



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN COVID-19
HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI RİSK
FAKTÖRLERİ, İNSİDANSI VE MORTALİTE
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

Dr. Gizem KAHRAMAN

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN COVID-19
HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI RİSK
FAKTÖRLERİ, İNSİDANSI VE MORTALİTE
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

Dr. Gizem KAHRAMAN

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan COVID-19 Hastalarında Akut Böbrek Hasarı Risk Faktörleri, İnsidansı ve Mortalite Oranlarının Belirlenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 27.04.2022 tarihinde İ05-257-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gizem KAHRAMAN

Tarih: 21.10.2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan COVID-19 Hastalarında Akut Böbrek Hasarı Risk Faktörleri, İnsidansı ve Mortalite Oranlarının Belirlenmesi

Yazar Gizem Kahraman

Gönderim Tarihi: 05-Eki-2022 04:10PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1917288695

Dosya adı: TEZ-Gizem.docx (1.58M)

Kelime sayısı: 17270

Karakter sayısı: 121890

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan COVID-19 Hastalarında Akut
Böbrek Hasarı Risk Faktörleri, İnsidansı ve Mortalite
Oranlarının Belirlenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Gizem KAHRAMAN	Sınav tarihi: 21 / 10 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı:
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
PROF. DR. NESLİHAN ALKIŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. D.

Jüri Üyesi
PROF. DR. MUSTAFA KEMAL BAYAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. D.

Jüri Üyesi
DOÇ. DR. ÇİĞDEM YILDIRIM GÜÇLÜ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. D.

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca edindiğim bilgi ve becerilere katkılarından ötürü başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Neslihan ALKIŞ olmak üzere tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve uzman olup giden sevgili kıdemlilerime,

Uzmanlık tezimin hayata geçmesi sürecinde bilgisini, ilgisini ve sabrını benden esirgemeyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, mesleki olarak büyük saygı duyduğum ve kendisini örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR'a,

Umutsuzluk ve bıkkınlık içinde savrulurken tez çalışmamı başlatmam için beni yüreklendiren ve bana itici güç olan Doç. Dr. Özlem CAN'a,

Ansızın ve teklifsiz gelen teknik desteği ile veri toplama sürecimi daha hızlı ve konforlu hale getiren Uzm. Dr. Aykut AKINCI'ya,

Zorlu asistanlık sürecinde birlikte ağlayıp birlikte güldüğüm, asistanlığıma dair güzel anılarımın mimarı olan başta eşkıdemlerim ve hayatın akışında yeterince takdir edemediğim pırıl pırıl çömezlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Ekip olmaktan ve omuz omuza çalışmaktan mutluluk duyduğum anestezi tekniker, teknisyen, hemşire ve personel arkadaşlarıma, reanimasyon nöbetlerini çekilir kılan reanimasyon hemşire ve personel ekibine,

Uzun yıllardır iyi ve kötü günümde yanıbaşımdaya yer alan, zorda kaldığım, bunaldığım her an bana destek olan ve nefes alacak alan yaratan, benim için arkadaştan öte aile haline gelen çok değerli dostlarıma,

Beni yetiştirip bu günlere getiren, hayatım boyunca kararlarımın arkasında duran, tüm başarılarımda sonsuz emeği olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Zorlu asistanlık sürecimin sıkıntılarını benimle birlikte yaşayan, desteği ve sevgisiyle bu süreci atlatmama yardım eden hayat arkadaşım Fatih Ahmet KAHRAMAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gizem KAHRAMAN

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi

1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. COVID-19 Epidemiyolojisi	6
4.2. SARS-CoV-2 Virolojisi	6
4.3. COVID-19 Bulaş Yolları ve Viral Yük	8
4.4. SARS-CoV-2 Konak Hücre İnvazyonu ve COVID-19 Patogenezi	9
4.5. COVID-19 Klinik Özellikleri	11
4.6. COVID-19’da Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme	14
4.7. COVID-19 ve Sistem Komplikasyonları	16
4.7.1. Solunum Sistemi Komplikasyonları	16
4.7.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları	17
4.7.3. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları	19
4.7.4. Hematolojik ve İmmünolojik Komplikasyonlar	20
4.7.5. Nörolojik Sistem Komplikasyonları	21
4.7.6. Endokrinolojik Komplikasyonlar	22
4.8. COVID-19 ve Akut Böbrek Hasarı	22
4.8.1. SARS-CoV-2’nin Böbrek Proksimal Tübül Hücrelerine Doğrudan Virülansı	24
4.8.2. Anjiyotensin II Yolunun Aşırı Aktivasyonu	26
4.8.3. Düzensiz Bağışıklık ve İnflamatuar Yanıtlar	27
4.8.4. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Hiperkoagülasyon	30
4.8.5. Prerenal Azotemi, Hemodinamik Faktörler ve Akciğer-Böbrek Etkileşimleri	32

4.8.6. Rabdomiyoliz	32
4.8.7. Nefrotoksinler	33
4.9. COVID-19 Tedavisi	33
4.9.1. Oksijen ve Solunum Desteği	34
4.9.2. Antiviral Tedavi: Remdesivir, Favipiravir, Molnupiravir, Nirmatrelvir-Ritonavir	34
4.9.3. Kortikosteroidler	35
4.9.4. Yardımcı İmmünodülatörler: Baricitinib, Tosilizumab, Anakinra	35
4.9.5. Venöz Tromboembolizm Profilaksisi	36
4.10. COVID-19’da ABH Yönetimi	36
5. GEREÇ ve YÖNTEM	40
5.1. Hasta Seçimi	40
5.2. Akut Böbrek Hasarının Belirlenmesi	40
5.3. İncelenen Veriler	41
5.4. İstatistiksel Analiz	42
6. BULGULAR	43
7. TARTIŞMA	50
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	56
9. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ACKR 2	: Atipik kemokin reseptörü 2
APACHE	: Acute physiologic and chronic health evaluation scoring system (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
aPTT	: Aktive parsiyel trombin zamanı
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCL-2	: C-C motifli kemokin ligandı 2
CCL-14	: C-C motifli kemokin ligandı 14
COVAN	: COVID-19 ile ilişkili nefropati
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
CRP	: C-reaktif protein
CXCL-10	: CXC motifli kemokin ligandı 10
dAMP	: Deoksiadenozin 5'-monofosfat
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz 4
DiC	: Disseminated intravascular coagulation (Yaygın damar içi pıhtılaşma)
DM	: Diyabetes mellitus
DVT	: Derin ven trombozu
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
HT	: Hipertansiyon
IFN-α	: İnterferon α
IFN-β	: İnterferon β
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-12	: İnterlökin-12
IL-120	: İnterlökin-120
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney disease: improving global outcomes
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Sendromu)
MIS-A	: Erişkinde multisistemik inflamatuvar sendrom
MIS-C	: Çocukta multisistemik inflamatuvar sendrom
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
PCR Testi	: Polimeraz zincir reaksiyonu testi
PT	: Protrombin zamanı
RRT	: Renal replasman tedavisi
RT-PCR	: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Ciddi akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2)
ssRNA+	: Tek zincirli pozitif sarmallı RNA
SVO	: Serebrovasküler olay
TMPRSS2	: Transmembran serin proteaz 2
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör α
VOC	: Variant of concern (endişe verici varyant)
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. SARS-CoV-2 yapısı	7
Şekil 4.2. SARS-CoV-2'nin alveol hücrelerinde viral replikasyonu.....	11
Şekil 4.3. COVID-19'da ABH ile ilişkili çeşitli patofizyolojik mekanizmalar	23
Şekil 4.4. SARS-CoV-2'nin böbrek hasarı üzerindeki doğrudan etkileri	25
Şekil 4.5. SARS-CoV-2 ve ACE2 aşağı düzenlenmesi	27
Şekil 4.6. COVID-19 ABH'nın evre bazlı yönetimi	38
Şekil 6.1. Taburculuk ve mortalitenin yaş ve ek hastalıklarla ilişkisi	45
Şekil 6.2. Taburculuk ve mortalitenin cinsiyet ve yaş ile ilişkisi	45



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1.	Endişe verici SARS-CoV-2 varyantları.....	8
Tablo 4.2.	COVID-19'un klinik spektrumu.....	12
Tablo 4.3.	Şiddetli COVID-19 ile ilişkili temel tıbbi durumlar.....	13
Tablo 4.4.	COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili laboratuvar bulguları.....	15
Tablo 4.5.	COVID-19 ile ilişkili ABH'na katkıda bulunabilecek faktörler	23
Tablo 4.6.	COVID-19'da ABH için potansiyel yönetim stratejileri.....	37
Tablo 4.7.	COVID-19 ABH'lı hastalar için RRT modalite seçenekleri	38
Tablo 4.8.	ABH'lı COVID-19 hastalarında RRT kullanımı için öneriler	39
Tablo 5.1.	KDIGO 2012 rehberine göre ABH evrelemesi	40
Tablo 5.2.	Charlson Komorbidite İndeksi	41
Tablo 6.1.	Tüm hastaların genel özellikleri	43
Tablo 6.2.	Hastaların ABH gelişimi	46
Tablo 6.3.	Hastaların ABH gelişimleri ve evrelerine göre genel özellikleri	48
Tablo 6.4.	ABH olan ve olmayan grubun tedavi ve mortalitelerinin karşılaştırılması	49

1. TÜRKÇE ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan COVID-19 Hastalarında Akut Böbrek Hasarı Risk Faktörleri, İnsidansı ve Mortalite Oranlarının Belirlenmesi

Amaç: COVID-19 milyonlarca insanı etkilemiş, çok sayıda yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışına ve ölüme neden olmuştur. SARS-CoV-2'nin ana hedefi solunum sistemi olmasına rağmen, bazı hastalarda birçok sistemi etkileyerek multiorgan yetmezliğine neden olabildiği gözlenmiştir. Akut böbrek hasarı (ABH) insidansı kritik hastalığı olan ve YBÜ'de izlenen COVID-19 hastalarında yüksektir. Çalışmamızda COVID-19 ile ilişkili ABH insidansını, risk faktörlerini ve mortaliteye etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de 01.01.2021- 01.01.2022 tarihleri arasında izlenen 238 COVID-19 hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar renal hasar düzeyine göre (ABH olan ve olmayan) iki gruba ayrıldı. ABH olanlar, KDIGO kriterlerine göre evrelendirildi (Evre 1-2-3). Hastaların demografik verileri, yandaş hastalıkları, Charlson komorbidite indeksleri, APACHE II skorları, aşı bilgileri, laboratuvar sonuçları, uygulanan tedaviler ve mortaliteleri kaydedildi. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların (n:238) 105'i (%44) kadın, 133'ü (%55) erkek cinsiyette ve hastaların yaşının 67 ± 16 yıl olduğu belirlendi. YBÜ'de 110'unun (%46,2) hayatını kaybettiği ve bu hastalarda yandaş hastalık oranı ($p < 0,001$) ve yaş ortalamasının ($p < 0,05$) daha yüksek olduğu belirlendi. Hastaların 32'sinde evre 1 (%13,4), 25'inde evre 2 (%10,5), 73'ünde evre 3 ABH (%30,7) geliştiği gözlemlendi. YBÜ'ne yatış sırasında 13 hasta (%5,5) ABH'a sahipti. ABH gelişiminin semptomun 11 ve yatışın 3. gününde olduğu gözlemlendi. Hastaların 43'üne ortalama 4 gün boyunca RRT uygulandı (7'sine CRRT, 23'üne aralıklı RRT, 13'üne aralıklı RRT ve CRRT). ABH olmayanlara göre ABH olanlarda yaş ortalaması, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı oranının yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Evre 2 ve 3 ABH olanlarda CCI ve evre 3 olanlarda APACHE II skorlarının yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). En düşük lenfosit sayısının evre 2 ve 3'de düşük, en yüksek d-dimer düzeyinin evre 3'de yüksek ($p:0,002$), en yüksek ferritin, kabul ve en yüksek IL-6 düzeylerinin evre 3 ABH'da yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). En yüksek fibrinojen düzeylerinin Evre 2 ABH'da ABH olmayan ve evre 1 ABH olanlara göre yüksek ($p:0,006$), evre 2 ve 3 ABH'da en yüksek CRP ($p < 0,001$), kabul ($p < 0,001$) ve en yüksek prokalsitonin ($p < 0,001$) düzeylerinin yüksek olduğu belirlendi. ABH olanlarda FiO_2 düzeyleri, İMV ile izlem süresi, diüretik ve inotrop-vazopressör

gereksiniminin yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). YBÜ yatışı sırasında, 28 günlük ve 3 aylık mortalite oranlarının ABH şiddetiyle arttığı saptandı. Evre 2 ve 3 ABH olan grupların mortalitesinin, ABH olmayan ve evre 1 ABH olan gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). ABH olanlarda YBÜ yatış süresinin, ABH olmayanlardan uzun olduğu saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: YBÜ’de izlenen COVID-19 hastalarında ABH gelişimi yatış süresini ve mortaliteyi arttırır. Çalışmamızda ABH gelişimi ile ilgili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Tanımlanan risk faktörleri ABH’ın öngörülmesi, erken tanı ve tedavisinde yönlendirici olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, akut böbrek hasarı, yoğun bakım ünitesi, risk faktörleri, insidans



2. ABSTRACT

Determination of Acute Kidney Injury Risk Factors, Incidence and Mortality Rates in COVID-19 Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit

Aim: COVID-19 has affected millions of people, causing many intensive care unit (ICU) hospitalizations and deaths. Although the main target of SARS-CoV-2 is the respiratory system, it has been observed that it can cause multiorgan failure in some patients by affecting many systems. The incidence of acute kidney injury (AKI) is high in critically ill COVID-19 patients followed in the ICU. In our study, we aimed to determine the incidence of AKI associated with COVID-19, its risk factors and its effect on mortality.

Materials and Methods: The data of 238 COVID-19 patients followed up in Ankara University İbni Sina Hospital Anesthesiology and Reanimation ICU between 01.01.2021 and 01.01.2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups according to the level of renal damage (with and without AKI). Those with AKI were staged according to the KDIGO criteria (Stage 1-2-3). Demographic data, comorbidities, Charlson comorbidity indexes, APACHE II scores, vaccination information, laboratory results, treatments and mortality of the patients were recorded. Obtained data were compared between groups.

Results: It was determined that 105 (44%) of the patients (n:238) were female, 133 (55%) were male, and the age of the patients was 67 ± 16 years. It was determined that 110 (46.2%) of them died in the ICU, and the rate of comorbidities ($p < 0.001$) and the mean age ($p < 0.05$) were higher in these patients. It was observed that 32 of the patients developed stage 1 (13.4%), 25 patients developed stage 2 (10.5%), and 73 patients developed stage 3 AKI (30.7%). At the time of admission to the ICU, 13 patients (5.5%) had AKI. It was observed that the development of AKI was on the 11th day of the symptom and the 3rd day of hospitalization. Forty-three patients received RRT for a median of 4 days (7 CRRT, 23 intermittent RRT, 13 intermittent RRT and CRRT). It was determined that the mean age, hypertension, cardiovascular disease, and chronic kidney disease rates were higher in those with AKI compared to those without AKI ($p < 0.001$). It was observed that CCI in stage 2 and 3 AKI patients and APACHE II scores in stage 3 patients were higher ($p < 0.001$). It was determined that the lowest lymphocyte count was low in stages 2 and 3, the highest d-dimer level was high in stage 3 ($p = 0.002$), the highest ferritin, admission and highest IL-6 levels were high in stage 3 AKI ($p < 0.001$). The highest fibrinogen levels were higher in stage 2 AKI than in those without AKI and stage 1 AKI ($p = 0.006$), the highest CRP ($p < 0.001$), acceptance ($p < 0.001$) and highest procalcitonin in stage 2 and 3 AKI

($p < 0.001$) levels were determined to be high. It was determined that FiO₂ levels, follow-up time with IMV, diuretic and inotropic-vasopressor requirement were high in patients with AKI ($p < 0.001$). During ICU stay, 28-day and 3-month mortality rates were found to increase with the severity of AKI. It was observed that the mortality of the groups with stage 2 and 3 AKI was significantly higher than the groups without AKI and those with stage 1 AKI ($p < 0.001$). It was determined that the length of stay in ICU in patients with AKI was longer than those without AKI ($p < 0.001$).

Conclusion: The development of AKI increases the length of stay and mortality in COVID-19 patients followed in the ICU. In our study, many risk factors for the development of AKI were identified. Identified risk factors may guide the prediction, early diagnosis and treatment of AKI.

Key Words: COVID-19, acute kidney injury, intensive care unit, risk factors, incidence

3. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde bir dizi ciddi pnömoni olgusuna neden olan daha önce tanımlanmamış koronavirüs belirlenmiştir. Daha sonra SARS-CoV-2 adı verilen virüs hızla tüm dünyaya yayılmış, Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü virüsün neden olduğu hastalığa 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 adını vermiştir ve Mart 2020'de ise COVID-19 pandemisini ilan etmiştir (1).

COVID-19 hastalığı milyonlarca insanı etkilemiş, çok sayıda hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışına ve ölüme neden olmuştur (2, 3). Başlangıçta hastalığın ana hedefi solunum sistemi olarak düşünülmüş olmasına rağmen, kısa zamanda hastalarda kardiyovasküler, gastrointestinal ve üriner sistem başta olmak üzere birçok sistemi etkileyerek multiorgan yetmezliği tablosuna ilerleyebildiği gözlenmiştir (4).

COVID-19'un neden olduğu viral pnömoni ve solunum yetmezliğine, akut böbrek hasarı (ABH) sıklıkla eşlik etmektedir (5-9). ABH insidansı kritik hastalığı olan ve YBÜ'de izlenen COVID-19 hastalarında oldukça yüksektir (9, 10). Çalışmalar, ABH gelişen hastalarda yoğun bakım ünitesi mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (7, 8, 11). ABH, hastane mortalitesi ve hastanede kalış süresi için bağımsız risk faktörüdür (5, 9-13). YBÜ'de izlenen COVID-19 hastalarında renal replasman tedavisi gerektiren ABH'nın sık gözlenmesi, sağlık giderlerini önemli oranda arttırmaktadır. Evre 3 ABH'da mortalite oranları %80'in üzerine çıkmaktadır(14). Bu nedenler, YBÜ'de izlenen COVID-19 hastalarında ABH gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışmasında, İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesine 01.01.2021-31.12.2021 tarihleri arasında yatışı yapılan ve taburculuk veya exitus ile tedavisi sonlanan COVID-19 hastalarının verilerini retrospektif olarak inceleyerek ABH gelişme sıklığı, ABH'nın mortalite üzerine etkisi ve ABH gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. COVID-19 Epidemiyolojisi

COVID-19, SARS-CoV-2'un etkeni olduğu oldukça bulaşıcı hastalıktır. Hafif soğuk algınlığından ciddi ARDS'ye kadar değişen bir dizi solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (15). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkmış, ilk aylarda Tayland, Japonya, Güney Kore, Singapur'a, ardından Avrupa ve ABD'ye ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır. 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından olay pandemi olarak tanımlanmıştır (1).

DSÖ verilerine göre Temmuz 2022 bakımından dünya çapında 550 milyondan fazla olgu doğrulanmış, 6 milyondan fazla insan ise COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmiştir (3). Gerçek sayının çok daha fazla olduğu öngörülmektedir.

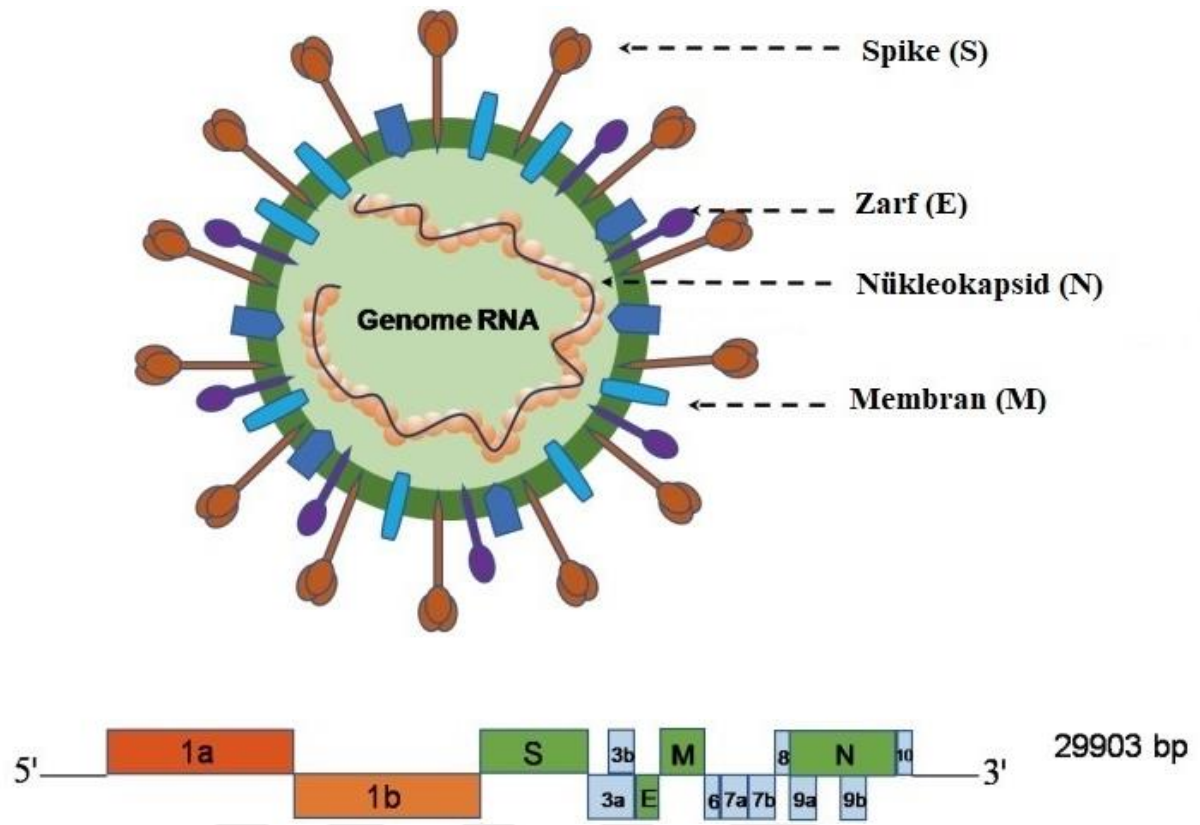
Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 15 milyondan fazla insan hastalığa yakalanmış, 100.000'e yakın insan hayatını kaybetmiştir (16).

4.2. SARS-CoV-2 Virolojisi

Koronavirüsler isimlerini yüzeylerindeki spike proteinleri nedeniyle oluşan, elektron mikroskopundaki taç benzeri görünümlerinden alan, orta büyüklükte, zarflı ve pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Bilinen en büyük viral RNA genomuna sahip bu aile, kuşlar ve memelileri enfekte etmelerine göre kendi içinde alfa, beta, gamma ve deltakoronavirüs olarak sınıflandırılmaktadır (17).

Alfakoronavirüs ve betakoronavirüsler insan koronavirüsleri olarak bilinirler. COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2, 2002'de Çin'de SARS (şiddetli akut solunum yolu sendromu) salgınına neden olan SARS-CoV ve 2012'de Orta Doğu ülkelerinde MERS (Orta Doğu solunum sendromu) salgınına neden olan MERS-CoV ile birlikte betakoronavirüs ailesine üyedir (18-20). SARS-CoV-2 ile yarasa koronavirüslerinin RNA dizisi benzerliği nedeniyle COVID-19 salgınında yarasaların birincil kaynak olması olası görünmektedir ancak virüsün doğrudan yarasalardan mı yoksa bir ara konakçı aracılığıyla mı bulaştığı bilinmemektedir (21).

SARS-CoV-2 hücreye giriş için spike proteinini ile konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır. Hücresel serin proteaz TMPRSS2 de SARS-CoV-2'nin hücreye girişi için önemli görünmektedir (22).



Şekil 4.1. SARS-CoV-2 yapısı (23)

Spike (S), zar (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri olmak üzere dört yapısal proteinden oluşur. Spike proteininin S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimi bulunur. S1, konak hücredeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) tanıyan reseptör bağlama alanı içerir ve S2, altı sarmal demet ile hücre zarına viral zarf füzyonunu yönetir. M proteini de viral birleşmede yer alır. SARS-CoV-2 genomunun 5' ve 3' terminal dizileri. Gen sırası 5'-replikaz ORF1ab-S-zarf-zar(M)-N-3' şeklindedir.

Pandemi boyunca SARS-CoV-2 genomunda mutasyonlar meydana gelmiş ve yeni varyantlar ortaya çıkmıştır. Bu mutasyonlar sıklıkla S ve N proteinlerindedir (24) ve önemleri popülasyondaki yaygınlıkları ve klinik özellikleri ile belirlenir. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 epidemiyolojisinde bulaşıcılıkta artış, virülansta artış, klinik hastalık prezentasyonunda değişiklik, halk sağlığı ve sosyal önlemlerin veya mevcut aşı ve tedavi edicilerin etkinliğinde azalma ile sonuçlanan varyantları endişe verici varyantlar (variants of concern: VOC) olarak tanımlamış ve bunları isimlendirmiştir (25). Güncel varyantlar ve özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Endişe verici SARS-CoV-2 varyantları (25, 26)

<i>Varyant Adı</i>	<i>Tanımlandığı Yer / Tarih</i>	<i>Özellik</i>
Alfa (B.1.1.7)	Birleşik Krallık Eylül 2020	Delta varyantından önce baskın varyant Yüksek hastalık şiddeti
Beta (B.1.351)	Güney Afrika Mayıs 2020	Küresel olarak yaygınlığı az
Gama (S.1)	Brezilya Kasım 2020	Artmış bulaştırıcılık
Delta (B.1.617.2)	Hindistan Ekim 2020	Bir dönem dünyada en yaygın varyant Alfadan yüksek bulaş, ciddi hastalık, Yüksek hastaneye yatışla ilişkili
Omicron (B.1.1.529)	Güney Afrika Kasım 2021	Günümüzde dünyada en yaygın varyant* Olgu sayısında hızlı artış Artmış bulaştırıcılık ve nötralize edici antikorlara karşı azalmış duyarlılık

*Tezin yazıldığı Ağustos 2022 döneminden bahsedilmektedir.

4.3. COVID-19 Bulaş Yolları ve Viral Yük

Zoonotik bir kaynaktan edinildiği bilinmekle birlikte COVID-19 tipik olarak öksürme veya konuşma yoluyla havaya saçılan solunum partiküllerinin solunması veya mukozayla doğrudan teması yoluyla insandan insana bulaşır. Bulaş esas olarak iki metreden yakın uzaklıkta bulunan solunum partikülleri yoluyla gerçekleşir. Ancak deneysel çalışmalarda aerosol haline gelen damlacıkların iki metreden uzağa gidebileceği öne sürülmüştür (27). Ayrıca ağız, göz, burun gibi organların kontamine yüzeylerle teması ile de bulaş gerçekleşebilir. COVID-19 hastasıyla 10 dakikadan uzun süre iki metreden daha yakın uzaklıkta bulunmak yüksek riskli temas olarak kabul edilmektedir.

SARS-CoV-2 kan, idrar, dışkı, oküler sekresyon, semen gibi solunum yoluyla ilgili olmayan örneklerde de belirlenmiştir (28-31). Solunum yolu örneklerinde artık virüs gösterilemezken bile dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sının saptanabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (28). Ancak bu bulguların bulaştaki rolü belirsizdir. SARS-CoV-2 RNA'sının kanda gösterilmesi kan transfüzyonu ile bulaşın olası olduğunu düşündürmektedir ancak bu olasılık çok düşük görünmektedir. Bununla birlikte, günümüze kadar MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir.

Enfeksiyonu taşıyan kişinin SARS-CoV-2'yi bulaştırma riski ve bulaştırabileceği aralık hastalığın şiddetine ve varyanta göre değişiklik göstermektedir. Hastalığın kuluçka süresi 1-14 gün arasında değişebilmesine rağmen, sıklıkla 3-7 gün arasındadır. Üst solunum yolundan alınan örneklerden viral RNA yoğunluğu ölçen çalışmalar, hastalığın en bulaştırıcı döneminin semptom başlangıcından 1 gün öncesiyle semptom başlangıcından sonra hastalığın ilk günleri

olduğunu düşündürmektedir (32-34). Çin’de bulaşma çiftleri arasında yapılan bir modelleme çalışması bulaşıcılığın semptom başlangıcının birinci ve ikinci gününde pik yaptığını ve yedi gün içinde azaldığını göstermiştir (35).

Viral yük ve hastalık şiddeti üzerine yapılan çalışmalara göre ağır hastalığı olan hastalarda viral yük hafif hastalığı olanlara göre anlamlı yüksektir, bununla birlikte üst solunum yolu örneklerinden farklı olarak alt solunum yolu tutulumu olan ağır hastalarda, alt solunum yolu örneklerinde en yüksek viral saçılım semptom başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra meydana gelmektedir. Bu nedenle, viral yükü yüksek ağır hastalarda bulaştırıcılığın daha yüksek ve bulaştırıcılık süresinin daha uzun olabileceği düşünülmektedir. Bulaştırıcılıkta semptom başlangıcı kriter olarak alınmasına rağmen, tamamen asemptomatik denekler, semptomatik deneklerle benzer viral yüklere sahip olabilir (32). Bu, asemptomatik bireylerin olası enfeksiyon kaynakları olabileceği anlamına gelir.

Varyantlar arasında da bulaştırıcılık açısından farklılıklar bulunur. Gamma varyantı alfa ile benzer bulaşıcılığa sahipken, beta varyantının daha az bulaşıcı olduğu, delta varyantının alfadan 2 kat daha bulaşıcı olduğu, omicron varyantının ise alfadan 2 kat deltadan 4 kat daha bulaşıcı olduğu belirlenmiştir (36).

Tüm bu bilgiler ışığında, SARS-CoV-2’yi bulaştırma riskinin semptomların gelişmesinden önce başladığı, hastalık seyrinin başında en yüksek olduğu, sonrasında azaldığı, 10 günlük hastalıktan sonra özellikle ciddi olmayan hastalıkta ve bağışıklığı yeterli olan hastalarda bulaşın olası olmadığı kabul edilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı’nın güncel COVID-19 rehberine göre semptomatik hafif olgularda izolasyon süresi semptom başlangıcından itibaren 7 gündür ve izolasyon süresinin sonunda PCR testi yapılmasına gerek yoktur. Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda ise izolasyon süresi semptom başlangıcından itibaren 14 gündür, ancak en az 3 gündür semptomu olmayan hastalar en erken semptom başlangıcının 10. gününde olmak üzere PCR verebilir ve sonuç negatif olduğunda izolasyonları sonlanır (37).

4.4. SARS-CoV-2 Konak Hücre İnvazyonu ve COVID-19 Patogenezi

SARS-CoV2’nin neden olduğu pnömoninin patogenezi olası iki aşamada gerçekleşir. Birincisi virüsün viral replikasyonu özelliğinde, doğrudan virüs aracılı hücre hasarı, ikincisi ise viral klirensten sonra da devam edebilen, bağışıklık hücrelerinin alana toplanması özelliğinde lokal ve sistemik inflamatuvar yanıttır (38). Birinci aşamadaki hasarın boyutu ikinci aşamanın patogenezi belirler.

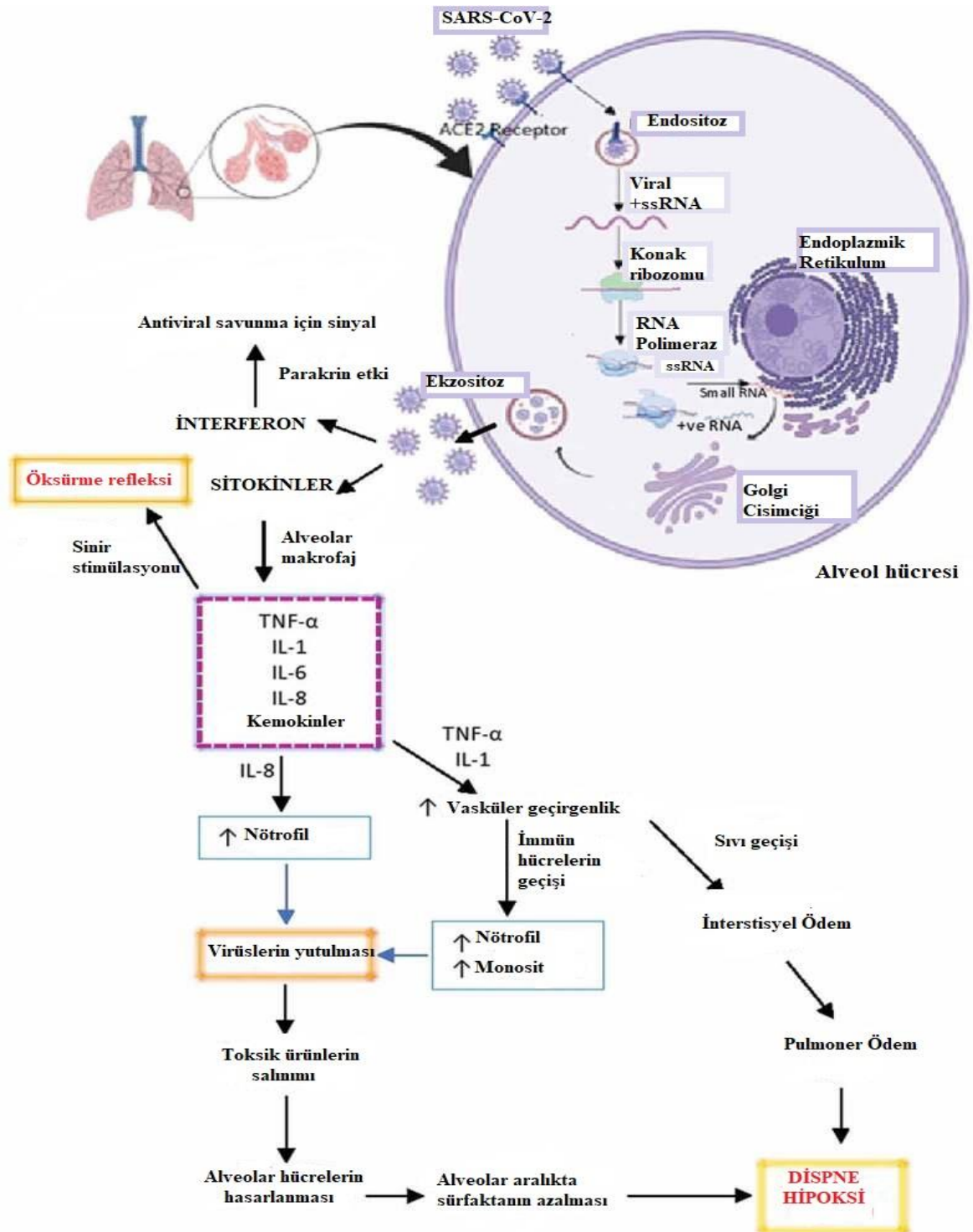
SARS-CoV-2 S glikoproteini ile konak hücrenin ACE2 reseptörüne bağlanır. ACE2'nin yüksek ekspresyonu tip II alveolar hücrelerde, özofagusta, ileumda, kolonda, böbrekte (proksimal kıvrımlı tübüller), miyokarda, mesanede (ürotelyal hücreler) ve ayrıca yakın zamanda ağız mukozasında tanımlanmıştır. Bağlanmanın ardından konak hücre proteazları (TMPRSS2 ve furin) S glikoproteini üzerinde proteolitik süreç başlatır, S glikoproteininde konformasyonel değişiklik indüklenir ve virus endositoz veya membran füzyonu yoluyla hücre içine alınır (39). Coronavirüsler, konakçı ribozomlarına bağlanarak sitoplazmada proteinlerini ve yeni genomlarını doğrudan üretebildikleri RNA genomuna sahiptir (40). Konakçı ribozomları, viral RNA'yı RNA polimeraz proteinlerine çevirir. RNA polimeraz daha sonra tek zincirli negatif sarmallı RNA'yı (ssRNA-) oluşturmak için pozitif sarmalı tekrar değerlendirir. ssRNA- dizileri daha sonra ek ssRNA+ dizileri yapmak için RNA polimeraz tarafından şablon olarak kullanılır. Küçük RNA dizileri, virüsün yapısal bileşenlerini yapmak için endoplazmik retikulumda konakçı ribozomları tarafından değerlendirilir. Yapısal bileşenler daha sonra endoplazmik retikulumdan golgi aygıtına aktarılır. Golgi aygıtı içinde, ssRNA+ genomları, yeni virion parçacıkları oluşturmak için nükleokapsidlerde paketlenir. Virüsler daha sonra salgı vezikülleri yoluyla ekzositoz ile konakçı hücreden salınır (41).

Solunum aerosollerini yoluyla alınan SARS-CoV-2 öncelikle nazal epitel hücrelerini enfekte eder, iletken havayollarındaki siliyer hücrelerin enfeksiyonu ile birlikte viral replikasyon gerçekleşir ve virüs yayılmaya başlar. Bu aşama birkaç gün sürer ve aşamada oluşan bağışıklık yanıtı sınırlıdır. Enfekte kişi düşük viral yüke sahip olmasına rağmen oldukça bulaştırıcıdır ve virüs, nazal sürüntü testi ile belirlenebilir.

Virüsün nazal epitelden iletici havayolları ile üst solunum yollarına iletilmesi gerçekleştikten sonra hastalık ateş, halsizlik ve kuru öksürük semptomları ile kendini gösterir. Bu faz sırasında, virüsle enfekte hücrelerden CXC motifli kemokin ligandı 10'un (CXCL-10) ve interferonların salınmasını içeren daha büyük bağışıklık yanıtı olur (42). Genellikle oluşan bağışıklık yanıtı enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için yeterli olduğu için, hastaların çoğu bu aşamanın ötesine geçmez.

Tüm enfekte hastaların yaklaşık beşte birinde enfeksiyon alt solunum yollarına ilerler ve ciddi semptomlar geliştirir. Virüs tip 2 alveolar epitel hücrelerine yayılır, virüs yüklü pnömositler interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 ve IL-12), TNF- α , IFN- α ve IFN- β gibi birçok sitokin ve inflamatuvar madde salgılar (43). Bu "sitokin fırtınası" nötrofiller, CD4 yardımcı T hücreleri ve daha sonra akciğer dokusunda CD8 sitotoksik T hücreleri için kemotraktan görevi yaparlar. Bu hücreler virüsle etkileşimleri sırasında yoğun inflamasyon ve akciğer hasarına da neden olurlar. Sekestre inflamatuvar hücrelerin neden olduğu kalıcı hasar ve

tip 1 ve tip 2 pnömositlerin kaybına yol açan viral replikasyon nedeniyle ARDS ile sonuçlanan yaygın alveolar hasar oluşur.



Şekil 4.2. SARS-CoV-2'nin alveol hücrelerinde viral replikasyonu (39)

4.5. COVID-19 Klinik Özellikleri

Hastalığın klinik özellikleri bireysel olarak ciddi farklılık göstermekte ve asemptomatik enfeksiyondan kritik hastalığa kadar değişebilmektedir (Tablo4.2).

Tablo 4.2. COVID-19'un klinik spektrumu (41, 44)

Hastalığın Şiddeti	Özellikler
Asemptomatik Enfeksiyon	Klinik semptom yok Pozitif nazal sürüntü testi Normal göğüs röntgeni
Hafif Hastalık	Ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, halsizlik, vücut ağrısı, bulantı-kusma, ishal gibi bulgular var Dispne ve anormal göğüs görüntülemesi yok
Orta Derecede Hastalık	Hipoksemi olmaksızın pnömoni bulguları (Sürekli ateş, öksürük gibi) Klinik veya görüntülemede alt solunum yolu tutulumu kanıtlanmış ancak oda havasında $SpO_2 \geq 94$
Şiddetli Hastalık	Hipokseminin eşlik ettiği pnömoni Oda havasında $SpO_2 < 94$ veya $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg, Solunum hızı >30 /dk veya akciğer infiltratları $>50\%$
Kritik Hastalık	Pnömoniye eşlik eden ARDS, şok, pıhtılaşma bozuklukları, ensefalopati, kalp yetmezliği, ABH

Asemptomatik enfeksiyonlar üzerine birçok çalışma yapılmıştır, ancak çalışmalarda sıklığı çok geniş aralıkta bildirildiği için, asemptomatik enfeksiyon oranları belirsizliğini korumaktadır. COVID-19 aşısı uygulamalarından önce yapılan sistematik inceleme bu oranı %33 olarak öngörmüştür (45). Yaklaşık 30 milyon erişkin ve çocuğu içeren meta-analiz ise asemptomatik enfeksiyon oranını %40,5 olarak belirtmiştir (46). Özellikle daha genç topluluklarda yapılan çalışmalar daha yüksek asemptomatik enfeksiyon oranı bildirmektedir (47-49).

Semptomatik enfeksiyonların çoğunu hafif enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Pandeminin ilk dönemlerinde Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin 44.500 hastayı içeren verilerine göre olguların %81'inin hafif hastalık, %14'ünün şiddetli hastalık, %5'inin kritik hastalık geçirdiği, genel ölüm oranının ise %2,3 olduğu bildirilmiştir (2).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin Mayıs 2020 sonuna kadar bildirilen 1,3 milyon olguyu içeren verilerine göre de hastaların %14'ünün hastaneye yatırıldığı, %2'sinin YBÜ gereksinimi olduğu ve %5'inin öldüğü belirlenmiştir (50). Şiddetli hastalık riski aşısı uygulamasına, yaşa, altta yatan yandan hastalıklara göre değişmektedir. Hastalık şiddeti varyantlardan da etkilenmektedir. Örneğin günümüzde yaygın varyant olan omicron daha hafif hastalıkla ilişkili görünmektedir (51-53). Şiddetli hastalık ile ilişkili temel tıbbi olaylar Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Şiddetli COVID-19 ile ilişkili temel tıbbi durumlar (54)

≥65 yaş
Aşı olmamış olmak
Astım
Kanser
Serebrovasküler hastalık
Kronik böbrek hastalığı
Kronik akciğer hastalığı (KOA, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi)
Kronik karaciğer hastalığı
Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus
Kalp hastalıkları (Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomyopatiler gibi)
Obezite (BMI ≥30 kg/m ²) ve fazla kilolu (BMI 25 ila 29 kg/m ²)
Sigara içmek (şimdiki ve eski)
Kistik fibrozis
Primer immün yetmezlikler
HIV
Nörolojik olaylar (demans)
Engellilik (Serebral palsy, konjenital malformasyonlar, tek başına bakım veya günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmalar, zihinsel ve gelişimsel engeller, öğrenme güçlükleri, medulla spinalis hasarlanmaları)
Ruh sağlığı bozuklukları
Orak hücre hastalığı veya talasemi
Solid organ veya kök hücre transplantasyonu
Kortikosteroidlerin veya diğer immünoşüpresif ilaçların kullanımı
Tüberküloz
Fiziksel hareketsizlik
Hamilelik
Altta yatan belirli koşullara sahip çocuklar (genetik, nörolojik veya metabolik olaylar, konjenital kalp hastalığı, obezite, diyabet, astım veya diğer kronik akciğer hastalığı, orak hücre hastalığı, immünoşüpresyon)
Madde kullanım bozuklukları

SARS-CoV-2 için kuluçka süresi 0-14 gündür, semptomlar genelde temastan sonra 4-5. günlerde meydana gelir, bu süre omicron için daha kısa olup ortalama 3 gündür (55, 56).

Semptomatik COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomlar arasında öksürük (%50), ateş (%43), miyalji (%36) ve baş ağrısı (%34) yer almaktadır (50). Bunlar dışında boğaz ağrısı, rinore, burun tıkanıklığı, hapşırık, nefes darlığı, göğüs ağrısı, ishal, bulantı/kusma, koku ve tat bozuklukları, yorgunluk, halsizlik gibi bir çok semptom tanımlanmıştır. Rinore, burun tıkanıklığı, hapşırık gibi hafif üst solunum yolu semptomları delta ve omicron varyantlarında

daha sık gözlenmektedir. Ateş, öksürük, dispne ve görüntülemelerde bilateral infiltratlarla karakterize pnömoni hastalığın en sık görülen ciddi belirtisidir (57, 58). Bazı semptomlar (özellikle koku veya tat bozuklukları) COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olmasına rağmen, COVID-19'u güvenilir olarak ayırt edebilecek özellikli semptom bulunmamaktadır.

4.6. COVID-19'da Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme

COVID-19 tanısında genellikle nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve SARS-CoV-2 RNA'sını belirlemeye yardımcı olan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılır. Dünyada çeşitli RT-PCR testleri kullanılmaktadır; farklı testler, SARS-CoV-2 genomunun farklı bölgelerini belirler. NAAT'ler genellikle laboratuvarlarda gerçekleştirilir. Bakım noktasında gerçekleştirilebilen hızlı RT-PCR testleri de bulunmaktadır ve standart laboratuvara dayalı NAAT ile karşılaştırılabilir verim gösteriyor gibi görünmektedir.

NAAT'ler dışında COVID-19 enfeksiyonunun doğrulanmasında viral proteinlerin saptanmasına dayanan antijen testleri de kullanılmaktadır. Antijen testleri NAAT'a göre daha erişilebilir, uygun ve az maliyetlidir ve daha kısa sürede sonuç alınmasına sahiptir. Bu nedenle, evde ve bakım ünitelerinde test için NAAT'den daha yaygın olarak kullanılırlar. Ancak antijen testi duyarlılığı NAAT'a göre daha azdır ve semptomlar veya yakın geçmişte karşılaşma için yapılan negatif antijen testlerinin genellikle ek testlerle doğrulanması gerekmektedir.

Serolojik testler kandaki SARS-CoV-2 antikorlarını belirler ve daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş hastaların yanı sıra 3-4 haftadır semptomu bulunan enfeksiyona sahip hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Serolojik testlerin enfeksiyonun ilk birkaç günü ile birkaç haftası arasında reaktif olma olasılığı daha az olduğu için, akut olaylarda tanı için yararları sınırlıdır.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarına rutin laboratuvar testlerin yapılması gereklidir. COVID-19 hastalarında yaygın gözlenen laboratuvar anormallikleri arasında lenfopeni, aminotransaminaz, laktat dehidrojenaz düzeylerinin yükselmesi, inflamatuvar belirteçlerde artış (örneğin, ferritin ve C-reaktif protein) ve pıhtılaşma testlerindeki bozukluklar yer alır. Nötrofil sayısı değişiklik göstermesine rağmen, lenfopeni özellikle yaygındır. Başvuru sırasında, pnömoni birçok hasta normal serum prokalsitonin düzeylerine sahiptir; bununla birlikte, YBÜ gereksinimi olan hastalarda artma olasılığı yüksektir. D-dimer düzeyleri artışı ve ciddi lenfopeni gibi birçok laboratuvar bulgusu kritik hastalık prognoz kötüleşmesi veya mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. COVID-19’da kötü prognoz ile ilişkili laboratuvar bulguları (59)

Laboratuvar Parametresi	Sınır Değer
D-dimer	>1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
C-Reaktif Protein (CRP)	>100 mg/L (normal aralık: <8.0 mg/L)
Laktat Dehidrogenaz (LDH)	>245 ünite/L (normal aralık: 110 ila 210 ünite/L)
Troponin	>2× normalin üst sınırı (normal aralık: 0 ila 14 ng/L)
Ferritin	>500 µg/L (normal aralık: kadınlarda 10 ila 200 µg/L; erkeklerde 30 ila 300 µg/L)
Kreatinin Fosfokinaz	>2× normalin üst sınırı (normal aralık: 40 ila 150 ünite/L)
Lenfosit Sayısı	<800/µL (≥21 yaş için normal aralık: 1000 ila 4800/ µL)

COVID-19 hastalarında tanı konulmasında (özellikle semptomatik olup tanı testleri negatif sonuçlanan hastalarda), hastalık şiddetini ve olası komplikasyonların değerlendirilmesinde, göğüs radyografisi ve bilgisayarlı tomografisi en sık uygulanan görüntüleme yöntemleridir. Göğüs radyografileri erken dönemde ve hafif hastalıkta normal olabilir. Yaygın anormal radyografi bulguları, bilateral, periferik ve alt akciğer bölgelerinde konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir.

Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlıdır. Bazı göğüs BT bulguları COVID-19'un özelliği olmasına rağmen, hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen dışlamaz. Göğüs BT'si en yaygın olarak viral pnömoni ile tutarlı olan konsolidatif anormallikler olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonu gösterir. COVID-19'lu 2700'den fazla hastanın göğüs BT'sini değerlendiren çalışmada, en sık gözlenen bulguların, buzlu cam opasiteleri (%83), karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasiteleri (%58), bitişik plevral kalınlaşma (%52), interlobüler septal kalınlaşma (%48) ve hava bronkogramları (%46) olduğu belirlenmiştir. Daha az yaygın olan diğer bulgular arasında kaldırım deseni görüntüsü (üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opasifikasyonları), bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopati yer almıştır (60). Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, göğüs BT'si de semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabilir ve anormalliklerin hastalık seyri boyunca gelişmesi daha olasıdır. Bununla birlikte, göğüs BT anormallikleri hastalarda semptomların gelişmesinden ve üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından önce de tanımlanmıştır.

COVID-19 şüphesi olan hastalarda, diğer görüntüleme araçları olası olmadığında akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için akciğer ultrasonografisi kullanımı tanımlanmıştır. Belgelenmiş COVID-19'lu hastalarda akciğer ultrasonu bulguları plevral hattın kalınlaşması ve kesilmesi, çok odaklı ayırık veya birleşik olarak plevranın altında görünen B çizgileri, yamalı, şeritli ve nodüler konsolidasyonlar ve konsolidasyonlarda hava bronkogram işaretleridir.

Ultrason, COVID-19 tanısı için göreceli olarak duyarlı görünmesine rağmen, bazı çalışmalar özgüllüğün az olduğunu belirlemiştir. Beş çalışmanın sistematik incelemesinde, havuzlanmış duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 86 ve % 55 olarak gözlenmiştir (61).

4.7. COVID-19 ve Sistem Komplikasyonları

4.7.1. Solunum Sistemi Komplikasyonları

COVID-19'un pulmoner tutulumu belirti vermeyen hafif pnömoniden ağır ARDS'ye kadar değişebilmektedir (62). ARDS COVID-19'un en sık gözlenen ciddi komplikasyonudur ve eşlik eden multiorgan yetmezliği ile birlikte COVID-19 hastalarında en yaygın mortalite nedenidir. Hastanede yatan 138 hastanın incelendiği çalışmaya göre ARDS gelişme oranı %20 ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi gelişme oranı % 12,3 olarak saptanmıştır (58). Güncel çalışmalar hastanede yatan COVID-19 hastalarının %12-24'ünde invaziv mekanik ventilasyon gerektiren ARDS geliştiğini göstermektedir (63, 64). ARDS sonucunda ortaya çıkan hipoksi ve invaziv mekanik ventilasyon uygulamaları sekonder enfeksiyon, pnömotoraks gibi diğer pulmoner ve sistem komplikasyonlarının riskini de arttırmaktadır.

Protrombotik pıhtılaşma anormalliklerine neden olduğu bilinen COVID-19'un önemli pulmoner komplikasyonlarından birisi de pulmoner embolidir. Hastaneye yatış sırasında BT pulmoner anjiyografi ile değerlendirilen 106 hastayı içeren çalışmada hastaların kabul sırasında %14,2'sinde pulmoner emboli olduğu, doğrudan YBÜ'ne kabul edilen hastalarda bu oranın %20'ye arttığı gözlenmiştir (65). COVID-19 hastalarını (3342 hasta) içeren sistematik derlemede (27 çalışma), pulmoner emboli ve DVT'nin insidanslarının sırasıyla %16,5 ve %14,8 olduğu, pulmoner emboli oranının YBÜ'ne kabul edilen hastalarda %24,7'ye arttığı, pulmoner emboli saptanan hastaların %50'sine DVT eşlik etmediği ve yüksek d-dimer düzeylerinin pulmoner emboli için yüksek duyarlılık ve düşük özgüllük gösterdiği belirtilmiştir (66). Rutin BT pulmoner anjiyografi ile değerlendirmeyi içeren çalışmalarda gözlenen oranlar klinik uygulamada pulmoner embolinin gözden kaçabileceğini düşündürmektedir. Klinik ve laboratuvar şüphe olduğunda hastalar arteriyel fazda anjiyografik inceleme ile değerlendirilmelidir.

COVID-19'un önemli pulmoner komplikasyonları arasında pnömotoraks ve pnömomediastinum da yer almaktadır ve insidansı %0,66 ile %2,01 arasında değişmektedir (67, 68). ARDS gelişen hastalarda oran %10'a, invaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda %24'e, invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda %56'ya kadar yükselmektedir (68). Çok merkezli olgu serisinde (71 hasta), COVID-19 ile hastaneye başvuran

hastaların %1'inde pnömotoraks geliştiği, önceden akciğer hastalığı olmayan ve mekanik ventilasyon uygulanmayanlarda da gerçekleşebildiği, hastaların üçte ikisinin hayatta kaldığı, ileri yaş (70 yaş üstü) ve pnömotoraks gelişimi sonrası kan gazında asidozun belirlenmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (69).

Sekonder enfeksiyon gelişmesi, COVID-19'un önemli komplikasyonudur. COVID-19 hastalarında bakteriyel süperenfeksiyon oranının irdelendiği sistematik derlemede (118 çalışma), süperenfeksiyon oranının %20 ve *Acinetobacter* spp en sık süperenfekte eden patojen olduğu belirtilmiştir (70). Bununla birlikte, bu hasta topluluğunda süperenfeksiyon oranını %16, kritik hastalarda daha sık gözlendiği, en sık organizma olarak Epstein-Barr virüsünü *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Hemophilus influenza* ve invaziv pulmoner aspergillozun izlediği ve sekonder enfeksiyonların yüksek mortalite ile ilişkili olduğu 22 çalışmayı içeren meta-analizde belirtilmiştir (71).

COVID-19'un iyileşme döneminde ortaya çıkan ve olası önemi ve etkileri gelecekte daha iyi anlaşılacak olan geç komplikasyonu pulmoner fibrozistir. COVID-19 geçiren 62 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %33,9'unda fibrotik değişiklikler olduğu gözlenmiştir (72). Solunum fonksiyon testlerinde bozulma ile birlikte kalıcı ve farklı fibrotik tomografik değişikliklerle ortaya çıkan hastalığın prevalansı, patofizyolojisi ve yönetimi tam olarak anlaşılamamıştır. Fibrotik pulmoner lezyonlarla ilişkili mekanizmalar arasında, ACE2 reseptörü, epitelyal ve endotelyal alana inflamatuvar hücrelerin geçişi, aktivasyonu ve göçü ile sitokin fırtınası yer alır. Reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve akciğer koruyucu olmayan mekanik ventilasyon, COVID-19 sonrası pulmoner fibroz için diğer potansiyel uyarıcılardır. İleri yaş, erkek, sigara kullanımı, kronik alkolizmi, yandaş hastalıkları, hastalık sırasında dispnesi, hastane ve YBÜ yatışı, yüksek akım oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ARDS gelişen hastalar, bunlara ek olarak daha yüksek CRP, IL-6, LDH, D-dimer düzeyleri olan hastalar bu tür lezyonlar için daha yüksek riske sahiptir (73).

4.7.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

COVID-19 hastalarında geniş kardiyak komplikasyon spektrumu bulunmaktadır. Bazı hastalarda semptomatik kardiyak hastalık gözlenirken, bazı hastalarda semptom gözlenmeyen kardiyak test anormallikleri (kardiyak troponin yükselmesi, kardiyak görüntüleme anomalileri, asemptomatik aritmiler gibi) bulunur. Kardiyovasküler komplikasyonlar arasında hipertansiyon, miyokard hasarı, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kardiyak aritmiler, akut koroner sendrom, kardiyak arrest, arteriyel ve venöz tromboemboliler yer alır. Bunların olası mekanizmaları hipoksik hasar, stres kardiyomiyopatisi, kardiyak mikrovasküler fonksiyon

bozukluğu, vaskülit, endotelit, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, hiperkoagülabilité ve koroner arter hastalığının neden olduğu iskemik hasardır (74).

Kardiyomiyosit ölümü olarak tanımlanan ve troponin yüksekliği ile saptanan miyokard hasarı COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda sıklıkla gözlenmiştir ve insidansının %12 olduğu belirtilmiştir (75). Miyokard hasarını belirlemek için kabul edilen genel belirteç kardiyak troponin yüksekliği olmasına rağmen, hasarlanma nedenleri arasında ayırım yapmaz.

Çalışmalar miyokard hasarı belirteçlerinin ve kan basınçlarının YBÜ’de izlenen hastalarda YBÜ’de izlenmeyenlere göre belirgin olarak yüksek ve kardiyovasküler komplikasyonların hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastanede yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının %31,2’sinde hipertansiyon olduğu, 138 hastanın klinik özelliklerini inceleyen çalışmada saptanmıştır (58).

Klinik olarak şüphelenilen miyokardit tanısıyla uyumlu çok sayıda COVID-19 olgusu bildirilmiştir, ancak histolojik olarak doğrulanmış birkaç olgu bulunmaktadır (76, 77). COVID-19 hastalarında stres (takotsubo) kardiyomiyopatisi bildiren olgular da bulunmaktadır (78). Stres kardiyomiyopatisi ileri yaş, kadın cinsiyet ve yüksek mortalite-morbidite ile ilişkili görünmektedir (79).

COVID-19 hastalarında atrial fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi, atriyoventriküler blok, sinüs arresti gibi aritmiler gözlenmektedir. Paroksizmal atrial fibrilasyon, hafif hastalık geçirenlere göre şiddetli hastalık geçiren hastalarda en yaygın gözlenen aritmidir (80).

COVID-19 hastalarında aterosklerotik plak rüptürü veya prokoagülan ve protrombotik süreç sonucu oluşan trombüsler nedeniyle tip 1 ve hipoksi, hipotansiyon gibi sekonder nedenlerle tip 2 miyokard infarktüsü olan olgular bildirilmiştir (81, 82). Hastanede yatan hastalarda ani kardiyak arrest olgu sunumları da bulunmaktadır (83). Pandemi döneminde hastane dışı kardiyak arrestlerde de artış yaşanmıştır. Hastane dışı kardiyak arrestlerde pandemi öncesi döneme göre Fransa’da %52, İtalya’da %60 oranında artış olduğu gözlenmiştir (83, 84). Güncel veriler asemptomatik ve hafif hastalık geçiren hastalarda da kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkabildiğini düşündürmektedir.

Önceden bilinen kalp yetmezliği olan hastalarda COVID-19’a bağlı akut dekompanseasyon gözlenebilir, aynı zamanda kalp yetmezliği öyküsü hastaneden uzun yatış ve mekanik ventilasyon gereksiniminde artışla da ilişkilidir (85). Bununla birlikte, bilinen kalp yetmezliği olmayan hastalarda yatıştan sonra kalp yetmezliği gelişebildiği, hastaların bir bölümünün kalp yetmezliğine bağlı hayatını kaybettiği, yaşayanların büyük çoğunluğunun

sonraki hayatına kalp yetmezliği ile devam ettiği ve bunların bir bölümünün öncesinde kardiyovasküler hastalık için risk faktörü taşımadıkları gösterilmiştir (86-88). COVID-19 hastalarında ARDS'ye bağlı akut cor pulmonale ve pulmoner emboliye bağlı sağ kalp yetmezlikleri de tanımlanmıştır (89-91). Tüm kardiyak komplikasyonların sonucu olarak COVID-19 hastalarında kardiyojenik şok da gözlenmektedir ve nedene bağlı olarak oldukça mortal veya stres kardiyomiyopatisinde olduğu gibi birkaç gün içinde hızlı düzelme olabilmektedir.

Kardiyovasküler komplikasyonlar tromboembolik olayları da içermektedir. COVID-19'da derin ven trombozu, pulmoner emboli, iskemik SVO, ekstremitte iskemisi ve amputasyonunu da içeren arteriyel ve venöz trombotik olaylar bildirilmiştir (92-94). Tanımlanan tromboembolik olaylar önceden risk faktörü bulunmayan 50 yaş altı hastalarda da gerçekleşebilmektedir.

4.7.3. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Özellikle yatarak tedavi gören şiddetli ve kritik COVID-19 hastaları gastrointestinal komplikasyonlar açısından ciddi risk altındadır. ARDS gelişen COVID-19 hastalarında gastrointestinal komplikasyon gelişme sıklığı %74 olarak bildirilmiştir (95). Gastrointestinal komplikasyonlar hepatik transaminaz yüksekliği, akut kolesistit, akut pankreatit, ileus ve mezenter iskemi olarak özetlenebilir.

COVID-19 hastalarında transaminaz yüksekliği sıktır. Kapsamlı bir meta-analize göre karaciğer hasarı prevalansı %19'dur. Bu oran ciddi hastalığı olan hastalarda anlamlı olarak artmaktadır (96). Karaciğer hasarını meydana getiren mekanizma belirsizdir ve olası çok faktörlüdür. Patofizyolojisine ilişkin teoriler hepatositlerin ACE2 aracılı doğrudan viral enfeksiyonu, kritik hastalık olması (hipoksi ve hipotansiyona bağlı iskemik hepatit), immün aracılı hasarlanma ve ilaç hepatotoksitesini içermektedir (97).

Akut kolesistit de COVID-19'da gözlenen gastrointestinal komplikasyondur. Çalışmalar pandemi sırasında özellikle yaşlı hasta grubunda akut kolesistit ve gangrenöz kolesistit olgularında artış olduğunu göstermektedir (98). COVID-19 hastalarında bildirilen akalkülöz kolesistit olguları da bulunmaktadır (99).

COVID-19 hastalarında %17 oranında amilaz ve lipaz yüksekliği olduğu belirtilmiştir. Bunların büyük çoğunluğu klinik pankreatit bulguları göstermemesine rağmen cerrahi girişim gerektiren nekrotizan pankreatite ilerleyebilen olgular da bulunmaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ACE2 reseptörünün pankreasta fazla oranda eksprese edilmesi nedeniyle direkt viral hasara bağlı veya sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (97, 100).

Akut mezenter iskemisi nadir görülmekle birlikte COVID-19'un en ciddi ve mortal gastrointestinal komplikasyonudur. Olası mekanizması inflamasyon ve hiperkoagülasyona bağlı mezenterik damarların trombozu, göreceli dehidratasyon, kortikosteroidlerin yan etkileri ve özellikle YBÜ'de izlenen kritik hastalarda hipoksi, hipotansiyon ve vazopressör kullanımına bağlı dolaşım bozukluklarını içermektedir. Erken tanı sağlandığında, bağırsak iskemisi potansiyel olarak geri dönüşümlüdür ve konservatif olarak tedavi edilebilir. YBÜ'de izlenen entübe ve sedatif alan hastalarda semptomların gözden kaçması olasıdır. YBÜ'de beklenmedik vazopressör gereksiniminde artış, laktat artışı, metabolik asidoz, abdominal distansiyon ve yeni gelişen beslenme intoleransı olduğunda hasta geciktirilmeden mezenter iskemisi açısından değerlendirilmelidir.

4.7.4. Hematolojik ve İmmünolojik Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında en sık gözlenen hematolojik değişiklik hücre sayımındaki değişikliklerdir. Hematolojik anormallikleri sıklıkla lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, nötrofili, trombositoz, hemoglobin azalması, koagülopati gibi olaylar oluşturmaktadır (101). Hastaneye başvuru sırasında hastaların %83,2'sinde lenfopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni olduğu belirtilmiştir. Lenfopeni, en sık gözlenen anormalliktir ve ciddi olguların %96'sında ve şiddetli olmayanların %80'inde bulunmaktadır. Medyan hemoglobin düzeyi de ağır olgularda ağır olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ancak genellikle anemi önemli değildir. Ayrıca, trombositopeninin ciddi olgularda (%57,7) şiddetli olmayanlara (%31,6) göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (102). Bunlardan özellikle lenfopeni daha ciddi sonuçlarla ve ARDS ile ilişkilidir. Ciddi lenfopeninin ($<0,6 \times 10^9 / L$) YBÜ'de destekleyici bakım ve erken kabul için göstergelerden birisi olduğu öne sürülmüştür (103). Lenfopeninin olası mekanizmasını virüsün ve hücre zarı lizisinin doğrudan sitotoksik etkisine bağlı lenfosit tükenmesini içermektedir. Bu nedenle viral replikasyon hakkında bilgi veren parametre olarak değerlendirilebilir. Düzelmekte olan lenfopeninin klinik iyileşme ile ilişkili bulunması da teoriyi desteklemektedir. Nötrofilinin, hastalığın bakteriyel süperenfeksiyonla komplike olmasına sekonder ve mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (104). COVID-19 hastalarında genellikle trombositopeni gözlenmesine rağmen, trombositoz da gözlenebilir. Trombosit sayıları çok yüksek hastaların da kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Koagülasyon testlerinde bozulma özellikle ciddi COVID-19 hastalarında yaygın bulgudur. Doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların %46,4'ü yüksek d-dimer ile başvurur ve bu bulgu ciddi enfeksiyonlarda (%59,6), ciddi olmayan enfeksiyonlara (%43,2) göre anlamlı düzeyde daha belirgindir (102). YBÜ'de olmayan hastalara göre, YBÜ'de

olanlarda d-dimer düzeylerinin yaklaşık üç kat daha fazla olduğu ve tüm hastaların %58'inde protrombin zamanının uzadığı belirtilmiştir (58).

COVID-19, d-dimer yükselmesinin yanı sıra yüksek aPTT ve PT gibi DIC ile benzer laboratuvar bulguları içerir ve özellikle kritik COVID-19 hastalarının Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH)'nin tanımladığı DIC kriterlerini karşılaması nadir değildir. Ancak klinik olarak sıklıkla kanama ile ilişkili olan DIC'nin aksine, COVID-19'da klinik sonuç tromboz yönündedir. Sağ kalan COVID-19 hastalarının sadece %0,6'sı DIC kriterlerini karşılar (≥5 puan), hayatını kaybeden hastaların %71,4'ü DIC kriterlerini karşılamıştır (105). YBÜ'de COVID-19 hastalarının koagülasyon parametreleri, von Willebrand faktörü (VWF) ve tromboelastografilerinin incelendiği çalışmada COVID-19 hastalarında hiperkoagülabilité olduğu gösterilmiştir (106).

COVID-19'un en yaygın immünolojik komplikasyonu sitokin fırtınasıdır. Sitokin fırtınası inatçı ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (ferritin, C-reaktif protein ve interlökinler gibi) ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan akut sistemik inflamatuvar reaksiyondur. Sitokin fırtınasında gözlenen laboratuvar bozuklukları kritik ve ölümcül hastalık ile ilişkilendirilmiştir (107, 108).

Oto-antikor aracılı bazı immünolojik komplikasyonlar da tanımlanmıştır. Semptom başlangıcından sonra 5-10. günler arasında Guillain-Barre sendromu ortaya çıkabilir (109). Çocuk hastalarda MIS-C adı verilen Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer klinik özelliklere sahip multisistemik inflamatuvar sendrom tanımlanmıştır (110). Aynı hastalık çok nadir gözlenmesine rağmen, MIS-A adıyla erişkinlerde de tanımlanmış ve belirgin olarak yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu (özellikle kardiyak) ile karakterize edilmiştir (111).

4.7.5. Nörolojik Sistem Komplikasyonları

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonların mekanizması enfeksiyona verilen sistemik yanıt, sistemik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan nörolojik hasar (hipoksi, organ yetmezliği, metabolik bozukluklar), renin-angiotensin sistemi fonksiyon bozukluğu, dolaşımdaki yüksek proinflamatuvar sitokin düzeyleri, paraenfeksiyöz ve postenfeksiyöz uyarıcılar ile sinir sistemine doğrudan yayılmasını içermektedir (112).

Ensefalopati kritik hastalarda yaygın nörolojik komplikasyondur. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında ensefalopati sıklığının %31,8 olduğu, erkek cinsiyet, ileri yaş ve yandaş hastalıkların olmasının riski arttırdığı belirtilmiştir (113).

Diğer nörolojik komplikasyonlar koku ve tat bozuklukları, kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisi, stroke, ataksi, nöbet, bilişsel fonksiyon bozuklukları, kalıcı baş ağrısı ve uyuşukluk gibi daha nadir olaylardır. Diğer sistem komplikasyonlarında olduğu gibi nörolojik komplikasyonlar da hastalık şiddeti ile ilişkilidir (114).

4.7.6. Endokrinolojik Komplikasyonlar

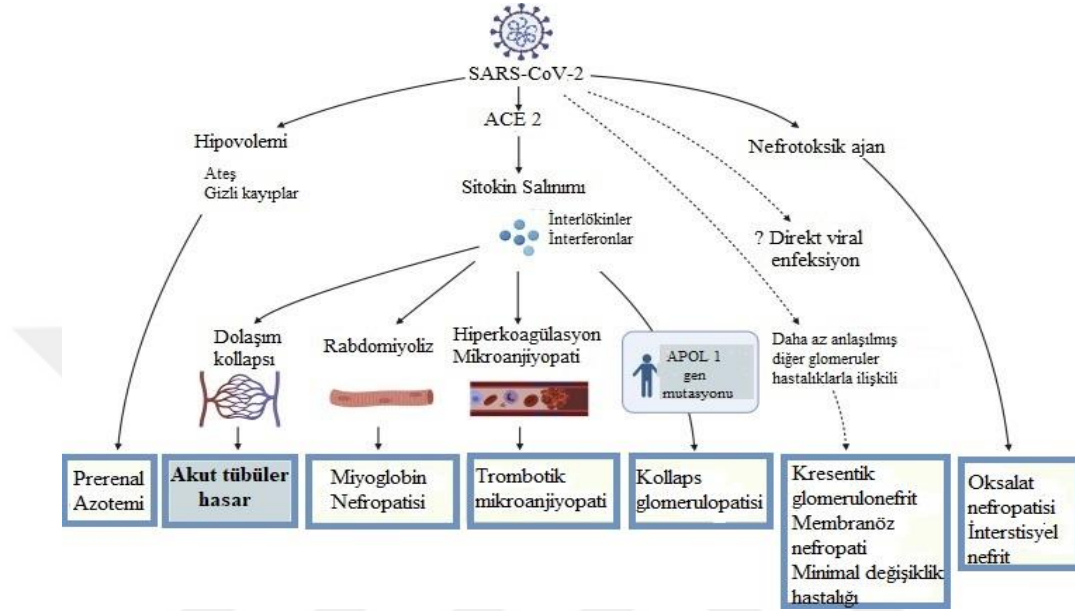
COVID-19'da en sık gözlenen endokrinolojik komplikasyon diyabetes mellitus (DM) ile ilgili olaylardır. Önceden diyabeti olan COVID-19 hastalarının hastaneye başvuru ardından klinik seyirleri genellikle daha karmaşık olur ve yüksek morbidite ve mortalite oranıyla sonuçlanır (115). Nedeni, hiperglisemik olaylar sırasında akciğerlerde ACE2 reseptörlerinin daha fazla ekspresyonu ile açıklanır (116). COVID-19 nedeniyle hastanede yatan DM hastalarında kan şekeri regülasyonu bozulması, insülin bağımlı olmayan hastaların insülin bağımlı olmaları yaygın olarak gözlenir. Ayrıca önceden bilinen diyabeti olmayan hastalar yeni DM tanısı alabilir. Bazı çalışmalar pankreas β -hücrelerinin SARS-CoV aracılı direkt hasarını akut diyabet gelişiminin arkasındaki mekanizma olarak öne sürmektedir (117). Kan şekeri regülasyonunda bozulmada akut hastalığa bağlı stress yanıt ve tedavide yaygın steroid kullanımı da yer almaktadır.

Steroid kullanımı ve YBÜ'de uzun yatışlara bağlı kritik hastalarda adrenal yetmezlik ve kemik mineral yoğunluğu kayıpları gözlenebilir. Erkeklerde serum testosteron düzeylerinde azalma ve infertilite riski, hipotalamo-hipofizer fonksiyon bozukluğu, diyabetes insipidus, hasta ötiroid sendromu ve subakut tiroidit diğer endokrinolojik komplikasyonlardır (118-120).

4.8. COVID-19 ve Akut Böbrek Hasarı

COVID-19'un oldukça yaygın en önemli komplikasyonlarından biri akut böbrek hasarıdır (ABH). Literatürde insidansı geniş aralıkta bildirilmiştir. COVID-19 hastalarını irdeleyen meta analizde, ABH insidansının %17 ve hastaların %5'inde renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi olduğu, ABH gelişen hastaların %77'sinde şiddetli hastalık bulunduğu ve %52'sinin hayatını kaybettiği belirtilmiştir (121). İleri yaş, siyah ırk, erkek cinsiyet, obezite, DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, düşük başlangıç tahmini glomerüler filtrasyon hızı, yüksek interlökin-6 düzeyi, mekanik ventilasyon ve vazopressör ilaç gereksinimi olması ABH için bağımsız risk faktörleridir (122-124). Hastanede yatan COVID-19 olan ve olmayan hastaları karşılaştıran çalışmada, ABH insidansı başka nedenlerle hastaneye yatırılan hastalara göre COVID-19 olanlarda daha yüksek olarak belirlenmiştir (% 31'e karşılık % 18). ABH için geleneksel risk faktörleri olan demografik değişkenler, yandaş hastalıklar, hipotansiyon sıklığı, nefrotoksik ilaçlar, vazopressörler ve mekanik ventilasyon uyarlanmış modele rağmen COVID-19'un daha yüksek ABH oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (125).

COVID-19'da ABH'nın patofizyolojisinin, lokal ve sistemik inflamatuvar ve immün yanıtları, endotel hasarı ve pıhtılaşma yollarının aktivasyonunu ve renin-anjiyotensin sistemini içerdiği düşünülmektedir. Virüsün renal tropizmi ile doğrudan viral enfeksiyonu da önerilmiştir, ancak tartışmalıdır. Mekanik ventilasyon, hipoksi, hipotansiyon, kalp debisi azalması ve nefrotoksik ajanlar gibi kritik hastalarda yaygın olan faktörler de ciddi etkilenen hastalarda böbrek hasarına ve/veya fonksiyonel azalmaya katkıda bulunabilir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. COVID-19'da ABH ile ilişkili çeşitli patofizyolojik mekanizmalar (126)

COVID-19 ile ilişkili ABH gelişiminde etkili patofizyolojik mekanizmalar ve katkıda bulunabilecek faktörler nefronun etkilenen bölümüne göre de sınıflandırılabilir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. COVID-19 ile ilişkili ABH'na katkıda bulunabilecek faktörler (127)

Akut tübüler hasar • Rejyonel inflamasyon • Doğrudan viral enfeksiyon • Renal kompartman sendromu • Hipoksemiye yol açan doku hipoksisi hipoperfüzyonu, hipotansiyon, hipovolemi ve kalp yetmezliği • Nefrotoksik kaynaklı (potansiyel olarak antibiyotik kullanımı ile ilişkili (vankomisin, aminoglikozitler, kolistin) veya antiviraller (remdesivir, ritonavir) • Rabdomiyoliz
Vasküler hasar • Endotelit • Mikrotrombüs • Trombotik mikroanjiyopati
Glomerüler hasar • Kollabe glomerulopati (potansiyel olarak interferon ile ilişkili podosit hasarı) • Glomerulonefrit
İnterstisyel hasar • Akut interstisyel nefrit; bağışıklık hücreleri tarafından infiltrasyon • İnterstisyel ödem

Güncel kanıtlar, COVID-19'lu hastalarda ABH olgularının büyük çoğunluğunun akut tübüler hasar ile ilgili olduğunu göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ABH olgularının %60'ından fazlasında gözlenen akut tübüler hasar, iskemik veya toksik etkenlere bağlanmıştır. COVID-19 ve eşlik eden ABH'li hastalarda böbrek biyopsi ve otopsisinin histopatolojik değerlendirilmelerinde en sık patolojik bulgunun akut tübüler hasar olduğu gösterilmiştir (128-132). Akut tübüler hasar inflamasyon, doğrudan viral enfeksiyon, hipoksemi, hipoperfüzyon, hipotansiyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, rabdomiyoliz, nefrotoksik ajan kullanımı gibi birçok nedenle ortaya çıkabilir.

COVID-19'lu bazı hastalarda kollabe glomerülopati gözlenmiş ve COVID-19 ile ilişkili nefropati (COVAN) olarak tanımlanmıştır ve çoğunlukla COVID-19'un ciddi olmayan solunum semptomları ve izole ABH olan veya glomerüler proteinüri ile başvuran hastalarda ortaya çıktığı görülmektedir. Kollabe glomerülopati, HIV parvovirüs B19, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları gibi diğer viral enfeksiyonlarda da bildirilmiştir. COVAN, yüksek riskli APOL1 genotipleriyle ilişkilidir ve çoğunlukla Siyahi hastalarda gözlenmiştir. Kollabe glomerülopatinin gerçek insidansı ve altta yatan diğer koşulların (hipertansiyon veya KBH) etkileriyle karşılaştırıldığında COVID-19 bağlamında böbrek hasarına katkısı bilinmemektedir. COVAN'ın kesin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, HIV ile ilişkili nefropati, otofaji ve mitokondriyal homeostazın bozulması yoluyla podosit hasarı ile ortak mekanizmaları içerebilir (133, 134).

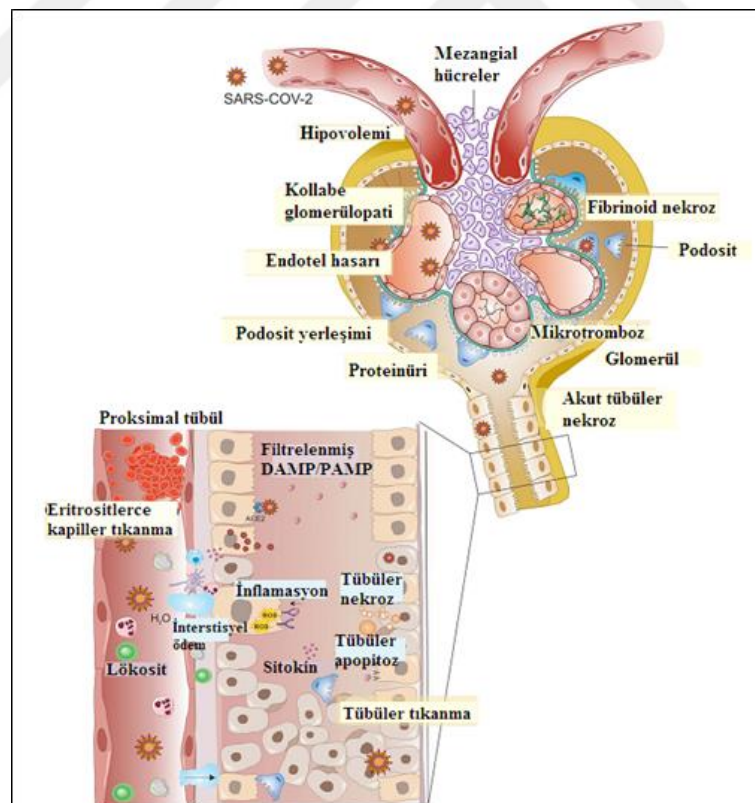
Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit, anti-glomerüler bazal membran antikor hastalığı ve IgA nefropatisi gibi COVID-19 ile ilişkili diğer glomerüler hastalıklara ilişkin olgu sunumları da bulunmaktadır (135, 136).

4.8.1. SARS-CoV-2'nin Böbrek Proksimal Tübül Hücrelerine Doğrudan Virülansı

Virüsün böbrek tübülleri üzerindeki doğrudan etkisinin, çeşitli bulgulara göre böbrek hasarını yansıttığı varsayılmaktadır. Birincisi, idrarda viral fragmanların olması koronavirüsün renal tübüllerle doğrudan etkileşimini veya tübüllerin virüse olası karşılaşmasını gösterir. İkincisi, ACE2'nin ekspresyon paterni proksimal tübüler hücrelerle sınırlıdır. ACE2 reseptörleri proksimal tübüler hücrede yüksek oranda eksprese edildiği için, SARS-CoV girişi bu reseptörlerin aktivasyonu ile desteklenir. Havayolu epitel hücrelerine göre, proksimal tübüller az düzeyde TMPRSS2 eksprese eder; bu nedenle proksimal tübüldeki diğer TMPRSS'lerin hazırlama sürecini düzenleyip düzenleyemediği belirsizdir. Böbrekteki distal tübüller, proksimal tübül yerine TMPRSS2'yi eksprese ederler ve SARS-CoV-2 S proteinini hazırlaması, hücresel membranın füzyonuna yol açan kalan S2 ünitesinin konformasyonel yeniden düzenlenmesine izin veren önemli adımdır. Daha sonra virüs hücreye girer, bileşenlerini serbest

RS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında farklı faktörler ABH ile sonuçlanabilir. Akut böbrek yetmezliği ve/veya böbreğin hemodinamiğinin bozulması COVID-19'da ABH'nin

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında farklı faktörler ABH ile sonuçlanabilir. Doğrudan viral hasar ve/veya böbreğin hemodinamiğinin bozulması COVID-19'da ABH'nı açıklayabilir.



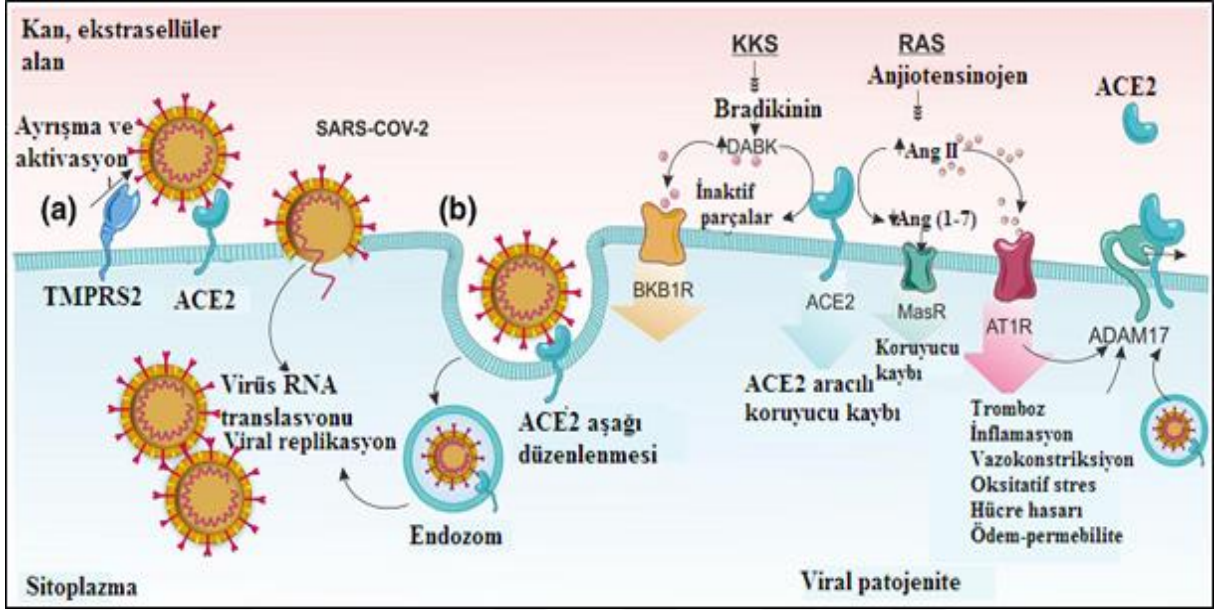
Virüsün böbrek tübüllerinde ve podositlerde direkt etkisi ile ABH görülmektedir. SARS-CoV-2'nin böbrek üzerindeki doğrudan etkisine, akut tübüler nekroza, Bowman kapsülünde protein sızıntısına, kollabe glomerülopatie ve mitokondriyal bozulmaya ACE2 yolu aracılık eder.

4.8.2. Anjiyotensin II Yolunun Aşırı Aktivasyonu

ACE2, SARS-CoV-2'nin hücrelere girişi için klasik reseptör olarak kabul edilmesine rağmen, bir çalışma, tübül epitel hücrelerinde SARS-CoV-2 için böbrek hasarı molekülü 1'i (KIM1; T hücresi immünoglobulin müsin alanı 1) alternatif reseptör olarak tanımlamıştır. Böbrek hücreleri ayrıca ACE2'yi proteolitik olarak parçalayan ve viral giriş için gerekli enzim olan transmembran proteaz serin 2'yi (TMPRSS2) eksprese eder. TMPRSS2, ekspresyonu distal tübüllerde en yüksek olmasına rağmen, böbreğin farklı kompartmanlarında birlikte lokalize olurken, ACE2 ağırlıklı olarak proksimal tübüllerde eksprese edilir.

ACE2, hücrelere SARS-CoV-2 girişine aracılık etmenin yanı sıra, renin-anjiyotensin sistemi içinde enzim olarak görev yapar ve anjiyotensin (1-7)'yi oluşturmak üzere terminal peptidi parçalayarak anjiyotensin II'yi metabolize eder. Anjiyotensin (1-7) genellikle endotel ve trombosit aktivasyonu, vazokonstriksiyon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını içeren anjiyotensin II'nin etkilerine karşı çıkar. SARS-CoV-2'nin insan ACE2'sine bağlanmasının ardından, ACE2'nin aşağı düzenlendiği ve anjiyotensin II düzeylerinin artmasına ve anjiyotensin (1-7) azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu öneri, endojen sACE2 gibi, SARS-CoV-2'ü bağlamak ve sekestre etmek için yalancı reseptör görevi görebilen rekombinant insan sACE2'sinin uygulanmasından sonra COVID-19'lu hastada anjiyotensin II'nin plazma düzeyinde gözlemlenen azalmayla uyumludur.

Böbrekte anjiyotensin II'den anjiyotensin (1-7) oluşumuna ağırlıklı olarak ACE2 aracılık etmesine rağmen, plazma ve akciğerlerde anjiyotensin (1-7) oluşumunun büyük oranda ACE2'den bağımsız olduğu bildirilmektedir. Dolaşımdaki sACE2 düzeyinin çok az olması, böbreği anjiyotensin II ve anjiyotensin 1-7 dengesine göre ACE2 aktivitesine daha duyarlı yapar. Anjiyotensin II ve anjiyotensin (1-7) arasındaki dengesizliğin endotel aktivasyonunda ve COVID-19 ilişkili ABH'da doğrudan rolü olup olmadığı günümüzde kuramsal olmaya devam ediyor. ACE2'deki polimorfizmler tanımlanmıştır, ancak bunların COVID-19'da ABH ile ilişkileri hakkında hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Bu polimorfizmlerin bazıları, tübül epitel hücrelerine SARS-COV-2 girişini arttırabilmesine rağmen, gelecekteki çalışmalar, bu genetik farklılıkların spesifik hasarlanma paternleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmalıdır (138).



Şekil 4.5. SARS-CoV-2 ve ACE2 aşağı düzenlenmesi (138).

Virüs kaynaklı ACE2 aşağı düzenlenmesi, anti-inflamatuar fonksiyonunu azaltabilir ve zararlı Ang II–AT1R eksenini ve bradikinin-BKB1R eksenini aktive edebilir. Bu olaylar viral patojeniteyi kötüleştirir ve organ hasarına yol açar. Viral enfeksiyon ve AT1R aktivasyonu, ACE2'nin ADAM17 tarafından çözünür forma ve vücut sıvılarına salınmasına yol açar. AT1R, anjiyotensin II reseptörü tip 1; BKB1R, DABK/bradikinin reseptörü B1; DABK, bradikinin [des-Arg973]; RAS, renin-anjiyotensin sistemi; KKS, kallikrein-kinin sistemi.

Güncel veriler, ACE2 ve anjiyotensin II arasındaki ilişkinin COVID-19'da böbrek hasarına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, düşük anjiyotensin II düzeyi kritik hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olabileceği için, bu etkileşim, hastalığın ciddiyetine ve şoka verilen adaptif yanıtı belirtme düzeyine bağlı olabilir. COVID-19'lu kritik hastalarda, düşük anjiyotensin II aktivitesinin göstergesi olan ABH ile plazma renin düzeylerindeki artış arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, pozitif geri bildirim döngüsü aracılığıyla renin salınımını indükleyen göreceli anjiyotensin II eksikliğinin sonucu olarak distrübitif şoku veya kalp cerrahisi gibi diğer kritik bakım ortamlarında da gözlenir. COVID-19 ve ARDS hastalarında daha hafif hastalığı olanlara göre daha düşük anjiyotensin II düzeylerinin olması, COVID-19'da benzer mekanizmanın olduğunu düşündürür (138).

COVID-19 hastalarında ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin kesilmesinin etkisi tartışılmıştır, ancak sonuçları etkilemiyor gibi görünmektedir (139).

4.8.3. Düzensiz Bağışıklık ve İnflamatuar Yanıtlar

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ardından doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yanıtlarında çeşitli değişiklikler olmaktadır. Yaşlanma ile meydana gelen doğuştan ve adaptif immünolojik

değişiklikleri tanımlayan immünozensans, organ fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde önemli yere sahip olabilen düşük dereceli inflamasyonun yanı sıra etkisiz T hücre yanıtları ve antikor üretimi ile belirtilir. Bu özellikler COVID-19'da bildirilmiştir ve yetersiz viral klirensin, sitokinlerin ve kemokinlerin artan salınımının, endotel hasarının ve pıhtılaşma ve kompleman kaskadlarının aktivasyonunun sonucu olarak yaşlı bireyler ve yandaş hastalıkları olan kişiler arasındaki daha yüksek mortaliteyi açıklayabilir. T hücrelerinin nekrozu veya apoptozu, T hücrelerinde azalmaya yol açan sitokin fırtınası ile uyarılabilir. Kontrolsüz inflamasyon, T hücresi tükenmesini uyararak viral klirens zarar verir. Böbrek makrofajları, virüs hedefleriyle iletişim kuran baskın hücreler oldukları ve fagosit ve kemokin sinyalleşmesini etkinleştirebildikleri için bağışıklık savunmasında önemli yere sahiptir (140).

Bağışıklık ve yerleşik böbrek hücreleri tarafından inflamatuvar aracılardan salınımının artması, COVID-19'lu hastalarda doku hasarının ana mekanizması olabilir. TNF ve FAS gibi inflamatuvar araçlar, renal endotel ve tübül epitel hücreleri tarafından eksprese edilen spesifik reseptörlerine bağlanarak doğrudan hasarlanmaya neden olabilir. Bu etkileşimler deneysel sepsis modellerinde gözlenmiştir ve sepsis ile ilişkili ABH'lı hastalarda plazma sitokin düzeylerinin belirlenmesiyle desteklenmektedir, ancak bunların COVID-19 ABH'daki yeri belirgin olarak gösterilememiştir.

Tip I interferon yanıtlarının viral replikasyonu baskılamada ve COVID-19 bağışıklık yanıtını düzenlemede önemli yer aldığını gösterilmiştir. Güncel kanıtlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun interferon salınımının baskılanmasına yol açabileceğini düşündürmektedir; interferon ile tedavi edilen hastalar, IL-6 ve C-reaktif protein düzeylerinde eş zamanlı azalma ile birlikte viral klirens iyileşmesi göstermiştir. Doğuştan tip I interferon bağışıklığı hasarı olan ve aşırı düşük serum IFN α düzeyleri (<1 pg/ml) olan hastaların, daha yüksek IFN α düzeyleri (1-60 pg/ml) olanlara göre daha ciddi COVID-19 riski altında olduğunu ve düşük interferon plazma düzeyinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkisiz blokajına olası otoimmün temeli düşündüren, tip I interferona yönelik otoantikorları olan COVID-19'lu bireylerin de olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, COVID-19'lu hastalar için tedavi edici interferon uygulamasının klinik denemelerine neden olmuştur. Bununla birlikte, interferonların glomerüler hasarın araçları olduğu göz önüne alındığında dikkatli olunması gerekir. IFN- α podosit kaybını arttırmak ve IFN- β , glomerüloskleroza uyarmak için hareket ederek, parietal epitel hücreleri ve podositler üzerinde farklı etkiler gösterir. Ayrıca, inflamasyonda meydana gelen proteinüri, sitokin salınımını ve tip I interferon sinyalinin aktivasyonu ardından podosit hasarına bağlanmıştır. APOL1 risk alelleri, interferon içeren süreç yoluyla glomerüler hasarı destekleyebilir (141).

COVID-19, lektin ve alternatif yollar aracılığıyla kompleman sistemini aktive eder. Kompleman sistemi, C3a ve C5a gibi anafilatoksinler üretir. Bu anafilatoksinler, spesifik reseptörlerine bağlanır ve kızarma, hipoksi, vazodilatasyon ve hipotansiyon gibi aşırı duyarlılığın ana semptomlarına yol açan histamin, lökotrienler ve prostaglandinleri uyarır. Viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtı, kompleman kaskadının aktivasyonunu içerir; bununla birlikte, kalıcı ve kontrolsüz aktivasyonu, doku hasarını indükleyen inflamatuvar süreçleri destekleyebilir (142).

C5b-9'un tübüller apikal fırça sınırındaki alternatif yol boyunca tübüler lümende birikmesi ile tübülointerstisyel hasarlara yol açar. Çözünebilir C5b-9 ve C5a'nın plazma düzeyleri, ciddi hastalığı olanlarda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Kompleman bileşenleri, inflamasyonu, pıhtılaşmayı ve endotel hasarı uyarmak için diğer faktörlerle birlikte hareket edebilir. COVID-19 hastalarında böbrek ve farklı organlarda kompleman kaskadı aktivasyonu gösterilmiştir. Renal arterlerde ve glomerüler kapillerde C3c ve C3d, tübülerde C3d ve peritübüler kapillerde, renal arteriyollerde ve tübüler bazal membranda membran atak kompleksi C5b-9 saptanmıştır. Glomerüllerde sadece hafif C5b-9 boyanması ile tübüler epitelyal hücreler ve damarlardaki kompleman birikintilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, peritübüler kapillerde ve renal arterlerde lektin ve klasik yolların aktivasyonunu gösterirken, alternatif yolun tübüler hasara aracılık etmede daha belirgin yeri olabilir. Kompleman aktivasyonunun COVID-19 ile ilişkili endotel fonksiyon bozukluğunda baskın yerinin olduğu görünmektedir. C5a, endotelyal hücreler üzerindeki reseptörü C5aR'ye doğrudan bağlanarak doku faktörünün (TF) yukarı düzenlenmesini ve trombomodulin kaybını indükleyebilir. Bu süreçler pıhtılaşmayı, P-selektinin ekzositozunu ve büyük von Willebrand faktör multimerlerinin oluşumunu indükleyerek trombosit adezyonu ve agregasyonunun artmasına neden olur. C5b-9 ayrıca endotel fonksiyon bozukluğuna, vasküler geçirgenlik artışına katkıda bulunur ve inflamasyon ve pıhtılaşmayı uyarır. Tübül epitel hücrelerinde C5a'nın C5aR'ye bağlanması, hücresel yaşlanma ile ilgili genlerin DNA metilasyonunu ve potansiyel olarak ABH kalıcılığını ve profibrotik süreçlerin aktivasyonu ile KBH'ye doğru ilerlemeyi destekler. Bu bulgular birlikte, COVID-19'un tromboinflamatuvar hastalık olarak kabul edilebileceğini ve kompleman kaskadı blokajının COVID ile ilişkili ABH'nı, çoklu organ yetmezliğini ve hastalık şiddetini sınırlamak için potansiyel tedavi edici seçenek olabileceğini düşündürmektedir. COVID-19'lu hemodiyaliz hastalarında, ciddi hastalık gelişmeden önce plazma C3a ve C5a düzeylerinin yüksek olduğunun saptanması, kompleman aktivasyonunun ciddi semptomlardan önce geldiğini düşündürmektedir. Kompleman aktivasyonu ve prokoagülasyon yolları birbirini uyarabilir (138).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan makrofaj T yardımcı 1 ($CD4^+$ ve $Th1$) hücrelerine viral antijen sunar ve $Th1$ hücrelerini daha fazla uyarmak için IL-12 salgılar. Aktive edilmiş $Th1$ hücreleri, antijene özgü antikorlar üretmek için B hücrelerini ve viral antijen içeren hedef hücreler için T öldürücü hücreleri ($CD8^+$ ve Tk) uyarır. $CD8^+$ T hücreleri antiviral etki gösterir ve sitotoksik etkilerini doğrudan veya sitokin üretimi ile indükler. T hücreleri, NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek proinflamatuvar sitokin üretimini uyarır. COVID-19 hastalarında sitokin ve kemokin yükselir. IL-21, IL-8, TNF- α , IL-6, IL-1 β , CCL-2, -3, -5 gibi kemokin ve sitokinlerin salgılanmasının ardından, sitokin fırtınası çoklu organ hasarından sorumlu olur. COVID-19 enfeksiyonu sırasında, $CD4^+$ ve $CD8^+$ hücrelerinin azalması ve sitokin artışı inflamasyona neden olur. IL-6, böbrek endotel hücrelerini gizli proinflamatuvar kemokinler/sitokinler için indükler ve böbrek vasküler geçirgenliğini indükleyerek mikrodolaşım fonksiyon bozukluğunda yer alır. Proinflamatuvar sitokinler kapiller sızıntı sendromunu ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonuçlanabilen tromboz üretimini indükleyebilir. Sitokinler makrofajları aktive edebildiği için, eritrofagositoz ve anemi gözlenir.

$CD68^+$ makrofajlarının tubulointerstisyum içine sızması, viral enfeksiyon tarafından indüklenir. Viral enfeksiyon, $CD56^+$ doğal öldürücü hücrelerin ve $CD4^+$ T hücrelerinin tübüler interstisyuma sızmasına ve tübüllere zarar veren proinflamatuvar sitokinlerinin salgılanmasına yol açar (124). Bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivitesi, enfekte böbreğe sızmalarından sonra fibrozis, apoptoz ve mikrovasküler değişiklikleri uyabilir. ABH'da kemokinlerin biyoyararlanımı da önemli yere sahiptir. CCL14 ve CCL2 gibi proinflamatuvar kemokinler, atipik kemokin reseptörü 2 (ACKR 2) ile etkileşim yoluyla ABH patogenezinde önemli yere sahiptir. Temizleyici reseptör olarak ACKR2, inflamatuvar kemokinlerine bağlanır ve onları sekestre ederken normal G-protein aracılı sinyal mesajlarını iletmez. ACKR2'nin ABH ardından lökosit infiltrasyonunu, inflamasyonu ve fibrotik dokunun yeniden şekillenmesini sınırladığı ve hastalığın ilerlemesini engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, ACKR2'nin böbrek hasarı ilerlemesini sınırlamadaki önleyici rolü ile ilgili olarak, ABH ile ilişkili renal inflamatuvar ve fibrotik hastalık için hedef olabilir (143).

4.8.4. Endotel Fonksiyon Bozukluğu ve Hiperkoagülasyon

Koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonunun biyobelirteçleri (fibrinojen ve D-dimer), COVID-19 hastalarında ölüm riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. Otopsi çalışmaları, COVID-19 hastalarının akciğerlerinde, influenza pnömonisi olan hastalardan dokuz kat daha yüksek mikrovasküler ve makrovasküler tromboz insidansı bildirmiştir (144). Böbrekleri de içeren organlarda sistemik mikrovasküler ve makrovasküler tromboz da COVID-19 hastalarında bildirilmiştir. Birçok kritik hastalık mikrovasküler ve endotel hasarı ile ilişkilidir, ancak SARS-

CoV-2'nin özellikle endotelyumu etkilediğine inanılmaktadır. Ölüm sonrası çalışmalar, COVID-19'lu hastalarda vasküler endotelit olduğunu belirlemiştir. Böbrek endotel hücrelerinin viral enfeksiyonu elektron mikroskopisi incelemesinde gösterilmiştir, ancak böbrek endotel hücrelerinin doğrudan viral enfeksiyonuna dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, endotel hasarının (çözünür E-selektin, sP-selektin, ANG2, sICAM1 ve von Willebrand faktör antijeni) ve trombosit aktivasyonunun (çözünür trombomodülin) plazma biyobelirteçlerinin düzeylerinin artması kötü prognoz ile ilişkilidir. Mikrovasküler inflamasyon endotel aktivasyonunu uyararak vazodilatasyona, vasküler geçirgenlik artışına ve protrombotik olaya yol açabilir. Çözünür kompleman bileşenlerinin (C5b-9 ve C5a) dolaşım düzeylerinin artması ve akciğer ve böbrek dokularında C5b-9 ve C4d birikimi ile kanıtlanan kompleman aktivasyonu, COVID-19'da inflamasyon ve pıhtılaşma yollarını daha fazla uyarabilir. Nekroz geçiren hücrelerden dAMP salınması, COVID-19'da endotel hasarına daha fazla katkıda bulunabilir. SARS-CoV-2'nin ACE2 yoluyla trombositlere bağlandığı ve trombosit aktivasyonuna ve immünotromboza yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle trombosit aktivasyonu, COVID-19 ABH patofizyolojisinde potansiyel yer alabilir. Fosfolipidleri ve fosfolipid bağlayıcı proteinleri hedef alan protrombotik otoantikorlar da bildirilmiştir. Hastanede yatan COVID-19'lu hastalarda (172 hasta), daha yüksek protrombotik antikor titreleri, daha düşük eGFR ile ilişkilendirilmiştir. In vitro çalışmalar, otoantikorların endotelial hücre aktivasyonunun itici güçleri olduğunu ve ciddi COVID-19'da gözlenen tromboinflamatuvar etkilere potansiyel olarak katkıda bulunduğunu doğrulamıştır.

Bununla birlikte, makro ve mikrotrombüsün, COVID-19 ile ölen veya renal kapilleri çok az etkilenmiş hastaların böbreklerinde tutarsızlık olduğu gözlenmiştir. ABD'de otopsi çalışmasında, 7 olgudan sadece 1'inde glomerüllerde trombotik mikroanjiyopati gözlemlenmiştir. Hafif COVID-19 semptomları olan 17 hastadan alınan bir dizi böbrek biyopsisi örneğinde, çoğu trombotik mikroanjiyopatinin laboratuvar özelliklerini gösteren 6 hastada akut glomerüler endotel hücre hasarı kanıtı olduğu ve peritübüler vasküler hasar kanıtı gözlenmediği belirtilmiştir. Nötrofiller ve nötrofil hücre dışı tuzakları böbrekleri de içeren birçok organda gözlenmiştir, ancak histolojide virüsün sporadik olmasına rağmen, intravasküler trombüs gelişiminde inflamasyonun yeri olduğunu düşündürür. Renal arter trombozu da anekdot olarak bildirilmiştir. Ciddi COVID-19 hastaları genellikle, endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesi ve majör vazodilatör ve antitrombotik faktör olan nitrik oksidin biyoyararlanımı azalması ile ilişkili olan hipertansiyon veya diyabet gibi kronik endotelial fonksiyon bozukluğuyla ilişkili komplikasyonlarla başvururlar (138).

4.8.5. Prerenal Azotemi, Hemodinamik Faktörler ve Akciğer-Böbrek Etkileşimleri

COVID-19 hastaları genellikle ateş ve nefes darlığı ile başvurur. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %10'u en az bir gastrointestinal semptom (bulantı, kusma veya ishal) gösterir ve bunların tümü sıvı kayıplarına katkıda bulunur. ABH'li hastaların %66'sının idrar sodyumunun <35 mmol/L olarak saptanması, prerenal olay, kalp yetmezliği veya karaciğer sirozundan kaynaklanan arteriyel kan volümünün azalması olduğunu düşündürmektedir (122). Prerenal azoteminin, COVID-19 hastalarında ABH'nın %9-10'undan sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Prerenal ABH olgularının çoğu hipovolemiden kaynaklanırken, bazı ABH olguları COVID-19 ile ilişkili akut kardiyorenal sendromdan kaynaklanır. COVID-19 hastalarında, potansiyel olarak kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olan ve kardiyak debide azalma veya renal ven tıkanıklığı yoluyla potansiyel olarak böbrek perfüzyonunu bozabilen akut miyokardit ve miyokard hasarı olguları tanımlanmıştır. ARDS'nin diğer formlarında olduğu gibi, yüksek PEEP ve/veya tidal volümlerin uygulanması intratorasik basıncı, sağ atriyal basıncı ve sağ ventrikül ard yükünü artırır ve kalp debisini azaltabilir. Sağ taraflı kalp fonksiyon bozukluğu ve artan venöz basınçlar, böbrek içinde interstisyel ve tübüler hidrostatik basınç artışı ile sonuçlanarak net GFR'yi ve böbreğe oksijen iletimini azaltır. ABH riski ile mekanik ventilasyon veya vazopresör kullanımı arasında gözlemlenen ilişki, hemodinamik faktörlerin COVID-19'da ABH'na katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

ARDS'ye bağlı akut hipoksemi böbrek fonksiyonunu değiştirebilir ve renal hipoperfüzyona ve akut tübüler hasara katkıda bulunabilecek renal vasküler direnci artırabilir. Ciddi hastalarda mekanik ventilasyon, immün aracılı süreçler ve hemodinamik etkiler yoluyla ABH gelişimine katkıda bulunabilir. Mekanik ventilasyon, COVID-19 hastalarında ABH riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin hastalığın ve sistemik inflamasyonun daha büyük şiddetini mi yansıttığı yoksa mekanik ventilasyonun etkisinin doğrudan etkisi mi olduğu belirsizdir, ancak olası her ikisinin birlikteliğidir (127).

4.8.6. Rabdomiyoliz

COVID-19 ciddi iskelet kası hasarı olan rabdomiyolizi indükleyebilir, iskelet kası hasarı ve ardından yıkım ürünlerinin kana salınmasını ABH izleyebilir. COVID-19 otopsi sonuçları, akut proksimal tübüler hasar, iskemik kollabe glomerüler fibrin trombusu ve peritübüler eritrosit agregasyonunu göstermektedir. İnflamasyonun yanı sıra pigment döküntülerinin olması ile belirlenen rabdomiyoliz de bildirilmiştir. Viral kaynaklı rabdomiyolizin moleküler mekanizması ile ilgili farklı varsayımlar önerilmiştir. 1) Direkt virüs invazyonu rabdomiyolize

neden olabilir, 2) Sitokin fırtınasının meydana gelmesi ve ardından kas dokusunda hasar meydana gelir ve 3) Dolaşımdaki viral toksinler ile kas hücre membranının doğrudan yıkımı gerçekleşir. Kesin rabdomiyoliz mekanizması henüz araştırılmamıştır ancak sitokin aşırı üretimi katkıda bulunan faktör olabilir (138).

Rabdomiyoliz, viral enfeksiyonlarla ilişkili diğer ABH formları için belirtildiği gibi, miyoglobinin çöktürülmesi ve serbest radikallerin salınması yoluyla COVID-19 ABH'de potansiyel farmakolojik olmayan nefrotoksisite mekanizmasını içerir.

4.8.7. Nefrotoksinler

ABH riski taşıyan tüm hastalarda olduğu gibi, COVID-19'lu hastalarda potansiyel nefrotoksik ilaçlarla ilgili olarak ilaç yönetimi önemlidir. ABH ile ilişkilendirilen antibiyotikler, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış sonrasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle vankomisin ve aminoglikozitler gibi antibiyotiklerin, kritik hastalıkta uygulanması, etiyojisinde önemli yere sahip olabilir. Nefrotoksinlerin (vankomisin, kolistin ve aminoglikozitler) uygulanması COVID-19 hastalarında ABH riski artışı ile ilişkilendirilmiştir. ABH'lı hastalarda COVID-19'u tedavi etmek için kullanılan antivirallerin güvenliği konusunda çeşitli belirsizlikler bulunmaktadır. Remdesivir, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eden ve ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atılan nükleotid analogudur. Tüm çalışmalarda olmamasına ve bazıları tarafından etkinliğine ait kanıtlar bildirilmiş olmasına rağmen, remdesivir renal tübül epitel hücrelerinde mitokondriyal hasarı indükleyerek nefrotoksik etkiler gösterebilir. Renal toksisitenin uzun süreli karşılaşmadan sonra veya yüksek dozlarda ortaya çıkması olasıdır. Dünya Sağlık Örgütü, remdesivir kullanımında ABH riskinin COVID-19'da kullanılan diğer ilaçlarla (hidroksiklorokin, tosilizumab ve lopinavir/ritonavir) ilişkili olandan istatistiksel olarak anlamlı 20 kat daha yüksek nefrotoksisite olduğunu belirtmiştir. COVID-19 tedavisi sırasında lopinavir ve düşük doz ritonavir tedavisi ile ilişkili ABH olguları da bildirilmiştir (145).

4.9. COVID-19 Tedavisi

COVID-19'un günümüzde etkinliği kanıtlanmış spesifik ve kesin tedavisi bulunmamaktadır. Güncel klinik yönetimi oksijen ve solunum desteği, antiviral tedavi, anti-inflamatuar ajanlar, immünoterapiler, tromboembolizm profilaksisi, sekonder enfeksiyonların tedavisi, komplikasyonların saptanması ve tedavisini içeren semptomlara yönelik destekleyici bakımı kapsar.

4.9.1. Oksijen ve Solunum Desteği

COVID-19'dan kaynaklanan mortalite ve morbidite büyük oranda ARDS'ye ilerleyen viral pnömoniden kaynaklanmaktadır. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %75'i ek oksijen tedavisine gereksinimi olur. Hastalık ilerledikçe genellikle YBÜ'ye yatış gerektiren solunum desteği gerekir. Solunum desteği; nazal kanül ve basit oksijen maskeleri gibi düşük akımlı sistemlerle, yüksek FiO₂ sağlayan rezervuarlı maskelerle ve HFNO (yüksek akışlı nazal oksijen) gibi yüksek akımlı sistemlerle oksijenizasyonu, invaziv ve invaziv olmayan mekanik ventilasyonu, pron pozisyonlama gibi kurtarıcı tedavileri ve seçilmiş olgularda ECMO (ekstrakorporal membran oksijenizasyonu) uygulanmasını içerir. Oksijenizasyonda hedef ilk resüsitasyon sırasında SpO₂ ≥ %94, idamede ise SpO₂ ≥ %90 olmasıdır. Oksijenasyon hedeflerine ulaşmak için olası en düşük FiO₂'yi seçilmeli ve hiperoksiden kaçınılmalıdır.

COVID-19 ile ilişkili solunum yetmezliğinde entübasyon eşiği tartışmalıdır, çünkü birçok hasta normal solunuma ancak ciddi hipoksemiye sahiptir. Solunum sıkıntısı yokluğunda hipoksemi iyi tolere edilir ve hastalar mekanik ventilasyon olmadan da iyileşebilir. Ancak entübasyonun solunum arresti bulguları gelişene kadar ertelenmesi hem hasta hem de sağlık çalışanları için potansiyel olarak zararlıdır. Entübasyon zamanlaması için klinisyen hastaya özgü karar vermelidir. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalar için, düşük tidal hacimlerde ve düşük plato basıncında akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmalıdır (146).

4.9.2. Antiviral Tedavi: Remdesivir, Favipiravir, Molnupiravir, Nirmatrelvir-Ritonavir

Remdesivir, SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip yeni nükleotid analogudur. Bazı veriler iyileşme süresini ve mekanik ventilasyon riskini azaltabileceğini öne sürdüğü için, COVID-19'lu hastanede yatan hastalar için kullanımı önerilmektedir. Önerilen yetişkin dozu, 1. gün intravenöz olarak 200 mg, ardından toplam 5 gün boyunca günde 100 mg'dır. Klinik iyileşme olmazsa tedavi 10 güne uzatılabilir.

Favipiravir, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın seçici inhibisyonuyla RNA virüslerine karşı aktivite gösterir. SARS-CoV-2 virüsüne karşı in vitro aktivite gösterdiği saptandıktan sonra COVID-19'da kullanılmaya başlanmıştır. Güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiği için, Sağlık Bakanlığı rehberine göre ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği önerilmektedir.

Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden nükleozid analogudur. Sağlık Bakanlığı rehberi molnupiravirin hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli gruplarda yer alan erişkin COVID-19 hastalarında kullanılması önermektedir. Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2x800mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür (147).

Nirmatrelvir-ritonavir, oral proteaz inhibitörlerinin kombinasyonudur. Nirmatrelvir, viral replikasyon için gerekli enzim olan SARS-CoV-2-3CL proteazın aktivitesini bloke eder ve ritonavir ile birlikte uygulama, nirmatrelvirin metabolizmasını yavaşlatarak vücutta daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda aktif kalmasını sağlar. Şiddetli hastalığa ilerleme riski olan semptomatik ayaktan COVID-19 hastalarında, semptom başlangıcından sonra 5 gün içinde başlanması önerilmektedir. Önerilen dozu, 5 gün boyunca günde iki kez oral olarak 100 mg ritonavir ile birlikte 300 mg nirmatrelvirdir (148).

4.9.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler pandeminin başından beri COVID-19 tedavisinde büyük ilgi görmüştür. Güncel literatüre göre kortikosteroidler kritik COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi azaltmaktadır (149). Kortikosteroid kullanımıyla ilgili güncel öneriler, ek oksijen veya ventilatör desteği alan ağır COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca günde 6 mg veya taburcu olana kadar (hangisi daha kısaysa) deksametazon kullanılması, deksametazon mevcut değilse, eşdeğer dozlarda diğer kortikosteroidlerin (toplam günlük hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg veya prednizon doz 40 mg) kullanılması, ek oksijen almayan hafif ila orta şiddette COVID-19'un önlenmesi veya tedavisi için ise kortikosteroid kullanılmamasıdır.

4.9.4. Yardımcı İmmünodülatörler: Baricitinib, Tosilizumab, Anakinra

Baricitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilere ek olarak, viral girişe karışma yoluyla potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar şiddetli COVID-19'da mortaliteye yarar sağladığını göstermiştir (150). Güncel rehberlerde, yüksek akışlı oksijen veya invaziv olmayan ventilasyon gerektiren hastalar ve düşük akışlı oksijen alan ancak deksametazon başlanmasına rağmen daha yüksek düzeyde solunum desteğine gereksinime doğru ilerleyen seçilmiş hastalar için, hastaneye yatıştan sonraki 96 saat içinde veya YBÜ düzeyinde bakımın başlamasından sonraki 24 ila 48 saat içinde başlanması önerilir. Baricitinib ayrıca tocilizumab önerilen ancak tocilizumaba ulaşılamayan olgularda uygun alternatiftir. Önerilen dozu, 14 güne kadar günde bir kez oral olarak 4 mg'dır.

Tosilizumab, IL-6 inhibitörüdür. Belirgin olarak yükselmiş inflammatuar belirteçler ve proinflammatuar sitokinler, kritik ve ölümcül COVID-19 ile ilişkilidir ve inflammatuar yolu bloke etmek, hastalığın ilerlemesini önleyebilir. Genel olarak, kanıtlar tocilizumab ile mortalitede yarar olduğunu düşündürmektedir (151, 152). Yüksek akışlı oksijene veya daha yoğun solunum desteğine gereksinimi olan, deksametazon başlanmasına rağmen klinik olarak yüksek akışlı oksijene doğru ilerleyen ve önemli oranda yüksek inflammatuar belirteçlere sahip düşük akışlı oksijen desteği alan seçilmiş hastalarda hastaneye yattıktan sonraki 96 saat içinde veya YBÜ'ye kabulden sonraki 24 ila 48 saat içinde tosilizumab başlanması önerilmektedir. Önerilen doz, tek intravenöz doz olarak 8 mg/kg'dır.

Anakinra rekombinant IL-1 antagonisti ilaçtır. IL-1, şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilmiş proinflammatuar sitokindir ve bazı veriler, IL-1 inhibitörleri ile tedavinin COVID-19'da mortalite azalması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak IL-1 inhibitörlerinin COVID-19 yönetimindeki potansiyel rolü belirsizdir. Anakinra'nın etkinlik gösteren diğer immünomodülatör ajanlara (örneğin, IL-6 inhibitörleri veya JAK inhibitörleri) göre avantajlar sağlayıp sağlamadığı belirsizdir.

4.9.5. Venöz Tromboembolizm Profilaksisi

Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi, antikoagülasyon için kontrendikasyon (önceki 24 ila 48 arasında aktif kanama veya ciddi kanama) olmadıkça, hastanede yatan tüm tıbbi, cerrahi ve obstetrik COVID-19 hastalarında uygulanmalıdır. Heparine bağlı trombositopeni (HIT) öyküsü olan hastalarda fondaparinux gibi alternatif ajanlar kullanılabilir. Tromboprofilaksi için antikoagülasyonun yoğunluğu bireyselleştirilmiş risk-yarar değerlendirmesine dayanır. Antikoagülasyonla ilgili tüm kararlar, izole laboratuvar bulguları yerine klinik kriterlere göre bireyselleştirilir. YBÜ'de şüpheli veya belgelenmiş VTE'si olmayan COVID-19'lu hastalar için profilaktik doz antikoagülasyon önerilir. YBÜ'de takip edilen hastalara, tromboz riskleri yüksek ve kanama riskleri düşükse, tromboemboli profilaksisi için tedavi dozunda antikoagülasyon akılcı olarak uygulanabilir. YBÜ'de olmayan yatan hastalara, tromboz riski düşük ve kanama riski yüksekse, tromboembolizm profilaksisi için profilaktik doz antikoagülasyon akılcı olarak uygulanabilir.

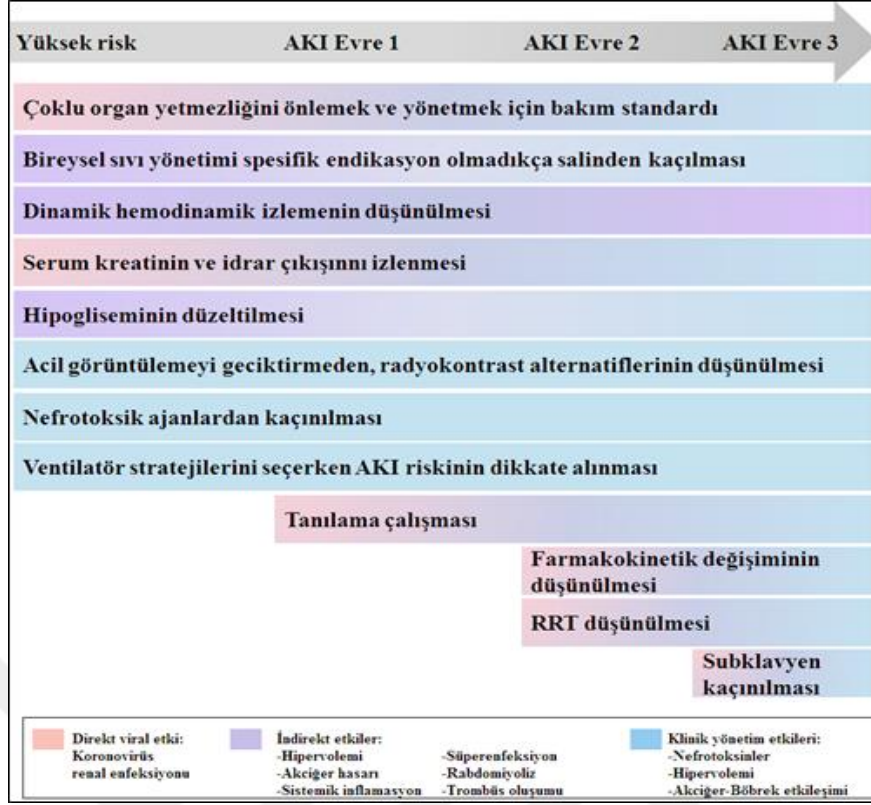
4.10. COVID-19'da ABH Yönetimi

COVID-19'la ilişkili ABH'nın, diğer ABH nedenlerinden farklı şekilde yönetilmesi gerektiğini öne süren özel kanıt bulunmamaktadır ve ABH için çok az öneri etiyolojiye özgüdür. Bu nedenle, KDIGO ve diğer ilgili rehberlerin önerileri COVID-19 hastaları için

uygundur. COVID-19’da ABH tedavisinin zorlukları hiperkoagülasyon nedeniyle devre pıhtılaşma sorunları, uygun antikoagülasyonun sağlanması ve RRT sağlamanın ve kaynakları yönetmenin zorluğunu kapsar.

Tablo 4.6. COVID-19’da ABH için potansiyel yönetim stratejileri (153)

Tedavi	Gerekçe	Öneri
Standart önlemler		
ABH riskine ve aşamasına dayalı standart önlemler	Önleme ve yönetim AKI riskine ve aşamasına bağlıdır	KDIGO ve diğer ilgili rehberlere dayalı stratejiler, COVID-19 ABH’nın önlenmesi ve yönetimi için uygundur.
Böbrek fonksiyonunun ölçümü	Serum kreatinin ve idrar çıkışı, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için altın standartlardır, ancak böbrek hasarının erken saptanması için spesifik veya duyarlı değildir.	Minimum serum kreatinin ve idrar çıkışı kullanarak böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve her ikisinin de sınırlamalarını göz önünde bulundurulması önerilir. (kanıt düzeyi: 1B)
Hemodinamik optimizasyon	COVID-19’da hipovolemi, hipotansiyon ve vazopleji oluşabilir. Sıvı ve vazopressör resüsitasyon, ABH riskini azaltabilir.	Kardiyovasküler dinamik değerlendirmelere dayalı bireyselleştirilmiş sıvı ve hemodinamik yönetim önerilir (kanıt düzeyi: 1B)
Sıvı yönetimi	Volüm genişlemesi için kristalloidlerin bileşimi önemlidir. Özellikle sepsiste, ilk volüm genişlemesi için dengeli sıvıların kullanılmasıyla ABH riski azalabilir.	Diğer sıvılar için endikasyon olmadıkça intravasküler volüm genişlemesi için ilk tedavi olarak dengeli kristalloidlerin kullanılması önerilir (kanıt düzeyi: 1A)
Glukoz yönetimi	İnsülin direnci ve hiperkatabolizma COVID-19’da yaygındır ve hiperglisemiye katkıda bulunur.	Yüksek riskli hastalarda hipergliseminin izlenmesi ve glukoz düşürücü stratejilerin kullanılması önerilir. (kanıt düzeyi: 2C)
Nefrotoksin yönetimi	Nefrotoksik ajanlar COVID-19’da sıklıkla kullanılır. Bu ilaçların riskleri ve yararlarının değerlendirilmesi gerekir.	Nefrotoksik ilaca karşılaşmanın sınırlandırılması ve nefrotoksinlerin gerekli olduğu olaylarda dikkatli izlem önerilir. (kanıt düzeyi: 1B)
Kontrast madde kullanımı	Bazı çalışmalar, kritik hastalarda kontrast madde toksisitesinin uygunluğunu sorgulamıştır.	Kontrast madde ile ilişkili ABH’nı önlemek için tek spesifik girişim olarak intravasküler volüm optimizasyonu önerilir (kanıt düzeyi: 1A)
Deneyisel stratejiler		
Antiviraller	Kanıtlar, tübüler hücreler ve podositlerin doğrudan viral infiltrasyonunun, tübül fonksiyonu ve glomerüler filtrasyon üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir.	Antivirallerin COVID-19 ABH riskini azaltabileceğine ait kanıtlar dolaylı ve sınırlıdır
İmmünomodülatörler (hidroksiklorokin, kortikosteroidler, tocilizumab, anakinra vs.)	COVID-19, IL-1, IL-6, TNF ve diğer sitokinlerin salınımını indükleyebilir. İmmünomodülatörler sitokin üretimini azaltarak veya sitokin reseptör aktivasyonunu bloke ederek otofaji ve lizozomal aktivite inhibe edebilir.	İmmünomodülasyona ilişkin güncel veriler, ABH gelişimi veya ilerlemesi üzerinde etki göstermemektedir.
Sistemik antikoagülasyon	Renal mikro dolaşımdaki trombüs ABH gelişimine katkıda bulunabilir.	Antikoagülasyonun ABH riskini azalttığını gösteren veri bulunmamaktadır. RRT sırasında filtre açıklığı için sistemik antikoagülasyon gerekebilir
Statinler	Statinler, proinflatuar sitokinlerin üretimini ve T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe ederek immünomodülasyon sağlar.	Statinlerin ABH riskini veya ilerlemeyi azalttığını gösteren veri bulunmamaktadır.
ACE- I ve/veya ARB’ler	ACE-I ve ARB’ler ACE2 düzeyini artırır ve hücrel ACE2 aktivitesini kurtarabilir	RAAS inhibitörlerinin ABH gelişimi veya önlenmesi üzerindeki etkisi belirsizdir.
NSAID’ler	Anti-inflatuar özellikler	Etki bilinmiyor
Rekombinant ACE2	SARS-CoV-2’yi nötralize etme ve hücrel ACE2 aktivitesini kurtarma potansiyeli	Araştırma aşamasında
Serin inhibitörleri	Transmembran proteaz serin 2 aktivitesinin bloke edilmesi ve viral infiltrasyonun önlenmesi	Araştırma aşamasında



Şekil 4.6. COVID-19 ABH'nın evre bazlı yönetimi (153)

COVID-19 ABH hastalarında ABH patogenezi doğrudan viral etkileri, dolaylı etkileri ve hastalık yönetiminden kaynaklanan sekelleri içerir. COVID-19 ABH'nın kritik hastalarda diğer ABH nedenlerinden farklı şekilde yönetilmesi gerektiğini öne süren özel kanıt yoktur; ancak hastalık izlemi boyunca COVID-19 ABH tedavisine yönelik yaklaşımlar değerlendirilirken alta yatan olası hastalık mekanizmaları dikkate alınmalıdır.

Tablo 4.7. COVID-19 ABH'lı hastalar için RRT modalite seçenekleri (153)

Modalite	COVID-19 AKI'de Avantajlar	COVID-19 AKI'deki Dezavantajlar
IHD	Belirli bir günde aynı makine ile birkaç hastanın tedavisine izin verir Daha yüksek kan akımı pıhtılaşma riskini azaltabilir.	Günlük sıvı dengesi hedefine ulaşmada daha az etkili Hemodinamik instabiliteye yol açabilir Özel HD personeli gerektirir
PIRRT: IHD veya CRRT	Hemodinamik instabilite olasılığı az Belirli günde aynı makine ile birkaç hastanın tedavisine izin verir. Devre pıhtılaşma riskini azaltabilecek daha yüksek kan akımı seçeneği.	Diğer modaliteler kadar yaygın değil Sistemik antikoagülasyon gerekli olabilir. Özellikle antimikrobiyal tedavi için ilaç dozunun zorlukları ve belirsizliği
CRRT	Elektrolitlerin ve asit-baz dengesinin kararlı kontrolünü sağlar Hemodinamik instabilite en düşük Net negatif sıvı dengesi elde etmek ve sıvı dengesi hedeflerine ulaşmak kolay YBÜ'de hastanın yatağının yanında gerçekleştirilebilir, izolasyon ortamıyla temasını sınırlandırır	Yaygın olarak bulunmaz. Hasta başına günde bir makine gerektirir YBÜ düzenlenmesi gerektirir ve politikalara bağlı olarak 1:1 hemşirelik oranı gerektirebilir Sistemik antikoagülasyon gerektirebilir. Artan devre pıhtılaşması, artan kaynak kullanımına yol açabilir.
PD	Devre pıhtılaşma endişesi yok Venöz erişim gerekmez Hemodinamik instabilite olasılığı düşük Daha az hemşirelik maruziyeti	Pron pozisyonda olan hastalarda zorlayıcı olabilir Peri-kateter sızıntı riski Kateter yerleştirmek için teknik uzmanlık gerektirir

CRRT: sürekli renal replasman tedavisi; İHD: aralıklı hemodiyaliz; PIRRT: uzun süreli aralıklı renal replasman tedavisi; PD:periton diyalizi

Tablo 4.8. ABH'lı COVID-19 hastalarında RRT kullanımı için öneriler (153)

Konu	COVID-19 için RRT yönetimi	Artan RRT talebinde RRT yönetimi
RRT endikasyon	-Metabolik ve sıvı gereksinimi toplam böbrek kapasitesini aştığında akut RRT düşünülmesi. -RRT başlatmayı belirlerken tek başına BUN veya kreatinin yerine RRT tarafından değiştirilebilecek daha geniş klinik bağlamın ve koşulların göz önüne alınması.	-RRT gereksinimini önlemek için intravenöz bikarbonat, potasyum bağlayıcı reçineler ve diüretiklerin güvenli kullanımının düşünülmesi. -Konservatif önlemlerde başarısızlık veya klinik kötüleşme varsa RRT hemen başlatılmalıdır.
Modalite	-Yöntem seçimi hasta gereksinimine, personel ve ekipmanın bulunmasına dayalı olmalıdır. -Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, belirgin sıvı yüklenmesi olan veya sıvı dengesindeki kaymaların tolere edilemediği hastalarda uzun süreli RRT modları (CRRT, PIRRT, SLED veya PD) düşünülmelidir. -CVVHD veya CVVHDF yöntemi ve CRRT'de olan hastalarda filtre sonrası replasman sıvısının en aza indirilmesi, filtrasyon fraksiyonunu ve devre pıhtılaşma riskini azaltacaktır.	-Modalite seçimi, tek kullanımlık malzemelerden, makine kullanılabilirliğinden ve makineleri çalıştırmak için uygun eğitilmiş personelin bulunmasından etkilenebilir. -PIRRT veya İHD'nin avantajları arasında antikoagülasyon gereksinimi azalması ve daha kısa tedavi süresi yer alabilir, günde RRT alabilecek hasta sayısını arttırmak için makine ve insan kaynaklarını optimize edebilir. -Sınırlı makine kullanılabilirliğinde, daha kısa İHD sürelerini veya PIRRT için CRRT makinelerinin kullanımının düşünülmesi -İHD veya CRRT makine kullanılabilirliği sınırlıysa, PD göreceli daha az ekipman, altyapı ve kaynak gerektirdiğinden akut PD kullanımının düşünülmesi
RRT dozu	-CRRT: 20–25 ml/kg/saat'lik atık akım hızı (öngörülen doz 25–30 ml/kg/saat) -İHD veya PIRRT: haftada en az üç kez -Devre pıhtılaşması nedeniyle uzun süreli RRT modalitesi (CRRT, PIRRT veya SLED) oturumlarının kesintiye uğraması, verilen doz üzerinde önemli etkiye sahip olabilir ve bu nedenle dozun bozulmayı hesaba katacak şekilde ayarlanması gerekebilir.	-Sarf malzemelerinin olması ilgili endişeler varsa, metabolik kontrol sağlandıktan sonra normal akım hızlarından daha düşük akım hızları kullanılması. -PIRRT için daha kısa süreli İHD veya CRRT reçete edilirse veya gerekliyse, uygun sıvı dengesi hedeflerine ve metabolik kontrole (atık dozda artış) ulaşmak için sıvı uzaklaştırma hedeflerinde ve RRT dozunda uygun ayarlamaların yapılması önerilir.
Damar yolu	-Sağ internal juguler ven tercih edilir -Prone pozisyon, obezite ve hiperkoagülasyon vasküler erişim performansını etkileyebilir	-RRT dalgalanması sırasında tercih edilen vasküler erişim bölgelerinde beklenen fark yok. -Akut PD kateter yerleştirme için uzmanlık ve ekipler geliştirilmesi (YBÜ yatak başı ve ameliyathane)

AKI: akut böbrek hasarı, CRRT: sürekli renal replasman tedavisi, CVVHD: sürekli veno-venöz hemodiyaliz, CVVHDF: sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon, İHD: aralıklı hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, PIRRT: uzun süreli aralıklı renal replasman tedavisi, RRT: renal replasman tedavisi, SLED: yavaş-düşük verimli diyaliz.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif tez çalışmasına, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 27.04.2022 tarihli İ05-257-22 numaralı onayının alınmasından sonra başlanmıştır.

5.1. Hasta Seçimi

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2021- 01.01.2022 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yatan 18 yaşından büyük ve COVID-19 tanısı SARS-CoV-2 PCR ile doğrulanmış 306 hastanın verileri retrospektif olarak hasta dosyaları arşivinden ve hastane bilgisayar kayıtlarından (Avicenna) incelendi. Son dönem böbrek yetmezliği olan, renal transplantasyon öyküsü olan ve YBÜ'de 48 saatten kısa kalan hastalar dışlandıktan sonra 238 hasta çalışmaya dahil edildi.

5.2. Akut Böbrek Hasarının Belirlenmesi

Çalışmamızda ABH tanısı ve evrelemesi KDIGO 2012 rehberinin serum kreatinin düzeyleri esas alınarak yapıldı. Hastaların varsa COVID-19 öncesi dönemde çalışılmış geçmiş serum kreatinin değerleri bazal serum kreatinin değeri olarak kaydedildi. Geçmişte serum kreatinin ölçümü olmayan hastaların kabul sırasındaki serum kreatinin düzeyi bazal kreatinin olarak kabul edildi.

Tablo 5.1. KDIGO 2012 rehberine göre ABH evrelemesi

Evre	<i>Serum Kreatinin Düzeyi</i>	<i>İdrar Miktarı</i>
1	Bazal kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış veya 1,5-1,9 kat artış	$<0,5$ ml/kg/h 6-12 saattir
2	Bazal kreatinin düzeyinde 2-2,9 kat artış	$<0,5$ ml/kg/h ≥ 12 saattir
3	Bazal kreatinin düzeyinde 3 kat artış veya Kreatinin > 4 mg/dl ya da eGFR < 35 ml/dk/1,73 m ² olması veya RRT başlanması	$<0,3$ ml/kg/h ≥ 24 saattir veya Anüri ≥ 12 saattir

5.3. İncelenen Veriler

Hastalar renal hasar düzeyine göre ABH olan ve ABH olmayan olarak iki gruba ayrıldı.

ABH olan hastalar, hastalık ciddiyetine göre evrelendirilerek alt gruplarına (evre 1, evre 2 ve evre 3) ayrıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, yandaş hastalıkları ile Charlson Komorbidite İndeksleri, semptom başlangıç tarihleri, yatış tarihleri, yattıkları gün sayısı, APACHE II skorları, aşı bilgileri, rutin bakılan laboratuvar sonuçları (kabul, en yüksek ve en düşük düzeyleri), aldıkları solunum destek tedavileri ve süreleri, FiO₂ değerleri, uygulanan antiviral, kortikosteroid ve immünmodülatör tedaviler, diüretik tedavisi, inotrop-vazopresör tedaviler, ABH gelişimi ve evreleri, uygulanan RRT modaliteleri ve süreleri, YBÜ yatışı süresince, 28 günlük ve 3 aylık mortaliteleri kaydedildi.

Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırılarak hastalardaki, ABH gelişimi ve mortaliteye etki eden faktörler belirlenmeye çalışıldı.

Tablo 5.2. Charlson Komorbidite İndeksi

Koşul	Puan
Yaş ≤ 40	0
40 < yaş ≤ 50	1
50 < yaş ≤ 60	2
60 < yaş ≤ 70	3
Yaş > 70	4
Myokard infarktüsü	1
Konjestif kalp yetmezliği	1
Periferik damar hastalığı	1
Serebrovasküler hastalık	1
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı	1
Bağ dokusu hastalığı	1
Peptik ülser	1
Orta şiddette karaciğer hastalığı	1
End-organ hasarı olmadan diyabetes mellitus	1
End-organ hasarının eşlik ettiği diyabetes mellitus	2
Hemipleji	2
Böbrek hastalığı	2
Herhangi bir malignite	2
Lenfoma	2
Lösemi	2
Şiddetli karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	6

5.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp) programı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmaları uygunluğa göre Pearson Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri ile gerçekleştirildi. Kategorik veriler örneklem sayısı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli verilerin dağılım analizi Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirilmiştir. Tamamı normal dağılıma uymayan parametrelerde iki grup arası ortanca dağılımlarının karşılaştırılması Mann Whitney-U testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli, sayısal değişkenlerin çoklu gruplarda ortanca dağılımlarının karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Sonuçlar ortanca, çeyreklikler arası aralık, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma ile belirtilmiştir. Çoklu grup karşılaştırmalarındaki subgrup analizleri için p-değerinde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya alınan 238 hastanın 105'i (%44) kadın, 133'ü (%55) erkek cinsiyette ve tüm hastaların yaş ortalamasının 67 ± 16 yıl olduğu belirlendi.

Hastaların 34'ünün (%14,2) bilinen yandaş hastalığı bulunmazken, 204'ünün (%85,7) en sık gözlenen yandaş hastalıkları hipertansiyon (%57,6), kardiyovasküler hastalık (%36,6), diyabet (%30,3), kronik akciğer hastalığı (%25,2) ve kronik böbrek hastalığı (%24,4) olarak belirlendi (Tablo 6.1).

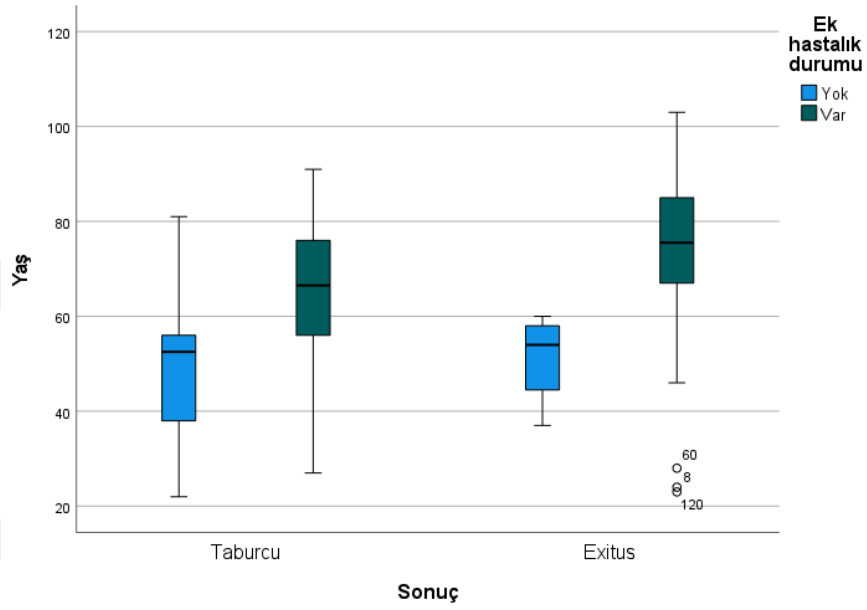
Tablo 6.1. Tüm hastaların genel özellikleri

Toplam Hasta sayısı, n	238
Kadın, n (%)	105 (44)
Erkek, n (%)	133 (55)
Yaş, ortalama$\pm$SD	67 $\pm$ 16 (22-103)
Kadın	70 $\pm$ 16
Erkek	67 $\pm$ 17
APACHE II Skoru, ortalama$\pm$SD	20 $\pm$ 11
Charlson Komorbidite İndeksi, ortalama$\pm$SD	4 $\pm$ 3
Yandaş hastalığı olanlar, n (%)	204 (85,7)
Hipertansiyon	137 (57,6)
Diyabet	72 (30,3)
Kardiyovasküler Hastalık	87 (36,6)
Serebrovasküler Hastalık	20 (8,4)
Nörolojik Hastalık	40 (16,8)
Malignite	51 (21,4)
Kronik Akciğer Hastalığı	60 (25,2)
Kronik Böbrek Hastalığı	58 (24,4)
Kronik Karaciğer Hastalığı	10 (4,2)
İmmünsüpresyon	37 (15,5)
Aşı durumu, n (%)	
Aşısız	81 (37,2)
1 doz inaktif aşı	13 (6)
2 doz inaktif aşı	62 (28,4)
3 doz inaktif aşı	25 (11,5)
1 doz mRNA aşısı	6 (2,8)
2 doz mRNA aşısı	7 (3,2)
2 doz inaktif aşı ve 1 doz mRNA aşısı	22 (10,1)
2 doz inaktif aşı ve 2 doz mRNA aşısı	2 (0,9)

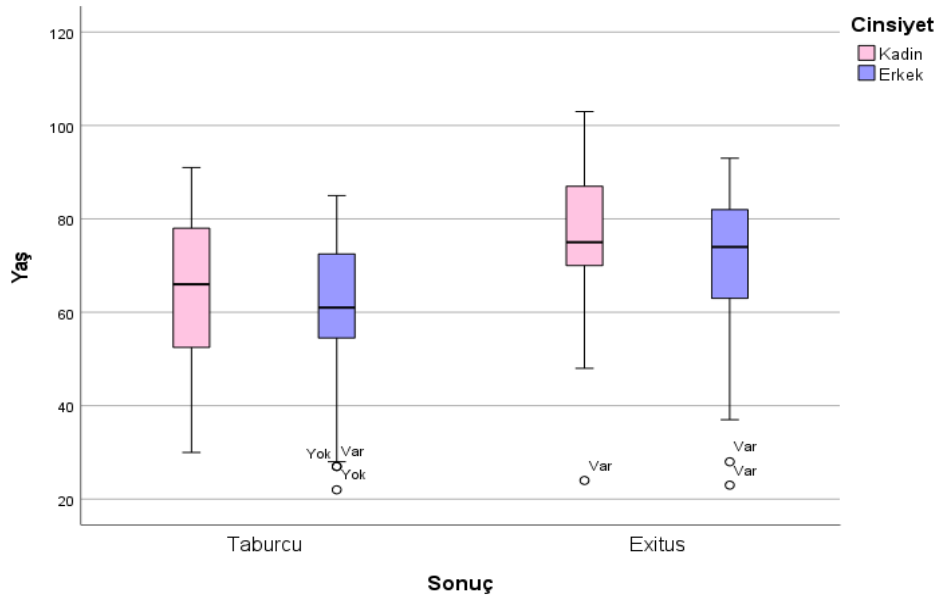
Tablo 6.1. (Devamı) Tüm hastaların genel özellikleri

Laboratuvar, ortalanca (min-max)	
Kabul lenfosit sayısı (x10 ⁹ /L)	0,61 (0-32,54)
En yüksek lenfosit sayısı (x10 ⁹ /L)	1,23 (0-40,92)
En düşük lenfosit sayısı (x10 ⁹ /L)	0,38 (0-19,67)
Kabul ferritin düzeyi (ng/mL)	643,1 (0,9-29277)
En yüksek ferritin düzeyi (ng/mL)	1146,8 (7,84-147729)
Kabul fibrinojen düzeyi (g/L)	5,43 (0,83-478)
En yüksek fibrinojen düzeyi (g/L)	6,29 (0,96-1563)
Kabul D-dimer düzeyi (ng/mL)	748 (3-58425)
En yüksek D-dimer düzeyi (ng/mL)	2746,5 (8,31-130099)
Kabul CRP (mg/L)	103,1 (3,1-399,9)
En yüksek CRP (mg/L)	146,5 (11,9-486)
Kabul prokalsitonin düzeyi (ng/mL)	0,302 (0,03-100)
En yüksek prokalsitonin düzeyi (ng/mL)	1,135 (0,03-100)
Kabul serum IL-6 düzeyi (pg/mL)	46,97 (1,73-1682)
En yüksek serum IL-6 düzeyi (pg/mL)	65,96 (1,73-1682)
Uygulanan oksijen desteği; FiO₂, ortalanca (min-max)	
Kabul FiO ₂ (%)	60 (21-100)
En yüksek FiO ₂ (%)	90 (21-100)
En düşük FiO ₂ (%)	35 (21-100)
Uygulanan solunum desteği ve günü, ortalanca (min-max)	
Nazal kanül veya basit maske (gün)	2 (0-13)
Rezervuarlı maske (gün)	0 (0-11)
HFNO veya NIV (gün)	1 (0-19)
İMV (gün)	3 (0-74)
Antiviral tedavi, n (%)	
Favipiravir	201 (84,5)
Remdesivir	4 (1,7)
İmmünmodülatör tedavi, n (%)	
Deksametazon	33 (13,9)
Metil-prednizolon	220 (92,4)
Anakinra	84 (35,3)
Tosilizumab	55 (23,1)
Diüretik ihtiyacı, n (%)	
	97 (40,8)
İnotrop-vazopressör ihtiyacı, n (%)	
	123 (51,6)
Noradrenalin	109 (45,8)
Noradrenalin + Terlipressin	7 (2,9)
Noradrenalin + Adrenalin	3 (1,3)
Noradrenalin + Dopamin	4 (1,7)
Yatış Süresi, ortalanca (min-max)	
Tüm hastalar (gün)	9 (2-85)
Taburcu olan hastalar (gün)	8 (2-85)
Exitus olan hastalar (gün)	11 (2-63)
Mortalite, n (%)	
YBÜ mortalitesi	110 (46,2)
28 günlük mortalite	98 (41,2)
3 aylık mortalite	121 (50,8)

Hastaların YBÜ’de yattıkları süre içinde mortalite oranları irdelendiğinde, 128 hastanın (%53,7) YBÜ’den taburcu olduğu, 110 hastanın (%46,2) hayatını kaybettiği saptanmıştır. Yandaş morbiditenin, taburcu olan hastaların %76,5’inde ve hayatını kaybedenlerin %96,3’ünde olduğu gözlenmiştir, hayatını kaybedenlerin yandaş morbiditeye sahip olma oranı anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Ölen hastaların yaş ortalaması taburcu olan hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$). Erkek hastaların 61’i (%45,8) ve kadın hastaların 49’u (%46,6) hayatını kaybetmiştir. Cinsiyetler arası ölüm oranları benzer olarak saptanmıştır.



Şekil 6.1. Taburculuk ve mortalitenin yaş ve ek hastalıklarla ilişkisi



Şekil 6.2. Taburculuk ve mortalitenin cinsiyet ve yaş ile ilişkisi

Hastaların ABH belirlenip evrelendirildiğinde, 108 hastada ABH gelişmediği (%45,4), 32 hastada evre 1 (%13,4), 25 hastada evre 2 (%10,5), 73 hastada evre 3 ABH (%30,7) geliştiği gözlenmiştir. YBÜ'ne yatıştan önce, 13 hastada (%5,5) ABH olduğu belirlenmiştir. YBÜ'ne yatış öncesi ABH olan hastalardan 2'sinin evre 1 (%15,4), 4'ünün evre 2 (%30,8), 7'sinin evre 3 (%53,8) olduğu saptanmıştır. Hastalarda ABH gelişme zamanının en erken YBÜ yatışından 7 gün önce, en geç YBÜ yatışından 36 gün sonra olduğu gözlenmiştir, ABH gelişen ortalama yatış günü 3 gündür. ABH'nın semptom başlangıç zamanıyla ilişkisi incelendiğinde, semptom başlangıcının ortalama 11. gününde ABH geliştiği saptanmıştır.

Evre 3 ABH gelişen 73 hastanın 43'üne (%58,9) RRT uygulanmıştır. Hastalardan 7'sine CRRT, 23 hastaya aralıklı RRT, 13 hastaya aralıklı RRT ve CRRT uygulanmıştır. RRT uygulanan gün sayısı ortalama 4 gündür (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hastaların ABH gelişimi

ABH, n (%)	
Yok	108 (45,4)
Evre 1 ABH	32 (13,4)
Evre 2 ABH	25 (10,5)
Evre 3 ABH	73 (30,7)
YBÜ yatışında ABH olan, n (%)	13 (5,5)
ABH gelişen YBÜ yatış günü, ortalama (min-max)	3 (-7-36)
ABH gelişen semptom günü, ortalama (min-max)	11 (0-44)
Renal replasman tedavisi, n (%)	43 (18)
CRRT	7 (2,9)
Aralıklı RRT	23 (9,7)
Aralıklı RRT ve CRRT	13 (5,5)
RRT uygulana gün sayısı, ortalama (min-max)	4 (1-37)
CRRT	3 (2-14)
Aralıklı RRT	2 (1-9)
Aralıklı RRT ve CRRT	5 (2-37)

Hastaların ABH evrelerine göre demografik verileri incelendiğinde, ABH olan grubun yaş ortalamasının ABH olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Evre 1, 2 ve 3 ABH grupları arasında ise yaş ortalaması açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Hastaların ABH olmalarına göre cinsiyet dağılımları incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların yandaş hastalıkları incelendiğinde, ABH gelişen grubun ABH gelişmeyen gruba göre hipertansiyon (p:0,032), kardiyovasküler hastalık (p:0,001) ve kronik böbrek hastalığına (p<0,001) anlamlı düzeyde yüksek oranda sahip oldukları gözlenmiştir.

Hastaların APACHE II skorları değerlendirildiğinde, evre 3 ABH olan hastaların APACHE II skorlarının evre 1 ABH olan ve ABH olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Evre 2 ve evre 3 ABH olan hastaların Charlson Komorbidite İndeksleri ABH olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde (ortanca [min-max]), hastaların en düşük lenfosit sayılarının evre 2 (0,27 [0,01-1,21]) ve evre 3 ABH (0,29 [0-19,67]) olanlarda, ABH olmayan (0,5 [0-7,02]) ve evre 1 ABH (0,42 [0,1-7,02]) olan hastalardan anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p<0,001). Hastaların en yüksek ferritin düzeylerinin, evre 3 ABH (3265 [101,5-147729]) olanlarda, ABH olmayan (765,7 [7,84-31513]), evre 1 ABH (1235,5 [187,6-38657]) ve evre 2 ABH (1038 [81,7-70669]) olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Hastaların en yüksek fibrinojen düzeylerinin, evre 2 ABH (7,27 [4,27-13,68]) olanlarda, ABH olmayan (6,07 [0,96-1563]) ve evre 1 ABH (5,64 [1,4-10,4]) olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,006). Hastaların en yüksek d-dimer düzeylerinin, evre 3 ABH (3622 [363-130099]) olanlarda, ABH olmayan (1953 [8,31-58425]) gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (p:0,002). CRP ve prokalsitonin en yüksek değerlerinin evre 2 (CRP 248,7 [62,6-486], Pct 5,13 [0,13-34,08]) ve evre 3 ABH (CRP 215 [11,9-481], Pct 7,36 [0,01-98,82]) olan hastalarda, ABH olmayan (CRP 114,9 [21,1-455,8], Pct 0,319 [0,04-100]) ve evre 1 ABH (CRP 103,3 [20,4-400], Pct 0,54 [0,04-16,98]) olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Hastaların YBÜ'ne kabul prokalsitonin düzeylerinin ABH olmayan (0,225 [0,038-100]) hastalara göre Evre 2 (0,81 [0,11-22,77]) ve evre 3 ABH (0,42 [0,03-64,25]) olan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Hastaların YBÜ'ne kabul ve en yüksek serum IL-6 düzeylerinin ABH olmayanlara (kabul 26,84 [1,73-1474,82], en yüksek 47,92 [1,73-1582]) göre Evre 3 ABH (kabul 75,13 [11,29-1625], en yüksek 133,3 [15,44-1682]) olan hastalarda belirgin olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p<0,001).

Hastaların ABH gelişimlerine ve evrelerine göre mortalite oranları değerlendirildiğinde, ABH olmayan, evre 1, 2 ve 3 ABH olan hastaların YBÜ yatışı boyunca ölüm oranları sırasıyla %16,7, %31,7, %64 ve %90,4; 28 günlük ölüm oranları sırasıyla %16,7, %31,7, %56 ve %76,7; 3 aylık ölüm oranları ise sırasıyla %24,1, %31,2, %76 ve %90,4 olarak saptanmıştır. Evre 2 ve evre 3 ABH olan grupların mortalitesi, ABH olmayan ve evre 1 ABH olan gruplardan anlamlı olarak yüksektir (p<0,001). Hastalar ABH olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılıp analiz

edildiğinde, YBÜ yatışı boyunca, 28 günlük ve 3 aylık mortaliteler ABH olan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). ABH olan grupta yatış sırasında mortalite %70,8, 28 günlük mortalite %61,5, 3 aylık mortalite %73,1 olarak gözlenmiştir.

Hastaların ABH gelişimlerine ve evrelerine göre sosyodemografik ve laboratuvar verileri, APACHE-II ve CCI skorları ve mortalite oranları Tablo 6.3’de gösterilmiştir.

Tablo 6.3. Hastaların ABH gelişimleri ve evrelerine göre genel özellikleri

	ABH yok	Evre 1 ABH	Evre 2 ABH	Evre 3 ABH	
Yaş, ortalama±SD	61±17	70±15	74±16	72±14	p<0,001
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	50 (47,6)	13 (12,4)	8 (7,6)	34 (32,4)	
Erkek	58 (43,6)	19 (14,3)	17 (12,8)	39 (29,3)	
Ek hastalıklar, n (%)					
Hipertansiyon	52 (38)	20 (14,6)	14 (10,2)	51 (37,2)	p:0,032
Diyabetes Mellitus	30 (41,7)	10 (13,9)	7 (9,7)	25 (34,7)	p:0,819
Kardiyovasküler Hastalık	26 (29,9)	15 (17,2)	16 (18,4)	30 (34,5)	p:0,001
Serebrovasküler Hastalık	7 (35)	2 (10)	3 (15)	8 (40)	p:0,626
Nörolojik Hastalık	18 (45)	3 (7,5)	5 (12,5)	14 (35)	p:0,628
Malignite	19 (37,3)	9 (17,6)	3 (5,9)	20 (39,2)	p:0,198
Kronik Akciğer Hastalığı	25 (41,7)	10 (16,7)	9 (15)	16 (26,7)	p:0,419
Kronik Böbrek Hastalığı	9 (15,5)	15 (25,9)	8 (13,8)	26 (44,8)	p<0,001
Kronik Karaciğer Hastalığı	4 (40)	1 (10)	1 (10)	4 (40)	p:0,928
İmmünsüpresyon	18 (48,6)	3 (8,1)	4 (10,8)	12 (32,4)	p:0,782
APACHE II skoru, ortalama±SD	16±10	16±11	21±11	27±10	p<0,001
CCI, ortalama±SD	3±3	5±3	5±3	6±3	p<0,001
Laboratuvar, ortanca					
Kabul lenfosit (x109/L)	0,65	0,68	0,64	0,54	p:0,156
En düşük lenfosit (x109/L)	0,5	0,42	0,27	0,29	p<0,001
Kabul ferritin (ng/mL)	586,6	685,05	543,6	688,6	p:0,36
En yüksek ferritin (ng/mL)	765,7	12355	10380	32650	p<0,001
Kabul fibrinojen (g/L)	5,64	4,92	6,29	5,15	p:0,318
En yüksek fibrinojen (g/L)	6,07	5,64	7,27	6,63	p:0,006
Kabul D-dimer (ng/mL)	541	881	545	916	p:0,093
En yüksek D-dimer (ng/mL)	1953	1236,5	2953	3622	p:0,002
Kabul CRP (mg/L)	94,7	80,3	158	108	p:0,014
En yüksek CRP (mg/L)	114,9	103,3	248,7	215	p<0,001
Kabul Pct (ng/mL)	2,25	2,77	3,81	4,2	p<0,001
En yüksek Pct (ng/mL)	3,19	2,15	5,13	7,36	p<0,001
Kabul IL-6 (pg/mL)	26,84	31,76	46,83	75,13	p<0,001
En yüksek IL-6 (pg/mL)	47,92	66,93	74,03	133,3	p<0,001
Mortalite, n (%)					
Yatış sırasında mortalite	18 (16,7)	10 (31,2)	16 (64)	66 (90,4)	p<0,001
28 günlük mortalite	18 (16,7)	10 (31,2)	14 (56)	56 (76,7)	p<0,001
3 aylık mortalite	26 (24,1)	10 (31,2)	19 (76)	66 (90,4)	p<0,001

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, Pct: prokalsitonin, CRP:C-reaktif protein

ABH gelişen grubun en yüksek ve düşük FiO₂ değerleri ABH gelişmeyen gruptan anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,001). ABH gelişmeyen grupta nazal kanül ve basit maske ile takip süresinin anlamlı uzun (p<0,001), ABH gelişen grupta ise İMV ile takip süresinin anlamlı olarak uzun olduğu gözlenmiştir (p<0,001). Antiviral ve immünmodülatör tedaviler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ABH gelişen grupta diüretik ve inotrop-vazopressör gereksinimi anlamlı olarak yüksektir (p<0,001). ABH gelişen grupta ortalama YBÜ yatış süresi (11 gün), ABH gelişmeyen gruptan (8 gün) anlamlı olarak uzundur (p<0,001).

Tablo 6.4. ABH olan ve olmayan grubun tedavi ve mortalitelerinin karşılaştırılması

	ABH yok	ABH var	
Oksijen desteği; FiO₂, ortalama (min-max)			
Kabul FiO ₂ (%)	60 (21-100)	60 (21-100)	p:0,755
En yüksek FiO ₂ (%)	73 (21-100)	95 (21-100)	p<0,001
En düşük FiO ₂ (%)	33 (21-100)	40 (21-100)	p<0,001
Solunum desteği ve günü, ortalama (min-max)			
Nazal kanül veya basit maske (gün)	3 (0-13)	1 (0-11)	p<0,001
Rezervuarlı maske (gün)	0 (0-3)	0 (0-11)	p:0,571
HFNO veya NIV (gün)	2 (0-18)	3 (0-19)	p:0,017
İMV (gün)	0 (0-29)	7 (0-74)	p<0,001
Antiviral tedavi, n (%)			
Favipiravir	91 (84,3)	110 (84,6)	p:0,67
Remdesivir	1 (0,9)	3 (2,3)	
İmmünmodülatör tedavi, n (%)			
Deksametazon	16 (14,8)	17 (13,1)	p:0,69
Metil-prednizolon	97 (89,8)	123 (94,6)	p:0,163
Anakinra	33 (30,6)	51 (39,2)	p:0,163
Tosilizumab	30 (27,8)	25 (19,2)	p:0,119
Diüretik ihtiyacı, n (%)	17 (15,7)	80 (61,5)	p<0,001
İnotrop-vazopressör ihtiyacı, n (%)	25 (23,1)	98 (75,4)	p<0,001
Noradrenalin	24 (22,2)	85 (65,4)	p<0,001
Noradrenalin + Terlipressin	0 (0)	7 (5,4)	
Noradrenalin + Adrenalin	0 (0)	3 (2,3)	
Noradrenalin + Dopamin	1 (0,9)	3 (2,3)	
YBÜ yatış süresi (gün), ortalama (min-max)	8 (2-35)	11 (2-85)	p<0,001
Mortalite, n (%)			
Yatış sırasında mortalite	18 (16,7)	92 (70,8)	p<0,001
28 günlük mortalite	18 (16,7)	80 (61,5)	p<0,001
3 aylık mortalite	26 (24,1)	95 (73,1)	p<0,001

7. TARTIŞMA

ABH, YBÜ’de izlenen hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyonlardandır. Çok uluslu AKI-EPI çalışmasına göre YBÜ’de ABH görülme oranı %57,3 olarak belirlenmiştir ve ABH ciddiyetinin artması mortalite artışı ile ilişkilidir (154).

COVID-19 pandemisinin ortaya çıkışından itibaren, YBÜ’de izlenen hastaların çoğunluğunu COVID-19 hastaları oluşturmaktadır. Çalışmalar COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda daha yüksek ABH insidansı belirtmektedir ve ABH gelişen COVID-19 hastalarının çoğunluğunda şiddetli veya ciddi hastalık bulunduğu gözlenmiştir (125). Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde YBÜ’de izlenen COVID-19 hastalarında ABH’nın önemli bir sorun olduğu, insidansı ve risk faktörlerinin ortaya konmasının önemi anlaşılmaktadır.

Çalışmalarda COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda ABH insidansı %5,1-%36,6 aralığında (121, 122, 155) belirlenirken, YBÜ’de izlenen COVID-19 hastalarında %19,1-80 aralığında olduğu gözlenmiştir (124, 156-166). ABH insidansı raporlarındaki heterojenlik ciddi hastalık tanımı, yatış kabul kriterleri, hastane bakımı, hasta popülasyonunun yaş ve komorbidite dağılımları, böbrek fonksiyon ölçüm sıklığı ve ABH tanı kriterlerindeki farklılıklar gibi nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamıza alınan 238 hastada ABH insidansı %54,6 olarak gözlenmiştir ve literatür ile uyumludur. Tüm hastaların %13,4’ünde evre 1, %10,5’inde evre 2, %30,7’sinde evre 3 ABH gelişmiştir. Bu hastaların ABH olanlar içindeki oranları sırasıyla %24, %19 ve %56’ya karşılık gelmektedir. Hastaların %5,5’inde YBÜ kabulünde ABH saptanmış olup, ABH olanlar içindeki oranı %10’dur. Hastaların %18’ine RRT uygulanmıştır. ABH olan grupta YBÜ yatışı sırasında mortalitenin %70,8, ABH olmayan grupta %16,7, genel mortalitenin ise %46,2 olduğu belirlenmiştir. ABH gelişen hastalarda YBÜ yatış süresi, YBÜ yatışı sırasında, 28 günlük ve 3 aylık mortaliteler anlamlı olarak yüksektir.

Xia ve arkadaşlarının Çin’de YBÜ’de izlenen ortalama yaşı $66,6 \pm 11,4$ yıl olan 81 COVID-19 hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların ABH insidansının %50,6 ve %26,8 evre 1, %31,7 evre 2, %41,5 evre 3 ABH olduğu gözlenmiştir (124). ABH gelişen hastaların %29,6’sının YBÜ kabulünde ABH olduğu belirlenmiştir, bu oran bizim çalışmamızdaki %10’luk oranın neredeyse üç katına karşılık gelmektedir. Bunun nedeni, pandeminin yoğun olduğu, hasta yükünün fazla olduğu dönemde YBÜ kabullerinin daha geç gerçekleşmiş olması olasılığıyla açıklanabilir. Hastaların %9,9’una RRT uygulanmıştır, bizim çalışmamızdaki RRT uygulama oranından oldukça azdır (%18). Çalışmada ABH olan grupta mortalite %82,9, genel

mortalite %74 olarak gözlenmiştir ve mortalite ile evre 3 ABH, ileri yaş ve erkek cinsiyet arasında ilişki bulunmuştur. ABH ve mortalite ile ileri yaş arasındaki ilişki çalışmamızla uyumlu olmasına rağmen, çalışmamızda cinsiyetler arasında fark olmadığı ve ölüm oranlarını daha az olduğu belirlenmiştir. Popülasyonumuzun yaş ortalamalarının benzerliği, hastalarımızın yandaş hastalığa sahip olma oranının daha yüksek olması (%85'e %56) ve RRT uygulama oranımızın yüksekliği göz önüne alındığında mortalite oranımızın düşük olmasının 3. basamak YBÜ olarak kaynaklarımızın yeterli olmasına ve bunları iyi kullanmamıza bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çin'de Li ve arkadaşlarının ortalama yaşı 70 yıl olan 107 YBÜ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ABH oranı %44,9 (%35 evre 1, %18,8 evre 2, %45,8 evre 3), ABH olanlarda mortalite %83, genel mortalite %47,7 olarak gözlenmiştir. ABH olan hastaların %35,4'üne RRT uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ABH oranı daha yüksek olmasına rağmen, ABH'nın evrelere göre dağılımı, RRT uygulama ve mortalite oranlarımız benzerdir. Çalışmamızla benzer şekilde ABH gelişimi mortalite ile ilişkiliyken, ileri yaştan ABH gelişimi ve mortalite ile ilişkili olduğu, cinsiyetler arasında ise fark olmadığı belirlenmiştir (162).

İspanya'da YBÜ'de izlenen 237 COVID-19 hastasında evre 2 ve evre 3 ABH gelişme oranı %21,4, ABH olan grupta mortalite oranı %51,92, genel mortalite oranı %16,87 olarak belirlenmiştir (161). ABH olan hastaların %15,4'ünün yatış sırasında ABH olduğu saptanmıştır ve çalışmamızın benzer verilere sahip olduğu gözlenmektedir. YBÜ yatışından ABH gelişimine kadar geçen ortalama süre 5 gün, semptom başlangıcından ABH gelişimine kadar geçen ortalama süre 12 gün olarak gözlenmiştir ve çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (3 güne 11 gün). ABH gelişen hastaların %28'ine RRT uygulanmıştır, bizim %33'lük RRT uygulama oranımızdan daha azdır, ancak ortalama RRT süresinin çalışmamızdan daha uzun olduğu gözlenmiştir (7 güne karşılık 4 gün). Ortalama YBÜ yatış süresi ABH olan grupta 35, ABH olmayan grupta 18 gün olarak belirlenmiştir ve çalışmamızdan uzundur (11 gün ve 8 gün). Çalışmamızla uyumlu olarak ABH yüksek mortalite ve uzun YBÜ yatışı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda evre 2 ve evre 3 ABH oranı %41,1 olarak gözlenmiştir ve Pineuro GJ ve arkadaşlarının gözledikleri oranın neredeyse 2 katıdır. Çalışmamızda mortalite oranı da daha yüksektir. Farkı birkaç nedenle açıklıyoruz; 1) Çalışma popülasyonlarımızın yaş ortalamaları benzer olmasına rağmen, çalışmamızda hastaların yandaş hastalığa sahip olma oranı daha yüksektir (% 85,7'ye karşılık %73,1) 2) Çalışma popülasyonumuzun ortalama YBÜ'ne kabul FiO₂ düzeyi daha yüksektir (%60'a karşılık %35), ayrıca YBÜ yatış süresi bizim çalışmamızdan belirgin olarak uzundur, bulgular YBÜ yatış ve taburculuk kriterlerimizin farklı

olduğunu ve bizim popülasyonumuzun daha ciddi COVID-19 hastalarını içerdiğini düşündürmektedir.

ABD’de YBÜ’ne kabul edilen 3099 COVID-19 hastasının incelendiği çalışmada RRT gerektiren ABH oranı %20,6, RRT gerektiren ABH gelişen hastalarda 28 günlük mortalite %54,9, YBÜ yatışı boyunca mortalite %63,3 olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda da paralel olarak ABH gelişen hastalarda mortalite yüksektir (167). Çalışmamızda RRT uygulanan ABH’lı hastaların oranı benzer şekilde %18’dir, hasta tolerasyonu ve kaynakları hasta seçerek kullanmak gibi nedenlerle evre 3 ABH olan hastaların %58,9’una RRT uygulanmıştır. Çalışmamızda RRT uygulanan hastaların mortalitesini irdelemedik ancak evre 3 ABH gelişen hastalarda 28 günlük mortalite %76, YBÜ yatışı sırasında mortalite %90,4 olarak belirlenmiştir.

Hirsch ve arkadaşlarının ABD’de hastanede yatan 5449 COVID-19 hastasını inceledikleri çalışmada ABH insidansı %36,6 (%46,5 evre 1, %22,4 evre 2, %31,1 evre 3) olarak gözlenmiştir. ABH gelişen hastaların %14,3’üne RRT uygulanmıştır ve çalışmamızdaki oranın da yaklaşık olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızla benzer olarak ileri yaş, İMV ve vazopressör gereksinimi ABH gelişimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (122).

Fransa’da Rubin ve arkadaşları, COVID-19’lu ortalama yaşı 61 ± 12 yıl olan 71 YBÜ hastasında ABH oranını %80 (%35 Evre 1, %35 Evre 2 ve %30 Evre 3), RRT uygulama oranını %18 olarak bildirmiştir (157). RRT uygulama oranı çalışmamızla benzer olan çalışmada, hastaların yaş ortalaması çalışmamızdakinden düşük olmasına rağmen ABH insidansı çalışmamızdan yüksek olarak gözlenmiştir. Rubin ve arkadaşlarının çalışması, ABH evrelemesi için KDIGO’nun diürez kriterlerini de kullanan nadir çalışmalardandır. Özellikle evre 1 ve evre 2 ABH oranlarının yüksek olması, bizim gibi evrelemede serum kreatinin düzeylerini kullanan çalışmalarda ABH insidansının olduğundan düşük saptanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Güney Kore’de YBÜ’de izlenen COVID-19 hastalarında ABH insidansı çalışmamızla benzer olarak %61,5 olarak saptanmıştır. Ölüm oranları ise çalışmamızdan düşük saptanmıştır (%30,8), ancak hastaların yaş ortalaması çalışmamızdan düşüktür ve çalışmamızdaki %85,7’ye karşılık hastaların yalnızca %38,8’inin yandaş hastalığa sahip olduğu gözlenmiştir (160).

Ankara’da 2. basamak YBÜ’de Dereli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızla benzer yaş ortalamasına sahip 220 COVID-19 hastasında ABH insidansı %65 olarak çalışmamıza yakın bulunmuştur. Çalışmamızla paralel olarak yaş ortalaması, mortalite oranı ve YBÜ yatış süresi ABH olanlarda, olmayanlara göre yüksektir (%68,7’ye karşılık %14,3) (165).

Bayrakçı ve arkadaşlarının Tekirdağ’da ortalama yaşı 63 yıl olan 328 YBÜ hastasında yaptıkları çok merkezli çalışmada ABH insidansını %27,9, ABH olanlarda mortalite oranını

%48,9, genel mortalite oranını %19,8, RRT uygulanma oranını %18,1 olarak belirlemişlerdir (166). Çalışmamızla uyumlu olarak ileri yaştan ABH ile ilişkili, ABH gelişimin mortalite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmada ABH insidansı ve mortalite oranının çalışmamızdan daha az gözlenmesi, çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının düşük olması, %46,9'unun yandaş hastalığa sahip olmaması ve çalışmamızın 3. Basamak YBÜ'de izlenen daha fazla yandaş hastalığa sahip olan ciddi COVID-19 hastaları üzerinde yapılmış olmasıyla açıklanabilir.

COVID-19'da ABH gelişiminin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Hastalık şiddeti de demografik verilerden ve yandaş hastalıklardan etkilenmektedir. 64.976 COVID-19 hastasının incelendiği meta-analizde erkek cinsiyet, ileri yaş ve karaciğer hastalıkları dışındaki tüm yandaş hastalıkların mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (168). Fang ve arkadaşlarının 10.000'den fazla hastanın özelliklerini inceledikleri çalışmada erkek cinsiyet, ileri yaş, şiddetli hastalığa ve KBH'na sahip olma, YBÜ gereksinimi olması gibi faktörlerin prognozu kötüleştirdiği gözlenmiştir (169). Adab ve arkadaşları mortalitenin 40 yaş altı hastalara göre 50-64 yaş hastalarda 4 kat, 85 yaş üstü hastalarda 10 kat arttığını, kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmayanlardan 1,1 kat, diyabet, obezite ve anksiyete bozukluğu olanlarda olmayanlardan 1,3 kat, birden fazla yandaş hastalığı olanlarda bir yandaş hastalığı olanlardan 3,8 kat fazla olduğunu belirlemişlerdir (170). Sabaghian ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının özelliklerini irdeledikleri çalışmada, ABH gelişen hastalarda en sık belirlenen yandaş hastalıkların diyabet (%40), hipertansiyon (%61,4), hiperlipidemi (%57,1) ve KBH (%22,2) olduğu gözlenmiştir. Bajgain ve arkadaşlarının yaptığı COVID-19'da komorbidite prevalansı çalışmasında en sık görülen yandaş hastalıkların hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu, ölen hastaların %84,1'inde yandaş hastalık bulunduğu ve yandaş hastalık olması ile mortalitenin 2,57 kat arttığı gösterilmiştir (171). Çalışma popülasyonumuzda da literatür ile uyumlu olarak en sık gözlenen yandaş hastalıkların hipertansiyon (%57,6), kardiyovasküler hastalık (%36,6) ve diyabet (%30,3) olduğu, hayatını kaybeden hastaların %96,3'ünde yandaş hastalık bulunduğu, ileri yaş ve yandaş hastalığa sahip olmanın mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir, ancak cinsiyetler arasında fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda demografik veriler ve yandaş hastalıklar ile ABH gelişimi arasındaki ilişki irdelendiğinde, ABH gelişen grubun yaş ortalamasının, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve KBH'na sahip olma oranlarının anlamlı yüksek olduğu saptanmış, cinsiyetler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Evre 2 ve evre 3 ABH gelişen hastaların CCI ve evre 3 ABH gelişenlerin APACHE II skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Bulgularımız genel olarak

literatür ile uyumludur. Dereli ve arkadaşları da ABH olan hastalarda APACHE II skorunun, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve KBH'na sahip olma oranının daha yüksek olduğunu gözlemiştir (165). Xia ve arkadaşları ileri yaştan ABH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (124). Cheng ve arkadaşları KBH'na sahip olan COVID-19 hastalarında ABH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir (155). Li ve arkadaşları da ABH gelişen hastaların yaş ortalamasının, kardiyovasküler hastalığa, KBH'na ve çalışmamızdan farklı olarak serebrovasküler hastalığa sahip olma oranının daha yüksek olduğunu gözlemiştir (162). Çalışma popülasyonumuzun serebrovasküler hastalığa sahip olma oranı Li ve arkadaşlarının hasta popülasyonununundan düşüktür (%8,4'e karşılık %17,7), bu nedenle anlamlı fark saptayamamış olabiliriz. Hirsch ve arkadaşları da ileri yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabetin ABH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (122), ancak çalışmamızda diyabet için bu farkı saptayamadık. APACHE II skoru, ileri yaş, kardiyovasküler hastalık ve yüksek bazal kreatinin düzeyinin ABH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirten çalışma ile (166) çalışmamızın verilerinin benzer olduğu gözlenmiştir.

Lenfopeni COVID-19 hastalarında sık görülen ve prognostik önemi olan laboratuvar bulgusudur. Lenfositlerin SARS-CoV-2 ile enfeksiyonu sonucu apoptoza bağlı ortaya çıktığı ve viral yükün göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Ciddi hastalıkta daha derin lenfopeni olduğu bilinmektedir. ABH da ciddi hastalıkla ilişkili olduğundan lenfopeninin ABH ile ilişkili olması olağandır, ancak günümüzde ilişkisi belirgin olarak gösterilememiştir. Sabaghian ve arkadaşlarının ABH gelişen COVID-19 hastalarını inceledikleri çalışmada ABH gelişen hastaların %72,2'sinde lenfopeni olduğu gösterilmiştir (172). Çalışma popülasyonumuz ciddi hastalığı olan hastalardan oluştuğu için hastalarımızın çoğunda lenfopeni saptanmıştır, popülasyonumuzda ortalanca en yüksek lenfosit sayısı $1,23 \times 10^9/L$, ortalanca en düşük lenfosit sayısı ise $0,38 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte evre 2 ve evre 3 ABH olan hastalarda lenfosit sayısının anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik.

D-dimer düzeyi yüksekliği COVID-19 hastalarında prognozla ilişkilendirilen laboratuvar bulgularından biridir ve hiperkoagülasyona bağlı mikro ve makrovasküler trombozları, kliniğin karmaşıklaştığını ve komplike olduğunu gösterdiği düşünülmektedir. Gupta ve arkadaşları çalışmalarında d-dimer yüksekliğinin RRT gerektiren ABH ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (167). Li ve arkadaşları ile Dereli ve arkadaşları da ABH gelişen hastalarda anlamlı yüksek d-dimer düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir (162, 165). Çalışmamızda en yüksek d-dimer düzeyinin evre 3 ABH gelişen hastalarda ABH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bulgularımız COVID-19 ilişkili ABH'da endotel hasarı, hiperkoagülasyon, böbrekte mikro ve makrovasküler tromboz patofizyolojik mekanizmalarını desteklemektedir.

COVID-19’da akut faz reaktanları ve inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin prognoz ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Belirteçlerin ABH ile ilişkili olması olası görünmektedir. Sabaghian ve arkadaşları ABH gelişen COVID-19 hastalarında %92,7 oranında CRP yüksekliği olduğunu bildirmişlerdir (172). Dereli ve arkadaşları ABH gelişen hastalarda ferritin, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır (165). Cheng ve arkadaşları COVID-19 hastalarında yüksek serum IL-6 düzeylerinin ABH gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (155). Li ve arkadaşları ABH gelişen hastaların CRP ve prokalsitonin düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (162). Bayrakçı ve arkadaşları da yüksek ferritin düzeylerini ABH gelişimi ile ilişkili olarak belirlemişlerdir (166). Çalışmamızda evre 3 ABH gelişen hastalarda en yüksek ferritin, kabul IL-6 ve en yüksek IL-6 düzeylerini anlamlı yüksek olduğunu, evre 2 ABH gelişen hastalarda ABH gelişmeyen ve evre 1 ABH gelişenlere göre en yüksek fibrinojen düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca evre 2 ve evre 3 ABH gelişen hastalarda en yüksek CRP, kabul prokalsitonin ve en yüksek prokalsitonin düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gözlemledik. Verilerimiz COVID-19’da sitokin fırtınası, kompleman ve sitokin aracılı böbrek hasarı teorilerini desteklemektedir. Prokalsitonin ve CRP düzeylerindeki yükseklik ABH’nın sekonder enfeksiyonlarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

COVID-19’da ABH gelişim mekanizmaları kritik hastalığa ve ARDS’ye bağlı hipoksi, hipovolemi ve hemodinamik bozukluklar sonucu gelişen hipoperfüzyon gibi YBÜ popülasyonunun genel sorunlarını içermektedir. Birçok çalışma COVID-19’da ABH gelişimini İMV gereksinimi ve İMV süresi ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (159, 165, 166). Birkaç çalışma ABH’nın İMV gereksinimi ile birlikte vazopressör ihtiyacı ile de ilişkili olduğunu saptamıştır (122, 162). Biz çalışmamızda ABH gelişen hastalarda en yüksek ve en düşük FiO₂ değerlerinin anlamlı yüksek, nazal kanül ve basit maske ile takip süresinin anlamlı kısa, İMV ile takip süresinin anlamlı olarak uzun olduğunu belirledik. Literatürle uyumlu olarak ABH gelişen grupta diüretik ve inotrop-vazopressör gereksinimini anlamlı olarak yüksek saptadık. Verilerimiz hastalık şiddeti, hipoksi ve hemodinamik bozuklukların ABH gelişiminde etkili olduğunu desteklemektedir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2021 yılı boyunca COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle izlenen hastaları retrospektif olarak incelediğimiz çalışmamızın sonuçlarına göre, YBÜ'de izlenen ciddi ve kritik COVID-19 hastalarında ABH sık görülen, yatış süresini ve mortaliteyi arttıran önemli bir sorundur. Yatış süresinin uzaması ve RRT uygulamaları sağlık harcamalarını arttırmakta, sağlık personelinin iş gücü kaybına ve YBÜ yatış-çıkış hızının azalmasına neden olmaktadır. Bu durum YBÜ gereksinimini olan hastaların kabulünün gecikmesi yanı sıra hastaların YBÜ hizmetine ulaşamamasıyla sonuçlanabilir. Tüm bu nedenlerle COVID-19 hastalarında ABH gelişiminin öngörülmesi, erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Çalışmamızda ileri yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve KBH'na, yüksek CCI ve APACHE-II skorlarına sahip olmanın COVID-19 hastalarında ABH gelişimi için risk faktörleri olduğunu, ABH gelişen hastalarda en düşük ve en yüksek FiO₂ değerlerinin anlamlı yüksek, nazal kanül veya basit maske ile izlem süresinin kısa, İMV süresinin anlamlı uzun, diüretik ve vazopressör-inotrop gereksiniminin yüksek olduğunu saptadık. Laboratuvar bulgularını incelediğimizde en düşük lenfosit sayısı, en yüksek ferritin, d-dimer, fibrinojen, CRP düzeyleri, kabul ve en yüksek prokalsitonin ve serum IL-6 düzeylerinin ABH gelişimi ile ilişkili olduğunu gözlemledik.

İleri yaş, yandaş hastalıkları, ciddi akciğer tutulumu olan, oksijen ve solunum desteği gereksinimi artan, inflamatuvar belirteçleri yüksek olan veya izlem sırasında yükselen, yatış sonrası lenfosit sayısı azalmaya devam eden, d-dimer düzeyleri artan, vazopressör-inotrop gereksinimi gelişen hastalarda ABH gelişimi açısından dikkatli olunmalı, volüm dengesi iyi değerlendirilmeli, nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. ABH'nın erken saptanabilmesi için böbrek fonksiyon testlerine sık bakılmalı, mümkün olduğunca serum kreatinin yüksekliğinden önce diürez izlemi ile değerlendirilmesine dikkat edilmelidir.

YBÜ'de izlenen COVID-19 hastalarında ABH gelişimiyle ilgili risk faktörlerinin daha iyi belirlenebilmesi için daha geniş popülasyonlarda yapılmış çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. McIntosh K. COVID-19: Clinical features [updated May 24, 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features>.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.
3. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. Kidney Int. 2020;98(2):314-22.
5. Ghosn M, Attallah N, Badr M, Abdallah K, De Oliveira B, Nadeem A, et al. Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with COVID-19 Admitted to ICU: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. J Clin Med. 2021;10(6).
6. Tarragon B, Valdenegro M, Serrano ML, Maroto A, Llopez-Carratala MR, Ramos A, et al. [Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19]. Nefrologia (Engl Ed). 2021;41(1):34-40.
7. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, Petrilli CM, Jones S, Benstein J, et al. Decreasing Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. Kidney Int Rep. 2021;6(4):916-27.
8. Pitre T, Dong AHT, Jones A, Kapralik J, Cui S, Mah J, et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Hospital With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Can J Kidney Health Dis. 2021;8:20543581211027759.
9. 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;3(1):83-98 e1.
10. Hittesdorf E, Panzer O, Wang D, Stevens JS, Hastie J, Jordan DA, et al. Mortality and renal outcomes of patients with severe COVID-19 treated in a provisional intensive care unit. J Crit Care. 2021;62:172-5.

11. Bezerra R, Teles F, Mendonca PB, Damte T, Likaka A, Ferrer-Miranda E, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study. *Ren Fail.* 2021;43(1):911-8.
12. Procaccini FL, Alcazar Arroyo R, Albalade Ramon M, Torres Aguilera E, Martin Navarro J, Ryan Murua P, et al. Acute kidney injury in 3182 patients admitted with COVID-19: a single-center, retrospective, case-control study. *Clin Kidney J.* 2021;14(6):1557-69.
13. Neves P, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira ES, Pereira LVB, et al. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:620050.
14. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Cetinkaya H, Altiparmak MR, Aydin Z, et al. Impact of hospital-acquired acute kidney injury on Covid-19 outcomes in patients with and without chronic kidney disease: a multicenter retrospective cohort study. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):947-61.
15. Heymann DL, Shindo N, Scientific WHO, Technical Advisory Group for Infectious H. COVID-19: what is next for public health? *Lancet.* 2020;395(10224):542-5.
16. Bakanlığı TS. Genel Koronavirüs Tablosu 2022 [cited 2022 17 jul]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>.
17. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015 ve 28:465.
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-20.
19. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76.
20. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
21. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760-2.
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.

23. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
24. Malune P, Piras G, Monne M, Fiamma M, Asproni R, Fancello T, et al. Molecular Characterization of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates From Central Inner Sardinia. *Front Microbiol*. 2021;12:827799.
25. Ortega MA, Garcia-Montero C, Fraile-Martinez O, Colet P, Baizhaxynova A, Mukhtarova K, et al. Recapping the Features of SARS-CoV-2 and Its Main Variants: Status and Future Paths. *J Pers Med*. 2022;12(6).
26. who. Tracking SARS-CoV-2 variants 2022 [cited 2022 17 jul]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
27. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. 2020.
28. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95.
29. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
30. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292.
31. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):469-73.
32. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-9.
33. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74.
34. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.

35. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
36. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825-32.
37. Bakanlık TCS. COVID-19 Rehberi 2022 [cited 2022 Aug 5]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>.
38. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375(6585):1122-7.
39. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F, Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601-21.
40. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-12.
41. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-20.
42. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):50.
43. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):128.
44. CDC. Clinical considerations for care of children and adults with confirmed COVID-19 2022 [cited 2022 15 Aug]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-presentation.html>.
45. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):655-62.
46. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2137257.
47. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2163-4.

48. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, Illuzzi JL, Sussman LS, Lipkind HS, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients Admitted for Childbirth in Southern Connecticut. *JAMA*. 2020;323(24):2520-2.
49. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA*. 2020;323(21):2191-2.
50. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-65.
51. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis*. 2022;116:38-42.
52. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2022;327(6):583-4.
53. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24.
54. CDC. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals 2022 [cited 2022 12 aug]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.
55. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(50).
56. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(5152):1782-4.
57. 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*. 2020;395(10223):507-13.

58. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
59. Laboratory features associated with severe COVID-19 2022 [cited 2022 Sep 7]. Available from:
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F127820&topicKey=ID%2F128323&search=covid%20g%C3%B6r%C3%BCnt%C3%BCleme&rank=1~150&source=see_link.
60. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-9.
61. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013639.
62. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011-9.
63. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
64. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
65. Jevnikar M, Sanchez O, Chocron R, Andronikof M, Raphael M, Meyrignac O, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 at the time of hospital admission. *Eur Respir J*. 2021;58(1).
66. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021;298(2):E70-E80.
67. Zantah M, Dominguez Castillo E, Townsend R, Dikengil F, Criner GJ. Pneumothorax in COVID-19 disease- incidence and clinical characteristics. *Respir Res*. 2020;21(1):236.
68. Wang XH, Duan J, Han X, Liu X, Zhou J, Wang X, et al. High incidence and mortality of pneumothorax in critically ill patients with COVID-19. *Heart Lung*. 2021;50(1):37-43.

69. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J*. 2020;56(5).
70. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251170.
71. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, Gandhi H, Polisetty SR, Ang SP, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(3):e23687.
72. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1287-94.
73. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020;2020:6175964.
74. Alida LP Caforio M, PhD, FESC. COVID-19: Cardiac manifestations in adults 2022 [cited 2022 Aug 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults?sectionName=ACUTE%20CLINICAL%20MANIFESTATIONS&search=covid-19&topicRef=128323&anchor=H1780220865&source=see_link#H1780220865.
75. 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. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
76. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440-7.
77. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, Nahmani Y, Cacoub P, Cohen-Solal A, et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *ESC Heart Fail*. 2020.
78. Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, et al. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2102-8.
79. Sharma K, Desai HD, Patoliya JV, Jadeja DM, Gadhiya D. Takotsubo Syndrome a Rare Entity in COVID-19: a Systemic Review-Focus on Biomarkers, Imaging, Treatment, and Outcome. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):62-72.

80. Li Z, Shao W, Zhang J, Ma J, Huang S, Yu P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:720129.
81. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-7.
82. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
83. Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M, et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation.* 2020;151:18-23.
84. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. COVID-19 kills at home: the close relationship between the epidemic and the increase of out-of-hospital cardiac arrests. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3045-54.
85. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6.
86. Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, Cagliostro M, Gupta A, Joshi A, et al. New Heart Failure Diagnoses Among Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(17):2260-2.
87. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
88. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
89. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e70.
90. Huetten P, Beyls C, Guilbart M, Haye G, Najid FZ, Mestan B, et al. Acute Cor Pulmonale in COVID-19-Related ARDS: Improvement With Almitrine Infusion. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1311-4.
91. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1379-82.

92. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.
93. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*. 2020.
94. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
95. El Moheb M, Naar L, Christensen MA, Kapoen C, Maurer LR, Farhat M, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. *JAMA*. 2020;324(18):1899-901.
96. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667-78.
97. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;128:104386.
98. Rahimli M, Wex C, Wiesmueller F, Weber F, Dolling M, Rose A, et al. Laparoscopic cholecystectomy during the COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital in Germany: higher rates of acute and gangrenous cholecystitis in elderly patients. *BMC Surg*. 2022;22(1):168.
99. Alhassan SM, Iqbal P, Fikrey L, Mohamed Ibrahim MI, Qamar MS, Chaponda M, et al. Post COVID 19 acute acalculous cholecystitis raising the possibility of underlying dysregulated immune response, a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:434-7.
100. Aloysius MM, Thatti A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(5):1026-7.
101. Erdinc B, Sahni S, Gotlieb V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(1):101-7.
102. Guan WJ, Zhong NS. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1861-2.
103. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131-E4.

104. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
105. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
106. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-42.
107. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
108. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):499-501.
109. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-6.
110. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020;7(7).
111. Patel P, DeCuir J, Abrams J, Campbell AP, Godfred-Cato S, Belay ED. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(9):e2126456.
112. Brett L Cucchiara MJK, MD. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions 2022 [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=covid-19&topicRef=128323&source=see_link.

113. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-30.
114. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
115. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020;127:104354.
116. Palm NW, Medzhitov R. Not so fast: adaptive suppression of innate immunity. *Nat Med.* 2007;13(10):1142-4.
117. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
118. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1169-70.
119. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. *J Med Virol.* 2021;93(3):1396-402.
120. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J.* 2021;68(2):129-36.
121. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1149-60.
122. 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;98(1):209-18.
123. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(1):14-25.
124. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2205-21.

125. Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4):490-9 e1.
126. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(5):365-76.
127. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):751-64.
128. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1948-58.
129. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1959-68.
130. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, Wahl SJ, Weins A, Rennke HG, et al. Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1944-7.
131. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158-67.
132. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27.
133. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL 1 High-Risk Genotype. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8):1688-95.
134. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamothe F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020;98(1):228-31.
135. Predecki M, Clarke C, Cairns T, Cook T, Roufosse C, Thomas D, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int.* 2020;98(3):780-1.

136. Huang Y, Li XJ, Li YQ, Dai W, Shao T, Liu WY, et al. Clinical and pathological findings of SARS-CoV-2 infection and concurrent IgA nephropathy: a case report. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):504.
137. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506.
138. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2176.
139. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart.* 2020;106(19):1519-24.
140. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Bruggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564-81.
141. Taverna G, Di Francesco S, Borroni EM, Yiu D, Toniato E, Milanesi S, et al. The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(1):97-104.
142. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jack HM, Uberla K, Lochnit G, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:594849.
143. Bideak A, Blaut A, Hoppe JM, Muller MB, Federico G, Eltrich N, et al. The atypical chemokine receptor 2 limits renal inflammation and fibrosis in murine progressive immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;93(4):826-41.
144. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
145. Binois Y, Hachad H, Salem JE, Charpentier J, Lebrun-Vignes B, Pene F, et al. Acute Kidney Injury Associated With Lopinavir/Ritonavir Combined Therapy in Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(10):1787-90.
146. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.

147. Erişkin Hasta Tedavisi 2022 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>.
148. COVID-19-SPECIFIC THERAPY 2022 [cited 2022 Sep 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20tedavi&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3855514466.
149. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
150. Kramer A, Prinz C, Fichtner F, Fischer AL, Thieme V, Grundeis F, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6:CD015209.
151. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Grana C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013881.
152. Group WHOREAfC-TW, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499-518.
153. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747-64.
154. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23.
155. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
156. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4.
157. Rubin S, Orioux A, Prevel R, Garric A, Bats ML, Dabernat S, et al. Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. *Clin Kidney J*. 2020;13(3):354-61.

158. 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*. 2020;8(5):475-81.
159. Zheng Y, Sun LJ, Xu M, Pan J, Zhang YT, Fang XL, et al. Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):378-87.
160. Hong KS, Lee KH, Chung JH, Shin KC, Choi EY, Jin HJ, et al. Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study. *Yonsei Med J*. 2020;61(5):431-7.
161. Pineiro GJ, Molina-Andujar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol*. 2021;34(2):285-93.
162. Li Q, Zhang T, Li F, Mao Z, Kang H, Tao L, et al. Acute Kidney Injury Can Predict In-Hospital Mortality in Elderly Patients with COVID-19 in the ICU: A Single-Center Study. *Clin Interv Aging*. 2020;15:2095-107.
163. Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24(1):219.
164. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318.
165. DERELI N. Are we aware of COVID-19-related acute kidney injury in intensive care units?. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2022;26:1753-60.
166. Bayrakci N. The incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients diagnosed with COVID-19 followed up in intensive care unit. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2022;26(5): 889-96.
167. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):161-76.
168. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2020:1-12.

169. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12493-503.
170. Adab P, Haroon S, O'Hara ME, Jordan RE. Comorbidities and covid-19. *BMJ*. 2022;377:o1431.
171. MPH KTB. Prevalence of Comorbidities Among Individuals With COVID-19: A Rapid Review of current Literature. *American Journal of Infection Control*. 2020.
172. Sabaghian T. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.

