

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM İHTİYACI OLAN COVID-19 HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI
PREVELANSININ SAPTANMASI, ÖZELLİKLERİNİN VE LABORATUAR PARAMETRELERİ İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Oğuz
TEZ DANIŞMANI
Pof. Dr. Alper Yosunkaya

KONYA, 2022

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM İHTİYACI OLAN COVID-19 HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI
PREVELANSININ SAPTANMASI, ÖZELLİKLERİNİN VE LABORATUAR PARAMETRELERİ İLE OLAN
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Oğuz

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alper Yosunkaya

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Prof. Dr. Aybars TAVLAN, Prof. Dr. Atilla EROL, Prof. Dr. Ahmet TOPAL, Prof. Dr. Alper KILIÇASLAN, Doç. Dr. Gamze ŞARKILAR, Doç. Dr. Funda GÖK, Doç. Dr. Şule ARICAN, Dr. Öğretim Üyesi Gülçin BÜYÜKBEZİRCİ, Dr. Öğretim Üyesi Resul YILMAZ'a; tez çalışma ve yazım süresi boyunca katkılarından dolayı Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA'ya; asistanlık süresince hep yanımda olan başta Dr. Ömer KEKLİCEK, Dr. Mustafa KOYUNCU ve Dr. Yasin ÜYEL olmak üzere asistan arkadaşlarıma;herzaman destekçim olan hayat arkadaşıma; hayatımın anlamları evlatlarıma; beni bugünlere getiren anne ve babama teşekkür ederim.

Ağustos 2022

Dr. AhmetOĞUZ

ÖZET

Amaç: Yaptığımız çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarının akut böbrek hasarı (ABH) prevalansını, KDIGO sınıflmasına göre evrelemesini, CRRT gereksinimini, evrelere göre mortalite oranlarını, özelliklerinin belirlenmesini ve laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamız 2019 Mart- 2020 Aralık ayları arasında COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatmış hastaların retrospektif, tek merkezli bir çalışma olarak yapıldı. Çalışmamıza 18 yaşın üstünde, son dönem böbrek yetmezliği ve renal transplantasyon öyküsü olmayan hastalar dahil edildi. Hastalar geriye doğru taranarak demografik verileri, komorbiditeleri, CRRT alma durumu, laboratuvar verileri tarandı ve kaydedildi. Kreatinin değerlerine göre KDIGO evrelemesi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızın toplam süresi boyunca 266 hasta değerlendirildi, 33 hasta son dönem böbrek yetmezliği olması ve 4 hasta da renal transplantasyon yapılan hasta olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. 229 hasta çalışmaya dahil edildi. ABH gelişme prevalansı %56,3 olarak bulundu. ABH gelişenlerin %62,3'ü erkekti. Yaş ortalaması 68'di. KDIGO evlemesine göre %19,4 evre 1, %27,9 evre 2, %52,7 evre 3 olarak bulundu. Evre arttıkça mortalite oranı arttı. ABH gelişen grupla gelişmeyen grup mortalite oranları arasında anlamlı fark olduğu bulundu. ABH gelişenlerde CRRT alanların oranı %38,8 olarak tespit edildi ve mortalitesi %96'ydı. Laboratuvar değerlerinden ABH gelişenlerde giriş kreatinin, d-dimer, ferritin, AST değerleri yüksek, lenfosit yüzdesinin düşük olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında ABH çok sık görüldüğü ve mortalite ile direkt ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Bazal kreatinin, d-dimer, ferritin, AST ve lenfosit yüzdesi değerinin ABH gelişmesini tahmin edebileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek hasarı, yoğun bakım ünitesi, COVID-19, laboratuvar parametreleri, KDIGO

SUMMARY

Objective: In our study, we aimed to evaluate the prevalence of acute kidney injury (AKI), staging according to KDIGO classification, the need for CRRT, mortality rates according to stages, determination of its characteristics and its relationship with laboratory parameters in COVID-19 patients hospitalized in the intensive care unit.

Methods: Our study was conducted as a retrospective, single-center study of patients hospitalized in the COVID-19 Intensive Care Unit (ICU) between March 2019 and December 2020. Patients over 18 years of age, without end-stage renal disease and renal transplantation history were included in our study. Patients were scanned backwards and their demographic data, comorbidities, CRRT status, laboratory data were scanned and recorded. KDIGO staging was performed according to creatinine values.

Findings: During the total period of our study, 266 patients were evaluated, 33 patients were excluded from the study because they had end-stage renal disease and 4 patients were patients who had undergone renal transplantation. 229 patients were included in the study. The prevalence of AKI development was found to be 56.3%. 62.3% of those who developed AKI were male. The average age was 68. According to KDIGO marriage, it was found as 19.4% stage 1, 27.9% stage 2, 52.7% stage 3. As the stage increased, the mortality rate increased. It was found that there was a significant difference between the mortality rates of the group that developed AKI and the group that did not. The proportion of those who developed AKI who received CRRT was 38.8%, and the mortality was 96%. It was found statistically significant that entry creatinine, d-dimer, ferritin, AST values were high and lymphocyte percentage was low in those who developed AKI from laboratory values.

Conclusion: In our study, it was determined that AKI was observed very frequently in COVID-19 patients hospitalized in the intensive care unit and was directly related to mortality. It was determined that basal creatinine, d-dimer, ferritin, AST and lymphocyte percentage values could predict the development of AKI.

Keywords: Acute kidney injury, intensive care unit, COVID-19, laboratory parameters, KDIGO

KISALTMALAR

ABHAkut böbrek hasarı

ACE-2	Anjiotensin dönüştürücü enzim-2
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADQI	AcuteDiseaseQualityInitiative
ALT	Alaninaminotransferaz
aPTT	Aktive parsiyeltromboplastin zamanı
ARB	Anjiotensin reseptör blokleri
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AUC	<i>Areaunderthecurve</i> -Eğri altında kalan alan
AST	Aspartataminotransferaz

bat-SL-CoV ZC45 Yarasa SARS benzeri koronavirüs

BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre nitrojeni
CD4	Yardımcı T hücre
CD8	Sitotoksik T hücre
CK	Kreatinkinaz
COVID-19	Coronavirusdisease 2019
Cr	Kreatinin
CRP	C reaktif protein
CRRT	Sürekli renalreplasman tedavisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E protein	Envelope zarf protein
FiO₂	İnspire edilen oksijen fraksiyonu
GFR	Glomerülerfiltrasyon hızı
HE	Hemaglutininesteraz
IFN alfa	Interferon alfa
IFN beta	Interferon beta
IL-1 beta	Interlökin-1 beta
IL-6	Interlökin-6
KAH	Koroner arter hastalığı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
kb	kilobaz
KDIGO	KidneyDisease: Improving Global Outcomes
LDH	Laktatdehidrogenaz
M protein	Membran proteini
Mas-R	Mas reseptörü

mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MDRD	Modification of Diet in RenalDisease
MERS-CoV	Ortadoğu solunum sıkıntısı sendromu koronavirüsü
NF-kB	Nükeer faktör kappa B
N protein	Nükleokapsid proteini
NSP	Yapısal olmayan protein
ORF	Open readingframes
PaO₂	Parsiyelarteryel oksijen basıncı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PTE	Pulmonertromboemboli
R₀	Basic reproductionnumber
RAAS	Renin anjiotensinaldosteron sistemi
RNA	Ribonükleik asit
RNP	Ribonükleoprotein
ROC	Receiver-operatingcharacteristic
RRT	Renalreplasman tedavisi
RT-PCR	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
S protein	Spike-çıkıntı protein
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüsü
SOFA	<i>Sequantial Organ FailureAssessment</i> -Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi
TMPRSS2	Tip 2 transmembran serin proteaz 2
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
TLR	Toollike reseptör
TNF-alfa	Tümör nekroz faktör alfa

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
KISALTMALAR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR	vii
ŞEKİL VE GRAFİKLER	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Koronavirüsler	2
2.2 Covid-19	5
2.3 Laboratuvar Bulguları	17
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1 Çalışma tasarımı, dizaynı ve etik kurul onayı	22
3.2 Çalışma popülasyonu.....	22
3.3 Verilerin toplanması	22
3.4 Akut böbrek hasarının sınıflaması, laboratuvar verilerinin kıyaslaması ve komorbiditenin değerlendirilmesi	22
3.5 Çalışmadan beklenen sonuçlar	24
3.6 İstatistiksel analiz	24
4.BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇ	43

KAYNAKLAR	45
------------------------	-----------

TABLolar

Tablo 1: İNSAN KORONAVİRÜSLERİNİN SINIFLANDIRMASI	5
Tablo 2: COVID-19 seyrinde böbrek hasarının ana belirtileri	15
Tablo 3: COVID-19 seyrinde böbrek hasarının ana belirtileri	16
Tablo 4: KDIGO-2012 SINIFLAMASI	23
Tablo 5: Tahmini bazal serum kreatinin değerleri	23
Tablo 6: Apache II skorlaması	25
Tablo 7: ABH GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ, YATIŞ SÜRELERİ, APACHE II SKORLARI, MORTALİTE E KOMORBİTELERİ	29
Tablo 8: ÇALIŞMAMIZDA ABH GELİŞEN HASTALARIN KDIGO EVRELEMESİNE GÖRE MORTALİTE ORANLARI	30
Tablo 9: LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI	33
Tablo 10: ABH İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ	35
Tablo 11: CRRT başlama endikasyonları	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Şekil 1: Koronavirüslerin Sınıflandırması Ve Türlerin Dağılımı.	2
Şekil 2: Koronavirüslerin Şematik Yapısı, Yapısal Ve Yapısal Olmayan Proteinler.....	3
Şekil 3: Sars-Cov-2'nin Yaşam Döngüsü	4
Şekil 4: SARS- CoV-2'nin Akut Böbrek Hasarı Mekanizması	13
Şekil 5: SARS- CoV-2 enfeksiyonunda RAAS aktivasyonu ve ACE-2'nin rolü	14
Şekil 6: SARS-CoV-2'nin renal hasar mekanizmaları.....	14
Şekil 7: COVID-19'un değişik evrelerinde böbrek hasarı mekanizmaları.....	15
Şekil 8 : Ferroptozis	18
Şekil 9: COVID-19 ve demir metabolizmasına etkisi.....	18
Şekil 10: D-Dimer oluşumu	19
Şekil 11: COVID-19'da pıhtılaşma sistemi ve enflamasyon	19
Şekil 12: D-Dimer'in COVID-19 hastalarında etkisi.....	20

Şekil 13: ÇALIŞMAMIZIN AKIŞ ŞEMASI.....	26
Şekil 14: ABH VE CRRT İHTİYACI	27
Şekil 15: YBÜ'DE ABH GELİŞME SÜRE KAPLAN MEİER EĞRİSİ	27
Şekil 16: ABH OLAN VE OLMAYAN HASTALAR İÇİN KAPLAN-MEİER SAĞKALIM EĞRİLERİ	29
Şekil 17: ABH GELİŞEN HASTALARIN TOPLAM VE EVRELERE GÖRE MORTALİTESİNİN GRAFİKSEL OLARAK BETİMLENMESİ	30
Şekil 18: KDIGO EVRELEMESİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ HASTALAR İÇİN KAPLAN-MEİER SAĞKALIM EĞRİLERİ	31
Şekil 19: LABORATUVAR VERİLERİNİN ROC (RECEİVER OPERATING CHARACTERİSTİC) EĞRİSİ.....	33

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), önemli morbidite ve mortalite ile dünya çapında milyonlarca kişiyi etkiledi. 16 Ağustos 2022 itibarı ile 595 milyona yakın vaka bildirilmiş olup 6,4 milyon üzerinde ölüm sayısı ile dünya çapında ciddi bir salgın haline gelmiştir (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data, n.d.). Aynı tarih itibarı ile Türkiye’de bildirilen vaka sayısı 16 milyonun üzerinde iken 100 binin üzerinde ölüm rapor edilmiştir. COVID-19 ile enfekte kişilerde klinik %81 oranında hafif seyir gösterirken, %14’ü ağır seyretmekte ve %5’i yoğun bakım ihtiyacı duymaktadır(Chivukula et al., 2021; Grasselli et al.,2020a).Fakat bu oranlar bölgelere, etkenin varyantlarına ve demografik verilere göre değişebilmektedir. Yoğun bakım gereksinimi büyük çoğunlukla COVID-19 pnömonisi sonucu akut solunum yetmezliğine bağlı olup mortalite, hastanın yaşı ve komorbiditesi ile ilişkili olarak birçok faktörle değişmektedir (Chivukula et al., 2021; Grasselli et al., 2020). Bu faktörlerden bir tanesi de akut böbrek hasarısıdır.

COVID-19 öncelikle bir solunum yolu hastalığı olmasına rağmen, ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV-2) ile vücudun hemen hemen bütün organları da hedef organlar arasında olabilir. Bazal böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak, akut böbrek hasarı, COVID-19’un yaygın rastlanan bir komplikasyondur. COVID-19 hastalarında akciğerlerden sonra en sık etkilenen organın böbrekler olduğu ve ağır vakaların yaklaşık %38’inde ABH geliştiği rapor edilmiştir (Y. Tang et al., 2020). Akut böbrek hasarı ölüm ve ciddi COVID-19 enfeksiyonunun bir göstergesi olarak da tespit edilmiştir (Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, van der Endt VHW, Milders J, van der Willik EM, et al.. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* (2020) 13:550–63.). Ancak literatür incelendiğinde çok farklı ABH insidansı bildirilmektedir. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerinin ABH için farklı uygulamaları, özellikle eksik bazal kreatinini tahmin etmek ve idrar çıkışını işlemek için farklı yöntemler, tahmin edilen insidansda önemli farklılıklara neden olabilir ve bunlar çalışmalar arasındaki tutarsızlıklara katkıda bulunabilir.

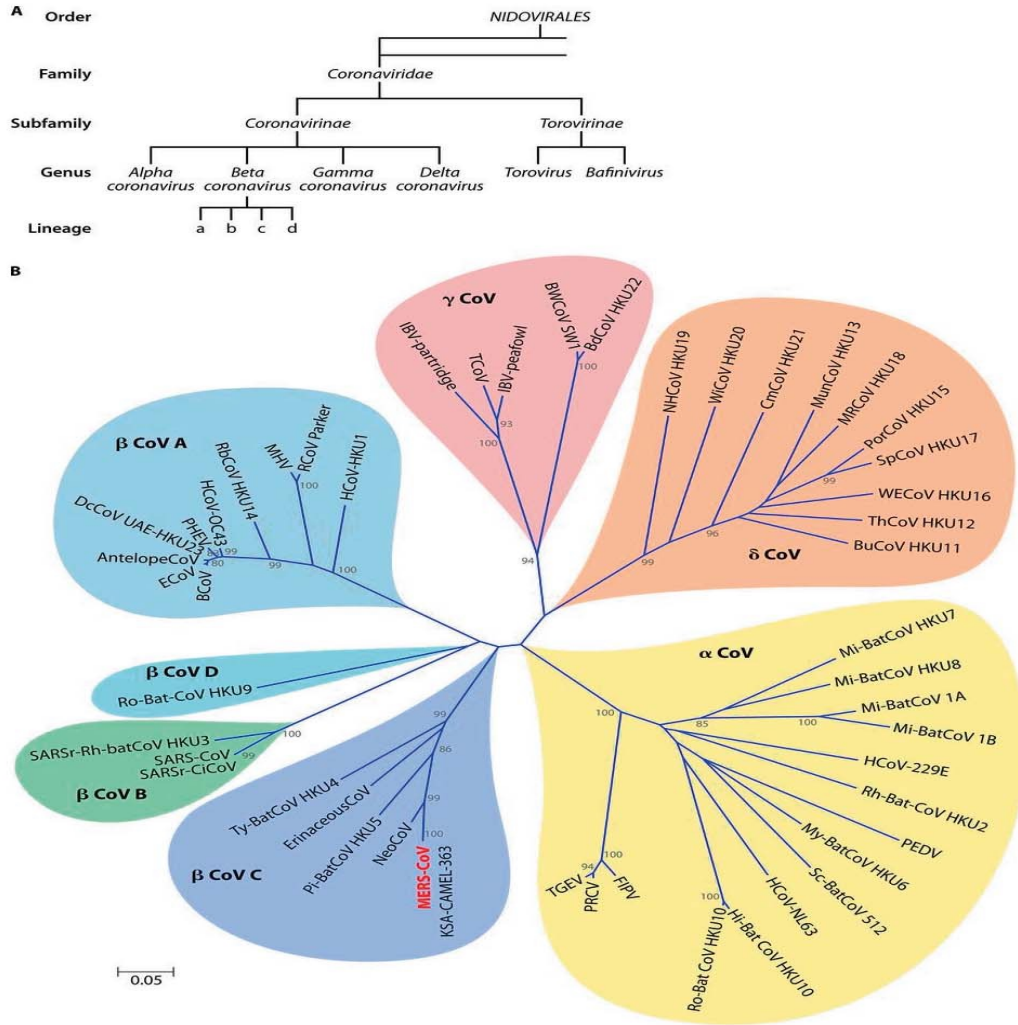
Böbreklerin sık etkilenmesinin sebebi birden fazla predispozan faktörünün olmasına bağlıdır ve bu faktörler; SARS-CoV-2’nin tübül hücrelerinde yaptığı hasar, salınan inflamatuvar mediyatörlerin böbrek vasküler endotelinde yaptığı disfonksiyon, hipoksi ve kullanılan medikal tedavilerin verdiği hasarla ilişkilendirilmiştir (Gagliardi et al., 2020; D. Wang et al., 2020). Vakaların çoğunda, COVID-19 ile ilişkili ABH’ı hafif ila orta şiddette olmakla birlikte serum kreatininindeki küçük biyokimyasal değişikliklerden böbrek replasman tedavisi (RRT) gereksinimine kadar değişen şiddette görülebilmektedir (Legrand et al., 2021).

Akut böbrek hasarının kötü prognoz ve mortalite ile doğrudan ilişkili olması nedeni ile hastane yatışı sırasında renal disfonksiyonun öngürülmesi ve hızla müdahale edilmesi gerekmektedir (Guan et al., 2020a). Aynı zamanda COVID-19’a ikincil ABH için spesifik bir tedavi seçeneği de mevcut değildir. Bu nedenle potansiyel kısa ve uzun vadeli etkilerini ışığında, hem küresel hem de yerel olarak COVID-19 hastalarında tüm ABH evrelerinin epidemiyolojisini anlamak, potansiyel risk faktörlerini belirlemek ve akut böbrek hasarı gelişmeden önce tahmin edebilmek oldukça önemlidir. Aynı zamanda bu veriler pandeminin sonraki aşamalarında kaynak tahsisi, klinik yönetim ve araştırma planlaması ile ilgili olarak anlamlı bilgiler de sağlayabilecektir. Biz de çalışmamızda yoğun bakımımıza kabul ettiğimiz hastalarda ABH ve evrelerinin insidansını, özelliklerini, risk faktörlerini, mortalite oranını ve laboratuvar testleriyle olan ilişkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, Nidovirales takımında yer alan Coronaviridae ailesinden alfa-coronavirus, beta-coronavirus, delta-coronavirus ve gama-coronavirus'u içeren Orthocoronavirinae alt ailesine üyedir (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current Status and Future Perspectives | Elsevier Enhanced Reader, n.d.). Alfa coronavirus, beta coronavirus, delta coronavirus ve gama coronavirus olarak dört cinse ayrılır. Alfa ve beta koronavirüsler memelileri enfekte ederken, delta coronavirus ve gama coronavirusler kuşlar ve domuzları enfekte eder (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current Status and Future Perspectives |



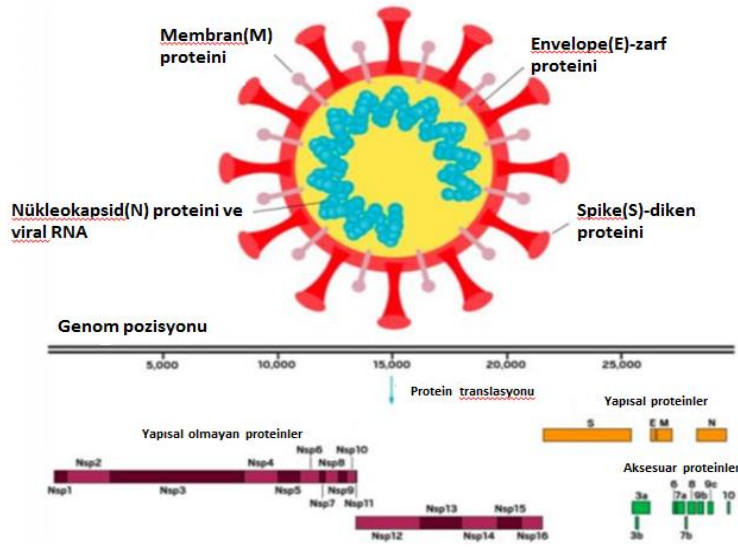
Elsevier Enhanced Reader, n.d.). (Şekil 1)

Koronavirüsler 90-120 nm çapında zarflı, tek zincirli RNA genomuna sahip küresel yapıda bir virüs ailesidir. Elektron mikroskopide, dış yüzeyinde bulunan glikoprotein yapıda çıkıntılardan dolayı Latince ‘taç’ ya da ‘ışık halkası’ anlamına gelen korona adı verilmiştir(Y. Zhou et al., 2019)

Koronavirüsler, RNA virüsleri içinde en büyük genomu sahiptir. Büyüklüğü 26kb-32kb arasında değişen pozitif polariteli bir yapıya sahiptir. Genomunun büyük olması, replikasyon esnasında konak hücreye daha az bağımlı olmasını sağlar. Replikasyon gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epitelinde daha fazla gerçekleşmektedir(Zhou et al., 2019).

İnsanı enfekte eden yedi koronavirüs alt tipi arasında alfa koronavirüsler asemptomatik ya da hafif semptomatik, beta koronavirüsler ise ölümlü sonuçlanabilen hastalıklara yol açabilmektedir(Y. Zhou et al., 2019)

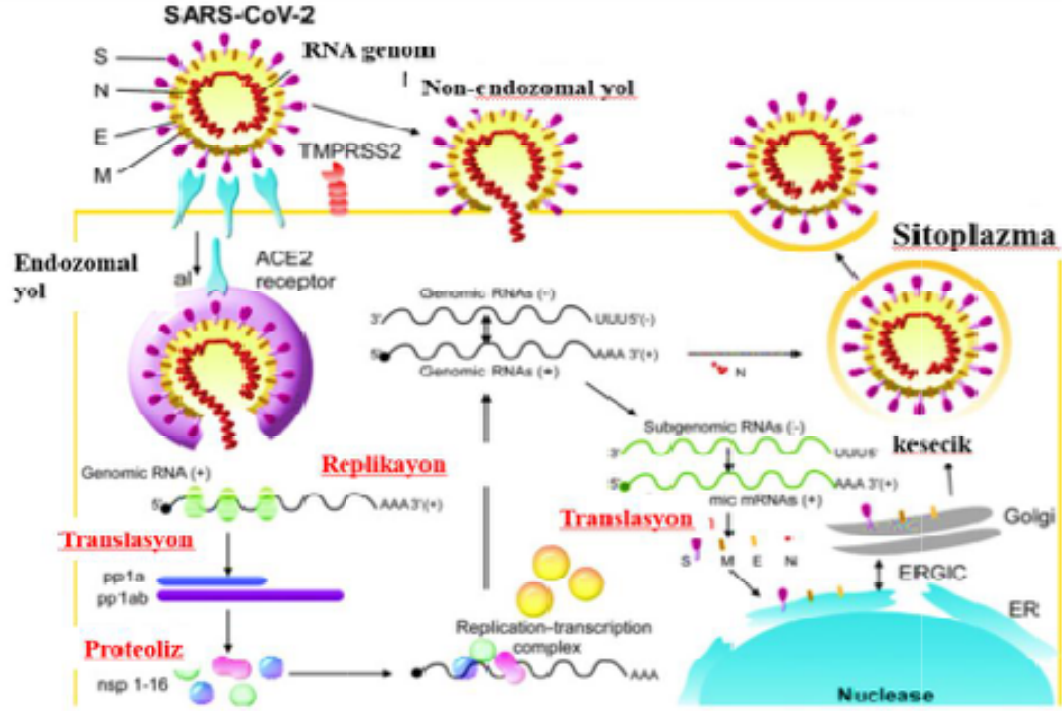
Koronavirüs RNA’sı tarafından kodlanan ORF-1a(Open readingframes) ve ORF-1b bölgeleri tarafından yapısal olmayan 16 adet protein(nsp1-nsp16) kodlanır. Genomun geri kalan diğer ORF kısımlarından ise membran(M), spike(S), envelope(E) ve nükleokapsid(N) olmak üzere yapısal dört adet protein kodlanır. Bununla birlikte farklı koronavirüslerde bu yapısal proteinlerden başka virüse özgü hemagglutininesteraz(HE), 3a,3b,4a,4b gibi proteinler de kodlanır.(Song et al., 2019) Zarf ve nükleokapsid proteinini tüm virionlarda bulunur fakat HE proteinini yalnızca beta koronavirüslerde bulunur(Lissenberg et al., 2005),(Şekil 2),(Şekil3).



Sproteini:

Glikoprotein yapıdaki S proteini, S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birimden oluşur. S1 alt birimi ile S proteininin reseptör bağlanma alanını oluştururken, S2 alt birimi spike proteininin sap kısmını oluşturur. S glikoproteini virüsün enfeksiyonunda anahtar rol oynayan bir proteazdır. Diğer virüslerde olduğu gibi koronavirüslerde de reseptöre bağlanma ve membran füzyonu yaşam döngüsünün temelidir. S proteini konak ve

doku seçiminde de önemli rol oynar. Antiviralpeptit ve nötralizan antikorların ana hedefi bu proteindir(Cheng et al., 2007).Virüsün yaşam döngüsü S protein ve ACE2 reseptör bağlanması ile başlar (Şekil 3).



M proteini:

Viral zarfın şekillenmesinde rol oynar ve yapısal proteinler içinde en fazla bulunandır. Virüsün hücre içi denge sağlamasında ve virüs salınımında önemli rol oynar. TLR(Toollike reseptör) bağımlı mekanizma ile IFN-beta(İnterferon beta) yolağının aktive olmasında rol oynar. Konağın virüse duyarlı hale gelmesi de bu protein sayesinde(Schoeman&Fielding, 2019)

E proteini:

Yapısal proteinler arasında en küçük olanıdır. Replikasyon esnasında, enfekte hücreye eksprese edilir fakat virion zarfına az bir kısmı dahil olur, proteinin büyük kısmı intraselüler alanda bulunur. Tomurcuklanma, matürasyon ve virüs parçacıklarının bir araya gelmesinde (assembly) görev alır. Bu proteinin eksik olduğu rekombinantkoronavirüslerde viral yük daha düşüktür ve virüs olgunlaşması, yeni virüs oluşumu yetersizdir. Bu da E proteinin virüs olgunlaşması ve çoğalmasındaki önemini gösterir(Schoeman&Fielding, 2019).

ŞEKİL 3: SARS-COV-2'NİN YAŞAM DÖNGÜSÜ

N proteini:

Enfekte hücrede en fazla bulunan proteindir. Birincil görevi viral genom RNA'sını ribonükleoprotein(RNP) kompleksi adı verilen kapsid içine paketlemektir. Virüsün kendi kendine tomurcuklanmasında esas rolü bu olay sağlar. RNP kompleksi, replikasyon işleminde RNA bağımlı RNA polimeraz kompleksinin oluşmasında esas rol oynar. Ayrıca N proteini hücresel immün yanıtı modüle ederek, virüsün immün sistem tarafından yok edilmesini önler(Chang et al., 2014; Schoeman&Fielding, 2019). N proteini; gen diziliminde çok az varyasyon göstermekte olup, genetik olarak stabil bir proteindir ve bu özelliği sayesinde virüse karşı geliştirilebilecek ilaçlar için iyi bir hedef olabilir. N proteininin birçok konak hücre proteini (B23 fosfoprotein, Smad3, kemokin Cxcl16, piruvatkinaz vb.) ile etkileşimi olduğu gösterilmiş olup; bu etkileşimi hedefleyen antiviral ajanların geliştirilmesi için ve bu yönde araştırma yapılması açısından önemlidir(Chang et al., 2014).

Koronavirüsler, rinovirüslerden sonra en sık soğuk algınlığı etkeni olup, dünya genelinde %10-30 oranında rastlanmaktadır. Son zamanlara kadar koronavirüslerin soğuk algınlığından daha ciddi hastalık tablolarına yol açma ihtimalinin nadir olduğu düşünülürdü. Koronavirüs ilk defa 1937'de izole edilmiş olup, ilk defa 1960'lı yıllarda soğuk algınlığı olan birinden kültürü yapılmıştır(Q. Li et al., 2020). İnsanı enfekte ettiği bilinen 7 adet koronavirüsvardır(Tablo1), (Y. C. Liu et al., 2020).HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 hafif solunum yolu enfeksiyonu yapan patojenitesi düşük virüslerdir. SARS-CoV(Severe acuterespiratorysyndrome), MERS-CoV(Middle East respiratorysyndrome), SARS-CoV-2 çok ciddi ve mortal olabilen solunum yolu enfeksiyonuna yol açabilen alt tiplerdir (2019 NovelCoronavirus (2019-NCoV) Update: UncoatingtheVirus, n.d.)

İsim	Keşif tarihi	Grup	Hücresele reseptör	Doğal konak	Ara konak	Solunum semptomu
HCoV-229E	1966	α	Amino peptidase-N (CD-13)	Yarasa	Deve giller	Hafif
HCoV-OC43	1967	β -A	9-O-Asetil sialic asit (SA)	Kemirgenler	Sığırlar	Hafif
SARS-CoV	2003	β -B	ACE-2	Yarasa	Maskeli palmiye misk kedileri	Şiddetli akut
HCoV-NL63	2004	α	ACE-2	Yarasa	Bilinmiyor	Hafif
HCoV-HKU1	2005	β -A	9-O-Asetil sialic asit (SA)	Kemirgenler	Bilinmiyor	Hafif
MERS-CoV	2012	β -C	DPP-4	Yarasa	Tek hörgüçlü deve	Şiddetli akut

TABLO 1: İNSAN KORONAVİRÜSLERİNİN SINIFLANDIRMASI

2.2 Covid-19

12 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde; sebebi bilinmeyen fakat deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarı ile ilişkili olduğu düşünülen akut solunum yolu enfeksiyonlarında artış olduğu tespit edilmiştir. 7 Ocak 2020'de genom sekanslama yöntemi kullanılarak pnömoninin etkeninin yeni bir koronavirüs olduğu tespit edilmiştir(CoronavirusDisease 2019 (COVID-19): CurrentStatusandFuturePerspectives | ElsevierEnhanced Reader, n.d.).

Dünya genelinde çok hızlı yayılan COVID-19 Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından pandemiolarak ilan edilmiştir(*DSÖ Coronavirüsü (COVID-19) Panosu | WHO Coronavirüs (COVID-19) Aşılama Verileri Ile Pano*, n.d.).

Son iki dekatta 2 adet koronavirüs salgını yaşanmıştır. 2002-2003 SARS-CoV virüsünün neden olduğu fatalitesi yaklaşık %11 olan Severe AcuteRespiratorySyndrom (SARS) salgını gerçekleşmiştir. Daha sonra 2012-2019 yılları arasında fatalitesi yaklaşık %35 civarı olan (2502 vakanın 861'i ölümle sonuçlanmıştır) MERS-CoV virüsünün neden olduğu Middle East RespiratorySyndrome (MERS) salgını gerçekleşmiştir. Her iki viralpnömoni salgınına neden olan SARS-CoV ve MERS-CoV tıpkı SARS-CoV-2 gibi betakoronavirüs ailesinde yer almaktadır(H. Li, Liu, Yu, et al., 2020)

Yapılan genetik sekanslama çalışmalarında SARS-CoV-2'nin; SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %51 oranında benzer olduğu saptanmış olup; yarasa kökenli SARS benzeri koronavirüs (bat-SL-CoV ZC45) ile %89 oranında benzer olduğu gösterilmiştir. Bu verilere dayanarak; SARS-CoV-2'nin rezervuarının yarasalar olduğu görülmüştür fakat ara konağın ne olduğu henüz bilinmemektedir(Park, 2020).

2.2.1 Epidemiyoloji

21 Ocak 2022 itibarı ile toplam 340.543.962 onaylanmış vaka sayısı ve 5.570.163 ölüm sayısı bildirilmiştir. Avrupa 126.839.021 vaka sayısı ile en çok vakanın görüldüğü ve 1.735.102 ölüm sayısı ile Amerika'dan sonra ikinci sırada yer alır. Amerika 124.883.979 vaka sayısı ile ikinci sırada yer alırken 2.460.897 ölüm sayısı ile ilk sırada yer alır (*DSÖ Coronavirüsü (COVID-19) Panosu | WHO Coronavirüs (COVID-19) Aşılama Verileri Ile Pano*, n.d.) Aynı tarih itibarı ile Türkiye'deki vaka sayısı 10.666.372 ve ölüm sayısı 85.2532'tür (*COVID-19 Türkiye Web Portalı*, n.d.).

Tüm yaş gruplarından COVID-19 bildirimi yapılmasına rağmen 30 yaş ve üzeri en çok etkilenen yaş gurubudur ve yaş ilerledikçe hastalığın seyri daha kötü ve daha mortaldır(Bulut & Kato, 2020) (Z. Wu&McGoogan, 2020a). Çocuklar ve gençlerde enfeksiyon oranı çok daha düşüktür (%0,04-%0,8) ve genellikle asemptomatik seyreder (Bulut & Kato, 2020), (Dong et al., 2020).

Kadın ve erkek vaka sayıları benzer saptanmıştır (Hua et al., 2020) Fakat mortalitenin erkeklerde daha fazla olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir ((PDF) *COVID-19: Cinsiyet Bağlamında Değerlendirme | COVID-19: Evaluation in theContext of Gender*, n.d.).

2.2.2 Bulaşma

İlk olarak solunum yolları sekresyonlarından izole edilen SARS-CoV-2 viral RNA'sı, sonrasında nazofaringealsürüntüde, idrarda, serumda, dışkıda ve tükürkte de tespit edilmiştir(Park, 2020). Virüs damlacık yolu ile bulaşmaktadır fakat kontamine yüzeylere temas ile de bulaşabilmektedir(H. Li, Liu, Yu, et al., 2020).

Kanda ve gaitada da virüs tespit edilmiş olup DSÖ bu yolla bulaşın ihmal edilebileceğini belirtmiştir(*COVID-19: Epidemiology, Virology, andPrevention -UpToDate*, n.d.). Testiküler ve semen örneklerden yapılan analizlerde viral RNA tespit edilmemiş olup cinsel yolla bulaşmanın olmadığı öne sürülmüştür(A. Tang et al., 2020)

Koronavirüsler dış ortamda uzun süre canlı kalamazlar. Sıcaklık, nem, kontamine yüzeyin dokusu gibi değişken birçok faktörle bu süre değişebilir(Bilgiler et al., n.d.). Öksürme ile yaklaşık 3000 damlacık ortama

salınır ve bu damlacıklar aktif ve enfeksiyöz olarak ortalama 3 saat kadar ortamda kaldığı tahmin edilmektedir. İnsandan insana bulaş kontamine yüzeyle temas veya 2 metreden yakın mesafede damlacık yolu ile gerçekleşmektedir. Koronavirüsün plastik ve metal yüzeylerde yaklaşık 3 gün canlı ve enfeksiyon yapabilecek kadar aktif kaldığı gösterilmiştir(Hammett, 2020).

Semptom göstermeyen veya presemptomatik kişilerin virüsü taşıyabildikleri ve bulaş kaynağı olabilecekleri tespit edilmiştir. Presemptomatik kişiler semptomlar başlamadan yaklaşık 1-3 gün önce bulaştırıcı olurlar(Wei et al., 2020). Yapılan bir çalışmada asemptomatik kişilerin %13'e yakın bir oranda bulaştırma oranı olduğu saptanmıştır(Du et al., 2020).

Semptomların ortaya çıktığı dönemde viral yükün maksimum olduğu, ardından gelen 7-14 gün içinde hızla düştüğü gösterilmiştir. Viral yükün hastalığın ağır seyrettiği kişilerde, asemptomatik veya hafif semptomatik kişilere göre 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir. 14. günden sonra, nadir de olsa hastalığı ağır geçiren kişilerde viral atılımın nazofaringealsürüntü ve dışkı örneklerinde devam ettiği belirlenmiştir(Bilgiler et al., n.d.).

Bulaşmada R_0 değeri önemli bir faktördür. R_0 :Basic reproductionnumber; hastalığın bulaştırma katsayısıdır. Hastanın bulaştırıcı olduğu dönemde hastalığı kaç kişiye bulaştıracakını gösteren değerdir. Bu değer 1'den ne kadar büyükse salgının yayılma potansiyeli o denli fazladır (Bulut & Kato, 2020). 12 adet çalışma ile yapılan bir meta-analizde SARS-CoV-2'nin R_0 değerinin 1.44-6.49 arasında değişebildiği gösterilmiştir(Y. Liu, Gayle, et al., 2020). Türkiye'de yapılan çalışmalarda salgın başında R_0 değeri 9,6 ve 45. gününde 1,3 olarak bulunmuştur (Bulut & Kato, 2020). R_0 değerinin salgın döneminde aralıklı olarak hesaplanması salgının takip ve kontrolünde önemlidir (Bulut & Kato, 2020).

2.2.3Fatalite hızı

Belirli bir dönemde belirli bir hastalığa yakalananların ölüm oranıdır. Vaka fatalite hızı, salgında alınacak önlemlerin kapsamını, taramaların etkinliğini, tedavinin faydalarını ölçmek için kullanılır.

Vaka fatalite hızı; yapılan test sayısı ve asemptomatik vakaların saptanabilmesi ile ilişkili olup ayrıca komorbid hastaların ve yaşlı nüfusun oranından da etkilenir. Gerçek oranlara daha yakın bir vaka fatalite hızı elde etmek için; asemptomatik kişileri gözden kaçırmamak maksadı ile daha fazla test yapılmalıdır (He et al., 2020)

Türkiye'de vaka fatalite hızı %2 olup, Amerika ve Avrupa ortalamasının altındadır (Hammett, 2020). Bu oranın düşük olma sebebi; yaşlı nüfusun daha az olmasından kaynaklanabileceği gibi yapılan test sayısı ile de ilişkili olabilir.

2.2.4Mortalite ve prognoz

Prognozu etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Erkek cinsiyet, 65 yaş üstü olmak ve sigara içicisi olmak hastalığın kritik ya da ölümcül duruma dönüşme riskini arttırdığı bulunmuştur. Hipertansiyon, diyabetesmellitus, kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalığı gibi komorbiditelerin de COVID-19'un prognozunu etkilediği bulunmuştur (Zheng et al., 2020). Gebelerde COVID-19 seyrinde herhangi bir mortalite artışı saptanmamış olup, yoğun bakım ihtiyacı ve fetal ölümler bildirilmiştir (J. Yang et al., 2021).

2.2.5 Patogenez

Virüsün konak hücredeki yaşam döngüsü 5 evreden oluşmaktadır. Bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınım.

SARS-CoV-2, S proteini aracılığı ile konak hücrenin ACE2 reseptörüne tutunur, ardından S proteini proteazlar tarafından konformasyonel değişikliğe uğratarak aktive edilir (Yuki et al., 2020). Diğer virüslerden farklı olarak koronavirüs S proteini birçok farklı proteaz tarafından aktive edilebilir (Zheng et al., 2020). Virüsün hücreye girişini tamamlaması için viral S proteinini parçalayarak virüs ve konak hücre zarının birleşmesine izin veren Tip 2 TMPRSS2 (Transmembran serin proteaz) proteazı kullanır (Hoffmann et al., 2020), (Şekil 3). Hücre içine giren virüsün RNA'sı sitoplazmaya salınır ve proteinazlarla küçük ürünlere bölünebilen viral replikaz proteinleri pp1a ve pp1b'ye çevrilir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile transkripsiyon yoluyla subgenomik mRNA kopyalanır. Bu subgenomik mRNA'lar nihayet viral yapısal proteinlere çevrilirler. N proteini pozitif sarmallı RNA ile birleşerek nükleoprotein kompleksi oluşturur. S, E, M proteinleri endoplazmik retikulum ve golgi aparatına girer. Yapısal proteinler ve nükleoprotein kompleksi birleştirilerek hücreden salınır (Bosch et al., 2003).

Virüsün kullandığı ACE-2 reseptörü en fazla akciğer, kalp, ileum, böbrek ve mesanede bulunur ve ekspresyon en çok buralarda gerçekleşir (X. Zou et al., 2020). Akciğerde tip-2 alveollarda ekspresyon edilen ACE-2 reseptörlerinin yaş, cinsiyet ve ırkla ilişkili bir farklılığı gösterilememiştir (M. Y. Li et al., 2020). ACE-2 inhibitör ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin ACE-2 reseptörlerini upregüle ederek virüse karşı duyarlılığı arttırabileceği varsayılmıştır (Mancia et al., 2020). Sigara kullanımının da inflamasyonla ACE-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak virüse duyarlılığı arttırabileceği düşünülmektedir (J. C. Smith et al., 2020). Erkeklerde mortalitenin fazla oluşunun ve şiddetli hastalık gelişiminin prostattan salınan androjenlerden kaynaklandığı düşünülür. Androjenler, S proteininin aktifleşmesi için kullanılan TMPRSS2'nin ekspresyonunu indükler (Hoffmann et al., 2020).

SARS-CoV-2, diğer solunum yolu virüsleri gibi T lenfositleri enfekte edip lenfopeniye sebep olabilir. Ayrıca immün sisteme yanıt olarak oluşan viral inflamatuvar cevap, lenfosit apoptozisini artırır (Mancia et al., 2020).

Viral replikasyonun hızlanması ile endotel-epitel bütünlüğü bozulur. SARS-CoV-2 epitel hücrelerinden başka kapiller endotel hücreleri de enfekte eder ve bu inflamatuvar yanıt nötrofil ve monosit akışını artırır. İnterstisyel inflamatuvar infiltrasyonlar ve ödem gelişimi sonucu oluşan endotelial hasar, alveolo-kapiller oksijen taşınması ve oksijen difüzyon kapasitesinde azalma ile sonuçlanır (Wiersinga et al., 2020).

2.2.6 Klinik bulgular

COVID-19 klinik bulguları değişkenlik göstermekle birlikte; asemptomatik enfeksiyondan, multiple organ disfonksiyonu, ARDS, sepsis şoka kadar ilerleyebilen bir tabloya neden olabilir (Fang et al., 2020).

Asemptomatik vakalar, COVID-19 hastalarının yaklaşık olarak %20'sini oluşturur. Semptomatik ve asemptomatik vakaların üst solunum yollarındaki viral yükün benzer olduğu; asemptomatik vakaların hastalık yayılımında primer kaynak olduğu belirtilmektedir (Kronbichler et al., 2020). Asemptomatik olsa da bu

vakaların yaklaşık %50'sinin akciğer tutulumu olduğu bilgisayarlı torakstomografi değerlendirmesinde tespit edilmiştir (Kronbichler et al., 2020),(L. Zou et al., 2020).

Karşılaşılan en sık semptom ve bulgular; yorgunluk(%81),tat almama(%71), ateş(%69,5),koku almama(%68), öksürük (%66), baş ağrısı(%66),miyalji ve artralji(%62), dispne(%14,5) ve boğaz ağrısı(%32)'dir. Daha nadir olarak gastrointestinal semptomlar(bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık) ve üst solunum yolu semptomları(burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık) görülebilir (L. Zou et al., 2020).

DSÖ'nün tanımlamasına göre COVID-19 pnömonisi şu şekilde sınıflandırılabilir.

- 1.Komplike olmamış hastalık: Kendini sınırlanmış üst solunum yolu enfeksiyon bulguları; ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji gibi pnömoni bulgularının eşlik etmediği olgular.
- 2.Hafif pnömoni: Klinik ve radyolojik olarak pnömoni bulgusu olup, oksijen desteği ihtiyacı olmayan (oda havasında oksijen saturasyonu>%90) olgular.
- 3.Ciddi pnömoni: Ateş ve solunumyolu bulgularına ilave olarak şu bulgulardan en az birinin olması; solunum sayısı> 30/dakika, kan oksijen saturasyonu<%90, nefes darlığı, PaO₂/FiO₂ <300, akciğer infiltrasyonunun %50'den fazla olması.
- 4.Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok, multiple organ disfonksiyonu olması.

Vakaların %81'ni hafif ve komplike olmamış hastalar, %14'nü ciddi hastalar, %5'ni kritik hastalar oluşturur(Z. Wu&McGoogan, 2020b).

2.2.6.1 Pulmoner tutulum

COVID-19 birçok sistemi etkilemesine rağmen ön planda akciğer tutulumu ile seyreder. Bu hastalar asemptomatik olabileceği gibi pnömoni bulguları ile de seyredebilir (Kronbichler et al., 2020). COVID-19' a bağlı pnömonininARDS ve solunum yetmezliği komplikasyonları bulunmaktadır (Y. Shi et al., 2020). Hastaneye yatan, COVID-19 pnömonisi olan hastalarının %12-%24 oranında mekanik ventilatör ihtiyacı olmaktadır (Richardson et al., 2020). Hastaların komorbiditelerine ve yaşlarına göre değişmekle birlikte invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı hastalık başlangıcından itibaren ortalama 14 gün sonra olmaktadır (F. Zhou et al., 2020a). İleri yaş ile doğru orantılı şekilde, mekanik ventilatör ile takipli hastaların mortalitesi artmaktadır. 5700 hastanın dahil edildiği bir çalışmada,invaziv mekanik ventilatördesteğindeki hastaların 18-65 yaş mortalitesi %76 iken, 65 yaş üstü %97 olarak bulunmuştur (Richardson et al., 2020).

Pnömoni tanısında birincil görüntüleme yöntemi yüksek duyarlılıklı bilgisayarlı tomografidir. Pnömoniyi saptamada toraksBT'nin %97 oranında duyarlı olduğu belirtilmektedir. COVID-19 pnömonisininintoraks BT incelemesinde bulgular; buzlu cam görünümü (%65), konsolidasyon (%50), hava bronkogramı (%47), interlobülerseptal kalınlaşma (%35), plevra komşuluğunda kalınlaşma (%32) şeklindedir ve bulgular sıklıkla periferik ve alt lob yerleşimlidir(L. Wang et al., 2020).

COVID-19 tanısı ile hospitalize olan hastaların yaklaşık %20'sinde ARDS gelişmektedir. ARDS, semptomların başlangıcından yaklaşık 8-10 gün sonra gelişebilmektedir(L. Wang, Wang, et al., 2020). COVID-19 ARDS'si patolojik olarak tipik diffüzalveolar hasar ile seyreder, ilerleyen dönemlerinde akciğerlerde fibrozis bulguları görülebilir (Gibson et al., 2020). Tipik ARDS'de nadiren görülen vasküler tutulum COVID-19'

bağlıARDS'de sıklıkla saptanmaktadır (Z. Ye et al., 2020). COVID-19 ARDS'si diğer nedenlerle gelişen ARDS'den daha kötü prognoza sahiptir. COVID-19'a bağlı gelişen ARDS mortalitesi %65-%94 arasında iken tipik ARDS'de %35-%40 arasındadır (C. Wu et al., 2020). ARDS hastalarında gelişen ekstrapulmoner komplikasyonlar da daha sık görülmekte olup doğrudan kötü prognoz ile ilişkilidir. Bunlar ABH, kardiyomiyopati, perikardit, perikardiyalefüzyon, aritmi gibi ciddi komplikasyonlar olabilmektedir (X. Yang et al., 2020a).

COVID-19 hastalık seyri sırasında immobilizasyon, koagülasyon aktivasyonu ve fibrinolizde baskılanma ve sistemik inflamatuvar yanıt gibi durumlar nedeni ile yaklaşık %15 oranında pulmonertromboemboli (PTE) görülebilmektedir (Liao et al., 2020). Bu oran influenza seyrinde görülen orandan (%3) oldukça yüksektir. Ayrıca COVID-19'a bağlı gelişen PTE'demortalite %45 civarında iken pandemikinfluenza seyrinde bu oran %4'tür (Liao et al., 2020). COVID-19'a bağlı PTE gelişenlerle gelişmeyen grup arasında ciddi D-dimer seviye farkı olduğu saptanmıştır. D-dimer yüksekliği pnömoni şiddetinin yanı sıra PTE riskini öngörebilen bir marker olarak değerlendirilebilir. PTE, yüksek mortalitesi ve kötü prognostik etkileri nedeni ile klinisyenlerin uyanık olması gereken ve gelişmesini önlemek amacı ile profilaksi yapılması gereken bir komplikasyondur (Liao et al., 2020).

2.2.6.2Ekstrapulmoner tutulum

COVID-19 primer olarak solunum sistemi patolojilerine yol açsa da akciğer dışı organ tutulumları da görülür. COVID-19 seyrinde izlenebilen ekstrapulmoner durumlar; trombotik komplikasyonlar, akut koroner sendrom, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu, aritmi, akut böbrek hasarı, hepatik hasar, gastrointestinal semptomlar, nörolojik ve dermatolojik komplikasyonlar şeklinde görülebilir. Bu komplikasyonlar akciğer tutulumu olmadan da ortaya çıkabilir (A. Gupta et al., 2020)

2.2.6.2.1 Kardiyak Tutulum

Kardiyak komplikasyonlar %9- %50 oranında görülebilmektedir. Tutulum mekanizmaları; direk viral hasar, hipoksemi, sistemik inflamatuvar cevap, endojenkatekolamin düzeyi artışı, perfüzyon bozukluğu ve ilaç ilişkili toksik durumlarla olabilir. En sık kalp yetmezliği (%23-%52) ardından sıra ile aritmi (%9-%16,7), akut kardiyak hasar (%8-%12) daha seyrek olarak da kardiyojenik şok ve akut miyokardit şeklinde ortaya çıkabilir (Lai et al., 2020). Kardiyak tutulumu olanların mekanik ventilatör ihtiyacının daha yüksek olduğu ve mortalite oranının kardiyak tutulum olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (F. Zhou et al., 2020a).

2.2.6.2.2 Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal bulgular yaklaşık %9-%26 arasında görülmektedir. En sık semptomlar; iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı olarak görülmektedir. Gastrikglandular hücreler, duodonalepitel, rektalepitel, endotelial hücreler ve ince barsak enterositlerinde bol miktarda bulunan ACE-2 reseptörleri gastrointestinal şikayetlerin oluşma nedenidir (Lai et al., 2020). SARS-CoV-2, solunum yolları materyalinde negatifleştikten sonra fekal materyalde hastalık başlangıcından itibaren 33 güne kadar saptanabilir ve hastalık seyri boyunca dışkı ile bulaş gerçekleşebilir (Yuki et al., 2020).

2.2.6.2.3 Hepatik Tutulum

COVID-19 seyri boyunca %16-%51 arasında karaciğer fonksiyon testleri olan alaninaminotransferaz (ALT) ve aspartataminotransferaz (AST) düzeylerinde artış olmaktadır. Bu artıştan virüsün karaciğer hücrelerine direk sitopatik etkili oluşu sorumlu tutulmaktadır(Lai et al., 2020). Ayrıca pnömoniden kaynaklanan hipoksi ve immün sistem kaynaklı inflamasyon da karaciğer hasarına katkıda bulunabilir(C. Zhang et al., 2020a).

2.2.6.2.4 Nörolojik Tutulum

Şiddetli seyreden SARS-CoV-2 enfeksiyonunda yaklaşık %36 oranında nörolojik bulguların olduğu belirtilmiştir (Wunsch, 2020). Nöromusküler hasarın iskelet kası ve sinir sisteminde bulunan ACE-2 reseptörleri ile ilişkili olduğu aynı zamanda diğer organ tutulumlarında olduğu gibi virüsün sitopatik etkisi, iskemik hasar ve inflamatuvar yanıtın da buna katkı sağlayabileceği belirtilmektedir. COVID-19'a bağlı nörolojik bulgu ve belirtiler 3 klinik şekilde görülebilir

- İskelet kas hasarı
- Periferik sinir sistemi bulguları; nevralji, tat ve koku duyusunda azalma
- Santral sinir sistemi bulguları; baş ağrısı, akut serebrovasküler hadise, bilinç bulanıklığı, nöbetve ensefelopati

Hastalık şiddeti ile nörolojik komplikasyon sıklığı arasında doğrusal orantı olduğu gösterilmiştir (Mao et al., 2020). COVID-19'a bağlı meningoensefalit ve Guillan-Barre sendromu da bildirilmiştir (Zhao et al., 2020)

2.2.6.2.5 Hematolojik Tutulum

COVID-19 hastalarında tromboembolik komplikasyonlar ve çeşitli laboratuvar anormallikleri görülebilmektedir. Lenfopeni ana laboratuvar bulgusu olup %70-%90 oranında görülmektedir ve yapılan çalışmalarda prognoza etkisi olduğu gösterilmiştir (A. Gupta et al., 2020). Trombositopeni de %5-%36 oranında görülür ve kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir(A. Gupta et al., 2020). Ayrıca nötrofili ve lökositoz da prognozu negatif etkiler fakat lenfopeniye göre daha az görülür (A. Gupta et al., 2020).

COVID-19 hastalarında koagülasyonbozuklukları da sık görülen komplikasyonlardandır. COVID-19'a bağlı pnömonisi olan hastaların %36'sında D-dimer düzeyinde, %6'sında aPTT'de (aktive parsiyeltromboplastin zamanı), %5'inde PT'de (protrombin zamanı) artış olduğu gösterilmiştir(H. Shi et al., 2020). Ağır hastalardatromboembolik komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Yoğun bakım hastalarında trombotik komplikasyonlar yaklaşık %36 oranında bildirilirken ve bunların %27'si venöztromboembolizm, yaklaşık %4'ü arteryeltrombotik olaylardır (Henry,de Oliveira, et al., 2020). Endotel hücrelerdeki ACE-2 reseptörüne bağlanan virüs bu hücrelerde hasar yaratabilir ve bu da venöztromboemboli ihtimalini artırır. Artmış inflamasyon ve buna bağlı salınan mediatörler de tromboemboli ihtimalini arttırabilmektedir. Bundan dolayı COVID-19 hastalarında tromboemboliproflaksisibüyük önem taşımaktadır (Terpos et al., 2020). Ciddi hastalarda antikoagulanproflaksiye rağmen %20-%22 oranında tromboembolik komplikasyonlar görülmektedir(A. Gupta et al., 2020). Tromboembolik hadiseler ve koagülasyonda bozukluk olması prognozu kötüleştiren faktörlerdendir (Lai et al., 2020).

2.2.6.2.6 Renal Tutulum

Böbrek disfonksiyonu şiddetli COVID-19 hastalarında sık görülmektedir. Klinik olarak ortaya çıkış şekilleri; proteinüri, hematüri, akut böbrek hasarı, elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz şeklinde olabilir. SARS-CoV-2, enfekte bir hastanın idrar örneğinden izole edilmiştir. Albüminüri ve hematüri olan COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda idrarda viral RNA izolasyonu, böbreklere potansiyel viralafiniteyi (tropizm) destekler (Naicker et al., 2020). COVID-19 hastalarının renal tübül hücrelerinde SARS-CoV-2'ye ait nükleokapsid proteinlerinin bulunması, virüsün insan böbrek hücrelerini de hedef aldığına kanıtlar (Y. M. Zhang & Zhang, 2020).

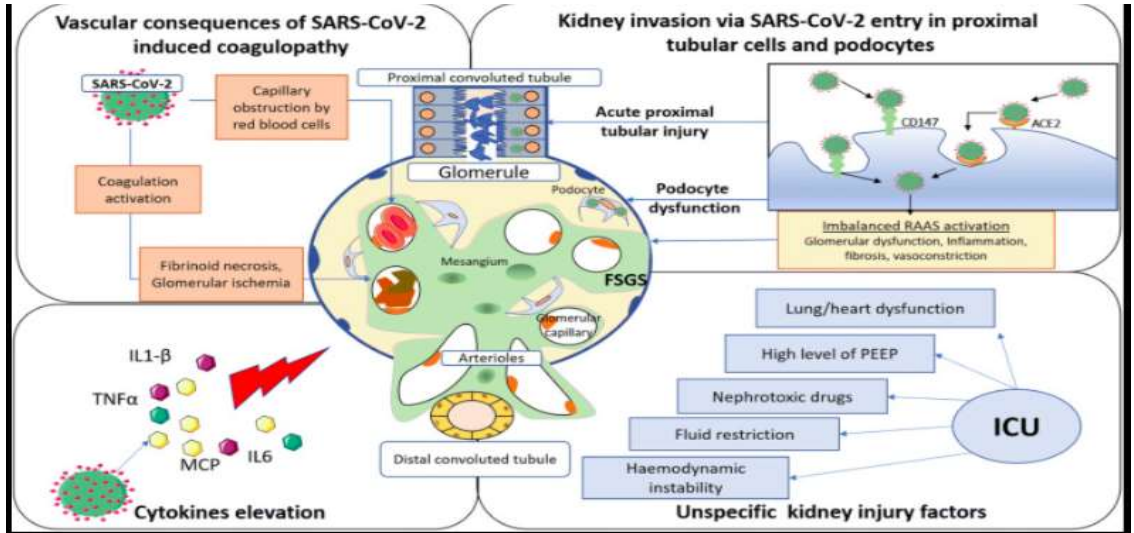
2.2.6.2.6.1 Patogenez

Son çalışmalarda, podositlerde ve proksimal kıvrımlı tübüllerde viral alım için gerekli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2), serin proteaz ailesinin üyeleri ve TMPRSS2 (transmembran protease serine 2) genlerinin önemli bir ekspresyonunun olması, onları SARS-CoV-2 için potansiyel bir konak haline getirir (Behzad et al., 2020; Pan et al., 2020a). Bu bilgiler SARS-CoV-2'nin nefrotropik bir virüs olduğunu desteklemektedir. İnsan ACE-2 gen/protein ürünleri glomerüllerden daha ziyade tübüllerde bulunduğundan dolayı, SARS-CoV-2 ile böbrek tutulumu, glomerüler hasar bulguları olmaksızın tübül interstisyel sahada makrofaj infiltrasyonu ve tübül hasarıyla seyretmektedir (Y. M. Zhang & Zhang, 2020).

COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden hastalarda yapılan postmortem araştırmada böbrekte, immünohistokimyasal, ışık mikroskop ve elektron mikroskop incelemeler ile birtakım değişiklikler olduğu saptanmıştır (Gabarre et al., 2020a).

- Işık mikroskopide; direk viral enfeksiyonla ilişkili olabilecek proksimal epitel tübüllerde sitoplazmik vakuollerin varlığı ile karakterize diffüz hasar,
- Elektron mikroskopide; proksimal tübül epiteli ve podositlerde virüs partikülleri,
- İndirek floresan incelemede; tübül epitelinde nükleoprotein ekspresyonu gibi bulgular virüsün direk renal invazyon yaptığını gösterir.

Bundan başka görülebilen morfolojik bulgular; peritübül kapiller ve glomerüllerde trombosit olmaksızın eritrosit agregasyonu ve obstrüksiyonu, fibrin trombusları ve fibrinoid nekrozdur. Bazı hastalarda glomerüler iskemi ve endotelial hasar koagülasyon aktivasyonu ile oluşabilir. Ayrıca hiperventilasyona bağlı rabdomiyoliz ile myoglobin ve hücre debrisleri görülmüştür (Gabarre et al., 2020a), (Şekil 4).



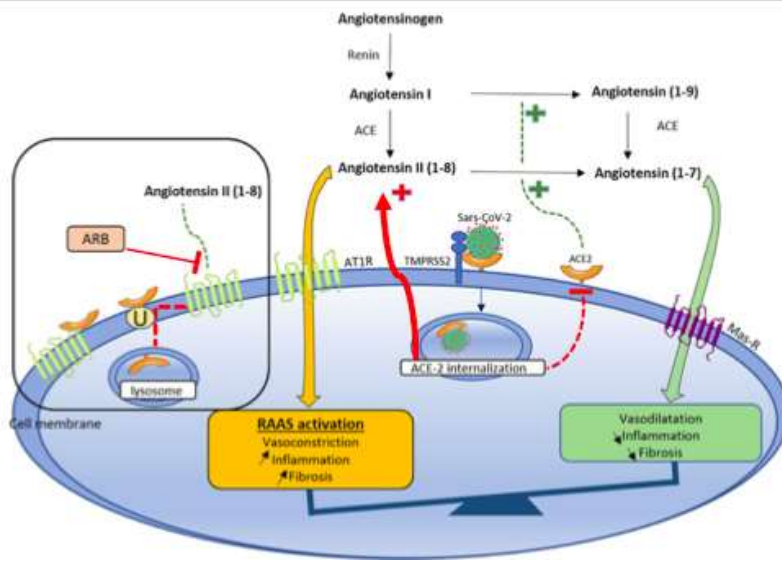
ŞEKİL 4: SARS- COV-2’NİN AKUT BÖBREK HASARI MEKANİZMASI

Böbreklerde ACE-2 podositlerde ve proksimal tübüllerde eksprese olur. Ayrıca, SARS-CoV-2 reseptörü ACE-2’nin, COVID-19’lu hastalarda upregüle olduğu ve SARS-CoV nükleoprotein antikoru ile immünboyanma tübüllerde pozitif bulunmuştur (Su et al., 2020). ACE-2’nin böbrek dokusunda akciğer dokusuna göre yaklaşık 100 kat fazla olduğu gösterilmiştir (Gabarre et al., 2020a).

Renin, anjiotensinojeni anjiotensin-1’e; ACE, anjiotensin-1’i anjiotensin-2’ye dönüştürür. AT1r, anjiotensin-2 reseptörüdür ve RAAS (Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi) aktivasyonundan sorumludur. RAAS’ın aktive olmasıyla inflasyon artışı, vazokonstriksiyon ve fibrozis meydana gelir. ACE-2; anjiotensin-1’i anjiotensin 1-9’a, anjiotensin-2’yi anjiotensin 1-7’ye dönüştürür. Anjiotensin 1-7 Mas-R’ye bağlanır, vazodilatasyon ve antiinflamatuvar etkileri vardır (Gabarre et al., 2020a), (Şekil 5). ACE-2’nin membrana bağlı ve dolaşan formu olmak üzere 2 tipi vardır.

SARS- CoV-2 ACE-2’ye bağlanıp hücre içine girer buna bağlı olarak membrandaki ACE-2’yi azaltır. ACE-2’nin azalması ile anjiotensin-2 birikimi olur ve RAAS aktivasyonu sonucu vazokonstriksiyon, inflamasyon artışı ve fibrozis meydana gelir (Gabarre et al., 2020a).

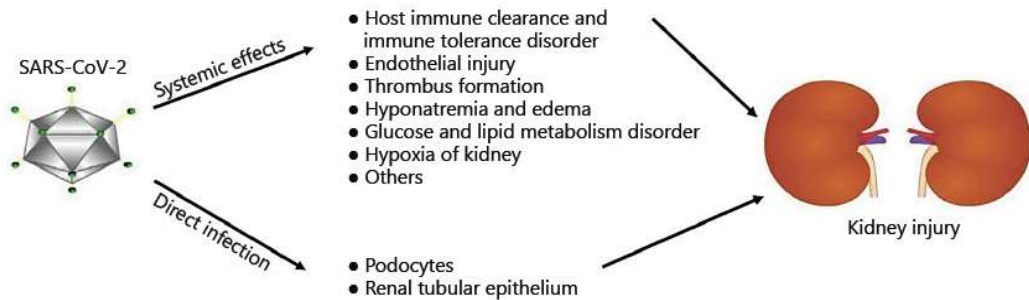
Akut böbrek hasarı gelişmesinde inflamatuvar sitokinler, vasküler geçirgenlik artışı ve intrarenal inflamasyona sebep olarak epitelyal ve tübüler disfonksiyonu indükleyerek katkıda bulunur (Ronco & Reis, 2020). Glomerüler hasar ise virüs antijen immün kompleksleri ve bir takım immünolojik mekanizmalar ile gelişmektedir.



ŞEKİL 5: SARS- COV-2 ENFEKSİYONUNDA RAAS AKTİVASYONU VE ACE-2'NİN ROLÜ

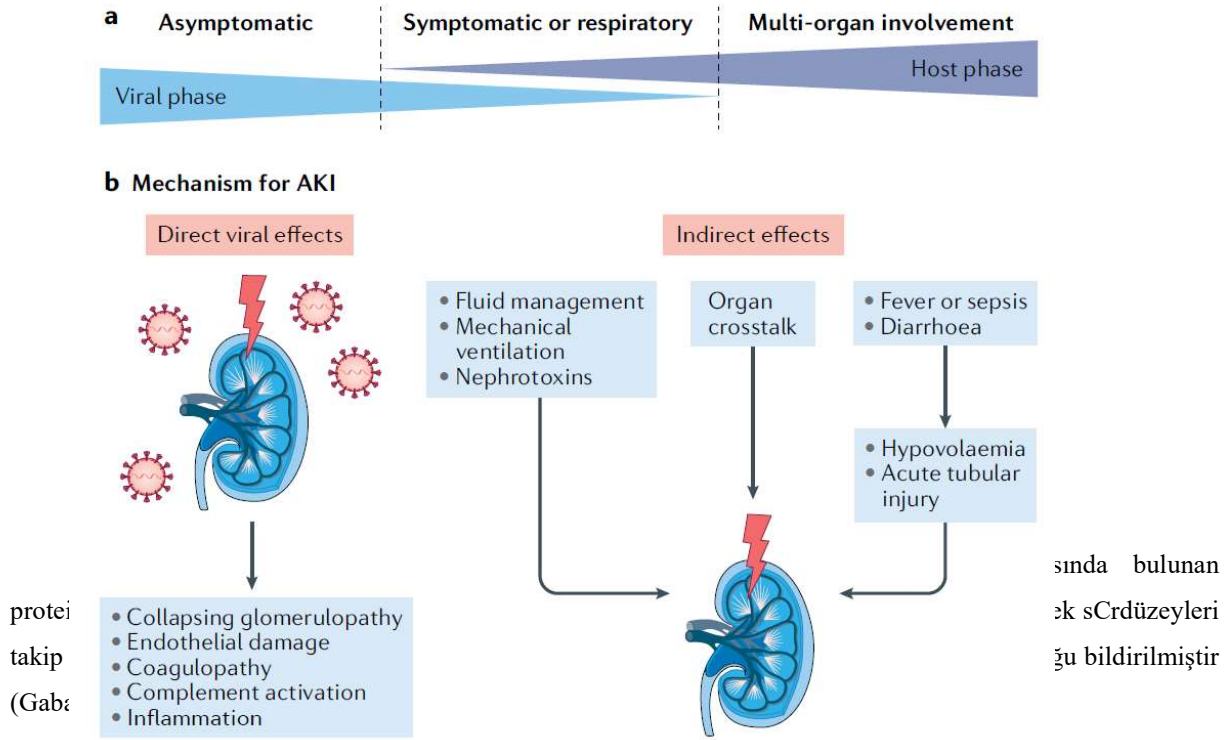
Proksimal tübülün geri emilim fonksiyonu sayesinde normal idrarda protein saptanmaz. Endotel hücreler, glomerüler bazal membran ve podositler, glomerüler filtrasyon bariyerin fonksiyon görmesi için sağlam olması gereken yapılardır (Cara-Fuentes et al., 2016). ACE-2 ekspresyonu ve anjiotensin 1-7 fazlalığı nedeni ile RAAS homeostazına en duyarlı olan podositlerdir (Velez et al., 2007). COVID-19 hastalarında podositlere olan tropizm yeni tespit edilmiştir. SARS-CoV-2'nin podositlerienfekte etmesi ve RAAS aktivasyonu sonucu glomerülerfiltrasyon bariyerinin bozulması proteinürinin sebebi olarak gösterilmektedir. Tübüler hasar da proteinürüye katkı sağlayabilir (Martinez-Rojas et al., 2020).

COVID-19 seyrinde görülen böbrek hasarının birden fazla sebebi vardır. En önemlileri; virüsün ACE-2 reseptörleri ile hücre içine girerek direkt hasara yol açması, mikrovasküler trombüs oluşumu, hipoksiden kaynaklanan etkiler, RAAS bozulması, sitokin kaynaklı hasarlardır (M. Wang et al., 2021a), (Şekil6). Bunlardan başka rabdomiyoliz, volüm eksikliği, ARDS de renal hasara katkı sunar (A. Gupta et al., 2020). Hastalık şiddeti arttıkça indirek etkilerin böbrek üzerine olan etkisi artar (Stasi et al., 2020), (Şekil7).



ŞEKİL 6: SARS-COV-2'NİN RENAL HASAR MEKANİZMALARI

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ne kadar şiddetli ise böbrek hasarı da o kadar belirgindir (M. Wang et al., 2021a). Akut böbrek hasarının şiddeti; kalp yetmezliği, SOFA skoru, obezite, diyabetes mellitus ve yaşlı popülasyon ile ilişkili bulunmuştur (Ronco & Reis, 2020).



ŞEKİL 7: COVID-19'UN DEĞİŞİK EVRELERİNDE BÖBREK HASARI MEKANİZMALARI

							%	Ref.
Li et al.	193	48.3 (71/147)	58.9 (88/147)	30.6	22.2	96.4 (106/110)	28.5	[23]
Cheng et al.	710	26.9	44.0	14.1	15.5	N	3.2	[24]
Pei et al.	333	41.7	65.8	N	N	N	7.5	[25]
Yang et al.	4,963	N	57.2	13.7	9.6	N	4.5	[26]
Total	6,199	33.7	55.8	14.3	10.7	96.4	5.3	

Imaging abnormality: inflammation and edema of the renal parenchyma by CT scan. HU, hematuria; PU, proteinuria; BUN, blood urea nitrogen; SCr, serum creatinine; AKI, acute kidney injury; N, not mentioned.

TABLO 2: COVID-19 SEYRİNDE BÖBREK HASARININ ANA BELİRTİLERİ

Akut böbrek hasarı COVID-19 seyrinde sık görülen ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş bir komplikasyondur. Hastaneye yatırılan hastalarda ABH insidansının %1-%37 arasında görülebildiği belirtilmektedir (A. Gupta et al., 2020). Yoğun bakım hastalarında bu oranın %78-%90'a kadar çıktığı da bildirilmiştir. Akut böbrek hasarı hastane yatışında da görülebilmekle beraber, genellikle hastane yatışından itibaren 5-9 gün arasında gelişmektedir (Xu et al., 2020).

Akut böbrek hasarı komorbid hastalığı olanlarda daha sık gelişmektedir. Bunlar; ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, mekanik ventilasyon desteği alanlar, ARDS vb. Son dönem böbrek yetmezliği olanlar ve renal tx yapılan hastalarda SARS-CoV-2'nin daha mortal seyrettiği bildirilmiştir (A. Gupta et al., 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve akut böbrek hasarı olanlarda mortalite %33,9 olarak saptanmış olup bu değer böbrek hasarı olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$), (M. Wang et al., 2021b).

Renal hasarın olabildiğince erken saptanması, nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması ve uygun sıvı elektrolit replasmanının yapılması, COVID-19 prognozuna muhtemel olumlu katkı yapacaktır.

2.2.6.2.6.3 Tanısal Yaklaşım

ABH yoğun bakımda sık görülen, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttıran, spesifik tedavisi olmayan bir durumdur. Böbrekfonksiyonlarındaki en küçük azalmalar bile kliniği kötü yönde etkiler. ABH tanısı konulurken ve sınıflandırılırken KDIGO kriterlerinden faydalanılabilir (*KDIGO ClinicalPracticeGuidelineforAcuteKidneyInjury*, n.d.-a) (Tablo 3: KDIGO kriterleri ve sınıflaması)

Laboratuvar testleri ABH tanısı koymada çok önemlidir. Serum kreatinin, elektrolitler, kan üre azotu, TİT(tam idrar tetkiki), tam kan sayımı, rabdomiyoliz açısından CK(kretinkinaz) ve myoglobin bakılmalıdır.

KDIGO	Serum KreatininKriteri	İdrarÇıkışKriteri
Stage 1	Serum kreatininde ≥ 0.3 mg/dL artış (48 saat) Bazal kreatininden 1.5 - <2.0 kat artış (7 gün)	$< 0,5$ ml/kg/sa (6 saat)
Stage 2	Bazal kreatininden 2.0 - <3.0 kat artış	$< 0,5$ ml/kg/sa (12 saat)
Stage 3	Bazal kreatininden ≥ 3 kat artışveya ≥ 4 mg/dL üzerinde artış(0,5 mg/dL akut artış) RRT ihtiyacı (Serum kreatininden bağımsız) <18 yaş hastalarda, GFR de azalma < 35 ml/dk per 1.73 m^2	$< 0,3$ ml/kg/sa (24 saat) veya anüri (12 saat)

TABLO 3: KDIGO-2012 KRİTERLERİ

2.2.6.2.6.3.1 Kreatinin, Sistatin C, Üre

Kreatinin, kas kütlesine bağımlı şekilde, oldukça sabit bir oranda kastaki kreatinin fosfatın parçalanması ile oluşur. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır. Cinsiyet, kas kütlesi, yaş, diyet, fiziksel aktivite gibi faktörlerden de etkilenir. Yaşlılık, kilo kaybı, kalp yetmezliği, şok, dehidratasyon, myesteniagraves, akut tubuler nekroz gibi durumlarda seviyesinde azalma görülebilir. Anemi, hipertiroidi, yanık, kas yaralanmaları, lösemi gibi durumlarda seviyesinde artma görülebilir(Gowda et al., 2010).

Normal kreatininklirensi erkeklerde 110-150 ml/dk, kadınlarda 110-130 ml/dk'dır(Gowda et al., 2010). Aktif nefronlarınkompanzatuarihperfiltrasyonu sonucu, böbrek hasarına bağlı oluşan nefron kayıpları telafi edilebilir ve kreatinin değerlerinde değişiklik oluşmaz. Ölçülebilir bir kreatinin artışı oluşabilmesi için nefron kaybının %50'nin üzerinde olması gerekir(Onopiuk et al., 2015). Bundan dolayı hafif düzeyde böbrek hasarında kreatinin düzeyi ölçümleri duyarlı değildir. Sistatin C'nin erken dönem böbrek hasarında kreatinine göre daha duyarlı olduğu ve daha erken yükseldiği saptanmıştır (Nejat et al., 2010),(Coll et al., 2000).

Proteaz inhibitörü olan sistatinC, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretilir, düşük moleküler ağırlığı sayesinde glomerülden kolaylıkla filtre edilir (Pasala&Carmody, 2017).Proksimaltübüllerden geri emilir ve metabolize edilir, tübüller tarafından salgılanmaz. Diyet, yaş, kas kitlesi ve cinsiyetten daha az etkilendiği ve kreatininle birlikte kullanıldığında GFR'yi en doğru şekilde göstereceği bildirilmiştir (Inker et al., 2012). Fakat CRP yüksekliği, sigara ve steroid kullanımı sistatin C düzeyini değiştirebilir (Knight et al., 2004).

Üre, karaciğer tarafından üretilen, hücre içi ve dışı boyunca dağılan, aminoasit ve protein katabolizmasının başlıca azotlu son ürünüdür. Böbreklerde üre glomerüller tarafından süzülür ve kısmen su ile geri emilir(Rosner&Bolton, 2006). Üre klirensi, üretim hızı, diyet ve üre döngüsü enzimlerinin de dahil olduğu böbrek dışı birkaç faktöre de bağlıdır ve GFR'nin zayıf bir göstergesidir. Yüksek proteinli diyet, kanama, travma

ve yüksek seviye glukokortikoid üre seviyesini arttırır. 100 mg/dl üzeri değerler ciddi böbrek hasarına işaret eder. Sıvı fazlalığı, karaciğer hastalığı, düşük proteinli diyet, anaboliksteroid kullanımı düşük BUN (kan üre azotu) seviyesi ile ilişkilidir (Sherman et al., 2003).

2.3 Laboratuvar Bulguları

Bazı laboratuvar verilerindeki değişiklik, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonucunun olası pozitif geleceği hakkında önceden bir tahmin yürütülmesinde faydalı olabileceğini öngörebilmektedir. Özellikle birden fazla ek hastalığı olan yaşlı hasta gruplarında akut faz reaktanları, troponin, karaciğer fonksiyon testleri, myoglobin seviyelerinde yükselme görülebilmektedir (Stegeman et al., 2020). Prokalsitonin seviyesinin yüksekliği sekonder bakteriyel enfeksiyon ihtimalinin yüksek olduğunu düşündürür çünkü prokalsitonin seviyeleri tipik hastalık seyrinde yükselme göstermez (*Clinical Management of COVID-19 - PMC*, n.d.). 3600 hastanın dahil edildiği, 43 çalışmadan oluşan bir meta-analiz çalışmasında en yaygın laboratuvar değişikliklerinin, CRP artışı (%68,6), lenfopeni (%57,4) ve LDH artışı (%51,6) olarak bulunmuştur (J. Jin Zhang et al., 2020). 1100 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, başvuru sırasında hastaların %83'ünde lenfopeni, %36'sında trombositopeni ve %33'ünde lökopeninin mevcut olduğu bulunmuştur (Guan et al., 2020b). COVID-19 olanla olmayanların ayırıcı tanısında kullanılmak üzere D-Dimer, CRP, ferritin ve LDH düzeyleri de kullanılabilir (Santotoribio et al., 2020).

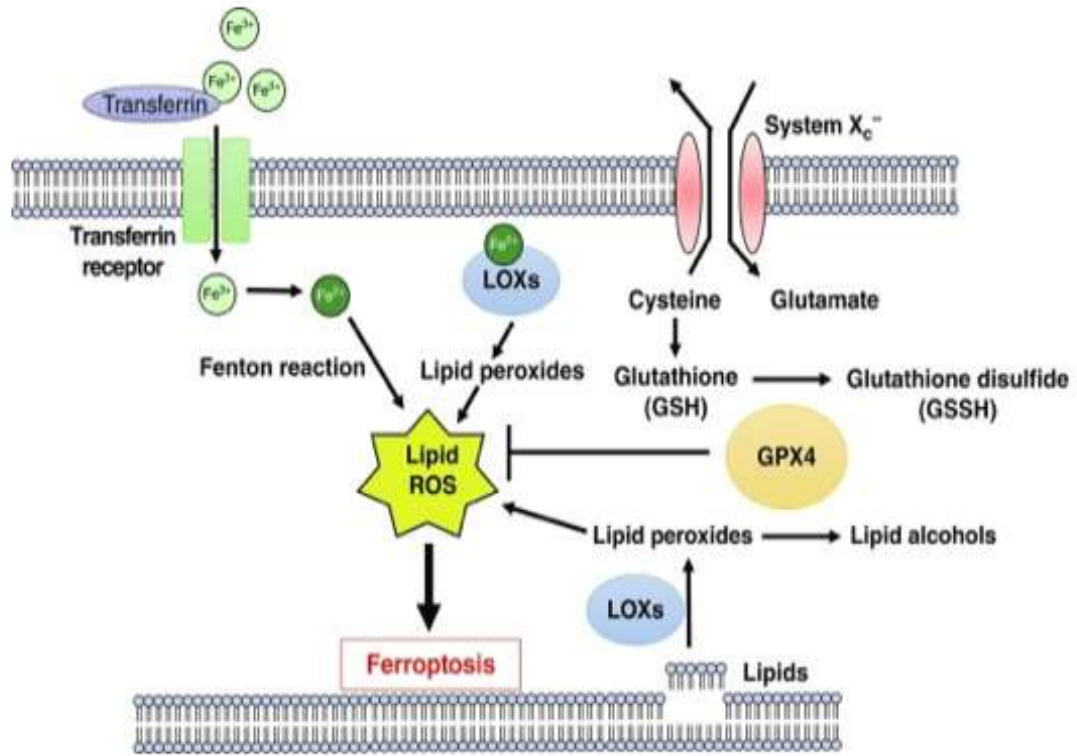
2.3.1 CRP (C-Reaktif Protein)

İlk kez Tillett ve Francis tarafından pnömonisi olan hastaların serumunda keşfedilmiş ve pnömokok kapsülüne karşı oluşan bu protein "C fraksiyon proteini" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda enfeksiyon haricinde doku hasarının olduğu birçok durumda seviyesinin arttığı bulunmuştur (Tillett & Francis, 1930). Enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlar sırasında karaciğerden sentezlenen bu protein, her biri 206 aminoasit içeren 5 özdeş polipeptid zincirinden oluşur (Pepys & Hirschfield, 2003). Bir akut faz reaktanı olan CRP, sağlıklı bireylerde yükselmez (Clyne & Olshaker, 1999). Enflamasyonu takiben IL-6 stimülasyonu ile karaciğerde sentez edilir ve 4-6 saat içerisinde serum seviyesi yükselir. Enflamasyon kontrol altına alındıktan sonra yaklaşık bir haftada normal değerlere düşer. CRP düzeyleri diürenal ritim göstermez ve yeme içmeden etkilenmez (Pepys & Hirschfield, 2003). Tam olarak bilinmemekle birlikte fonksiyonunun; komplemanı aktive ederek fagositozu güçlendirmesi, olarak tahmin edilmektedir. Enfeksiyon ve enflamasyon durumlarının saptanmasında ve değerlendirilmesinde CRP düzeylerinden yararlanılır (Pepys & Hirschfield, 2003).

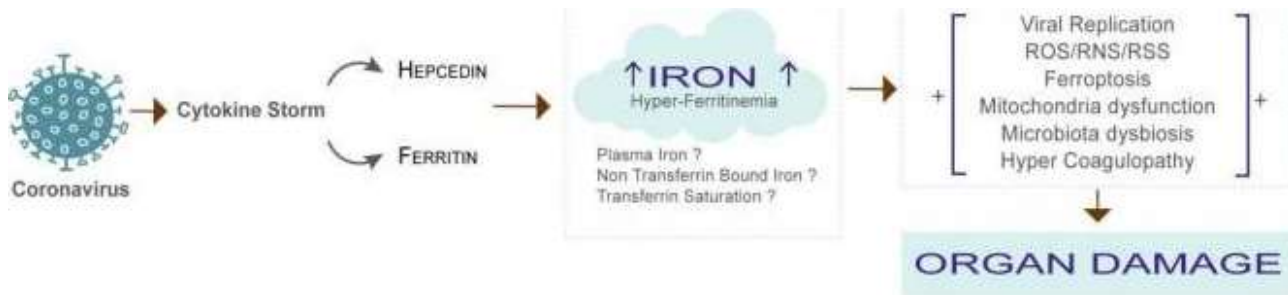
2.3.2 Ferritin

Ferritin demir depolanmasından sorumlu bir protein olup temel görevi çeşitli hücrel fonksiyonlarda kullanılmak üzere demiri depolamak ve demirin hücrelerde DNA, lipid ve proteinlere toksik etki etmesini önlemektir (Rosário et al., 2013). Ferritin seviyesinin düşüklüğü demir eksikliğine işaret eder, yüksek düzeyleri ise aşırı demir yükünü yansıtır. Demir seviyesinden bağımsız olarak hem enfeksiyöz hem non-enfeksiyöz enflamasyon durumlarında artmış olarak saptanabilen bir akut faz reaktanıdır (Kernan & Carcillo, 2017). Enfektif hadiseler sırasında artan ferritin bakteri üremesini demirden yoksun bırakır, bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını koruması için gerekli olan önemli bir konak savunma mekanizmasının bir parçasıdır ve immünomodülasyona katkıda bulunur. Bunlara ek olarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu kısıtlar (Kernan & Carcillo, 2017). Enflamatuvar yanıt, demiri dolaşımdan çekerek depoya yönlendirmekte ve

demir eksikliği, azalmış eritropoez ile ilgili anemi oluşumuna katkıda bulunur(Pieracci&Barie, 2005). Aşırı hiperferritinemi; sitokin fırtınasına katkıda bulunarak, doğrudan immun yanıtı baskılayıcı ve proinflatuvar etki ile immün yanıtın bozulmasında rol oynar(Fox et al., 2020). COVID-19 seyri sırasında gelişebilen sitokin fırtınası sonucu salınan IL-6,hepsidin ve ferritin sentezini aktive etmektedir. Enterosit ve makrofajlarda demir hepsidin tarafındansekestre edilir ve bu daferritin miktarında artışa yol açar; artan hücre içi demir oksijen ile etkileşime girerek reaktif oksijen, kükürt ve nitrojen ürünlerinin oluşumuyla sonuçlanır. Aşırı demir birikimi ferroptozise neden olmakta, barsak ve akciğer mikrobiyatasını değiştirmekte ve kan pıhtılaşmasını da etkilemektedir(Şekil 8), (Şekil 9),(Edeas et al., 2020), (Tonnus&Linkermann, 2019)



ŞEKİL 8 : FERROPTOZİS

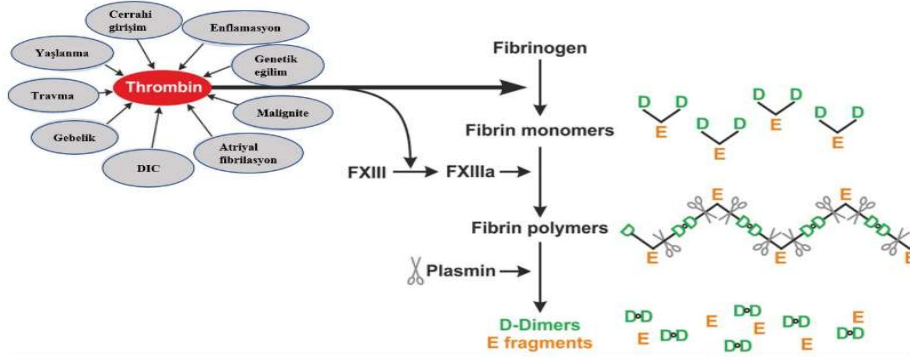


ŞEKİL 9: COVID-19 VE DEMİR METABOLİZMASINA ETKİSİ

Ferritin ve IL-6,IFN-gama,IL-1beta gibi proinflatuvarsitokinlerle birlikte NF-kB'yi aktive eder ve bir kısır döngü şeklinde sitokin fırtınası sendromunun gelişimine katkıda bulunur(Rosário et al., 2013).

2.3.3 D-Dimer

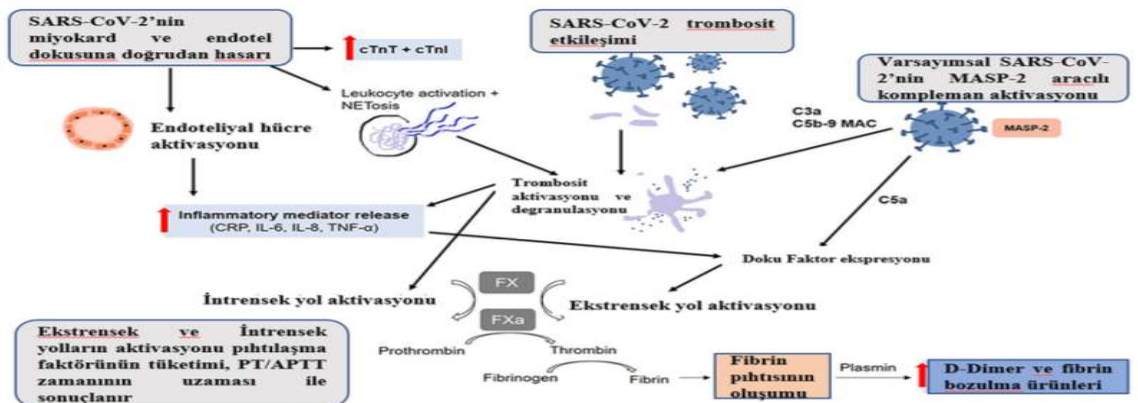
D-dimer, trombüsün fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sonucu oluşan çözünebilir bir fibrin bozunma ürünüdür. Fibrinin iki D-fragmanın, trombin, plazmin ve faktör XIIIa enzimleri yardımıyla lizisi sonucu çapraz bağlanması ile oluşur (Adam et al., 2009). Bazı nedenlerden dolayı pıhtılaşma sistemi tarafından trombin üretimi artmaktadır. Oluşan trombin, fibrinojeni bir merkezi E ve iki periferik D-fragmanından oluşan fibrin monomerine dönüştürür ve oluşan monomerler polimerleşerek fibrin ağını oluşturur. Aktive faktör XIII, fibrin proteinin D-fragmanlarının çapraz bağlanmasını sağlayarak güçlenmesini sağlar. Plazmin ise fibrini D-Dimer ve E-fragman gibi çözünür parçalara ayırır (Şekil 10), (Kyrle & Eichinger, 2018).



ŞEKİL 10: D-DİMER OLUŞUMU

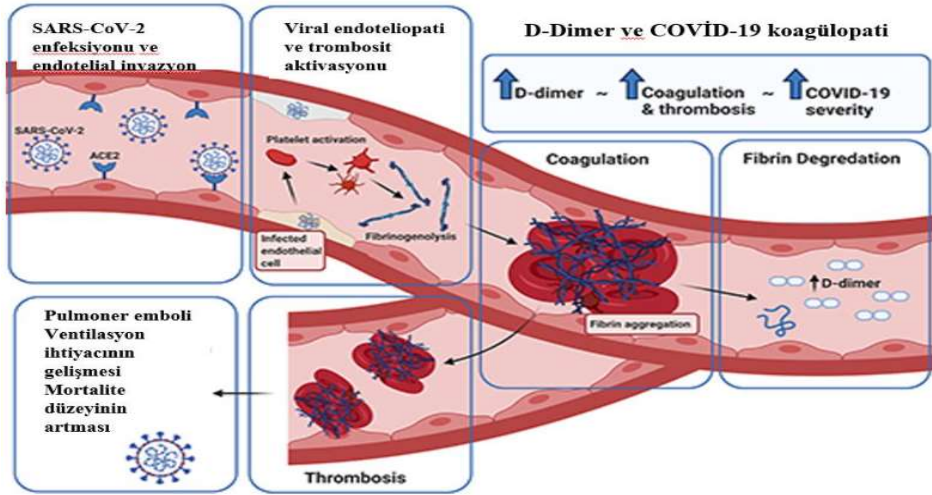
Doğrudan SARS-CoV-2 trombosit etkileşimi aşırı miktarda trombosit aktivasyonu ve yıkımı ile sonuçlanır, miyokard ve endotelial dokunun virüs ile etkileşiminden inflamatuvar mediyatör salınımı ile fibrinojen artışına sebep olmaktadır. Ekstrensek ve intrinsek yol aktivasyonu pıhtılaşma ve fibrinliz ile sonuçlanır (Şekil 11), (Rodríguez et al., 2022).

COVID-19 hastalarında sistemik pıhtılaşmaya yatkınlık, fibrinoliz ve kardiyopulmoner hasar tanımlanmıştır. Hematolojik komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir (Bosevski et al., 2021), (Şekil 12). COVID-19 hastalarında trombotik olay sıklığı %31'e kadar çıkmakta olup bununla ilişkili olarak pulmoner emboli riski de artmıştır (Klok et al., 2020).



ŞEKİL 11: COVID-19'DA PIHTILAŞMA SİSTEMİ VE ENFLAMASYON

Şiddetli COVID-19 vakalarında yüksek D-Dimer seviyesi prognostik bir faktör olarak kullanılabilir(C. Li et al., 2020). 1mcg/ml'den daha yüksek D-Dimer seviyelerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür(F. Zhou et al., 2020b). Başvuru anında bakılan 2 mcg/ml'den yüksek D-Dimer seviyelerinin mortal komplikasyonları öngördüğü düşünülmektedir(L. Zhang et al., 2020).



ŞEKİL 12: D-DİMER'İN COVID-19 HASTALARINDA ETKİSİ

2.3.4 Lenfosit

Lenfopeni, özellikle %20'nin altındaki oranın prognozla doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür(Tan et al., 2020). Yaşlı ve ağır seyreden hastalardan lenfopeni, hafif seyirli çocuk hastalardan çok daha fazla görülmektedir(Tavakolpour et al., 2020). SARS-CoV-2, lenfositler ve lenfoid dokulardaki ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücrelere girer. Tip 2 pnömositlerde surfaktan kaybı, öksürük ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, ishal ve sitokin salınımı ile ateş ve sitokin fırtınasına sebep olabilir.

Lenfopeni gelişim mekanizmaları:

1. Virüsün lenfosit yüzeyindeki ACE-2 reseptörüne bağlanarak lenfositin parçalanması,
2. Sitokin salınımı ile apoptozisin hızlanması; TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin serum seviyesindeki artışın lenfositlerin yıkımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun içindir ki IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab lenfosit sayısını artırarak COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır(Tavakolpour et al., 2020),
3. SARS-CoV-2 virüsünün dalak ve timusa doğrudan invazyonu,
4. Hastalık seyrinde gelişebilen laktik asidozun lenfosit proliferasyonunu baskılaması.

Sitokin fırtınası tanısı için ana kriter lenfopenidir. COVID-19'daki immün yanıtta yetersizliğin nedeni CD4+T ve CD8+T hücre azalmasına bağlı immünsupresyondur(Q. Ye et al., 2020). B hücre sayısındaki azalma T hücrelerindeki kadar belirgin değildir(Z. Liu et al., 2020). Yapılan bazı çalışmalarda SARS-CoV-2'nin T lenfositleri direk enfekte edebileceğini ileri sürülmektedir(H. Li, Liu, Zhang, et al., 2020). Yoğun bakımda yatan

kritik hastalarda lenfopeni sıklığının daha fazla olması lenfosit sayısının klinik süreçte önemli birprognostik faktör olduğunu göstermektedir.

2.3.5 AlaninAminotransferaz(ALT) ve AspartatAminotransferaz(AST)

COVID-19 hastalarında birincil etkilenen organ akciğer olmasına rağmen karaciğer, böbrekler, kardiyovasküler sistem ve hemapoetik sistem de etkilenebilir. Karaciğer fonksiyonlarının etkilenmesine sekonder ALT ve AST düzeyleri yükselebilmektedir. Organ etkilenmesine neden olan faktörlerden olan ACE-2 reseptörleri kalp, akciğerler, karaciğer, santral sinir sistemi ve böbrekler de bulunmaktadır(Zaim et al., 2020). SARS-CoV-2 virüsü karaciğer ve safra kanal epitelinde bulunan ACE-2 reseptörü ile doğrudan etkileşime geçebilmekte ve karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir(C. Zhang et al., 2020b). Ayrıca kullanılan antiviraller, antibiyotikler, steroidler, nonsteroidantienflamatuvar ilaçlar da mikrovaskülersteatoz ile hepatikenflamasyona sebep olarak karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Proenflamatuvarsitokinlerin aşırı miktarda salınımı da karaciğerde immünopatolojik değişikliklere sebep olarak transaminaz yükselmesine sebep olabilmektedir(J. Li& Fan, 2020). SARS-CoV-2'ye bağlı pnömonisi olan hastalarda oluşan ARDS, hiperenflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği nedenlerine sekonder gelişenhipoksi nedenli karaciğer hasarı gelişebildiği düşünülmektedir(Portincasa et al., 2020).

2.3.5 LaktatDehidrogenaz (LDH)

LDH, piruvatınlaktataoksidasyonunu kataliz eden, anaerobik glikolizde yer alan enzimlerinden biridir (Komolafe et al., 2017). Moloküler ağırlığı 134 kDa ve iki tipte dört peptid zincirinden oluşmaktadır (Lopez, 2013). Karaciğer, kalp, pankreas, böbrekler, kaslar, lenf dokusu ve kan hücreleri dahil olmak üzerevücuttakibirçok organ ve dokuda bulunmaktadır. Enzimin çeşitli doku konsantrasyonlarının, serumdaki fizyolojik düzeylerindenyaklaşık 1500 ila 5000 kat daha fazla olması nedeniyle küçük bir hasarlı doku kütleinden sızması bile, LDH'ingözlenen serum aktivitesini önemliölçüde arttırmaktadır (Panteghini, 2020). Herhangi bir nedenle hücreler zarar gördüğünde, LDH kan dolaşımına geçmekte ve kan seviyeleri yükselmektedir. Yüksek seviyeleri akut veya kronik hücre hasarını işaret etmekte olup, primer nedenini açığa çıkarmak için ek testler gereklidir. Anormal derecede düşük LDH seviyeleri ise nadiren görülmekte ve genellikle patolojik olarak kabul edilmemektedir. Viral enfeksiyonlu hastalarda daha kötü sonuçlarlailişkilendirilmiştir. SARS virüsü ile enfekte hastalarda mortaliteiçinbağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir(Choi et al., 2003). LDH düzeyininyükselmesi ile MERS-CoV, H7N9, H5N1 ile enfekte hastalarda da yaygın karşılaşılmaktadır. COVID-19 hastalığında ise yükselmiş LDH düzeyleri, hem akciğer hasarı hem de yaygın doku hasarı ile ilişkilendirilmeyebaşlanmıştır. Hastaneye yatışta en erken zaman noktasında ölçülenyüksek LDH seviyeleri ile COVID-19 hastalarında hastalık sonuçları arasındaki ilişkiğerlendirilmiştir. Yüksek LDH seviyeleri olan COVID-19 hastalarında ağır klinik gidişatın ve ölümolasılığındaartış bildirilmiştir(Henry, Aggarwal, et al., 2020). Yirmi sekiz çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde klinik olarak kritik ve kritik olmayan hasta gruplarında LDH seviyeleri değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta grubunda LDH seviyeleri yoğun bakımı ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksekbildirilmiştir(Szarpak et al., 2021).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma tasarımı, dizaynı ve etik kurul onayı

Çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışması olarak; 1 Mart 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında RT-PCR testi ile SARS-CoV-2 pozitif olduğu doğrulanan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarla yürütülmüştür. Çalışma protokolü Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Kararı (19 Şubat 2021-Karar Sayı:2021/3124) ile onaylanmıştır.

3.2 Çalışma popülasyonu

Çalışmamıza en az bir kez nazofarengeal veya orofarengeal örnekte RT-PCR(gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) testi ile SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan, 18 yaşından büyük ve yoğun bakım ihtiyacı olup yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olanlar, renal transplantasyon öyküsü olanlar ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 Verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'den incelendi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri (D-Dimer, fibrinojen, ferritin, lenfosit sayısı vb.), komorbid hastalıkları, hastalık şiddetine yönelik skorlamaları (APACHE II), mekanik ventilasyon ihtiyacı HBYS ve yoğun bakım izlem notları incelenerek tespit edildi.

3.4 Akut böbrek hasarının sınıflaması, laboratuvar verilerinin kıyaslaması ve komorbiditenindeğerlendirilmesi

Çalışmamızda yoğun bakıma kabul kriterleri Sağlık Bakanlığı kılavuzlarına göre değerlendirildi(*Rehberler*, n.d.).Hastaların yaş ve cinsiyet bigileri, APACHE II skoru (Tablo 6), yoğun bakımdan çıkış durumu (exitus veya servis devir), komorbid hastalıkları kaydedildi. Komorbid hastalıkları; ek hastalık yok, hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astım, diyabetes mellitus, malignensi ve diğer ek hastalıklar diye gruplandırıldı.

Hastaların akut böbrek hasarı (ABH) tanısı ve sınıflaması KDIGO-2012 kriterlerine göre konuldu (Tablo 4). KDIGO evrelemesi yapılırken serum kreatinin (sCr) değeri kullanıldı (COVID YBÜ'de yatan hastaların idrar çıkış bilgileri hasta takip kartına kaydedilmekte olup elektronik ortama kaydedilmemektedir. Hasta takip kartları belirli aralıklarla arşivlenmek üzere kaldırılmakta ve erişimi mümkün olmamaktadır). Hastaların bazal sCrdeğeri olarak varsa son üç ayda bakılmış en düşük sCr değeri esas alındı. Eğer son üç ayda kayıtlı kayıtlı bir sCr değeri yoksa hastaneye başvuru esnasındaki veya yatış süresi boyunca ABH gelişmeden önceki en düşük sCr değeri kullanıldı. Başvuru sırasında ABH tablosu varsa veya bazal değer bilinmiyorsa tahmini bazal sCr değeri hesaplandı. Bunun için *Modification of Diet in RenalDisease* (MDRD) çalışması eşitliği kullanıldı (O'Meara E 2006).Bu yaklaşımda 1,73 m²'likvücut alanı için 75 ml/dk'lık tahmini GFR hesaba katılmıştır. Tablo 5'te değişik yaş grupları için erkek ve kadında tahmini bazal serum kreatinin düzeyleri gösterilmiştir.

KDIGO	Serum KreatininKriteri	İdrarÇıkışKriteri
Stage 1	Serum kreatinininde ≥ 0.3 mg/dL artış (48 saat) Bazal kreatinininden 1.5 - <2.0 kat artış (7 gün)	< 0,5 ml/kg/sa (6 saat)
Stage 2	Bazal kreatinininden 2.0 - <3.0 kat artış	< 0,5 ml/kg/sa (12 saat)
Stage 3	Bazal kreatinininden ≥ 3 kat artış veya ≥ 4 mg/dL üzerinde artış (0,5 mg/dL akut artış) RRT ihtiyacı (Serum kreatinininden bağımsız) <18 yaş hastalarda, GFR de azalma < 35 ml/dk per 1.73 m ²	< 0,3 ml/kg/sa (24 saat) veya anüri (12 saat)

TABLO 4: KDIGO-2012 SINIFLAMASI

Tahmini glomerulerfiltrasyon hızı = 75 (ml/min per 1.73 m²)

$$= 186 \times (\text{serum kreatinin } [SCr]) - 1.154 \times (\text{yaş}) - 0.203 \times (0.742 \text{ kadın})$$

$$= \exp (5.228 - 1.154 \times \ln [SCr] - 0.203 \times \ln (\text{yaş}) - (0.299 \text{ kadın}))$$

Yaş	Erkek(m g/dl)	Kadın(m g/dl)
20-24	1,3	1,0
25-29	1,2	1,0
30-39	1,2	0,9
40-54	1,1	0,9
55-65	1,1	0,8
>65	1,0	0,8

TABLO 5: TAHMİNİ BAZAL SERUM KREATİNİN DEĞERLERİ

KDIGO kriterleri (AKI WorkGroup 2012) ile ABH tanısı, sCr düzeyinin 48 saatlik zaman diliminde 0,3 mg/dl veya üzerinde bir artış veya %50 den fazla artış ya da 7 günlük zaman aralığında ortaya çıktığı bilinen ya da tahmini olarak bazal değere kıyasla 1,5 kat veya üzeri artış olması ile konuldu. KDIGO-2012'e göre evrelemesi ise Evre-1; sCr'nin bazal değerinden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış, Evre-2; sCr'nin bazal değerinden 2.0-2.9 kat artış, Evre-3; sCr'nin bazal değerinden 3 kat artış ya da sCr>4.0 mg/dl ya da RRT başlanması olarak yapıldı. Yoğun bakıma yatışı yapıldıktan sonra ABH gelişen hastalarda maksimum KDIGO evrelemesine göre kaydedildi. Çalışmamızda veri topladığımız hasta izlem formlarında bütün hastalara ait idrar çıktısı bilgileri sağlıklı olmadığından ABH tanısı ve evrelemesinde idrar çıktı kriteri kullanılmadı. ABH gelişen hastalarda CRRT alma durumu ve ABH gelişim zamanı da (yoğun bakım yatış gününe göre) kaydedildi.

Çalışmada yoğun bakıma yatış esnasında ABH olan hastaların yatışı sırasındaki D-dimer, fibrinojen, ferritin, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, SGOT, SGPT, amilaz, lipaz ve CRP değerleri kaydedildi. Yoğun bakımda yattığı süreçte ABH gelişen hastaların ise hem yatış esnasındaki hem de ABH geliştiği zamanki D-dimer, fibrinojen, ferritin, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, SGOT, SGPT, amilaz, lipaz ve CRP değerleri kaydedildi.

Çalışmada yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının ABH insidansı saptandı. CRRT alma oranı saptandı. Risk faktörlerini ve klinik sonuçları belirlemek için ABH varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. ABH gelişenlerle gelişmeyenlerin mortalite oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. ABH'nın yoğun bakımda kalış süresine etkisi, ek hastalıkların varlığının mortalite ve ABH gelişimine etkisi olup olmadığı saptandı. Yatış anındaki laboratuvar verilerinin ABH gelişimi veya mortalite üzerine etkisi saptandı.

3.5 Çalışmadan beklenen sonuçlar

Çalışmamızdan beklen birincil sonuç ABH gelişimi ve CRRT ihtiyacı iken ikincil sonuç gelişen ABH'nın özellikleri ve farklı parametrelerin etkileri idi.

3.6 İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS-20 paket programı (IBM Grp, Amonk, USA) ile analiz edilmiştir. Normallik analizi için Kolmogorov-Smirnov, Skewness ve Kurtosis testi kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan Maier testi kullanıldı. ABH gelişimine etki eden parametreleri değerlendirmek için logistik regresyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında chi-square veya Fisher's exact testleri kullanıldı. Kategorik olmayan değişken normal dağılım gösterip göstermemesine göre Student-t test veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kreatinin ve diğer laboratuvar parametrelerinin başlangıç ve ABH gelişme zamanındaki değerlerini karşılaştırmak için; normal dağılım gösterenler için Student-t testi, normal dağılıma uymayanlar için ise Wilcoxon testi kullanıldı. Bazı laboratuvar parametrelerinin COVID-19 ile ilişkili ABH gelişimini öngörmedeki faydasını değerlendirmek için receiver-operatingcharacteristic (ROC) eğrisi oluşturuldu ve eğri altında kalan alan hesaplanmıştır.

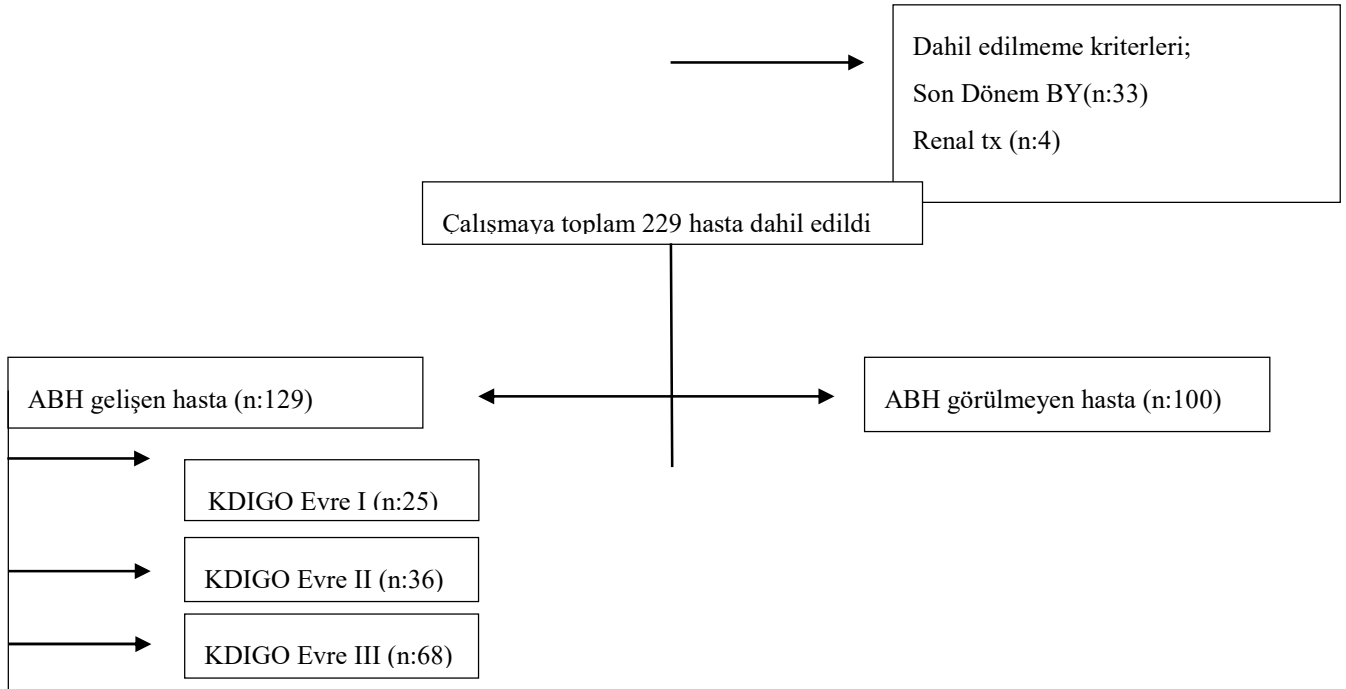
FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek Anormal Değerler				Düşük Anormal Değerler				
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vücut Sıcaklığı(°C)	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-32.9	<29.9
Ort. Kan Basıncı	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Kalp Hızı	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Solunum Hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FI02>0,5 A-aPO2	>500	350-499	200-349		<200				
FI02<0,5 PO2					>70	61-70			<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodyum	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum Potasyum	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Kreatinin (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Beyaz küre sayısı (total/mm3x1000)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GKS	15-Glasgow Koma Skoru								
Serum HCO3 venöz (mmol/l)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<1
A- AKUT FİZYOLOJİK SKOR	12 fizyolojik değişkenin puan toplamı								

B- YAŞ SKORU	C- KRONİK SAĞLIK SKORU	TOPLAM
≤44 0	Karaciğer: Siroz ve portal hipertansiyon biyopsi veya karaciğer yetmezliği / ensefalopati / koma atakları, geçmişte üst GI kanama atakları.	A Skoru + B Skoru + C Skoru = APACHE II skoru
45-54 2	Kardiyovasküler: Sınıf IV Anjina.	
55-64 3	Solunum: Ağır egzersiz kısıtlaması kronik restriktif, obstrüktif veya vasküler hastalık yada belgelenen kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, şiddetli pulmoner hipertansiyon	
65-74 5	Böbrek: Kronik diyaliz alan	
≥75 6	İmmün yetmezlik: İmmünsüpresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı a) Non opere veya acil postoperatif ; +5 puan b) Elektif postoperatif ; +2 puan	

TABLO 6: APACHE II SKORLAMASI

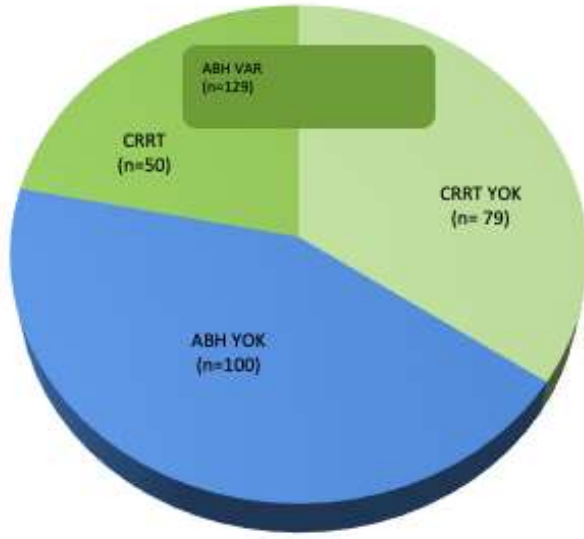
4.BULGULAR

1 Mart 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 pozitif olduğu doğrulanan ve yoğun bakım ihtiyacı olan 266 hasta çalışmaya alınmıştır. 33 hasta son dönem böbrek yetmezliğinin olması, 4 hasta ise renal transplantasyon yapılan hasta olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 229 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmamızın akış şeması ayrıntılı olarak Şekil 13'te gösterilmiştir.

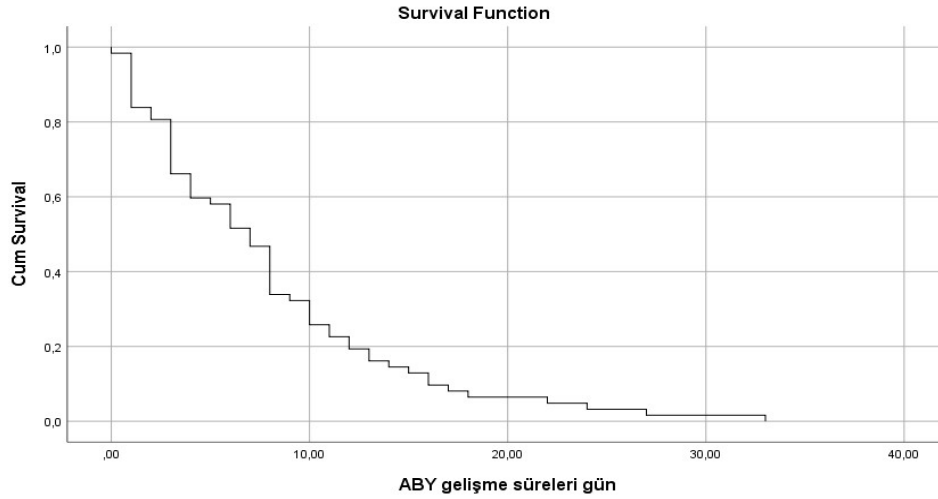


ŞEKİL 13: ÇALIŞMAMIZIN AKIŞ ŞEMASI

Çalışmamızda risk faktörlerini ve klinik sonuçları belirlemek için ABH varlığına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $68,7 \pm 12,8$ idi. ABH gelişen grubun yaş ortalaması ($71, 3 \pm 10,5$) gelişmeyen gruba ($65,3 \pm 14,7$) göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Hastaların %62'sini erkekler, %38'ini kadınlar oluşturmaktaydı. ABH gelişen ve gelişmeyen grupta cinsiyet dağılımı benzerdi ($p > 0.05$). Yoğun bakıma ünitesine kabul edilen hastaların %56,3'ünde ABH gelişti. Bu hastaların %49,2'sinde yoğun bakıma yatış esnasında ABH zaten mevcuttu, %50,8'inde ise ABH yoğun bakımda yattığı süre içinde gelişti. Yoğun bakım ünitesinde ABH gelişme süresi ortalama $8,4 \pm 7,1$ gün idi. ABH gelişen hastaların %38,8'i ise CRRT'ye ihtiyaç duydu (Tablo 8 ve Şekil 14). Hastaların ABH gelişme süreleri grafik şeklinde Şekil 15'te verilmiştir. ABH gelişen hastaların ABH gelişme süresi median değeri ise $7 \pm 0,786$ gün olarak hesaplandı.



ŞEKİL 14: ABH VE CRRT İHTİYACI



ŞEKİL 15: YBÜ'DE ABH GELİŞME SÜRE KAPLAN MEİER EĞRİSİ

ABH gelişen gruptaki hastaların yoğun bakımda kalış süresi ABH gelişmeyen gruba göre daha uzundu ($p=0.01$). Hastaların İMV ihtiyacının ABH gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). ABH gelişen grupta hastaların %80'i invaziv MV ihtiyacı duyarken bu oran ABH gelişmeyen grupta %25 olarak bulundu. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul anındaki APACHE II skorunun ABH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$) (Tablo 7).

YBÜ'ye kabul edilen hastaların APACHE II skorlamasını puanlamaya göre 3 ayrı gruba ayırarak incelediğimizde; 0-10 puan arası grup 1, 10-20 puan arası grup 2 ve 20 ve üzeri puan olanları grup 3

olarak belirlediğimizde grup 1’de 58 kişi, grup 2’de 118 kişi ve grup 3’te ise 53 kişi olduğunu gördük. Grup 1’deki hastaların %16’sında, grup 2’deki hastaların %57,6’sında ve grup 3’teki hastaların ise %83’ünde ABH tespit ettik. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada ise grup 3’te grup 1 ve 2 ye göre ($p<0.05$) grup 2 de ise grup 1’e göre ($p<0.05$) ABH’nın anlamlı olarak daha yüksek oranda geliştiğini saptadık.

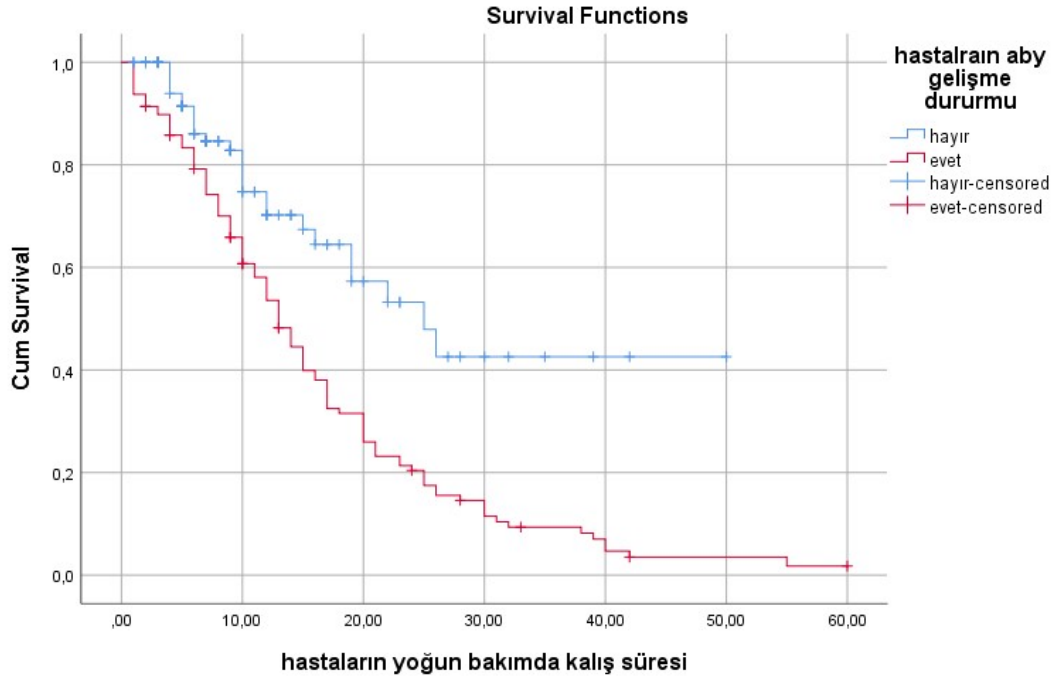
	ABH GELİŞEN (n=129)	ABH GELİŞMEYEN (n=100)	P
YAŞ (yıl), Ort±SD Min-Max	71,3±10,5 40-91	65,3±14,7 24-93	0,02
CİNSİYET, n (%) Erkek Kadın	81 (62,8) 48 (37,2)	61 (61) 39 (39)	0,81
YATIŞ SÜRESİ (gün) Ort±SD Min-Max	14,2±11,2 2 - 60	11±9,5 2 – 50	0,01
YBÜ MORTALİTESİ, n (%)	110 (85,3)	26 (26)	0,000
İMV İHTİYACI, n (%)	103 (80)	25 (25)	0,000
APACHE II SKORU, Ort±SD Min-Max	17±7,6 3 – 44	11±6,1 2 - 30	0,000
KOMORBİDİTE, n (%)	119 (92)	87 (87)	0,19
HİPERTANSİYON, n (%)	68 (52,7)	47 (47)	0,391
KAH + KY, n (%)	31 (24)	27 (27)	0,608
ASTİM+KOAİ, n (%)	33(25,5)	19 (19)	0,238

DM, n (%)	47 (36,4)	32 (32)	0,484
MALİGNENİ, n (%)	32 (24,8)	17 (17)	0,504

TABLO 7: ABH GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ, YATIŞ SÜRELERİ, APACHE II SKORLARI, MORTALİTE E KOMORBİTELERİ

Ort± SD; ortalama ± standart deviasyon, Min-Max; minimum – maksimum, İMV; invaziv mekanik ventilasyon, KAH; koroner arter hastalığı, KY; kalp yetmezliği, DM; diabetesmellitus.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %59,4'ü yoğun bakım ünitesinde exitus olurken %40,6'sı servise devredildi. ABH gelişen grupta YBÜ mortalite oranı %85,3 ile gelişmeyen gruptaki %26'lık orandan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). CRRT uygulanan hastalarda ise mortalite %94 idi (Tablo 8). ABH durumuna göre sınıflandırılmış Kaplan-Meiersağkalım analizinin eğrileri Şekil 16'da gösterilmiştir. ABH'li hastalarda sağkalım ABH'siz hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktü ($p<0.05$).

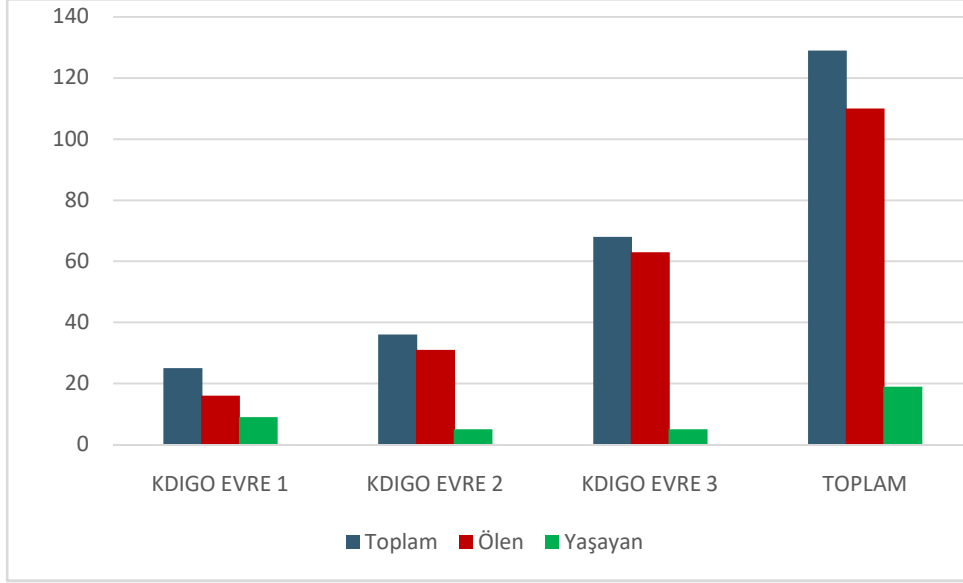


ŞEKİL 16: ABH OLAN VE OLMAYAN HASTALAR İÇİN KAPLAN-MEİER SAĞKALIM EĞRİLERİ

Yoğun bakım ünitesine yatırılıp çalışmaya dahil edilen hastaların %90'nın en az bir komorbid hastalığı bulunmakta idi. ABH gelişen hastaların komorbidite oranı gelişmeyenlere göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da daha yüksekti. Tablo 7'de komorbiditenin gruplar arasında dağılımı gösterilmiştir.

Çalışmamızda ABH gelişen hastaların (n=129) KDIGO-2012 kriterlerine göre evrelemesine baktığımızda; %19,4'ü evre I, %27,9'u evre II ve ABH gelişen hastaların yarısından fazlasının oluşturan evre III

hastalarının oranı ise %52,7 olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul ettiğimiz ABH gelişen COVID 19'lu hastaların ABH evrelemesine göre YBÜ mortalite oranını incelediğimizde ise evre I hastalarında mortalite oranı %64, evre II hastalarında %86,1 ve evre 3 hastalarında ise %92,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda CRRT uygulanan hastaların hepsi evre III hastalar iken, evre III hastalarının %73'ü CRRT almış oldu. KDIGO-2012 kriterlerine göre ABH gelişen hastaların evrelemesi ve evrelemeye göre mortalite oranları Tablo 8'de özetlenirken Şekil 17'de ABH gelişen hastaların toplam ve KDIGO evrelemesine göre mortalitesi grafiksel olarak betimlenmiştir. Şekil 18'de ise ABH gelişmiş hastalarda KDIGO evrelemesine göre sınıflandırılmış Kaplan-Meiersağkalımanalizinin eğrileri verilmiştir.

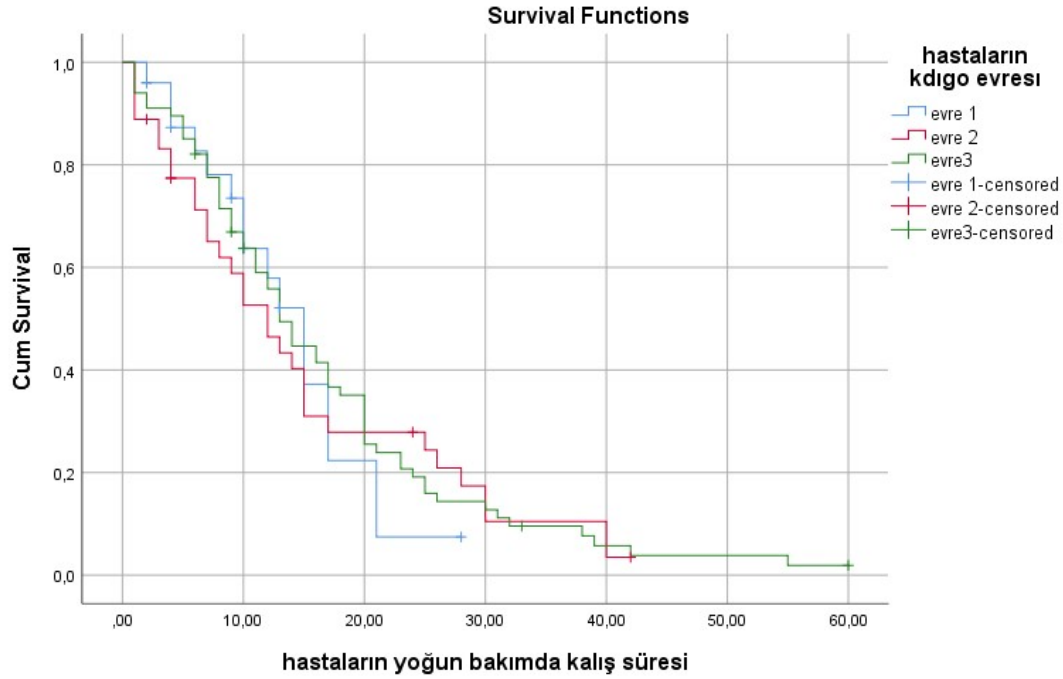


ŞEKİL 17: ABH GELİŞEN HASTALARIN TOPLAM VE EVRELERE GÖRE MORTALİTESİNİN GRAFİKSEL OLARAK BETİMLENMESİ

TABLO 8: ÇALIŞMAMIZDA ABH GELİŞEN HASTALARIN KDIGO EVRELEMESİNE GÖRE MORTALİTE ORANLARI

	TOTAL, n	MORTALİTE, n (%)
ABH YOK	100	26 (%26)
ABH	129	110 (%85,3)
KDIGO Evre I	25	16 (%64)

KDIGO Evre II	36	31 (%86,1)
KDIGO Evre III	68	63 (%92,6)
CRRT	50	47 (%94)



ŞEKİL 18: KDIGO EVRELEMESİNE GÖRE SINIFLANDIRILMIŞ HASTALAR İÇİN KAPLAN-MEİER SAĞKALIM EĞRİLERİ

Çalışmamızdaki hastaları 3 yaş grubuna ayırarak COVID 19 hastalarında ABH ve mortalite oranlarını kıyasladık. 40 yaşın altında ABH gelişimi (%0,8) çok nadir iken, 40-65 yaş arası %29, 65 yaş üzerinde ise %69,8 olduğunu bulduk ve yaş ile ABH gelişme riskinin anlamlı olarak arttığını tespit ettik ($p=0,006$). Aynı şekilde 40 yaşın altında mortalite hemen hiç yokken (%0,7), 40-65 yaş arası %30, 65 yaşın üzerinde ise %69 olarak tespit ettik ve yaş ile mortalitenin anlamlı olarak arttığını bulduk ($p=0,004$).

Yatış anındaki kreatinin, d-dimer, fibrinojen, ferritin, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, SGOT, SGPT, amilaz, lipaz, CRP, LDH ve nötrofil/lenfosit oranı ABH gelişen grupla gelişmeyen grup arasında kıyaslandı (Tablo 9). ABH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre yatış anındaki serum kreatinin, d-dimer,

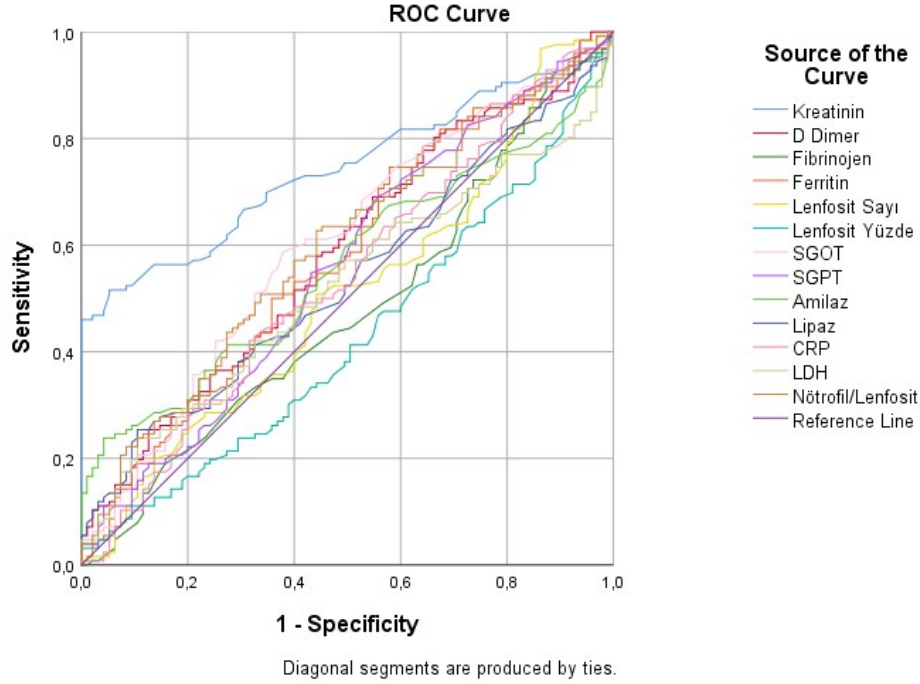
ferritin, lenfosit %, SGOT düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 9).

	ABH GELİŞEN Ort $\pm$ SD (n=129)	ABH GELİŞMEYEN Ort $\pm$ SD (n=100)	P
Kreatinin(mg/dL)	1,7 $\pm$ 1,3	0,8 $\pm$ 0,2	0,00
D Dimer(ng/mL)	1510 $\pm$ 1764	1006,7 $\pm$ 1070	0,03
Fibrinojen(mg/dL)	471 $\pm$ 193	485,5 $\pm$ 210,4	0,58
Ferritin(ng/mL)	989 $\pm$ 1011	773 $\pm$ 868,7	0,03
Lenfosit sayısı (10³/uL)	0,9 $\pm$ 0,9	1,05 $\pm$ 1,36	0,67
Lenfosit yüzdesi (%)	8 $\pm$ 6,3	9,05 $\pm$ 5,7	0,03
SGOT(U/L)	82 $\pm$ 142	47,4 $\pm$ 31	0,007
SGPT(U/L)	45 $\pm$ 51	36,7 $\pm$ 24	0,18
Amilaz(U/L)	73,2 $\pm$ 53,2	55 $\pm$ 49	0,11
Lipaz(U/L)	51,1 $\pm$ 56,8	37 $\pm$ 27,5	0,34
CRP(mg/L)	133,1 $\pm$ 96,4	125 $\pm$ 103,5	0,4

LDH(U/L)	557,2±478,5	470,5±221,8	0,774
Nötrofil/Lenfosit oranı	19,4±17,6	13,5±11,4	0,006

TABLO 9: LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI

Çalışmamızda COVİD 19'a bağlı akut böbrek hasarının gelişimini öngörülmesi açısından yoğun bakım ünitesine yatış anındaki ölçülen d-dimer, fibrinojen, ferritin, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, SGOT, SGPT, amilaz, lipaz, CRP, LDH ve nötrofil/lenfosit oranının eşik değerini belirlemeyi amaçladık. Bunun için ise KDIGO-2012 kriterine göre belirlenen ABH öngörebilmesini açısından yukardaki laboratuvar parametrelerini ROC eğrisi analiziyle değerlendirdik (Şekil 19).



ŞEKİL19: LABORATUVAR VERİLERİNİN ROC (RECEİVER OPERATING CHARACTERİSTİC) EĞRİSİ

Çalışmamızda ROC analiz sonuçlarına göre; 0,93 mg/dL **kreatinin** eşik değerinin üzerinde %67 sensitivite ve %69 spesifite ile, 450 ng/mL **d-dimer** eşik değerinin üzerinde %68'lik sensitivite ve %45'lik spesifite ile, %6,85 **lenfosit yüzdesi** eşik değerinin altında % 56'lik sensitivite ve %54'lük spesifite ile, 35,5 U/L **SGOT** eşik değerinin üzerinde % 60'lik sensitivite ve %59'luk spesifite ile ve 11,6 **Nötrofil /Lenfosit oranı** eşik değeri üzerinde % 60'lik sensitivite ve %58'lik spesifite ile ABH gelişme durumunu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak ROC analizi sonucu bulunan 469 mg/dL'lik fibrinojen, 532 ng/mL'lik Ferritin, 50,5 U/L 'lik Amilaz, 29,5 U/L'lik Lipaz, 105,5 mg/L'lik CRP, 24,9 U/L 'lik SGPT ve 426

U/L'lik LDH eşik değerlerinde artış veya azalma ABH gelişimini öngörmeye anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0.05$).

Yapılan lojistik regresyon analizi yaş, hastanede yatış süresi ve Nötrofil/Lenfosit oranının ABH gelişimi üzerine anlamlı etkiye sahip olduğunu gösterirken ($p<0.05$) komorbid hastalıkların, cinsiyetin ve diğer laboratuvar giriş değerlerinin ABH gelişimi üzerinde etkisinin olmadığını saptandık ($p>0.05$). Bu parametrelerin mortalite üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ise komorbid hastalıklar ve giriş N/L oranı değerleri hariç istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermedi. ABH gelişimi üzerine yaş, cinsiyet, komorbidite, giriş laboratuvar parametreleri ve YBÜ'de kalış süresinin etkisini değerlendirmek üzere gerçekleştirilen lojistik regresyon analizine ilişkin veriler Tablo 10'da verilmiştir.

Mortalite üzerine ABH gelişme durumunun etkisi için yaptığımız lojistik regresyon analizine göre; ABH gelişme durumunun gelişmeyenlere göre mortaliteyi 15 kat arttırdığını ($p=0,00$) bulduk.

Veriler	95 % CI			p
	OR	Lower	Upper	
Yaş	1,05	1,016	1,086	<0,05*
Cinsiyet	1,183	0,562	2,488	0,658
Hipertansiyon	0,837	0,373	1,879	0,666
KAH veya KY	1,479	0,632	3,458	0,367
Astım veya KOAH	0,535	0,222	1,287	0,162
Diyabetes Mellitus	0,527	0,229	1,211	0,131

Malignensi	0,516	0,166	1,603	0,252
Kreatinin	11,379	4,074	31,786	<0,05*
D-dimer	1,000	1,000	1,000	0,710
Fibrinojen	1,001	0,999	1,004	0,370
Ferritin	1,000	1,000	1,001	0,178
Lenfosit sayısı	1,075	0,630	1,833	0,791
Lenfosit yüzdesi	1,071	0,979	1,173	0,135
AST	1,002	0,997	1,007	0,476
ALT	0,999	0,987	1,011	0,864
Amilaz	1,005	0,992	1,019	0,428
Lipaz	1,004	0,992	1,017	0,485
CRP	0,997	0,992	1,003	0,334
LDH	1,001	0,999	1,002	0,469
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,055	1,010	1,103	<0,05*
YBÜ’de kalış süresi	1,079	1,037	1,123	<0,05*
*İstatistiksel olarak anlamlı, KAH; Koroner arter hastalığı, KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, YBÜ; Yoğun bakım ünitesi				

TABLO 10: ABH İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

5.TARTIŞMA

Yeni SARS-CoV-2 salgınının başlangıcından bu yana, birçok çalışma, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışta önde gelen ve yüksek ölüm oranı ile ilişkili olan akut solunum sendromu gibi pulmoner komplikasyonlara odaklanmıştır (Arentz et al., 2020; Guan et al., 2020c). Başlangıçtabu hastalarda ABH insidansına çok az dikkat edilmiş ve böbrek tutulumu ihmal edilebilir olarak kabul edilmiştir(L. Wang, Li, et al., 2020). Bununla birlikte, salgın ilerledikçe ABH’nin COVID-19 hastalarında yaygın olduğuna ve SARS-CoV-2’nin özellikle böbrekleri istila ettiğine dair artan kanıtlar ortaya çıkmıştır (Robbins-Juarez et al., 2020a). 1 Mart 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 pozitif olduğu doğrulan ve yoğun bakım ihtiyacı olan 229 hasta üzerinde tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışması olarak yaptığımız bu çalışmada biz ABH insidansını %56,3 olarak tespit ettik. ABH gelişen hastalarımızda ise KDIGO sınıflamasına göre evrelediğimizde hastalarımızın %19,4’ünü evre-I, %27,9’unu evre II ve en yüksek olarakta%52,7’sini evre III olarak bulduk.

Schaubroeck ve arkadaşları Belçikada çok merkezli olarak COVID 19’lu 1286 yoğun bakım hastasının katıldığı bir kohort çalışmasında hastaların %85,1’inde ABH geliştiğini; bu hastaların KDIGO evrelemesine göre %12,1’nin evre I, %47,4’ünün evre II ve %25,7’sinin evre III’de olduğunu rapor etmişlerdir (Schaubroeck et al.,

2022b). Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID 19'lu hastalara bakan 5 büyük hastanenin sağlık sisteminden elde edilen verilerin analizini gerçekleştiren Chan L. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 3993 hastanın %46'sında ABH meydana geldiği, bunların %39'unu evre I, %19'unu evre II ve %42'sini evre III oluşturduğu bildirilmiştir (Chan et al., 2021a).

Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında ABH insidansını %0,5 ila %20 kadar düşük bildiren çalışmalar da vardır(N. Chen et al., 2020;Huang et al., 2020)Cao et al., 2020). Çalışmalar arasındaki bu büyük insidans farklılığının nedeni, hasta popülasyonlarında (demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar), pandeminin bir sonucu olarak ortaya çıkan sağlık hizmeti sunumunda, kullanılan ilaçlarda farklılıklar ve coğrafi faktörlere bağlanabilir. Ancak bazı yayınlar bu farkın nedeninin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE 2) batı popülasyonlarında doğulu bireylere kıyasla podoşitlerde ve proksimaltübüllerde daha yüksek ekspresyonundan kaynaklanabileceğini de bildirmektedir (Pan et al., 2020b; Zamoner et al., 2021). COVID-19 ile ilişkili ABH insidansındaki zamansal eğilimler hakkında yalnızca sınırlı veri bulunsa da,erken veriler ABH oranlarının pandemi süresince azaldığını öne sürmektedir, ancak bu eğilimlerin nedeni belirsizdir (Charytan et al., 2021).

COVID-19 pandemisi öncesi yoğun bakımlarda ABH ile ilişkili epidemiyolojik çalışmalarda ABH tanısı için KDIGO -2012 kriterleri haricinde RIFLE ve AKIN kriteri de kullanılmış, buna bağlı olarak tainsidansta çok farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Özellikle 2012'den sonra akut böbrek hastalıkları için KDIGO 2012 kriterleri bütün dünyada kabul görmüş ve giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. ABH tanısı için KDIGO 2012 kriterleri ile yapılan ilk ve günümüze kadar ki en büyük çok uluslu epidemiyolojik çalışma, AKI-EPI çalışması olup yoğun bakıma yatışın ilk haftası içerisinde YBÜ hastalarının yarısından fazlasında ABH meydana geldiğini ve bu hastaların %32'i evre I, %16'ı evre II, %52'sinin de evre III ABH'na sahip olduğunu bildirmiştir(Hoste et al., 2015). Bu çalışmada ABH için alta yatan en büyük etiyolojik faktör ise sepsis olarak rapor edilmiştir. Pandemide yapılan çalışmalara bakıldığında KDIGO 2012 kriterleri yaygın olarak ABH tanısında kabul gördüğü için insidansın belirlenmesinde ve karşılaştırılabilir olmasında probleme yol açmamıştır. Bizde çalışmamızda ABH tanısı için KDIGO-2012 kriterlerini kullandık. Ancak çalışmamızda veri topladığımız hasta izlem formlarında bütün hastalara ait idrar çıktısı bilgileri sağlıklı olmadığından ABH tanısı ve evrelemesinde idrar çıktı kriterini kullanmadık. Bu nedenle ABH sıklığımızı biraz daha düşük tahmin etmiş olabiliriz. COVID 19 hastalarında ABH insidansını bildirenbirçok çalışmada bizim gibi ABH tanısında sadece serum kreatinin değerini kullanmıştır(Alser et al., 2021; Naar et al., 2020).

Çalışmamızda yukarıda da bahsettiğimiz gibi YBÜ'ne kabul edilen hastaların %56,3'ünde ABH görüldü.Bu hastaların %49,2'sinde yoğun bakıma yatış esnasında ABH zaten mevcuttu, %50,8'inde ise ABH, yoğun bakımda yattığı süre içerisinde gelişti. Yoğun bakım ünitesinde ABH gelişme süresi ortalama 8,4±7,1 gün idi.

COVID-19'bağlı böbrek tulumu yukarda da tartışıldığı gibi sık olarak görülürken, ABH hastaların hastaneye başvuru, servis yatışı veya YBÜ'de gelişebilmektedir. Bir Lancet makalesi, COVID-19'da böbrek tutulumunun sık olduğunu ve vakaların %40'ından fazlasının hastaneye kabul sırasında anormal proteinüriye sahip olduğunu bildirmiştir(Ronco et al., 2020). Ayrıca, bu makalede hastaneye başvuru sırasındaki kreatinin değerlerinin gerçek başvuru öncesi bazali yansıtmayabileceğinden, ABH'nin COVID-19'daki genel yükü hafife alınabileceği konusuna da dikkat çekilmiştir. Farklı çalışmalarda hastanelerdeki ABH insidansı %0,5 ila 37

arasında bildirilirken (Guan et al., 2020d; Hirsch et al., 2020a), YBÜ'de %6 ile %78 arasında rapor edilmiştir (Argenziano et al., 2020; Guan et al., 2020e).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 67 hastanenin yoğun bakım ünitelerine yatırılan COVID-19'lu 3099 kritik yetişkin hasta üzerinde çok merkezli bir kohort çalışmasında hastaların %21'i yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki iki hafta içinde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde RRT gerektiren ciddi ABH geliştirdiğini bildirmiştir (S. Gupta et al., 2021a).

Çalışmamızda ABH'lı hastaların %38,8'i (hastaların %21,8'i) bir renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duydu. RRT seçiminde ise pandemi esnasında aralıklı hemodiyaliz cihazlarında yaşanan lojistik problemlerinden dolayı sadece CRRT kullanıldı. Literatürde ABH gelişen kritik hastalığı bulunan COVID 19 hastalarının %64'e kadar önemli bir kısmında RRT gereksinimi olacağı bildirilmiştir. Bu oran Chan L ve arkadaşları tarafından %19 (Chan et al., 2020), Hirsch JS ve arkadaşları tarafından %14,3 (Hirsch et al., 2020c), Fisher M ve arkadaşları tarafından %4,9 (Fisher et al., 2020), Costa RLD ve arkadaşları tarafından %47,4 (Costa et al., 2021) ve Ferlicot ve arkadaşları tarafından ise %63,8 (Ferlicot et al., 2021) olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamız ve yukarıda bildirilen çalışmalarda farklı yüzdelere muhtemelen farklı komorbid hastalıklar, hastalık şiddeti, lojistik imkanlar ve daha önemlisi RRT başlama endikasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

COVID 19 hastalarında ABH'da RRT endikasyonları ABH ile komplike olan diğer durumlardan farklı olmayıp hastayla birlikte hastalık faktörlerini de dikkate alınmalıdır (Sungur & Utaş, 2002) (Tablo 21). Bununla birlikte, pandemi ortamındaki kaynak kısıtlamaları, bireysel hasta düzeyinde fayda potansiyelinin daha fazla değerlendirilmesini gerektirebilir. Acil bir endikasyonun yokluğunda, ABH ortamında RRT uygulamasının en tartışmalı ve klinik olarak belirsiz yönlerinden biri, hasta seçimi ve başlatılması için en uygun koşullarla ilgilidir. Bu nefrolojide onlarca yıllık bir ikilemdir. Klasik endikasyon yani acil bir endikasyon yokluğunda (yaşamı tehdit eden aşırı sıvı yükü, medikal tedaviye dirençli ciddi hiperpotasemi ve metabolik asidoz, azoteminin ciddi komplikasyonlarının bulunması) RRT'ne erken başlanması ya da son yıllarda preemtif yaklaşım olarak adlandırılan yaklaşımın, aşırı volüm yükü, asit-baz bozukluğu, elektrolit düzensizliği ve üremik komplikasyonları önlemek; gereksiz veya aşırı diüretik maruziyetinden kaçınmak; stres altındaki ve/veya hasarlı böbreklerin aşırı yüklenmemesi veya istirahat sağlamak gibi potansiyel faydaları yanında maalesef diyaliz katateri ve antikoagülasyon bağımlı komplikasyonlar; hemodinamik instabilite epizotları; ilaç, nütriye ve elektrolit kaybı; spontaniyleşecek hastalardaki gereksiz RRT; iş yükü, kaynak kullanımı ve doğrudan sağlık maliyetleri gibi potansiyel riskleri de mevcuttur (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, n.d.-b). Özellikle 2016 yılından sonra günümüze kadar geçen süreçte Avrupa'da gerçekleştirilen büyük randomize kontrollü çalışmalar bu konuya açıklık getirmeye çalışmış ve zihnimizi biraz daha net hale getirmiştir. Kardiyak cerrahi geçiren postoperatif hastalarda gerçekleştiren ELAIN çalışması (An et al., 2021) haricinde, daha çok sepsisli hastalarda yapılan çok merkezli AKIKI (Bhatt et al., 2021), IDEAL-ICU (Barbar et al., 2018) ve STARTRT-AKI çalışmaları (O. M. Smith et al., 2013) preemtif yaklaşımın herhangi bir faydasını gösterememiş hatta gereksiz RRT ve renal iyileşmede gecikmeye neden olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak çok fazla beklemek de AKIKI-2 çalışmasında (Gaudry et al., 2021) bildirildiği gibi ek fayda sağlamamakla birlikte potansiyel zararlarla ilişkili olabilir. Bu nedenle günümüzde en çok kabul edilen görüş;

“ihtiyatlıvedikkatlibirbeklemestratesivebireyselyaklaşım” özellikle hassas olan bu kritik hastaların kümesi için ma ntıklı görünmektedir. Bizde ABH gelişen COVID-19 hastalarımızda bu strateji temelinde CRRT’e başladık.

ABH hem yoğun bakımda hem de servis hastalarında mortalite ile direk ilişkili görünmektedir. Chan L. ve arkadaşlarının yaptığı 3993 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ABH oranı %46 olarak bulunmuş olup; ABH olanlarda mortalitenin %50, ABH olmayanlarda ise %8 olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar aynı zamanda ABH evresi ile korele olarak mortalite oranının arttığını bildirmiş ve en yüksek mortalite oranının evre 3’te olduğunu saptamışlardır (Chan et al., 2021a). Schaubroeck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Schaubroeck et al., 2022b), 1286 yoğun bakım hastasının %85,1’inde ABH geliştiğini; KDIGO evrelemesine göre evre I’de mortalite %37,2, evre II’de %41,4 ve evre III’de %55,6 olarak görülmüş ve benzer olarak evre ilerledikçe mortalite oranının arttığını saptamışlardır. ABH olmayanlarda ise mortaliteyi %14 olarak bulmuşlardır. Nimkar A. ve arkadaşları 370 COVID 19 hastasından oluşan çalışmada, ABH olan hastaların mortalite oranını %58,1, ABH olmayanların ise %19,6 olarak saptamışlardır (Nimkar et al., 2020a). Biz de çalışmamızda ABH gelişen grupla gelişmeyen grup mortalite oranı arasında anlamlı bir fark bulduk. ABH gelişen grupta mortalite %85,3 iken gelişmeyen grupta %26 idi. Bizim çalışmamızda mortalite yukarıdaki çalışmalara göre daha yüksekti. Bunun sebebi muhtemelen bizim hasta grubumuzun daha fazla komorbiteye ve hastalık şiddetine sahip olmasına bağlı olabilir. Schaubroeck ve arkadaşlarının (Schaubroeck et al., 2022a) ile Chan ve arkadaşlarının (Chan et al., 2021b) kohortuna göre bizim çalışmamızdaki hastaların yaşları ve APACHE II skorları daha yüksekti. Nimkar ve arkadaşlarının (Nimkar et al., 2020b) çalışmasındaki hastalar ise bizim hastalarımıza göre daha düşük ve daha hafif komorbiditelere sahiptilerdi. Çalışmamızda da literatürle benzer olarak evreleme ile artan mortalite oranları bulduk. Bizim sonuçlarımızda KDIGO sınıflamasına göre mortalite oranları; evre I için %64, evre II için %86,1, evre III için %92,6 idi. Yaptığımız lojistik regresyon analizine göre COVID 19 hastalarında gelişen ABH, yoğun bakım mortalitesi için bağımsız bir risk faktörü idi. Bu nedenle COVID 19 hastalarında ABH’nı en erken dönemde tespit etmek, KDIGO önleme demetlerini (Kellum et al., 2012a) uygulamak, erken dönemde ABH’nın spontan iyileşmesini veya ileri evrelere gidişini önleyerek mortaliteyi azaltacaktır. Çalışmalar böbrek hasarının erken teşhis ve tedavi edilmediği takdirde özellikle ağır hastalıkta 10 kat daha kötü sonuçlar alındığını göstermektedir (Lim et al., 2020). Çalışmamızda mortalite üzerine ABH gelişme durumunun etkisi için yaptığımız lojistik regresyon analizinde ABH gelişme durumunun gelişmeyenlere göre mortaliteyi 15 kat artırdığını bulduk.

Amerika Birleşik Devletleri’ndeki 67 hastanedeki yoğun bakımlara kabul edilen COVID-19’lu 3000’den fazla kritik yetişkin hastanın yer aldığı çok merkezli kohort çalışmasında, her beş hastadan birinden fazlasının ABH’ye bağlı RRT ihtiyacı geliştirdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada RRT ihtiyacı olanlarda mortalite ise %63 olarak ortaya çıkmıştır (S. Gupta et al., 2021b). Schaubroeck ve arkadaşları (Schaubroeck et al., 2022a) RRT ihtiyacı olan COVID-19’lu hastalarda mortalite oranını %56 olarak bulurken Eriksson K. ve arkadaşları, 451 yoğun bakım hastasından oluşan çalışmada, ABH’ sıklığını %43,7, CRRT uygulama oranını %18,2 ve RRT yoğun bakım mortalitesini %45,1 olarak saptamışlardır (Eriksson et al., 2021). Üçüncü basamak bir sevk merkezinde tedavi edilen 99 COVID-19 hastasından oluşan bir İtalyan kohortunda ABH hastaları için hastane mortalitesi %38,9 ve CRRT alanlar için %52,9 idi (Fominskiy et al., 2021). Ciddi şekilde yoksul bir mahalleye hizmet verdiği belirtilen şehir içi bir hastanenin kohortunda ABH hastalarında %71,1’lik bir hastane içi ölüm oranı bildirilirken, RRT alanlarda bu oran %90,7 idi (Zahid et al., 2020a). 9657 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ise ABH olmayan grup için mortalite %7,3, RRT almayan ABH hastaları için %46,3 ve

RRT alanlarda %79,3 olarak bildirilmiştir(Ng et al., 2021). Çin'in Wuhan kentinde yapılan retrospektif çalışmada hastanede yatışları sırasında evre II-III ABH tanısı almış olanlarda ölüm oranı %90'dan fazlayken Tao ve arkadaşlarının çalışmasınabenzzerdi(T. Chen et al., 2020). Çalışmamızda ABH gelişen 129 hastanın %38,8'ine CRRT uygulandı. ABH gelişen hastaların %52,3'ü KDIGO evre III olarak bulunmuş olup bu hastaların %80'nine CRRT uygulanmış ve CRRT uygulananların mortalite oranı %94 olarak bulunmuştur. Kümülatif olarak, bu bulgular ABH'a bağlı RRT'nin COVID-19'lu kritik hastalarda yaygın olduğunu ve hayatta kalanlar arasında yüksek akut mortalite ve yüksek sürekli RRT bağımlılığı oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bizim olgularımızdaki daha yüksek mortalitenin sebebi olarak daha önce yukarıda tartışılan sebeplerin yanında birden fazla olası açıklama bu bulguyu açıklayabilir. Bunlardan bir tanesi bölgesel COVID-19 yoğunluğuna sahip bir hastane olduğumuz için hastanemize kabul edilen hastalar akut hastalığın daha ileri bir aşamasında başvurmaktaydı. Diğer önemli bir sebep ise bölgemizde en büyük ve pandemi sırasında tek olarak hizmet veren onkoloji hastanesine sahip olmamız ve COVID 19 enfeksiyonuna yakalan onkolojik hastaları yoğun bakımımıza kabul etmemizdi. Farklı bir sebep olarak da yoğun bakım ünitesi organizasyonumuzun, doktor, hemşire ve sağlık personelindeyiminin pandemi öncesi dönemden farklı olmasına da bağlı olabilir. Bu nedenle aslında bulgularımızı yorumlarken bu verilerin ışığında yorumlamak gerekir.

2012'de yayınlanan KDIGO rehberinde kadın cinsiyetin genelde ABH gelişiminde yüksek risk taşıdığı, ancak erkeklerin ise HIV, Malaria, Leptospiroz ve toplumdan edinilen diğer hastalıklarda daha yüksek ABH riskine sahip olduğu belirtilmiştir(Kellum et al., 2012b). Çalışmalar, COVID-19 hastalarında ileri yaş gruplarında ve erkek cinsiyette daha yüksek mortalite olduğunu desteklemektedir(X. Yang et al., 2020b). 423.117 COVID-19 hastasının incelendiği bir meta-analizde erkek cinsiyeti bir risk faktörü olarak bildirmiştir. Bunun sebebi olarak ise araştırmacılar hem adaptif hem doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki cinsiyet farklılıklarının önemli olabileceğini belirtmişlerdir. Daha ayrıntılı olarak incelediklerinde araştırmacılar adaptif bağışıklık sistemi içinde, erkeklerin kadınlara oranla daha az CD8+T, CD4+T hücre sayısına sahip ve B hücre üretimlerinin azalmış olmasının etkili olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca bazı immün düzenleyici genler X kromozomu üzerinde yer aldığından daha yüksek TLR gen ekspresyonu nedeni ile kadınların daha avantajlı olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada ayrıca yaşlanmanın da CD4+T ve CD8+ T hücre ile B hücre fonksiyonlarını azaltarak immün yanıtın zayıflayabileceğini belirtmişlerdir (Dessie&Zewotir, 2021). Başka bir çalışma ileri yaş ile erkek cinsiyeti, ABH gelişiminin birincil risk faktörleri olarak ilişkilendirmiştir(Neugarten et al., 2020). Belçika'da yapılan 1286 yoğun bakım hastasının dahil edildiği kohortta ABH gelişim oranının %80'nin üstünde olduğu bildirilirken bu hastalarda ortalama yaşın 69 olduğu ve bu hastaların %67,9'unun erkek olduğu bulunmuştur (Schaubroeck et al., 2022b). Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda yaş ortalaması 71.3 iken %62,8'i erkekti. Erkek ve kadın cinsiyet oranı ABH gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzerdi. Çalışmamız erkek cinsiyeti ABH için risk faktörü olarak tespit etmedi.

Çalışmamızdaki hastaları 3 yaş grubuna ayırarak incelediğimizde 40 yaşın altında ABH gelişimi (%0,8) çok nadir iken, 40-65 yaş arası %29, 65 yaş üzerinde ise %69,8 olduğunu bulduk ve lojistik regresyon analizine göre yaş ilerledikçe ABH gelişme riskinin anlamlı olarak arttığını tespit ettik. Aynı şekilde 40 yaşın altında mortalite hemen hiç yokken, 40-65 yaş arası %30, 65 yaşın üzerinde ise %69 olarak tespit ettik ve yaş ile mortalitenin anlamlı olarak arttığını bulduk. Bu nedenle ABH insidansında yalnızca komorbiditeler değil, aynı zamanda yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemeyen faktörler de rol oynamaktadır.

Yapılan birçok araştırmada yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarının en az bir tane komorbid hastalığının olduğu bildirilmiş olup özellikle kardiyovasküler hastalığı olanların prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir (L. Wang, He, et al., 2020). 46248 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında en sık rastlanan komorbiditeler hipertansiyon (%17), diyabetes mellitus (%8) ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu rapor edilmiştir (Gameiro et al., 2021). Yirmi çalışmadan oluşan bir başka meta-analizde ABH'na eşlik eden en sık rastlanan komorbiditelerin hipertansiyon (%33) ve diyabetes mellitus (%17) olduğu görülmüştür (Robbins-Juarez et al., 2020b). Yoğun bakım ihtiyacı olan 1286 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasına göre ABH'na eşlik eden en sık komorbiditeler hipertansiyon (%48,5), kardiyovasküler hastalıklar (%42), diyabetes mellitus (%27,1) ve kronik akciğer hastalıkları (%15,6) olduğu bildirilmiştir (Schaubroeck et al., 2022b). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ABH'na eşlik eden en sık komorbidite hipertansiyon (%29,5) olarak bulunmuş olup ardından diyabetes mellitus (%20,5), kronik akciğer hastalıkları (%14,4) ve kardiyovasküler hastalıklar (%13,5) sıralanmıştır. Çalışmamızda ABH gelişen 129 hastanın 119 tanesinde (%92,2) en az bir komorbiditesinin olduğu tespit edilmiştir. 1 Şubat 2022 tarihine kadar yayınlanan 44 çalışmanın sistematik derlemesinde ABH'li (Ortalama yaş: 53,6 yıl) toplam 114 COVID-19 hastasında en yaygın komorbiditeler diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü iken bu komorbiditelerin sıklığı sırasıyla %40, %61,4, %57,1 ve %22,2 idi (Sabaghian et al., 2022). Yukarıda tartışılan verilerinde ışığında artan fikir birliği ve kanıtlara dayanarak, ileri yaş, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, yüksek BMI, herhangi bir nedenle immün baskılama gibi faktörler COVID-19 ABH için potansiyel risk faktörleridir (Nadim et al., 2020a), (Pei et al., 2020), (Hirsch et al., 2020b).

COVID-19 hastalarında ABH patofizyolojisi henüz tam anlamıyla belirlenmemiştir. Arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, hipovolemik durumlar, kontrast madde ve nefrotoksik ilaçlar gibi kronik tıbbi durumlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri, konakçı hücrede viral giriş ve replikasyonun anahtar aracıdır. Birden fazla organdaki bu reseptörler, böbrekler ve solunum, sinir ve gastrointestinal sistemler dahil olmak üzere farklı sistemlerin katılımını sağlar. Böbreklerde, ACE2 reseptörleri podositlerde ve proksimal kıvrımlı tübüllerin apikal fırça kenarlarında eksprese edilir. ACE2 reseptörleri, viral bağlanmaya ve böbreğe girişe aracılık eder ve konakçı hücrelerde SARS-CoV-2'yi kopyalamaktan sorumludur (Menon et al., 2021).

SARS-CoV-2 ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dengesiz bir aktivasyonunu indükleyerek ACE2 reseptörlerinin aşağı regülasyonu ile sonuçlanır ve böylece anjiyotensin II'de bir artışa yol açar. Provake edilmemiş RAAS aktivasyonu, sitokin fırtınası, inflamasyon, arteriyel konstriksiyon ve fibrozis nefron seviyesinde tromboz ile sonuçlanır. Gabarrev arkadaşları (Gabarre et al., 2020b) COVID-19 hastalarında sitopatik aktivite, sitokin fırtınası ve hipoperfüzyonun neden olduğu mikrovasküler ve intravasküler pıhtılaşmanın ABH gelişimine yol açtığını öne sürmüşlerdir. Şiddetli COVID-19 hastalarında gözlenen yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinlerin de ABH'na neden olabileceği üzerinde de durulmaktadır (Menon et al., 2021).

Çin'de yapılan bir araştırmaya göre hastanede yatış süresi ortalama 11 gün olarak bulunmuştur (Guan et al., 2020f). Belçika'da yapılan 1286 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında ortalama yoğun bakım kalış süresi 11 gün olarak bulunmuş olup, ABH gelişenlerin yoğun bakım kalış süresi 12,1 gün gelişmeyenlerin ise 5 gün olduğu bildirilmiştir (Schaubroeck et al., 2022b). Çin'de yapılan diğer bir çalışmada 65 yaş üstü COVID-19 hastalarında gelişen ABH'nın hastane yatış sürecinde mortalite ile

direkilişkilolduğugösterilmiştir(Y. Cheng, Luo, Wang, Zhang, et al., 2020a). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde yoğun bakım kalış süresini ortalama 12,8 gün olarak bulduk; ABH gelişen grubun kalış süresi ortalama 14,2 gün ile ABH gelişmeyen grubun 11 gün ortalamasından yüksekti. Ayrıca yoğun bakım kalış süresinin uzamasının ABH gelişimi için bir risk faktörü olduğunu tespit ettik.

Berger ve arkadaşları yaptığı çalışmada, başlangıçta yüksek D-dimer seviyelerine sahip hastaların ABH insidansının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve nedeninin artmış tromboz riskine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir (Berger et al., 2020). Araştırmacılar Fragman-D'nin trombositagregasyonunu ve prostaglandin sentezini arttırarak, kompleman yolağını aktive ederek böbrek hasarı gelişimine katkı sunacağını belirtmektedir. ABH insidansı ve laboratuvar verilerinin ABH gelişimi ve mortalite üzerine etkisini belirlemek amacıyla 469 hasta üzerinde Zahid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Berger ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak başvuru sırasındaki D-dimer değerlerinin ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (Zahid et al., 2020). Wagner ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif COVID 19 kohort çalışmasında; yüksek giriş D-dimer düzeyinin ABH gelişimi, RRT ihtiyacı ve mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde D-dimerin ABH belirlemede etkisini saptama için ROC analizi yapılmış ve D-dimer eşik değerini 486 ng/ml olarak bulmuşlardır (Wagner, Garcia-Rodriguez, et al., 2020). Azam ve arkadaşları yaptığı çalışmada ise ABH olan hastaların D-dimer ortalama değerinin (1100ng/ml) ABH gelişmeyenlere göre (630 ng/ml) anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (Azam et al., 2020). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde; ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların giriş D-dimer ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu belirledik. Aynı zamanda çalışmamızda D-dimer değerine bağlı ABH gelişme durumu için ROC analizi yaptık ve bulduğumuz D-dimer eşik değerinin (450 ng/ml) ABH'ı belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda yoğun bakıma kabuldeki ferritin değerini ABH gelişenlerde (989ng/ml), gelişmeyenlere göre (773 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Ancak ROC analizi sonucu elde ettiğimiz 532 ng/mL'lik eşik değerinin üzerindeki değerlerin ABH'ı belirlemede istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Mohamed ve arkadaşlarının New Orlens'ta bir Tıp Merkezi'nde 1 aylık bir süre boyunca COVID-19 ve ABH (KDIGO) tanısıyla yatan hastalarda yaptıkları gözlemsel bir çalışmada başvuru sırasındaki ferritin ortalama değerinin ABH olan (1016 ng/ml) ve olmayan (680 ng/ml) hastalarda anlamlı derecede farklı olduğunu gösterilmiştir (Mohamed et al., 2020). Azam ve arkadaşlarının yaptığı, 352 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada giriş ferritin ortalama değeri ABH olan hastalarda (595 ng/ml), ABH olmayan hastalardan (465 ng/ml) anlamlı derecede daha yüksekti (Azam et al., 2020). Araştırmacılar bu çalışmada ferritin, D-dimer gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği ile ABH arasındaki ilişkinin, koronavirüsün sitokin salıverme büyüklüğü ile doğrusal bir bağının olduğunu vurguladılar. Lee ve arkadaşlarının akademik bir tıp merkezinde hastanede yatan COVID-19'lu hastalarda ABH'nın özelliklerini inceledikleri çalışmalarında, çalışmamıza benzer şekilde başvurudaki ferritin ortalama değeri ABH olan hastalarda (965 ng/ml), ABH olmayan hastalardan (611 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Lee et al., 2021). Hansrijivit ve arkadaşları hastanede yatan COVID-19 hastalarında ABH risk faktörleri, klinik özellikleri ve prognozu isimli retrospektif kohort çalışmalarında ferritin, D-dimer ve LDH gibi yüksek inflamatuvar biyobelirteçlerin ABH gelişimi için risk faktörü olduğunu savunmuşlardır (Hansrijivit et al., 2021). 163 çalışmanın dahil edildiği COVID-19'da öngörücü bir belirteç olarak ferritin adlı meta-analiz çalışmasında, serum ferritin seviyesi yüksekliği ile hastalık şiddetinin ve

mortaliteninkorole olduğu, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda bazal ferritin düzeyinin daha yüksek olduğu ve ABH gelişenlerde gelişmeyenlere göre bazal ferritin düzeyinin yüksek bulunduğu saptanmıştır (Kaushal et al., 2022). Yukarıda tartışıldığı gibi yapılan birçok çalışmada ferritin gibi akut inflamatuvar belirteçlerin COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ve ABH gelişme insidansı ile korole olduğu vurgulanmıştır.

Lenfopeninin COVID-19’lu hastalarda artan hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (Sabaz & Aşar, 2021). MERS enfeksiyonunun lenfosit apoptozuna sebep olarak lenfositopeni yaptığı bildirilmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonlu ağır hastalarda da lenfosit apoptozunun lenfositopeni ve lenfosit yüzdesindeki düşmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Yan & Wu, 2021). Lenfosit yüzdesindeki düşme kısmen nötrofil sayısındaki artışa bağlı da olabilmektedir (Dai et al., 2021). Jason ve arkadaşlarının yaptığı “mutlak lenfosit sayısı COVID-19’da prognostik bir belirteçtir” adlı çalışmasında başvuru sırasında lenfositopenisi olan hastaların daha sık ABH geliştiği tespit edilmiştir (Wagner, DuPont, et al., 2020). Jiahao ve arkadaşlarının doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan ardışık 456 hastanın retrospektif çalışmasında; lenfopeniyi ABH gelişimi için bir risk faktörü olarak saptamışlardır (Jiahao et al., 2020). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde; lenfopeninin ABH gelişenlerde daha fazla olduğunu bulduk. Ancak lenfosit sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken lenfosit yüzdesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca lenfosit yüzdesi değerinin ABH gelişimini öngörü değeri için yaptığımız ROC analizine göre lenfosit yüzdesi eşik değeri %6,85 bulduk ve bu eşik değerin altında lenfosit yüzdesi değerlerinin ABH gelişimi için riskli olduğunu saptadık. Cheng ve arkadaşları da 1392 hastanın incelendiği retrospektif kohortta lenfopeninin ABH gelişen hastalarda ABH evrelemesi ile doğrudan bağlantılı olarak arttığını raporlamıştır (Y. Cheng, Luo, Wang, Wang, et al., 2020). Yapılan bir meta-analiz de lenfositopeninin ABH gelişen hastalarda olmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Z. Zhang et al., 2020).

Çalışmamızda ABH gelişenlerde yoğun bakıma başvuru esnasında AST düzeyi ortalaması gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Ayrıca yaptığımız ROC analizinde AST düzeyi eşik değerini 35,5 U/L olarak bulduk ve bu düzeyin üzerindeki değerleri ABH gelişimini için belirleyici olarak tespit ettik. Arıkan ve arkadaşları (Arıkan et al., 2021) ile Gaunhua ve arkadaşları (Gaunhua, et al., 2020) bizim çalışmamıza benzer olarak COVID-19 nedeni ile hastanede yatan hastalarda yaptığı retrospektif kohortta ABH olan hastalarda olmayanlara göre hastaneye yatış anındaki AST düzeyini daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. COVID-19 hastalarında AST yüksekliği ile ABH ilişkisi hem hipoksiye bağlı sekonder organ hasarının daha fazla olması hem de karaciğer ve böbreklerde ortak bulunan ACE-2 reseptörünün SARS-CoV-2 ile etkileşerek eş zamanlı organ fonksiyon bozukluğu yapması ile açıklanabilir (C. Zhang et al., 2020b). Ayrıca AST yüksekliği ile ABH birlikteliğinin başka bir sebebi de kullanılan antiviraller, non-steroidler ve diğer tedavilerin karaciğer ve böbrekte fonksiyonlarını etkilemesi olabilir (J. Li & Fan, 2020).

Liu Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif kohort çalışmasında 245 hasta incelenmiş, nötrofil /lenfosit oranındaki her 1 birim artış için mortalitenin 1,1 oranında arttığı saptanmıştır (Y. Liu, Du, et al., 2020). Nötrofil/lenfosit oranındaki artış; inflamasyonla artan nötrofil oranına lenfosit apoptozundaki artışla lenfosit oranındaki düşüşün sebep olabileceği ve hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artan oranın mortalite ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (G. Ye et al., 2020). Oterkus ve arkadaşlarının yaptığı “COVID-19’un Ölüm Nedenleri ve Nötrofil/Lenfosit oranının prognostik etkisi” isimli çalışmada nötrofil/lenfosit oranının prognozu ve mortaliteyi tahmin etmede güvenilir bir parametre olduğunu saptanmıştır (*Causes of COVID-19’s*

Mortality and Prognostic Effect of Neutrophil-Lymphocyte Ratio COVID-19 Mortalitiesinin Nedenleri ve Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik Etkisi, 2022). Bizde çalışmamızda ABH gelişen hastalarda nötrofil/Lenfosit oranını ABH gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek tespit ettik. ABH öngörüsü için yaptığımız ROC analizinde 11,6 olarak belirlediğimiz nötrofil/lenfosit oranının eşik değerinin üzerinde ABH gelişimini öngörmeye anlamlı bulduk. Fakat bununla ilgili literatürde herhangi bir bulguya rastlamadık.

COVID-19 ile ilişkili akut böbrek hasarı: 25. Akut Hastalık Kalite Girişimi (ADQI) Çalışma Grubunun fikir birliği raporuna göre; ARDS'den dolayı uygulanan yüksek PEEP nedeni ile intratorasik basınç artar, buna bağlı renalvenöz basınçlar da yükselir ve filtrasyon azalır. Ayrıca tüm pozitif basınçlı MV biçimleri sempatik tonusu artırarak RAAS'nin ikincil aktivasyonuna sebep olur (Nadim et al., 2020b). Kolhe ve arkadaşlarının 4535 hastayı inceledikleri retrospektif kohort çalışmasında MV'nin ABH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (Kolhe et al., 2020). Belçika'da yedi büyük hastanede çok merkezli yapılan, 1286 hastanın dahil edildiği kohort çalışmasında MV'nin ABH için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların MV ihtiyacının ABH gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü. ABH gelişen grupta hastaların %80'i invaziv MV ihtiyacı duyarken bu oran ABH gelişmeyen grupta %25 olarak bulundu.

Çalışmamız aşağıdaki sınırlılıklar ışığında yorumlanmalıdır. İlk olarak çalışmamız doğası gereği tek merkezli bir retrospektif kohort çalışmasıdır. İkincisi ABH'nin hastaneye yatırılmayan ve yoğun bakım haricinde hastaneye yatırılan hastalarda değerlendirmedik. Bu nedenle şiddetli olmayan ABH ile diğer sonuçlar arasındaki ilişkiyi muhtemelen bu durum zayıflatacaktır. Üçüncüsü aslında bu konuda yapılan çok sayıda retrospektif çalışmada olduğu gibi ABH için KDIGO tanı kriterlerinde kullanılması gereken idrar miktarı kriterini ABH tanısında kullanamadık. Bu durum ABH insidansının olduğundan az tahmin edilmesine ve bir miktar tanımlama yanlışlığının yaratılmasına yol açmış olabilir. Dördüncüsü pandeminin erken dönemlerinde rutin olarak değerlendirilen bir test olmadığı için IL-6 gibi sitokin fırtınasının belirlenmesinde önemli olan parametreleri, idrar tetkiklerini, medikal tedavileri, sıvı replasmanını ve inotropik desteği çalışmamıza dahil edemedik. Beşincisi COVID-19 hastalarında gelişen ABH'nin önemli özelliklerinden biri olan ABH'nin iyileşmesini çalışmamızda değerlendirmedik. Son olarak çalışmamız üçüncü basamak bir sevk merkezinin yoğun bakım ünitesinde yürütüldü ve çoğu hasta geç dönemde üniteye kabul edildi. Bu durum belki de artan mortalite ile ilişkiliydi. Bu nedenle sonuçlarımızın genellenebilirliği potansiyel olarak sınırlı olabilir.

6. SONUÇ

3. basamak sevk zincirindeki yoğun bakım ünitemizde, 229 kritik COVID-19 hastalarında gerçekleştirdiğimiz “Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Covid-19 Hastalarında Akut Böbrek Hasarı Prevelansının Saptanması, Özelliklerinin ve Laboratuvar Parametreleri ile Olan İlişkinin Belirlenmesi” başlıklı, tek merkezli retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

- 1) Çalışmamız COVID-19 ile yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda akut böbrek hasarı prevalansının %56,3 ile yüksek olduğunu göstermektedir.
- 2) Çalışmamız yoğun bakım ünitesinde ABH gelişen hastaların büyük çoğunluğunun KDIGO evre III olduğunu ve evre III ABH'lı hastaların yaklaşık %70'nin ise RRT'ne gereksinim duyduğunu saptamıştır.
- 3) Akut böbrek hasarı gelişimi, yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. KDIGO evrelemesine göre evre arttıkça yoğun bakımdaki hastalarda ölüm oranları da artmaktadır.
- 4) Çalışmamız YBÜ'deki COVID -19 hastalarında ABH gelişimini, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya koymuş ve ABH gelişenlerin mortalite oranı gelişmeyenlere göre 15 kattan fazla bulmuştur.
- 5) Yoğun bakımda ABH gelişen hastaların %39 gibi önemli bir kısmında RRT ihtiyacı gelişmekte ve ciddi ABH gelişen bu hastalarda mortalite önemli şekilde artmaktadır.
- 6) Yoğun bakıma kabul ettiğimiz özellikle 40 yaş altı ve 10'un altındaki APACHE II skorlarına sahip COVID-19 hastalarında ABH'nın çok nadir görüldüğünü tespit ettik.
- 7) Çalışmamızda ABH gelişen hastalarımızda gelişmeyen hastalara göre YBÜ'ne kabuldeki d-dimer, ferritin, lenfosit %, SGOT düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranlarında anlamlı fark tespit etmemize ve ROC analizine göre belirlediğimiz eşik değerlerinde bu parametrelerin ABH'nı öngörmeye istatistiksel açıdan anlamlı olmasına rağmen spesifite ve sensitiviteyi düşük olarak bulduk.
- 8) Çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz lojistik regresyon analizi yaş, hastanede yatış süresi ve Nötrofil/Lenfosit oranının ABH gelişimi üzerine anlamlı etkiye sahip olduğunu ortaya koyarken komorbid hastalıklar, cinsiyet ve diğer laboratuvar giriş değerlerinin ABH gelişimi üzerinde etkisinin belirleyici olmadığını göstermiştir. Bunun yanında komorbid hastalıklar ve giriş Nötrofil/Lenfosit oranı mortalite üzerine belirleyici etkiye sahipti.

Sonuç olarak YBÜ'ne kabul ettiğimiz COVID-19 hastalığına sahip hastalarda gerçekleştirdiğimiz retrospektif gözlemsel kohort çalışmamız; bu hastalarda akut böbrek hasarı prevalansının ve RRT ihtiyacının yüksek olduğunu, gelişen ABH'nın mortalite için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu, yaş, hastanede yatış süresi ve Nötrofil/Lenfosit oranının ABH gelişimi üzerine anlamlı etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

- 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update: Uncoating the Virus. (n.d.). Retrieved January 22, 2022, from <https://asm.org/Articles/2020/January/2019-Novel-Coronavirus-2019-nCoV-Update-Uncoating>
- Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113(13), 2878–2887. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-06-165845>
- Alser, O., Mokhtari, A., Naar, L., Langeveld, K., Breen, K. A., el Moheb, M., Kapoen, C., Gaitanidis, A., Christensen, M. A., Maurer, L. R., Mashbari, H., Bankhead-Kendall, B., Parks, J., Fawley, J., Saillant, N., Mendoza, A., Paranjape, C., Fagenholz, P., King, D., ... Kaafarani, H. M. A. (2021). Multisystem outcomes and predictors of mortality in critically ill patients with COVID-19: Demographics and disease acuity matter more than comorbidities or treatment modalities. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 90(5), 880–890. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003085>
- An, J. N., Kim, S. G., & Song, Y. R. (2021). When and why to start continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Research and Clinical Practice*, 40(4), 566. <https://doi.org/10.23876/J.KRCP.21.043>
- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, 323(16), 1612–1614. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.4326>

- Argenziano, M. G., Bruce, S. L., Slater, C. L., Tiao, J. R., Baldwin, M. R., Barr, R. G., Chang, B. P., Chau, K. H., Choi, J. J., Gavin, N., Goyal, P., Mills, A. M., Patel, A. A., Romney, M.-L. S., Safford, M. M., Schluger, N. W., Sengupta, S., Sobieszczyk, M. E., Zucker, J. E., ... Chen, R. (2020). Characterization and clinical course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072116>
- Azam, T. U., Shadid, H. R., Blakely, P., O'Hayer, P., Berlin, H., Pan, M., Zhao, P., Zhao, L., Pennathur, S., Pop-Busui, R., Altintas, I., Tingleff, J., Stauning, M. A., Andersen, O., Adami, M. E., Solomonidi, N., Tsilika, M., Tober-Lau, P., Arnaoutoglou, E., ... Jochum, C. (2020). Soluble urokinase receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(11), 2725–2735. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060829/-DCSUPPLEMENTAL>
- Barbar, S. D., Clere-Jehl, R., Bourredjem, A., Hernu, R., Montini, F., Bruyère, R., Lebert, C., Bohé, J., Badie, J., Eraldi, J.-P., Rigaud, J.-P., Levy, B., Siami, S., Louis, G., Bouadma, L., Constantin, J.-M., Mercier, E., Klouche, K., duCheyron, D., ... Quenot, J.-P. (2018). Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 379(15), 1431–1442. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1803213/SUPPL_FILE/NEJMOA1803213_DISCLOSURES.PDF
- Behzad, S., Aghaghazvini, L., Radmard, A. R., & Gholamrezanezhad, A. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clinical Imaging*, 66, 35–41. <https://doi.org/10.1016/J.CLINIMAG.2020.05.013>
- Berger, J. S., Kunichoff, D., Adhikari, S., Ahuja, T., Amoroso, N., Aphinyanaphongs, Y., Cao, M., Goldenberg, R., Hindenburg, A., Horowitz, J., Parnia, S., Petrilli, C., Reynolds, H., Simon, E., Slater, J., Yaghi, S., Yuriditsky, E., Hochman, J., & Horwitz, L. I. (2020). Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(10), 2539. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314872>
- Bhatt, G. C., Das, R. R., & Satapathy, A. (2021). Early versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy: Have We Reached the Consensus? An Updated Meta-Analysis. *Nephron*, 145(4), 371–385. <https://doi.org/10.1159/000515129>
- Bilgiler, G., Tani, V. E., Danişma, B., & Çalışması, K. (n.d.). *COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)*.
- Bosch, B. J., van der Zee, R., de Haan, C. A. M., & Rottier, P. J. M. (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of Virology*, 77(16), 8801–8811. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.16.8801-8811.2003>
- Bosevski, M., Krstevski, G., Bosevska, G., Kapsarov, K., Dodic, E., Feehan, J., Stojanoska, L., & Apostolopoulos, V. (2021). The role of D-dimer in relation to the clinical course of patients with COVID-19. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 53(1), 119–120. <https://doi.org/10.1093/ABBS/GMAA140>
- Bulut, C., & Kato, Y. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 563–570. <https://doi.org/10.3906/SAG-2004-172>
- Cao, M., Zhang, D., Wang, Y., Lu, Y., Zhu, X., Li, Y., Xue, H., Lin, Y., Zhang, M., Sun, Y., Yang, Z., Shi, J., Wang, Y., Zhou, C., Dong, Y., Peng, L., Liu, P., Dudek, S. M., Xiao, Z., ... Hospital, L. (2020).

- ClinicalFeatures of PatientsInfectedwiththe 2019 NovelCoronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *MedRxiv*, 2020.03.04.20030395. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>
- Cara-Fuentes, G., Clapp, W. L., Johnson, R. J., &Garin, E. H. (2016). Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal changedisease: molecularmechanisms. *PediatricNephrology (Berlin, Germany)*, 31(12), 2179–2189. <https://doi.org/10.1007/S00467-016-3379-4>
- Causes of COVID-19's MortalityandPrognosticEffect of Neutrophile-LymphocyteRatio COVID-19 Mortalitiesinin Nedenleri ve Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik Etkisi.* (2022). <https://doi.org/10.14744/GKDAD.2021.94834>
- Chan, L., Chaudhary, K., Saha, A., Chauhan, K., Vaid, A., Baweja, M., Campbell, K., Chun, N., Chung, M., Deshpande, P., Farouk, S. S., Kaufman, L., Kim, T., Koncicki, H., Lapsia, V., Leisman, S., Lu, E., Meliambro, K., Menon, M. C., ... (MSCIC), on behalf of the M. S. C. I. C. (2020). AcuteKidneyInjury in HospitalizedPatientswith COVID-19. *MedRxiv*, 10, 2020.05.04.20090944. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090944>
- Chan, L., Chaudhary, K., Saha, A., Chauhan, K., Vaid, A., Zhao, S., Paranjpe, I., Somani, S., Richter, F., Miotto, R., Lala, A., Kia, A., Timsina, P., Li, L., Freeman, R., Chen, R., Narula, J., Just, A. C., Horowitz, C., ... Nadkarni, G. N. (2021a). AKI in HospitalizedPatientswith COVID-19. *Journal of theAmericanSociety of Nephrology : JASN*, 32(1), 151–160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>
- Chan, L., Chaudhary, K., Saha, A., Chauhan, K., Vaid, A., Zhao, S., Paranjpe, I., Somani, S., Richter, F., Miotto, R., Lala, A., Kia, A., Timsina, P., Li, L., Freeman, R., Chen, R., Narula, J., Just, A. C., Horowitz, C., ... Nadkarni, G. N. (2021b). AKI in hospitalizedpatientswith COVID-19. *Journal of theAmericanSociety of Nephrology*, 32(1), 151–160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Chang, C. K., Hou, M. H., Chang, C. F., Hsiao, C. D., &Huang, T. H. (2014). The SARS coronavirusnucleocapsid protein--formsandfunctions. *AntiviralResearch*, 103(1), 39–50. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.12.009>
- Charytan, D. M., Parnia, S., Khatri, M., Petrilli, C. M., Jones, S., Benstein, J., &Horwitz, L. I. (2021). DecreasingIncidence of AcuteKidneyInjury in Patientswith COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney International Reports*, 6(4), 916–927. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2021.01.036>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., &Zhang, L. (2020). Epidemiologicalandclinicalcharacteristics of 99 cases of 2019 novelcoronaviruspneumonia in Wuhan, China: a descriptivestudy. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinicalcharacteristics of 113 deceasedpatientswithcoronavirusdisease 2019: retrospectivestudy. *BMJ*, 368. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1091>

- Cheng, V. C. C., Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., & Kwok, Y. Y. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), 660–694. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020a). Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv*, 2020.02.18.20023242. <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020b). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, X., Wang, K., Zhang, N., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Zeng, R., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(10), 1394–1402. <https://doi.org/10.2215/CJN.04650420/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Chivukula, R. R., Maley, J. H., Dudzinski, D. M., Hibbert, K., & Hardin, C. C. (2021). Evidence-Based Management of the Critically Ill Adult With SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(1), 18–41. <https://doi.org/10.1177/0885066620969132>
- Choi, K. W., Chau, T. N., Tsang, O., Tso, E., Chiu, M. C., Tong, W. L., Lee, P. O., Ng, T. K., Ng, W. F., Lee, K. C., Lam, W., Yu, W. C., Lai, J. Y., & Lai, S. T. (2003). Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Annals of Internal Medicine*, 139(9). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005>
- Clinical management of COVID-19 - PMC*. (n.d.). Retrieved May 24, 2022, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530435/>
- Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *The Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 1019–1025. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(99\)00135-3](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(99)00135-3)
- Coll, E., Botey, A., Alvarez, L., Poch, E., Quintó, L., Saurina, A., Vera, M., Piera, C., & Darnell, A. (2000). Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 36(1), 29–34. <https://doi.org/10.1053/AJKD.2000.8237>
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives | Elsevier Enhanced Reader*. (n.d.). Retrieved January 21, 2022, from <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0924857920301011?token=F8C5EC0F93A11D8030C1E7CAB75C59E29B620E37B5886171F25723DD3C5139B947B2E4E2E493DE1C27E6AC8A1E5648AA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220121145710>
- Costa, R. L. da, Sória, T. C., Salles, E. F., Gerech, A. V., Corvisier, M. F., Menezes, M. A. de M., Ávila, C. da S., Silva, E. C. de F., Pereira, S. R. N., & Simvoulidis, L. F. N. (2021). Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. *Jornal Brasileiro de*

- Nefrologia : 'orgaoOficial de SociedadesBrasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 43(3), 349–358.
<https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0144>
- COVID-19: Epidemiology, virology, andprevention -UpToDate*. (n.d.). RetrievedJanuary 22, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- COVID-19 Türkiye Web Portalı*. (n.d.). RetrievedJanuary 22, 2022, from <https://covid19.tubitak.gov.tr/>
- Dai, Y., Liu, Z., Du, X., Wei, H., Wu, Y., Li, H., Tian, M., Li, C., Song, X., Wu, W., Cai, Y., Yu, Y., Hu, S., &Dong, J. (2021). AcuteKidneyInjury in HospitalizedPatientsInfectedwith COVID-19 fromWuhan, China: A RetrospectiveStudy. *BioMedResearch International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6655185>
- Dessie, Z. G., &Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematicreviewand meta-analysis of 42 studiesand 423,117 patients. *BMC InfectiousDiseases*, 21(1), 1–28.
<https://doi.org/10.1186/S12879-021-06536-3/FIGURES/10>
- Dong, Y., Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., Jiang, Z., Tong, S., Tong, S., &Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 AmongChildren in China. *Pediatrics*, 145(6).
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-0702>
- DSÖ Coronavirüsü (COVID-19) Panosu | WHO Coronavirüs (COVID-19) Aşılama Verileri ile Pano. (n.d.). RetrievedJanuary 22, 2022, from <https://covid19.who.int/>
- Edeas, M., Saleh, J., &Peyssonnaud, C. (2020). Iron: Innocentbystanderorviciousculprit in COVID-19 pathogenesis? *International Journal of InfectiousDiseases : IJID : OfficialPublication of the International SocietyforInfectiousDiseases*, 97, 303–305. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.05.110>
- Eriksson, K. E., Campoccia-Jalde, F., Rysz, S., &Rimes-Stigare, C. (2021). Continuousrenalreplacementtherapy in intensivecarepatientswith COVID-19; survivalandrenalrecovery. *Journal of Critical Care*, 64, 125–130.
<https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2021.04.002>
- Fang, Z., Yi, F., Wu, K., Lai, K., Sun, X., Zhong, N., &Liu, Z. (2020). ClinicalCharacteristics of CoronavirusDisease 2019 (COVID-19): An UpdatedSystematicReview. *MedRxiv*, 2020.03.07.20032573.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>
- Ferlicot, S., Jamme, M., Gaillard, F., Oniszcuk, J., Couturier, A., May, O., Grünenwald, A., Sannier, A., Moktefi, A., le Monnier, O., Petit-Hoang, C., Maroun, N., Brodin-Sartorius, A., Michon, A., Dobosiewicz, H., Andreelli, F., Guillet, M., Izzedine, H., Richard, C., ... Zaidan, M. (2021). Thespectrum of kidneybiopsies in hospitalizedpatientswith COVID-19, acutekidneyinjury, and/orproteinuria. *Nephrology, Dialysis, Transplantation :OfficialPublication of theEuropeanDialysisandTransplantAssociation - EuropeanRenalAssociation*, 36(7), 1253–1262.
<https://doi.org/10.1093/NDT/GFAB042>
- Fisher, M., Prudhvi, K., Brogan, M., &Golestaneh, L. (2020). ProvidingCaretoPatientswith AKI and COVID-19 Infection: Experience of Front LineNephrologists in New York. *Kidney360*, 1(6), 544.
<https://doi.org/10.34067/KID.0002002020>

- Fominskiy, E. v., Scandroglio, A. M., Monti, G., Calabrò, M. G., Landoni, G., Dell'acqua, A., Beretta, L., Moizo, E., Ravizza, A., Monaco, F., Campochiaro, C., Pieri, M., Azzolini, M. L., Borghi, G., Crivellari, M., Conte, C., Mattioli, C., Silvani, P., Mucci, M., ... Zangrillo, A. (2021). Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purification*, 50(1), 102–109. <https://doi.org/10.1159/000508657>
- Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Brown, J. Q., & Saeidi, M. (2020). Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*; 44, Jun. 2020, 44(4), 1375–1384. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>
- Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020a). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 46(7), 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06153-9>
- Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020b). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*, 46(7), 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06153-9/FIGURES/4>
- Gagliardi, I., Patella, G., Michael, A., Serra, R., Provenzano, M., & Andreucci, M. (2020). COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 1–29. <https://doi.org/10.3390/JCM9082506>
- Gameiro, J., Fonseca, J. A., Oliveira, J., Marques, F., Bernardo, J., Costa, C., Carreiro, C., Braz, S., & Lopes, J. A. (2021). Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: A Portuguese cohort. *Nefrología (English Edition)*, 41(6), 689–698. <https://doi.org/10.1016/J.NEFROE.2022.01.007>
- Gaudry, S., Hajage, D., Martin-Lefevre, L., Lebbah, S., Louis, G., Moschietto, S., Titeca-Beauport, D., Combe, B. la, Pons, B., de Prost, N., Besset, S., Combes, A., Robine, A., Beuzelin, M., Badie, J., Chevrel, G., Bohé, J., Coupez, E., Chudeau, N., ... Dreyfuss, D. (2021). Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 397(10281), 1293–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00350-0)
- Gibson, P. G., Qin, L., & Puah, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *The Medical Journal of Australia*, 213(2), 54-56.e1. <https://doi.org/10.5694/MJA2.50674>
- Gowda, S., Desai, P. B., Kulkarni, S. S., Hull, V. v., Math, A. A. K., & Vernekar, S. N. (2010). Markers of renal function tests. *North American Journal of Medical Sciences*, 2(4), 170. /pmc/articles/PMC3354405/
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Zoia, E. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.5394>

- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020a). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020b). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032/SUPPL_FILE/NEJMOA2002032_DISCLOSURES.PDF
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020c). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032/SUPPL_FILE/NEJMOA2002032_DISCLOSURES.PDF
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020d). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032/SUPPL_FILE/NEJMOA2002032_DISCLOSURES.PDF
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020e). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020f). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2002032/SUPPL_FILE/NEJMOA2002032_DISCLOSURES.PDF
- Gupta, A., Madhavan, M. v., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/S41591-020-0968-3>
- Gupta, S., Coca, S. G., Chan, L., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Hayek, S. S., Sutherland, A., Puri, S., Srivastava, A., Leonberg-Yoo, A., Shehata, A. M., Flythe, J. E., Rashidi, A., Schenck, E. J., Goyal, N., Hedayati, S. S., Dy, R., Bansal, A., Athavale, A., ... Ugwuowo, U. (2021a). AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 32(1), 161–176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>

- Gupta, S., Coca, S. G., Chan, L., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Hayek, S. S., Sutherland, A., Puri, S., Srivastava, A., Leonberg-Yoo, A., Shehata, A. M., Flythe, J. E., Rashidi, A., Schenck, E. J., Goyal, N., Hedayati, S. S., Dy, R., Bansal, A., Athavale, A., ... Ugwuowo, U. (2021b). AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 32(1), 161–176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>
- Hammett, E. (2020). How long does Coronavirus survive on different surfaces? *BDJ Team*, 7(5), 14–15. <https://doi.org/10.1038/S41407-020-0313-1>
- Hansrivijit, P., Gadhiya, K. P., Gangireddy, M., & Goldman, J. D. (2021). Risk Factors, Clinical Characteristics, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Medicine* 2021, Vol. 8, Page 4, 8(1), 4. <https://doi.org/10.3390/MEDICINES8010004>
- He, W., Yi, G. Y., & Zhu, Y. (2020). Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2543–2550. <https://doi.org/10.1002/JMV.26041>
- Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(9), 1722–1726. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2020.05.073>
- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2020-0369>
- Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., Abate, M., Andrade, H. P., Bellucci, A., Bhaskaran, M. C., Corona, A. G., Chang, B. F., Finger, M., Gitman, M., Halinski, C., Hasan, S., ... Ng, J. H. (2020a). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*, 98(1), 209–218. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2020.05.006>
- Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., Abate, M., Andrade, H. P., Bellucci, A., Bhaskaran, M. C., Corona, A. G., Chang, B. F., Finger, M., Gitman, M., Halinski, C., Hasan, S., ... Ng, J. H. (2020b). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*, 98(1), 209–218. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2020.05.006>
- Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., Abate, M., Andrade, H. P., Bellucci, A., Bhaskaran, M. C., Corona, A. G., Chang, B. F., Finger, M., Gitman, M., Halinski, C., Hasan, S., ... Ng, J. H. (2020c). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*, 98(1), 209–218. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2020.05.006>

- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.02.052>
- Hoste, E. A. J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D., Govil, D., Honoré, P. M., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Korhonen, A.-M., Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., ... Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine* 2015 41:8, 41(8), 1411–1423. <https://doi.org/10.1007/S00134-015-3934-7>
- Hua, W., Xiaofeng, L., Zhenqiang, B., Jun, R., Ban, W., & Liming, L. (2020). [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 41(2), 297–300. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.0254-6450.2020.02.003>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inker, L. A., Schmid, C. H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. H., Feldman, H. I., Greene, T., Kusek, J. W., Manzi, J., van Lente, F., Zhang, Y. L., Coresh, J., & Levey, A. S. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal of Medicine*, 367(1), 20–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1114248>
- Jiahao, Z., Juan, L., Lianjiu, S., Jie, Y., Xiaofang, J., Nanhui, J., Yu, L., Li, H., Qiaofa, L., Sanying, S., Fan, C., & Zhiyong, P. (2020). [Clinical characteristics and risk factors of acute kidney injury in coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 32(4), 407–411. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.CN121430-20200302-00198>
- Kaushal, K., Kaur, H., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Sharma, D. J., Prajapat, M., Pathak, M., Kothari, A., Kumar, S., Rana, S., Kaur, M., Prakash, A., Mirza, A. A., Panda, P. K., Vivekanandan, S., Omar, B. J., Medhi, B., & Naithani, M. (2022). Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care*, 67, 172–181. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2021.09.023>
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. (n.d.-a). <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S. (2012a). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1–138. <https://doi.org/10.1038/KISUP.2012.1>

- Kernan, K. F., & Carcillo, J. A. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology*, 29(9), 401–409. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXX031>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. v., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2020.04.013>
- Knight, E. L., Verhave, J. C., Spiegelman, D., Hillege, H. L., de Zeeuw, D., Curhan, G. C., & de Jong, P. E. (2004). Factors influencing serum cystatin C level other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*, 65(4), 1416–1421. <https://doi.org/10.1111/J.1523-1755.2004.00517.X>
- Kolhe, N. v., Fluck, R. J., Selby, N. M., & Taal, M. W. (2020). Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLOS Medicine*, 17(10), e1003406. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003406>
- Komolafe, O., Pereira, S. P., Davidson, B. R., & Gurusamy, K. S. (2017). Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012645>
- Kronbichler, A., Kresse, D., Yoon, S., Lee, K. H., Effenberger, M., & Shin, J. il. (2020). Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 98, 180–186. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.06.052>
- Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2018). D-dimer for long-term risk prediction in patients after acute coronary syndrome: Jack of all trades, or master of none? *Circulation*, 138(7), 724–726. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033670>
- Lai, C. C., Ko, W. C., Lee, P. I., Jean, S. S., & Hsueh, P. R. (2020). Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106024. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.106024>
- Lee, J. R., Silberzweig, J., Akchurin, O., Choi, M. E., Srivastava, V., Lin, J., Liu, F., Malha, L., Lubetzky, M., Dadhania, D. M., Shankaranarayanan, D., Shimonov, D., Neupane, S., Salinas, T., Bhasin, A., Varma, E., Leuprecht, L., Gerardine, S., Lamba, P., ... Zhang, Y. (2021). Characteristics of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients in an Urban Academic Medical Center. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(2), 284–286. <https://doi.org/10.2215/CJN.07440520>
- Legrand, M., Bell, S., Forni, L., Joannidis, M., Koyner, J. L., Liu, K., & Cantaluppi, V. (2021). Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* 2021 17:11, 17(11), 751–764. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>
- Li, C., Hu, B., Zhang, Z., Qin, W., Zhu, Z., Zhai, Z., Davidson, B. L., & Wang, C. (2020). D-dimer Triage for COVID-19. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 27(7), 612–613. <https://doi.org/10.1111/ACEM.14037>

- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet (London, England)*, 395(10235), 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Li, H., Liu, S. M., Yu, X. H., Tang, S. L., & Tang, C. K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5). <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105951>
- Li, J., & Fan, J. G. (2020). Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>
- Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S40249-020-00662-X>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2001316>
- Liao, S. C., Shao, S. C., Chen, Y. T., Chen, Y. C., & Hung, M. J. (2020). Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 24(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/S13054-020-03175-Z/FIGURES/1>
- Lim, M. A., Pranata, R., Huang, I., Yonas, E., Soeroto, A. Y., & Supriyadi, R. (2020). Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 7. <https://doi.org/10.1177/2054358120938573>
- Lissenberg, A., Vrolijk, M. M., Vliet, A. L. W. van, Langereis, M. A., Groot-Mijnes, J. D. F. de, Rottier, P. J. M., & Groot, R. J. de. (2005). Luxury at a Cost? Recombinant Mouse Hepatitis Viruses Expressing the Accessory Hemagglutinin Esterase Protein Display Reduced Fitness In Vitro. *Journal of Virology*, 79(24), 15054. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.24.15054-15063.2005>
- Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 43(4), 328–333. <https://doi.org/10.1016/J.BJ.2020.04.007>
- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.04.002>
- Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27(2). <https://doi.org/10.1093/JTM/TAAA021>
- Liu, Z., Long, W., Tu, M., Chen, S., Huang, Y., Wang, S., Zhou, W., Chen, D., Zhou, L., Wang, M., Wu, M., Huang, Q., Xu, H., Zeng, W., & Guo, L. (2020). Lymphocyte subset (CD4+, CD8+)

- counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *The Journal of Infection*, 81(2), 318–356. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.03.054>
- Lopez, J. (2013). Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood and David E. Bruns (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis* (5th edition): Elsevier, St. Louis, USA, 2012, 2238 pp, 909 illustrations. ISBN: 978-1-4160-6164-9. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(1), 104. <https://doi.org/10.1007/S12291-012-0287-7>
- Mancia, G., Rea, F., Luder gnani, M., Apolone, G., & Corrao, G. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2431–2440. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2006923/SUPPL_FILE/NEJMOA2006923_DATA-SHARING.PDF
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2020.1127>
- Martinez-Rojas, M. A., Vega-Vega, O., & Bobadilla, X. N. A. (2020). Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 318(6), F1454–F1462. <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00160.2020/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH20062091140002.JPEG>
- Menon, T., Sharma, R., Kataria, S., Sardar, S., Adhikari, R., Tousif, S., Khan, H., Rathore, S. S., Singh, R., & Ahmed, Z. (2021). The Association of Acute Kidney Injury With Disease Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 13(3). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.13894>
- Mohamed, M. M. B., Lukitsch, I., Torres-Ortiz, A. E., Walker, J. B., Varghese, V., Hernandez-Arroyo, C. F., Alqudsi, M., Ledoux, J. R., Carlos, J., & Velez, Q. (2020). Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*, 1(7), 614–622. <https://doi.org/10.34067/KID.0002652020>
- Naar, L., Langeveld, K., el Moheb, M., el Hechi, M. W., Alser, O., Kapoen, C., Breen, K., Christensen, M. A., Mokhtari, A., Gaitanidis, A., Maurer, L., Luckhurst, C., Hwabejire, J. O., Mashbari, H., Bankhead-Kendall, B., Lee, J., Mendoza, A. E., Saillant, N. N., Parks, J., ... Kaafarani, H. M. A. (2020). Acute Kidney Injury in Critically-ill Patients With COVID-19: A Single-center Experience of 206 Consecutive Patients. *Annals of Surgery*, 272(4). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004319>
- Nadim, M. K., Forni, L. G., Mehta, R. L., Connor, M. J., Liu, K. D., Ostermann, M., Rimmelé, T., Zarbock, A., Bell, S., Bihorac, A., Cantaluppi, V., Hoste, E., Husain-Syed, F., Germain, M. J., Goldstein, S. L., Gupta, S., Joannidis, M., Kashani, K., Koyner, J. L., ... Kellum, J. A. (2020a). COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Reviews. Nephrology*, 16(12), 747–764. <https://doi.org/10.1038/S41581-020-00356-5>
- Nadim, M. K., Forni, L. G., Mehta, R. L., Connor, M. J., Liu, K. D., Ostermann, M., Rimmelé, T., Zarbock, A., Bell, S., Bihorac, A., Cantaluppi, V., Hoste, E., Husain-Syed, F., Germain, M. J., Goldstein, S. L., Gupta, S., Joannidis, M., Kashani, K., Koyner, J. L., ... Kellum, J. A. (2020b). COVID-19-associated

- acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Reviews. Nephrology*, 16(12), 747. <https://doi.org/10.1038/S41581-020-00356-5>
- Naicker, S., Yang, C. W., Hwang, S. J., Liu, B. C., Chen, J. H., & Jha, V. (2020). The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*, 97(5), 824. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2020.03.001>
- Nejat, M., Pickering, J. W., Walker, R. J., & Endre, Z. H. (2010). Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 25(10), 3283–3289. <https://doi.org/10.1093/NDT/GFQ176>
- Neugarten, J., Bellin, E., Yunes, M., Stahl, L., Johns, T. S., Abramowitz, M. K., Levy, R., Kumar, N., Mokrzycki, M. H., Coco, M., Dominguez, M., Prudhvi, K., Golestaneh, L., & Fisher, M. (2020). AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(9), 2145–2157. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040509>
- Ng, J. H., Hirsch, J. S., Hazzan, A., Wanchoo, R., Shah, H. H., Malieckal, D. A., Ross, D. W., Sharma, P., Sakhiya, V., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., Abate, M., Andrade, H. P., Barnett, R. L., Bellucci, A., Bhaskaran, M. C., Corona, A. G., Flores Chang, B. S., Finger, M., ... Uppal, N. N. (2021). Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 77(2), 204–215.e1. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2020.09.002>
- Nimkar, A., Naaraayan, A., Hasan, A., Pant, S., Durdevic, M., Suarez, C. N., Elenius, H., Hambardzumyan, A., Lakshmi, K., Mandel, M., & Jesmajian, S. (2020a). Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 4(6), 687–695. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCPIQO.2020.07.003>
- Nimkar, A., Naaraayan, A., Hasan, A., Pant, S., Durdevic, M., Suarez, C. N., Elenius, H., Hambardzumyan, A., Lakshmi, K., Mandel, M., & Jesmajian, S. (2020b). Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 4(6), 687–695. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCPIQO.2020.07.003>
- Onopiuk, A., Tokarzewicz, A., & Gorodkiewicz, E. (2015). Cystatin C: a kidney function biomarker. *Advances in Clinical Chemistry*, 68, 57–69. <https://doi.org/10.1016/BS.ACC.2014.11.007>
- Pan, X. wu, Xu, D., Zhang, H., Zhou, W., Wang, L. hui, & Cui, X. gang. (2020a). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1114–1116. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06026-1>
- Pan, X. wu, Xu, D., Zhang, H., Zhou, W., Wang, L. hui, & Cui, X. gang. (2020b). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-

- celltranscriptomeanalysis. *IntensiveCareMedicine*, 46(6), 1114–1116. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-06026-1>
- Panteghini, M. (2020). Lactatedehydrogenase: an oldenzymereborn as a COVID-19 marker (and not only). *ClinicalChemistryandLaboratoryMedicine*, 58(12), 1979–1981. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2020-1062>
- Park, S. E. (2020). Epidemiology, virology, andclinicalfeatures of severe acuterespiratorysyndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *ClinicalandExperimentalPediatrics*, 63(4), 119–124. <https://doi.org/10.3345/CEP.2020.00493>
- Pasala, S., & Carmody, J. B. (2017). How touse... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of Disease in Childhood. EducationandPractice Edition*, 102(1), 37–43. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2016-311062>
- (PDF) COVID-19: Cinsiyet Bağlamında Değerlendirme | COVID-19: Evaluation in theContext of Gender. (n.d.). RetrievedJanuary 22, 2022, from https://www.researchgate.net/publication/342834937_COVID-19_Cinsiyet_Baglaminda_Degerlendirme_COVID-19_Evaluation_in_the_Context_of_Gender
- Pei, G., Zhang, Z., Peng, J., Liu, L., Zhang, C., Yu, C., Ma, Z., Huang, Y., Liu, W., Yao, Y., Zeng, R., & Xu, G. (2020). RenalInvolvementandEarlyPrognosis in Patientswith COVID-19 Pneumonia. *Journal of theAmericanSociety of Nephrology : JASN*, 31(6), 1157–1165. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a criticalupdate. *TheJournal of ClinicalInvestigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Pieracci, F. M., & Barie, P. S. (2005). Ironandthe risk of infection. *SurgicalInfections*, 6 Suppl 1(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1089/SUR.2005.6.S1-41>
- Portincasa, P., Krawczyk, M., Machill, A., Lammert, F., & di Ciaula, A. (2020). Hepaticconsequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *EuropeanJournal of InternalMedicine*, 77, 18. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2020.05.035>
- Rehberler. (n.d.). RetrievedJanuary 24, 2023, from <https://hsgm.saglik.gov.tr/en/covid-19-i-ngilizce-dokumanlar/rehberler.html>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cockingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). PresentingCharacteristics, Comorbidities, andOutcomesAmong 5700 PatientsHospitalizedWith COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.6775>
- Robbins-Juarez, S. Y., Qian, L., King, K. L., Stevens, J. S., Husain, S. A., Radhakrishnan, J., & Mohan, S. (2020a). OutcomesforPatientsWith COVID-19 andAcuteKidneyInjury: A SystematicReviewand Meta-Analysis. *Kidney International Reports*, 5(8), 1149–1160. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.06.013>
- Robbins-Juarez, S. Y., Qian, L., King, K. L., Stevens, J. S., Husain, S. A., Radhakrishnan, J., & Mohan, S. (2020b). OutcomesforPatientsWith COVID-19 andAcuteKidneyInjury: A SystematicReviewand Meta-Analysis. *Kidney International Reports*, 5(8), 1149. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.06.013>

- Rodríguez, C., Jara-Palomares, L., Tabernero, E., Tenes, A., González, S., Briceño, W., Lobo, J. L., Morillo, R., Bikdeli, B., & Jiménez, D. (2022). Adjusted D-dimer cutoff level to rule out pulmonary embolism in patients hospitalized for COPD exacerbation: results from the SLICE trial. *Thrombosis Journal*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12959-022-00368-0>
- Ronco, C., & Reis, T. (2020). Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology* 2020 16:6, 16(6), 308–310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
- Ronco, C., Reis, T., & Husain-Syed, F. (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(7), 738–742. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
- Rosário, C., Zandman-Goddard, G., Meyron-Holtz, E. G., D'Cruz, D. P., & Shoenfeld, Y. (2013). The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185>
- Rosner, M. H., & Bolton, W. K. (2006). Renal function testing. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 47(1), 174–183. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2005.08.038>
- Sabaghian, T., Kharazmi, A. B., Ansari, A., Omid, F., Kazemi, S. N., Hajikhani, B., Vaziri-Harami, R., Tajbakhsh, A., Omid, S., Haddadi, S., Shahidi Bonjar, A. H., Nasiri, M. J., & Mirsaedi, M. (2022). COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.705908>
- Sabaz, M. S., & Aşar, S. (2021). Association of Charlson Comorbidity and Pneumonia Severity Indices with Mortality in Patients with Coronavirus Disease-2019 in the Intensive Care Unit. *Turkish Journal of Intensive Care*, 19(1), 33–41. <https://doi.org/10.4274/TYBD.GALENOS.2021.87587>
- Santotoribio, J. D., Nuñez-Jurado, D., & Lepe-Balsalobre, E. (2020). Evaluation of Routine Blood Tests for Diagnosis of Suspected Coronavirus Disease 2019. *Clinical Laboratory*, 66(9), 1867–1875. <https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2020.200522>
- Schaubroeck, H., Vandenberghe, W., Boer, W., Boonen, E., Dewulf, B., Bourgeois, C., Dubois, J., Dumoulin, A., Fizez, T., Gunst, J., Hermans, G., Lormans, P., Meersseman, P., Mesotten, D., Stessel, B., Vanhoof, M., de Vlieger, G., & Hoste, E. (2022a). Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium. *Critical Care*, 26(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S13054-022-04086-X/TABLES/5>
- Schaubroeck, H., Vandenberghe, W., Boer, W., Boonen, E., Dewulf, B., Bourgeois, C., Dubois, J., Dumoulin, A., Fizez, T., Gunst, J., Hermans, G., Lormans, P., Meersseman, P., Mesotten, D., Stessel, B., Vanhoof, M., de Vlieger, G., & Hoste, E. (2022b). Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium. *Critical Care (London, England)*, 26(1), 225. <https://doi.org/10.1186/S13054-022-04086-X>

- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* 2019 16:1, 16(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/S12985-019-1182-0>
- Sherman, D. S., Fish, D. N., & Teitelbaum, I. (2003). Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 41(2), 269–278. <https://doi.org/10.1053/AJKD.2003.50035>
- Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., Fan, Y., & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 425–434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4/ATTACHMENT/D9FABEDA-1DE4-4419-A7A0-3E2DFCDACBC4/MMC2.PDF](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4/ATTACHMENT/D9FABEDA-1DE4-4419-A7A0-3E2DFCDACBC4/MMC2.PDF)
- Shi, Y., Wang, G., Cai, X. peng, Deng, J. wen, Zheng, L., Zhu, H. hong, Zheng, M., Yang, B., & Chen, Z. (2020). An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 21(5), 343–360. <https://doi.org/10.1631/JZUS.B2000083>
- Smith, J. C., Sausville, E. L., Girish, V., Yuan, M. lou, Vasudevan, A., John, K. M., & Sheltzer, J. M. (2020). Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increases the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Developmental Cell*, 53(5), 514–529.e3. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2020.05.012>
- Smith, O. M., Wald, R., Adhikari, N. K. J., Pope, K., Weir, M. A., & Bagshaw, S. M. (2013). Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-320/TABLES/2>
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y., & Qin, C. (2019). From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/V11010059>
- Stasi, A., Castellano, G., Ranieri, E., Infante, B., Stallone, G., Gesualdo, L., & Netti, G. S. (2020). SARS-CoV-2 and Viral Sepsis: Immune Dysfunction and Implications in Kidney Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 1–24. <https://doi.org/10.3390/JCM9124057>
- Stegeman, I., Ochodo, E. A., Guleid, F., Holtman, G. A., Yang, B., Davenport, C., Deeks, J. J., Dinnes, J., Ditttrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Spijker, R., Takwoingi, Y., van den Bruel, A., Wang, J., Langendam, M., Verbakel, J. Y., & Leeftang, M. M. G. (2020). Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013787>
- Su, H., Yang, M., Wan, C., Yi, L. X., Tang, F., Zhu, H. Y., Yi, F., Yang, H. C., Fogo, A. B., Nie, X., & Zhang, C. (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*, 98(1), 219–227. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2020.04.003>
- Sungur, M., & Utaş, C. (2002). YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE DEVAMLILIK RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CRITICAL CARE MEDICINE. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi / Official Journal of the Turkish Society of Nephrology*.

- Szarpak, L., Ruetzler, K., Safiejko, K., Hampel, M., Pruc, M., Kanczuga - Koda, L., Filipiak, K. J., & Jaguszewski, M. J. (2021). Lactatedehydrogenaselevel as a COVID-19 severity marker. *TheAmericanJournal of EmergencyMedicine*, 45, 638. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2020.11.025>
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopeniapredictsdiseaseseverity of COVID-19: a descriptiveandpredictivestudy. *SignalTransductionandTargetedTherapy*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41392-020-0148-4>
- Tang, A., Tong, Z., Wang, H., Dai, Y., Li, K., Liu, J., Wu, W., Yuan, C., Yu, M., Li, P., & Yan, J. (2020). Detection of NovelCoronavirusby RT-PCR in StoolSpecimenfromAsymptomatic Child, China. *EmergingInfectiousDiseases*, 26(6), 1337–1339. <https://doi.org/10.3201/EID2606.200301>
- Tang, Y., Wu, Y., Zhu, F., Yang, X., Huang, C., Hou, G., Xu, W., Hu, M., Zhang, L., Cheng, A., Xu, Z., Liu, B., Hu, S., Zhu, G., Fan, X., Zhang, X., Yang, Y., Feng, H., Yu, L., ... Shang, Y. (2020). Tracheostomy in 80 COVID-19 Patients: A Multicenter, Retrospective, ObservationalStudy. *Frontiers in Medicine*, 7, 994. <https://doi.org/10.3389/FMED.2020.615845/XML/NLM>
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopeniaduringthe COVID-19 infection: What it showsandwhat can be learned. *ImmunologyLetters*, 225, 31. <https://doi.org/10.1016/J.IMLET.2020.06.013>
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastiris, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziakas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematologicalfindingsandcomplications of COVID-19. *AmericanJournal of Hematology*, 95(7), 834–847. <https://doi.org/10.1002/AJH.25829>
- Tillett, W. S., & Francis, T. (1930). SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *TheJournal of ExperimentalMedicine*, 52(4), 561–571. <https://doi.org/10.1084/JEM.52.4.561>
- Tonnus, W., & Linkermann, A. (2019). RegulatedNecrosisandItsImmunogenicity. *ClinicalImmunology*, 197-205.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00013-2>
- Velez, J. C. Q., Bland, A. M., Arthur, J. M., Raymond, J. R., & Janech, M. G. (2007). Characterization of renin-angiotensinsystemenzymeactivities in culturedmousepodocytes. *AmericanJournal of Physiology. RenalPhysiology*, 293(1). <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00050.2007>
- Wagner, J., DuPont, A., Larson, S., Cash, B., & Farooq, A. (2020). Absolutelymphocytecount is a prognostic marker in Covid-19: A retrospectivecohortreview. *International Journal of LaboratoryHematology*, 42(6), 761–765. <https://doi.org/10.1111/IJLH.13288>
- Wagner, J., Garcia-Rodriguez, V., Yu, A., Dutra, B., DuPont, A., Cash, B., & Farooq, A. (2020). Elevated D-Dimer Is AssociatedwithMultipleClinicalOutcomes in Hospitalized Covid-19 Patients: a RetrospectiveCohortStudy. *SnComprehensiveClinicalMedicine*, 2(12), 2561. <https://doi.org/10.1007/S42399-020-00627-Z>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). ClinicalCharacteristics of 138 HospitalizedPatientsWith 2019

- Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1585>
- Wang, L., He, W., Yu, X., Hu, D., Bao, M., Liu, H., Zhou, J., & Jiang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection*, 80(6), 639–645. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
- Wang, L., Li, X., Chen, H., Yan, S., Li, D., Li, Y., & Gong, Z. (2020). Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American Journal of Nephrology*, 51(5), 343–348. <https://doi.org/10.1159/000507471>
- Wang, L., Wang, Y., Ye, D., & Liu, Q. (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(6). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
- Wang, M., Xiong, H., Chen, H., Li, Q., & Ruan, X. Z. (2021a). Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Diseases*, 7(2), 100–110. <https://doi.org/10.1159/000512683>
- Wang, M., Xiong, H., Chen, H., Li, Q., & Ruan, X. Z. (2021b). Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Diseases*, 7(2), 100–110. <https://doi.org/10.1159/000512683>
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. (n.d.). Retrieved August 23, 2022, from <https://covid19.who.int/>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.12839>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.0994>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020a). 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*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.2648>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020b). 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*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.2648>
- Wunsch, H. (2020). Mechanical ventilation in COVID-19: Interpreting the current epidemiology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(1), 1–4. https://doi.org/10.1164/RCCM.202004-1385ED/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
- Xu, S., Fu, L., Fei, J., Xiang, H.-X., Xiang, Y., Tan, Z.-X., Li, M.-D., Liu, F.-F., Li, Y., Han, M.-F., Li, X.-Y., Yu, D.-X., Zhao, H., Xu, D.-X., & De-Xiang Xu Professor Hui Zhao, P. (2020). Acute kidney injury at

- early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. *MedRxiv*, 2020.03.24.20042408. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042408>
- Yan, S., & Wu, G. (2021). Is lymphopenia different between SARS and COVID-19 patients? *The FASEB Journal*, 35(2). <https://doi.org/10.1096/FJ.202002512>
- Yang, J., D'Souza, R., Kharrat, A., Fell, D. B., Snelgrove, J. W., Murphy, K. E., & Shah, P. S. (2021). COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes: a living systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(10), 1756–1770. <https://doi.org/10.1111/AOGS.14206>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020a). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020b). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Ye, G., Pan, Z., Pan, Y., Deng, Q., Chen, L., Li, J., Li, Y., & Wang, X. (2020). Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *Journal of Infection*, 80(5), e14–e17. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.03.001>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.03.037>
- Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology*, 30(8), 4381–4389. <https://doi.org/10.1007/S00330-020-06801-0/FIGURES/6>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2020.108427>
- Zahid, U., Ramachandran, P., Spitalewitz, S., Alasadi, L., Chakraborti, A., Azhar, M., Mikhalina, G., Sherazi, A., Narh, J. T., Khattar, P., & Bedi, P. (2020a). Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *American Journal of Nephrology*, 51(10), 786–796. <https://doi.org/10.1159/000511160>
- Zahid, U., Ramachandran, P., Spitalewitz, S., Alasadi, L., Chakraborti, A., Azhar, M., Mikhalina, G., Sherazi, A., Narh, J. T., Khattar, P., & Bedi, P. (2020b). Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *American Journal of Nephrology*, 51(10), 786–796. <https://doi.org/10.1159/000511160>
- Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). COVID-19 and Multiorgan Response. *Current Problems in Cardiology*, 45(8), 100618. <https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2020.100618>

- Zamoner, W., Santos, C. A. da S., Magalhães, L. E., Oliveira, P. G. S. de, Balbi, A. L., & Ponce, D. (2021). Acute Kidney Injury in COVID-19: 90 Days of the Pandemic in a Brazilian Public Hospital. *Frontiers in Medicine*, 8, 7. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.622577/BIBTEX>
- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020a). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020b). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- Zhang, J. jin, Dong, X., Cao, Y. yuan, Yuan, Y. dong, Yang, Y. bin, Yan, Y. qin, Akdis, C. A., & Gao, Y. dong. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/ALL.14238>
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/JTH.14859>
- Zhang, Y. M., & Zhang, H. (2020). Genetic Roadmap for Kidney Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 15(7), 1044–1046. <https://doi.org/10.2215/CJN.04370420>
- Zhang, Z., Zhang, L., Zha, D., Hu, C., & Wu, X. (2020). Clinical characteristics and risks of China's 2019 novel coronavirus patients with AKI: a systematic review and meta-analysis. *Https://Doi.Org/10.1080/0886022X.2020.1812401*, 42(1), 926–931. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1812401>
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet. Neurology*, 19(5), 383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
- Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of Infection*, 81(2), e16–e25. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.04.021>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020b). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3/ATTACHMENT/E61DC4CE-2C32-4FA9-85D7-95911E7D3B94/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3/ATTACHMENT/E61DC4CE-2C32-4FA9-85D7-95911E7D3B94/MMC1.PDF)

- Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., & Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/V11010060>
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H.-L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177–1179. <https://doi.org/10.1056/NEJMC2001737>
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/S11684-020-0754-0>