T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 TANISIYLA HOSPİTALİZE EDİLEN AKUT VE KRONİK BÖBREK YETERSİZLİKLİ HASTALARDA HASTANE İÇİ MORTALİTE

Dr. Cansu Nur UZUNKONAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 TANISIYLA HOSPİTALİZE EDİLEN AKUT VE KRONİK BÖBREK YETERSİZLİKLİ HASTALARDA HASTANE İÇİ MORTALİTE

Dr. Cansu Nur UZUNKONAK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca, donanımlı ve iyi bir hekim olabilmemiz için bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen tezimin planlanması, yürütülmesi, yazımı aşamalarında özverili bir şekilde bana her daim yol gösterici olan, hekimliği ve davranışlarıyla bizlere örnek olan klinik şefim ve tez hocam sayın Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye öncelikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kliniğimizin değerli hocaları; sayın Prof. Dr. A. Engin ATAY, sayın Prof. Dr. Elif Yorulmaz, sayın Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN ve sayın Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren birlikte çalışmaktan keyif aldığım öncelikle eş kıdemim Dr. Zeynep BAŞAKIN olmak üzere SBÜ Bağcılar SUAM İç Hastalıkları Kliniği'nin tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve hemşirelerine,

Hayatım boyunca hekimlik mesleğimi icra edebilmem adına desteklerini ve sevgilerini her zaman bana hissettiren, her daim yanımda olan annem Filiz UZUNKONAK, babam Cemal UZUNKONAK ve abim Mehmet Caner UZUNKONAK'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu Nur UZUNKONAK

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

ŞEKİLLER LİSTESİ vii

TABLO LİSTESİ viii

KISALTMALAR ix

ÖZET x

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1. COVID-19: 2

2.1.1. Tanım 2

2.1.2. Epidemiyoloji 2

2.1.4. Patofizyoloji 4

2.1.5. Klinik Bulgular 5

2.1.5.1.Renal tutulum: 6

2.1.5.2.Hematolojik tutulum: 6

2.1.5.3. Hepatobiliyer ve gastrointestinal tutulum: 7

2.1.5.4. Kardiyak tutulum: 7

2.1.6.Tanı: 7

2.1.6.1. Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR): 8

2.1.6.2.Akciğer Grafisi: 8

2.1.6.3. Bilgisayarlı tomografi (BT): 8

2.1.7.Tedavi 10

2.1.7.1.Genel tedaviler: 10

2.1.7.2.Antiinflamatuar ajanlar: 10

2.1.7.2.1.Glukokortikoidler: 10

2.1.7.2.2.Tocilizumab 11
2.1.7.2.3.Anakinra 11
2.2.Akut böbrek hasarı (ABH) 12
2.2.1.Patofizyoloji: 12
2.2.2.Etiyoloji: 12
2.2.2.1.Prerenal nedenler: 13
2.2.2.2.Renal nedenler: 13
2.2.2.3.Postrenal nedenler: 14
2.2.3.Sınıflandırma: 15
2.2.4.Tanım: 15
2.2.5.Tedavi: 17
2.2.5.1. Genel tedavi ilkeleri: 17
2.2.5.2. Renal replasman tedavisi: 18
2.3.Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY): 18
2.3.1.Tanım: 18
2.3.2.Kronik Böbrek Yetersizliği Etiyoloji 18
2.3.3.Tanı: 19
2.3.4.Prevalans 19
2.3.5.Klinik 20
2.3.6.Tedavi: 21
3.GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Araştırmanın türü: 22
3.2. İstatiksel Analiz: 23
4.BULGULAR 24
4.1.Renal hasar durumuna göre: 26
4.1.1.Renal Hasar Durumuna göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi: 27
4.2.Mortalite ile ilişkisi: 32
4.2.1. Mortaliteye göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi: 35

4.2.2.Mortaliteye göre laboratuvar parametrelerinin 1. gün ve 5. gün ölçüm değerleri arası fark değerlendirilmesi: 38
4.2.3. Tedavi İlişkisi: 40

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 44

6.KAYNAKLAR 49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüs şematik yapısı 4
Şekil 2: Renal hasar durumuna göre sınıflandırma 24
Şekil 3: Cinsiyete ve renal hasar durumuna göre sınıflandırma 25
Şekil 4: Eşlik eden komorbid hastalıklar 25
Şekil 5: Sağ kalım ve cinsiyet ilişkisi 32
Şekil 6: Taburculuk yeri ile hasta sağ kalımı arası ilişki 33

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: KDIGO akut böbrek hasarı evrelemesi 2012 15
Tablo 2: Renal hasar durumuna eşlik eden komorbid hastalıklar ve mortalite 26
Tablo 3: Renal hasar durumu ile tedavi arasındaki ilişki 31
Tablo 4: Sağ kalım ile yaş ve cinsiyet ilişkisi 32
Tablo 5: Sağ kalım ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişki 34
Tablo 6: Renal hasar durumu ile yaş, cinsiyet ve hasta sağ kalımı arasındaki ilişki . 35
Tablo 7: Ex olan ve olmayan hastalarda laboratuvar parametreleri 39
Tablo 8: Renal hasar durumu ile tedavi arası ilişki 42
Tablo 9: Mortalite ile tedavi arası ilişki 43

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ABY: Akut Böbrek Yetersizliği

ACE: Anjiyotensin Converting Enzim

AKİN: Acute Kidney Injury Network

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

ATN: Akut Tübüler Nekroz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GN: Glomerülonefrit

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

IFN γ: İnterferon gama

IL-10: İnterlökin 10

IL-2: İnterlökin 2

IL-6: İnterlökin 6

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

PTH: Paratiroid Hormonu

RIFLE: Renal risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End stage renal disease

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

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

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TMPRSS-2: Transmembran Serin Proteaz-2

ÖZET

Giriş: COVID-19, böbrek hasarı başta olmak üzere eşlik eden komorbiditelere ve ileri yaş gibi ek faktörlere bağlı yüksek mortalite ile seyreden bir enfeksiyondur. COVID-19'a eşlik eden böbrek hasarının mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda COVID-19 tanısı ile hastanemizde yatarak tedavi edilen akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetersizliği, hemodiyalize giren ve renal transplant öyküsü olan hastalarda renal hasar ve hasta sağ kalımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 servislerinde 15.03.2020-15.03.2021 tarihleri arasında yatarak takip edilen toplam 290 hasta dahil edildi. Hastalara tanı koyulurken RT-PCR ve Toraks BT kullanıldı. PCR testi pozitif olan hastalar ya da PCR testi negatif olan, ama radyolojik ve klinik olarak COVID-19 ile uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Akut böbrek hasarı (ABH), kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan, hemodiyalize giren ve renal transplant (RT) öyküsü olup COVID-19 tanısıyla hastanede yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altındaki normal böbrek fonksiyonlu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hastaların %32,7'sinde ABH, %33,1'inde KBY mevcuttur. %28,6'sı hemodiyalize girmekte, %5,5'inde RT öyküsü mevcuttur. Hastaların %72,3'üne PCR pozitifliği ve radyolojik bulgu, %27,7'sine klinik ve radyoloji ile tanı konuldu. Hastaların %45'inde DM, %62,8'inde HT, %25,9'unda KAH, %10,3'ünde KY, %5,2'sinde koroner bypass öyküsü mevcuttu.HT ve DM sıklığı, ABH ve KBY'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Toplam 109 hasta ex olmuştur (%37). Ex olan hastaların %50'sinde DM, %66'sında HT, %26'sında KAH, %7'sinde KY mevcuttu. ABH olan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmış olup RT hastalarında mortalite en düşük saptanmıştır.

Sonuç: COVID-19 hastalığı, ABH, KBY, RT öyküsü olan ve HD'e giren hasta grubunda daha ağır seyretmekte ve daha mortal olabilmektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet ve komorbid hastalıkların eşlik etmesi mortaliteyi arttırmaktadır. Serum ferritin, D-Dimer yüksekliği ve lenfopeni varlığında mortalite daha yüksek olduğundan, bu hasta grubunda bu testlerin bakılması, uygun tedaviyi zamanında planlama ve mortaliteyi azaltma açısından etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetersizliği, COVID-19

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a high mortality induced infection that depends on accompanying comorbidities, particularly kidney damage, and additional factors such as advanced age. Kidney damage accompanying COVID-19 is known to increase mortality. In our study, it was aimed to evaluate the relationship between renal damage and patient survival in patients with acute kidney injury, chronic kidney failure, hemodialysis and a history of renal transplant, who were hospitalized in our hospital with the diagnosis of COVID-19.

Material and Methods: A total of 290 patients were admitted to the Health Sciences University Bağcilar Education and Research Hospital COVID-19 services between 15.03.2020 and 15.03.2021. RT-PCR and Torax BT were used to diagnose patients. Patients who had tested positive for PCR or who had tested negative for PCR, but were radiologically and clinically compatible with COVID-19, were included in the study. Acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), a history of hemodialysis (HD) and renal transplant (RT), was included in the study of patients over 18 who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19. Patients with normal kidney function under the age of 18 were not included in the study.

Results: 32.7% of patients have AKI and 33.1% have CKD. 28.6% of them have hemodialysis, and 5.5% have RT. 72.3% of the patients were diagnosed with PCR positivity and radiological finding, 27.7% with clinical and radiology. 45% of patients had DM, 62.8% had HT, 25.9% had CAD, 10.3% had HF, and 5.2% had coronary bypass. The frequency of HT and DM was significantly higher in patients with AKI and CKD. A total of 109 patients are ex (37%). 50% of patients with Ex had DM, 66% had HT, 26% had CAD, 7% had HF. In patients with AKI, mortality was higher and mortality was lowest in RT patients.

Conclusion: COVID-19 disease can be more severe and mortal in the group of patients with AKI, CKD, RT and HD patients. Accompanied by advanced age, female gender and comorbidity increases mortality. Because the serum ferritin

has a higher mortality in the presence of D-Dimer heights and lymphopenia looking at these tests in this group of patients may be effective in scheduling appropriate treatment and reducing mortality.
Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, COVID-19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

8 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde çok sayıda pnömoni vakası bildirilmiş olup bu hastalardan alınan boğaz sürüntü örneği ile yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2'nin semptomu olmayan kişilerden veya hastalardan insanlara bulaşması damlacık ve temas yolları ile olmaktadır (1).

11 Mart 2020'de DSÖ koronavirüs (COVID-19) salgınını pandemi olarak ilan etmiştir(2). Mart 2022 itibariyle tüm dünyada 452.201.564 onaylanmış vaka bulunmaktadır ve 6.029.852 kişi COVID-19 salgını nedeni ile vefat etmiştir (3). COVID-19 önemli bir oranda solunumsal patolojilere neden olmakla birlikte trombotik komplikasyonlar, miyokard disfonksiyonu, aritmiler, akut koroner sendromlar, akut böbrek hasarı, gastrointestinal semptomlar, hepatosellüler hasar, nörolojik hastalıklar, oküler ve dermatolojik bulgular gibi ekstrapulmoner hasarlara da neden olmaktadır.

Böbrekler SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda en sık etkilenen ekstrapulmoner organlardan biridir (4).

BM Henry ve arkadaşlarının yaptığı 3377 hastanın incelendiği bir meta analizde WBC, total bilirubin, kreatinin kinaz, ferritin yüksekliği ve lenfosit ile trombosit sayısının düşüklüğü mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

COVID-19 hastalığı akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetersizliği, renal transplant öyküsü olan ve hemodiyalize giren hasta grubunda daha ağır seyretmekte ve daha mortal olabilmektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet ve komorbid hastalıkların eşlik etmesi mortaliteyi arttırmaktadır.Özellikle risk grubundaki hastalarda uygun testlerin bakılması, uygun tedaviyi zamanında planlama ve mortaliteyi azaltma açısından etkili olabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19:

2.1.1. Tanım

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan adlı şehrinde şiddetli bir şekilde akut solunum yolu sendromu yapan ve severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan koronavirüsün yeni bir türü bulundu (6).

SARS-CoV-2 adı verilen bu virüsün MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ve SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)'ın da içinde bulunduğu beta koronavirüs ailesine ait olduğu saptanmıştır (7).

Koronavirüsler insanlar, kuşlar, memeli hayvanlar arasında solunum, gastrointestinal, nörolojik sistemlerde hastalıklara neden olan zarflı RNA virüsleridir (8). Klinik olarak insandan insana aktarılabildiği kanıtlanmıştır (9).

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) koronavirüs (COVID-19) salgınını pandemi olarak ilan etmiştir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Mart 2022 itibariyle tüm dünyada 452.201.564 onaylanmış vaka bulunmaktadır ve 6.029.852 kişi COVID-19 salgını nedeni ile vefat etmiştir (3).

8 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde çok sayıda pnömoni vakası bildirilmiş olup bu hastaların çoğunun canlı hayvan satışının yapıldığı Huanan'da yaşadığı saptanmıştır. 7 Ocak 2020'de Çin tarafından alınan boğaz sürüntü örneği ile yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından Sars-CoV-2019 olarak adlandırılmıştır (10).

SARS-CoV-2'nin semptomu olmayan kişilerden veya hastalardan insanlara bulaşması damlacık ve temas yolları ile olmaktadır. Damlacık yolu enfekte bireyin solunum salgılarının göz, ağız, burun veya solunum yollarına yakın temas (<2 metre) etmesidir. Temas yolu ise enfekte kişinin solunum salgıları ile kontamine olmuş nesnenin kişinin ağız, göz ve burnuyla temas etmesidir (1). Mevcut deneysel modellerde SARS-CoV-2'nin 3 saate kadar hava örneklerinde tespit edildiği gösterilmiştir (11).

2.1.3. Etken

Koronavirüsler (CoVs) Coronaviridae ailesine aittir. Bu ailenin Deltakoronavirüs (δ-CoV), Betakoronavirüs (β-CoV), Alfakoronavirüs (α-CoV) ve Gamakoronavirüsü (γ-CoV) içeren Ortokoronavirinae alt ailesindedir. Memeliler Alfakoronavirüs ve Betakoronavirüs tarafından enfekte edilebilmektedir.

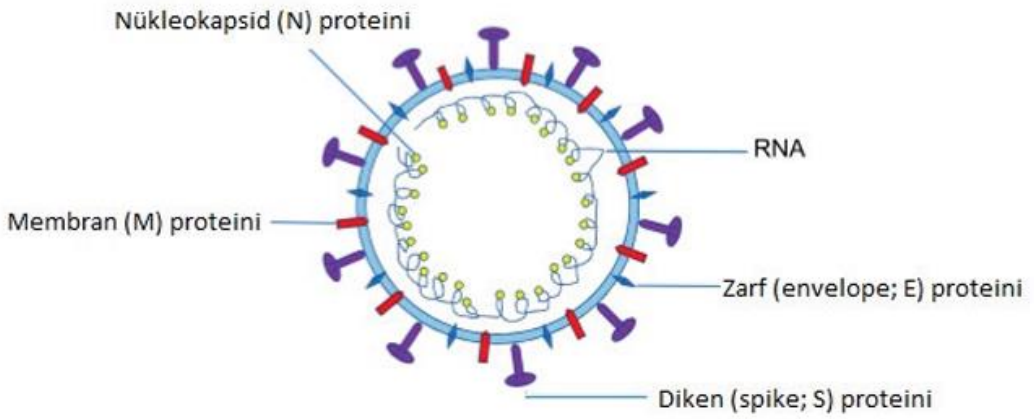
CoV genomu RNA virüslerinde bilinen en büyük genom olan 26 kb ile 32 kb arasında değişen boyuta sahip olan zarflı, pozitif sarmallı ve tek iplikli RNA virüsüdür (12). Bu virüs elektron mikroskobu ile incelendiğinde güneş koronasına benzer görünümü nedeni ile koronavirüs olarak adlandırılmıştır. Virüsün yüzeyinde bulunan S glikoproteinleri bu görünüme neden olmaktadır.

Koronavirüsün genomunun büyük olması konak hücreye daha az bağımlı olmasını sağlamaktadır. Virüsün pozitif polariteli olması genomun direkt kalıp olarak kullanılmasını ve yapısal/yapısal olmayan proteinlerin sentezlenmesini sağlamaktadır.

Koronavirüs genomu 4 ana yapısal protein içerir: S glikoproteini (spike), M glikoproteini (membran), N proteini (nükleokapsid) ve E proteini (zarf)

Zarf yüzeyinde S glikoproteini ve M glikoproteini bulunmaktadır. S proteini zarf üzerinde çıkıntı şeklinde bulunur. Koronal zarın oluşumu ve füzyonundan sorumludur. Reseptöre bağlanır ve hedef hücrelere viral girişi kolaylaştırır. M proteini membran bariyerini 3 kez kaplar ve zarfın şeklini tanımlar. N proteini RNA genomuna bağlanan tek proteindir. M ve N proteinleri birlikte virüsün oluşum ve salınımında görev alır. E proteini ana yapısal proteinlerin en küçüğü olup viral birleşme ve tomurcuklanmaya katılır. Patogenezde rol oynar (13) (şekil 1).

ACE-2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2) ve TMPRSS2 (Transmembran Serin Proteaz-2) SARS-CoV-2'nin konakçı hedef hücrelere girişinde rol oynayan iki yüzey membran proteinidir. Virüsün hücreye kenetlenmesi S proteinin ACE2'ye bağlanması ile meydana gelir. Hücre yüzeyinde S proteini virüs ve konak hücre zarı füzyonunu sağlamak için başta TMPRSS2 olmak üzere proteazlar tarafından bölünür. Füzyondan sonra SARS-CoV-2 sitozole iletilir ve viral replikasyon başlar (14).



Şekil 1: Koronavirüs şematik yapısı (15)

2.1.4. Patofizyoloji

COVID-19 önemli bir oranda solunumsal patolojilere neden olmakla birlikte trombotik komplikasyonlar, miyokard disfonksiyonu, aritmiler, akut koroner sendromlar, akut böbrek hasarı, gastrointestinal semptomlar, hepatosellüler hasar, nörolojik hastalıklar, oküler ve dermatolojik bulgular gibi ekstrapulmoner hasarlara da neden olmaktadır. Bunun etki mekanizmasını SARS-CoV-2 için giriş reseptörü olan ACE2'nin çoklu ekstrapulmoner dokularda eksprese edilmesi oluşturmaktadır. Ek olarak endotel hasarı ve tromboinflamasyon, immün yanıtların disregülasyonu ve ACE2 ile ilişkili yolakların maladaptasyonu COVID-19 ‘un bu ekstrapulmoner belirtilerine katkıda bulunabilir (16).

Bu nedenle, ACE2 reseptörlerinin yüksek ekspresyonuna sahip tüm bu organ ve sistemler SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yüksek oranda hedef olabilir (4).

SARS-CoV-2 akciğerler, bağırsaklar, böbrekler, beyin ve kan damarlarının epitel hücreleri tarafından eksprese edilen ACE2 reseptörü aracılığıyla konakçı hücrelere bağlanır. ACE2 ekspresyonu ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) ile tedavi edilen diyabetik ve hipertansif hastalarda önemli ölçüde artar ve sonuç olarak SARS-CoV-2 enfeksiyon şiddeti artar. ACE2 ayrıca tiazolidindionlar ve ibuprofen tarafından da arttırılabilir (17).

COVID-19 ‘lu vefat etmiş hastalardan alınan otopsi bulgularına ilişkin önemli bir raporda belirgin akut proksimal tübüler hasarın yanı sıra iskemik kollaps ile birlikte peritübüler eritrosit agregasyonu ve glomerüler fibrin trombüsü de gösterilmiştir. Bu raporda ayrıca endotel hasarı, hemosiderin birikimi, rabdomiyoliz ile ilgili pigment döküntüleri ve inflamasyon bildirilmiştir (18).

COVID-19 ile ilişkili makrofaj aktivasyonu, hiperferritinemi, sitokin fırtınası ve patojenle ilişkili moleküler modellerin ve hasarla ilişkili moleküler proteinlerin salınımı, doku faktörünün salınmasına ve hiperkoagülabiliteye yatkınlık oluşturan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonuna neden olabilir (19). Bu nedenle şiddetli COVID-19 'un karakteristik bir komplikasyonu gibi görünen hiperkoagülabilitenin,, akut tübüler nekroza, kortikal nekroza ve dolayısıyla irreversibl renal yetersizliğine ilerleyebileceği düşünülebilir (19).

Fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin düzeylerinin, hafif hastalara kıyasla ciddi hastalıkları olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (20).

Şiddetli hastalıkta da sitokin fırtınasının büyüklüğünün hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnterlökin 2 (IL-2), İnterlökin 6 (IL-6), İnterlökin 10 (IL-10) ve İnterferon gama (IFN-γ) konsantrasyonlarının şiddetli hastalığı olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Serumda artmış IL-2 ve IL-6 ekspresyonunun, SARS-CoV-2 pnömonisinin şiddetini ve hastaların prognozunu tahmin etmesi beklenmektedir (22).

2.1.5. Klinik Bulgular

Akciğerler, sıklıkla birincil olarak etkilense de COVID-19 sistemik bir hastalıktır (23). COVID-19, ateş, nefes darlığı ve öksürük gibi semptomları ile grip benzeri bir klinik oluşturabilir. Ancak, basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan pnömoniye, multipl organ yetmezliğine, şiddetli ARDS (Akut Respiratuar Distress Sendromu)'ye ve ciddi ölümlere yol açabilir (10).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalar genellikle ateş, kuru öksürük, üst solunum yolu tıkanıklığı, balgam ve nefes darlığı ile başvurmakta olup ancak nadiren baş ağrısı, hemoptizi, ishal, koku kaybı (anosmi) ve tat kaybı (ageusia) da bildirilmiştir (24), (25).

Kronik hastalığı olanlar, 65 yaş üzeri bireyler, çocuklar ve gençler ciddi hastalığa daha duyarlıdır (1). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun en belirgin komorbiditelerinin hipertansiyon (HT) (%24-75) ve diabetes mellitus (DM) (%16,2-35) olduğu saptanmıştır.

3 ayrı çalışmada COVID-19'un kuluçka süresi 5,2 gün, 5,1 gün ve 4 gün olarak

tanımlanmıştır. Bu verilere göre COVID-19'un kuluçka süresinin SARS ve MERS'ten biraz daha uzun olduğu gösterilmiştir (10).

2.1.5.1.Renal tutulum:

Böbrekler SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda en sık etkilenen ekstrapulmoner organlardan biridir (4).

Direkt viral hasar, hiperinflamasyon,koagülasyonun aktivasyonu ve kompleman kaskadlarının hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. COVID-19'lu hastalarda muhtemelen virüsün böbrek tropizmi ve çoklu organ yetmezliğinin bir sonucu olarak akut böbrek hasarı, hafif proteinüri, hematüri veya kreatininde hafif yükselme ile seyreden böbrek hasarı gösterilmiştir (26).

Potansiyel mekanizmalar hipotansiyon nedeniyle akut tübüler hasarı, prerenal hasara yol açan intravasküler hacim azalmasını, antibiyotikler ve antiviral tedavilerden kaynaklanan akut interstisyel nefriti içerir (27).

Podositlerde viral replikasyon ve ardından gelen hasar, teorik olarak COVID-19 hastalarında bildirilen proteinüriyi açıklayabilir (28). Ayrıca, COVID-19 ile ilişkili hemofagositik makrofaj aktivasyonu ve mikroanjiyopati de akut böbrek hasarı (ABH) ve podosit hasarına neden olabilir (29).

COVID-19 'da böbrek tutulumu hakkında çok sınırlı bilgiye rağmen ABH virüs aracılı hasar, sitokin fırtınası, Anjiyotensin II yolu aktivasyonu, kompleman düzensizliği, hiperkoagülopati ve mikroanjiyopatinin ortak ve bilinen risk faktörleriyle etkileşime girdiği karmaşık bir süreci içeriyor gibi görünmektedir (30).

Akut böbrek hasarı hemodinamik, hemostatik faktörlere veya ilişkili sepsise sekonder hipotansiyon ve azalmış böbrek perfüzyonuna atfedilebilse de doğrudan böbrek parankiminde viral replikasyon ile böbreklerin viral enfeksiyonunun da rol oynadığı düşünülmelidir (30).

2.1.5.2.Hematolojik tutulum:

Lenfopeni COVID-19 hastalarının büyük kısmında saptanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda trombositopeni, lökopeni, lökositoz ile beraber eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeylerinde artış görülmektedir. COVID-19 hastalarında ayrıca profilaktif tedaviye rağmen

hiperkoagülasyona bağlı pulmoner emboli, derin ven trombozu, miyokard infarktüsü (MI), iskemik inmeler ve arteriyel trombozlar gibi venöz ve tromboembolik olayların görülme sıklığı artmıştır. Özellikle COVID-19 arteriyel ve venöz tromboz riski taşıyan hastalarda belirgin şekilde yükselmiş D-dimer, fibrinojen seviyeleri, uzamış protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile ilişkilidir (31).

2.1.5.3. Hepatobiliyer ve gastrointestinal tutulum:

Aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminazda (ALT) akut bir artış COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %14 ile %53'ünde sıklıkla not edilir. Ağır COVID-19 hastalığı olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu daha sık görülür (32).

Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı sık görülebilmekle birlikte nadiren de olsa mezenter iskemi ve gastrointestinal kanamalar görülebilmektedir. Hepatik transaminazlarda, bilirubinde artma ve albüminde azalma saptanmaktadır (16).

2.1.5.4. Kardiyak tutulum:

Miyokardit ve miyokard infarktüsü olarak kendini gösteren miyokard hasarı, COVID-19 hastalarında iyi bilinen kardiyak bulgulardır. Diğer yaygın kardiyak belirtiler akut koroner sendrom, aritmiler, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şoktur. Doğrulanmış COVID-19'lu 187 hastanın tek merkezli retrospektif bir çalışmasında hastaların %27,8 'inin yüksek troponin seviyeleri ile belirtilen miyokard hasarında korelasyon olduğu gösterilmiştir (16).

2.1.6.Tanı:

SARS-CoV-2'nin hızlı ve doğru tespiti COVID-19 salgınını kontrol etmek için çok önemlidir (33). Erken taranması veya teşhisi için genellikle nazofaringeal ve/veya orofaringeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj sıvısı, balgam, bronşiyal aspirat veya kan gibi örnekler kullanılır (34).

2.1.6.1. Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR):

RT-PCR kullanılarak viral RNA'nın reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ile doğrulanması altın standarttır (35). RT-PCR hızlıdır ve yüksek özgüllüğe sahiptir. SARS-CoV-2 tanısında altın standart olarak kabul edilir (36). Kısaca nazofaringeal ve/veya orofaringeal bölgeden swab ile örnek alınır. RNA ekstrakte edilir ve daha sonra RT-PCR gerçekleştirilir (37). RT-PCR testi ile viral kopyalar çoğaltılamayacak kadar düşükse yanlış negatifler ortaya çıkabilir.

Ancak bu örnek türlerinin sağlık çalışanları tarafından alınması sırasında hastalarla yakın temas olmaktadır ve bu da virüsün sağlık çalışanlarına bulaşma riskini arttırmaktadır. Ayrıca nazofaringeal veya orofaringeal örneklerin toplanması özellikle trombositopenisi olan hastalarda kanamaya neden olabilir (38).

Padhye ve arkadaşları RT-PCR performansını 601 COVID-19 pozitif ve 413 sağlıklı kontrol dahil olmak üzere 1014 hastada verilerle değerlendirdi. RT-PCR sapmasının duyarlılığı ve özgüllüğünün sırasıyla 0.777 (%95 güven aralığı (CI): 0.715-0.849) ve 0.988 (%95 GA: 0.933-1.000) olduğu tahmin edilmektedir (39).

Fang ve arkadaşlarına ait bir çalışmada bilgisayarlı tomografinin sensitivitesinin %98 olduğu belirtilirken, RT-PCR'ın erken dönemde sensitivitesinin %71 olduğu belirtilmiştir (40).

2.1.6.2.Akciğer Grafisi:

Akciğer grafisi %30-60 arasında tanı konulmasına yardımcı olabilmektedir (41). Düşük sensitiviteli olduğu için normal olması SARS-CoV-2 pnömonisi değildir dedirtmez (42).

2.1.6.3. Bilgisayarlı tomografi (BT):

BT SARS ve MERS'teki akciğer anormalliklerinin tespiti için daha önce yaygın olarak kullanılmış ve X-ışınlarından daha duyarlı olduğu bulunmuştur.

SARS-CoV-2'li hastalarda kalıcı öksürük, ateş ve açıklanamayan yorgunluk geliştiğinde BT genellikle pozitif saptanır. COVID-19 hastalarının tipik BT görüntüleri arasında bilateral pulmoner parankimal buzlu cam opasitesi, pulmoner konsolidasyon ve nodüller, bazen yuvarlak morfolojiye sahip bilateral yaygın dağılım

ve periferik akciğer dağılımı bulunur. Özellikle akciğer kavitasyonu, ayrı pulmoner nodüller, plevral efüzyonlar ve lenfadenopati görülmesi beklenmemektedir (43).

En sık ve en erken fazda buzlu cam opasitesi görülmektedir. Başlangıçta unifokal olabilir, ancak genellikle multifokal, bilateral ve özellikle inferior lobların posteriorunda periferik tutulum gösterir. Ortak bulgular damarlarda genişleme ve traksiyon bronşektazisidir (44).

BT başlangıç semptomlarından birkaç gün sonra (0-4 gün) erken fazda pozitif olabilir. Unilateral veya bilateral özellikle alt loblarda buzlu cam opasiteleri görülür. Zamanla BT bulguları karakteristik olarak değişir. İlerleyici aşamada (5-8 gün) etkilenen alanlar genellikle büyür ve bazen buzlu cam opasiteleri içinde kalınlaşmış interlobüler ve intralobüler çizgiler ortaya çıkar. Bu kombinasyon modeline kaldırım taşı görünümü denir. Pik aşaması yaklaşık 10 gündür (9-13 gün). Yoğun konsolidasyon genellikle buzlu cam opasitelerine eşlik eder. En şiddetli klinik durum radyolojik olarak yaygın alveolar hasara eşdeğer olan ARDS'dir. Bundan sonra absorpsiyon fazında organize pnömoni paterni ortaya çıkar ve ters halo işareti, hafif mimari bozulma ile fibröz bantlar görülebilir. Anormallikler yaklaşık 1 ay içinde düzelir (45).

Hastalarda negatif radyografilerin iki nedeni olabilir: Hasta akciğerindeki sentrilobüler buzlu cam opasitelerinin radyografilerde görülebilecek yoğunlukta olmaması ve bu opasitelerin başlangıçta akciğerlerde bazal ve retrokardiyak alanda yerleşimli olması nedeni ile önden görünümde üstteki diyafram ve lateral görünümde mediastinal yapılar tarafından gizlenmiş olabilmesi.

Bununla birlikte tanıdaki bu belirsizlikler hem Toraks BT taraması hem de RT-PCR tekniklerinin bir kombinasyonu kullanılarak etkin bir şekilde aşılabilir. Ek olarak Toraks BT görüntülemesi klinik ortamlarda COVID-19 ilerlemesini ve terapötik etkiyi izlemede yararlı bir araç olabilir (46).

COVID-19 'un en önemli tutulum yeri akciğerdedir. Bu nedenle radyolojik olarak bu tutulumun gösterilmesi çok önemlidir (47).

2.1.7.Tedavi

COVID-19 için immünoterapi, hücresel terapi, antiviral terapi ve herbal terapi gibi bazı potansiyel tedaviler vardır (38).

2.1.7.1.Genel tedaviler:

Genel tedaviler arasında destekleyici tedaviler ve dinlenme yer alır. Bu eylemler yeterli günlük enerji alımını sağlar ve oksijen satürasyonu, solunum hızı ve kalp hızı gibi hayati belirtileri düzen altında tutar (12). Hafif COVID-19 hastalarında ise DSÖ tarafından ateş, ağrı için ağrı kesici ve ateş düşürücüler, yeterli beslenme ve rehidratasyon gibi semptomatik tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte antibiyotiklerin yaygın kullanımı daha yüksek direnç oranına yol açabileceğinden ve COVID-19 pandemisi sırasında hastalık ve ölüm oranını yükünü artırabileceğinden antibiyotik tedavisi veya profilaksi önerilmemektedir (48).

COVID-19'un ilk saptandığı zamanlarda hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar tedavide kullanılmıştır. Ancak daha sonra yapılan randomize çalışmalarda hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavir'in COVID-19 tedavisinde etkilerinin yeterli olmadığı ortaya çıkmış ve kullanımları bırakılmıştır. Remdesivir ise ağır COVID-19 hastalarında kullanılmaya devam edilmiştir. Favipravir kullanımının ise standart tedaviye karşı bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir.

Molnupiravir PCR ile tanı almış hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19 açısından yüksek risk taşıyan hastalarda 2x800 mg/gün şeklinde 5 günlük bir tedavi olacak kullanılmaktadır (49).

2.1.7.2.Antiinflamatuar ajanlar:

2.1.7.2.1.Glukokortikoidler:

COVID-19 hiperinflamasyon ile ilişkilidir ve yaygın akciğer hasarına neden olur. Glukokortikoidler SARS, MERS, şiddetli grip ve toplum kökenli pnömoni gibi COVID-19'a benzer sendromlarda kullanılmıştır. Glukokortikoidlerin sistemik veya lokal olarak uygulanması, inflamasyon aracılı akciğer hasarını modüle edebilir ve solunum yetmezliğinde azalmaya neden olabilir ve ölüm progresyonunu azaltabilir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 9355 hastayı içeren Horby ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deksametazon kullanımının invaziv mekanik

ventilasyon veya oksijen desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte deksametazonun solunum desteği olmadan tek başına kullanımının COVID-19 hastalarında fayda sağlayabileceğini gösteren bir kanıt yoktur (50).

Oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda 6 mg/gün deksametazon ya da 0.5-1 mg/kg prednisolon ya da eşdeğeri metilprednisolon 10 gün kullanılabilmektedir. Eğer hastanın oksijen ihtiyacı artmaya devam etmekte ve akut faz yanıtında artma olmakta ise 3 gün pulse steroid (≥250 mg/gün metilprednizolon) tedavisine geçilebilir. İdame tedavi olarak 6mg/gün deksametazon ya da 0.5-1 mg/kg prednisolon ya da eşdeğer dozda metilprednisolon verilebilir (49).

2.1.7.2.2.Tocilizumab

Artmış serum IL-6 seviyesi COVID-19 hastalarında kötü prognozla ilişkilidir. Tocilizumab IL-6 reseptörünün hem solubl hem de transmembran formlarını hedefleyen rekombinant bir monoklonal antikordur.

Tocilizumab ile tedavinin anti-IL-6 etkisi nedeniyle klinik bir yararı olabileceği öne sürülmektedir. Çok merkezli, retrospektif bir çalışmada (n = 544) intravenöz veya subkutan olarak uygulanan tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda invaziv mekanik ventilasyon veya ölüm riskinin azaltılabildiği gösterilmiştir (51) .

Eğer hastada Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) geliştiyse ve glukokortikoid tedavisine yanıt alınamıyorsa ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları varsa tosilizumab tedavisi kullanılır. Tosilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastalığın şiddetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg intravenöz olarak uygulanabilir. Laboratuvar değerleri ve klinik tablodaki değişimler değerlendirilerek 24 saat içinde 200-400 mg şeklinde tekrar verilebilir (49).

2.1.7.2.3.Anakinra

Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra SARS-CoV-2 ile ilişkili hiperinflamatuar durumu nötralize eder (52).

Yarılanma ömrü 4-6 saattir. 2-10 mg/ kg subkutan veya intravenöz uygulanır (49).

2.2.Akut böbrek hasarı (ABH)

ABH serum kreatininde hızlı bir artışa eşlik edebilen idrar çıkışında azalma saptanmasıdır (53). ABH hastalarda yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme için önemli bir risk faktörüdür (54). Nadiren tek ve belirgin bir patofizyolojisi olan bir sendromdur. ABH'li birçok hastada sepsis, iskemi ve nefrotoksisitenin sıklıkla bir arada bulunduğu ve tanıyı ve tedaviyi karmaşıklaştıran karışık bir etiyoloji vardır.

2.2.1.Patofizyoloji:

ABH'nin patofizyolojisi çok faktörlü ve karmaşıktır. En yaygın nedeni çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen iskemidir. Kan akışındaki azalmaya yanıt olarak fizyolojik adaptasyonlar ile belli bir dereceye kadar telafi edebilir. Ancak oksijen ve metabolik substratların verilmesi yetersiz olduğunda ortaya çıkan hücresel hasar organ disfonksiyonuna yol açar. Böbrek vazokonstriksiyon, endotel hasarı ve aktivasyonu, inflamatuar süreçlerle sonuçlanan iskemiye bağlı yaralanmaya karşı oldukça hassastır. Böbrek perfüzyonundaki azalmanın ardından epitel hücreleri temel işlemler için yeterli hücre içi ATP (Adenozin trifosfat)'yi sürdüremezler. Bu ATP tükenmesi hücre hasarına yol açar ve şiddetliyse nekroz veya apoptoz yoluyla hücre ölümüne yol açabilir. İskemik bir hasar sırasında nefronların tüm segmentleri etkilenebilir ancak proksimal tübüler hücreler en sık yaralananlardır. Ek olarak nefronun doğal işlevi tübüler lümenden birçok maddeyi filtrelemek, konsantre etmek ve yeniden emmektir ve bu maddelerin konsantrasyonu çevreleyen epitel hücreleri için toksik seviyelere ulaşabilir (55).

ABH sepsis ortamında da çok yaygındır. Sepsiste dolaşım hiperdinamiktir ve kan akışı, iskemik aralıkta olması gerekmese de değişir ve GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) hızla düşer. Sepsise sekonder ABH'nin patofizyolojisi çok karmaşıktır ve inflamasyonu, oksidatif stresi, mikrovasküler disfonksiyonu ve tübüler hücreler tarafından sitokinlerin salgılanması yoluyla hasarın amplifikasyonunu içerir (56).

2.2.2.Etiyoloji:

ABH sınıflandırması prerenal, renal ve akut postrenal obstrüktif nefropatiyi içerir. Bunlardan sadece renal ABH gerçek böbrek hastalığını temsil ederken prerenal ve postrenal ABH GFR'nin azalmasına yol açan ekstrarenal hastalıkların sonucudur.

2.2.2.1.Prerenal nedenler:

Böbrek parankiminde yapısal hasar olmaksızın böbrek fonksiyon bozukluğu ile gider. Prerenal azotemi, hipoperfüzyon veya hipovolemiye bağlı akut tübüler nekroz vakaların %75'inden fazlasını oluşturur.

Prerenal akut böbrek hasarı kalp yetmezliği nedeniyle azalmış böbrek perfüzyonu ve azalmış GFR ile ilişkilidir. Bu intravasküler hacimde hipovoleminin neden olduğu azalma, periferik vazodilatasyon, düşük arter basıncı ve düşük kalp debisi ile sonuçlanır.

Kanama, gastrointestinal sistemden kayıplar (kusma, ishal), oral alımda azalma, yanık, hiperhidrozis, diürez nedenlerinden kaynaklanan hipovolemi dönemlerinde görülür (57).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) renal perfüzyonu azaltan en yaygın ilaçlardır (58).

2.2.2.2.Renal nedenler:

Genel olarak tübüller, glomerüller, interstisyum ve intrarenal kan damarlarının hasarına bağlı olarak gelişen böbrek fonksiyon bozukluklarını içerir (59).

Tübülleri etkileyen nedenler:

Akut tübüler nekroz (ATN) en yaygın intrinsik böbrek hasarı olup iskemik veya nefrotoksik nedenlere bağlı olarak böbreğin tübüler hücrelerinde hasar oluşmasıdır (58).

Şok, sepsis, siroz gibi iskemiye neden olan böbrek perfüzyonunda şiddetli veya uzun süreli azalma sonucu gelişen veya nefrotoksik olan endojen ajanlar (hemolizdeki hemoglobin, rabdomiyolizdeki miyoglobin) ve eksojen ajanlara (aminoglikozidler, amfoterisin B, radyokontrast maddeler) bağlı gelişen akut böbrek hasarıdır. ATN genel olarak 1-2 haftalık bir oligürik fazdan (idrar çıkışı ≤ 400 mL/24 saat) sonra 10-14 günlük oligürik olamayan bir fazdan geçer ve sonunda böbrek fonksiyonu düzelir (59).

Glomerulusu etkileyen nedenler:

Şiddetli akut glomerülonefrit (GN) vakalarında görülür. Akut glomerülonefrit idiyopatik hızlı ilerleyen GN gibi primer renal hastalığa bağlı olabilir veya sistemik lupus eritematozus, bakteriyel endokardit veya granülomatöz polianjiitis gibi sistemik bir hastalığın parçası olabilir (60).

Sistemik hastalıklardan (örneğin membranoproliferatif glomerülonefrit, poliarteritis nodosa) kaynaklanan immun kompleksler glomerüllerde akut inflamasyona ve hasara neden olur (58).

Böbrek interstisyumunu etkileyen nedenler:

Çeşitli ilaçlara (genellikle penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler gibi antibiyotikler) veya bir enfeksiyona (leptospirosis, lejyonella gibi bakteriyel hastalıklar, nadiren piyelonefrit ve Hanta gibi viral hastalıklara) karşı gelişen alerjik reaksiyona bağlı akut interstisyel nefriti içerir (60).

Renal vasküler bozukluklara bağlı nedenler:

Akut böbrek hasarının vasküler nedenleri arasında büyük damar hastalıklarına neden olan renal arter trombozu, emboli ve küçük damar hastalıklarına neden olan ateroembolizm, hemolitik üremik sendroma bağlı renal hücreli kanserler, malign hipertansiyon yer alır. Sistemik renal vasküler bozukluklar arasında vaskülit, malign hipertansiyon ve skleroderma yer alır (58).

2.2.2.3.Postrenal nedenler:

İdrar akışının akut tıkanmasına bağlı böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Tıkanıklık sonucu intratübüler basınç artar, böbrek kan akımı ve GFR azalır (61).

İdrar yolu obstrüksiyonuna genellikle prostat hipertrofisi, ürolitiyazis, transizyonel hücreli karsinom ve tümörler, büyümüş lenf nodları ve retroperitoneal fibrozis tarafından dış bası neden olur (62).

2.2.3.Sınıflandırma:

ABH tanısı için tek tip kriterler sağlamak için çeşitli tanımlamalar geliştirilmiştir. Mayıs 2004'te ABH şiddetini tanımlamak ve sınıflandırmak için RIFLE (Renal risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End stage renal disease) sınıflandırması yayınlanmıştır. Bu sınıflandırma serum kreatinin veya glomerüler filtrasyon hızlarındaki ve/veya idrar çıkışındaki değişiklikleri baz almaktadır. Mart 2007'de ise ABH teşhisinin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için RIFLE'nin değiştirilmiş bir versiyonu olan Akut Böbrek Yaralanma Ağı (AKIN) sınıflandırması yayınlanmıştır (63).

2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları yayınlanmıştır (Tablo 1). Bu en son sınıflandırma önceki iki sınıflandırmaya dayanmakla birlikte ABH tanımını birleştirme amacını taşımaktadır.

KDIGO kriterlerine göre sınıflandırmadan önce volüm durumu ve ABH'nin obstrüktif nedenleri değerlendirilmelidir.

Tablo 1: KDIGO akut böbrek hasarı evrelemesi 2012

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1,9 kat ya da ≥ 0,3 mg/dl artış	6-12 saattir <0,5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2,9 kat artış	≥12 saattir <0,5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin >4mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda GFR ‹35 ml/dk/ 1.73	≥24 saattir <0,3 ml/kg/saat ya da 12 saattir olan anüri

2.2.4.Tanım:

Akut böbrek hasarını serum kreatinin konsantrasyonlarında ve/veya üre konsantrasyonlarındaki artış göstermektedir.

Kreatinin konsantrasyonu yaş, cinsiyet, ırk, kas kütlesi ve protein katabolik hızından etkilendiği için ideal bir belirteç değildir. Akut böbrek hasarını takiben yeni bir kararlı duruma ulaşması 24 ila 72 saat sürebilir. Oligüri tanıda yararlı bir işarettir. Ancak spesifik ve sensitif değildir. ABH'nin değerlendirilmesi prerenal, renal ve

postrenal nedenler dahil olmak üzere tüm olası ABH etiyolojilerinin kapsamlı bir araştırmasını içermelidir. Akut böbrek hasarı etiyolojisini belirlemede öykü ve fizik muayene önemlidir. Hastanın öyküsü alınırken kullandığı nefrotoksik ilaçlar veya böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olan sistemik bir hastalık varlığı sorgulanmalıdır. Deri döküntüleri, akut böbrek hasarına yol açan altta yatan bir durumu (örn. sistemik lupus eritematozus, ateroembolizm/vaskülit) veya maruziyeti (örn. akut interstisyel nekrozu düşündüren ilaç döküntüsü) gösterebilir (64).

ABH başlangıcının zamanlaması önemlidir. Örneğin bir hastada 24-48 saat sonra kreatinin değeri arttıysa ve kontrastlı radyolojik görüntüleme yapıldıysa kontrast nefropatisi akla getirilmelidir. Kalp kateterizasyonu sonrası bir hastada ayak parmaklarında siyanoz geliştiyse kolesterol embolisi düşünülmelidir. Belirgin bir etiyolojisi olmayan daha yaşlı hastalarda monoklonal gammopati ve multipl miyelomu dışlamak için serum ve idrar protein elektroforezi bakılmalıdır. Obstrüktif nedenlerden şüpheleniliyorsa renal ultrason yardımcı olabilir. Bununla birlikte kontrastsız BT böbrek taşı veya ürolitiyazisi aramak için kullanılabilir. İdrar sediment incelemesi de etiyoloji hakkında önemli ipuçları verebilir. Akut tübüler nekrozda çamur rengi kahverengi idrar görülebilir. Akut interstisyel nefritin en duyarlı belirtisi steril piyüridir. Böbrek biyopsisi nadiren kullanılan bir araçtır. Genellikle belirgin bir neden olmaksızın hızla azalan böbrek fonksiyonu olan hastalarda veya birden fazla etiyolojinin sorumlu olabileceği bir ortamda ABH'nin kesin etiyolojisini bulmak için endikedir.

Sodyum ve ürenin fraksiyonel atılımı ve idrar ozmolalitesi gibi prerenal nedenleri renal/postrenalden ayırt etmeye yardımcı olmak için hesaplanabilen tübüler fonksiyon belirteçleri vardır. Bu belirteçlerin duyarlılığı çok düşüktür ve klinik uygulamada çok yaygın olarak kullanılan diüretikler gibi birçok ilaçtan etkilenirler.

Son olarak, genel klinik tabloya da dikkat edilmelidir. Olası kardiyorenal veya hepatorenal sendromu dışlamak için hastanın volüm durumunu değerlendirmek önemlidir. Kardiyorenal sendrom genellikle venöz konjesyona bağlı zayıf glomerüler filtrasyon ve zayıf kalp debisi nedeniyle atım eksikliğinden kaynaklanır. Hepatorenal sendrom sistemik vazodilatasyon ve splanknik vazokonstriksiyon ile dolaşım

hacminin farklı dağılımından kaynaklanır bu da kanın perifere göllenmesine ve böbreklere kan akışının azalmasına neden olur (65).

2.2.5.Tedavi:

2.2.5.1. Genel tedavi ilkeleri:

ABH'li hastaların yönetimi yüksek riskli hastaların belirlenmesi, geri döndürebilir nedenlerin saptanması, böbrek hasarının ilerlemesinin engellenmesi ve destekleyici tedavilerden oluşur. Bu yüzden nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. Sıvı balansı, elektrolit ve asit baz dengesi korunmalı, günlük kilo takibi yapılmalı, oral ve iv sıvı alımı izlenmeli, idrar çıkışı takip edilmelidir (66). Prerenal ABH'de sıvı replasmanı, postrenal ABH'de obstrüktif patolojinin ortadan kaldırılması böbrek hasarını düzeltebilir.

Volüm deplesyonu sepsis, kardiyojenik şok, hemorajik şok ve hipovolemik şok nedeni ile görülmektedir. Hacim azalmasının tedavisinde kristaloid veya kolloid çözeltiler kullanılır. ABH'li hastalarda aşırı volüm yüklenmesi olabilir. Kliniğe juguler ven distansiyonu, pulmoner raller ve periferik ödem olarak yansır. Tedavide diüretikler kullanılmaktadır. 40-80 mg iv furosemid ile tedaviye başlanır. Diüretiğe yanıt alınamıyorsa furosemid dozu 2 katına (80-160 mg) çıkarılır. Hala tedaviye yanıtsız ise renal replasman tedavisi önerilir.

Hiperkalemi tedavisi için potasyumdan fakir diyet, potasyum tutucu diüretikler, tamponize edilmiş mayi, medikal tedaviye yanıtsız durumlarda renal replasman tedavisi kullanılır. Hipokalsemiye artmış serum fosfor seviyesi neden olur. Hipokalsemi semptomları ortaya çıkarsa intravenöz olarak kalsiyum glukonat uygulanabilir. Hiperfosfatemi tedavisinde fosfordan fakir diyet ve fosfat bağlayıcılar kullanılır. Metabolik asidoz için protein alımı kısıtlanır, bikarbonat uygulaması veya renal replasman tedavisi yapılır.

ABH hastaları için beslenme çok önemlidir. KDIGO'ya göre ABH'li hastalarda beslenme durumu daha iyi hasta sonuçları ve renal sağkalım için kritik öneme sahiptir. KDIGO ABH'li hastalar için 0,8 ila 1,0 g/kg/gün protein alımı, toplam enerji alımı 20 ile 20 kcal/kg/gün, 0,8 ile 1,0 g/kg/gün yağ alımı ve 0,8 ile 1,0 g/kg/gün karbonhidrat

alımını önerir (66).

2.2.5.2. Renal replasman tedavisi:

Renal transplantasyon, periton diyalizi ve hemodiyalizden oluşur.

Akut Böbrek Hasarında hemodiyaliz endikasyonları şunlardır (66) :

Hiperkalemi (serum potasyum seviyesi >6.0 mEq/dL)
Aşırı volüm yüklenmesi (oksijen saturasyonunu >%95'in üzerinde tutmak için >5 L/dk oksijen tedavisi gerekir)
Serum kreatinin düzeyinin >7mg/dl olması
Üremik semptomların olması
Metabolik asidoz (pH<7.1)
Lityum ve etilen glikol gibi ilaç toksisitesi
Oligüri veya anüri

2.3.Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY):

2.3.1.Tanım:

KBY nedenine bakılmaksızın 3 aydan uzun süreli böbrek hasarı veya böbrek fonksiyonunda azalma olmasıdır (67). Bu üç aylık süre kronik böbrek yetersizliğini akut böbrek hasarından ayırır.

Yüksek kreatinin veya düşük GFR ile değerlendirilen hastalar için göreceli olarak stabil KBY'si olanları, devam eden ve geri dönüşümlü olabilen akut veya subakut böbrek hasarı olanlardan ayırt etmek önemlidir. Akut böbrek hasarı saatler veya günler içinde gelişen serum kreatinin düzeyindeki artış ile tanımlanır. Subakut böbrek hasarı ise 48 saatten fazla fakat üç aydan kısa sürede gelişen böbrek fonksiyonundaki herhangi bir düşüşü ifade eder (68).

2.3.2.Kronik Böbrek Yetersizliği Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerde kronik böbrek yetersizliği genellikle yaşlılık, diyabet, hipertansiyon, obezite ve kardiyovasküler hastalık ile; patolojik olarak ise diyabetik glomerülosklerоz ve hipertansif nefrosklerоz ile ilişkilidir. Ancak kesin tanısı

genellikle zordur (69). Diyabetik glomerüloskleroz yavaş yavaş kötüleşen albüminüri, hipertansiyon ve bazen nefrotik sendromla birlikte GFR'de ilerleyici düşüş ile karakterizedir. Hipertansif nefrosklerozun belirgin böbrek hasarı belirteçleri yoktur, ancak GFR' nin azalmaya başlamasından sonra orta/ yüksek konsantrasyonlarda albüminüri oluşabilir. Diyabet ve kronik böbrek yetersizliği olan birçok hasta diyabetik glomerülosklerozun tipik özelliklerine sahip değildir ve bu hastalarda kan basıncı yüksekliği nedeniyle de hipertansif nefrosklerozun patolojik bulguları beklenenden daha belirgindir. Eritrosit veya lökosit sediment varlığı veya spesifik görüntüleme anormallikleri böbrek hastalığının başka bir nedenini düşündürür. Gelişmekte olan ülkelerde kronik böbrek yetersizliğinin yaygın nedenleri arasında enfeksiyonlar, ilaç ve toksinlere maruz kalmaktan kaynaklanan glomerüler ve tübülointerstisyel hastalıklar da yer alır.

2.3.3.Tanı:

Böbrek fonksiyonunun mevcut en iyi göstergesi ya eksojen belirteçler (örn., DTPA , ioheksol) aracılığıyla ölçülen ya da denklemler kullanılarak tahmin edilen GFR'dir.

Proteinüri varlığı, KBY'nin ilerlemesi ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Böbrek biyopsi örnekleri glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi yaygın değişiklikler yoluyla KBY'nin kesin kanıtları olarak gösterilebilir.

Komplikasyonlar arasında böbrek tarafından eritropoetin üretiminin azalmasına bağlı anemi, azalmış eritrosit yaşamı ile demir eksikliği ve bozulmuş D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizmasının neden olduğu kemik mineral hastalığı vardır (70).

2.3.4.Prevalans

Birçok ülkede diyaliz ve renal transplantasyonla tedavi edilen böbrek yetmezliğini izlemek için izlem programları vardır (71). KBY olan hastalarda son dönem böbrek hastalığı (SDBY), kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranı yüksek olduğundan, KBY nefrolog olmayan klinisyenler ve halk sağlığı kurumları tarafından önleme, erken teşhis ve yönetim için uygun bir hedeftir (72, 73).

Kronik böbrek yetersizliği olan kişilerin erken dönemde ölme olasılığı son evre böbrek hastalığına ilerlemelerinden beş ila on kat daha fazladır. Bu artan ölüm riski

böbrek fonksiyonu kötüleştikçe katlanarak artar ve büyük ölçüde kardiyovasküler hastalıktan ölüme atfedilebilir, ancak kanser insidansı ve mortalitesi de artar (70).

2013'te yapılan bir çalışmada düşük GFR dünya çapındaki ölümlerin yüzde 4'ü veya 2,2 milyon ölümle ilişkilendirildi. Bu ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler ölümlerdi (1,2 milyon). Buna karşın 960 bin ölüm ise SDBY ile ilişkili ölümlerdi. Diğer risk faktörleriyle karşılaştırıldığında düşük GFR hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde mortalite için bir risk faktörü olarak hipertansiyon, obezite ve yüksek plazma glukozu, hiperlipidemi gibi faktörlerle birlikte değerlendirilmektedir (74).

2.3.5.Klinik

KBY hastaları ödem veya hipertansiyon gibi doğrudan böbrek fonksiyonlarının azalmasından kaynaklanan semptom ve bulgularla başvurabilir. Çoğunlukla hiçbir klinik semptomları yoktur. Genellikle yüksek serum kreatinin düzeyi, düşük GFR veya idrar tahlilinde bir anormallik rutin değerlendirmede tesadüfen saptanır. Ek olarak başka bir nedenle yapılan görüntülemede radyografik bulgular (örn. polikistik böbrek hastalığını düşündüren büyümüş böbrekleri olan çok sayıda bilateral böbrek kisti) görülebilir.

KBY'nin süresine ve ciddiyetine bağlı olarak hastalar ayrıca kolay yorulma, anoreksi, kusma, kaşıntı ve çok ileri evrelerde ensefalopati veya nöbetler dahil olmak üzere uzun süreli böbrek yetmezliği semptomları ve/veya belirtileri gösterebilir.

Anormal derecede azalmış idrar çıkışı (oligüri veya anüri) tek başına KBY ile nadiren gözlenir ve her zaman en azından akut böbrek hasarının göstergesidir. Akut üriner retansiyon kronik obstrüksiyonu olan bir hastada görülebileceği gibi KBY üzerine binmiş ABH'li hastalarda oligüri veya anüri mevcut olabilir. Benzer şekilde altta yatan KBY olan hastalarda şiddetli veya uzun süreli şok, bilateral üriner sistem obstrüksiyonu, gebelikle ilişkili kortikal nekroz veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda anüri görülebilir.

KBY'li hastalarda en yaygın laboratuvar bulguları serum kreatinin ve üre artışıdır. İdrar mikroskopisinde proteinüri (veya albüminüri) ve/veya anormal kırmızı veya beyaz kan hücreleri görülebilir.

Klinik tablonun bir parçası olabilen diğer yaygın laboratuvar anormallikleri arasında anemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi ve yüksek

paratiroid hormonu (PTH) bulunur.

Bu anormalliklerin mevcut olma derecesi KBY 'nin ciddiyetine bağlıdır. Hiperfosfatemi GFR >45 mL/dk/1.73 m2 olan KBY hastalarında yaygın değildir. Öte yandan PTH GFR'de hafif bir azalmayla (yani, 50 ila 60 mL/dk/1.73 m2) bile hafifçe yükselebilir.

2.3.6.Tedavi:

KBY'li hastaların yönetiminde erken teşhis veya önlemeye odaklanılmalıdır. İlerlemeyi engellemek için altta yatan nedenin tedavisi ve devam eden nefron kaybına katkıda bulunan ikincil süreçleri yönetebilmek önemlidir. Kan basıncı kontrolü renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ve hastalığa özgü müdahaleler tedavinin temel taşlarıdır.

KBY'nin optimal yönetimi kardiyovasküler riskin azaltılmasını (örn., statinler ve kan basıncı yönetimi), albüminürinin tedavisini (örn. ACEi veya ARB'ler), potansiyel nefrotoksinlerden kaçınmayı (örn. NSAİİ) ve ilaç dozunda ayarlamaları (örneğin birçok antibiyotik ve oral hipoglisemik ajan) içerir. Hastaların ayrıca hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperfosfatemi, D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm ve anemi gibi KBY komplikasyonları için izlenmesi gerekir. KBY progresyonu açısından yüksek risk altında olanlar (örneğin tahmini GFR<30 mL/dk/1.73 m^2, albüminüri ≥300 mg/24 saat veya tahmini GFR'de hızlı düşüş) derhal bir nefroloğa sevk edilmelidir (75).

ACEi'nin ve ARB'lerin KBY'de etkili olduğunu gösteren iki mekanizma vardır: hemodinamik/antihipertansif etkiler ve anti-inflamatuar/antifibrotik etkiler.

Anjiyotensin II (AngII) düzeylerini düşürmeleri (ve ardından aldosteron düzeylerinde azalma) bu yolların her ikisinin de merkezinde yer alır. ACE inhibitörleri ve ARB'ler hem arteriyel perfüzyon basıncını azaltarak hem de AngII etkisinin baskın bölgesi olan efferent arteriolün gevşemesini sağlayarak glomerüler kapiller hipertansiyonu azaltır (76). Diyabetik nefropati bu ajanlarla en çok çalışılan hastalık durumu olmuştur. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibisyonu ile ilerleyici böbrek hasarının hızını yavaşlatmak, proteinürinin stabilizasyonu veya azalması ile yakından ilişkilidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Tarih:18.06.2021, Karar No:2868) alındıktan sonra başlanmıştır.

Bu araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 servislerinde 15.03.2020-15.03.2021 tarihleri arasında yatarak takip edilen toplam 290 hasta dahil edildi. 95 hastada akut böbrek hasarı, 96 hastada kronik böbrek yetersizliği mevcuttu. 83 hasta hemodiyalize girmekte, 16 hasta renal transplant hastasıydı.

Hastalara tanı koyulurken RT-PCR ve Toraks BT kullanıldı. PCR testi pozitif ve radyolojik bulgusu olan hastalar ya da PCR testi negatif olan ama radyolojik ve klinik olarak COVID-19 ile uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların %72,3'üne PCR pozitifliği ve radyolojik bulgu, %27,7'sine klinik ve radyoloji ile tanı konuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

ABH, KBY olan, hemodiyalize giren ve renal transplant öyküsü olup COVID-19 tanısıyla hastanede yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şunlardır:

18 yaş altındaki normal böbrek fonksiyonlu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Araştırmanın türü:

Çalışmamız tek merkezli olup retrospektiftir.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı alınarak başlanmıştır. COVID-19 tanısı ile hastanede yatırılarak takip edilen hastalar akut böbrek yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği olan, hemodiyalize giren ve renal transplant öyküsü olanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastaların servise yatışlarının 1. gününde ve yatışlarının 5. gününde hemogram, biyokimya bakılmıştır. Tedavinin 1.ve 5. gününde bakılan bu değerler hasta bazında kendi arasında kıyaslanmış olup ayrıca bu değerler iyileşen ve ex olan hasta gruplarında da karşılaştırılmıştır.

ABH tanısı Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzu baz alınarak yapılmıştır (tablo 1). KDIGO kriterleri hastanın kreatinin düzeyinin son 7 gün içerisinde bazalinin 1,5 katına yükselmesi ya da 48 saat içinde 0,3 mg/dl artmasını

kapsamaktadır.

3.2. İstatiksel Analiz:

Parametrik testler Merkezi Limit Teoremi nedeni ile normallik testi yapılmadan kullanılmıştır (77).

Ancak AST, ALT, LDH, Kreatinin kinaz, Ferritin, TSH, Procalcitonin ve Troponin I ölçüm parametresinin ortalamadan sapması yüksek olduğu için non-parametrik test kullanılmıştır.

Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

Bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırmak için Student's t test istatistiği veya Mann-Whitney U test istatistiği verilmiştir. Bağımlı iki tekrarlı ortalamaları karşılaştırmak için Paired t test istatistiği veya Wilcoxon test istatistiği verilmiştir. Bağımsız dört grup ortalamaları karşılaştırmak için One-Way ANOVA test istatistiği veya Kuruskal-Wallis H test istatistiği kullanılmıştır. Gruplar arası farklılık tespiti halinde, Post Hoc test olarak Tukey istatistiği ile ikili karşılaştırmalar değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

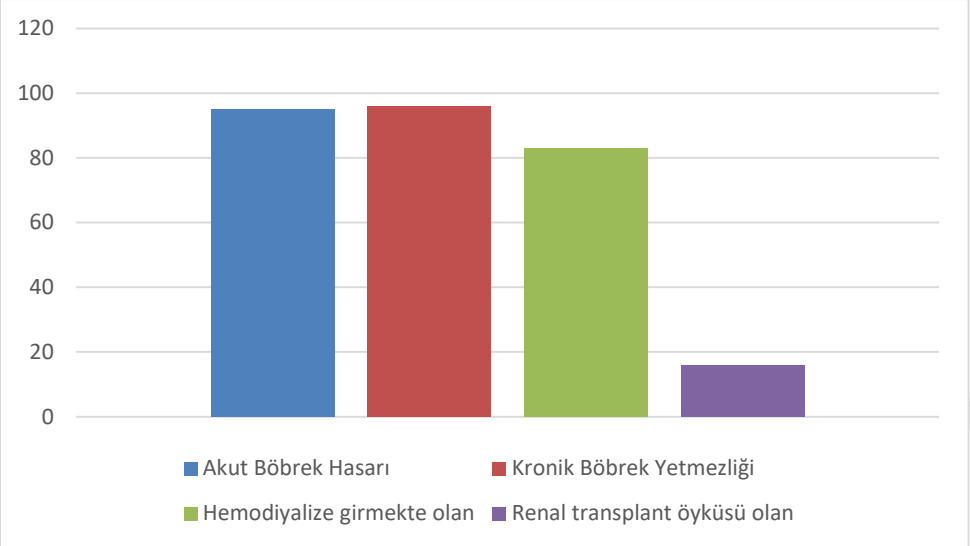
Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde www.e-picos.com New York yazılımı ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamızda akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetersizliği, hemodiyaliz ve renal transplant hastası olup 15.03.2020-15.03.2021 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde COVID-19 tanısı ile yatan hastalarda COVID-19 'a bağlı mortalite durumunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda cross-sectional study tasarımına göre COVID-19 tanılı hastalar arasından dahil etme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya toplamda 290 hasta alınmıştır. Hastaların %32,7 (n=95)'sinde ABH, %33,1 (n=96)'inde KBY mevcuttur. %28,6 (n=83)'sı hemodiyalize girmekte, %5,5 (n=16)'inde renal transplant (RT) öyküsü mevcuttur (şekil 2).



Şekil 2: Renal hasar durumuna göre sınıflandırma

Hastaların %72,3'üne PCR pozitifliği ve radyolojik bulgu, %27,7'sine klinik ve radyoloji ile tanı konuldu.

Bunların %54,5(n=158)'i erkek iken %45,5 (n=132)'i kadın idi. Hastaların yaşı minimum 21 iken maksimum 94'dir. Ortalama yaşları ve sapması 67,1±15,1'dir.

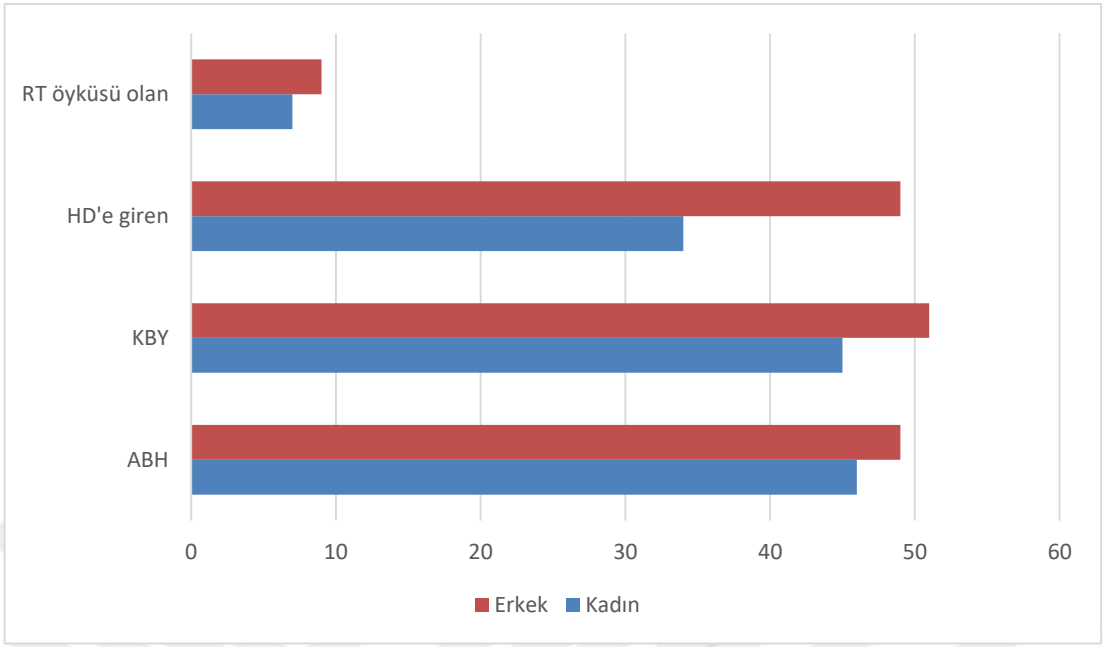
ABH olan hastaların %48,4 (n=46)'ü kadın, %51,6(n=49)'sı erkekti.

KBY olan hastaların %46,9 (n=45)'u kadın, %53,1(n=51)'i erkekti.

Hemodiyalize giren hastaların %41(n=34)'ü kadın, %59(n=49)'u erkekti.

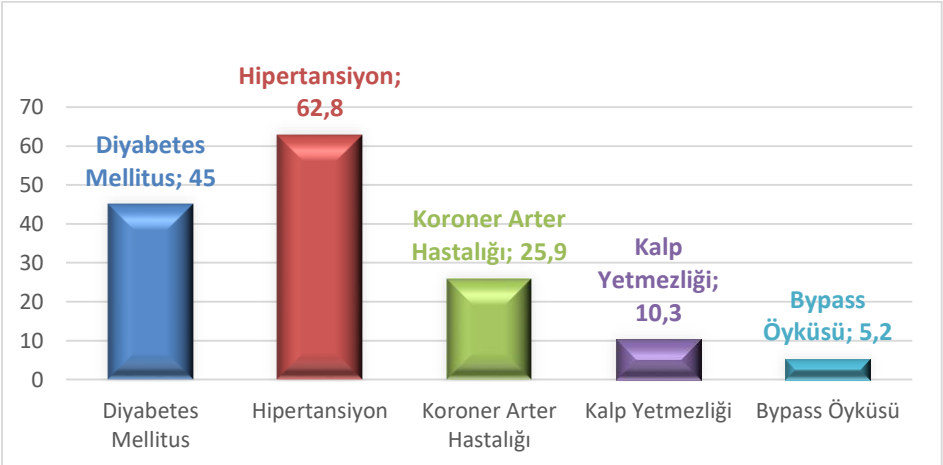
Renal transplant olan hastaların %43,9 (n=7)'u kadın, %56,3(n=9)'ü erkekti (şekil 3).

Bu dört grupta erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazlaydı.



Şekil 3: Cinsiyete ve renal hasar durumuna göre sınıflandırma

Şekil 4'te hastaların komorbiditeleri gösterilmektedir. %45'inde diabetes mellitus (n=133), %62,8'inde hipertansiyon (HT) (n=182), %25,9'unda koroner arter hastalığı (KAH) (n=75), %10,3'ünde kalp yetmezliği (n=30), %5,2'sinde koroner bypass öyküsü (n=15) mevcuttur (şekil 4). En yaygın komorbiditeler diabetes mellitus (133/290, %45), hipertansiyon (182/290, %62,8), KAH (75/290, %25.9) idi. Hipertansiyon ve diabetes mellitus sıklığı, ABH ve KBY'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti.



Şekil 4: Eşlik eden komorbid hastalıklar

4.1.Renal hasar durumuna göre:

Renal hasar durumuna göre yaş ortalamaları arasında farklılık anlamlı bulunmaktadır (p<0,05).

ABH grubunda yaş 68,9±15,4, KBY grubunda 72,3±12,9, Hemodiyalize giren hasta grubunda 61,8±14,4 ve Renal transplant öyküsü olan hasta grubunda 51,9±11,5 olup, KBY grubunda ortalama yaşın daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki söz konusu değildir (p>0,05).

Renal hasar durumu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur (p<0,05). ABH hastaların %46'sının, KBY hasta grubunun %41,7'sinin, Hemodiyaliz hasta grubunun %26,5'inin ve Renal transplant öyküsü olan hastaların %18,8'inin ex olduğu gözlendi (tablo 2).

Tablo 2: Renal hasar durumuna eşlik eden komorbid hastalıklar ve mortalite

Renal Hasar Durumu		**Total (n=290)**	**ABH (n=95)**	**KBY (n=96)**	**HD (n=83)**	**RT (n=16)**	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**p-value**
Özellikler		**Min-Max**	**Min-Max**	**Min-Max**	**Min-Max**	**Min-Max**	
Mortalite	Taburcu	181(62,4)	51(53,7)	56(58,3)	61(73,5)	13(81,3)	**0,01*** **
	Ex	109(37,6)	44(46,3)	40(41,7)	22(26,5)	3(18,8)	
DM	Yok	157(54,1)	51(53,7)	47(49)	48(57,8)	11(68,8)	0,41*** *
	Var	133(45,9)	44(46,3)	49(51)	35(42,2)	5(31,3)	
HT	Yok	108(37,2)	37(38,9)	34(35,4)	34(41)	3(18,8)	0,38*** *
	Var	182(62,8)	58(61,1)	62(64,6)	49(59)	13(81,3)	
KAH	Yok	215(74,1)	73(76,8)	67(69,8)	64(77,1)	11(68,8)	0,59*** *
	Var	75(25,9)	22(23,2)	29(30,2)	19(22,9)	5(31,3)	
ByPass Öyküsü	Yok	275(94,8)	88(92,6)	89(92,7)	82(98,8)	16(100)	0,15*** *
	Var	15(5,2)	7(7,4)	7(7,3)	1(1,2)	-	
KY	Yok	260(89,7)	86(90,5)	80(83,3)	78(94)	16(100)	**0,05*** **
	Var	30(10,3)	9(9,5)	16(16,7)	5(6)	-	

*ANOVA|**Kuruskal Wallis /***Post Hoc Tukey/****Ki-Kare/*****Paired t |******Wilcoxon (p<0.05 anlamlılık)

Renal hasar ile KY arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur (p<0,05). ABH hastaların %9,5'unda, KBY hasta grubunun %16,7'sinde, hemodiyaliz hasta grubunun %6'sında KY gözlenirken, RT hastalarının hiçbirinde KY gözlenmedi. Renal hasar ile DM, HT, KAH, Koroner ByPass öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

4.1.1.Renal Hasar Durumuna göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi:

Renal hasar durumuna göre kreatinin 1.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). ABH olanlar ile KBY ve Hemodiyaliz, KBY ile Hemodiyaliz, Hemodiyaliz ile RT grubu arasında kreatinin 1. gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda kreatinin 1.gün ölçüm 2,37±1,97 mg/dl, KBY grubunda 3,87±2,56 mg/dl, Hemodiyaliz grubunda 6,14±2,31 mg/dl ve RT grubunda 2,18±1,83 mg/dl olup, Hemodiyaliz grubunda ortalama kreatinin 1.gün ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre kreatinin 5.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Renal hasar durumu ABH olanlar ile KBY ve Hemodiyaliz, KBY ile Hemodiyaliz ve RT, Hemodiyaliz ile RT grubu arasında kreatinin 5.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda kreatinin 5. Gün ölçüm 2,11±1,26 mg/dl, KBY grubunda 3,56±2,08 mg/dl, Hemodiyaliz grubunda 5,19±2,12 mg/dl ve RT grubunda 63, 1,65±1,08 mg/dl olup, Hemodiyaliz grubunda ortalama kreatinin 5.gün ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre LDH 1.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz grubu arasında LDH 1.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda LDH 1.gün ölçüm 482,74±397,61 U/L, KBY grubunda 402,67±221,15 U/L, Hemodiyaliz grubunda 331±133,26 U/L ve RT grubunda 351,25±107,12 U/L olup, ABH grubunda ortalama LDH 1. Ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre ALB 1.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz, ABH ile RT grubu arasında ALB 1.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durumda ABH grubunda ALB 1.gün ölçüm 2,98±0,61 g/dl, KBY grubunda 3,12±0,51 g/dl, Hemodiyaliz grubunda 3,19±0,53 g/dl ve RT grubunda 3,41±0,42 g/dl olup, RT grubunda ortalama ALB 1. Ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre ALB 5.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz, ABH ile RT grubu arasında ALB 5.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durumda ABH grubunda ALB 5. ölçüm 2,63±0,57 g/dl, KBY grubunda 2,79±0,53 g/dl, Hemodiyaliz grubunda 2,95±0,55 g/dl ve RT grubunda 3,16±0,44 g/dl olup, ABH grubunda ortalama ALB 5. Gün ölçüm ortalamasının daha düşük olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre Ferritin 1.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz, KBY ile Hemodiyaliz grubu arasında Ferritin 1.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durumda ABH grubunda Ferritin 1.gün ölçüm 529,41±786,58 ng/ml, KBY grubunda 468,2±912,76 ng/ml, Hemodiyaliz grubunda 1130,19±1119,93 ng/ml ve RT grubunda 894,3±1353,95 ng/ml olup, Hemodiyaliz grubunda ortalama Ferritin 1. gün ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre Ferritin 5.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Renal hasar durumu, KBY ile Hemodiyaliz grubu arasında Ferritin 5. gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durumda ABH grubunda Ferritin 5. Gün ölçüm 802,72±1219,12 ng/ml, KBY grubunda 643,84±919,19 ng/ml, Hemodiyaliz grubunda 1256,74±1310,97 ng/ml ve RT grubunda 763,79±1159,94 ng/ml olup, RT grubunda ortalama Ferritin 5. Gün ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre Procalcitonin 1.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz, KBY ile Hemodiyaliz grubu arasında Procalcitonin 1.gün ölçüm ortalamalarında farklılık

bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda Procalcitonin 1.gün ölçüm 3,89±7,94 ng/ml, KBY grubunda 2,92±8,49 ng/ml, Hemodiyaliz grubunda 9,81±20,61 ng/ml ve RT grubunda 0,62±1,15ng/ml olup, Hemodiyaliz grubunda ortalama Procalcitonin 1.gün ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre Procalcitonin 5.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz, KBY ile Hemodiyaliz grubu arasında Procalcitonin 5.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda Procalcitonin 5.gün ölçüm 4,82±15,01 ng/ml, KBY grubunda 3,34±10,01 ng/ml, Hemodiyaliz grubunda 1,82±26,61 ng/ml ve RT grubunda 0,59±1,41ng/ml olup, ABH grubunda ortalama Procalcitonin 5. Ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre D-DIMER 1.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Renal hasar durumu, ABH ile RT grubu arasında D-DIMER 1.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda D-DIMER 1. ölçüm 2,21±1,24, KBY grubunda 1,66±1,44, Hemodiyaliz grubunda 1,52±1,27 ve RT grubunda 0,36±0,25 olup, ABH grubunda ortalama D-DIMER 1. Ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre WBC 1. ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Renal hasar durumu, ABH ile KBY, Hemodiyaliz ve RT grubu arasında WBC 1. Ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda WBC 1. ölçüm 12,05±7,91 10^3/Ul, KBY grubunda 9,28±4,56 10^3/Ul, Hemodiyaliz grubunda 7,35±3,83 10^3/Ul ve RT grubunda 7,85±4,27 10^3/Ul olup, ABH grubunda ortalama WBC 1. Ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre WBC 5. ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Renal hasar durumu, ABH ile Hemodiyaliz ve KBY ile Hemodiyaliz grubu arasında WBC 5. Ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Bu durumda ABH grubunda WBC 5. ölçüm 11,04±5,74 10^3/Ul, KBY grubunda 10,45±6,25 10^3/Ul, Hemodiyaliz grubunda 7,87±5,1 10^3/Ul ve RT grubunda 8,63±5,14 10^3/Ul olup, ABH grubunda ortalama WBC 5. Ölçüm ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre PLT 1. Gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Renal hasar durumu, ABH ile KBY ve Hemodiyaliz grubu arasında PLT 1.gün ölçüm ortalamalarında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durumda ABH grubunda PLT 1. ölçüm 284,38±123,42 10^3/Ul, KBY grubunda 229,09±92,29 10^3/Ul, Hemodiyaliz grubunda 212,89±92,79 10^3/Ul ve RT grubunda 238,06±108,39 10^3/Ul olup, HD grubunda ortalama PLT 1.gün ölçüm ortalamasının daha düşük olduğu görülmüştür.

Renal hasar durumuna göre LYM, Hb, Kreatinin Kinaz, Trigliserid, CRP, Sedimentasyon, Fibrinojen, total bilirubin 1.gün ölçüm ortalamaları ile LYM, HB, PLT, LDH, Kreatinin Kinaz, Trigliserid, CRP, Sedimentasyon, Troponin I, D-DİMER, Fibrinojen ve total bilirubin 5.gün ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

ABH'si olan hastalarda;

Birinci ve beşinci günde bakılan Kreatinin, Trigliserid, Total Bilirubin, Albumin, Ferritin, CRP, Sedimantasyon, D-DIMER ve Fibrinojen ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

KBY'si olan hastalarda;

Birinci ve beşinci günde bakılan Kreatinin, Kreatinin kinaz, Trigliserid, Albumin, Ferritin, Total Bilirubin, CRP, D-DIMER, Fibrinojen ve WBC ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

Hemodiyalize giren hastalarda;

Birinci ve beşinci günde bakılan Kreatinin, LDH, Albumin, Total Bilirubin, Ferritin, CRP, Sedimantasyon, D-DIMER ve WBC ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

Renal transplant olan hastalarda;

Birinci ve beşinci günde bakılan Kreatinin, Trigliserid, Albumin, Sedimantasyon ve Troponin I ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$).

4.1.2.Renal hasar durumu ile Tedavi:

Renal hasar durumu ile Hidrosiklorokin, Azitromisin, Favipravir alma durumu arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur ($p<0,05$) (Tablo 3).

Renal hasar durumu ile Askorbik asit, Seftriakson, Moksifloksasin, Piperasilin/ Tazobaktam, Meropenem, Linezolid, Vankomisin alma durumları arasında anlamlı bir

ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3: Renal hasar durumu ile tedavi arasındaki ilişki

Renal Hasar Durumu		**Total (n=290)**	**ABH (n=95)**	**KBY (n=96)**	**HD (n=83)**	**RT (n=16)**	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**p-value**
Özellikler		**Min-Max**	**Min-Max**	**Min-Max**	**Min-Max**	**Min-Max**	
Hidrosiklorokin	Almadı	145(50,3)	40(43)	59(61,5)	36(43,4)	10(62,5)	0,03*** *
	Aldı	143(49,7)	53(57)	37(38,5)	47(56,6)	6(37,5)	
Oseltamivir	Almadı	252(86,9)	82(86,3)	92(95,8)	62(74,7)	16(100)	<0,001* ***
	Aldı	38(13,1)	13(13,7)	4(4,2)	21(25,3)	-	
Azitromisin	Almadı	145(50,3)	40(43)	59(61,5)	36(43,4)	10(62,5)	0,03*** *
	Aldı	143(49,7)	53(57)	37(38,5)	47(56,6)	6(37,5)	
Favipravir	Almadı	83(28,6)	24(25,3)	26(27,1)	32(38,6)	1(6,3)	0,04*** *
	Aldı	207(71,4)	71(74,7)	70(72,9)	51(61,4)	15(93,8)	
Askorbik asit	Almadı	252(86,9)	83(87,4)	79(82,3)	77(92,8)	13(81,3)	0,18*** *
	Aldı	38(13,1)	12(12,6)	17(17,7)	6(7,2)	3(18,8)	
Seftriakson	Almadı	224(77,2)	79(83,2)	68(70,8)	63(75,9)	14(87,5)	0,16*** *
	Aldı	66(22,8)	16(16,8)	28(29,2)	20(24,1)	2(12,5)	
Moksifloksasin	Almadı	277(95,5)	92(96,8)	90(93,8)	80(96,4)	15(93,8)	0,73*** *
	Aldı	13(4,5)	3(3,2)	6(6,3)	3(3,6)	1(6,3)	
Piperasilin / Tazobaktam	Almadı	161(55,5)	53(55,8)	48(50)	47(56,6)	13(81,3)	0,14*** *
	Aldı	129(44,5)	42(44,2)	48(50)	36(43,4)	3(18,8)	
Meropenem	Almadı	159(54,8)	44(46,3)	60(62,5)	46(55,4)	9(56,3)	0,17*** *
	Aldı	131(45,2)	51(53,7)	36(37,5)	37(44,6)	7(43,8)	
Linezolid	Almadı	208(71,7)	62(65,3)	74(77,1)	61(73,5)	11(68,8)	0,32*** *
	Aldı	82(28,3)	33(34,7)	22(22,9)	22(26,5)	5(31,3)	
Vankomisin	Almadı	280(96,6)	91(95,8)	95(99)	78(94)	16(100)	0,27*** *
	Aldı	10(3,4)	4(4,2)	1(1)	5(6)	-	

*ANOVA|**Kuruskal Wallis /***Post Hoc Tukey/****Ki-Kare/*****Paired t |******Wilcoxon (p<0.05 anlamlılık)

4.2.Mortalite ile ilişkisi:

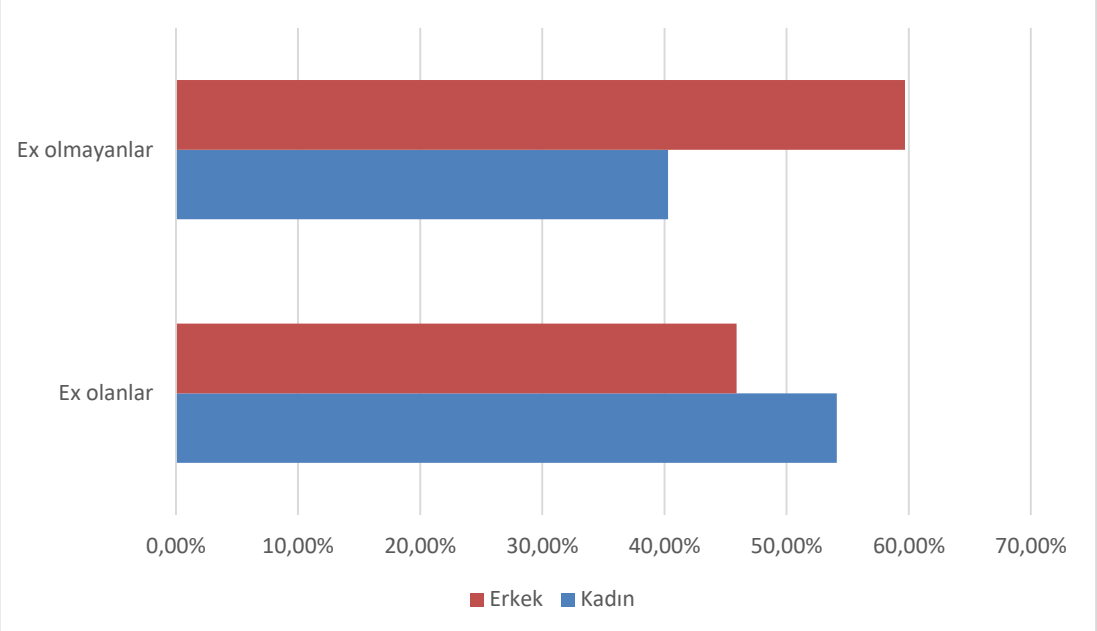
290 hastanın %62,4 (n=181)'ü iyileşme ile taburcu edilmiş olup %37,6 (n=109)'sı ex olmuştur.

Yaş ile hasta sağ kalım durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır (p<0,05). Ex olanlarda yaş ortalaması 72,9±13 iken, ex olmayanlarda 64,2±15,6 olup, ex olanların yaş ortalaması, ex olmayanlardan daha yüksekti (tablo 4).

Tablo 4: Sağ kalım ile yaş ve cinsiyet ilişkisi

Sağ kalım		**Taburcu (n=181)**	**Ex (n=109)**	
Özellikler		**x̄±SD** **Min-Max**	**x̄±SD** **Min-Max**	**p-value**
Yaş		64,2±15,6 27-94	71,9±13,1 21-93	**<0,001***
Cinsiyet	Erkek Kadın	108(59,7) 73(40,3)	50(45,9) 59(54,1)	0,02***

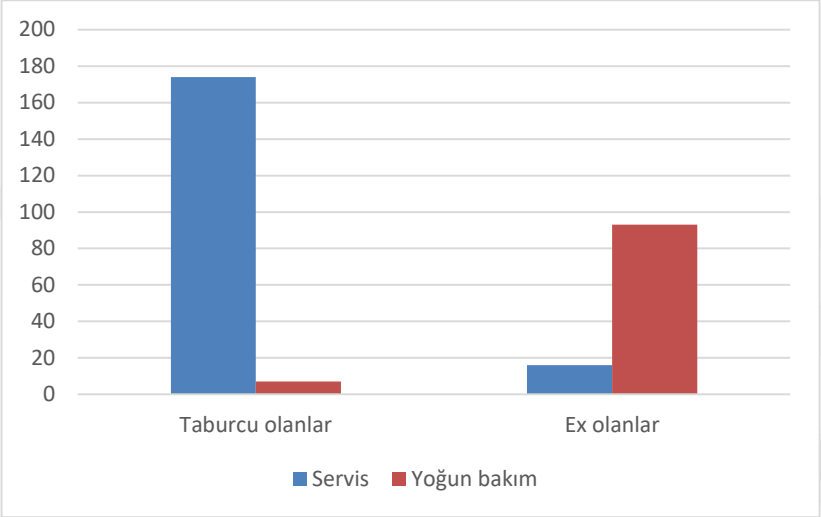
Cinsiyet ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Ex olanların %54,1'i kadın iken, %45,9'u erkekti (şekil 5).



Şekil 5: Sağ kalım ve cinsiyet ilişkisi

Ex olan 109 hastanın %85,3 (n=93)'ü Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde, %14,7 (n=16)'sı serviste ex olmuştur.

Taburcu edilen 181 hastanın %96,1 (n=174)'i servisten, %3,9 (n=7)'u YBÜ'den taburcu edilmiştir. YBÜ'ye giden 100 hastanın 93'ü ex olmuştur. 7 tane hasta taburcu edilmiştir (şekil 6).



Şekil 6: Taburculuk yeri ile hasta sağ kalımı arası ilişki

KY varlığı ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır. ($p<0,05$). Ex olanlarda KY varlığı %17,4 iken, sağ kalanlarda %6,1 idi.

DM, HT, KAH, Koroner Bypass ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Sağ kalım ile komorbid hastalıklar arasındaki ilişki

Sağ kalım		**Taburcu (n=181)**	**Ex (n=109)**	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**p-value**
Özellikler		**Min-Max**	**Min-Max**	
Yaş		64,2±15,6	71,9±13,1	**<0,001***
		27-94	21-93	
		n(%)	**n(%)**	
Cinsiyet	Erkek	108(59,7)	50(45,9)	0,02***
	Kadın	73(40,3)	59(54,1)	
DM	Yok	103(56,9)	54(49,5)	0,23***
	Var	78(43,1)	55(50,5)	
HT	Yok	71(39,2)	37(33,9)	0,37***
	Var	110(60,8)	72(66,1)	
	Var	130(71,8)	65(59,6)	
KAH	Yok	135(74,6)	80(73,4)	0,82***
	Var	46(25,4)	29(26,6)	
ByPass Öyküsü	Yok	174(96,1)	101(92,7)	0,2***
	Var	7(3,9)	8(7,3)	
KY	Yok	170(93,9)	90(82,6)	**0,002*** **
	Var	11(6,1)	19(17,4)	

*Student's t |**Mann-Whitney U/***Ki-Kare/****Paired t |*****Wilcoxon (p<0.05 anlamlılık)

Ex olan 109 hastanın %50'sinde DM, %66'sında HT, %26'sında KAH, %7'sinde KY mevcuttur.

ABH tanısı olan 95 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların %53,7(n=51)'si iyileşmiş olup %46,3 (n=44)'ü ex olmuştur.

KBY tanısı olan 96 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların %58,3 (n=56)'sı iyileşmip olup %41,7 (n=40)'si ex olmuştur.

Hemodiyalize girmekte olan 83 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup %73,5(n=61)'ı taburcu edilmiş olup %26,5(n=22)'si ex olmuştur.

Renal transplant öyküsü olan 16 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup %81,3(n=13)'ü taburcu edilmiş olup %18,8(n=3)'ü ex olmuştur.

COVID-19 nedeni ile hastanede yatarak tedavi gören ABH, KBY, HD hastaları ve RT hastalarında mortalite kıyaslandığında ABH'si olan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmış olup RT hastalarında mortalite en düşük saptanmıştır (tablo 6).

Tablo 6: Renal hasar durumu ile yaş, cinsiyet ve hasta sağ kalımı arasındaki ilişki

Renal hasar durumu		**Total (n=290)**	**ABH (n=95)**	**KBY (n=96)**	**Hemodiyaliz (n=83)**	**Renal transplant (n=16)**	**p-value**
Özellikler		x̄±SD Min-Max	x̄±SD Min-Max	x̄±SD Min-Max	x̄±SD Min-Max	x̄±SD Min-Max	
Yaş		67,1±15,1 21-94	68,9±15,4 25-94	72,3±12,9 30-93	61,8±14,4 21-90	51,9±11,5 28-67	<0,001*
		n (%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek Kadın	158(54,5) 132(45,5)	49(51,6) 46(48,4)	51(53,1) 45(46,9)	49(59) 34(41)	9(56,3) 7(43,8)	0,77****
Mortalite	Taburcu Ex	181(62,4) 109(37,6)	51 (53,7) 44 (46,3)	56(58,3) 40(41,7)	61(73,5) 22(26,5)	13(81,3) 3(18,8)	0,01****

*ANOVA|**Kuruskal Wallis /***Post Hoc Tukey/****Ki-Kare/*****Paired t |******Wilcoxon (p<0.05 anlamlılık)

4.2.1. Mortaliteye göre laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi:

Hasta sağ kalım durumuna göre kreatinin kinaz 5. gün ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır (p<0,05). Ex olanlarda 272,76±468,43 U/L iken sağ kalanlarda 190,18±602,81 U/L dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama kreatinin kinaz 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre Ferritin 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır (p<0,05). Ex olanlarda 1183,67±1553,96 ng/ml iken sağ kalanlarda 633,63±608,45ng/ml'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama Ferritin 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre CRP 1. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır (p<0,05). Ex olanlarda 125,95±77,72 mg/l iken sağ kalanlarda 91,93±73,19

mg/l'dır.Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama CRP 1.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre CRP 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 153,78±118,14 mg/l iken sağ kalanlarda 67,87±57,81 mg/l'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama CRP 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre Sedimantasyon 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 71,2±26,71 mm iken sağ kalanlarda 56,08±28,09 mm'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama Sedimantasyon 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre Procalcitonin 1. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 5,24±13,31 ng/ml iken sağ kalanlarda olanlarda 4,82±12,97 ng/ml'dır.Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama Procalcitonin 1.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre Procalcitonin 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 9,57±20,83 ng/ml iken sağ kalanlarda 3,79±14,99 ng/ml'dır.Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama Procalcitonin 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre Troponın I 1. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 817,22±3153,94 pg/ml iken sağ kalanlarda 173,13±659,28 pg/ml'dır.Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama Troponın I 1.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre Troponın I 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 737,65±1893,92 pg/ml iken sağ kalanlarda 372,04±2767,03 pg/ml'dır.Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama Troponın I 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre D-DIMER 1. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 2,24±1,44 iken sağ kalanlarda 1,39±1,01 dır.Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama D-DIMER 1.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre D-DIMER 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 2,86±2,19 iken sağ kalanlarda 1,72±0,21

dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama D-DIMER 5.ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre LDH 1.gün ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 487,13±357,79 U/L iken sağ kalanlarda 353,51±193,64 U/L'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama LDH 1.gün ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre LDH 5.gün ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 1126,17±2257,27 U/L iken sağ kalanlarda 332,59±214,12 U/L'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama LDH 5.gün ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre WBC 1. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 10,53±7,37 iken sağ kalanlarda 8,97±4,91 dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama WBC 1. Ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre WBC 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 12,93±7,39 10^3/Ul iken sağ kalanlarda 7,93±3,54 10^3/Ul'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama WBC 5. Ölçüm ortalama değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre LYM 1. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 0,83±0,51 10^3/Ul iken sağ kalanlarda 1,2±0,77 10^3/Ul'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama LYM 1. Ölçüm ortalama değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre LYM 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 0,67±0,53 10^3/Ul iken sağ kalanlarda 1,18±0,98 10^3/Ul'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama LYM 5. Ölçüm ortalama değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre HB 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Ex olanlarda 9,27±1,5 g/dl iken sağ kalanlarda 10,01±1,77 g/dl'dir. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama HB 5. Ölçüm ortalama değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre PLT 5. ölçüm ortalamaları arasındaki farklılık

anlamlıdır (p<0,05). Ex olanlarda 227,51±117,44 10^3/Ul iken sağ kalanlarda 270,51±122,21 10^3/Ul'dır. Bu durumda Ex olanlarda olmayanlara göre ortalama PLT 5. Ölçüm ortalama değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hasta sağ kalım durumuna göre CRP, procalcitonin, troponin I, D-dimer ,LDH 1.gün ölçümlerinin yüksekliği ve LYM 1. Gün ölçüm değerinin düşüklüğü anlamlıdır (p<0,05).

Hasta sağ kalım durumuna göre kreatinin kinaz, ferritin, CRP, sedimentasyon, procalcitonin, Troponin I, D-dimer, PLT, LDH 5. Gün ölçümlerinin yüksekliği ve LYM ile hemoglobinin 5.gün ölçüm değerinin düşüklüğü anlamlıdır (p<0,05).

Hasta sağ kalım durumuna göre kreatinin, kreatinin kinaz, trigliserid, ferritin, Sedimantasyon, total bilirubin 1.gün ölçümlerinin yüksekliği ile fibrinojen, HB, PLT 1.gün ölçümlerinin düşüklüğü arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p>0,05).

Hasta sağ kalım durumuna göre kreatinin, trigliserid, ferritin, total bilirubin 5. gün ölçümlerinin yüksekliği ile fibrinojen 5. gün ölçümlerinin düşüklüğü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 7).

4.2.2.Mortaliteye göre laboratuvar parametrelerinin 1. gün ve 5. gün ölçüm değerleri arası fark değerlendirilmesi:

Sağ kalan hastalarda;

Birinci ve beşinci günde alınan Kreatinin, Kreatinin kinaz, Trigliserid, Ferritin, CRP, Sedimentasyon, Procalcitonin, D-DIMER, Fibrinojen, Total Bilirubin, WBC, LYM, HB, PLT ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Ex olan hastalarda;

Birinci ve beşinci günde alınan Kreatinin, Trigliserid, Albumin, Ferritin, CRP, Sedimantasyon, Procalcitonin, Troponın I, D-DIMER, Fibrinojen, Total Bilirubin, LYM, HB, PLT ölçüm ortalamaları arasında farklılık bulunmaktadır (p<0,05).

Tablo 7: Ex olan ve olmayan hastalarda laboratuvar parametreleri

Sağ kalım	**Taburcu (n=181)**	**Ex (n=109)**	
	x̄±SD	**x̄±SD**	**p-value**
Özellikler	**Min-Max**	**Min-Max**	
	x̄±SD	**x̄±SD**	
Kreatinin 1.gün (mg/dl)	3,97±2,51	3,88±2,66	0,84*
Kreatinin 5.gün(mg/dl)	3,43±2,18	3,45±2,31	0,94*
p****	<0,001	<0,001	
LDH 1.gün (U/L)	353,51±193,64	487,13±357,79	<0,001**
LDH5.gün (U/L)	332,59±214,12	1126,17±2257,27	<0,001**
p*****	0,03	<0,001	
Kreatinin kinaz 1.gün (U/L)	219,55±375,63	212,95±328,11	0,46**
Kreatinin kinaz 5.gün (U/L)	190,18±602,81	272,76±468,43	<0,001**
p*****	0,006	0,45	
Total Bilirubin 1.gün (mg/dl)	0,57±0,41	0,65±0,52	0,27*
Total Bilirubin 5.gün (mg/dl)	0,54±0,43	0,75±0,65	0,06*
p****	<0,001	<0,001	
Trigliserid 1.gün (mg/dl)	195,09±145,51	197,64±127,37	0,94*
Trigliserid 5.gün (mg/dl)	165,63±80,44	197,19±127,19	0,16*
p****	0,002	<0,001	
Albumin 1.gün (g/dl)	3,22±0,55	2,93±0,51	<0,001*
Albumin 5.gün (g/dl)	3,01±0,53	2,51±0,48	<0,001*
p****	<0,001	<0,001	
Ferritin 1.gün (ng/ml)	632,12±783,29	783,09±1223,85	0,97**
Ferritin 5.gün (ng/ml)	633,63±608,45	1183,67±1553,96	0,03**
p*****	0,02	<0,001	
CRP 1.gün (mg/l)	91,93±73,19	125,95±77,72	0,001*
CRP 5.gün (mg/l)	67,87±57,81	153,78±118,14	<0,001*
p****	<0,001	<0,001	
Sedimantasyon 1.gün (mm)	57,59±29,08	57,58±30,31	0,99*
Sedimantasyon 5.gün (mm)	56,08±28,09	71,2±26,71	0,02*
p****	0,001	0,06	
Procalcitonin 1.gün (ng/ml)	4,82±12,97	5,24±13,31	0,009**

Procalcitonin 5.gün (ng/ml)	3,79±14,99	9,57±20,83	<0,001**
p***	<0,001	0,01	
Troponin 1.gün (pg/ml)	173,13±659,28	817,22±3153,94	<0,001**
Troponin 5.gün (pg/ml)	372,04±2767,03	737,65±1893,92	<0,001**
p***	0,15	0,02	
D-DIMER 1.gün	1,39±1,01	2,24±1,44	0,004*
D-DIMER 5.gün	1,72±0,21	2,86±2,19	<0,001*
p**	<0,001	0,005	
Fibrinojen 1.gün	530,01±155,82	546,82±139,64	0,5*
Fibrinojen 5.gün	506,46±145,86	546,44±202,48	0,22*
p**	<0,001	<0,001	
WBC 1.gün (10^3/Ul)	8,97±4,91	10,53±7,37	0,03*
WBC 5.gün (10^3/Ul)	7,93±3,54	12,93±7,39	<0,001*
p**	<0,001	0,32	
LYM 1.gün (10^3/Ul)	1,2±0,77	0,83±0,51	<0,001*
LYM 5.gün (10^3/Ul)	1,18±0,98	0,67±0,53	<0,001*
p**	<0,001	<0,001	
HB 1.gün (g/dl)	10,87±5,43	10,28±2,03	0,28*
HB 5.gün (g/dl)	10,01±1,77	9,27±1,5	<0,001*
p**	<0,001	<0,001	
PLT 1.gün (10^3/Ul)	240,29±96,44	247,66±126,55	0,57*
PLT 5.gün (10^3/Ul)	270,51±122,21	227,51±117,44	0,004*
p**	<0,001	0,005	

*Student's t |**Mann-Whitney U/***Ki-Kare/****Paired t |*****Wilcoxon (p<0.05 anlamlılık)

4.2.3. Tedavi İlişkisi:

Hastaların %71,4'i Favipravir kullanmış olup %28,6'sı kullanmamıştır. Favipravir kullanımı kullanımı RT grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (%93,8). Favipravir kullanımı ile hasta sağ kalımı arasında anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Ex olanlarda Favipravir kullanımı %78 iken, sağ kalanlarda %64,7 idi.

Hastaların %13,1'i Askorbik asit kullanmıştır. KBY grubunda kullanımı daha yüksektir (%17,7). Askorbik asit kullanımı ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Ex olanlarda Askorbik asit kullanımı %30,3 iken, sağ kalanlarda %2,8 idi.

Hastaların %4,5'i Moksifloksasin kullanmıştır. KBY grubunda kullanımı daha yüksektir (%6,3). Moksifloksasin kullanımı ile hasta sağ kalım durumu arasında

anlamlı bir ilişki vardır($p<0,05$). Ex olanlarda Moksifloksasin kullanan yok iken sağ kalanların %7,2'si kullanmıştır.

Hastaların %44,5'i Piperasilin/Tazobaktam kullanmıştır. KBY grubunda kullanımı daha yüksektir (%50). Piperasilin/Tazobaktam kullanımı ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır($p<0,05$). Ex olanlarda Piperasilin/Tazobaktam kullanımı %56,9 iken sağ kalanlarda %37 idi.

Hastaların %45,2'si Meropenem kullanmıştır. Meropenem kullanımı ABH grubunda en yüksektir (%53,7). Meropenem kullanımı ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır($p<0,05$). Ex olanlarda Meropenem kullanımı %55 iken sağ kalanlarda %39,2 idi.

Hastaların %28,3'ü Linezolid kullanmıştır. Linezolid kullanımı ABH grubunda en yüksektir %34,7). Linezolid kullanımı ile hasta sağ kalım durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Ex olanlarda Linezolid kullanımı%35,8 iken sağ kalanlarda %23,8 idi.

Hidrosiklorokin, Oseltamivir, Azitromisin, Seftriakson ve Vankomisin kullanımı ile hasta sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$). (Tablo 8, Tablo 9)

Tablo 8: Renal hasar durumu ile tedavi arası ilişki

Renal Hasar Durumu		Total (n=290)	ABH (n=95)	KBY (n=96)	HD (n=83)	RT (n=16)	
		x̄±SD	x̄±SD	x̄±SD	x̄±SD	x̄±SD	p-value
Özellikler		Min-Max	Min-Max	Min-Max	Min-Max	Min-Max	
Hidrosiklorokin	Almadı	145(50,3)	40(43)	59(61,5)	36(43,4)	10(62,5)	0,03****
	Aldı	143(49,7)	53(57)	37(38,5)	47(56,6)	6(37,5)	
Oseltamivir	Almadı	252(86,9)	82(86,3)	92(95,8)	62(74,7)	16(100)	<0,001****
	Aldı	38(13,1)	13(13,7)	4(4,2)	21(25,3)	-	
Azitromisin	Almadı	145(50,3)	40(43)	59(61,5)	36(43,4)	10(62,5)	0,03****
	Aldı	143(49,7)	53(57)	37(38,5)	47(56,6)	6(37,5)	
Favipravir	Almadı	83(28,6)	24(25,3)	26(27,1)	32(38,6)	1(6,3)	0,04****
	Aldı	207(71,4)	71(74,7)	70(72,9)	51(61,4)	15(93,8)	
Askorbikasit	Almadı	252(86,9)	83(87,4)	79(82,3)	77(92,8)	13(81,3)	0,18****
	Aldı	38(13,1)	12(12,6)	17(17,7)	6(7,2)	3(18,8)	
Seftriakson	Almadı	224(77,2)	79(83,2)	68(70,8)	63(75,9)	14(87,5)	0,16****
	Aldı	66(22,8)	16(16,8)	28(29,2)	20(24,1)	2(12,5)	
Moksifloksasin	Almadı	277(95,5)	92(96,8)	90(93,8)	80(96,4)	15(93,8)	0,73****
	Aldı	13(4,5)	3(3,2)	6(6,3)	3(3,6)	1(6,3)	
Piperasilin Tazobaktam	Almadı	161(55,5)	53(55,8)	48(50)	47(56,6)	13(81,3)	0,14****
	Aldı	129(44,5)	42(44,2)	48(50)	36(43,4)	3(18,8)	
Meropenem	Almadı	159(54,8)	44(46,3)	60(62,5)	46(55,4)	9(56,3)	0,17****
	Aldı	131(45,2)	51(53,7)	36(37,5)	37(44,6)	7(43,8)	
Linezolid	Almadı	208(71,7)	62(65,3)	74(77,1)	61(73,5)	11(68,8)	0,32****
	Aldı	82(28,3)	33(34,7)	22(22,9)	22(26,5)	5(31,3)	
Vankomisin	Almadı	280(96,6)	91(95,8)	95(99)	78(94)	16(100)	0,27****
	Aldı	10(3,4)	4(4,2)	1(1)	5(6)	-	

*ANOVA|**Kuruskal Wallis /***Post Hoc Tukey/****Ki-Kare/*****Paired t |******Wilcoxon (p<0.05 anlamlılık)

Tablo 9: Mortalite ile tedavi arası ilişki

Sağ kalım		**Taburcu (n=181)**	**Ex (n=109)**	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**p-value**
Özellikler		**Min-Max**	**Min-Max**	
		n(%)	**n(%)**	
Hidrosiklorokin	Almadı	88(49,2)	57(52,3)	0,61***
	Aldı	91(50,8)	52(47,7)	
Oseltamivir	Almadı	159(87,8)	93(85,3)	0,54***
	Aldı	22(12,2)	16(14,7)	
Azitromisin	Almadı	88(49,2)	57(52,3)	0,61***
	Aldı	91(50,8)	52(47,7)	
Favipravir	Almadı	59(32,6)	24(22)	**0,05*** **
	Aldı	122(67,4)	85(78)	
Askorbik asit	Almadı	176(97,2)	76(69,7)	**<0,001*** **
	Aldı	5(2,8)	33(30,3)	
Seftriakson	Almadı	138(76,2)	86(78,9)	0,6***
	Aldı	43(23,8)	23(21,1)	
Moksifloksasin	Almadı	168(92,8)	109(100)	**0,006*** **
	Aldı	13(7,2)	-	
Piperasilin/ Tazobaktam	Almadı	114(63)	47(43,1)	**0,001*** **
	Aldı	67(37)	62(56,9)	
Meropenem	Almadı	110(60,8)	49(45)	**0,01*** **
	Aldı	71(39,2)	60(55)	
Linezolid	Almadı	138(76,2)	70(64,2)	**0,03*** **
	Aldı	43(23,8)	39(35,8)	
Vankomisin	Almadı	174(96,1)	106(97,2)	0,75***
	Aldı	7(3,9)	3(2,8)	

*Student's t |**Mann-Whitney U/***Ki-Kare/****Paired t |*****Wilcoxon ($p<0.05$ anlamlılık)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda kadın hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüş olup ex olanların yaş ortalaması 71±13'tür. Albitar ve arkadaşlarının yaptığı 1456 hastanın dahil edildiği çalışmaya göre erkek cinsiyet, ileri yaş, HT ve DM hastalarında ölüm oranları daha yüksek saptanmıştır (78). Peckham ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde 3,111,714 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup erkeklerin ölüm oranının kadınlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (79).

Ölüm oranının kadınlarda daha düşük olması östradiol hormonunun T hücre yanıtlarını ve IFN üretimini arttırarak bulaşıcı hastalıklara karşı immun yanıt oluşturmasına ve X kromozomunda bağışıklıkla ilgili genlerin sayıca fazla miktarda bulunmasına bağlanmaktadır (80). COVID-19 hastalarını içeren çalışmamızda yayınlanan çalışmaların aksine kadın hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır.

Çin'de Guan. ve arkadaşlarının yaptığı 1099 vakayı içeren bir çalışmada şiddetli hastalığı olan 173 hastanın %23,7'sinde HT ve %16,2'sinde DM vardı (81). Benzer şekilde İtalya'da Grasselli G. ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesine kabul edilen 1591 hastayı içeren çalışmasında hastaların %49'unda HT, %21'inde KAH ve %17'sinde DM vardı (82). ABD'de Garg S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertansiyon en yaygın komorbiditeydi (%49,7), bunu obezite (%48,3), DM (%28,3) ve KAH (%27,8) izliyordu (83). Çalışmamızda komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde hastaların %45'inde DM, %62,8'inde HT, %25,9'unda KAH, %10,3'ünde kalp yetmezliği, %5,2'sinde koroner bypass öyküsü mevcuttu. Bizim çalışmamız gibi bu çalışmalarda da en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon olmakla birlikte 2. sırada ise DM mevcuttur.

Çin'de toplam 44.672 tane COVID 19 vakasının değerlendirildiği bir çalışmada ölen hastaların %10,5'inde KAH, %7,3'ünde DM, %6,3'ünde KOAH, %6'sında hipertansiyon ve %5,6'sında kanser mevcuttu (84). Bizim çalışmamızda ex olan 109 hastanın %50'sinde DM, %66'sında HT, %26'sında KAH, %7'sinde ise KY mevcuttu.

DM, SARS-CoV-2'nin neden olduğu inflamatuar süreci ağırlaştırabilen ve kötü prognoza yol açan düşük dereceli bir inflamasyon durumu olarak kabul edilir. Bu nedenle inflamasyon, hipoksi, karaciğer hasarı ve aşırı sitokin salınımını azaltma

potansiyeli olan antidiyabetik ajanların kullanımı tartışılmaktadır.

Chan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan 3993 hastadan %46'sında ABH meydana gelmiştir. Hastane içi mortalite ABH'li hastalarda %50, ABH olmayanlarda ise %8 idi (85).

Hirsch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 ile başvuran 5449 hastanın 1993'ünde (%36,6) ABH gelişti. Bunların %14,3'ünde renal replasman tedavisi (RRT) gerekliydi. ABH için risk faktörleri arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, ileri yaş, kardiyovasküler hastalık vardır. ABH'li hastaların %35'i öldü, 519 (%26) 'u taburcu edildi ve 780 (%39) 'i halen hastanede yatmaktaydı. ABH, COVID-19 tanısı olan hastalar arasında sık görülmektedir. Erken dönemde ve solunum yetmezliği ile benzer zamanlarda ortaya çıkar ve kötü prognoz ile ilişkilidir (86).

Kolhe ve arkadaşlarının yaptığı 4.759 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada ise 304 COVID-19 pozitif hastada ABH gelişmiştir. ABH olmayan COVID-19 hastalarına kıyasla ABH olan hastalarda mortalite daha yüksekti ve ABH, mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür. COVID-19 ve ABH birlikteliği erkeklerde daha yüksek oranda gözlenmiş olup daha sık serebrovasküler hastalık, diyabet ve KBY ile ilişkilidir (87).

Kronik böbrek yetersizliği ve RT ile birlikte görülen immunosupresyon, COVID-19 için belirlenmiş potansiyel risk faktörlerindendir. Herhangi bir enfeksiyon türüne bağlı mortalite oranı genel populasyona göre ABH, KBY, HD ve RT hastalarında her zaman yüksek seyretmiştir (88).

Hansrivijit ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde ABH, orta COVID-19'lu hastaların %8,3'ünde ve ağır COVID-19'lu hastaların %19,9'unda saptanmış olup ABH varlığının mortaliteyi 13 kat arttırdığı gösterilmiştir. İleri yaş, DM, HT varlığı ve bazal serum kreatinin değerinin yüksekliğinin ABH insidansını, dolayısı ile COVID-19'a bağlı mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (89).

Cai ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde KBY hastalarında, COVID-19 enfeksiyonunun mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (90). Bunun nedeni, muhtemelen KBY hastalarında proinflamatuar sitokinlerin seviyelerinin artması sonucu oksidatif stres ve immun yanıtta artış olmasıdır. Ortaya çıkan bu artmış immun hasar, bakteriyel

ve viral enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir ve bu pulmoner inflamasyon riskinin artmasının ana nedeni olabilir (91).

Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı 1210 hastayı içeren bir çalışmada COVID-19 nedeni ile yatmakta olan hastalarda mortalite KBY'li hastalarda %28,4, HD'e giren hastalarda %16,2 ve RT hastalarında %11,1 saptanmış olup, KBH grubunda mortalite daha yüksek saptanmıştır. KBH hastalarıyla benzer yaş ve komorbiditelere sahip HD hastalarında da mortalite anlamlı derecede yüksek saptanmış olup, çalışmaya dahil edilen RT hasta sayısı az olduğundan mortalite riski tam olarak değerlendirilememiştir (88).

Bizim çalışmamızda ABH hastalarının %46,3'ü, KBY hastalarının %41,7'si, HD hastalarının %26,5'i ve RT hastalarının %18,8'i ex olmuştur. ABH'si olan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmış olup RT hastalarında mortalite en düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da RT hasta sayısı az olup, mortalite oranı benzerdir.

Henry ve arkadaşlarının yaptığı 3377 hastanın incelendiği bir metaanalizde lökositoz varlığı, serum total bilirubin, kreatinin kinaz ve ferritin düzeyi yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeninin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada ex olan hastalarda serum troponin, AST, ALT ve kreatinin seviyeleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (92). Lippi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek prokalsitonin düzeylerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Procalcitonin, şiddetli hastalığı olanlarda sekonder bakteriyel enfeksiyonların bir belirtici olarak kullanılmaktadır (93). Ruan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lenfopeninin COVID-19'a bağlı mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (94). Zhou'nun yaptığı 191 hastayı içeren çalışmaya göre ileri yaş ve yüksek D-Dimer düzeyleri COVID-19 mortalitesi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (23). Bu nedenle, hastanede yatış süresi boyunca COVID-19 hastalarında prognozu izlemek için bu parametrelerin kullanılmasını önerilmektedir. Bizim çalışmamızda hasta sağ kalımına bakıldığında 1.gün ölçülen CRP, procalcitonin, troponin I, D-dimer değerlerinin yüksek saptanması ve lenfopeni bulunması anlamlıdır ($p<0,05$). 5.gün ölçülen kreatinin kinaz, ferritin, CRP, sedimentasyon, procalcitonin, Troponin I, D-dimer, PLT değerlerinin yüksekliği ve

lenfopeni ile Hb düşüklüğü anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Noor ve arkadaşlarının yaptığı 122.191 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde yoğun bakımda takip edilen hastalarda servise yatan hastalara göre ölüm oranının %272 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (88). Bizim çalışmamızda YBÜ'de yatan hastalarda mortalite %85,3 olup, serviste yatan hastalarda mortalite %14,7 olarak saptanmıştır.

Solaymani ve arkadaşlarının yaptığı 13 merkezde 380 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Favipravir tedavisinin hastanede kalış süresini, yoğun bakıma yatış sayısını ve mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (95). Kow ve arkadaşlarının yayınladığı 1669 hastadan oluşan metanalizde de aynı şekilde Covid-19 hastalarında favipravir kullanımı ile mortalite oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (96).

Ao ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalizde intavenöz askorbik tedavisi alan ve almayan hastalar arasında hastalık şiddeti ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (97).

Rosenberg ve arkadaşlarının New York'ta yaptığı 1438 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada hidroksiklorokin, azitromisin veya her ikisinin birlikte kullanımının mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (98).

Liu ve arkadaşları 1123 COVID-19 hastasını dahil ettiği bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada 473 hastada lökositoz ve prokalsitonin yüksekliği ile akciğer tutulumu saptanmış olup bu hasta grubu şüpheli bakteriyel enfeksiyona sahip olarak değerlendirilmiştir. 650 hastada ise bakteriyel enfeksiyon lehine bulgu saptanmamıştır. Şüpheli bakteriyel enfeksiyon grubunda daha ağır hastalar (%70,2'ye karşı %39,8), daha fazla ölüm (%20,5'e karşı %2,2) ve daha fazla akut organ hasarı (%40,2'ye karşı %11,2) saptanmıştır. Bakteriyel enfeksiyondan şüphelenilen hastalarda intravenöz moksifloksasin ve meropenem tedavisinin ölüm oranını artırırken, oral moksifloksasin tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada intravenöz antibiyoterapinin mortaliteyi arttırdığı şeklinde görünmesinin nedeninin ağır hastalarda antibiyotik kullanımının daha yüksek olmasından dolayı olabileceği belirtilmiştir (99).

Bizim çalışmamızda Favipravir, Askorbik asit, Moksifloksasin, Piperasilin/Tazobaktam, Meropenem ve Linezolid kullanımın hasta sağ kalımını azalttığı; Hidrosiklorokin, Oseltamivir, Azitromisin, Seftriakson ve Vankomisin kullanımının ise sağ kalım ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri şunlardır:

1. ABH ve KBY hastalarını evrelere göre ayıramadık.

2. Diğer gruplara göre RT hasta sayısı daha azdı.

3. Kontrol grubu olarak 'KBY'si olup COVID-19 hastası olmayan' grubu almayı planlamıştık, fakat pandemi şartlarında bu hastaların hastane başvurusu olmadığından çalışmaya alınamamıştır.

Sonuç olarak, COVID-19 hastalığı, ABH, KBY, RT öyküsü olan ve HD'e giren hasta grubunda daha ağır seyretmekte ve daha mortal olabilmektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet ve komorbid hastalıkların eşlik etmesi mortaliteyi arttırmaktadır. Serum ferritin, D-Dimer yüksekliği ve lenfopeni varlığında mortalite daha yüksek olduğundan, bu hasta grubunda bu testlerin bakılması, uygun tedaviyi zamanında planlama ve mortaliteyi azaltma açısından etkili olabilir.

6.KAYNAKLAR

1. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. Journal of translational medicine. 2020;18(1):353.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta bio-medica : Atenei Parmensis. 2020;91(1):157-60.
3. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2022. Available from: https://covid19.who.int/.
4. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? Journal of medical virology. 2021;93(1):323-35.
5. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. 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. 2020;58(7):1021-8.
6. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. Journal of clinical medicine. 2020;9(8).
7. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. Journal of medical virology. 2020;92(6):548-51.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England journal of medicine. 2020;382(8):727-33.
9. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). American journal of otolaryngology. 2020;41(3):102474.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet (London, England). 2020;395(10223):507-13.
11. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(Si-1):563-70.
12. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. International journal of antimicrobial agents. 2020;55(5):105951.
13. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. The Malaysian journal of pathology. 2020;42(1):3-11.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8.
15. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019;11(1).
16. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine. 2020;26(7):1017-32.
17. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? The Lancet Respiratory medicine. 2020;8(4):e21.
18. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney international. 2020;98(1):219-27.

19. Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(12):2367-74.
20. Liu T, Zhang J, Yang Y, Zhang L, Ma H, Li Z, et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. Available at SSRN 3548761. 2020.
21. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Science China Life Sciences. 2020;63(3):364-74.
22. Chen L, Liu H, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases. 2020;43:E005-E.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020;395(10229):1054-62.
24. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4):372.
25. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. Jama. 2020;323(20):2089-90.
26. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. Frontiers in medicine. 2020;7:423.
27. McAdams MC, Xu P, Saleh SN, Li M, Ostrosky-Frid M, Gregg LP, et al. Risk Prediction for Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19. Kidney Medicine. 2022:100463.
28. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney international. 2020;97(5):829-38.
29. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Moh'd A S. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. Kidney international reports. 2020;5(6):935-9.
30. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2020;31(7):1380-3.
31. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. 2022.
32. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2020;40(5):998-1004.
33. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance. 2020;25(3):2000045.
34. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Critical care (London, England). 2008;12(2):R47.
35. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2020;58(7):1095-9.
36. Liu R, Fu A, Deng Z, Li Y, Liu T. Promising methods for detection of novel coronavirus SARS-CoV-2. View. 2020;1(1):e4.
37. Xu M, Wang D, Wang H, Zhang X, Liang T, Dai J, et al. COVID-19 diagnostic testing: technology perspective. Clinical and translational medicine. 2020;10(4):e158.

38. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert review of anti-infective therapy. 2021;19(7):877-88.
39. Padhye NS. Reconstructed diagnostic sensitivity and specificity of the RT-PCR test for COVID-19. MedRxiv. 2021:2020.04. 24.20078949.
40. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;296(2):E115-e7.
41. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur Radiol. 2020;30(8):4381-9.
42. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. Radiology. 2020;296(2):E113-e4.
43. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Radiology. 2020;295(1):202-7.
44. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. European Radiology. 2021;31(5):2819-24.
45. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020;295(3):715-21.
46. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. Applied microbiology and biotechnology. 2021;105(2):441-55.
47. Şener Cömert S, Kıral N. Radiological Findings of COVID-19 Pneumonia. South Clin Ist Euras. 2020;31(0):16-22.
48. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak–an update on the status. Military Medical Research. 2020; 7: 11. doi org/101186/s40779-020-00240-0. 2020.
49. Bakanlığı TCS. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ 2020. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf.
50. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19–preliminary report. MedRxiv. 2020.
51. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology. 2020;2(8):e474-e84.
52. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. The Lancet Rheumatology. 2020;2(7):e393-e400.
53. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. Nature reviews Disease primers. 2021;7(1):1-17.
54. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(1):223-8.
55. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. The clinical biochemist reviews. 2016;37(2):85.
56. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury. Shock (Augusta, Ga). 2014;41(1):3.

57. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. Comprehensive Physiology. 2012;2(2):1303-53.
58. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. American family physician. 2019;100(11):687-94.
59. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. Comprehensive Physiology. 2012;2(2):1303.
60. Molitoris BA. Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's The kidney: WB Saunders Company; 2001.
61. Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, et al. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. Kidney international. 2001;59(3):1059-65.
62. Klahr S, editor Urinary tract obstruction. Seminars in nephrology; 2001: Elsevier.
63. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clinical kidney journal. 2013;6(1):8-14.
64. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: diagnosis and management. American family physician. 2019;100(11):687-94.
65. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

66. Farrar A. Acute Kidney Injury. The Nursing clinics of North America. 2018;53(4):499-510.
67. Outcomes KDIG, Group CW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;3(1):1-150.
68. Kellum J, Lameire N, Aspelin P, Barsoum R, Burdmann E, Goldstein S. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-38.
69. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. 2012. p. A7-e420.
70. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. The lancet. 2017;389(10075):1238-52.
71. Kepler J. International comparisons. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. 2010;2.
72. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. American Journal of Kidney Diseases. 2009;53(3):522-35.
73. Levey A, Atkins R, Coresh J, Cohen E, Collins A, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives–a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney international. 2007;72(3):247-59.
74. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(7):2167-79.
75. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. Jama. 2019;322(13):1294-304.
76. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. Kidney international. 2012;81(4):351-62.

77. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. Advances in health sciences education. 2010;15(5):625-32.
78. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Ghadzi SMS. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. Diabetes research and clinical practice. 2020;166:108293.
79. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nature communications. 2020;11(1):6317.
80. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. Human genomics. 2019;13(1):1-12.
81. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.
82. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020;323(16):1574-81.
83. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2020;69(15):458-64.
84. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. jama. 2020;323(13):1239-42.
85. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. medRxiv. 2020.
86. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney international. 2020;98(1):209-18.
87. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: a retrospective cohort study. PLoS medicine. 2020;17(10):e1003406.
88. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Odabas AR, Altiparmak MR, Aydin Z, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020;35(12):2083-95.
89. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. Journal of Investigative Medicine. 2020;68(7):1261-70.
90. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International urology and nephrology. 2021;53(8):1623-9.
91. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. Nature Reviews Nephrology. 2013;9(5):255-65.
92. Henry BM, Oliveira MHSd, Benoit S, Plebani M, Lippi G. 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 (CCLM). 2020;58(7):1021-8.
93. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2020;505:190.

94. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine. 2020;46(5):846-8.
95. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Saadat SH, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. International immunopharmacology. 2021;95:107522.
96. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Future of antivirals in COVID-19: The case of favipiravir. International Immunopharmacology. 2022;103:108455.
97. Ao G, Li J, Yuan Y, Wang Y, Nasr B, Bao M, et al. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Nutrition in Clinical Practice. 2022;37(2):274-81.
98. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. Jama. 2020;323(24):2493-502.
99. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. International immunopharmacology. 2021;90:107157.