

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN COVİD-19 HASTALARINDA ALBÜMİN DÜZEYİ İLE AKUT BÖBREK HASARI GELİŞİMİ VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Sedrettin KOYUN

DİYARBAKIR-2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİ YAŞARGİL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN COVİD-19 HASTALARINDA ALBÜMİN DÜZEYİ İLE AKUT BÖBREK HASARI GELİŞİMİ VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ramazan DANIŞ

Dr. Sedrettin KOYUN

DİYARBAKIR-2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamama imkan veren Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi ailesine, tez sürecinde hiçbir yardımını esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr.Ramazan DANIŞ'a, tez sürecindeki desteklerinden dolayı Doç.Dr.İhsan SOLMAZ'a, eğitimimde görev alan hocalarım Prof.Dr.Cengiz DEMİR, Doç.Dr.Halit DİRİ, Doç.Dr.Nazım EKİN, Dr.Öğr.Grv Enver YÜKSEL'e ve özellikle Uzm.Dr.Mehmet Serdar YILDIRIM ve Uzm.Dr.Süleyman ÖZÇAYLAK olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarıma, asistan hayatım boyunca beraber çalıştığım, nöbet tuttuğum, gece gündüz birlikte vakit geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları bünyesinde beraber çalıştığım hemşire arkadaşlarıma, otomasyon ve diğer personellerimize ve en önemlisi hayatım boyunca sürekli yanımda olan, kendileri için harcamam gereken ilgi ve zamanı çalışmalarıma ayırmama rağmen desteğini ve sevgisini esirgemeyen eşime ve çocuğuma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TABLOLAR……. ii

ŞEKİLLER……iii

KISALTMALAR……...iv

ÖZET…….v

İNGİLİZCE ÖZET……vi

GİRİŞ VE AMAÇ……..1

GENEL BİLGİLER……2

GEREÇ VE YÖNTEM……..26

BULGULAR……..28

TARTIŞMA……37

SONUÇ……..42

KAYNAKLAR……...43

TABLOLAR

Sayfa

Tablo-1: COVİD-19 semptom sıklığı……12

Tablo-2: Albuminüri ve proteinüri sınıflaması……..19

Tablo-3: KDİGO ABH evrelemesi…….21

Tablo-4: Hipoalbüminemi etyolojileri……24

Tablo-5: Hipoalbüminemi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuar özellikleri ve p değerleri…… ……..33

Tablo-6: ABH gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuar özellikleri ve p değerleri…… ……..35

Tablo-7: Taburcu şekline göre grupların kıyaslanması … …….36

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil-1: koronavirüslerinin şematik yapısı ve proteinleri……..2

Şekil-2: SARS-Cov-2 zaman içerisindeki solunum sistemi etkileri……..13

Şekil-3: Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemi…….15

Şekil-4: Yaş dağılım histogramı…….28

Şekil-5: Hipoalbüminemi sınıfları…….29

Şekil-6:ABH sınıfları…….29

Şekil-7: Hipoalbüminemi gruplarına göre ABH ve ölüm oranları……30

Şekil-8:Alt gruplara göre ölüm oranlarının karşılaştırılması…….……31

Şekil-9: Başlangıç oksijen ihtiyacına göre albümin ortalamaları……..31

Şekil-10: Albumin düzeyi ile anti-enflamatuar tedavi ihtiyacı ……32

KISALTMALAR

ABH:Akut böbrek hastalığı

ACE-2: Anjiotensin Converting Enzyme -2

ALT: Alanin Aminotranferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BUN: Blood Urea Nitrogen

CKD-EPI:Chronic Kidney Dissease Epidemiology Collaboration

COVİD-19: Coronavirus Dissease-2019

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CRP: C Reaktif Protein

DC-SİGN: Dentritic Cell İntercellular Adhesion Molecule Grabbing Nonintegrin

DH: Dentritik Hücre

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ER:Endoplazmik Retikulum

GFR: Glomerular Filtration Rate

KDİGO: Kidney Dissease İmproving Global Outcomes

MDRD: Modification Of Diet İn Renal Dissease

MERS: Middle-East Respiratory Syndrome

RTC:Replika Trancriptase Copmlex

SA: Serum Albümin

SDBY:Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TMPRSS2: Trans membran serin proteaz 2

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: 2019 yılında başlayan Koronavirüs Pandemisinin etkisi büyük ölçüde azalmakla beraber hala devam etmektedir. Pandemide solunum sistemiyle alakalı semptomlar ön planda olsa da morbidite ve mortalitenin ana sebeplerinden biri akut böbrek hastalığı olmuştur. Bu çalışmamızda hem maliyet-etkin olması hem de hemen her sağlık merkezinde çalışılabilmesi nedeniyle serum albümin düzeyinin akut böbrek hasarı ve mortalitenin bir prediktörü olduğunu göstermeyi amaçladık. Bu sayede akut böbrek hastalığı gelişiminde ve mortalitede azalma sağlamayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 1 Mart 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında COVİD-19 nedeniyle yoğun bakımlarda yatan toplamda 350 kişi olmak üzere 179 (%51) erkek ve 171 (%49) kadın hastanın verileri incelenerek yapıldı. Veriler retrospektif olarak incelendi. Hastalar albümin ≤2,5 mg/dl (ağır hipoalbüminemi) ve 2,5-3,5 mg/dl (hafif hipoalbüminemi) olarak gruplandı ayrıca ABH gelişen ve ABH gelişmeyen olarak gruplara ayrılıp gruplar kendi aralarında istatistiksel açıdan karşılaştırıldı. Hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar değerleri incelendi. Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı KDİGO kriterlerine göre koyuldu. Veriler SPSS versiyon 24 programı kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 350 hastada serum albümin düzeyi ≤2,5 mg/dl ve altında olan 115 hasta (ağır hipalbüminemi); serum albümin düzeyi 2,5-3,5 mg/dl aralığında olan (hafif hipoalbüminemi) 235 hasta vardı. ABH gelişen hastalarda ortalama albümin düzeyi 2,68 mg/dl ve ABH gelişmeyen grupta ise ortalama albümin değeri 2,76 mg/dl olarak tespit edildi. Hastaların 201 (%57) tanesinde ABH gelişti ve bunların %82 sinde ölüm görüldü. ABH gelişmeyen 149 (%43) hastada ise ölüm oranı %42 bulundu. Çalışmada hasta alt grup incelemeleri yapıldığında en yüksek ölüm oranı %88 ile ağır hipoalbüminemisi olup ABH gelişen hasta grubunda olduğu tespit edildi. En düşük ölüm oranı %40 ile hafif hipoalbüminemisi olan ve ABH gelişmeyen grupta olduğu görüldü.

Sonuç: Yaptığımız bu çalışma ile albümin düşüklüğünü sadece bir negatif akut faz reaktanı olarak değerlendirmek yerine akut böbrek hastalığının gelişmesi ve mortalite dahil komplikasyonlar için prediktif bir faktör olduğunu göstermeyi amaçladık. Daha düşük albümin değerleri daha çok komplikasyon ve daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili görünmektedir. Ayrıca albümin hemen hemen her hastanede bulunan düşük maliyetli bir tetkik olduğu için maliyet-etkindir.

Anahtar Kelimeler: Covıd-19, hipoalbüminemi, Akut Böbrek Hasarı, Yoğun Bakım, Mortalite

SUMMARY

Introduction and Aim: Although the effect of the Coronavirus Pandemic, which started in 2019, has decreased to a large extent, it still continues. Although respiratory system-related symptoms are at the forefront in the pandemic, one of the main causes of morbidity and mortality has been acute kidney disease. In this study, we aimed to show that serum albumin level is a predictor of acute kidney injury and mortality because it is both cost-effective and can be studied in almost any health center. In this way, we planned to reduce the development of acute kidney disease and mortality.

Materials and Methods: Our study included the data of 179 (51%) male and 171 (49%) female patients, 350 of whom were hospitalized in intensive care units due to COVID-19 between March 1, 2020 and April 30, 2021 at SBU Gazi Yaşargil Training and Research Hospital. was scrutinized. The data were analyzed retrospectively. Patients were grouped as albumin ≤2.5 mg/dl (severe hypoalbuminemia) and 2.5-3.5 mg/dl (mild hypoalbuminemia) in addition, they were divided into groups with and without AKI, and the groups were statistically compared among themselves. Demographic data, clinical and laboratory values of the patients were examined. The diagnosis of acute kidney injury (AKI) was made according to the KDIGO criteria. Data were compared using the SPSS version 24 program.

Results: Among the patients included in the study, 115 patients (severe hyalbuminemia) with serum albumin levels ≤2.5 mg/dl and below; There were 235 patients with serum albumin levels in the range of 2.5-3.5 mg/dl (mild hypoalbuminemia). The mean albumin level was 2.68 mg/dl in patients with AKI and 2.76 mg/dl in the group without AKI. AKI developed in 201 (57%) of the patients, and death occurred in 82% of them. Mortality rate was found to be 42% in 149 (43%) patients who did not develop AKI. When subgroup analyzes were performed, it was found that the highest mortality rate with 88% was in the patient group with severe hypoalbuminemia and AKI. The lowest mortality rate was 40% in the group with mild hypoalbuminemia and no AKI.

Conclusion: In this study, we aimed to show that low albumin is a predictive factor for the development of acute kidney disease and complications, including mortality, instead of just evaluating it as a negative acute phase reactant. Lower albümin values seem to be associated with more complications and more mortality. Also, albumin is cost-effective as it is a low-cost examination available in almost every hospital.

Key Words: Covıd-19, hypoalbuminemia, Acute Kidney İnjury, Intensıve Care Unıt, Mortalıty

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü Haziran 2022 verilerine göre dünya geneli 532 milyon Corona Virus Dissease – 19 (COVİD-19) vakası görülmüş olup bunlardan 6 milyon 300 bin kişide ölüm görülmüştür(1). Aynı tarihte Türkiye'de görülen vaka sayısı 14 milyon 775 olup yaklaşık yüz bin vakada ölüm gerçekleşmiştir(2). COVİD-19 pandemisinde solunum sistemi ile ilgili şikayetler ön planda olduğu için ilk dönemlerde solunum sistemi dışı şikayetler üzerine yeterince yoğunlaşılmamıştır. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda COVİD-19 hastalığının kardiyolojik, gastrointestinal, hepatolojik, nefrolojik, nörolojik, hematolojik okuler, kutanöz sistemde belirti ve bulgulara neden olduğu gösterilmiştir(3). Renal tutulum; pandemi başında dikkatleri çekmemiş ancak ilerleyen dönemde özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda mortalitenin ana sebeplerinden biri olmuştur. Bazı çalışmalarda ABH gelişim oranı %80 gibi çok ciddi rakamlara ulaşmaktadır (114). ABH; yoğun bakımlarda yatan non-COVİD hastalarında da mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu sebeplerden dolayı COVİD-19'a bağlı renal hasarın hastaneye ilk yatışta tahmin edilebilmesi ABH riskinin azaltılmasını ve bununla beraber prognoza da olumlu katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Akut böbrek hasarını önceden tespit edebilen testler mevcuttur (Cistatin-C, NGAL, KİM-1 vb) (4). Bu testler hem pahalı hem de her merkezde bulunmadığından sadece klinik araştırma amaçlı ve deneysel tetkikler olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla maliyet etkin değildir.

Biz bu çalışmamızda hem maliyet-etkin hem de her merkezde bulunan serum albümin düzeyinin kritik COVİD-19 hastalarında akut böbrek hasarını, morbidite ve mortaliteyi öngörmedeki ilişkiyi, dolayısıyla erken müdahale ile morbidite ve mortaliteyi azaltmayı sağlamayı planlıyoruz.

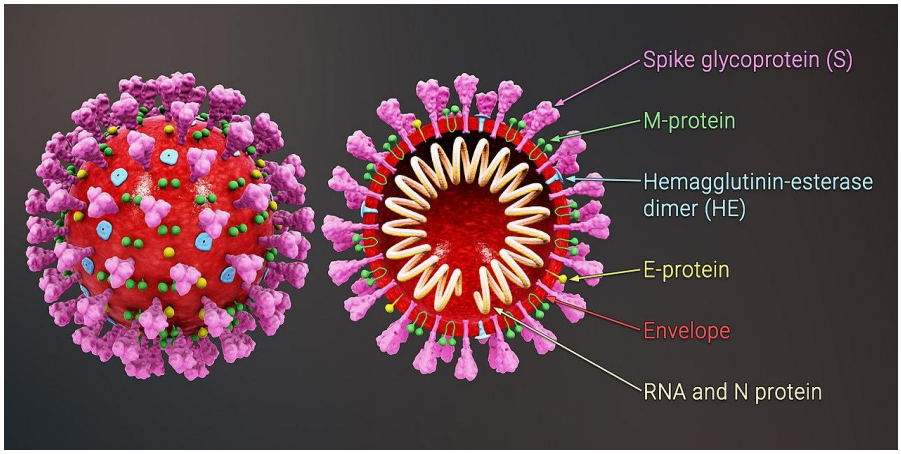
2.GENEL BİLGİLER

2.1.Koronavirüsler

Koronavirüs (Latince: *Orthocoronavirinae*), kuşlarda ve memelilerde hastalıklara sebep olan Coronaviridea familyasının iki alt familyasından birini oluşturan virüslerdir. Orthocoronovirinaea alt ailesi dört cins ve bu cinslerin altında da çok sayıda alt cins şeklinde sınıflandırılmaktadır (alfa, beta, gama ve delta). Alfa ve beta alt cinsler insanlarlarda, gama ve delta alt gruplar ise hayvanlarda enfeksiyona neden olur. İnsanlarda soğuk algınlığından pnömoniye hatta şiddetli akut solunum sendromuna (SARS) neden olabilmektedirler(5).

Korona virüsler yüzeyde spike adı verilen dikensi çıkıntıları olan, büyük, pleomorfik ve küremsi şekilli yapıya sahiptirler(6). Çapları yaklaşık olarak 120 nm'dir(7). Korona virüslerin zarfı iki kat lipitten oluşmuş olup, membran (M), zarf (E) ve spike (S) adı verilen proteinleri içerir(8) (şekil-1)

Viral zarfın içinde nükleokapsit yer alır. Nükleokapsit, pozitif yönelimli ve tek iplikçikli RNA'ya bağlı pek çok nükleokapsid (N) proteininden oluşur(9).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı ve proteinleri (10)

Koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli olmalarından dolayı RNA'ya bağımlı RNA polimeraz adlı enzimleri yoktur, ancak genlerinde bu enzime ait kodlar mevcuttur.

Koronavirüsler RNA virüs ailesi içinde 27 ila 32 kb uzunluğunda olup bilinen en iri yapıdaki genoma sahiptirler(10). Genomları büyük olduğu için konak hücrenin genomuna daha az bağımlıdırlar. Virüslerin çoğalması solunum sistemi ve gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinde gerçekleşmektedir(11). RNA virüslerinin replikasyonu sırasında görülen mutasyon oranları DNA virüslerinkinden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir ve replike edilen baz miktarı arttıkça hataların görülme olasılığı da aynı oranda artar. Bu durum yeni mutasyonların görülmesine zemin hazırlar. Bu mutasyonlar sonucunda virüs farklı hücrelere ve başka türlere yayılma ve hastalık oluşturma özelliği geliştirebilmektedir(10).

S proteini:

180-200 kDa'lık bir boyuta sahip olan S proteini, hücre dışı bir N-terminus, viral membrana bağlı bir transmembran alanı ve kısa bir hücre içi C-terminal segmentinden oluşur(12). S normalde metastabil, prefüzyon konformasyonunda bulunur; Virüs konakçı hücre ile etkileşime girdiğinde, S proteininin kapsamlı yapısal yeniden düzenlenme meydana gelir ve virüsün konakçı hücre zarı ile kaynaşmasına izin verir. Sivri uçlar, virüsü kamufle etmek için polisakkarit molekülleri ile kaplıdır ve giriş sırasında konakçı bağışıklık sisteminin gözetiminden kaçarlar (13).

M protein:

M proteini bir glikoproteindir ve üç alandan oluşur: bir C-terminal endodomain, üçlü yayılan bir transmembran alanı ve kısa bir N terminal ektodomain. En bol bulunan yapısal proteindir ve koronavirüsün montajı için gereklidir. M proteinleri arasındaki homotipik etkileşimler virion zarf oluşumu için gereklidir. M proteini bütün yapısal proteinler ile etkileşime girer. M proteini, enfekte olmuş hücrelerde Golgi öncesi bir bölmede N proteini ile etkileşime girer. M proteini ayrıca nükleokapsid mRNA-1 ile etkileşime girerek M ve N proteini arasındaki etkileşim nükleokapsidi iç çekirdeği stabilize eder ve viral montajın tamamlanmasını sağlar. M Proteini ayrıca S proteini ile etkileşime girerek hedef hücreyi reseptörlere bağlayan ve hücre füzyonunu indükleyen bir 180/90-kDa peplomerleri oluşturmaktan sorumludur. M-S protein etkileşimi, S proteinini ER-Golgi ara bölmesinde tutmak için gereklidir.

M proteinine benzer E proteini de viral zarfa katkıda bulunur. E ve M protein arasındaki etkileşim, koronavirüs benzeri parçacıkların üretimi ve salınımı için gereklidir (14).

E proteini:

E proteini küçük (76-109 amino asit) integral membran proteinidir ve tek bir hidrofobik alana sahiptir. Genellikle bi- veya tri-sistronik mRNA'da ikinci veya üçüncü mesaj olarak kodlanır(15).

E Proteini esrarengiz bir proteindir. Farklı koronavirüs suşlarından yapılan değerlendirmelerde birçok farklı fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Virüsün konakçıda parçalarının bir araya getirilmesinde, vürusların trafiğinde, iyon kanalı fonksiyonu ve genomdaki ekspresyon yöntemi de dahil olmak üzere farklı görevleri vardır. Son yapılan çalışmalarda konakçı hücrenin stres yanıtını baskılamada da fonksiyonları olduğu gösterilmiştir(15).

E proteinin eksik olduğu rekombinant virüslerde viral yük daha düşük, yeni virüslerin oluşunda eksiklik ve virüslerin gelişiminde defekt gelişmesi; bu proteinin virüsün çoğalmasında ve gelişmesindeki rolüne işaret etmektedir(16).

N proteini:

Nücleokapsit proteini (N-protein) enfekte hücrede miktar olarak en çok bulunan proteindir. N proteini immunojen aktivitesi yüksek bir fosfo-proteindir ve normal halde çok korunmaktadır. Virus parçalarının birleştirilmesi işleminde, N proteini viral RNA'ya bağlanarak helikal yapıdaki nükleokapsidin oluşumunu sağlamaktadır. N proteini, diğer proteinlerin aksine nükleokapsit içerisinde bulunan tek proteindir. N proteininde RNA'yı in vitro olarak bağlayabilen bir N-terminal

N proteini; gen sekansında diğer yapısal proteinlere göre daha az değişim gösterdiğinden ve genetik açıdan kararlı bir protein olduğundan COVİD-19'a karşı geliştirilmesi muhtemel tedaviler açısından önemli bir konumdadır. Birden fazla sayıda konak hücre proteini (B23 fosfoprotein, Smad3, kemokin Cxcl16, translasyon elongasyon faktör 1-alfa, pirüvat kinaz ve 14-3-3 vb.) ile N proteini arasında etkileşim olduğu gösterilmiş ve ileride bu etkileşimlere odaklanarak antiviral ilaçların geliştirilmesi ve yeni çalışmalar yapılması yönünden önemlidir(18).

2.2.COVİD-19 PANDEMİSİ

Koronavirüs pandemisi olarak bilinen COVİD-19 pandemisi şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-coV-2) neden olduğu küresel olarak devam eden bir koronavirüs pandemisidir. Yeni virüs ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan bir salgında tespit edildi. Orada kontrol altına alma çalışmaları başarısız oldu ve virüs dünya çapında yayıldı. DSÖ tarafından 11 Mart 2020 de pandemi ilan edildi. Covid semptomları semptomsuzdan ölümcül semptomlara kadar değişen bir yelpazede değişmektedir. Ancak en yaygın semptomlar ateş, kuru öksürük ve halsizliktir. Yapılan çalışmalarda SARS-coV-2 varyantlarının benzer semptomlara neden olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalarda ve komorbid hastalığı olan(diyabet, obezite, hipertansiyon, astım, kronik obstriktif akciğer hastalığı (koah) vb.) kişilerde hastalık daha ciddi seyretmektedir. COVİD-19 insanlara damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Kontamine sıvılar gözlere, buruna veya ağza ve nadiren kontamine yüzeyler yoluyla ulaşırsa da bulaşma gerçekleşebilir. Enfekte kişiler tipik olarak 10 gün boyunca bulaşıcıdır ve semptom geliştirmeseler bile virüsü yayabilirler. Mutasyonlar, değişen derecelerde enfektivite ve virülansa sahip birçok varyantın ortaya çıkmasına neden olmuştur (19).

COVID-19 aşıları , 2020'nin aralık ayından bu yana farklı ülkelerde onaylandı ve hızlı bir şekilde kullanılmaya başlandı. Önerilen diğer önleyici tedbirler arasında sosyal mesafe , maske takma, havalandırma ve hava filtrasyonunun iyileştirilmesi ve maruz kalan veya semptomatik olanların karantinaya alınması yer alıyor. Tedaviler , monoklonal antikorları , yeni antiviral ilaçları (favipravir, remdesivir vb.) semptom kontrolüdür. Hükümet müdahaleleri arasında seyahat kısıtlamaları , sokağa çıkma kısıtlamaları , iş kısıtlamaları ve kapanışları, işyeri tehlike kontrolleri , karantinalar, test sistemleri ve virüslü kişilerin temaslarını takip etme yer alır.

2.2.1.COVİD-19 Epidemiyolojisi:

DSÖ'ye göre dünya geneli tanı alan vakası sayısı 500.000.000'u geçmiştir. Ancak yapılan son çalışmalar neticesinde akut enfeksiyonların sadece bir

kısmı teşhis edilip bildirildiği için bu sayı toplam vaka sayısını yansıtmadığı ileri sürülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki Seroprevalans çalışmaları, potansiyel olarak yanlış pozitif veya negatif hesaplamaları yaptıktan sonra, SARS-CoV-2 ile daha önce bulaş oranının, seropozitifliğin yansıttığı gibi, açıklanan vakaların insidansını yaklaşık olarak 10 kattan daha fazla aştığını öne sürmüşlerdir (20,21). Vaka sayıları, COVID-19 ile ilişkili ölümler ve seroprevalans veritabanları da dahil olmak üzere birden fazla veri kaynağı kullanan bir çalışma, Kasım 2021'e kadar 3 milyardan fazla kişinin veya dünya nüfusunun yüzde 44'ünün en az bir kez SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir(22).

Bütün yaş gruplarında COVİD-19 vakaları görülmüştür ancak en ağır seyreden yaş grubu 30 yaşını aşmış kişilerdir ve yaş arttıkça hastalık daha ağır seyrettiği gözlemlenmiştir (23,24). Çocuk ve genç erişkin yaş gruplarında ise enfeksiyon daha az görüldüğü (%0,8-%0.04) ve genellikle semptom vermediği tespit edilmiştir(23,25).

Erkek ve kadınlarda vakaların oranı yaklaşık olarak eşit saptanmıştır (24).

2.2.1.1.COVİD-19 Bulaşma Yolları:

İnsanlara COVID-19 esas olarak damlacıklar / aerosoller ve virüsü içeren küçük hava kaynaklı partiküller tarafından kirlenmiş havada nefes aldıklarında bulaşır. Enfekte insanlar nefes alıp verme, konuşma, öksürme, hapşırma veya şarkı söyleme sırasında bu parçacıkları yayarlar. Fiziksel olarak temas mesafesi azaldıkça bulaşma riski o derece artar (26). Ancak kapalı mekanlarda mesafe fazla olmasına rağmen bulaşma olabilir.

Semptomlar enfeksiyonun bulaşmasından 4-5 gün öncesinden başlayabilir. Enfekte kişiler pre-semptomatik ya da asemptomatik olsa bileenfeksiyonu yayabilirler. En yaygın olarak, üst solunum yolu örneklerinde pik viral yük, semptom başlangıcına yakın bir zamanda ortaya çıkar ve semptomlar başladıktan sonraki ilk haftadan sonra azalır. Mevcut kanıtlar, hafif ila orta derecede COVID-19'lu kişiler için viral saçılma süresini ve semptom başlangıcını takiben 10 güne kadar olduğu

tespit edilmiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler de dahil olmak üzere şiddetli COVID-19'lu kişiler için bu süre 20 güne kadar olduğunu göstermektedir(27).

Enfeksiyöz parçacıkların büyüklüğü, ortam havasında uzun süre havada kalabilen aerosollerden, kısa bir süre havada kalabilen ya da hızla yere düşen daha büyük damlacıklara kadar geniş bir yelpazede değişir. Ayrıca, COVID-19 hakkındaki araştırmalar respiratuar virüslerinin bulaş şekillerine dair geleneksel anlayışta değişikliklere neden olmuştur. Solunum sıvısından kaynaklanan büyük damlacıklar pek uzağa ulaşamaz, ancak bu damlacıklar nefes alma ile akciğere ulaşabilir ya da burun, ağız ve gözde mukozal zarlara temas ederek derine inebilir. Aerosolleri yayanlar yakın mesafede olduğunda konsantrasyon en yüksektir, bu da insanlar mesafe olarak yakın olduklarında kolay bir şekilde viral temasa yol açar, bununla beraber hava yoluyla bulaş daha uzak mesafelerde, özellikle de havalandırma koşulları kötü olan yerlerde meydana gelebilir. Kötü koşullarda küçük parçacıklar havada çok uzun süre asılı kalabilir(28–30).

Bulaşmada önemli faktörlerden biri de R0 değeridir. R0:Basic reproduction number; hastalığın bulaştırma katsayısı olarak tanımlanabilir. Toplumun tamamı hastalığa duyarlı iken, vakanın bulaştırıcı olduğu dönemde bir vakanın bulaştırdığı beklenen vaka sayısıdır. R0 değeri 1'den büyük olma durumunun derecesi hastalığın yayılma potansiyeli ile koreledir(31). COVID-19 pandemisinde R0 değeri 2,5 ve üstünde tespit edilmiştir (32).

Bir kişi COVID-19'a kendi ağız, burun veya gözlerine dokunmadan önce kontamine olmuş bir yüzey veya nesne ile temas etmeden dolayı da yakalanabilir (33,34). Yalnız; yapılan çalışmalar bu durumun yeni vakaların gelişimine katkısının çok düşük düzeyde olduğunu göstermektedir(35). İlk durumda olduğu gibi insandan hayvana bulaşma mümkündür, ancak bir insanın hastalığı bir hayvandan kapma olasılığı çok düşük kabul edilir(36,37). Mümkün olduğu düşünülse de, virüsün cilt yoluyla cilt temasına bulaştığına dair doğrudan bir kanıt yoktur(37). Dışkı ve atık su yoluyla bulaşma da tespit edilmiştir(38). Virüsün idrar, anne sütü, yiyecek veya içme suyu yoluyla yayıldığı bilinmemektedir(39). Hamilelik sırasında anneden bebeğe bulaş çok nadir olarak çalışmalarda gösterilse de konu ile ilgili güçlü kanıtlara ulaşılamadı. (37,40).

2.2.1.2. Prognoz ve Mortalite

Hastalık prognozunu etki eden birden fazla faktör belirlenmiştir. Cinsiyetin erkek olması, yaşın 65'in üstünde olması ve kronik sigara içiciliği enfeksiyonun ilerlemesine ve ağırlaşmasına neden olan en önemli risk faktörleridir. Ek hastalıklar açısından incelendiğinde; diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, malignite, immünsüprese tedavi alan organ nakil hastaları ve solunum sistemi hastalıklarına sahip bireylerde hastalığı ciddi geçirme oranı; hastalığı hafif şikayetler ile geçirmiş hastalara oranla kayda değer ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (41).

Gebelerde COVİD-19'un seyri sırasında anlamlı ölüm oranı tespit edilmemekle beraber, COVİD-19 ilişkili yoğun bakımlarda yatış ve fetüs ölümleri bildirilmiştir (42).

2.2.2.Virüsün Patogenezi:

Her bir korona virionunun yüzeyi taç şeklinde olan transmembran S proteinleri ile kaplıdır. Trimerik bir konfigürasyonda, S proteinleri, konak hücre reseptörünün tanınmasından ve konak hücrelere viral girişten sorumludur. Bireysel viryonların, her biri trimerik bir pozisyonda reseptör bağlama kapasitesine sahip yaklaşık 75-300 sivri uç içerdiği tahmin edilmektedir. Aktif enfeksiyondaki toplam viryon sayısının, her biri 75-300 S-protein içeren 1-100 milyar viryon civarında olduğu tahmin edilmektedir, bu da önemli bir reseptör bağlama kapasitesini gösterir (43)

Virüsün konakçı hücredeki yaşam döngüsü 5 basamaktan oluşur: bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salıverme. Virüs konakçı hücrenin reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine endositoz veya membran füzyonu (penetrasyon) yoluyla girerler. Viral RNA içerikleri konakçı hücrelere giriş yaptıktan sonra viral RNA'nın replikasyonunu sağlamak için çekirdeğe yönelir. Viral mRNA, yapısal ve yapısal olmayan viral proteinlerin sentezi için konak hücrenin DNA'sını kullanır ve biyosentez işlemlerine başlar. Bundan sonra, yeni viral partiküller yapılır. Bu aşamaların olduğu döneme viral maturasyon denmektedir ve ardından hücre membranından salıverilir. Koronavirüslerin ve konak tropizminin çeşitliliğini belirleyen S proteini, viral yüzeyden çıkan transmembran trimerik glikoprotein yapısında olup iki fonksiyonel subünitten oluşur: S1 subünit konak hücre reseptörüne

bağlanırken S2 subünit viral ve hücresel membranların füzyonundan sorumludur. Angiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2), SARS-CoV için en önemli fonksiyonel reseptör olarak tanımlanmıştır (44). Yapısal ve fonksiyonel analizler, SARS-CoV-2'nin S proteini ACE-2'ye bağlandığını göstermiştir (45). ACE-2 ekspresyonunun yoğun olduğu organlar; akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanedir (46). ACE-2 akciğerin epitel hücrelerinde aşırı oranda bulunur. SARS-CoV-2'nin konak proteine bağlanmasının ardından S proteini proteazlara maruz kalır. SARS-CoV-2' ye Konakçının Yanıtı asemptomatikten minimal semptomlara ve hatta ciddi solunum yetmezliğine ya da çoklu organ yetmezliğine kadar değişik şekillerde görülmektedir. ACE-2, alveoler boşluktaki akciğer epitel hücrelerinin apikal bölgesinde bol miktarda eksprese edilir ve virüs bu bölgeye girerek harabiyete neden olur. Bu durum, akciğerde distal hava yollarında görüntülemelere yansıyan erken akciğer hasarı ile uyumluluk göstermektedir. Epitelyal hücreler, alveolar makrofajlar ve dendritik hücreler (DH), havayollarını koruyan doğal bağışıklığın üç temel bileşenidir. DH, epitelin hemen altında bulunurken; makrofajlar epitelyumun apikal bölgesinde bulunur. DH ve makrofajlar bağışıklık gelişene kadar virüslere karşı doğal bağışıklık yanıtında görev alırlar; T lenfositlerin sağladığı hücresel yanıt, DH ve makrofajların T lensositlere antijen sunması ile başlamaktadır. DH ve makrofajlar, virüs bulaşmış hücrelerin fagositozunu yaparlar. Virüsle enfekte olmuş apoptotik epitelyal hücreler DH ve makrofajlar tarafından fagosite edildiğinde T hücrelere antijen sunumu gerçekleşir. SARS-CoV, ACE-2 yanısıra DC-SIGN (dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin) aracılığıyla hem fagositik rolü olan hem de naif T hücrelerine antijen sunumunu başlatan dendritik hücrelerde ve DC-SIGN-ilişkili protein (DC-SIGNR, L-SIGN)' e de bağlanabilmektadir. DC-SIGN (CD-209) lektin reseptör ailesnin C tipindedir ve ICAM-3 ve T hücrelerde ICAM-2'ye bağlanıp sensitize olmamış T hücrelerinin DC ile etkileşimlerini düzenleyen bir moleküldür. Bu antijen sunan hücreler, virüs kaynaklı antijenlerin T hücreleri ile etkileşmesini sağlamak için lenf nodlarına taşırlar. Anti-viral cevapta yardımcı T hücrelerin (CD4+) ve sitotoksik T hücrelerin (CD8+) önemli rolleri bulunmaktadır. CD4+ T hücreler, virüse spesifik olan antikorların üretimini desteklemek için B hücrelerinin aktivasyonunu sağlarken; CD8+ T hücreler, virüs ile enfekte hücrelere sitotoksik etkilerde bulunur. Ağır

COVİD-19 hastalarında özellikle periferik kandaki T hücrelerinin azalması sonucu lenfopeni görülmüştür. Ciddi vakalarda, IL-6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP1α ve TNF-α gibi inflamasyonu tetikleyen sitokinlerin plazmadaki konsantrasyonlarında artma olduğu gösterilmiştir. T hücrelerinin düzeylerindeki azalma hastalığın ilerlemesine sebebiyet verir. SARS-CoV ile enfekte olmuş akciğer epitel hücrelerinin başta IL-6 olmak üzere IL-8'de ürettiği gösterilmiştir. IL-8 bilinen en kuvvetli kemokinlerden birisidir. IL-8, nötrofiller için ve T hücreler için güçlü bir kemotaktiktir. İnflamatuvar hücrelerin aşırı miktarda infiltrasyonu, ağır COVİD-19 vakalarının akciğerlerinde gösterilmiştir. CD8+ T hücreler, sitotoksik etkilidir. Hastalığın ağır seyrettiği vakalarda CD4+ T hücrelerden türeyen patojen sitotoksik T hücreleri gösterilmiştir. Bu sitotoksik T hücreleri, virüse etki etmekle beraber akciğer hasarına da neden olmaktadır. Yapısı itibari ile, SARS koronavirüsü (SARS-CoV), insan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) ile direk etkileşime girebilen 14 bağlanma noktası içeren iyi tanımlanmış bir bileşime sahiptir. Bu amino asitlerden 8'inin SARS-CoV-2'de de mevcut olduğu gösterilmiştir. İnsanda ACE-2, hava yollarına ait epitel silyalarda ve alveolar tip II hücrelerde (surfaktan sentezleyen pulmoner hücreler) bol miktarda eksprese edilir. Spike proteinleri coronavirüsün hücreye girişinde rol oynar. Reseptörel etkileşimden sonra S proteininin yapısında görülen değişiklikler virüsün hücreye füzyonunu ve viral kapsitten sıyrılmasını kolaylaştırır. Bir sonraki adımda SARS-CoV-2 RNA'sı hücrenin içinde serbest kalır. Daha sonra, RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünmesi gerçekleşir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız yapılan transkripsiyon sonucunda bir miktar mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücrenin dışına gönderilir. Konak hücreye ait başka bir enzim olan trans membran serin proteaz 2(TMPRSS2) SARS-CoV-2'nin hücreye girişine aracılık eder. Bu yüzden ACE-2 ve TMPRSS2 viral enfektivite için gerekli enzimlerdir. ACE-2, SARS-CoV-2'de olduğu gibi diğer koronavirüsler için de reseptör görevi görür. Koronavirüslerin yüzeyinde bulunan S-glikoprotein ACE-2'ye bağlanır. ACE-2 ile etkileşime giren virüs hücre içine girmekte, replike olmakta ve ardından şiddeti konağın yaşına ve bağışıklık sistemi gibi bazı faktörlerine göre değişiklik gösteren enflamasyon zinciri başlamaktadır.

Enfeksiyon başlangıçta doğal (innate) bağışıklık sistemi yanıtına neden olmakta ve başlıca interferonlar olmak üzere sitokinlerin (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-18, vb.) salınımına neden olmaktadır. Bazı olgularda, sitokinlerin aşırı salınması "sitokin fırtınasına" neden olarak solunum sistemi başta olmak üzere çoklu organ hasarına neden olabilmektedir. Sitokin fırtınası; SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna benzer şekilde ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok miktarda proinflamatuarsitokin (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınmasıyla sonuçlanan, ARDS, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilen, yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuar yanıttır (47).

2.2.3.Klinik Özellikler:

COVID-19 tamamen asemptomatikten yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışına hatta ölüme kadar geniş bir yelpazede klinik oluşturan ciddi bir hastalıktır. Şiddetli COVID-19 hastalarını belirlemek için çok ciddi çaba sarf edilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde ileri yaş, erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, obezite, kronik obstriktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kanser, bağışıklık sistemini baskılayan durumlarda COVID-19 hastalığı ciddi seyredebilmektedir(48).

COVID-19 hastalığında çok çeşitli semptomlar görülmesine rağmen en sık görülen semptomlar ateş (%83) ve solunum sistemi semptomlarıdır. Sıklık sırasına göre görülen diğer semptomlar şu şekildedir; öksürük (%61), halsizlik (%37), balgam (%28), kas ağrısı (%18), dispne (%14.5), boğaz ağrısı (%14). Daha nadir olarak baş ağrısı ve gis semptomları (diyare, bulantı, kusma ve iştahta azalma) görülebilmektedir (49). COVİD-19 hastalığının semptom sıklığı tablo-1 de gösterilmiştir.

COVID-19 sürecinde pulmoner sistem tutulumu başta olmak üzere diğer sistem tutulumları da görülmektedir. Hastalığın şiddeti ve tutulan sistemlere göre 3 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır.

- **Hafif Hastalık**: Pnömoni olmaması ya da hafif solunum sistemi semptomlarının olması; vakaların %81'i bu gruptadır.
- **Şiddetli Hastalık**: Dispne, solunum sayısının 30'dan fazla olması, saturasyonun %93'ten az olması, Pao2/Fio2 oranının 300'den düşük olması

ve/veya akciğerdeki infiltre alanın %50 ‘den fazla olmasıdır. Bu grup vakaların %14 ‘ünü oluşturmaktadır.

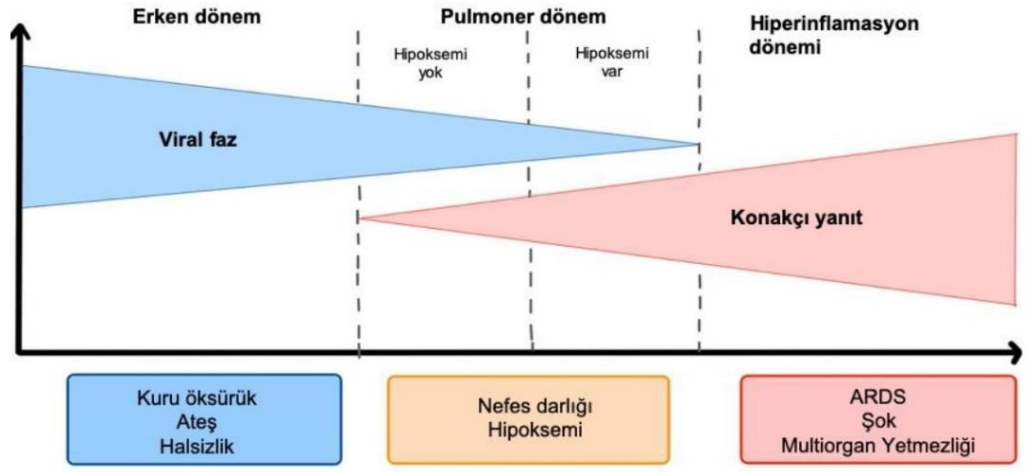
- **Kritik Hastalık**: Solunum yetmezliği, septik şok ya da multi organ yetmezliğinin gelişmesidir. Bu grup vakaların yaklaşık olarak %5 ‘ini oluşturmaktadır (50)

Tablo 1. COVİD-19 Semptom Sıklığı (51)

Klinik Semptomlar, %	Tüm olgular	Ağır hastalık	Ağır olmayan
Ateş	88.7	91.9	88.1
Öksürük	67.8	70.5	67.3
Halsizlik	38.1	39.9	37.8
Balgam çıkarma	33.7	35.3	37.8
Nefes darlığı	18.7	37.6	15.1
Myalji/artralji	14.9	17.3	14.5
Boğaz ağrısı	13.9	13.3	14
Baş ağrısı	13.6	15	13.4
Titreme	11.5	15	10.8
Bulantı-kusma	56	6.9	4.6
Nazal konjesyon	4.8	3.5	5.1
Diyare	3.8	5.8	3.5

2.2.3.1.Pulmoner Tutulum:

Semptomlar, virüsle temas sonrası 2-14 gün arasında ortaya çıkmaktadır. Ancak olguların büyük bir çoğunluğunda bu süre 4-5 gün arasındadır. Yaklaşık 5-7 gün sonra akciğer fonksiyonlarında bozulma meydana gelir ve nefes darlığı ortaya çıkar. Ancak komorbid hastalığı olan, daha düşkün hastalarda nefes darlığı daha erken ortaya çıkabilir. Genç olup komorbiditesi olmayan enfekte kişilerde ise nefes darlığı daha geç ortaya çıkar. Akciğerdeki enflamasyon oksijenasyonda bozulmaya yol açarak hipoksemiye neden olur. Hipoksemi ortaya çıktıktan sonra solunum fonksiyonlarında hızlı bir bozulma ortaya çıkabilmektedir (52). SARS-CoV-2 zaman içerisinde solunum sistemi etkileri şekil-2 ile gösterilmiştir.



Şekil 2.SARS-CoV-2 zaman içerisinde solunum sistemi etkileri

2.2.3.1.1.Solunum Sistemi Semptomları:

COVID-19 seyrinde görülen pulmoner sistem semptomları öksürük, nefes darlığı, balgam ve göğüs ağrısıdır.

- **Öksürük:** COVİD-19 semptomlarına ilişkin yapılan metanalizlerde ateşten sonra en sık öksürük semptomu görülmektedir.(49) Öksürük olguların yaklaşık % 36- 65'inde görülmesine rağmen hafif seyirli COVID-19 hastalığı tablosu olan hastalarda daha sık görülmektedir.
- **Nefes Darlığı:** COVİD-19 hastalığı orta-ağır şiddette seyrettiğinde nefes darlığı görülür. Zhao ve arkadaşlarının COVID-19 hakkında yapmış olduğu geniş hasta serileri içeren meta analize göre ağır hastalık grubunda bulunan hastalarda dispnenin görülme oranı %44,2 iken ağır hastalık bulunmayan grupta ise bu oran %5,7 olarak bulunmuştur (50). Ancak pulmoner ve kardiyovasküler komorbid hastalığı olan hasta gruplarında hafif şiddette hastalık durumunda dahi nefes darlığının ortaya çıkabileceği bilinmelidir.
- **Balgam:** Balgam; COVID-19'da görülen pulmoner sistem semptomlarından biridir. Huang ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada COVİD-19 hastalığında balgam şikâyeti yoğun bakım ihtiyacı olan hasta grubunda %38 iken diğer grupta %23 olarak bulunmuştur (53).
- **Göğüs ağrısı:** Hastalarda, nefes alışverişi ile tetiklenen batıcı tipte (plöretik) gögüs ağrısı görülebilmektedir. Bu ağrı inflamasyonun plevrayı da etkilemesinin bir sonucudur. Yapılan araştırmalarda COVİD-19 hastalarında

görülme oranı yaklaşık olarak %5'tir(52). COVİD-19 hastalığı kardiyovasküler sistemi de etkileyebileceği için göğüs ağrısı varsa ayırıcı tanıda mutlaka kalp kaynaklı patolojiler de değerlendirilmelidir.

- **Hemoptizi**: Daha önce görülen MERS/SARS epidemilerine kıyasla coronavirus enfeksiyonlarında hemoptizi görülmemekte iken, COVID-19 vakalarında az sayıda bildirilmekte olup, görülme oranı çeşitli yayınlarda % 1-5 aralığında değişmektedir (52). Hemoptizi öncelikli olarak COVID-19 da görülen pulmoner tutulumu ile alakalı olabileceği gibi, hastalığın neden olduğu pulmoner tromboembolilere bağlı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

2.2.3.2.Renal Tutulum:

SARS-CoV hastalarında ABH komplikasyonu sık gelişmektedir. Serviste takip edilen hastalarda bu oran %46'larda iken yoğun bakımlarda takip edilen hastalarda yaklaşık olarak %76 tespit edilmiştir(54) . ABH gelişen hastalarda bazı çalışmalarda %80'i bulan ölüm oranları görülmektedir (114). Bundan dolayı ABH, özellikle yatan hasta gruplarında mortalitesi yüksek seyreden bir SARS-CoV komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (55).

Şiddetli COVİD-19 hasta gruplarında renal fonksiyonlarda bozulmalar görülmektedir. En sık klinik prezantasyonlar sırasıyla şunlardır; proteinüri (%88), hematüri (%67), ABH, elektrolit bozuklukları (hiperkalemi, hiponatremi vb.), metabolik asidoz şeklindedir (56).

2.2.3.2.1.Renal Tutulumun Patogenezi:

Tübül epitel hücreleri, endotel hücreleri ve podositlerde sentezlenen ACE-2 akciğerde olduğu gibi böbrekleri de SARS-CoV-2 açısından bir hedefe dönüştürmektedir. COVİD-19 sonrası görülen ölümlerde böbrek üzerinde yapılan mikroskopik ve immunohistokimyasal çalışmalarda birtakım değişikliklerin olduğu gözlemlenmiştir (57). Bu değişiklikler;

• Proksimal tübüler epitelin virüsler ile direk enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen sitoplazmik vakuoller bulunan diffüz proksimal tübüler hasar

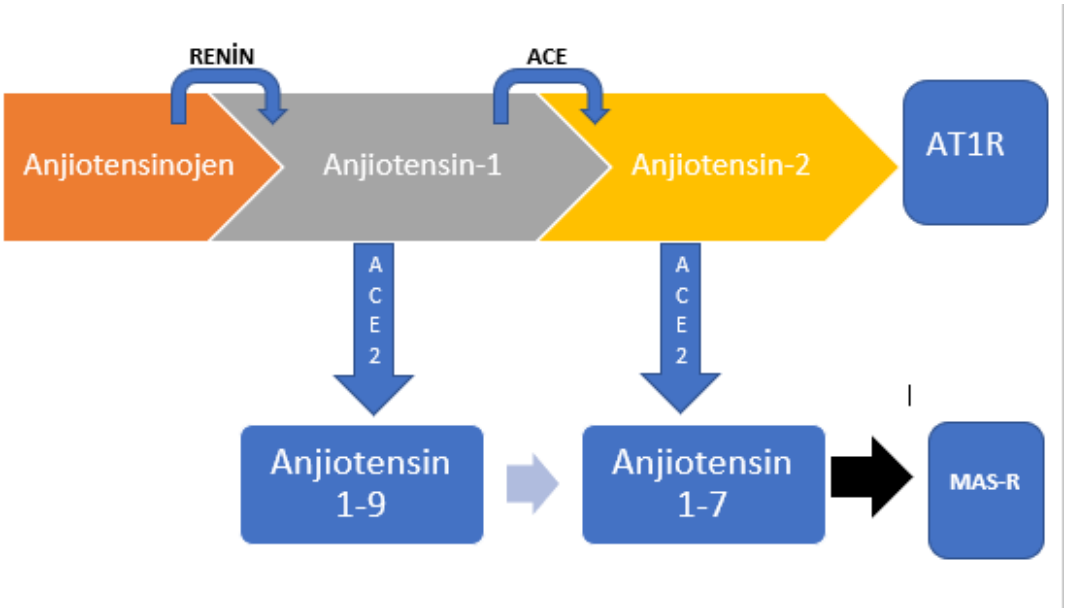
• Elektron mikroskobu ile yapılan görüntülemelerde; proksimal renal tübül epitelinde ve podositlerde virüse ait partiküller

• İndirekt floresan incelemelerde tübüler epitelde SARS-CoV-2'ye ait protein ekspresyonları gibi bulgular SARS-CoV-2'nin direkt olarak da renal tutulum yaptığına işaret etmektedir (53).

Bunlara ek olarak sık görülen diğer patolojik bulgular arasında; trombosit olmadan glomerül ve peritübüler kapillerlerde diffüz eritrositer agregatlar ve tıkanıklıklar, fibrin trombüsleri ve fibrinoid nekroz sayılabilir. Bazı hasta gruplarında da koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile glomerül iskemisi, endotel hücrelerinin hasarlanması, rabdomiyoliz sonucu görülen myoglobin ve hücre artıkları gözlemlenmiştir (57,58).

ACE-2 böbrekte proksimal tübül ve podositlerce üretilir. Böbreklerde üretilen ACE-2'nin akciğer dokusunda üretilenden tahmini olarak 100 kattan daha çok olduğunu gösteren çalışmalar vardır (53).

Renin anjiotensini anjiotensin 1'e dönüştürürken; ACE anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye dönüştürür. Anjiyotensin 2 AT1r reseptörüne bağlanır ve bu bağlanma RAAS 23 aktivasyonunu sağlar. RAAS aktive olmasıyla vazokonstrüksiyon, inflamasyonda artış ve fibrozis gelişir. ACE-2 ise; anjiyotensin 1'i anjiyotensin 1-9'a anjiyotensin 2'yi Mas-R'ye bağlanan vazodilatasyon ve antiinflamatuar etkilerin ortaya çıkmasını sağlayan anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür (53). (Şekil 3)



Şekil 3.Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)

ACE-2'nin 2 formu vardır: Dolaşımda bulunan ACE-2 ve membrana bağlı ACE-2. SARS-CoV-2 membrana bağlı bulunan ACE-2'ye bağlanıp hücre içine girer ve membrana bağlı ACE-2 düzeyinin azalmasına neden olur. ACE-2'nin azalması RAAS aktivasyonunu sağlayan anjiotensin 2 düzeyinde artmaya neden olur. Anjiotensin 1-9 yolağı inhibe olduğu için vazokonstrüksiyon, inflamasyonda artış ve fibrozis meydana gelir (53).

İnflamasyondaki artış inflamatuar sitokinlerin artmasına, renal enflamasyon ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak epitel ve tübül disfonksiyonu ile ABH gelişimine ek katkıya neden olur (57,59).

Viral antijenlere ait immunkompleksler veya virüsün kendisi ile tetiklenen bir takım immünolojik olaylar neticesinde glomerüler hasar meydana gelmektedir (60).

Plazma proteinlerinin çok az bir kısmı glomerüllerden filtre edilir ve bunların çoğu proksimal tübüllerden geri emilir, böylece normal idrarda ihmal edilecek kadar az protein bulunur. Glomerüler fitrasyon bariyeri 3 bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; endotelyal hücreler, glomerülün bazal membranı ve podositlerdir(61). Podositlere Spesifik olan ACE-2 ekspresyonu ve meydana gelen anjiotensin 1-7 miktarının fazla olması podositleri RAAS homeostazının en duyarlı bölgelerine dönüştürür (62). Proteinürinin; podositlerin direkt enfeksiyonu ve RAAS değişikliklerinin gerçekleşmesi nedeniyle glomerüler filtrasyon bariyerinde bozulma ve plazma proteinlerinin filtrasyonunda artma sonucu geliştiği söylenebilir(63) . Ek olarak tübüllerin hasara uğraması da hafif derecede idrarda protein atılımına neden olur(63) .

Sonuç olarak COVİD-19 geçiren hastada renal hasarın en önemli renal sebepleri; böbrekte sentezlenen ACE-2 düzeyinin yüksek olması virüsün hücre içine girerek direk hasar yapması, RAAS sisteminde bozulma, mikrovasküler trombozlar, proinflamatuar sitokin salınımında artma olarak özetlenebilir (53). ABH gelişimine katkı sağlayan diğer muhtemel etyolojik olaylar; ARDS, volüm açığı, interstisyel nefrit, rabdomiyoliz, gibi nedenlerdir (64).

ABH'nın şiddetli olması; ileri yaş, obezite, hipertansiyon, diyabet, yüksek SOFA skoru, kalp yetmezliği öyküsü ile ilişkili bulunmuştur (59)

2.2.3.2.2.Renal Tutulumda Klinik:

2.2.3.2.2.1.Proteinüri ve Hematüri

COVİD-19 geçiren hastalarda en sık gözlenen renal patoloji hafif veya orta dereceli olan proteinüridir (65). Proteinüri COVİD-19 hastalarının %7-%63'ünde, hematüri ise %26'sında tespit edilmiştir(66,67). COVİD-19'a bağlı pnömonisi olan 333 hasta ile yapılan bir çalışmada ilk tanıda hastaların yaklaşık %75'inde nefrolojik komplikasyon (proteinüri, hematüri, ABH) tespit edilmiştir. Bu hastalarla yapılan 3 haftalık takipte proteinüri ve hematürinin yüksek oranda gerilediği tespit edilmiştir. COVİD-19' bağlı yatan hastalarda proteinüri ve hematüri ABH'ta olduğu gibi mortalite üzerine etkili risk faktörleri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(68)

SARS-CoV-2'de olduğu gibi; SARS-CoV enfeksiyonlu vakalarla da yapılan çalışmalarda podosit hasarının masif proteinüriye neden olduğu sonuç olarak proteinürinin SARS-CoV'a bağlı ABH gelişiminde tipik bir bulgu olarak görüldüğü anlaşılmıştır(69). Yapılan çalışmalar net bir oran vermese de nefrotik düzeyde proteinüri COVİD-19 hastalığında nadir vakalarda tespit edilmiştir(70).

2.2.3.2.2.2.Akut Böbrek Hasarı:

COVİD-19 hastalığında ABH sık karşılaşılan bir durum olup görüldüğünde mortalite oranında artışa yol açmaktadır. Yatan hasta gruplarında ABH insidansı %0.5-%37 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar vardır(71,72). Yoğun bakımda takip edilen hastalarda bu oran %78 - %90 gibi aşırı yüksek değerlere varan ABH oranlarına neden olabilmektedir.

ABH tablosunun diğer bir önemli noktası da başlangıç zamanıdır. ABH ilk yatışta görülebileceği gibi sonradan da gelişebilir. Yatan hastalarda ortalama ABH gelişme zamanı 5-9. günler arasındadır (53). ABH daha sık olarak kritik hastalarda (ARDS, invaziv mekanik ventilasyon gereği vb.), yaşlı hastalarda, diyabet, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi komorbidit hastalığı olanlarda gelişebilmektedir(73,74).

ABH gelişmesi prognozu kötü etkilediği gösterilmiştir (53). Ek olarak, son dönem böbrek yetmezliği hastaları (SDBY) ve renal transplantasyon yapılan hastalar normal popülasyon ile kıyaslandığında COVİD-19'a bağlı mortalitenin daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir(72).

Renal bozuklukları erken saptamak ve yeteri miktarda hemodinamik destek ile nefrotoksik ajanlardan mümkün olduğunca uzak durmak COVİD-19'un prognozunda önemli değişiklikler sağlayabilir.

2.2.3.2.2.3.Artmış Potasyum Atılımı:

Şiddetli COVİD-19 enfeksiyonlarında aşırı RAAS aktivasyonuna bağlı olarak idrarda potasyum atılımının artmasına ve hipokalemiye neden olmaktadır (75)

2.2.3.2.3.Renal Tutuluma Tanısal Yaklaşım:

2.2.3.2.3.1.Albuminüri ve Proteinüri:

Proteinüri; idrarda ölçülen protein kaybının artmasına verilen genel bir isimdir ve ilerleyici böbrek hasarlanmasını gösteren belirteçlerden biridir. Patolojik düzeye ulaşan proteinüri iki temel mekanizma sonucu görülmektedir; glomerül bariyerinin geçirgenliğinde artış ya da proksimal tübüllerden geri emilimde bozulmalar (76).

Glomerüler proteinüri: Albumin gibi plazma makromoleküllerinin filtre edilmesinde artış sonucu idrarda albümin tespiti ile karakterizedir. Diyabet ve diğer glomerül kaynaklı patolojiler buna neden olur. Ek olarak ağır egzersiz, yüksek ateşe bağlı ve ortostotik proteinüri gibi geçici proteinürilerde bu kategoride yer almaktadır (77).

Tübüler proteinüri: Albumin dışı proteinüriler; özellikle albüminden daha az moleküler ağırlığa sahip olanlar, tübül hasarı gelişmesi durumlarında filtre edilmiş proteinlerin geri emiliminde bozukluk nedeniyle gerçekleşebilir ve bu durum sıklıkla tübül patolojilerine işaret eder (71).

Sağlıklı bir insan idrarında günlük olarak 30 mg'dan daha düşük miktarda albümin atılımının tespit edilmesi non-patolojik kabul edilir. 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg arası albümin tespit edilmesi mikroalbüminüri olarak tanımlanır ve erken dönem glomerül kaynaklı renal patolojileri gösterir (71). 300 mg/gün'den daha fazla olan albüminüri ağır glomerül patolojilerini gösterir ve makroalbüminüri olarak isimlendirilir(78)

Proteinüri ise; 24 saatlik idrar örneğinde 150 mg'ın üzerinde protein olması olarak tanımlanır (72). Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) sınıflamasına göre proteinüri ve albuminüri sınıflandırılması tablo 3'de gösterilmiştir (72)

Proteinüri persistan ya da geçici olabilir. Persistan proteinüri nedenlerine örnek olarak böbreğin primer glomerüler ve tübüler patolojileri, diyabet, hipertansiyon, vaskülit, bağ doku hastalıkları, myelom, amiloidoz, ve konjestif kalp yetmezliği; geçici proteinüri nedenlerine örnek olarak; üriner sistem enfeksiyonları, ateş yükseklikleri, ağır egzersiz, gebelik; gibi durumlar verilebilir(79) .

İdrarda protein ölçümü yapan dipstick testi idrardaki bütün protein çeşitlerini tespit eder, bu yöntem spesifik olarak albümin ölçümleri için duyarlı bir test değildir (77). Hem albüminin hem de bütün proteinlerin idrar konsantrasyonlarını kantitatif olarak ölçülmesi (iki farklı test veya serum protein elektroforezi ile) proteinürinin türünün belirlenmesi açısından önem arz eder(80).

Tablo2.Albuminüri ve proteinüri sınıflandırması

	Kategoriler		
	A1(normal veya hafif)	A2(ılımlı)	A3 (şiddetli)
Albümin atılım oranı	<30	30-300	>300
Protein atılım oranı	<150	150-500	>500
Albümin/Kreatinin oranı			
Mg/mmol	<3	3-30	>30
Mg/g	<30	30-300	>300
Protein/kreatinin oranı			
Mg/mmol	<15	15-50	>50
Mg/g	<150	50-500	>500
Dipstik testi	negatif	+	+ veya daha fazla

İdrar dipstick testi ile mikroalbüminüri saptanamaz ancak idrar albümin düzeyi 300 mg/gün'den fazla olduğunda (aşikar albuminüri, makroalbuminüri veya dipstick pozitif albüminüri) standart dipstick testleri albiminüriyi saptar(81). Ayrıca dipstick testi yüksek dansisiteli idrarda ya da alkali (ph>8) idrarda ve ateşi yüksek olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar da çıkarabilir(82)

Geçici proteinüriyi dışlamak için test 3 ay içinde tekrarlanması gerekmektedir. Postural olduğu düşünülen proteinüriyi dışlamak açısından sabah yapılan ilk idrarla test tekrarı yapılması düşünülmelidir. Proteinüri devamlılık gösteriyor ise kantitatif testler ile ileri değerlendirme yapılması önerilir(76).

Proteinüriyi tespit etmede duyarlılığı en yüksek testler 24 saatlik idrarın toplanması ile yapılan kantitatif ölçüm teknikleridir ancak bu testler hasta açısından zahmetli testlerdir. Bu yüzden spot idrarda proteinin/kreatinin veya albümin/kreatinin oranı ile tespit edilecek sonuçlar da bu testlere alternatif test olarak kullanılmaktadır (76). 24 saatlik süreçte idrarda kreatinin atılım düzeyi oldukça stabil seyretmektedir ayrıca protein/kreatinin veya albumin/kreatinin oranlarının ölçülmesi idrar dansisitesindeki değişikliklerinden kaynaklanan hataların düzeltilmesine olanak sağlar. Ayrıca bu oranların kullanılması hastalar arasındaki değişkenlerin protein ve albümin konsantrasyon hesaplamalarına göre azaltıldığı birden fala çalışmada tespit edilmiştir(78).

2.2.3.2.3.2.Kreatinin:

Kreatinin kaslarda bulunan kreatinin fosfatın yıkımı sonucu oluşan metabolittir ve genellikle kişinin kas kitlesinin yoğunluğuna bağlı olarak sabit bir şekilde üretilmektedir. Böbreklerin fonksiyonlarını değerlendirmek açısından klinikte yaygın olarak kullanılır. Kas kitlesi dışında yaş, cinsiyet, diyet, fiziksel aktivite gibi birçok parametreden etkilenebilmektedir. Anemi, lösemi, hipertiroidi gibi bazı hastalıklarda düzeyinde artış görülebilirken; glomerülonefritler, kalp yetmezliği, akut tübüler nekroz, şok, dehidratasyon gibi durumlarda da düzeyinde azalmalar görülebilir (83).

Böbrek fonksiyonları hakkında değerli bilgiler sağlayan parametrelerden biri de Glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR). GFR'nin doğru bir şekilde hesaplanması için çeşitli formüller düzenlenmiştir. Klinik pratikte en çok kullanılan formüller kreatinin klerensi hesaplamaları ve serum kreatinine dayanarak Cockcroft-Gault formülü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemi ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülleri ile yapılan tahmin hesaplamalarıdır. Erkeklerde GFR'nin normal aralığı 110-150 ml/dakika, kadınlarda ise 110- 130 ml/dakikadır (77). Kompansatuar hiperfiltrasyon ve hipertrofi ile böbrekler devam eden nefron kaybını telafi etmeye çalışır ve böbrek

fonksiyonlarındaki bozulmanın kreatinin değerinde ölçülebilir bir artışa neden olması için tüm nefronların %50 den fazlasında hasar gerçekleşmesi gerekmektedir (84). Bundan dolayı kreatin ölçümleri hafif hasarlanma durumuna elverişli değildir.

Serum kreatinin değeri ve idrar çıkış miktarına göre ABH evresi KDİGO kriterlerine göre tablo 4'te belirtilmiştir(85) .

Tablo 3.ABH evrelemesi

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazale göre 1.5-1.9 kat artış veya 0.3 mg/dl artış	<0.5 ml*kg/saat (6-12 saat içinde)
2	Bazale göre 2.0-2.9 kat artış	<0.5 ml/kg/saat(>12 saat)
3	Bazale göre 3.0 kat artış Veya Serum kreatinin >4 mg/dl olması Veya Renal replasman tedavisine başlanması	<0.3 ml/kg/saat (>24 saat) Veya Anüri (>12 saat)

2.2.3.2.3.3.Sistatin C:

Sistatin C vücuttaki bütün çekirdekli hücrelerden sentezlenebilen bir sistein proteaz inhibitörüdür (86). Molekül ağırlığının az olması (13kDa) glomerüllerden kolayca filtre olmasına olanak sağlar ancak kreatininde olduğu gibi tübüller tarafından lümene sekrete edilmez, proksimal tübüllerden geri emilir ve metabolizasyona uğrar bu nedenle idrardaki konsantrasyonları düşük seviyededir(80). GFR hesaplamalarında kreatinine göre daha iyi bir sonuç verdiği kabul edilir. Ek olarak yaş, cinsiyet, ırk, total kas kitlesi ve diyetten daha az etkilendiği için kreatinine göre daha doğru bir GFR hesabı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca kretinin ve sistatin C beraber kullanılırsa daha doğru bir GFR hesaplanacağı çalışmalarda gösterilmiştir (87). Sistatin C ; Sigara içme, yüksek CRP düzeyi ve yüksek doz kortikosteroid grubu ilaç kullanımı ile seviyesinde değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır (88).

Sistatin C böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin tespit edilmesinde kreatinine göre daha duyarlıdır ve düzeyi kreatinine göre daha erken yükselmeye başlar (89,90). Sistatin C'nin klinik kullanımını sınırlayan durum maliyetinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle daha çok klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

2.2.3.2.3.4.Üre:

Üre karaciğerde üretilir, protein ve aminoasit katabolizmasında azotlu son üründür. Molekül boyutunun küçük olması böbrek glomerüllerinden kolayca filte edilmesini sağlar ve proksimal tübüllerden su ile yaklaşık %50'si reabsorbsiyona uğrar (91). Akut böbrek hastalığında ve kan üre nitrojen (BUN)/ kreatinin oranının arttığı akut prerenal böbrek hastalığının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır(92).

Karaciğerdeki ürenin üretim hızı sabit değildir ve birçok parametre ile değişiklik gösterir. Örnek olarak; proteinden zengin bir diyetle, gastrointestinal kanama, travma veya glukokortikoid ilaçlar ile tedaviye bağlı olarak ve doku yıkımının artmasına bağlı olarak plazma seviyeleri artar. Diyetteki protein miktarı azalırsa ya da karaciğer hastalığı (üre sentezinin azalmasına bağlı) gibi durumlarda kreatinin ve GFR düzeyleri değişmeden üre seviyelerinde azalma gözlemlenebilir (93).

2.3. Serum Albümin ve Primer Hastalıkları

2.3.1. Analbüminemi: SA'nin hiç bulunmaması veya SA seviyesinin klinik önem arz edecek seviyede düşük bulunması çok nadir görülen, resesif kalıtımlı genetik bir bozukluktur(94).

Analbüminemi ilk kez Almanya'da 1954 yılında 31 yaşında, artmış eritrosit sedimantasyon hızı, adet öncesinde gelişen ayak bileğinde ödem ve halsizlik nedeniyle takip edilen bilinen ek bir hastalığı olmayan bir kadın hastada gözlemlenmiştir (95).

Günümüze kadar, dünya genelinde 41 ailede 50 analbüminemi tanısı alan hasta tespit edilmiştir ve bu da hastalığın çoğu popülasyon için yaklaşık olarak 1/1000000 oranında görüldüğüne işaret etmektedir (96)

Bir hastada sürekli olarak hipoproteinemi gözlendiğinde analbüminemi tanısından şüphelenilmeli ve plazma protein elektroforezinde bir SA bandı olup olmadığına bakılmalıdır (97). En önemli semptomlar ödem ve yorgunluktur. Analbüminemik hastalarda sık gözlenen bir patoloji de SA seviyesinin düşmesine sekonder olarak yükseldiği kabul edilen ve üst sınırları ileri derecede aşan lipoprotein ve toplam kolesterol düzeyleridir (98).

2.3.2. Ailesel disalbüminemik hipertiroksinemi ve ailesel disalbüminemik hipertriiyodotironinemi(FDH):: Otozomal dominant kalıtımlı genetik hastalıklardır (99). FDH, Total T4 seviyesinin yaklaşık iki katına çıkması ve T3 seviyesinin normalden daha düşük çıkması ile karakterizedir(100).

FDH'lı hastalar ötiroid sonuçlara sahip olsalar da, ölçümler standart laboratuvar teknikleriyle yapıldığında serbest T4 değerleri genellikle yüksek olarak bulunur (101).Bu psödohipertiroidik durum yanlışlıkla uygunsuz ilaç tedavisi veya ablatif tiroid tedavilerine neden olur(102).

2.3.3. Ailesel hiperzinkemi: Ailesel hiperzinkemi, çinkonun SA tarafından normale oranla daha çok bağlanması ile ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bu anormal bağlama biyokimyasal olarak hala tam bir temele oturtulamamıştır ve bu tablodan bir SA genetik varyantının sorumlu olabileceği varsayılmaktadır(103). Belirgin klinik semptom veya anormalliklere neden olmaz (104).

2.3.4. Serum Albümin Seviyesini Arttıran Durumlar: Hiperalbümineminin klinikteki en sık sebebi aşırı sıvı kaybına sekonder olarak gelişen dehidratasyondur (105). Sıvı kaybının etyolojik nedenlerine enfektif durumlar, ilere derece yanıklar, stres durumları sayılabilir. Hiperalbümineminin diğer sebepleri arasında azalmış sıvı alımı, yüksek diyet ve iatrojenik sebepler vardır (106).

İatrojenik sebepler arasında hastaya paranteral verilen endikasyon olmadan veya yüksek dozdan verilen insan serum albümin preparatlarının dışında kortikosteroid grubu ilaçların kullanımı da yer alır. Bu etkinin kortikosteroid ilaçların neden olduğu glomerüler filtrasyon hızında artış ve bunun sebep olduğu artan sıvı kaybı ile alakalı olduğu düşünülmektedir (107). Hayvan çalışmalarında kortikosteroid grubu ilaçların SA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (108).

2.3.5. Serum Albümin Seviyesini Azaltan Durumlar: Hipoalbüminemi, SA üretiminde azalmaya, tüketiminde ve kaybında artmaya sebep olan birçok hastalık nedeniyle ölçülen albumin değerinin normale göre daha düşük olma durumudur. Albümin negatif akut faz reaktanı olmasından kaynaklı olarak inflamasyonun eşlik ettiği her durum seviyesinde azalma ile sonuçlanabilir (109). Hipoalbüminemiye neden olan hastalıklar arasında, akut ve kronik karaciğer hastalıkları, maligniteler,

nefrotik sendrom, septik şok gibi hastalıklar sayılabilir. Hipoalbüminemiye neden olan durumlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.hipoalbüminemi etyolojileri (18)

Azalmış sentez
Genetik anormallikler (kusurlu albümin sentezi, mutasyonlar) Karaciğer sirozu Akut karaciğer yetmezliği Akut ve kronik hepatit Malabsorbsiyon sendromları Beslenme yetersizlikleri (düşük proteinli diyetler) Diyabetes mellitus Kronik metabolik asidoz
Artmış katabolizma
Enfeksiyon, sepsis Maligniteler
Dağılımda değişiklik
Hemodilüsyon (örn. Hamilelik) Azalmış lenfatik klirens (örn.Büyük cerrahi sırasında) Transkapiller kaçış hızında artış (örn. Büyük cerrahi, tarvma, kalp yetmezliği,sıvı kaybı, vaskülit, diyabet, kardiyopulmoner bypass cerrahi, enfeksiyonlar, sepsis, şok, iskemi/reperfüzyon, hiptiroidizm, yanıklar, geniş cilt hastalıkları)
Böbrek, cilt, bağırsak yoluyla artan kayıp
Nefrotik sendrom Geniş yanıklak, geniş cilt hastalıkları Protein kaybettiren enteropati

SA, düzeyinde azalma ile sonuçlanan genetik geçişli sentez patolojileri bölüm 2.3.1.'te anlatılmıştır (bkz:Bölüm 2.3.1.).

SA, karaciğer kaynaklı bir proteindir. Karaciğerde sentez fonksiyonlarına etki eden akut veya kronik tüm hastalıklar SA seviyelerinde düşüklüğe sebep olabilir. Akut gelişen hastalıklarda SA düzeyindeki düşüşler, genel olarak ilk haftalar içinde gözlemlenir, hastalığın progresyonu devam ettikçe SA seviyesindeki düşüş de devam eder(110).

SA, sentez sürecinde kullanılacak aminoasitler vücuttaki protein katabolizması sonucu oluşan aminoasitlerden ve diyette alınan proteinlerin enzimatik yıkılımından sağlanmaktadır. Bu sebeplerden dolayı malnütrisyonlu hastada alınan aminoasit miktarı azalacağından sentezdeki azalmadan kaynaklı olarak SA seviyelerinde düşüş gözlemlenebilir(111).

Sepsis ve diğer inflamatuar hastalıkları olan hastalarda, vasküler geçirgenlikte artma sonucu hipoalbümineminin gelişimine katkıya neden olan transkapiller albümin kaybı olmaktadır, bu da ölçülen SA seviyesinde düşüşe neden olmaktadır(112).

Diyabetes mellitus tanılı olup insülin kullanan hastalarda insülin infüzyonunun SA seviyesinde düşüklüğe neden olduğu gösterilmiştir(113).

Malignite tanılı hastalarda salgılanan sitokinlerden, özellikle IL-6 ve tümör nekroz faktörü α'nın (TNF-α) neden olduğu akut faz reaksiyonları SA seviyelerinde düşüklüğe neden olduğu saptanmıştır. Bu durum hem direkt olarak albümin biyosentezindeki azalmayla hem de barsaktan emilen aminoasitlerde azalmaya neden olarak malnütrisyon sonucu hipoalbüminemiye neden olur (114).

SA, karaciğerdeki sentezi tamamlandıktan sonra intravasküler kompartımana sekrete edilir. Daha sonra bir miktar albumin ekstravasküler kompartmana geçişi olur. Bu geçişin oranı fizyolojik şartlar altında saatte yaklaşık olarak %5 oranındadır. Fakat vücutta inflmasyonun arttığı durumlarda intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana geçen SA'nin oranında birkaç katlık artış görülmektedir. Bu olayın sonucu inflamasyonun eşlik ettiği tüm durumlarda hipoalbüminemi gelişmesine neden olmaktadır (115).

Nefrotik sendrom, proteinüri, hipoalbunemi ve ödem kliniği ile sonuçlanan bir böbrek patolojisidir. Farklı patolojik süreçlerle oluşan birçok böbrek hastalığı proteinüri ile sonuçlanmakta ve buna bağlı olarak hipoalbüminemi gözlemlenmektedir (116).

Protein kaybettiren enteropati(PKE) bir hastalık değil, farklı etyolojilere bağlı olarak barsakların etkilendiği bir sendromdur. PKE ya genetik yatkınlıktan veya idiyopatik lenfatik vasküler tıkanıklığından kaynaklandığı şüphe edilen primer bağırsak lenfanjektazisi ile ilişkilidir. Hastalarda barsak kanalıyla kaybedilen proteiner nedeniyle hipoalbüminemi gözlemlenir(117).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.OLGULAR:

3.1.1.Olgu Grubunun Seçimi:

Çalışmamız SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 1 Mart 2020 - 30 Nisan 2021 tarihleri arasında COVİD-19 nedeniyle yoğun bakımlarda yatan toplamda 350 tane olmak üzere 179 (%51) erkek 171(%49) kadın hasta verileri incelenerek yapılmıştır.

Veriler retrospektif olarak elde edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve hastanenin elektronik sistemi kullanılarak incelendi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış sırasında ölçülen kan basıncı, komorbid hastalıkları, başlangıç oksijen desteği, yatış süresi, yatış sürecinde diyaliz ihtiyacı, inotrop desteği,entübe edilip edilmediği, yatış süresince albümin infüzyonu yapılıp yapılmadığı, yatış sırasında aldığı antiinflamatuar tedaviler(pulse steroid, intra venöz immunglobulin, tosilizumab ya da plazma tedavisi), hasta taburcu şekli (şifa ya da ölüm), tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler, ferritin, prokalsitonin,crp ve kan gazı bulguları ve değerleri incelendi.

Hastalara KDİGO-AKI (Kidney Dissease:Improving Global Outcomes-Acute Kıdney Injury) kriterleri kullanılarak ABH tanısı konuldu. ABH varlığına göre hastalar 2 gruba ayrıldı**.** ABH gelişen hasta sayısı 201(%57,5) ve ABH gelişmeyen hasta sayısı 149 (%42,5) olarak tespit edildi. Ayrıca albümin değelerine göre hafif (2,5<albümin<3,5) olan 235 hasta ve ağır (albümin<2,5) olan 115 adet olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Alt grup analizleri için ağır hipoalbüminemi olan hastalarda ABH gelişen ve gelişmeyen, hafif hipoalbüminemi olup ABH gelişen ve gelişmeyen hastalardan oluşan 4 grup oluşturuldu.

Gruplar arasında hipoalbüminemi derecesinin ABH gelişimine etkisi, hipoalbüminemi derecesinin mortaliteye etkisi, hipoalbüminemi ortalamasının solunum ihtiyacına etkisi, hipoalbümineminin antienflamatuar tedavi ihtiyacına etkisi, ABH gelişen hastalarda mortalite oranları vb. açılardan karşılaştırıldı.

3.1.2.Dahil Etme Kriterleri:

Çalışmamız SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 1 Mart 2020- 30 Nisan 2021 tarihleri arasında COVİD-19 nedeniyle yoğun bakımlarda yatan hastalardan belirlenen kriterlere uygun olanlar dahil edildi.

3.1.3. Hariç Tutma Kriterleri:

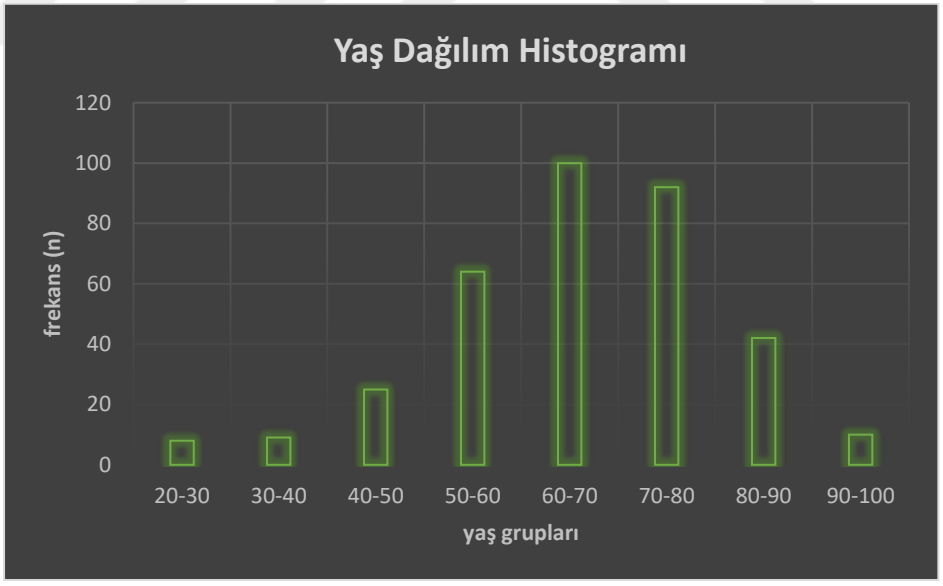
- Yaşın 18'den küçük olması
- Daha önce glomerulonefrit tanısı almış olmak
- Daha önce nefrotik sendrom tanısı almak
- SDBY tanısı olan
- Malnütirasyonu olan
- Karaciğer sirozu tanısı olan
- PKE tanısı olan hastalar çalışmamıza alınmamıştır.

3.2.İstatistiksel analiz:

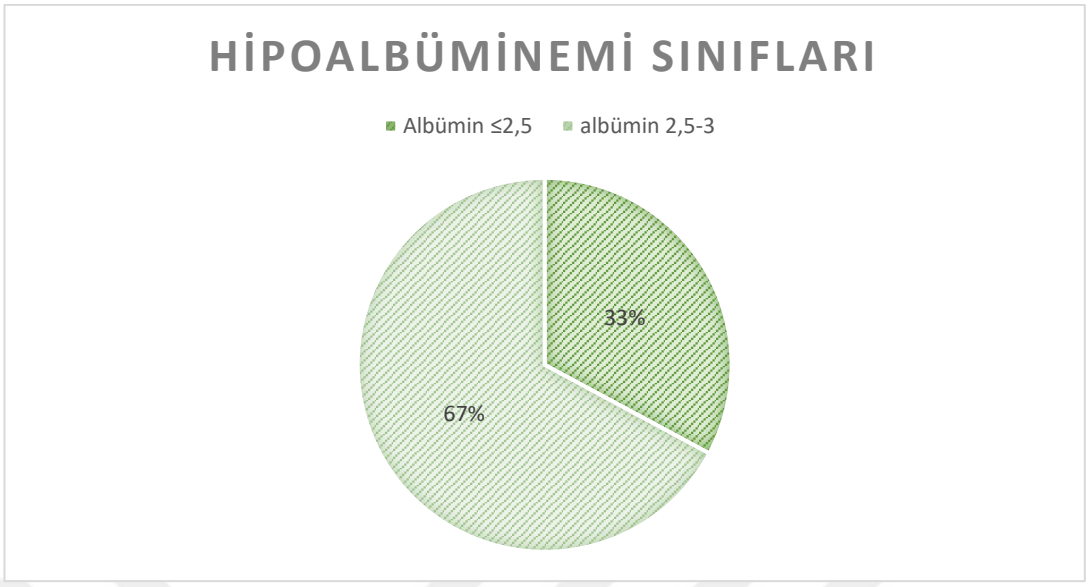
Çalışmamızdaki istatistiksel analizler IBM SPSS (versiyon 24.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında "bağımsız gruplarda t testi" kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler iki grup arasında "Mann Whitney U testi" kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında "Ki-kare analizi" ve "Fisher's exact test" kullanıldı. Iki den fazla grupların karşılaştırılması amacıyla One Way Anova testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığı ile ifade edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0,05$'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

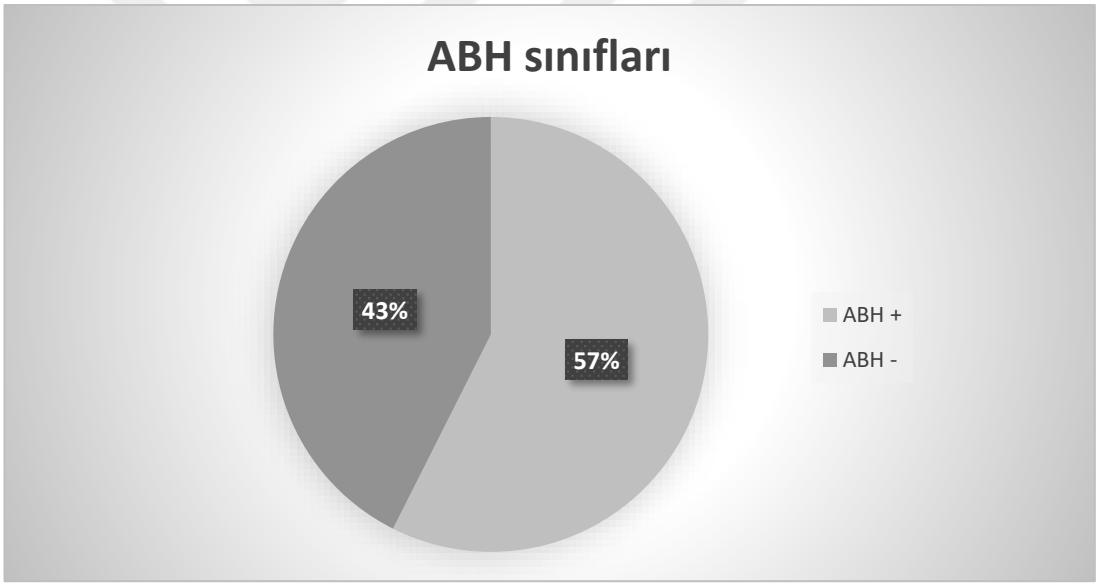
Çalışmamız SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 1 Mart 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında COVİD-19 nedeniyle yoğun bakımlarda yatan ve hariç tutma kriterlerinin dışında kalan toplamda 350 tane hastanın verileri incelenerek yapılmıştır. 350 hastanın 179(%51) tanesi erkek ve 171(%49) tanesi kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 64,1±13,8; kadınların yaş ortalaması 69,6±13,9 olarak tespit edildi. 350 hastanın 115 tanesinde başlangıç albumin değeri ≤2,5 mg/dl (ağır hipoalbüminemi) tespit edilirken 235 hastada albumin değeri 2,5-3,5 mg/dl (hafif hipoalbüminemi) aralığında tespit edildi. Ağır hipoalbüminemi olan grupta başlangıç kreatinin ortalaması 1,15 (0,84) mg/dl, iken hafif hipalbüminemi grubunda başlangıç kreatinin 1,06 (0,49) mg/dl tespit edildi. Ayrıca 350 hasta takipte ABH gelişen ve gelişmeyen olarak 2 gruba ayrıldı. ABH gelişen hasta sayısı 201(%57) olup 149(%43) hastada takipte ABH gelişmedi. ABH gelişen hafif hipoalbüminemi grubunda ortalama albümin düzeyi 2,94 mg/dl ve ABH gelişen ağır hipoalbüminemi grubunda ise ortalama albümin değeri 2,2 mg/dl olarak tespit edildi.



Şekil 4.Yaş Dağılım Histogramı



Şekil 5.Hipoalbüminemi Sınıfları



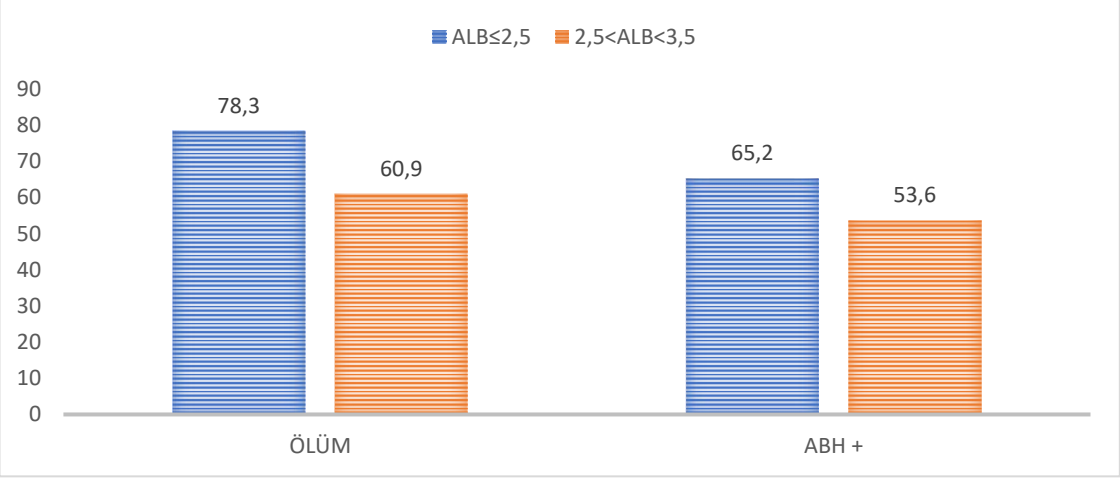
Şekil 6.ABH Sınıfları

Albümin grupları arasında cinsiyet, başlangıç tansiyon değerleri, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, toplam yatış gün sayısı, diyaliz ihtiyacı, pozitif inotrop ihtiyacı, anti-enflamatuar tedavi ihtiyacı, crp, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, potasyum düzeyi, ast, ph, bikarbonat ve laktat düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. ($p>0,05$)

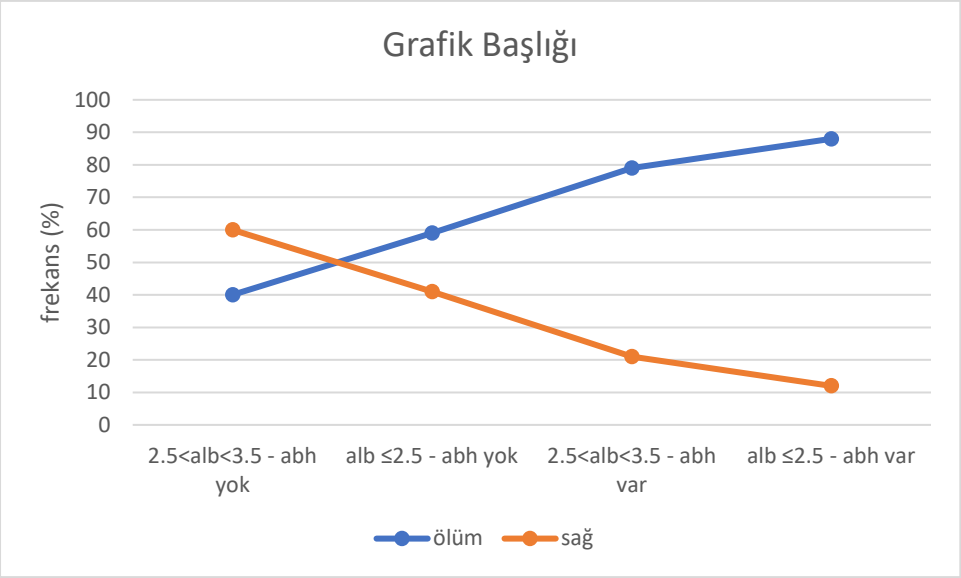
Albumin grupları arasında yaş, diyabet, başlangıçtaki oksijen desteği türü, albümin infüzyon ihtiyacı, ferritin, prokalsitonin, hemoglobin düzeyi, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, üre, sodyum, kalsiyum, alt, total

bilurubin, d-dimer, ABH gelişim oranları ve mortalite açısından istatistiksel anlamlılık tespit edildi.(p<0,05)

Hastaların takipleri incelendiğinde hipoalbümineminin ABH ve mortalite ile korelasyon gösterdiği tespit edildi. 350 hastadan 201(%57) kişide ABH gelişti. ABH gelişen hastalar değerlendirildiğinde hafif hipoalbüminemili hastalarda ABH gelişim oranı %53 iken ağır hipoalbüminemisi olan hastalarda bu oran %65 olarak tespit edildi. ABH gelişen 201 hastanın 166(%71,2)'sında ölüm görüldü. ABH gelişen hafif hipoalbüminemili hastalarının %69'unda ölüm gürülürken; ABH gelişen ağır hipoalbüminemisi olan hastalarda bu oran %73,3 tespit edildi. Geriye kalan 149(%43) hastada ise ABH gelişmedi. Bu gruptaki ölüm sayısı ise 67(%44) olarak sonuçlandı(şekil-7). Çalışmamızda total ölüm oranı %66.6 olarak tespit edildi. Hafif hipoalbüminemi grubunda ölüm oranı %60,9 tespit edilirken ağır hipoalbüminemi grubunda bu oran %78,3 tespit edildi. Bu oran albümin düşüklük derecesi ile istatistiksel olarak yüksek anlamlılık göstermektedir. (p=0,001;p<0,05). ABH olan grupta serum albümin düzeyinin ortalaması 2,71 mg/dl tespit edilirken ABH olmayan grupta 2,76 mg/dl tespit edildi. Alt gruplar kendi aralarında kıyaslandığında en yüksek ölüm oranı ağır hipoalbüminemi olup ABH gelişen hasta grubunda görüldü. En düşük ölüm oranı ise hafif hipoalbüminemi olup ABH gelişmeyen grupta görüldü (şekil-8).

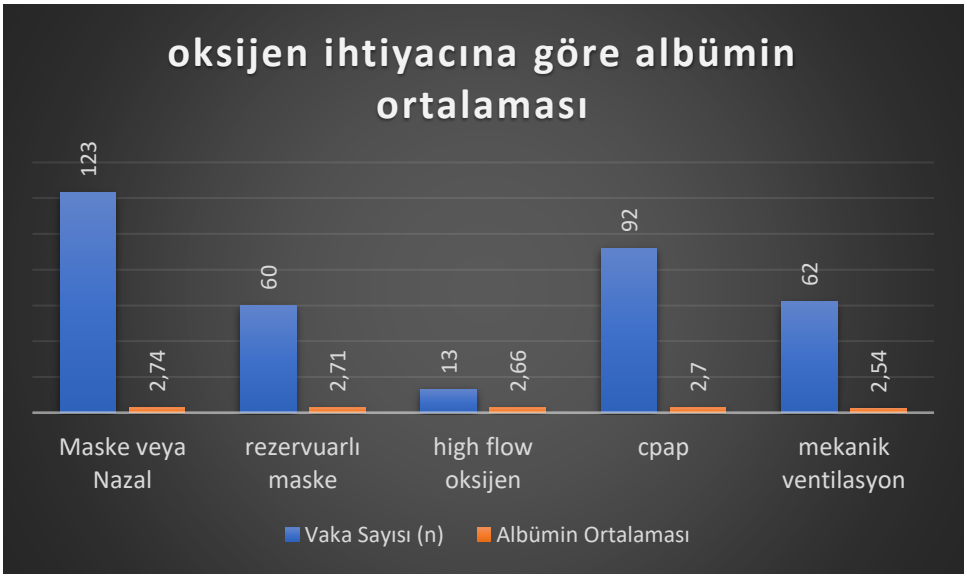


Şekil 7.Hipoalbüminemi Gruplarına Göre ABH ve Ölüm Oranları



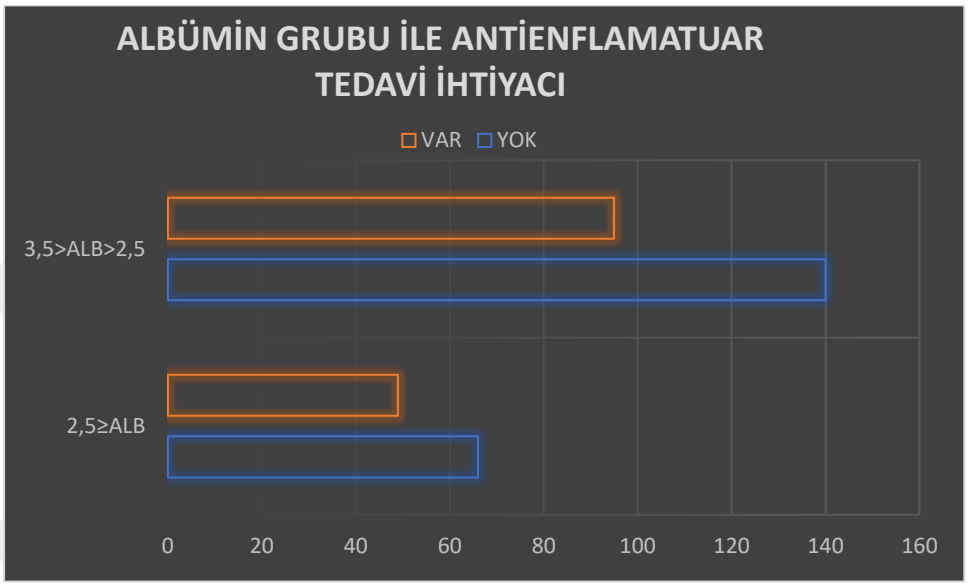
Şekil 8.Alt Gruplara Göre Ölüm Oranının Karşılaştırılması

Hastalar başlangıç oksijen desteği ve ortalama albümin değerleri açısından da kıyaslandı. Hasların 123(%35) tanesi başlangıç oksijen desteği maske ya da nazal oksijen ile sağlandı. Geri kalan hastaların 60(%17) tanesi rezervuarlı maske, 13 (%3,7) hasta high flow oksijen, 92(%26) hasta cpap ve 62 (%17,7) hasta ise mekanik ventilasyon ile yoğun bakıma kabul edildi. En yüksek albümin ortalaması 2,74 mg/dl ile maske-nazal oksijen alan grupta tespit edildi. En düşük albümin ortalaması ise 2,54 mg/dl ile mekanik ventilasyon alan grupta tespit edildi (şekil-9).



Şekil 9.Oksijen İhtiyacı ile albümin ortalaması grafiği

Hipoalbüminemi grupları anti-enflamatuvar tedavi alıp almamasına göre kıyaslanmasında ağır ve hafif hipoalbünemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05). Anti-enflamatuar tedavi alan grupta albümin ortalaması 2,7 mg/dl tespit edilirken; almayan grupta albümin ortalaması 2,72 mg/dl tespit edildi. Hastaların 144(%41,1) tanesi en az bir anti-enflamatuar tedavi ihtiyacı oldu. Albümin düzeyi ile anti-enflamuar tedavi ihtiyacını gösteren durum şekil-10 da özetlenmiştir.



Şekil 10.Albümin Düzeyi ile Anti-enflamatuar Tedavi ihtiyacı ilişkisi

ABH grupları kendi aralarında kıyaslandığında yaş, yatış süresi, wbc sayısı, nötrofil sayısı, potasyum düzeyi, d-dimer düzeyi ve prokalsitoninin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlılık tespit edildi(tablo-6).

Tablo 5: COVID-19 nedeni ile yoğun bakımda tedavi gören hastaların hipoalbüminemi düzeyine göre demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin oranı ve p değerleri

	Albumin ≤ 2,5 N:115	**2,5≤Albumin<3,5 N:235**	**P değeri**
Yaş (YIL) Ort ± SS	69,5 (13,6)	65,4(14,1)	**0,011**
Cinsiyet (%)			0,356
Erkek	17,4	33,4	
Kadın	15,4	33,7	
Tansiyon Ort ± SS(mm/Hg)			0,286
Sistolik	124 (20,4)	126 (21)	
Diastolik	74,1 (13,5)	75,7 (13,8)	
Kronik Hastalıklar (%)			
Dm	8	24,6	0,122
Ht	15,1	36,3	0,162
Kah	10	16,6	0,252
Başlangıç Oksijen Desteği (%)			**0,002**
Maske+nazal	10	24	
Rezervuarlı maske	4,2	12,8	
High flow	1,7	2	
Cpap	6,5	19,7	
Mekanik ventilasyon	9,4	8,2	
Yatış Süresi Ort ± SS	13,8 (min:2-max:90)	14,1 (min:2-max:129)	0,303
Diyaliz İhtiyacı (%)			0,422
Var	4	6,3	
Yok	28,9	60,9	
Pozitif İnotrop İhtiyacı (%)			0,139
Var	14	23,1	
Yok	18,9	44	
Albumin İnfüzyonu (%)			**0,022**
Var	21,4	35,1	
Yok	11,4	32	
Anti-enflamatuar Tedavi (%)			0,697
Var	14	27,1	
Yok	18,9	40	
Enfektif Parametreler (Ort ± SS)			
Crp	150 (84)	139 (80)	0,232
Prokalsitonin	1,8(4,5)	1,2(3,9)	**0,009**
Ferritin	947(776)	767(654)	**0,016**

Tablo 5: COVID-19 nedeni ile yoğun bakımda tedavi gören hastaların hipoalbüminemi düzeyine göre demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin oranı ve p değeri devam

Hemogram Parametreleri (Ort ± SS)	**Albumin ≤ 2,5 N:115**	**2,5≤Albumin<3,5 N:235**	**P değeri**
Hgb	12,2 (2)	13,7(8,7)	**<0,001**
Plt	269(109)	266(103)	0,86
Wbc	14,4(6,7)	12,4(6,7)	**0,003**
Neu	12,8(6,6)	10,7(6,3)	**0,001**
Lym	0,96(0,62)	1,1(1)	0,213
Neu/lym	21,5(22)	14,2(13,9)	**0,001**
Biyokimyasal Parametreler (Ort ± SS)			
Üre	65(47,5)	49,4(27,3)	**0,002**
Sodyum	138,7(6,4)	135,7(6)	**<0,001**
Potasyum	4,3(0,66)	4,23(0,6)	0,496
Kalsiyum	8,9(0,5)	8,8(0,5)	**0,034**
Alt	53,5(75)	35(27)	**0,01**
Ast	58(70)	45(40)	0,104
Total bilurubin	0,9(1,5)	0,6(0,46)	**0,006**
D-dimer (Ort ± SS)	3089(6718)	1513(4007)	**<0,001**
Kan Gazı Parametreleri (Ort ± SS)			
PH	7,35(0,12)	7,38(0,1)	0,356
Hco3	21,9(5,5)	22,4(4,2)	0,585
Laktat	2,9(2,3)	2,8(2,3)	0,785
ABH(n (%))			**0,039**
Var	75(37,3)	126(62,7)	
Yok	40(26,8)	109(73,2)	
Taburcu şekli(n(%)			**0,001**
Sağ	25(21,4)	92(78,6)	
Ölüm	90(31,6)	143(68,4)	

ABH:Akut böbrek hastalığı wbc:white blood cell, Neu:neotrophil, LYM:lymphocit, Hgb:hemoglobin,plt:trombosit, alt:alanin aminotranferaz, ast:aspartat aminotranferaz

Tablo 6. ABH Gruplarının karşılaştırılması

Karakteristik	ABH Var N:201	ABH Yok N:149	P Değeri
Yaş	68	65	**0,037**
Sistolik Tansiyon	124	127	0,303
Diastolik Tansiyon	75	75	0,404
Yatış süresi	12,3	15,8	**0,01**
WBC	13,6	12,3	**0,045**
NEU	11,9	10,74	**0,047**
LYM	1,08	1,06	0,26
NEU/LYM	18	14,73	0,085
HGB	13,5	12,91	0,934
PLT	271	262	0,487
ALT	44,2	38	0,183
AST	52	47	0,372
TOTAL BİLURUBİN	0,69	0,72	0,82
Kalsiyum	8,8	8,9	0,469
Sodyum	137	136	0,281
Potasyum	4,3	4,1	**0,002**
CRP	147	136	0,085
D-DİMER	2468	1440	**0,03**
FERRİTİN	891	740	0,142
PROKALSİTONİN	1,8	1,05	**0,000**
Albümin	2,68	2,78	0,063

ABH:Akut böbrek hastalığı wbc:white blood cell, Neu:neotrophil, LYM:lymphocit, Hgb:hemoglobin,plt:trombosit, alt:alanin aminotranferaz, ast:aspartat aminotranferaz

Tablo 7: Taburcu şekline göre grupların kıyaslanması

Karakteristik	Ölüm N:223	Şifa N:117	P Değeri
Yaş	68,62	63,26	**<0,001**
Sistolik Tansiyon	124,52	128,9	**0,043**
Diastolik Tansiyon	74,22	77,23	**0,013**
Yatış süresi	13,3	14,89	**<0,001**
WBC	13,78	11,64	**0,007**
NEU	12,23	9,81	**0,002**
LYM	0,97	1,28	**<0,001**
NEU/LYM	19,6	10,75	**<0,001**
HGB	13,4	13	0,78
PLT	267	268	0,89
ALB	2,64	2,85	**<0,001**
ÜRE	60	43,4	**<0,001**
KRE	1,14	0,98	**0,003**
E-GFR	68	77	**0,003**
ALT	44,6	35,5	0,11
AST	53,2	43,7	0,13
TOTAL BİLURUBİN	0,71	0,69	0,69
Kalsiyum	8,88	8,9	0,68
Sodyum	137	135,8	0,12
Potasyum	4,24	4,2	0,86
CRP	153	122	**0,001**
D-DİMER	2284	1526	**0,03**
FERRİTİN	912	656	**0,001**
PROKALSİTONİN	1,62	1,22	**<0,001**

wbc:white blood cell, Neu:neotrophil,LYM:lymphocit,Hgb:hemoglobin,plt:trombosit, alb:albümin, kre:kreatinin,E-GFR: estimated glomerular filtration rate, alt:alanin aminotranferaz, ast:aspartat aminotranferaz

5.TARTIŞMA

COVİD-19'a bağlı ölüm oranı genel olarak %1,4-8 arasında değişmektedir(118). Ancak yoğun bakımda takip edilen hastalarda ek olarak akut böbrek hasarı gelişmesi ölüm oranını bazı çalışmaların gösterdiği gibi %80'lere kadar yükselmesine neden olabilmektedir(119,120). Samuel A.Silver ve ark. COVİD-19 hastaları ile yaptığı 53 çalışma ve 30.657 hastayı içeren bir metanalizde yoğun bakım dışı hastalarda ABH gelişim oranı %12 iken yoğun bakımda yatışı olan hastalarda bu oran %35-57 arasında değişmektedir(121). COVİD-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalar ABH etyolojisi açısından incelendiğinde en sık sebep olarak akut tübüler hasar ön plana çıkmaktadır(122). ABH gelişiminin bilinen risk faktörleri yaş, vücut kitle indeksi, akut dolaşım ve solunum sistemi yetmezlikleri, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyonlar, periferik vasküler tıkayıcı hastalıklar, kanserler, invazif prosedürler ve yüksek riskli cerrahilerdir(123). ABH gelişimini presipite eden önemli bir neden de düşük albümin düzeyidir(120,124,125). Ayrıca gerek yoğun bakım gerekse değişik etyolojik nedenlerle meydana gelen ABH olgularını önceden tahmin edebilen belirteçler tanımlanmıştır (4). Bunların en bilinenleri Sistatin-C, NGAL (Neutrophil gelatinase-assosiated lipocalin) ve KIM-1 (Kidney İnjury molecule -1)' dir.

Konu ile ilgili araştırmalar gözden geçirildiğinde hipoalbümineminin; hem yoğun bakım dışı hastalarda hem de yoğun bakımda takip edilen hastalarda ABH gelişimi açısından bir prediktör olduğu tespit edildiği gibi hipoalbüminemi olması mortalitede de artışa neden olduğu gösterilmiştir. (124–127). 2010 yılında Wiederman ve ark. yaptığı 3917 hastayı içeren bir metanalizde albümindeki her 1 mg/dl düşüş ABH gelişim oranını %134 ve mortalite gelişim oranını %147 arttırdığı tespit edilmiştir(126). Ayrıca 2021 yılında Hansrivijit ve ark. yaptığı 168.740 hastayı içeren bir metanalizde albümindeki her 1 mg/dl azalma ABH gelişiminde 1,68 kat artış ve mortalitede 1,18 kat artışa neden olmaktadır. Aynı çalışmada 3,2 mg/dl'den daha düşük albümin değerlerinde ABH ve mortalite için riskin artmaya başladığı tespit edilmiştir(127). Albümin düzeyinin ABH ve mortalite üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar sıklıkla normal albümin düzeyi ile ≤3,5 mg/dl albümin düzeylerinin

karşılaştırılması şeklinde tasarlanmıştır(119,128). Obialo ve ark.(119) yaptığı retrospektif bir çalışmada albümini >3,5 mg/dl ve ≤3,5 mg/dl olmak üzere 2 gruba ayırmıştır. Normal albümin seviyesinde ölüm oranı %18 tespit edilirken hipoalbüminemi grubunda bu oran %52 olarak tespit edilmiştir. Yine Türkiye'de Uyanık ve ark. (128) yaptığı bir çalışmada tanı anındaki albümin değerleri ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Ölen hastalarda ortalama albumin değeri 2.87±0.66 gr/dl, yaşayanlarda ise 3.28±0.64 gr/dl tespit edilmiş ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak dünyada pandemik bir hale gelen ve yüksek mortalite ile seyreden COVID-19 hastaları ve özellikle yoğun bakım hastalarında serum albumin düzeyi ile ABH gelişimi ve mortalite arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak incelemeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak albümin düzeyinde azalma ile akut böbrek hasarı gelişmesi ve mortalite görülmesi arasında istatistiksel anlamda yüksek ilişki tespit edildi. Ancak çalışmamızın hafif ve ağır hipoalbüminemi grupları ile yapılması yeni bakış açıları kazandırması açısından bizce önem arzetmektedir. Hafif hipoalbüminemi grubunda ABH görülme oranı %53 iken, ölüm oranı %60 tespit edildi. Ağır hipoalbüminemisi olan grupta ABH görülme oranı %65 ve ölüm oranı %78,3 tespit edildi. Alt grup incelemeleri yapıldığında en yüksek ölüm oranı %90 lara ulaşan ağır hipoalbüminemisi olan ve ABH gelişen grupta görülürken; en düşük ölüm oranı ise %40 ile hafif hipoalbüminemisi olup ABH gelişmeyen grupta tespit edildi. Sonuç olarak albümin düzeyi düştükçe daha çok akut böbrek hastalığı ve daha çok ölüm oranları tespit edildi. Çalışmamızda total akut böbrek hasarı görülme oranı %57,4 olarak tespit edildi, total ölüm oranı ise %66,6 olarak tespit edildi.

ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar kendi arasında kıyaslandığında gruplar arasında yaş, yatış süresi, wbc, nötrofil sayısı, potasyum, d-dimer ve prokalsitonin açısından istatistiksel anlamlılık mevcuttu. ABH gelişen hastaların yaş ortalaması ABH gelişmeyenlere göre daha yüksekti. Enflamasyon belirteçlerinin hepsi ABH gelişen grupta daha yüksek tespit edildi. Özellikle başlangıç prokalsitonin değerinin yüksek olması ile ABH gelişim oranı arasında yüksek korelasyon vardı($p<000$). Candido de Almeida ve ark. yaptığı çalışmada da benzer risk faktörleri tanımlanmıştır(129). Her ne kadar ABH gelişen ve gelişmeyen gruplardaki ortalama

albümin düzeyi arasında istatistisel anlamlılık olmasa da ABH gelişen grupta daha düşük albümin düzeyi mevcuttu (2,68 mg/dl'ye karşı 2,78 mg/dl).

Çalışmamızda diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastalar ABH ve mortalite gelişimi açısından incelendi. Daha önceki çalışmalar incelendiğinde her üç kronik hastalığın da ABH gelişimine ve mortaliteye zemin hazırladığı tespit edildi(130,131). Bizim çalışmamızda diyabet tanısı olan 114 hastanın 68(%59,6)'inde ABH gelişti ve bu hastaların 58(%50)'inde ölüm görüldü. Diyabet tanısı olmayan hastalarda ABH gelişim oranı %56,4 ve ölüm oranı %53,7 idi. Hipertansiyon tanısı olan 180 hastanın 100(%55,6)'ünde ABH gelişti ve 81(%45)'inde ölüm görüldü. Hipertansiyon tanısı olmayan hastalarda ABH gelişim oranı %59,4 ve ölüm oranı %47 tespit edildi. Koroner arter hastalığı tanısı olan 93 hastanın 55(%59,1)'inde ABH gelişti ve bu hastaların 46(%49)'sında ölüm görüldü. Koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların %56,8'inde ABH gelişti ve bu hastaların %46,6'sında ölüm görüldü. Veriler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Çalışmamızın bu konuda daha önceki çalışmalar ile çelişmesinin sebebi hasta populasyonumuzun farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü bizim çalışmamız albümin baz alınarak yapıldı. Daha önceki çalışmalar incelendiğinde hasta seçiminde buna benzer bir sınırlama getirilmediği tespit edildi.

Çalışmamızda başlangıç oksijen desteği ile ABH arasındaki ilişki incelendiğinde oksijen ihtiyacında artma oldukça ABH gelişim oranında da artma olduğu tespit edildi. En düşük ABH oranı %47 ile nazal-maske oksijen alan grupta görülürken; en yüksek ABH oranı %79 ile başlangıçta mekanik ventilatör ihtiyacı olan hasta grubunda görüldü.

Çalışmamızda ABH gelişen gruplar yaş açısından kıyaslandığında <65 yaş olan hastalarda ABH görülme oranı %51 iken; 65-75 yaş aralığında bu oran %59, 75-85 yaş aralığında %60 ve >85 yaş olan hastalarda bu oran %68'e çıkmaktadır. Sonuç olarak COVİD-19 hastalarında hipoalbüminemi gibi yaş da ABH gelişimi için prediktif bir faktördür.

COVİD-19 hastalarında gelişen AKI'de renal replasman tedavisi başlama endikasyonu diğer sebeplerle gelişen AKI ile aynı olup, kritik COVİD-19 hastalarında RRT uygulanma sıklığı %20-%31 arasında değişmektedir (51,132,133).

Kritik olmayan hastalarda gelişen ABH'ların %1 inde RRT ihtiyacı geliştiği tespit edilmiştir(121). Bizim çalışmamızda hemodiyalize girme oranı %18 olarak hesaplandı. Hemodiyaliz ihtiyacı ile hipoalbüminemi grupları arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. COVİD-19 nedeniyle yoğun bakımlarımızda takip edilip hemodiyaliz ihtiyacı gelişen hastalardaki mortalite oranı %98 olarak hesaplandı.

Çalışmamızdaki paremetrelerin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş, yatış süresi, başlangıç lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, albümin düzeyi, başlangıç üre, prokalsitonin, düzeylerinin ististiksel olarak yüksek anlamlı olduğu tespit edildi($p<0,00$). Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyumluydu(122,129). Ancak yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı da mortalite için risk faktörü olarak tanımlanmıştır(134). Ancak bu durum bizim çalışmamızda doğrulanamadı ($p>0,05$). Bunun sebebi daha önce bahsedildiği gibi çalışmamız için seçilen hasta grubundaki farklılıktan kaynaklıyor olabilir.

Çalışmamızda demografik faktörlerden yaş ve cinsiyete bakıldı. Bizim hasta grubumuzda yaşın hem albümin düzeyi hem mortalite hem de akut böbrek hasarı açısından bir risk faktörü olduğu tespit edildi. Ancak cinsiyetler açısından bakıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. KDİGO daha önce kadın cinsiyeti akut böbrek hastalığı için bir risk faktörü olarak tanımlamıştı(135). COVİD-19 ile yapılan çalışmalarda ise erkek olmanın bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (136). Bizim çalışmamızda cinsiyetler arası anlamlı bir farklılığın olmamasının sebebi hasta popülasyonun farklı olmasından ve böbrek hastalığının gelişim mekanizmasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çin'de yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yatış sürelerinin 10,8 gün olduğu bildirilmiştir(51) . İtalya'da 1591 hasta ile yapılan araştırmada ortalama yoğun bakım yatış süresinin 9 gün olduğu, eksitus olan hastaların YBÜ yatış süresinin ise ortalama 7 gün olduğu bildirilmiştir (137). Çin'de yapılan bir diğer çalışmada 65 yaş üstü hastalarda gelişen AKI'nin hastane yatış sürecindeki mortaliteyle direk ilişkili olduğu gösterilmiştir(138). Bizim çalışmamızda her iki albümin grubunda da ybü yatış gün sayısı ortalaması 13 gün olarak tespit edildi. Bu oran exitus olan hastalarda 13,3 gün olarak hesaplandı.

Çalışmamızda hipoalbümineminin solunum desteğine olan ihtiyacı belirleme noktasında da bir parametre olduğu gösterilmiştir. Grup albümin ortalaması açısından kıyaslandığında en düşük albümin ortalaması hastaneye ilk yatışta mekanik ventilasyon kararı verilen hastalarda tespit edilmiştir. Maske ya da nazal oksijen ile takip edilen hastaların albümin ortalaması rezervuarlı maske, high flow oksijen ve cpap alanlardan daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda enfektif ve hematolojik belirteçler olan crp, prokalsitonin, ferritin ve d-dimer; ABH gelişimi ve mortalite öngörücülüğü açısından değerlendirildi. Daha önce yapılan bir meta-analizde bu parametrelerin hepsinin bir mortalite öngörücüsü olabileceği vurgulanmıştır(139). Bizim çalışmamızda da bu parametrelerin hepsinin birer mortalite belirleyicisi olduğu tespit edildi ($p<0,05$). ABH gelişimi açısından incelendiğinde özellikle prokalsitonin olmak üzere d-dimerın da ABH öngörücüsü olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Ancak crp ve ferritin ile ABH gelişimi açısından istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi($p>0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar pandemi döneminin en yoğun yaşandığı dönemden seçildiği için ve retrospektif çalışmaların doğal sonucu olarak hastaların proteinürisi, bazal kreatinin değerleri ve idrar çıkış miktarları hakkında yeterli ve sağlıklı bilgi elde edilemedi. Ayrıca kontrol grubu olarak normal albümüni olan hastalar çalışmaya alınmak istendi. Ancak aynı dönemde bakılan hastaların yanlızca 4 tanesi çalışmamıza uygundu. Bu nedenle kontrol grubu oluşturulamadı. Biz de çalışmamıza albümin alt gruplarını kendi içinde mukayese etmek sureti ile devam ettik. Bu durumun netleştirilmesi açısından çalışmamızdan yola çıkarak daha net mesajlar vermemizi engeleyen eksiklikler giderildikten sonra albümin değerleri ile ABH gelişimi arasında ilişkiyi tahmin etme ile ilgili prospektif, büyük ölçekli daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Yaptığımız bu çalışma ile albümin düşüklüğünü sadece bir akut faz reaktanı olarak değerlendirmek yerine akut böbrek hastalığının gelişmesi ve mortalite dahil komplikasyonlar için prediktif bir faktör olduğunu göstermeyi amaçladık. Daha düşük albümin değerleri daha çok komplikasyon ve daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili görünmektedir. Albüminin her merkezde bulunması ve düşük maliyetli bir tetkik olması maliyet-etkinlik açısından önem arz eder. Bu konunun aydınlatılması açısından prospektif, daha kapsamlı başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://covid19.who.int/

2. Covid19 [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/

3. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020 Aug 1;56(2).

4. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. Int Urol Nephrol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 12];50(4):705–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307055/

5. Tatar B, Adar P. SARS-CoV-2: Mikrobiyology and Epidemiology. The journal of Tepecik Education and Research Hospital. 2020;

6. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus - Volume 10, Number 2—February 2004 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. Emerg Infect Dis [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 12];10(2):320–6. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0913_article

7. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. Coronaviruses: Methods and Protocols [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2022 Jun 12];1282:1–23. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2438-7_1

8. Lai MM, Cavanagh D. The Molecular Biology of Coronaviruses. Adv Virus Res. 1997 Jan 1;48:1–100.

9. Chang CK, Hou MH, Chang CF, Hsiao CD, Huang TH. The SARS coronavirus nucleocapsid protein – Forms and functions. Antiviral Res. 2014 Mar 1;103(1):39–50.

10. Mavi D, İnkaya AÇ. COVID-19: İmmün Patogenez. Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. 2020 Jun 15;25(2):121–31.

11. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jun 12];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646565/

12. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. J Virol [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2022 Jun 12];77(16):8801–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885899/

13. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2022 Jun 12];369(6501):330–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366695/

14. SARS-CoV-2'nin M proteini (2019-nCoV) - ProteoGenix'te Sipariş [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://www.proteogenix.science/product/m-protein/

15. Ruch TR, Machamer CE. The Coronavirus E Protein: Assembly and Beyond. Viruses [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Jun 12];4(3):363. Available from: /pmc/articles/PMC3347032/

16. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology Journal 2019 16:1 [Internet]. 2019 May 27 [cited 2022 Jun 12];16(1):1–22. Available from: https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1182-0

17. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. Coronaviruses: Methods and Protocols. 2015 Feb 26;1–23.

18. Chang CK, Hou MH, Chang CF, Hsiao CD, Huang TH. The SARS coronavirus nucleocapsid protein--forms and functions. Antiviral Res [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Jun 12];103(1):39–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418573/

19. Clinical Questions about COVID-19: Questions and Answers | CDC [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html

20. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 13];396(10247):313–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534626/

21. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 13];180(12):1776–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692365/

22. Barber RM, Sorensen RJD, Pigott DM, Bisignano C, Carter A, Amlag JO, et al. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. Lancet [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 Jun 13]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405084/

23. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turk J Med Sci [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 13];50(SI-1):563–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299206/

24. 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 [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Jun 13];323(13):1239–42. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130

25. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jun 13];145(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179660/

26. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. Science (1979) [Internet]. 2021 Aug 27 [cited 2022 Jun 13];373(6558). Available from: https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abd9149

27. Department of Health | Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-song-novel-coronavirus.htm

28. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jun 13];174(1):69–79. Available from: /pmc/articles/PMC7505025/

29. Tang JW, Marr LC, Li Y, Dancer SJ. COVID-19 has redefined airborne transmission. BMJ [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2022 Jun 13];373. Available from: https://www.bmj.com/content/373/bmj.n913

30. Morawska L, Allen J, Bahnfleth W, Bluyssen PM, Boerstra A, Buonanno G, et al. A paradigm shift to combat indoor respiratory infection. Science (1979) [Internet]. 2021 May 14 [cited 2022 Jun 13];372(6543):689–91. Available from: https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abg2025

31. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. Science (1979) [Internet]. 2009 Jun 19 [cited 2022 Jun 13];324(5934):1557–61. Available from: https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.1176062

32. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios | CDC [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html

33. Department of Health | Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-song-novel-coronavirus.htm

34. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions

35. COVID-19: Main modes of transmission - Canada.ca [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/health-professionals/main-modes-transmission.html

36. Animals and COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html

37. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. https://doi.org/107326/M20-5008 [Internet]. 2020 Sep 17 [cited 2022 Jun 13];174(1):69–79. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5008

38. Shutler JD, Zaraska K, Holding T, Machnik M, Uppuluri K, Ashton IGC, et al. Rapid Assessment of SARS-CoV-2 Transmission Risk for Fecally Contaminated River Water. ACS ES&T Water. 2021 Apr 9;1(4):949–57.

39. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions

40. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. https://doi.org/101080/1551381520201747120 [Internet]. 2020 May 3 [cited 2022 Oct 4];39(3):246–50. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15513815.2020.1747120

41. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Journal of Infection. 2020 Aug 1;81(2):e16–25.

42. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Jul 1;99(7):823–9.

43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Jun 14];395(10223):497–506. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext

44. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003 426:6965 [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2022 Jun 14];426(6965):450–4. Available from: https://www.nature.com/articles/nature02145

45. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2022 Jun 14];525(1):135–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081428/

46. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jun 14];14(2):185–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170560/

47. Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri ABD S, Şebnem İLHAN A, Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi S, Bilimler Bölümü T, Tıp Bilimleri Anabilim Dalı T. SARS-COV-2 VE COVID-19 PATOGENEZİ. Vol. 2020, Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi.

48. an Benítez ID, de Batlle J, Torres G, Gonz alez J, de Gonzalo-Calvo D, Targa AD, et al. Prognostic implications of comorbidity patterns in critically ill COVID-19 patients: A multicenter, observational study. www.thelancet.com [Internet]. 2022;18. Available from: https://doi.org/10.1016/j.

49. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, Zhong N, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Updated Systematic Review. medRxiv [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2022 Jun 18];2020.03.07.20032573. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032573v2

50. 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 [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Jun 18];323(13):1239–42. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130

51. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2022 Sep 25];382(18):1708–20. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032

52. Fakültesi T. Ankara Üniversitesi. 2020 [cited 2022 Jun 18]; Available from: www.medicine.ankara.edu.tr

53. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. www.thelancet.com [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 18];395:497. Available from: https://isaric.tghn.org/protocols/

54. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 25];32(1):151–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883700/

55. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 16];67(2):698–705. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673319/

56. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Vol. 31, Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2020. p. 1157–65.

57. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 16];46(7):1339–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533197/

58. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. Emerg Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 16];26(7):1618–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197060/

59. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 16];16(6):308–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273593/

60. Ay N, Danış R, Kılıç J, Altıntaş DD. Analysis of COVID-19 infection in hemodialysis and kidney transplant patients in a pandemic hospital. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2022 Oct 4];16(6):1016–24. Available from: https://europepmc.org/article/MED/35797296

61. Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, Garin EH. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. Pediatr Nephrol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Jul 16];31(12):2179–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27384691/

62. Velez JCQ, Bland AM, Arthur JM, Raymond JR, Janech MG. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 16];293(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17429035/

63. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla XNA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 16];318(6):F1454–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412303/

64. Gupta A, Madhavan M v., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine 2020 26:7 [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2022 Jul 16];26(7):1017–32. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3

65. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jul 16];97(5):829–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247631/

66. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. Clin Exp Med [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 16];20(4):493–506. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720223/

67. Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A. COVID-19 and the kidney: A matter of concern. Curr Med Res Pract [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Jul 16];10(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839726/

68. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 16];31(6):1157–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345702/

69. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 16];67(2):698–705. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673319/

70. Mohamed MMB, Carlos J, Velez Q. Proteinuria in COVID-19. Available from: https://academic.oup.com/ckj/article/14/Supplement_1/i40/6188962

71. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2022 Jul 16];24(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552872/

72. Gupta A, Madhavan M v., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine 2020 26:7 [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2022 Jul 16];26(7):1017–32. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3

73. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Kidney Med [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 16];3(1):83. Available from: /pmc/articles/PMC7723763/

74. Xu S, Fu L, Fei J, Xiang HX, Xiang Y, Tan ZX, et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. medRxiv [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2022 Jul 16];2020.03.24.20042408. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042408v1

75. Chen D, Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Hu C, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. JAMA Netw Open [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2022 Jul 16];3(6). Available from: /pmc/articles/PMC7290402/

76. van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk JAE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. Pediatr Nephrol [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jul 16];32(10):1851. Available from: /pmc/articles/PMC5579149/

77. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. Am J Kidney Dis [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Jul 16];54(2):205–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19577347/

78. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med [Internet]. 2013 Jun 4 [cited 2022 Jul 16];158(11):825–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732715/

79. Haynes J, Haynes R. Proteinuria. BMJ [Internet]. 2006 Feb 4 [cited 2022 Jul 16];332(7536):284. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455729/

80. Smith ER, Cai MMX, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Jul 16];27(4):1534–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193048/

81. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl (2011) [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Jul 16];3(1):19. Available from: /pmc/articles/PMC4089693/

82. Keane WF, Eknoyan G, Willis K. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 16];33(5):1004–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10213663/

83. (PDF) Markers of renal function tests [Internet]. [cited 2022 Jul 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230612323_Markers_of_renal_function_tests

84. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. Adv Clin Chem [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 16];68:57–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858868/

85. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Jul 16];120(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22890468/

86. Pasala S, Carmody JB. How to use… serum creatinine, cystatin C and GFR. Arch Dis Child Educ Pract Ed [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jul 16];102(1):37–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647862/

87. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med [Internet]. 2012 Jul 5 [cited 2022 Jul 16];367(1):20–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762315/

88. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 16];65(4):1416–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15086483/

89. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 16];36(1):29–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10873868/

90. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Jul 16];25(10):3283–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350927/

91. Bolboacă SD. Medical Diagnostic Tests: A Review of Test Anatomy, Phases, and Statistical Treatment of Data. Comput Math Methods Med [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 16];2019. Available from: /pmc/articles/PMC6558629/

92. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. Am J Kidney Dis [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 16];47(1):174–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16377400/

93. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. Am J Kidney Dis [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Jul 16];41(2):269–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12552488/

94. Peters T, Peters T. All about albumin : biochemistry, genetics, and medical applications. All About Albumin. San Diego: Academic Press; 1996. 9–II p.

95. Bennhold H, Peters H, Roth E. Über einen Fall von kompletter Analbuminaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. 1954 [cited 2022 Jul 22];630–4. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-53819-3_139

96. Watkins S, Madison J, Galliano M, Minchiotti L, Putnam FW. Analbuminemia: three cases resulting from different point mutations in the albumin gene. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1994 Sep 9 [cited 2022 Jul 22];91(20):9417. Available from: /pmc/articles/PMC44823/?report=abstract

97. Influence of methodology on the detection and diagnosis of congenital analbuminemia - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 22]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9799768/

98. Baldo G, Fellin R, Manzatoa E, Baiocchi MR, Ongaro G, Baggio G, et al. Characterization of hyperlipidemia in two patients with analbuminemia. Clin Chim Acta [Internet]. 1983 Mar 14 [cited 2022 Jul 22];128(2–3):307–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6851139/

99. Yabu Y, Miyai K, Kobayashi A, Miki K, Doi K, Takamatsu J, et al. A new type of albumin with predominantly increased binding affinity for 3,3',5-triiodothyronine in a patient with Graves' disease. J Endocrinol Invest [Internet]. 1987 [cited 2022 Jul 23];10(2):163–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3584855/

100. Weiss RE, Sunthornthepvarakul T, Angkeow P, Marcus-Bagley D, Cox N, Alper CA, et al. Linkage of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia to the albumin gene in a large Amish kindred. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 23];80(1):116–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7829599/

101. "Unbound analog" radioimmunoassays for free thyroxin measure the albumin-bound hormone fraction - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6861347/

102. Croxson MS, Palmer BN, Holdaway IM, Frengley PA, Evans MC. Detection of familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia. Br Med J (Clin Res Ed) [Internet]. 1985 Apr 13 [cited 2022 Jul 23];290(6475):1099–102. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3921123/

103. Krebs NF, Hambidge KM, Jacobs MA, Rasbach JO. The effects of a dietary zinc supplement during lactation on longitudinal changes in maternal zinc status and milk zinc concentrations. Am J Clin Nutr [Internet]. 1985 [cited 2022 Jul 23];41(3):560–70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3976555/

104. Tubek S, Grzanka P, Tubek I. Role of zinc in hemostasis: a review. Biol Trace Elem Res [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 Jul 23];121(1):1–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968515/

105. Ferrari IV, Patrizio P. ARTICLE Development and Validation Molecular Docking Analysis of Human serum albumin (HSA). [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://doi.org/10.1101/2021.07.09.451789

106. Mutlu E, Keshavarzian A, Mutlu G. Hyperalbuminemia and elevated transaminases associated with high-protein diet. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Jul 23];41(6):759–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16716979/

107. Tinklenberg RL, Murphy SD, Mochel JP, Seo YJ, Mahaffey AL, Yan Y, et al. Evaluation of dose-response effects of short-term oral prednisone administration on clinicopathologic and hemodynamic variables in healthy dogs. Am J Vet Res [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Jul 23];81(4):317–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228253/

108. Lowe AD, Campbell KL, Barger A, Schaeffer DJ, Borst L. Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. Vet Rec [Internet]. 2008 Jun 14 [cited 2022 Jul 23];162(24):777–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18552328/

109. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg [Internet]. 2003 Mar [cited 2022 Jul 23];237(3):319–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12616115/

110. Moshage HJ, Janssen JAM, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. J Clin Invest [Internet]. 1987 [cited 2022 Jul 23];79(6):1635–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3584463/

111. All About Albumin - 1st Edition [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://www.elsevier.com/books/all-about-albumin/peters-jr/978-0-12-552110-9

112. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. Metabolism [Internet]. 1994 [cited 2022 Jul 23];43(6):697–705. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7515458/

113. Feo PD, Gaisano MG, Haymond MW. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. J Clin Invest [Internet]. 1991 [cited 2022 Jul 23];88(3):833–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1909352/

114. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. J Clin Invest [Internet]. 1990 [cited 2022 Jul 23];85(1):248–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2295699/

115. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet [Internet]. 1985 Apr 6 [cited 2022 Jul 23];1(8432):781–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2858667/

116. Proteinuria in adults: a diagnostic approach - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11011862/

117. Rossi P, Covarelli P, Cirocchi R, Goracci G, Bartoletti MC, Fabbri C, et al. Intestinal lymphangiectasia in adults. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 23];3(2):171–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364842/

118. 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 [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2022 Sep 25];323(16):1574–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250385/

119. Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ. Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. Kidney Int. 1999 Sep 1;56(3):1058–63.

120. Yazar S, Solmaz İ, Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkeziİç Hastalıkları Kliniği Kayapınar S, Araç S, Sami Kalın B, Faruk Alakuş Ö, et al. COVİD-19 Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesine Kabul ve Mortaliteyi Öngörmede Biyokimyasal Belirteçlerin Önemi Var Mı? Are Biochemical Markers Important in Predicting Intensive Care Unit Admission and Mortality in COVID-19 Patients? Van Tıp Derg. 2021;28(3):428–33.

121. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Kidney Med. 2021 Jan 1;3(1):83-98.e1.

122. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. Kidney360. 2020 Jul 30;1(7):614–22.

123. Joannidis M, Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as a Risk Factor for Acute Kidney Injury. 2011 [cited 2022 Oct 19];233–41. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-18081-1_20

124. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. J Clin Epidemiol. 1997 Jun;50(6):693–703.

125. Oster HS, Dolev Y, Kehat O, Weis-Meilik A, Mittelman M. Serum Hypoalbuminemia Is a Long-Term Prognostic Marker in Medical Hospitalized Patients, Irrespective of the Underlying Disease. Journal of Clinical Medicine 2022, Vol 11, Page 1207 [Internet]. 2022 Feb 23 [cited 2022 Oct 19];11(5):1207. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/5/1207/htm

126. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: A meta-analysis of observational clinical studies. Intensive Care Med [Internet]. 2010 Jun 2 [cited 2022 Nov 5];36(10):1657–65. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-010-1928-z

127. Hansrivijit P, Yarlagadda K, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ghahramani N. Hypoalbuminemia is associated with increased risk of acute kidney injury in hospitalized patients: A meta-analysis. J Crit Care. 2021 Feb 1;61:96–102.

128. Doç Y, Uyanik A, Yöneticisi T, Keleş M, Dal Y, Tezi U. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI.

129. Candido de AlmeidaID D, do Carmo Pinho Franco M, Rettori Pardo dos Santos D, Colella Santos M, Soucin Maltoni I, Mascotte F, et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. 2021; Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251048

130. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Feb 1;76(2):428–55.

131. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020 Jul 1;98(1):209–18.

132. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.

133. 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 [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Sep 25];395(10223):507–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/

134. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 26];180(10):1345–55. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2768601

135. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl (2011) [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 25];2(1):1–138. Available from: https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injur

136. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 25];8(5):475–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/

137. 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 [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2022 Sep 25];323(16):1574–81. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365

138. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. medRxiv [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2022 Sep 25];2020.02.18.20023242. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1

139. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021 Mar 1;41:110–9.