MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

KRİTİK HASTALARDA
COVID-19 İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. SENA BELPINAR

İSTANBUL – 2021

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

KRİTİK HASTALARDA
COVID-19 İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI

UZMANLIK TEZİ

SENA BELPINAR

DANIŞMAN

Prof. Dr. İSMAİL CİNEL

İSTANBUL – 2021

ÖNSÖZ

‘’Bana bir harf öğretenin kırk yıl kölesi olurum’’ felsefesini benimseyen bir hekim olarak,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübeleri ile bakış açımı geliştirmekte emeği olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum, meslek hayatım boyunca örnek alacağım çok değerli hocalarımın her birine,

Tez hazırlama sürecinde deneyimleriyle yoluma ışık tutan, emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. İsmail Cinel ve Doç. Dr. Beliz Bilgili’ ye saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince her konuda desteklerini hissettiğim, deneyimlerinden faydalandığım, hepsi birbirinden kıymetli olan uzmanlarıma, uyum içinde çalıştığımız ve bu meşakkatli çalışma hayatı sürecini samimiyetleri ve hoş sohbetleri ile güzel hale getiren hekim arkadaşlarıma, ülkemizin farklı yerlerinde çalışmakta olan hayatıma dokunmuş bütün meslektaşlarıma, birlikte çalıştığımız, sağ kolumuz olan teknikerlerimize ve yoğun bakım hemşirelerimize içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında bana sonsuz destek ve sevgilerini sunan aileme, her zaman yanımda olan, hayatımı anlamlandıran canım eşime sonsuz sevgileri sunarım.

‘’…Yahut, kocaman gözlüklerin,
Beyaz gömleğinle bir laboratuvarda
İnsanlar için ölebileceksin,
Hem de yüzünü bile görmediğin insanlar için,
Hem de hiç kimse seni buna zorlamamışken,
Hem de en güzel, en gerçek şeyin
Yaşamak olduğunu bildiğin halde…’’

Nazım Hikmet.

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖNSÖZ i

TABLO LİSTESİ iii

ŞEKİL LİSTESİ iv

KISALTMALAR v

ÖZET vi

SUMMARY vii

1 GİRİŞ VE AMAÇ 1

2 GENEL BİLGİLER 3

2.1 Böbrek Anatomisi 3

2.1.1 Böbreğin dış anatomisi 3

2.1.2 Böbreğin iç anatomisi 4

2.1.3 Nefron ve damarlar 5

2.1.4 Böbrek fonksiyonları ve idrar oluşumu 9

2.2 Akut Böbrek Hasarı 9

2.2.1 Akut böbrek hasarı sınıflamaları 9

2.2.2 Akut böbrek hasarı insidansı ve risk faktörleri 11

2.2.3 Akut böbrek hasarının sınıflandırılması 13

2.2.4 Akut böbrek hasarının etiyolojisi 13

2.3 COVID-19 16

2.3.1 COVID-19 viroloji, epidemiyoloji ve etiyolojisi 16

2.3.2 COVID-19'un patogenezi 17

2.3.3 COVID-19 pnömonisinin toraks tomografisinde radyolojik sınıflaması 19

2.4 COVID-19 ve Böbrek 22

2.4.1 COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarının patogenezi 22

2.4.2 COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı insidansı ve risk faktörleri 23

2.5 COVID-19'da Tedavi Yöntemleri 23

3 GEREÇ VE YÖNTEM 27

4 İSTATİKSEL ANALİZLER 28

5 BULGULAR 29

6 TARTIŞMA 55

7 SONUÇ 63

8 KAYNAKLAR 64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. *ABH risk faktörleri..... 12*

Tablo 2. *ABH'nin sınıflandırılması..... 15*

Tablo 3. *CO-RADS sınıflaması..... 21*

Tablo 4.*Demografik verilere ilişkin bilgiler..... 30*

Tablo 5. *Başvuru esnasında hemodinamik verilere ilişkin bilgiler..... 32*

Tablo 6*.Başvuru esnasındaki laboratuvar verilerine ilişkin bilgiler..... 33*

Tablo 7. *Uygulanan COVID-19 tedavilerine ilişkin bilgiler..... 35*

Tablo 8. *YBÜ' de gelişen organ disfonksiyonlarına ilişkin bilgiler..... 36*

Tablo 9. *Sağ kalım verilerine ilişkin bilgiler..... 37*

Tablo 10 . *YBÜ' de görülen organ disfonksiyonları ve sekonder enfeksiyonlar ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi..... 38*

Tablo 11. *Uygulanan COVID-19 tedavileri ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi..... 40*

Tablo 12. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde hasta demografik özellikleri..... 42*

Tablo 13. *COVID-19 ve ABH' de yatış hemodinamik değerleri..... 45*

Tablo 14. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde yatış laboratuvar değerleri..... 46*

Tablo 15. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde solunum destek tedavileri..... 47*

Tablo 16. *Uygulanan COVID-19 tedavileri ile ABH ilişkisi..... 49*

Tablo 17. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde diğer organ fonksiyon bozuklukları ve sekonder enfeksiyonlar 50*

Tablo 18. *COVID-19 ilişkili ABH' de sağ kalım..... 51*

Tablo 19. *COVID-19 ilişkili ABH gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri..... 53*

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. *Böbreği anatomik yerleşimi* *3*

Şekil 2. *Böbreğin Komşulukları* *4*

Şekil 3. *Böbreğin Longitudinal Kesitte Anatomik Görünümü* *5*

Şekil 4. *Nefronun Renal Yerleşimi* *7*

Şekil 5.*Böbreğin Dolaşımı* *8*

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ABY: Akut böbrek yetersizliği

ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme-2

ADE : Antibody dependent enhancement (Antikora bağımlı güçlendirme)

AKIN : Acute Kidney Injury Network

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ATN: Akut tübüler nekroz

COVID-19: Corona Virus Disease 19

DDP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

DİK: Dissemine İntravasküler Koagulasyon

DM: Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerüller filtrasyon hızı

HT: Hipertansiyon

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Alciğer Hastalığı

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronovirus

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

MOD: Muitiorgan Disfonksiyonu

RIFLE: Renal risk, Injury, Failure, **L**oss of kidney function, End stage renal disease

RNA: Ribonükleik Asit

RRT: Renal Replasman Tedavisi

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

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronovirus

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

WHO: World health organization (dünya sağlık örgütü)

ÖZET

KRİTİK HASTALARDA COVID-19 İLİŞKİLİ AKUT BÖBREK HASARI

Amaç: Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı (ABH) insidansını ve risk faktörlerini tanımlamak ve COVID-19 ile ilişkili ABH' nin mortalite üzerindeki etkisini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışması, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarından oluşmaktadır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yandaş hastalıklar), APACHE II ve SOFA skorları, hemodinamik parametreler, kan testi analizi, organ disfonksiyonları, sekonder enfeksiyonlar, septik şok, vazopresör kullanımı ve solunum desteği türleri kaydedildi. ABH, KDIGO' ya göre evrelendi. Hastalar ABH' nin şiddetine göre gruplandırıldı. Akut böbrek hasarının risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile analiz edildi.

Bulgular: 217 hasta tarandı, 20 hasta kronik böbrek yetmezliği nedeniyle dışlandı. Çalışmaya 197 hasta dahil edildi. ABH görülme sıklığı% 46.9 olarak belirlendi. Genel mortalite %47.4 ve ABH' li hastaların mortalitesi% 73.4 idi. Ortalama APACHE II ve SOFA skorları sırasıyla 14.88 ve 6.96 idi. Tek değişkenli analizde COVID-19 ilişkili ABH hastalarında invaziv mekanik ventilasyon, ağır ARDS, sekonder enfeksiyonlar, septik şok, miyokardiyal disfonksiyon anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hiçbiri bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmedi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile; COVID-19 ile ilişkili ABH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak artan yaş, yüksek SOFA skoru, düşük sistolik kan basıncı, KKY (konjestif kalp yetmezliği), pnömotoraks, DİK, vazopresör kullanımı belirlendi (sırasıyla; $p = 0,019$, $p = 0,027$, $p = 0,008$, $p = 0,028$, $p = 0,047$, $p = 0,020$, $p = 0,005$). COVID-19 ilişkili ABH 10.9 kat artmış mortalite ile ilişkilidir [OR (%95 GA): 10.909 (5.597, 21.262), $p<0.001$].

Sonuç: Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında mortalite yüksektir ve ABH bu hastalarda mortaliteyi artırmaktadır. COVID-19 ilişkili ABH' de çeşitli risk faktörleri rol oynar, bu risk faktörlerinden bazıları hastaların yaş ve KKY gibi özellikleriyle ilgilidir, bazıları da DİK ve pnömotoraks gibi COVID-19'da yaygın olarak görülen durumlardır. Gelişen organ disfonksiyonları, COVID-19 ilişkili ABH riskini artırır. COVID-19 ilişkili ABH şiddeti arttıkça mortalite artar.

Anahtar kelimeler: COVID-19 pandemisi, Akut böbrek hasarı, İnsidans, Risk faktörleri, Mortalite, COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı

SUMMARY

COVID-19 RELATED ACUTE KIDNEY INJURY İN CRİTİCALLY İLL PATİENTS

Aim: To describe the incidence and risk factors of acute kidney injury (AKI) in critically ill COVID-19 patients and to determine the impact of COVID-19 related AKI on mortality.

Materials and Method: This retrospective cohort study consists of critically ill COVID-19 patients. Demographic characteristics of the patients (age, gender, comorbidities), APACHE II and SOFA scores, hemodynamic parameters, blood test analysis, organ dysfunctions, secondary infections, septic shock, use of vasopressors, and types of respiratory support were recorded. AKI was staged according to KDIGO. Patients were grouped according to the severity of AKI. Risk factors of acute kidney injury were analyzed by logistic regression analysis.

Findings: 217 patients were screened, 20 were excluded due to chronic renal failure. 197 patients were included in the study. The incidence of AKI was determined as 46.9%. Overall mortality was 47.4%, and the mortality of patients with AKI was 73.4%. Mean APACHE II and SOFA scores were 14.88 and 6.96, respectively. Even though invasive mechanical ventilation, severe ARDS, secondary infections, septic shock, myocardial dysfunction were significantly higher in COVID-19 related AKI patients in univariate analysis, none of them were detected as independent risk factors in multivariate logistic regression analysis. By multivariate logistic regression analysis; increasing age, high SOFA score, low systolic blood pressure, CHF (congestive heart failure), pneumothorax, DIC, vasopressor usage were determined as independent risk factors for the development of COVID-19 related AKI (respectively;p=0.019,p=0.027,p=0.008,p=0.028,p=0.047,p=0.020,p=0.005). The development of COVID-19 related AKI increases mortality 10.9 times [OR (%95 GA): 10.909 (5.597, 21.262), p<0.001].

Conclusion: Mortality in critically ill COVID-19 patients is high and AKI increases mortality in these patients. Several risk factors play a role in COVID-19 related AKI, some of these risk factors are related to patients' characteristics such as age and CHF and some of them are the conditions that are commonly seen in COVID-19 such as DIC and pneumothorax. Additional organ dysfunctions increase the risk of COVID-19 related AKI. Mortality increases with increasing AKI severity.

Key words: COVID-19 pandemic, Acute kidney injury, Incidence, Risk factors, Mortality, COVID-19 related acute kidney injury

1 GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa Aralık 2019 ayında , Çin ‘de gözlenen pnömoni vakalarına sebep olan virüsün Coronaviridae ailesinden olduğu gösterilmiş, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) olarak adlandırılmış ve sebep olduğu pandemiye WHO tarafından COVID-19 pandemisi adı verilmiştir.

SARS-CoV-2, daha önce insanlarda ve hayvanlarda tespit edilmemiş olan, insanı enfekte eden yeni bir betacoronavirüs üyesidir. Şiddetli akut solunum sendromundan sorumlu coronavirüse (SARS-CoV) benzediği için SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır[1]. Nükleotid dizilimi %80 SARS epidemik virüsüne benzemektedir[2,3 ,4]. Coronavirüsün spike glikoproteinleri (S proteinleri) hücreye girişi sağlar. İnsanda SARS-CoV ‘a benzer şekilde anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) ye bağlanır ve ACE-2 reseptörünün bulunduğu organlarda S proteinini kullanarak hücre içine girer.[5,6,7].

Tüm dünyada hızla yayılan SARS-CoV-2, asemptomatik olabilmesinin yanı sıra ölümle sonuçlanabilen ciddi klinik tablolara neden olmaktadır. COVID-19 ilişkili mortalite ülkeler arası farklılık göstermektedir. İlk gözlemlerde; erken dönem müdahaleler, ülkenin sağlık sistemi ve sağlık yükünün yanı sıra ülkenin yaş ortalaması mortaliteyi belirleyen faktörler olarak görülmüştür[8]. SARS-CoV-2’nin hastane ve yoğun bakım ünitesine yatışına neden olan klinik semptomları, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı, miyokardiyal disfonksiyon, ani kardiyak arrest gibi tuttuğu organa spesifik yetmezlikler, oluşturduğu sitokin fırtınası sonucu multiorgan disfonksiyonu, sepsis ve septik şoktur. COVID-19 ilişkili mortaliteyi belirleyen risk faktörlerinin başında ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek oksijen ihtiyacı, yandaş hastalıklar (kronik obstrüktif akciğer hastalığı-KOAH, diyabetes mellitus-DM) ve ABH yer almaktadır[9,10].

COVID-19’da böbrek hasarı oluşma mekanizması tam olarak net olmamakla birlikte öne sürülen mekanizmalar; sitokin fırtınası sendromu ve virüsün direkt renal hasar oluşturmasıdır. Renal tübüler hücreler üzerinde salgılanan ACE ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) sırasıyla SARS-CoV ve MERS-CoV u bağlayan bölgeler olarak tanımlanmıştır[11,12]. Her iki enfeksiyonda da böbrek dokusunda ve idrarda viral RNA tespit edilmiştir[13,14]. COVID-19 salgınında Guangzhou'daki Zhong’ın laboratuvarında, enfekte olan hastanın idrar örneğinde SARS-CoV-2 izole edilmiştir ve SARS-CoV-2’nin hedef organlarından birinin de böbrek olduğunu düşündürmektedir[15].

Yoğun bakım ünitelerinde herhangi bir sebeple tedavi görmekte olan kritik hastalarda ABH gelişmesi, mortaliteyi arttıran önemli bir organ difonksiyonudur[16]. Kritik hastalardaki ABH insidansı büyük kohort çalışmaları sonucunda %65-67 olarak bulunmuştur[17,18] . Kritik hastalarda ABH gelişmesi bağımsız bir mortalite prediktörüdür, Tedavi süresince ABH gelişmiş olması (Evre 1-2-3) 3-7 kat artmış mortalite ile ilişkilidir[19,20]. ABH gelişimi uzamış hastanede yatış süresi ve artmış ekonomik giderlerle ilişkilidir[21]. Yapılan çalışmalarda ABH gelişen kritik hastalarda mortalite oranı %28-90

olarak bulunmuştur[22,23]. Kritik hastalarda mortalitenin önemli sebebi olan ARDS hastalarında, orta ve şiddetli ABH gelişmesinin mortaliteyi daha da arttırdığı görülmüştür[24].

Yıllardır kritik hastalarda ABH' nin risk faktörleri ve sağ kalım açısından önemi, yapılan ve hala yapılmakta olan çalışmalarla gösterilmiştir. COVID-19 pandemisinde, yoğun bakımda yatan hastalarda erken ve geç dönemde böbrek fonksiyonlarının bozulduğu, hastaların KDIGO evrelemesine göre renal fonksiyon kayıplarının olduğu, özellikle yoğun bakımda çalışan hekimler tarafından gözlemlenmiş ve onları COVID-19 ilişkili ABH' yi araştırmaya yöneltmiştir.

COVID-19 ilişkili ABH insidansını belirleyen çalışmalarda bulunan insidans aralıkları değişkendir. Kritik COVID-19 hastaları ile serviste tedavi gören COVID-19 hastaları arasında ABH insidansı farklılık göstermektedir. Literatürde hastane yatışı olan COVID-19 hastalarında ABH insidansının %3-20 , kritik COVID-19 hastalarında ABH insidansının %25-67 olarak belirlendiği çalışmalar mevcuttur[25,26]. Kritik hastalarda sağ kalımın önemli belirleyicilerinden olan ABH, COVID-19 pandemsinde de benzer şekilde önemini sürdürmektedir. COVID-19 ilişkili ABH gelişen hastalarda mortalitenin arttığı görülmüştür[27]. Hansrivijit ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz sonucunda ABH' nin 13 kat artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[10], bir başka meta-analizde COVID-19 hastalarında ABH gelişiminin mortaliteyi 11 kat artırdığı gösterilmiştir[28].

Kritik hastalarda olduğu gibi COVID-19 hastalarında da, özellikle yoğun bakımda morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu bilinen COVID-19 ilişkili ABH, pandemi süresince hastaların sağ kalımını etkilemektedir. COVID-19 ilişkili ABH' nin risk faktörlerini belirlemek ve önlenebilir risk faktörlerini önlemeye çalışmak, hastaların tedavisi süresince COVID-19 ilişkili ABH' yi daha iyi yönetmemize katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı; kritik hastalarda COVID-19 ilişkili ABH insidansını ve risk faktörlerini belirlemek, varsa önlenebilir risk faktörleri saptamak, ABH' nin kritik COVID-19 hastalarında sağ kalıma etkisini araştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Böbrek Anatomisi

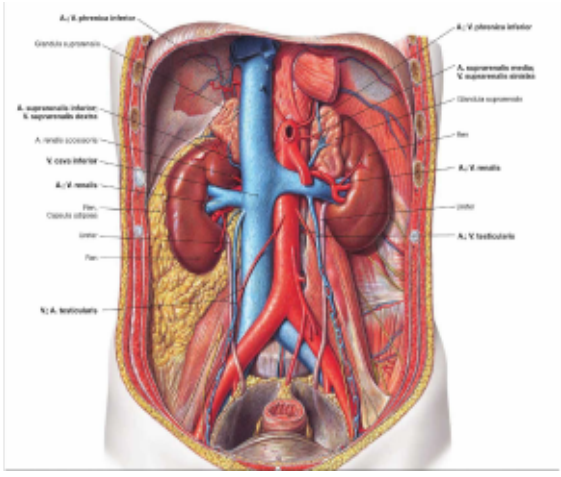
2.1.1 Böbreğin dış anatomisi

Böbrekler vertebral kolonun her iki yanında, retroperitonel olarak yerleşmiş olan , 12.torakal vertebra ile 3.lomber vertebra arasında yer alan organ çiftidir. Üst kutupları daha medialde alt kutupları daha lateralde olmak üzere biraz oblik pozisyonda konumlanmaktadırlar (Şekil 1)[29].

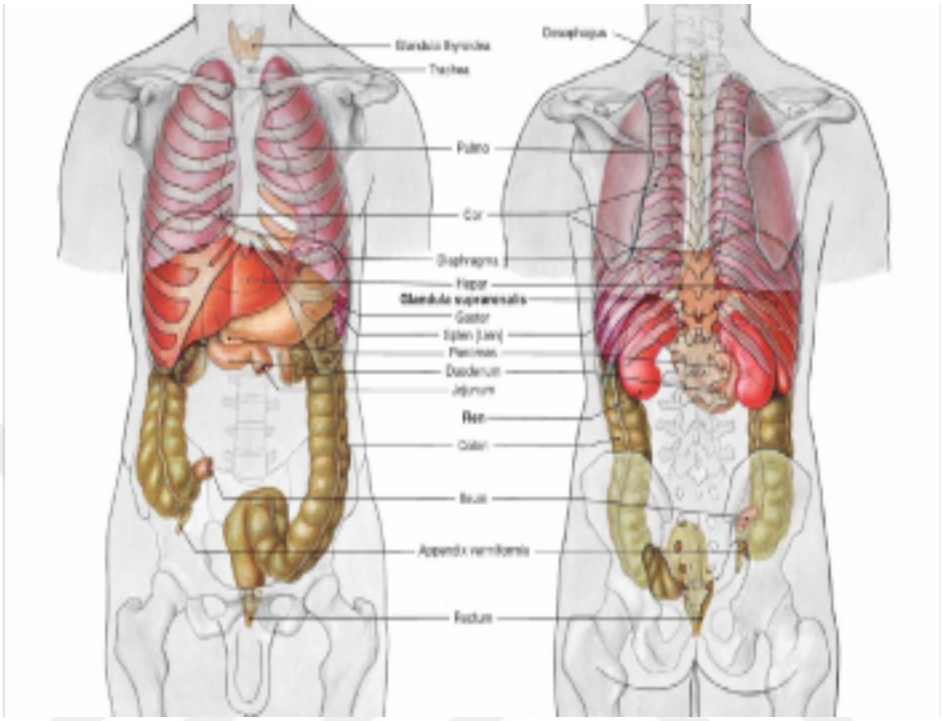
Sağ böbrek, üstünde bulunun karaciğere olan komşuluğu nedeni ile sol böbreğe göre daha aşağıdadır. Yetişkin erkeklerde 125-170 gr, yetişkin kadınlarda 115-155gr ağırlığındadır. Boyu 11-12 cm, eni 5- 7,5 cm, kalınlığı 2.5-4 cm kadardır.Komşuluklarına bakıldığında her iki böbreğinde de üzerinde böbreküstü bezleri, arkalarında psoas kası bulunmaktadır ve böbrekler diyafragmanın altına yerleşmişlerdir. Sağ böbrek; üzerinde karaciğer ve duedonumun retroperitoneal kısmı ile, altta ince barsaklar ve sağ kolonun fleksurası ile komşudur. Sol böbrek; üstte retroperitoneal pankreas büyük damarlar, mide ve dalakla, altta kolon fleksurası ve jejenum ile komşudur(Şekil 2)[29].

Böbrekler en dışta kalın bir fasya olan böbrek kapsülü ile çevrilidir, bunun etrafında travmalara karşı böbreği koruyan perirenal yağ dokusu ve en dışta da gerota fasyası bulunmaktadır. Sağ ve sol böbreğin gerota fasyaları birbirlerine doğru vena cava inferioru ve aortayı örterek yaklaşırlar, kolumna vertebralisin etrafına yapışırlar.

***Şekil 1**. Böbreği anatomik yerleşimi*



***Şekil 2**. Böbreğin Komşulukları*

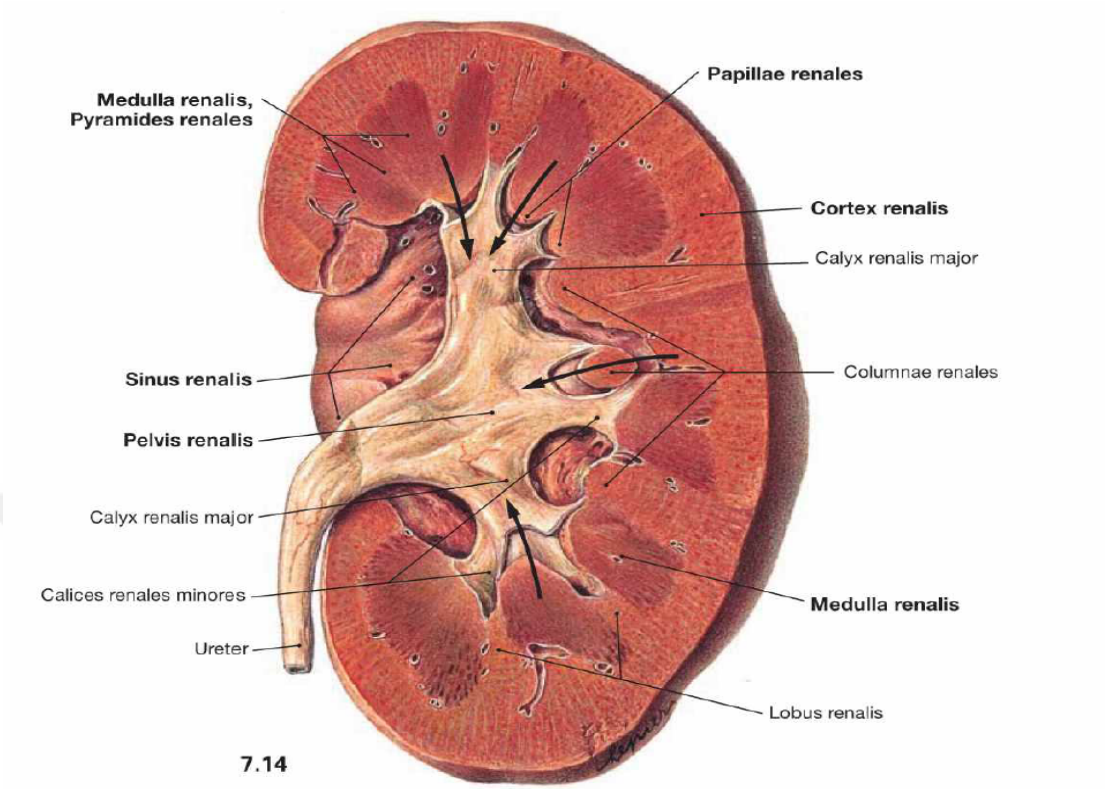


2.1.2 Böbreğin iç anatomisi

Böbrek uzun aksına paralel şekilde kesildiğinde dışta daha açık renkli renal korteks ve içte daha koyu renkli renal medulla olmak üzere iki kısımdan oluşur. Renal medullanın da iç kısmında, üretilen idrarın biriktiği renal pelvis bulunur(Şekil)3[29].

Renal medullada, korteksten medullaya doğru uzanan bağ dokusu yapılarına renal sütunlar denir. Her bir börekte medullasında tabanı kortikomedullar bileşkeye oturan, tepesi renal pelvise doğru uzanan 8-10 tane piramid şeklinde, renal piramisler vardır. Renal piramislerin uç kısmına papilla denir ve papillalar minör kalikslere açılır. Minör kaliksler 2-4'er grup halinde birleşerek majör kaliksleri oluşturur, majör kaliksler de birleşerek renal pelvisi meydana getirir.

Şekil 3. Böbreğin Longitudinal Kesitte Anatomik Görünümü



2.1.3 Nefron ve damarlar

Nefronlar böbreğin fonksiyonel üniteleridir ve her böbrekte yaklaşık 1.000.000 adet nefron bulunmaktadır. Nefronlar hasarlandıklarında yenilenemezler ve dolayısıyla yaşlanma da buna dahil olmak üzere nefron kayıplarına neden olan durumlarda böbrek fonksiyonlarında geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. 40 yaşından sonra her on yılda, fonksiyonel nefron sayısı %10 azalmaktadır. Yaşlandıkça geriye kalan fonksiyonel nefronların adaptasyonları ile bu azalma bir böbrek yetmezliğine neden olmamaktadır ancak kişiler nefron hasarları oluşturacak durumlara daha duyarlı hala gelmektedir[30].

Nefronlar tübüler sistem ve glomerüllerden oluşur. Glomerüller, Bowman kapsülüne gömülü haldedir. Glomerül ve Bowman kapsülünü bir araya gelip oluşturduğu yapıya renal korpüskül adı verilir. Bütün renal korpüsküller renal kortekste yer almaktadır. Tübüler sistemin elemanları olan proksimal tübül ve distal tübül de renal kortekstedir. Henle kulpu nefronların %20-30 kadarında uzundur ve

medullaya kadar uzanır, bunlar jukstaglomerüler nefronlardır. Henle kulpu kısa olan nefronlar medullaya uzanmazlar kortikal nefron olarak adlandırılırlar[30] (Şekil 4)[30].

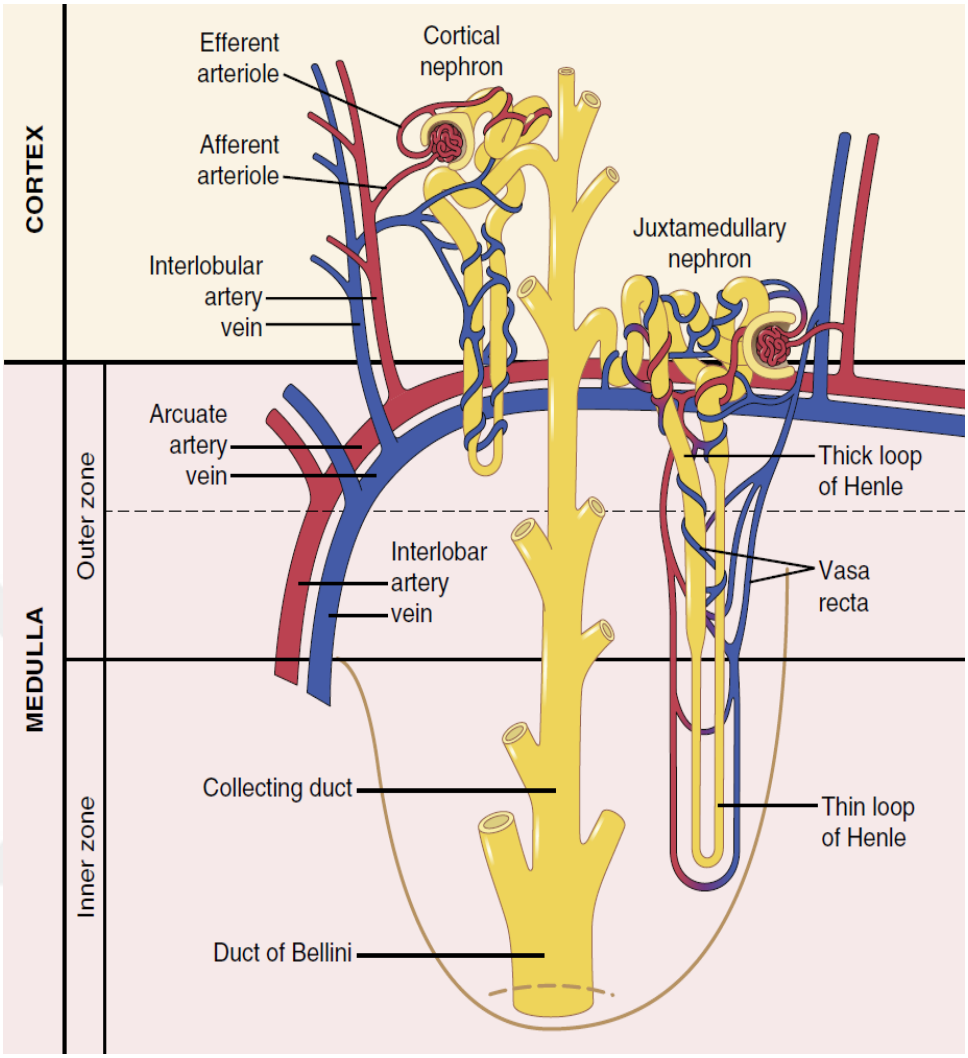
Renal arter hilus bölgesinden böbreğe girdikten sonra, parankim içine doğru interlober arter adını alan dallara ayrılır. İnterlober arter medullakortikal bileşkede yay şeklinin alarak arkuat arter adını alır. Arkuat arterler kortekse doğru dik açı yaparak giren interlobüler arterleri oluşturur, interlobüler arterler glomerüler yumağı oluşturan afferent arteriyollere dönüşür. Glomerülokapiller yumak oluştuktan sonra efferent arteriyol olarak glomerülden ayrılır, tübüler sistem etrafında medullayı besleyen vaza rektaları oluştururlar. Vaza rektalar medullada U şeklinde dönüş yaparak renal kortekse dönerler, interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbrekten çıkar, inferior vena kavaya dökülürler (Şekil 5)[30].

Renal kan akımı total kardiyak debinin %22 sini alır, renal korteks de böbrek kan akımının %90'ını alır, renal medulla kalan %10 'unu alır[30]. Bu nedenlerle uzamış hipoperfüzyon durumlarında böbreğin daha çok risk altında olan bölümü medullasıdır.

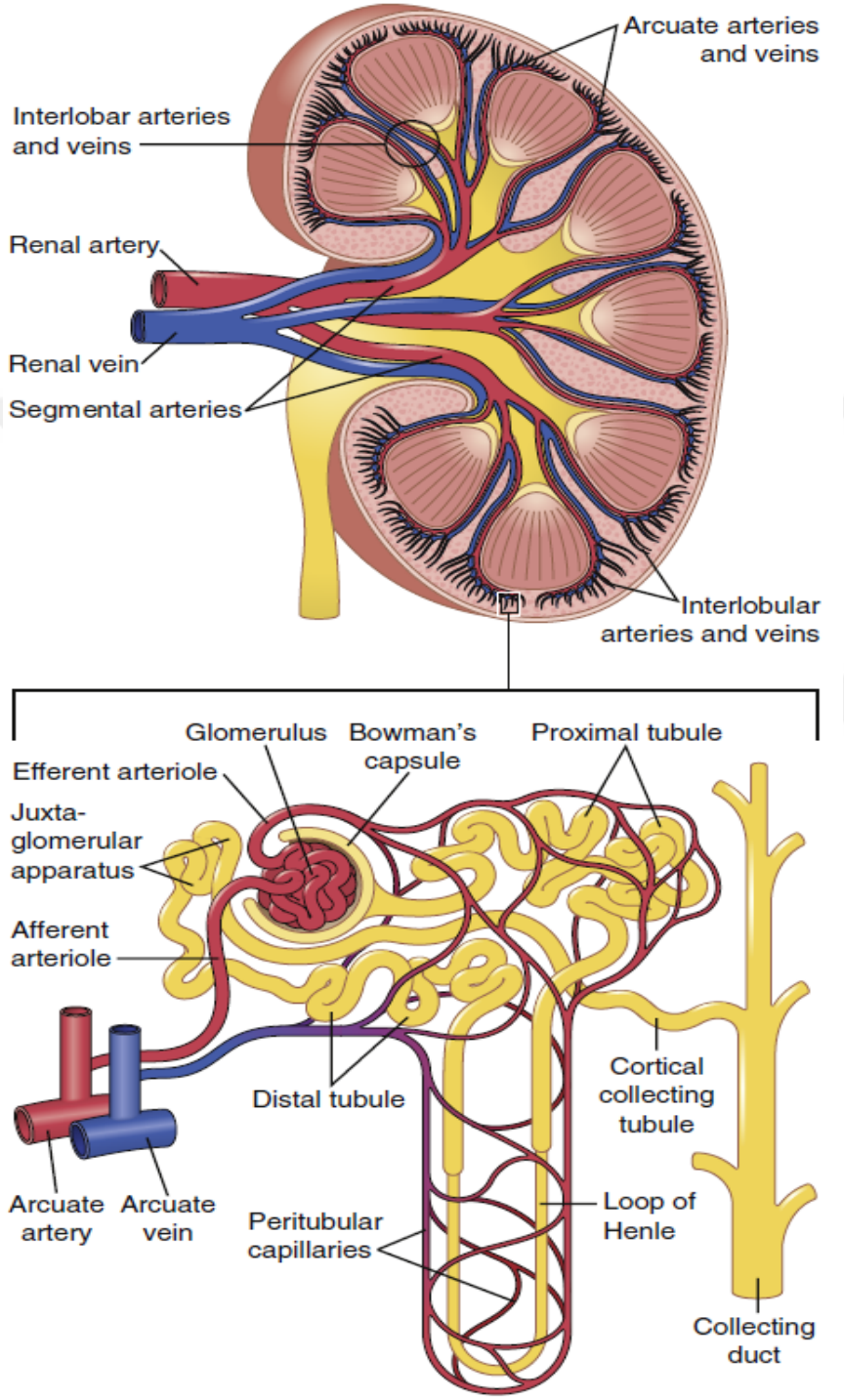
Renal kan dolaşımı, glomerüler ve peritübüller olmak üzere iki tane kapiller yatağının olması nedeni ile diğer organlardan farklıdır. Bu iki kapiller yatağın arasında efferent arteriyoller yer alır ve kapiller yatakları birbirinden ayırır.

Glomerülün görevi kanı bir nevi süzmektir, glomerüler kapillerlerden yüksek hidrostatik basınç ile gelen kan (60mmHg) hızlıca filtre olurken, peritübüller kapillerlerdeki hidrostatik basınç düşüktür (13mmHg) ve hızlı sıvı reabsorbsiyonunu sağlar. Vücudun homeostatik ihtiyaçlarına göre bu glomerüler filtrasyon hızı, glomerüler ve peritübüller kapillerlerin hidrostatik basıncı değiştirilerek ayarlanır, bu düzenleme nörohümoral ve otonomik kontrol altındadır[30]. Bu şekilde filtre edilen sıvı sırasıyla şu yolu izler: Bowman kapsülü, proksimal tübül, henle kulpunun inen ve çıkan kolu, distal tübül, bağlayıcı tübüller kortikal topayıcı tübüller ve kortikal toplama kanalları. Kortikal toplama kanalları renal papilla aracılığı ile renal pelvise açılır ve üretilen idrar renal pelviste birikir.

Şekil 4. *Nefronun Renal Yerleşimi*



***Şekil 5**.Böbreğin Dolaşımı*



2.1.4 Böbrek fonksiyonları ve idrar oluşumu

Böbreklerin en önemli görevi plazmayı filtre ederek, vücuda gerekli olan maddeleri kana geri alıp, atık maddeleri idrar ile vücuttan uzaklaştırmasıdır. Böbrekler hücrelerin en uygun koşullarda yaşaması ve çalışması için gerekli çevreyi bu şekilde sağlamaktadır. Metabolizma atık ürünleri denilince; üre (aminoasit metabolizmasından), kreatin (kas kreatininden), ürik asit (nükleik asitlerden), hemoglobin yıkımın son ürünleri (bilurubin gibi) ve çeşitli hormon metabolitleri, dışardan alınan yabancı maddeler, ilaçlar sayılabilir.

Böbreğin diğer görevleri arasında; su ve elektrolit dengesini sağlamak, vücut sıvılarının ozmolaritesini düzenlemek, arteriyel kan basıncını düzenlemek, asit-baz dengesini düzenlemek, hormonların salınması, eritropoetin sentezi, glikoneojenez, D vitamini yapımının düzenlenmesi bulunmaktadır.

Böbrekte idrar oluşumu 3 aşama sonucunda olur:

1) Glomerüler filtrasyon

2) Böbrek tübüllerinden reabsorbsiyon

3) Kandan tübüllere sekresyon

Glomerüller kapillerlerden gelen kanın hidrostatik basınç etkisi ile Bowman kapsülü için filtrasyonu idrar oluşumunun ilk aşamasıdır. Proteinler ve eritrositler gibi hücresel elemanlar hariç, plazmadaki maddelerin hemen hepsi Bowman kapsülüne filtre olur. Bowman kapsülüne geçtikten sonra filtrat tübüller boyunca ilerlerken, vücudun ihtiyaçlarına göre oluşan otoregülasyonlar sonucu, filtrat içeriği değişiklik gösterecektir. Plazmadaki her madde için glomerüler filtrasyon reabsorbsiyon ve sekresyon düzeyleri farklı olacaktır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si kadardır. Normal bir yetişkin insanda GFR ortalama 125 ml/dk veya 180litre/gün'dür [30].

2.2 Akut Böbrek Hasarı

2.2.1 Akut böbrek hasarı sınıflamaları

Böbrekte meydana gelen fonksiyon bozukluklarını tıp tarihi süresince değişik isimlerle tanımlanmıştır. 1900'lerin başlarında "Böbreklerin İdrar Tutması" manasında "Ischuria Renalis" denilirken[31],

1900'lerin ortalarında ''Akut Böbrek Yetersizliği (ABY)''olarak isimlendirilmiş; 2004 yılından itibaren Akut böbrek hasarı (ABH), akut böbrek yetersizliği tabirinin yerini almıştır.

Akut böbrek hasarı tabiri, aslında standart laboratuvar testleriyle akut böbrek yetmezliğinin ölçülebilmesinden çok daha önce başlayan bir böbrek hasarı sürecinin var olduğunu vurgulamaktadır[32]. Çünkü GFR belli bir hızın altına düşmedikçe, serum kreatinin seviyeleri yükselmeye başlamaz[33].

Akut böbrek hasarı; böbreğin fonksiyonlarında hızlı bir azalmayla (saatler ya da günler içinde) karakterize, sıvı elektrolit dengesizliğine, üre, kreatinin gibi ölçülebilen , ya da ölçülemeyen metabolik atıkların vücutta birikmesine neden olan, böbreğin ekskretuar fonksiyonlarının bozulduğu klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir[32].

Akut böbrek hasarı tanısı ve sınıflaması tüm kısıtlamalara ve daha erken yükselen yeni böbrek hasarı biyobelirteçlerine rağmen , ''artmış serum kreatinin seviyeleri ve azalmış idrar miktarı'' temeline dayanarak yapılmaktadır. GFR' deki azalmadan çok sonra kreatinin değerleri yükselmeye başlar ve oligüri her ABH' de olmayabilir ya da geç fark edilebilir. Serum kreatinin düzeyi, GFR'si normal olan bireylerde de ; yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi, diyet gibi pek çok farklı faktörden etkilenmektedir. Tüm bunlar ABH tanısı koyarken gecikmelere neden olabilmektir. Bu sebeplerle tanıda gecikme olmaması için ve ABH sınıflandırmasında bir standardizasyonu oluşturmak için RIFLE ve AKIN kılavuzları yayınlanmıştır. Akut diyaliz kalite girişimi (ADQI) grubu 2004 senesinde RIFLE (**r**enal risk, **i**njury, **f**ailure, **l**oss of Kidney function, **e**nd stage renal disease) kriterleri, daha sonra 2007'de AKIN (Acute Kidney İnjury Network) kılavuzu yayınlanmıştır.

2012 yılında, AKIN ve RIFLE kılavuzları temel alınarak; klinik uygulamalarda, araştırmalarda, halk sağlığı çalışmalarında tek bir basit tanımlama yapmak ve tanı koymak için KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kılavuzu geliştirilmiştir. KDIGO kılavuzunda, kişinin bazal serum kreatinin değerleri ve idrar çıkışı temel alınarak, ABH 3 evreye ayrılmıştır.

RIFLE sınıflamasında; idrar miktarındaki ya da GFR' deki değişmelere göre, hangisi daha kötüyse o baz alınarak, ABH 3 evreye ayrılmıştır (Risk- İnjury- Failure). İki tane klinik olarak önemli sonuç eklenmiştir: 4 aydan uzun süre renal replasman tedavisi gerektiren ısrarcı ABH olarak tanımlanabilen, böbrek fonksiyon kaybı (loss-kayıp), ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen kalıcı böbrek hasarı (end stage). Bu son iki klinik sınıflama artık kesin bir durum olduğu için özgüllüğü yüksektir. RIFLE kriterlerine göre değerlendirme yapılırken incelenen değişiklikler son 7 gün içindeki değişikliklerdir.

AKIN sınıflamasında RIFLE' den farklı olarak serum kreatinin düzeyinde sadece bazal değerin kat artışı şeklinde değil, bazal değer kaç olursa olsun serum kreatinin değerinde 0.3mg/dl artış olması

da sınıflama kriterlerine eklenmiştir ve değişiklikler son 48 saat içinde olan değerlere göre bakılmaktadır, ABH 3 evreye ayrılmıştır.

RIFLE AKIN ve KDIGO kriterlerinin ABH insidansını saptama ve mortaliteyi öngörmesi konusunda çalışmalar yapılmıştır. KDIGO kriterleri ile belirlenen ABH insidansı daha yüksek bulunmuştur, mortaliteyi öngörmeleri açısından karşılaştırıldıklarında RIFLE, AKIN ve KDİGO kriterleri benzer bulunmuştur[34]. Tüm Dünya'da milyonları etkileyerek organ kaybı ve mortalite ile sonuçlanan ABH için şu an en güncel şekilde klinikte kullanılan sınıflandırma KDIGO evrelemesidir[25].

2.2.2 Akut böbrek hasarı insidansı ve risk faktörleri

Akut böbrek hasarı epidemik bir problemdir ve hastanede yatan hastalarda ve majör cerrahi geçirenlerde özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan kritik hastalarda ABH insidansı hızla artmaktadır. Bu artışta kısmen ABH' nin daha iyi tanınması ve yeni evreleme sistemlerinin geliştirilmesinin etkisi olsa da ABH insidansının artışının diğer nedenleri arasında; artan kardiyovasküler sistem hastalıkları, diyabetes mellitus, sepsis, kontrast madde kullanımının artması sayılabilir[35].

Akut böbrek hasarı insidansı konusunda yapılan çalışmalarda insidans aralığı geniştir. Hastaneye yatışı olan hastalarda ABH insidansı %3-20, yoğun bakıma yatışı olan hastalarda insidansı %25-67 olduğunu gösteren çalışmalar vardır[25,26]. Dünya çapında yapılan meta-analizler sonucu hastaneye yatışı olan erişkin hastalarda ABH insidansı %21.6 olarak bulunmuştur[19].ABH, böbrek fonksiyonunun biyokimyasal belirteçlerinin hafif bir değişiminden renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren evreye kadar geniş bir yelpazede seyredebilmektedir. Ancak ABH' nin herhangi bir evresini geçirmiş olmak, diğer hastalara kıyasla 3-7 kat artmış mortalite ile ilişkilidir[19].

Akut böbrek hasarının risk faktörlerine bakıldığında, değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki gruba ayrılmaktadır. Hastaya özel ve duruma özel faktörler ABH gelişme insidansını değiştirecektir. Yaş, bağımsız faktörlerden biridir ve ileri yaş ve çok genç yaştaki hastalar, sistemik düzensizliklerde oto-regülasyon kabiliyetlerinin kaybetmişler ya da (çok erken yaşlarda) henüz kazanamamışlardır. Akut durumlar sonucu hastaneye yatışı olan çocukların %50'sinde sepsisle ya da geçirilen majör cerrahi ile ilişkili olarak ABH gelişmiştir[36]. İleri yaşın ABH için risk faktörü olduğu yapılan sayısız çalışmalarla kanıtlanmıştır[37,38] ancak ABH geliştiğinde, yaşlı hastaların RRT' ne ihtiyaç duyması ihtimali daha düşüktür[39,40].

Kritik hastalardaki ABH insidansı ise, yapılan iki tane büyük kohort çalışması dahil, %65-67 olarak bulunmuştur[17,18] . Kritik hastalarda ABH gelişmesi bağımsız bir mortalite prediktörüdür[20] ve uzamış hastanede yatış süresi ile ilişkilidir[21]. Uzamış hastanede yatışlar da artmış ekonomik giderlerle

ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda ABH gelişen kritik hastalarda mortalite oranı %28-90 olarak bulunmuştur [22,41].

Tüm hastane yatışlarında özellikle de kritik hastalarda insidansı bu kadar yüksek olan bir sağlık sorununun risk faktörlerini belirlemek, gelişimini öngörmekte ve engellemek için elimizden geleni yapmakta fayda sağlayacaktır. ABH' nin risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak iki grupta toplanabilir.

Tablo 1. *ABH risk faktörleri*

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
İleri yaş[37 22 42 43 44]	Anemi [56]
Kadın cinsiyet[45 46]	Kritik hastalık [26 45 57]
Siyah ırk [45]	Sepsis [22 45 58 59 60 61 62]
Öncesinde kronik böbrek hastalığı olması [44 45 47 48 46 49]	Travma [45 63 64]
Proteinüri [50 51]	Kardiyak cerrahi [52 65 66]
Hipertansiyon(HT) [46]	Majör non-kardiyak cerrahi [46 67]
Diyabetes mellitus (DM) [46 52]	Radyokontrast madde maruziyeti [68]
Kronik karaciğer hastalığı /portal hipertansiyonun komplikasyonu [46 53 52]	Fazla sıvı yüklenmesi[69 70 71]
Kalp yetmezliği (KKY)/ azalmış ejeksiyon [22 45 46 49 52 54]	İlaç toksisitesi, nefrotoksik ajan kullanımı [72 7374 75]
Koroner arter hastalığı (KAH)/ yakın zamanda geçirilmiş miyokart iskemisi(MI) [52 55]	Yüksek riskli veya acil prosedürler [46 49 52 65]
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)[22 46 49 52]	
Periferal vasküler hastalık [46]	
Malignite[22]	

2.2.3 Akut böbrek hasarının sınıflandırılması

Akut böbrek hasarı etiyoloji bir ya da birden çok faktörü içerebilir genellikle multifaktöryeldir. Anatomik olarak ABH gelişimi; prerenal, renal ve postrenal olmak üzere sınıflandırılmaktadır(Tablo 2).

Prerenal nedenler hipoperfüzyona sebep olan durumlardır ve ABH sebeplerinin %40-55'ini oluşturmaktadır. Etkin intravasküler hacim, organ perfüzyonunu sağlayan hacimdir ve bunun kaybı, böbrek perfüzyonunun da bozulmasına sebep olmaktadır. Vücutta dolaşan intravasküler hacmin azalması ortadan kalktığında, yani prerenal ABH sebepleri renal parankim hasar görmeden hızlıca ortadan kaldırıldığında, renal perfüzyon tekrar sağlanmış olur. Ancak prerenal ABH'de hipoperfüzyon dönemi şiddetli ve uzun süre devam ettiğinde, akut tübüler nekroza (ATN) neden olan iskemi oluşur.

Prerenal azotetemi volüm duyarlı ve duyarsız olabilmektedir, yani intravasküler sıvı replasmanı ile preranal azoteminin bir kısmı düzeltilebilir. Ancak efektif arteryel volümün azaldığı, ancak sıvı replasmanı yapılarak düzeltilemeyen preranal azotemiler, yoğun bakımlarda sıklıkla karşılamıza çıkmaktadır. Bu nedenle prerenal azotemiyi ortadan kaldırmak için; sepsis, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, azalmış kalp debisi, sistemik vasküler dirençte azalma gibi durumlarda, altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmalı ve prerenal azotemiye sebep olan bu durumların tedavisi düşünülmelidir.

Renal ABH, kendi içinde hasarın kaynaklandığı yere göre isimlendirilir; vasküler, glomerüler, intertisyel ve tübüler.Post renal ABH, tüm ABH' lerin yaklaşık %5 ini oluşturmaktadır, böbreğin distalinde yer alan üriner boşaltım sisteminin herhangi bir bölümündeki obstrüksiyon, proksimale yansıyarak böbrek hasarına sebep olmaktadır. Kalıcı renal hasar oluşmadan obstrüksiyonun tedavi edilmesi GFR' yi hızlıca düzeltecek, ABH' yi ortadan kaldıracaktır.

2.2.4 Akut böbrek hasarının etiyolojisi

Akut böbrek hasarının etiyolojisine göre sınıflandırılması en yaygın şekilde; prerenal, renal ve postrenal olarak yapılmaktadır.

ABH' nin kritik hastalardaki en yaygın sebebi olan sepsise ikincil olarak gelişen ABH aslında prerenal olarak kategorize edilse de prerenal (hipotansiyona bağlı) ve renal (endotel hasarı ve tübüler hasar) böbrek hasarı aynı anda gelişebilmektedir. Aslında ABH tetikleyici bir olayı takiben gelişen çeşitli patofizyolojik süreçler sonucu gelişmektedir[76,77].

Akut böbrek hasarının patofizyolojisinin altında yatan süreç; hemodinamik instabilite, mikrodolaşım bozukluğu, endotel disfonksiyonu, mikrovasküler trombüsler, inflamasyon, tübüler hücre hasarı, renal venöz konjesyon, tübüler obstrüksiyon, otoimmün süreç, immün aşırı duyarlılık reaksiyonları, intraabdominal basınç artışıdır[78].

Böbreklere kan akımı normalde yaklaşık 1100 ml / dakika veya kardiyak debinin %20 -25'idir. Böbreklerin bu kadar kanlanan bir organ olmasının temel sebebi vücudun sıvı dengesinin ve kanda çözünen maddelerin düzenlenmesi için gereken plazma miktarını glomerüllere sunmaktır. Dolayısıyla çeşitli sebeplerle azalan renal kan akımı glomerüler filtrasyon hızını (GFR' yi) azaltacak, vücuttaki su ve kanda çözünen maddelerin atılımını azaltacaktır. Ancak sadece renal kan akımının arttırılması tek başına böreğin hasarını önleyen bir mekanizma olamaz çünkü renal hasarı engellemenin asıl yolu sunum-tüketim dengesizliğini engellemektir. Oksijen sunumunu artırmanın yanında oksijen tüketiminin de azaltılması gerekmektedir.

Böbreğe kan akımı bu kadar çok olmasına rağmen bunun az bir kısmı medullaya sunulur. Böbreğin meduller kısmının kanlanması vaza recta ile gerçekleşir. Bu durumda dış kortekste kan akımı 5-6 ml/g/dk iken, dış medullada 1ml/g/dk, iç medullada 0.5 ml/g/dk'dır. Böbreğe giden kan akımının büyük kısmı dış kortekse, glomerüllere filtrasyon amacı ile yönlendirilir ancak peritübüller kan dolaşımının amacı, oksijen sunmak, dokulara enerji sağlamak, reabsorbsiyonla emilen maddeleri ve suyu sistemik dolaşıma katmaktır. Medullada parsiyel oksijen basıncının yaklaşık 20-30 mmHg olduğu böbreğin diğer yerlerine kıyasla daha hipoksik olan bir bölge bulunur.

Böbreğin oksijen ihtiyacının yaklaşık %80'ini, proksimal tübüldeki Na-K ATPaz pompası ile sodyumun geri emilmesi, glikoz aminoasit ve diğer çözünen maddelerin taşınması oluşturmaktadır[79,80]. Dehidratasyon, intravasküler sıvı açığı, böbreğin hipoperfüzyonu gibi sebepler sodyum reabsorbsiyonu için temel uyarıcılardır, idrarı konsantre edebilmek için böbreğin iş yükü artar ve sunumun da azaldığı bu durumlarda , tübüler hasar artabilmektedir.

Akut tübüler nekrozda hasar en çok böbreğin dış medullasında meydana gelir yani proksimal tübülün S3 segmenti (pars recta) ve distal nefronun medüller çıkan kolunu içerir. Bu bölgeye sunulan oksijen azaldığında ya da sunum-tüketim dengesizliği oluştuğunda, anaerobik glikoliz yeteneği de sınırlı olduğundan iskemi gelişecektir. Kan akımı sonrasında normale dönse bile buradaki hücrelerde post-iskemik konjesyon gözlenir. ABH' nin ''ekstansiyon fazı'' olarak bilinen bu dönem aslında post-iskemik endotelyal hücre hasarı ve disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır[81]. ABH' nin ekstansiyon fazı; renal perfüzyonda azalmayı, hipoksiyi, reperfüzyon sırasında meydana gelen ve tübüler hücre hasarına katkıda bulunan inflamatuar süreçleri içerir. Bu hasarlanma ile endotel hücresi otoregülasyonunu kaybeder, permeabilitesini, inflamasyon ve adezyon sürecini düzenleyemez. Yapılan çalışmalarda bu sürecin sonunda böbreğin kortiko-medüller bileşkesi incelendiğinde; konjesyon, ödem, azalmış kan akımı ve inflamatuar hücre infiltrasyonu gösterilmiştir[81].

Tablo 2. *ABH'nin sınıflandırılması*

Pre-renal	**Renal**	**Post-renal**
1.İntravasküler volüm açığı *Gastrointestinal sıvı kaybı* *Kanama* *Üçüncü boşluğa sıvı kaybı* *Böbrekten sıvı kaybı* *Nefrotik senderom* *Siroz*	**1.Vasküler** *Anatomik (aort diseksiyonu, renal arterveya ven trombozu, Travma)* *İnflamatuvar (ateroemboli, vaskülitler, gebelik, post-partum,TTP-HUS, PAN)*	**1.Üretral obstrüksiyon** *Nefrolitiyazis* *Malignite* *Ödem* *Darlık*
2. Azalmış kardiyak debi *Kardiyojenik şok* *Konstruktif perikardit/perikardiyal tamponad* *Konjessif kalp ytemezliği* *Masif pulmoner emboli*	**2.Glomerüler** *Nefritik (goodpastures sendromu, akut post-infeksiyöz glomerülonefrit, nefrotik*	**2.Alt üriner yol obstrüksiyonu** *Bening prostat hipertrofisi* *Prostat kanseri* *Mesane taşı* *Üretral darlıklar* *Retansiyonasebep olan ilaçlar*
3. Sistemik vazodilatasyon *Sepsis* *Siroz* *Anafilaksi* *Vazodilatör ilaçlar*	**3.İntertisyel** *Antibiyotikler* *NSAİD,Allopurinol,,fenitoin, karbamezapin* *Enfeksiyonlar*	**3.Ekstrinsik sebepler** *Retroperitoneal fibrozis* *Abdominal veya pelvik kitle* *Radyasyon* *Granülamatöz hastalıklar*
4. Renal vazokonstruksiyon *İlaçlar , kontrast madde* *Erken sepsis,endotoksinler* *Hepatorenal sendrom* *Akut hiperkalemi*	**4.Tübüler** *İskemik ATN, sepsis, travma* *Etyolojiden bağımsız uzun süren perfüzyon bozuklukları*	

2.3 COVID-19

2.3.1 COVID-19 viroloji, epidemiyoloji ve etiyolojisi

2019 aralık ayında, ilk defa Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni viral pnömoni vakaları görülmeye başlandı ve haftalar içinde yayılarak pandemiye neden oldu.

30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü(WHO) Uluslararası Öneme Sahip Halk sağlığı Acil Durumu ilan etti[82]. 11 Şubat 2019'da Dünya Sağlık Örgütü bu pnömoniye COVID-19 pnömonisi adını verdi. Aynı gün uluslararası virüs taksonomisi komitesi bu yeni koronavirüsü SARS CoV-2 olarak adlandırdı[83]. SARS-CoV-2 klinik olarak asemptomatik seyredebildiği gibi, hafif-orta solunumsal semptomlar neden olabilmekte, ağır seyrederek çoklu organ yetmezliğine sebep olan pnömoni oluşturabilmekte, hatta ani ölümlere sebebiyet verebilmektedir.

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesine göre incelendiğinde, Nidovirales takımının, Coronaviridae ailesinin Coronavirina alt ailesi; alfa , beta, gamma ve delta olmak üzere dört türden oluşmaktadır. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2; Beta Koronavirüs türündendir[84].Koronavirüsler; büyük segmentsiz, pozitif polariteli, zarflı, tek zincirli RNA virüsleridir. 27-32 kb uzunluğundadır ve RNA virüsleri içinde bilinen en büyük genoma sahiptir [84]. Büyük genomlarının olması ve tek zincirli olmaları nedeni ile mutasyona uğrama ihtimallerinin artması bilinen bir gerçektir. Bu virüsler solunum sistemi, enterik sistem, hepatik sistem ve nörolojik sistem enfeksiyonlarına sebep olabilirler. SARS-CoV-2, koronavirüs ailesinin insanda hastalık oluşturabilen yedinci üyesidir. HKU1, NL63, OC43 ve 229E bağışıklık sistemi yeterli insanlarda hafif ve orta derecede soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktayken, SARS-CoV 2002-2003 yıllarında Çin'de akut solunum yetmezliğine neden olan salgının sorumlusudur, MERS-CoV ise 2012'de Orta Doğu'da akut solunum yolu salgınlarından sorumlu patojen olmuştur [85] [86].Koronavirüsler dört temel yapısal proteinden meydana gelir: zarf (envelope; E), membran (M), nükleokapsid (N), ve çubuksu çıkıntılar (spike; S). Yüzeyinde bulunan bu çıkıntılardan dolayı, görünümüne Latincede taç anlamına gelen ''corona''virüs adı verilmiştir.

Virüs genomik RNA ve fosforile nükleokapsid (N) proteinden oluşan, çift fosfolipid katmanı içine gömülü S proteinleri ile kaplanan bir nükleokapside sahiptir. Mebran (M), hemaglütinin esteraz (HE) ve zarf (E) proteinleri zarftaki S proteinleri arasında bulunur. M proteinin görevi virionları şekillendirmek, virüs oluşumunu ve salınmasını sağlamaktır, E proteini virüsün toplanmasında ve viral patogenezde rol oynar. Virüs konak hücreye bu S proteinleri aracılığı ile tutunur, S proteinin membran füzyon proteinindir ve immün sistemin antikor oluşturacağı yapı S proteinleridir. Viral olgunlaşma sırasında S proteini S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrışır[87], S1 konakçı reseptörüne bağlanmayı

sağlar, S2 ise membran füzyonundan sorumludur[88]. Virüs hücre içine girmek için, konakçı proteazlarını kullanır. SARS-CoV-2, tıpkı SARS-CoV gibi, hücreye girmek için integral membran proteini olan ACE2 reseptörüne bağlanır[89]. SARS-CoV-2 'nin ACE2 ye afinitesi, SARS-CoV' a göre 10-20 kat daha fazladır ve belki de bu yüzden daha patojeniktir[90 91].

2.3.2 COVID-19'un patogenezi

COVID-19 patogenezini; virüsün hücre içine girişi, replikasyonu ve insanın immün sisteminin bu viremiye verdiği regüle ya da disregüle yanıt oluşturmaktadır. SARS-CoV-2 'nin hücre içine girişini ve patogenezini açıklamaya çalışan birkaç teori vardır. Bunlardan biricisi direk reseptör aracılığı ile, ACE2 reseptörü bulunan dokularda, direk S proteinleri ile reseptöre tutunarak hücre içine girmesidir[89].SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinden sorumlu diğer mekanizma ise SARS-CoV-2 için henüz tam olarak aydınlatılmayan tarafları olsa da; Antikor Bağımlı Güçlendirilme'dir (ADE /antibody dependent enhancement)[92]. Antikora bağımlı güçlendirme (ADE), IgG antikoru immün kompleksleriyle oluşan, bulaşıcı hastalıkların kötüleşmesine aracılık eden bir fenomendir.SARS-CoV-2 virüsü vücuda girdikten sonra oluşan kliniğin ağır seyretmesinden sorumlu en önemli mekanizma ise immün sistemin diregüle yanıtıdır. COVID-19 pandemisinde ARDS gelişen kritik hastalarda, tıpkı SARS ve MERS 'deki kritik hastalar gibi, serumda proinflamaturar sitokin ve kemokinler artmıştır. Alveollerde masif inflamatuar hücre infiltrasyonu vardır, monosit/makrofaj aktivasyonu artmıştır[13]. SARS pandemisinde, yapılan çalışmalarda, inflamasyonun viral klirensden sonra, yaklaşık 14.günde şiddetlendiği ve ARDS geliştiğini göstermiştir[93 94]. Bu durum, özellikle ağır seyreden olgularda, klinik kötüleşmeden sorumlu en önemli mekanizmanın viral replikasyon değil, kontrolsüz immün yanıt ve bununla ilişkili hasar olduğunu bize göstermektedir[95]. Bu durum sitokin fırtınası olarak adlandırılmaktadır.

ACE2 Reseptörleri: SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinden sorumlu fonksiyonel reseptör ACE2 'dir[89]. İnsanda ACE2 reseptörleri; tüm vasküler endotelyal hücrelerde, cildin bazal epidermal tabakasında, oral ve nazal mukozada, nazofarinkste, intestinal sistemde mide ve ince barsaktaki enterositlerde, akciğerde tip 1 ve tip 2 alveolar epitelyal hücrelerde, börekte proksimal tübül hücrelerinde bulunmaktadır[91]. Patolojik olarak incelenen pek çok dokuda immunohistokimyasal olarak ACE2 mRNA' sı mevcut olmakla birlikte, en yoğun ACE2 mRNA üretimi **akciğer alveol epitelyal hücreler, renal, kardiyovasküler ve gastrointestinal dokulardadır**[91 89 96].

ADE fenomeni: İmmün reaksiyonlarının 5 tipi bulunmaktadır; Tip I, Ig E aracılı ani aşırı duyarlılık, Tip II, antikor aracılı akut immün kompleks hastalığı, Tip III, Ig G aracılı komplemana bağımlı yabancı antijen immün kompleks hastalığı; Tip IV, hücre aracılı immün ve otoimmün hastalıklar, Tip V: Fc reseptörü (FcR) taşıyan hücrelerde gelişen enfeksiyonun Ig G immün kompleksi güçlendirmesidir[97]. Bu immün reaksiyonların üçüne Ig G antikorları aracılık eder. Tip V reaksiyonda

ise fonksiyon açısından tip II ve III' den farklıdır, çünkü immün kompleksler doğrudan sitotoksik değildir, ancak hücre içi enfeksiyonun üretkenliğini düzenleyerek, hastalığın şiddetini artırmaya neden olurlar[92].

SARS-CoV-2 için bunu düşündürten 2 klinik gözlem vardır. Birincisi çocuklarda klinik enfeksiyon belirtilerinin erişkinlere görece az olması[98] [99], ikincisi de SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirenlerde spesifik Ig G' nin erkenden ortaya çıkmasıdır[100].

İmmün sistem de beynimiz gibi çağrışımsal olarak çalışır, yani daha önce geçirilen koronavirüs enfeksiyonlarına karşı geliştirilen antikorlar, SARS-CoV-2'yle karşılaşınca, çapraz reaksiyon oluşturmak için harekete geçerler, ancak bu nötralize edici antikorların SARS-CoV-2 için ne kadar koruyucu olacağı bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili en korkulan ve en istenmeyen sonuç ise, bu çapraz bellek antikorları koruyucu olmamasının yanında, mevcut olan enfeksiyonu ve klinik seyri şiddetlendirebilme ihtimalidir. Kaldı ki; ADE fenomeni birçok virüs için daha önceden de tanımlanmıştır. Vücutta oluşturulan antikorlar ancak bir viral serotipi tam olarak hedefler, aynı ailenin diğer serotipleri için ADE' ye neden olabilir. Bu nedenle, COVID-19 enfeksiyonu sırasında SARS-CoV-2'ye karşı Ig G gelişimi, viral yükün vücuttan temizlenmesinin ve virüse karşı bağışıklık geliştirmenin işareti olmayabilir. Aksine, daha önceki enfeksiyonlardan sonra oluşan Ig G antikorlar, SARS-CoV-2 suşlarına karşı çapraz reaksiyon oluşturup, ADE' ye bağlı, klinik durumu kötüleştirebilir.

ADE'nin mekanizmasını tanımlayacak çalışmalar mevcuttur. Reseptör bağlanma alanını hedefleyen (RBD) bir monoklonal nötralize edici antikorun (MAb) virüsün hücre içine girişini nasıl kolaylaştırdığı incelendiğinde olay şu şekilde gerçekleşir: nötralize edici monoklonal antikorlar (MAb) bir reseptör gibi, koronavirüsün yüzey antijenine bağlanarak, virüsün konformasyonel değişiklilere ve proteolitik aktivasyona yatkın hala gelmesine yardımcı olur. Diğer taraftan da MAb hücre yüzeyinde IgG Fc reseptörü exprese eden hücrelere virüsün girmesini de sağlar. MAb / IgG Fc reseptör kompleksinin, işlevsel olarak viral reseptörü taklit ettiği gösterilmiştir[92].

Yapılan çalışmalarda bazı hastalarda IgM yanıtından önce Ig G yanıtının oluştuğu gösterilmiştir [101]. İmmün sistem fizyolojisi açısından ancak enfeksiyonla daha önceden karşılaşıldığı durumlarda bu kadar erken bir IgG yükselmesi meydana gelebilmektedir[102] ve bu çapraz reaksiyona neden olan viral protein S proteinidir.

Tek başına nükleokapsid proteinine karşı antikorları ölçen başka bir çalışmada, IgG' nin IgM' ye kıyasla daha erken ortaya çıktığı gözlemlenmemiştir[103], bu da çapraz reaktif immün belleğin sadece S proteinleriyle sınırlı olduğunu gösterebilir[102].

COVID-19'da ADE ile ilgili ikinci mekanizma ise IL-6 üreten makrofajların lokal aktivasyonu ile antikor aracılıklı hücre lizisine ve/ya immün kompleks oluşumuna yol açan bir immün cevap

oluşumu olabilir[104] [105]. Dolayısıyla, immün kompleksler şiddetli COVID-19 için tipik olan sitokin fırtınasına katkıda bulunacaklardır [106].

Sitokin Fırtınası (CSS): İnflamasyon, vücudun travma veya enfeksiyonlara karşı verdiği savunma yanıtıdır ancak iki ucu kesin bıçak şeklinde tabir etmek yanlış olmayacaktır. Doğal ve kazanılmış immün yanıtın aktivasyonu ile enfeksiyona karşı konakçı korunabilirken bazı etkenlere karşı gelişen artmış bağışıklık yanıtı yaşamı tehdit eden sitokin fırtınası sendromunu tetikleyerek, aşırı sitokin ve kemokin salınımına neden olabilmektedir[107] [108].

Virüs, konak hücre yüzeyindeki spesifik proteinlerle etkileşip hücre içine girerek enfeksiyonu başlatır ve çeşitli mekanizmalarla inflamasyon zincirini tetikleyerek proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlar[109]. SARS-CoV-2 akciğerin tip 2 alveoler epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra, immün yanıtı uyarır, immün yanıtın da artmış cevabı bu kişilerde CSS oluşturarak kliniğin ağır seyretmesine neden olur[110].

Ağır seyreden COVID-19 hastalarının; temel biyokimyasal testlerinde inflamatuvar ve proinflamatuar sitokinler artmıştır (C-reaktif protein (CRP) ve artmış interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozitan faktör- α (TNFα) gibi). Akciğer lezyonlarında artmış monosit ve makrofaj infiltrasyonu vardır. Dalak ve lenf nodlarının atrofisi nedeniyle bağışıklık sisteminin bozulmuştur, lenfoid organlarda lenfositlerin azalması sonucu lenfopeni belirgindir ve tüm bunların sonucunda vaskülit, hiperkoagulabilite ve çoklu organ yetmezliği gelişmektedir[109]. Bu noktada ağır seyreden COVID-19 hastaları için ‘’viral sepsis’’ tanımını yapmak yanlış olmayacaktır. Viral sepsis yoğun sitokin salınımı ve sonrasında uzun süren inflamasyon sonucunda immunsupresyon, T hücrelerin tükenmesi çoklu organ yetmezliğine gidiş ve sekonder enfeksiyonlara artmış duyarlılık oluşmasıdır[111]. Viral sepsis yarattığı bilinen diğer virüsler; Ebola Virüs, Dang Virüsü, İnluenza Virüsü, Enretovirüsler, Herpes Simpleks Virüsdür[112]. SARS-CoV-2’nin de viral sepsis yaratarak kritik COVID-19 vakalarına neden olduğu düşünülmektedir.

2.3.3 COVID-19 pnömonisinin toraks tomografisinde radyolojik sınıflaması

COVID-19’un tanısında altın standart test nazofarinks sürüntüsünden bakılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi olmakla birlikte, özellikle pandeminin başlangıç döneminde testin her sağlık kuruluşunda yapılamaması, test sonuçlarının çıkma süresinin uzayabilmesi ve erken dönemde viral yüke, üst solunum yolundaki viral replikasyon oranına ve test numunesinin kalitesine bağlı olduğundan duyarlılığı %64,8’dir. Dolayısı ile RT-PCR sonucu negatif olan hastalarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının olması tanı koymada önemli rol oynamıştır ve BT çok yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır[113] . Tabii ki toraks BT, COVID-19 tanısında bir tarama testi değildir.

RT-PCR testi negatif olan ancak klinik olarak arada kalınan hastalarda kullanılmalıdır. Ancak COVID-19 pnömonisi olan olgularda RT-PCR ile karşılaştırıldığında, toraks BT' nin duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur[114].

BT bulgularının daha fazla tanınmasından sonra BT üzerinden çeşitli algoritmelar ve hasatlık şiddetini belirleyen skorlama sistemleri oluşturulmuştur[115,116], ancak hastalığın erken döneminde BT normal olabilmektedir ve COVID-19 pnömonisini ekarte ettirmemektedir[113]. Bunun yanında asemptomatik kişilerde çekilen toraks BT görüntülerinde de patoloji saptanabilmektedir[117].

COVID-19'da görülen radyolojik bulgular tipik olarak; buzlu cam opasitesi, konsolidasyon alanları, kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramları, retiküler görünüm, nodüllerdir. Atipik bulgularsa plevral sıvı, lenfadenopati, perikardiyal sıvı, kavitasyondur. En karekteristik BT görüntüleri; konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz bilateral, periferik/subplevral ya da posteriorda buzlu cam opasiteleridir[118,119].

Hollanda radyoloji derneği değerlendirme şemasını standartlaştıran, 5 puanlık bir raporlama ölçeği oluşturmuştur: CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System / COVID-19 raporlama ve veri sistemi). CO-RADS' ın tanısal performansının yüksek olduğu ve toraks BT' yi değerlendiren radyologların tarafından orta-yüksek düzeyde birbirleriyle tutarlı olduğu gösterilmiştrir[120].

Tablo 3. *CO-RADS sınıflaması*

	Kuşku düzeyi	Bulgular
CO-RADS 0	Değerlendirilemedi	İnceleme teknik olarak yetersiz.
CO-RADS 1	Çok düşük	Normal veya enfeksiyon dışı bulgular (hafif ya da şiddetli amfizem, perifissüral nodüller, akciğer tümörü veya fibrosis)
CO-RADS 2	Düşük	Diğer enfeksiyonlar için tipik bulgular (Tomurcuklu dal, sentrlobüler patern, lober ya da segmental konsolidasyon, kavitasyon)
CO-RADS 3	Orta/belirsiz	Hem COVID-19 hem de diğer hastalıklarda görülen bulgular (santral buzlu cam opasiteleri, pulmoner ödemi düşündüren interlobüler septal kalınlaşma ya da plevral effüzyonla birlikte homojen, yaygın buzlu cam görünümü, sentrlobüler olmayan veya visseral plevraya komşu olmayan buzlu cam nodülleri)
CO-RADS 4	Yüksek	COVID-19 açısından kuşkulu/olası bulgular (Tipik olan bulguların tek taraflı olması, visseral plevraya yakın olmaması, peribronkovasküler ağırlıklı yerleşim ya da zeminde olan pulmoner bozuklukları üzerine süperpoze bulgular)
CO-RADS 5	Çok yüksek	COVID-19 için tipik bulgular (bilateral ve multifokal, fissür de dahil visseral plevraya komşu, konsolidasyon içeren ya da içermeyen buzlu cam opasiteleri) • Diğer tipik bulgular: Bilateral, multifokal, visseral plevraya komşu konsolidasyon ya da kaldırım taşı içeren opasiteler, çizgisel/subplevral opasiteler, organize pnömoni bulguları, ters halo, hava bronkogramı ve vasküler dilatasyon • Diğer sınıflamaların aksine yalnızca periferal değil fissüre komşu da tipik kabul edilir. • Alt lob ağırlıklı tutulum zorunlu değildir.
CO-RADS 6	Kesin tanı var	RT-PCR* pozitif hasta

RT-PCR: gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

2.4 COVID-19 ve Böbrek

2.4.1 COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarının patogenezi

COVID-19 pandemisinde hastaların %5 'inde hastalık ağır seyretmekte olup, ARDS, sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gibi sebepler ile bu kritik hastalarda yoğun bakım ihtiyacı duyulmaktadır.

SARS-CoV-2 için bağlanma yeri olan ACE2 reseptörü, böbrekte podositlerde ve proksimal tübül hücrelerinde yüksek miktarda eksprese edildiği için, COVID-19 hastalığında böbrek de en önemli hedef organlardan birisidir [121] [122]. Yapılan çalışmalarda da böbrek COVID-19'da sık tutulan organlardandır ve proteinüriden Evre-3 ABH' ye kadar geniş bir spektrum göstermektedir[123]. Büyük vaka serileri ile yapılan çalışmalarda serum kreatinin ve üre artışı dışında hematüri ve proteinüri de olduğu gözlenmiştir[124].

COVID-19 böbrek tutulumunun patogenezinde birden fazla mekanizma rol oynamaktadır[125,126,127]. Postmortem böbrek patolojik incelelemeri sonucunda; bulgular diğer koronavirüs enfeksiyonlarının böbrek tutulumu ile benzerlik göstermesinin yanısıra doğrudan böbrek parankim hasarı ve ikincil entotelyal hasar bulguları bulunmuştur[128]. Elektron mikroskobunda, SARS ve MERS de görülen viral partiküllere benzer şeklilde, proksimal tübüler epitelde koronavirüsün karakteristik partikülleri görülmüştür[129]. Podositlerde görülen viral partiküller, podosit hasarı ve podositlerin glomerüler bazal membrandan ayrılmasının sebebi olarak görülmüştür[128]. Tüm bu bulgular, SARS-CoV-2 virüsünün, renal tübüler epiteli ve podositleri doğrudan enfekte ederek ABH ve proteinüri oluşturabildiğini bize göstermektedir. Doğrudan böbrek podositlerini ve proksimal tübüler hücreleri enfekte edebilir ve ACE2 yoluna dayanarak, akut tübüler nekroza, Bowman kapsülüne hasar vererek proteinüriye, glomerülopatiye ve mitokondriyal bozukluğa yol açabilir.

Diğer mekanizmalar viral enfeksiyonlardan sonra gelişen makrofaj aktivasyonun, lenfopeni de dahil olmak üzere immün yanıtların düzensizliğinin ve sitokin fırtınasının sepsis, septik şok, hipoksi ve rabdomiyolizi tetiklemesi ve bunun sonucu olarak böbrekte hasar oluşturmasıdır[130]. Hiperkoagülabilitenin oluşması mikrotrombüs oluşumuna yola açarak akut iskemi yaratıp ABH' ye neden olabilmektedir[131]. Kalp, akciğer ve böbrek arasındaki organ etkileşimleri de kabul gören bir diğer potansiyel mekanizmadır[131].

2.4.2 COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı insidansı ve risk faktörleri

COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda, başvuru anından itibaren ABH insidansı %4 -10 arasında belirlenmiştir [132,133],[10]. Yoğun bakım hastalarında ABH insidansı daha yüksektir. Kritik hastaların %20-40'ında yoğun bakıma kabul sonrası ABH geliştiği görülmüştür ve ABH hastalık şiddetinin negatif prognostik faktörü olarak belirlenmiştir [119,124,134].

COVID-19 hastalarında ABH gelişiminin risk faktörleri incelendiğinde, yapılan meta-analizlerde ABH gelişimi erkeklerde kadınlardan yüksek bulunmuştur. İleri yaş, DM, HT, yüksek bazal serum kreatinin değerleri COVID-19 ilişkili ABH gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur[10].Yapılan tek merkezli başka bir çalışmada; non-renal SOFA >3 olması ve 65 yaş üzeri olmak ABH için güçlü prediktörler olarak belirlenmiştir[135]. Yaş, erkek cinsiyet, hastalığın ağır seyretmesi, DM, HT, bazal serum kreatinin değerlerinin yüksek olması, lenfopeni olması, anemi olması, D-dimer değerlerinin yüksek olması, CPR' nin yüksek olması, LDH' nin yüksek olması ABH için risk faktörü olarak belirlenmiştir[136].

COVID-19 ilişkili ABH' nin risk faktörleri ve patofizyolojik temelleri düşünüldüğünde ABH için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Birincil hastalığın tedavisi ve bu süreçte renal destek tedavisi ABH gelişen kritik hastalar için tek seçenektir.

2.5 COVID-19'da Tedavi Yöntemleri

COVID-19 pandemisi ilk kez 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından ilan edildiğinde, hastalığın doğası tam olarak bilinmediğinden pek çok tedavi stratejisi denenmiş, birçok ülke ve profesyonel topluluklar tarafından kanıta dayalı kılavuzlar oluşturulmuş ve güncellenmiştir[137,138].

COVID-19' da hastaneye yatırılan hasatların %75 'inde destekleyici oksijen tedavisi gerekmektedir. Solunum sıkıntısı ve pnömoninin derecesine göre nazal kanül, yüz maskesi, rezervuarlı yüz maskesi, non-invaziv mekanik ventilasyon, yüksek akımlı ısıtılmış oksijen tedavisi ve invaziv mekanik ventilasyon desteğine kadar değişebilmekte ve/ya ilerleyebilmektedir. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri uygulanmaktadır.

Destek tedaviler dışında, virüsü ve hastanın bağışıklık yanıtını hedef alan tedavilere bakıldığında; azitromisin, hidroksiklorokin, antiviraller (örn: remdesivir, favipiravir), antikorlar (örn: İyileşme gösteren hastanın plazması, immünoglobulinler), antiinflamatuar ajanlar (deksametazon, statinler), hedeflenen immünomodülatör tedaviler (örneğin, tocilizumab, sarilumab, anakinra,

ruxolitinib), antikoagülanlar (örn: düşük molekül ağırlıklı heparin- DMAH) ve antifibrotikler (örneğin, tirozin kinaz inhibitörleri) kullanılmaktadır.

Hastalığın farklı evrelerinden ve farklı klinik bulgularından dolayı çeşitli tedavi stratejileri gelişmiştir. Viral inhibisyonun, enfeksiyonun erken dönemlerinde en etkili olması beklenirken, hastanede yatan hastalarda immünomodülatör ajanlar CSS'nin önlenmesinde yararlı olabilir ve antikoagülanlar tromboembolik komplikasyonları önleme açısından faydalı olabilir.

Hidroksiklorokin; Pandeminin başlangıcında, SARS-CoV-2'nin endositozunu in vitro olarak inhibe ettiği gösterilen hidroksiklorokin, in-vivo olarak da etkili olması umulmuştur [139,140] ancak COVID-19 nedeni ile hastaneye yatan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda net faydası gösterilememişrir[141–143], yapılan çalışmalarda hidroksiklorokinin tek başına ve/ya azitromisin ile kombğine kullanımının mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir[144,145]. Hidroksiklorokinin en önemli yan etkisi QT' yi uzatmasıdır. Uzamış QT malign aritmi insidansını arttırarak, zaten kardiyak komplikasyon riski artmış olan bu hasta grubunda ani kardiyak ölümlere neden olabilmektedir[142,144].

COVID-19 ile yatan hastalarda kullanılan antiviral ilaçların çoğu, diğer RNA virüsleri olan; influenza, HIV, Ebola veya SARS/ MERS' e karşı geliştirilen antiviral ajanlardır[146].

Lopinavir- Ritonavir proteaz inhibörüdür ve 199 hasta ile yapılan klinik çalışmada standart bakıma kıyasla daha etkin bulunmamıştır[147].Virüs replikasyonunu hedef alan antiviraller arasında en etkin olanları RNA polimeraz inhibitörleri (ribavirin, favipiravir, remdesivir) olarak görülmektedir.

Remdesivir ile ilgili yapılan klinik çalışmalar, 10 gün intravenöz remdesivir kullanılan COVID-19 pnömonisi olan hastalarda iyileşme süresini kısaldığını göstermiştir (11güne karşı 15 gün) [148], ancak remdesivirin 10 gün kullanımı ile 5 gün kullanımı arasında klinik iyileşmede anlamlı bir fark bulunmamıştır[149]. Remdesivirin mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir.

Favipiravir, 2014 yılında influenza A virüsünün tedavisi için Japonya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı tarafından onaylanmış, bir purin nükleik asit analoğu ve virüs RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü olan antiviraldir. Etki mekanizması gereği influenza virüsü alt tipleri dışında arenavirüs, bunyavirüs ve filovirüse karşı da etkilidir [150]. Favipiravirin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda, favipiravir kullanılan COVID-19 hastalarında viral klirensin daha kısa sürede olduğu görülmüştür (4gün/ 11 gün), toraks tomogrofilerinde düzelme favipiravir kullanan grupta daha yüksek oranda bulunmuştur [151]. Yapılan çok merkezli bir klinik çalışmada favipiravirin COVID-19 üzerinde etkili olduğunu desteklemiştir[152]. Kritik hastalar dışındaki COVID-19 hastalarında da favipiravir ateşin düşme süresi ve öksürük süresi (lopinavir-ritonavir tedavisi ile karşılastırıldığında) kısaltmıştır, 7 günlük klinik iyileşme oranı favipiravir tedavisi ile %55,86' dan %71,43'e yükselmiştir. Viral klirensi süresi favipiravir kullananlarda daha kısadır, nazofaringeal sürüntüde viral RNA'nın negatifleşmesi de

daha erken sürede olmuştur[151]. Favipiravirin yan etki profiline bakacak olursak; ishal, hiperürisemi, transaminazlarda yükselme, psikiyatrik bozukluklar, nötropeni yapabilmektedir[153]. Farmakodinamik çalışmaların sonuçları uzun QT yapabildiğini göstermektedir[154] ancak Japonya'da yapılan bir çalışmada uzun QT yapmadığı bulunmuştur[155], teratojen olduğu ile ilgili şüpheler vardır[154]. Favipiravirin en önemli avantajlarından birisi ağız yoluyla alınması ve böylece hastaneye yatışı gerektirmeyen COVID-19 hastalarına da verilebilmesidir. Dolayısı ile toplumsal bulaşı azaltmada etkili olabilir. Ancak temas sonrası profilaksi açısından etkinliği bilinmemektedir. Diğer antiviraller gibi Favipiravirin de etki mekanizması düşünüldüğünde, viremiyi azaltması için erken dönemde verilmelidir.

Konvelasan plazma tedavisi İyileşen hastalardan elde edilen plazmanın hasta kişiye verilmesi (iyileşmiş plazma) 1918 de influenza salgınında uygulanmıştır. Nötralize edici antikorları içeren iyileşmiş plazma tedavisi, COVID-19 pandemisinde ilk olarak mekanik ventilasyon desteğindeki 5 kritik hastada uygulanmıştır. Tüm hastalarda klinik semptom ve bulgularda (vücut sıcaklığı, SOFA skoru, oksijen ihtiyacı gerilemiş, viral yükleri, rutin kan biyokimyasal testleri, serum antikor titresi) iyileşme görülmüştür[156]. Ancak buna rağmen Çin merkezli , 109 kritik hastada yapılan çalışmada iyileşmiş plazma tedavisinin standart tedaviye bir üstünlüğü bulunmamıştır[157].

Monoklonal antikorlar: Alternatif tedavi yaklaşımlarından bir kısmı da hastalarda oluşan immün yanıtı modüle etmeyi amaçlar. Monoklonal antikorların tümünün amacı, organ hasarına neden olan disregüle immün yanıtın yıkıcı etkilerinden vücudu korumaktır[146,158 ,159]. İnterlökin-6 (IL-6) bu sürecin erken evresinde etkili interlökin olarak bilinmektedir ve teorik olarak IL-6'yı inhibe etmek sitokin fırtınasını durdurabilmek için bir umut olabilmektedir[160]. Dolayısıyla monoklonal antikorlar arasında en çok üzerinde çalışılanlar interlokin-6 (IL-6) inhibötörü olan tocilizumab ve sarilumabdır[159].

COVID-19' u olan 21 hastadan oluşan bir raporda tek doz 400 mg tocilizumab aldıktan sonra, hastaların %91'inin solunum fonksiyonu düzelmiş, vücut ateşi normale dönmüş ve başarılı taburculuk ile ölçülen klinik iyileşme görülmüştür[161].

Kortikosteroidlerin COVID-19 pnömonisi ve ARDS' sinde kullanımı ile ilgili farkı görüşler vardır[137,162]. Yapılan meta-analizlerde kortikosteroid kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[163]. Özellikle semptomları 7 günden uzun süren ve/ya mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan hastalar için bu yarar daha belirgindir. Aksine semptomları 7 günden kısa süren ve destek oksijen tedavisine ihtiyaç duymayan hastalarda belirgin bir faydası olmamıştır. Çin'de 201hasta ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında, metilprednizolon kullanımının mortaliteyi azalttığı görülmüştür[164].

Antikoagulanlar; COVID-19 'un oluşturduğu hiperkoagulabilite için her hastada antikoagülan kullanımı önerilmektedir[165,166]. Sepsisli hastalarda koagulopati çoklu organ yetmezliğine ilerleme ihitimalini arttırdığı görülmüştür ve yine sepsiste trombin oluşumunun inhibe edilmesinin mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar vardır[167,168]. Bunlara dayanarak; profilaktik doz düşük moleküler ağırlıklı

heparin (DMAH) tedavisi, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, COVID-19 enfeksiyonuyla hastaneye yatırılan tüm hastalarda (kritik olmayan hastalar dahil) uygulanmalıdır. (Aktif kanaması olanda, trombosit<30.000 olanda ve şiddetli böbrek yetmezliğinde klinik izlem önerilmektedir.) Kritik COVID-19 hastası olan 449 hasta üzerinde yapılan çalışmada , DMAH alanlarla almayanlar arasında 28 günlük mortalite açısından bir fark bulunmamıştır ancak sepsisin neden olduğu koagulapati skoru (SIC skoru) ≥ 4 olanlarda ve D-dimeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olanlarda, profilaktik DMAH uygulanmasının iyi prognozla ilişkili olduğu görülmüştür[169].DMAH ayrıca kritik hastaları venöz tromboembolizme karşı koruyacaktır. Ek olarak, DMAH'ın proinflamatuar sitokinlerin belirgin şekilde arttığı COVID-19 enfeksiyonunda ek bir fayda olabilecek antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir[170–172]. COVID-19 hastalarında kanama nadirdir ancak kanama gelişirse septik koagülopatiye benzer kılavuzlar eşliğinde tedavi edilmelidir.

Son dönemlerde hastalığın patofizyolojisi daha net ortaya konulup viral sepsisin oluştuğu hastaların kritik COVID-19 hastası olmaya en büyük aday oldukları anlaşıldığında, immunmodülatör ilaçların (Tocilizumab, Kotikosteroidler, İmmun plazma; Vitamin C, mezenkimal hücre terapisi, Anakinre, sitokin filtresi, Janus Kinaz inhibitörleri, İmmun kontrol noktası inhibitörleri: Anti-PD-1, Anti NKG2A) kritik COVID-19 hastalarında kullanımın faydalı olup olmayacağı yönündeki çalışmalar hızla devam etmektedir[111].

3 GEREÇ VE YÖNTEM

2020 Mart-Temmuz ayları arasında COVID-19 tanısı ile yoğun bakımda tedavi gören hastaların medikal kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda COVID-19 tanısı boğaz sürüntüsünden gerçek zamanlı-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) testi ile gerçekleştirildi. Klinik ve radyolojik olarak yüksek olasılıklı COVID-19 düşünülen ama tekrarlayan PCR'ı negatif gelen hastalar da çalışmaya dahil edildi. Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan, böbreğe toksik ilaç kullanan (Aminoglikozid, NSAID, kontrast madde gibi), medikal kayıtlarında çalışma için gerekli olan verilerin tamamına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü esnasında **demografik verileri**; yaş, cinsiyet, yandaş hastalıkları(DM, HT, İKH, KKY, AF, KOAH, astım, immunsupresyon, malignite, İskemik SVO), PCR test sonuçları, başvuru şikayetleri, semptom-hastane arası geçen süre, APACHE II ve SOFA skorları, P/F oranları, CO-RADS'a göre toraks BT'leri), **hemodinamik verileri** (kalp tepe atımı,sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı(OAB),solunum sayıları,saturayon değerleri), **laboratuvar değerleri** (lenfosit sayıları, lenfosit yüzdesi, N/L oranı, CRP, Proklasitonin, LDH, ALT, AST, ferritin, d-dimer, fibrinojen, troponin, pro-BNP, kreatinin) kaydedildi. yoğun bakıma yatışı esnasında ve tedavi süresince gelişen organ disfonksiyonları(ARDS, pnömotoraks, miyokardiyal disfonksiyon, kraciğer hasarı, DİK, septik şok) ve sekonder enfeksiyonlar, uygulanan solunum destek tedavileri, medikal ve organ destek tedavileri, sağ kalım süreleri kaydedildi. Bu şekilde kayıt altına alınan dosyalar retrospektif olarak incelendi.

Akut böbrek hasarı tanısı KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [173] sınıflamasına göre yapıldı. KDIGO sınıflaması; bir hafta içindeki serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarına göre yapılmaktadır. Kreatinin değerinin 0.3 mg/dL artması ya da bazal serum kreatininin 1.5-2 katına çıkması ve/ya idrar çıkışının 6-12 saattir 0.5 mL/kg/saat 'ten az olması Evre 1, serum kreatininin bazal değerin 2-3 karına çıkması ve/ya idrar çıkışının 12 saatten uzun süredir 0.5 mL/kg/saat' ten az olması Evre 2, serum kreatininin 3 katına çıkması ya da serum kreatinin > 4.0mg/dL olması ya da renal replasman tedavisi(RRT) başlanması ve/ya idrar çıkışının 24 saatten uzun süredir 0.3mL/kg/saat' ten az olması ya da hastanın 12 saatten uzun süredir anürik olması Evre 3 olarak tanımlanmıştır. Hastaların son bir yıl içindeki bakılan kreatinin değerlerinden en yüksek olanı bazal kreatinin değeri olarak kabul edildi. Hastanın son bir yıla ait kreatinin değerine ulaşılamamış ise hastane yatışı sırasında bakılan kreatinin bazal kreatinin olarak kabul edildi. Yatış esnasında ilk kan örnekleri alındı. Sonrasında her sabah rutin yapılan biyokimyasal testlerden kreatinin ve diğer laboratuvar değerleri kaydedildi. ABH tanısı KDIGO sınıflamasına göre yapıldı. Hastalar ABH şiddetine göre; ABH gelişmeyen, Evre 1 ABH, Evre 2 ABH, Evre 3 ABH olarak 4 gruba ayrılarak incelendi.

4 İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı. Çalışma verileri raporlanırken minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası değerlendirmelerinde Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Kruskal-Wallis test, anlamlılık gözlenmesi durumunda anlamlılığın kaynağını belirlemek amacıyla Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. ABH gelişimi üzerine etki eden bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Çok değişkenli modelin performansını test etmek amacıyla ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

5 BULGULAR

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 09.2020.750 protokol kodlu Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gerçekleştirilen 217 hastanın verileri incelenmiş olup, kronik böbrek yetersizliği olan 20 hasta çalışma dışı bırakılarak toplam 197 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız Mart- Temmuz 2020 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaları kapsamaktadır.

Çalışma kapsamında yer alan olguların yaşları 20 ile 93 yıl arasında değişmekte olup ortalama 63.63±15.01 yıldır ve %67'si (n=130) erkek, %33'ü (n=64) kadındır.

Olguların %76.3'ünün (n=148) en az bir tane yandaş hastalığı vardır. Olguların %37.1'inde (n=72) DM, %50'sinde (n=97) HT, %24.7'sinde (n=48) İKH, %13.9'unda (n=27) KOAH, %3.6'sında (n=7) immunsupresyon, %11.3'ünde (n=22) malignite, %10.3'ünde (n=20) astım, %11.9'unda (n=23) iskemik SVO, %5.2'sinde (n=10) KKY, %7.7'sinde (n=15) AF olduğu saptanmıştır.

Olguların %98.5'i (n=191) en az bir şikayet ile başvuruda bulunmuştur. Başvuru şikayetleri incelendiğinde; Olguların %38.1'i (n=74) ateş, %69.6'sı (n=135) nefes darlığı, %34'ü (n=66) kuru öksürük, %11.3'ü (n=22) grip benzeri bulgular, %13.9'u (n=27) miyalji- artralji, %3.6'sı (n=7) bulantı-kusma, %3.6'sı (n=7) baş ağrısı, %3.1'i (n=6) ise diyare şikayeti ile başvuruda bulunmuştur. Olguların semptom başlangıcı ile yoğun bakıma yatışı arasında geçen süreleri ortalama 4.41±3.79 gündür. Olguların %86,1'inin (n=167) yoğun bakıma yatışı esnasındaki COVID-PCR testi pozitif iken %13,9'unun (n=27) negatiftir.

Olguların %3,1'inin (n=6) toraks BT sonucu CO-RADS 1 ile uyumlu , %6,7' si (n=13) CO-RADS 2, %8.8'inin (n=17) CO-RADS 3, %72.7'sinin (n=141) CO-RADS 4, %8.8'inin (n=17) ise CO-RADS 5 ile uyumlu görünümdedir.

Olguların P/F oranı değerleri 3 ile 440 birim arasında değişmekte olup ortalama 136.09±84.71 birimdir.

Olguların APACHE II skorları ortalama 14.88±6.14, SOFA skorları ortalama 6.96±3.78'dir.

Hastalara ait demografik özellikler Tablo 4 'de verilmiştir.

Tablo 4.*Demografik verilere ilişkin bilgiler*

	Min-Maks	**Ort±ss**
Yaş (yıl)	20-93	63.63±15.01
Semptom-Hastane arası süre (gün)	0-30	4.41±3.79
APACHE II	1-32	14.88±6.14
SOFA	1-19	6.96±3.78
P/F oranı	3-440	136.09±84.71
	n	**%**
Cinsiyet		
Erkek	130	67.0
Kadın	64	33.0
COVID-19 PCR		
Pozitif	167	86.1
Negatif	27	13.9
Toraks BT		
CO-RADS-1	6	3.1
CO-RADS 2	13	6.7
CO-RADS 3	17	8.8
CO- RADS 4	141	72.7
CO-RADS 5	17	8.8

Tablo 4 (Devam). *Demografik verilere ilişkin bilgiler*

Yandaş hastalık	**n**	**%**
Yok	46	23.7
Var	148	76.3
DM	*72*	*37.1*
HT	*97*	*50.0*
İKH	*48*	*24.7*
KOAH	*27*	*13.9*
İmmunsupresyon	*7*	*3.6*
Malignite	*22*	*11.3*
Astım	*20*	*10.3*
İskemik SVO	*23*	*11.9*
KKY	*10*	*5.2*
AF	*15*	*7.7*
Başvuru şikayeti		
Yok	3	1.5
Var	191	98.5
Ateş	*74*	*38.1*
Nefes darlığı	*135*	*69.6*
Kuru öksürük	*66*	*34.0*
Grip benzeri bulgular	*22*	*11.3*
Miyalji-artralji	*27*	*13.9*
Bulantı-kusma	*7*	*3.6*
Baş ağrısı	*7*	*3.6*
Diyare	*6*	*3.1*

DM: diyabetes mellitus, HT:hipertansiyon, İKH: iskemik kalp hastalığı, KOAH: kronik obstrüktşf akciğer hastalığı, İskemik SVO: iskemik serebrovasküler olay, KKY: konjestif kalp yetmeliği, AF: atriyal fibrilasyon

Hastaların kalp tepe atımı değerleri ortalama 99.52±25.97 olup, hastaların %46'sı (n=86) yoğun bakıma kabul esnasında taşikardiktir. Hastaların sistolik kan basıncı değerleri ortalama 122.88±27.14 mmHg , diastolik kan basıncı değerleri ortalama 68.56±15.30 mmHg'dır. Hastaların %14'ünün (n=28) Ortalama arter basıncı (OAB) <65 mmHg'dır. Solunum sayıları ortalama 33.14±8.33 olup , hastaların %93.5'inde (n=157) takipneiktir. Hastaların saturasyonları (SPO_2) ortalama 90.38±6.64'dır. Yoğun bakıma başvuru esnasındaki hemodinamik veriler Tablo 5 'de verilmiştir.

Tablo 5. *Başvuru esnasında hemodinamik verilere ilişkin bilgiler*

	Min-Maks	**Ort±ss**
Kalp tepe atımı	50-200	99.52±25.97
Sistolik Kan Basıncı	40-236	122.88±27.14
Diastolik Kan Basıncı	20-138	68.56±15.3
Solunum sayısı	16-60	33.14±8.33
SPO_2	60-100	90.38±6.64
	n	**%**
Taşikardi	86	46.0
OAB<65mmHg	28	14.9
Takipne	157	93.5

SPO_2: saturasyon değeri OAB: ortalama arter basıncı

Olguların yoğun bakım yatışı sırasında bakılan laboratuvar değerlerinde; lenfosit sayıları ortalama 866.49±954.98 olup, %70.6'sının (n=137) lenfosit değerleri normal sınırların dışında, lenfosit yüzdesi değerleri ortalama 8.94±7.3 olup, %63.4'ünün (n=123) lenfopenisi vardır. Olguların N/L oranları ortalama 18.9±24.81 dir ve olguların %93.3'ünün (n=181) N/L oranı yüksektir. CRP değerleri ortalama 154.58±100.36 olup, %97.4'ünün (n=186) CRP değerleri yüksektir.PCT değerleri ortalama 4.32±15.53'dır ve olguların %48.7'sinin (n=94) PCT değerleri 0.5'in üzerinde, ferritin değerleri ortalama 914.6±1587.9 olup, %70.5'inin (n=134) ferritin değerleri yüksektir. Olguların LDH değerleri ortalama 572.98±647.92 olup, olguların %90.5'inin (n=171) LDH değeri yüksektir. D-dimer değerleri

ortalama 3.74±5.04 olup, olguların %92.2'sinin (n=177) d-dimer değerleri yüksek, fibrinojen değerleri ortalama 577.23±184.31 olup, olguların %85.4'ünün (n=164) fibrinojen değerleri 400'ün üzerindedir.

Olguların troponin değerleri ortalama 130.63±648.73 olup, olguların %69.3'ünün (n=133) troponin değerleri yüksektir. proBNP değerleri ortalama 4222.27±7546.28 birimdir. Olguların %86.2'sinin (n=163) proBNP değerleri 125'in üzerindedir.

Olguların kreatinin değerleri ortalama 1.4±1.24 olup, olguların %46.9'unun (n=91) değerlerinin normalden yüksektir. AST değerleri ortalama 122.8±450.08 olup, %70.6'sının (n=137) AST değerleri ve ALT değerleri ortalama 53.63±107.74 olup, %40.2'sinin (n=78) ALT değerleri yüksektir.

Başvuru esnasındaki laboratuvar değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 6'da verilmiştir.

***Tablo 6**.Başvuru esnasındaki laboratuvar verilerine ilişkin bilgiler*

	Min-Maks	**Ort±ss**
Lenfosit sayısı	100-10600	866.49±954.98
Lenfosit %	0.3-68.7	8.94±7.3
N/L oranı	0.4-244	18.9±24.81
CRP	1-490	154.58±100.36
PCT	0.02-100	4.32±15.53
Ferritin	13-15000	914.6±1587.9
LDH	40-8574	572.98±647.92
D-Dimer	0-20	3.74±5.04
Fibrinojen	98-1122	577.23±184.31
Troponin	3-8657	130.63±648.73
Pro-BNP	6-35000	4222.27±7546.28
Kreatinin	0.2-7.45	1.4±1.24
AST	9-4435	122.8±450.08
ALT	2-1384	53.63±107.74

Tablo 6 (Devam) .Başvuru esnasındaki laboratuvar verilerine ilişkin bilgiler

	n	%
Lenfosit < 1	137	70.6
Lenfosit % <10	123	63.4
N/L oranı >3.3	181	93.3
CRP>5	186	97.4
PCT>0.5	94	48.7
Ferritin>323	134	70.5
LDH>248	171	90.5
D-DIMER>0.5	177	92.2
Fibrinojen>400	164	85.4
Troponin>14	133	69.3
Pro-BNP>125	163	86.2
Kreatinin>1	91	46.9
AST>37	137	70.6
ALT>40	78	40.2

N/L: Nötrofil/lenfosit, CRP : C- reaktif protein, PCT : prokalsitonin, LDH :laktat dehidrogenaz

Olgulara uygulanan tedaviler incelendiğinde; %84'üne (n=163) hidroksiklorokin, %42.3'üne (n=82) azitromisin, %94.3'üne (n=183) favipiravir, %52.6'sına (n=102) kortikosteroid, %3.6'sına (n=7) kök hücre tedavisi, %41.8'ine (n=81) tocilizumab, %14.4'üne (n=28) sitokin filtresi, %1.5'ine (n=3) plazmaferez, %20.6'sına (n=40) konvelesan plazma tedavisi uygulanmıştır.

Uygulanan tedavilere ilişkin bilgiler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. *Uygulanan COVID-19 tedavilerine ilişkin bilgiler*

	n	%
Hidroksiklorokin	163	84.0
Azitromisin	82	42.3
Favipiravir	183	94.3
Kortikosteroid	102	52.6
Kök hücre	7	3.6
Tocilizumab	81	41.8
Sitokin filtresi	28	14.4
Plazmaferez	3	1.5
Konvelesan plazma	40	20.6

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yoğun bakım yatışı sırasında gelişen organ disfonksiyonları değerlendirildiğinde; %15.5'inde (n=30) hafif ARDS, %32.5'inde (n=63) orta ARDS, %45.9'unda (n=89) ağır ARDS; %8.2'sinde (n=16) yoğun bakımda yattığı süre içinde pnömotoraks, %54.1'inde (n=105) septik şok, %25.8'inde (n=50) miyokardiyal disfonksiyon, %32'sinde (n=62) karaciğer hasarı, %15.5'inde (n=30) DİK gelişmiştir. Olguların %46.9'unda ABH (%12.9'unda (n=25) Evre I, %6.2'side (n=12) Evre II, %27.8'inde (n=54) ise Evre III) gelişmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) gelişen organ disfonksiyonları Tablo 8'de verilmiştir.

Sekonder enfeksiyonlar açısından araştırıldığında, %31.4'ünde (n=61) bakteriyemi/fungemi, %23.7'sinde (n=46) ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)/hastane ilişkili pnömoni (HİP), %19.3'ünde (n=37)ise idrar yolu enfeksiyonu(İYE) varlığı saptanmıştır.

Tablo 8. *YBÜ' de gelişen organ disfonksiyonlarına ilişkin bilgiler*

	n	**%**
ARDS		
Yok	12	6.2
Hafif	30	15.5
Orta	63	32.5
Ağır	89	45.9
Pnömotoraks		
Yok	178	91.8
Var	16	8.2
ABH		
Yok	103	53.1
Evre I	25	12.9
Evre II	12	6.2
Evre III	54	27.8
Septik şok	105	54.1
Miyokardiyal disfonksiyon	50	25.8
Karaciğer hasarı	62	32.0
DİK	30	15.5

ARDS: akut respiratuar distres sendromu, ABH: akut böbrek hasarı, DİK: dissemine intravasküler koagülasyon

Olguların YBÜ' de yatış süreleri ortalama 11.36±10.56 gün iken, hastanede yatış süreleri ortalama 19.77±12.83 gündür. Olguların %52.6'sı (n=102) taburcu olurken, %47.4'ünün (n=92) exitus olduğu saptanmıştır.

Sağ kalım verilerine ilişkin bilgiler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. *Sağ kalım verilerine ilişkin bilgiler*

	Min-Maks	**Ort±ss**
YBÜ yatış süresi (gün)	1-79	11.36±10.56
Hastane yatış süresi (gün)	1-82	19.77±12.83
	n	**%**
Mortalite		
Taburcu	102	52.6
Exitus	92	47.4

ARDS gelişmesi, pnömotoraks, ABH gelişmesi, septik şok, miyokardiyal disfonksiyon, karaciğer hasarı, DİK gelişenlerde, mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0.001, p=0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.003, p=0.002). ARDS' ye ilişkin ikili kıyaslamalar yapıldığında ağır ARDS gelişen olgularda mortalite daha yüksek bulunmuştur.

ABH gelişmeyenlerde mortalite oranının (%22.3); Evre I (%48), Evre II (%75) ve Evre III (%88.9) ABH gelişenlerden anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0.030, p<0.001, p<0.001). Evre I ABH gelişen olgularda mortalite oranı (%48), Evre III ABH gelişen (%88.9) hastalardan anlamlı düşüktür(p<0.001). ABH gelişen Evre I ile Evre II arasında ve Evre II ile Evre III arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Gelişen sekonder enfeksiyonlar ve mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde bakteriyemi/fungemisi olanların %80.3'ü, olmayanların %32.3'ü exitus olmuştur. VİP/HİP gelişenlerin %73.9'u, gelişmeyenlerin %39.2'si exitus olmuştur. Bakteriyemi/fungemi ve/ya VİP/HİP gelişmesi olguların mortalitesini artırmıştır (sırasıyla, p<0.001, p<0.001). İYE gelişenlerin %56.8'i,

gelişmeyenlerin %45.2'si exitus olmuştur. İYE varlığına göre mortalite yüzdeleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Kritik COVID-19 hastalarında görülen organ disfonksiyonları ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10 . *YBÜ' de görülen organ disfonksiyonları ve sekonder enfeksiyonlar ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi*

	Mortalite			
	Taburcu	**Exitus**	**Test değeri**	**p**
	n (%)	**n (%)**		
ARDS			16.402	[b]0.001**
Yok	8 (66.7)	4 (33.3)		
Hafif	18 (60)	12 (40)		
Orta	43 (68.3)	20 (31.7)		
Ağır	33 (37.1)	56 (62.9)		
Pnömotoraks			11.233	[b]0.001**
Yok	100 (56.2)	78 (43.8)		
Var	2 (12.5)	14 (87.5)		
ABH			66.913	[b]<0.001**
Yok	80 (77.7)	23 (22.3)		
Evre I	13 (52)	12 (48)		
Evre II	3 (25)	9 (75)		
Evre III	6 (11.1)	48 (88.9)		

Tablo 10 (Devam) . *YBÜ'de görülen organ disfonksiyonları ve sekonder enfeksiyonlar ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi*

	Mortalite		**Test değeri**	**p**
	Taburcu	**Exitus**		
	n (%)	**n (%)**		
Septik şok			97.420	[b]<0.001**
Yok	81 (91)	8 (9)		
Var	21 (20)	84 (80)		
Miyokard disfonksiyonu			13.771	[b]<0.001**
Yok	87 (60.4)	57 (39.6)		
Var	15 (30)	35 (70)		
Karaciğer hasarı			8.758	[b]0.003**
Yok	79 (59.8)	53 (40.2)		
Var	23 (37.1)	39 (62.9)		
DİK			9.555	[b]0.002**
Yok	94 (57.3)	70 (42.7)		
Var	8 (26.7)	22 (73.3)		
Bakteriyemi / Fungemi			38.639	[b]<0.001**
Yok	90 (67.7)	43 (32.3)		
Var	12 (19.7)	49 (80.3)		
VİP/HİP			16.970	[b]<0.001**
Yok	90 (60.8)	58 (39.2)		
Var	12 (26.1)	34 (73.9)		
İdrar yolu enfeksiyonu			1.611	[b]0.204
Yok	85 (54.8)	70 (45.2)		
Var	16 (43.2)	21 (56.8)		

[b]Pearson ki-kare test **p<0.01

Hidrosiklorokin, azitromisin, favipiravir, kök hücre, sitokin filtresi, plazmaferez tedavisi alma durumuna göre mortalite yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p>0.05).

Tocilizumab ve konvelesan plazma tedavisi alan olgularda mortalite yüzdesi daha düşük iken, kortikosteroid tedavisi alan olgularda mortalite yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla; p=0.031, p=0.034, p=0.006). Uygulanan tedaviler ve mortalite ilişkisi Tablo 11 'de verilmiştir.

Tablo 11. Uygulanan COVID-19 tedavileri ile mortalite ilişkisinin değerlendirilmesi

	Mortalite			
	Taburcu	**Exitus**	**Test değeri**	**p**
	n (%)	**n (%)**		
Hidroksiklorokin			0.014	[b]0.907
Almadı	16 (51.6)	15 (48.4)		
Aldı	86 (52.8)	77 (47.2)		
Azitromisin			0.302	[b]0.583
Almadı	57 (50.9)	55 (49.1)		
Aldı	45 (54.9)	37 (45.1)		
Favipiravir			0.237	[b]0.626
Almadı	5 (45.5)	6 (54.5)		
Aldı	97 (53)	86 (47)		
Kortikosteroid			7.687	[b]0.006**
Almadı	58 (63)	34 (37)		
Aldı	44 (43.1)	58 (56.9)		
Kök hücre			1.678	[c]0.259
Almadı	100 (53.5)	87 (46.5)		
Aldı	2 (28.6)	5 (71.4)		
Tocilizumab			4.671	[b]0.031*
Almadı	52 (46)	61 (54)		
Aldı	50 (61.7)	31 (38.3)		
Sitokin filtresi			0.274	[b]0.601
Almadı	86 (51.8)	80 (48.2)		
Aldı	16 (57.1)	12 (42.9)		
Plazmaferez			0.243	[c]0.999
Almadı	100 (52.4)	91 (47.6)		
Aldı	2 (66.7)	1 (33.3)		
Konvelesan plazma			4.500	[b]0.034*
Almadı	75 (48.7)	79 (51.3)		
Aldı	27 (67.5)	13 (32.5)		

[b]Pearson ki-kare test [c]Fisher's exact test *p<0.05 **p<0.01

Çalışmamızın asıl amacı olan kritik COVID-19 hastalarında ABH gelişme insidansını ve risk faktörlerini değerlendirdiğimizde ; ABH evrelerine göre olguların yaşları arasında anlamlı fark olduğu

saptanmıştır (p=0.012). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda, Evre III ABH gelişen olgular (ort:70), renal fonksiyonları normal olanlara (ort:61) göre daha ileri yaştadır. (p=0.023). Diğer ABH evreleri ve yaş arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Cinsiyet, en az bir tane yandaş hastalık varlığı, DM, HT, İKH, KOAH, astım, immunsupresyon, malignite ve iskemik SVO varlığı, semptom-YBÜ yatışı arası geçen süre, COVID-19 PCR sonucu, CO-RADS' a göre toraks BT sonucu, P/F oranı ile ABH evreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Yandaş hastalık olarak KKY olan olgularda ABH gelişim insidansı anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.026). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, renal fonksiyonu normal olan hasta yüzdesi; KKY olanlarda , olmayanlara göre daha düşüktür (p=0.048).

Yandaş hastalık olarak AF varlığı ABH evreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.005). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, AF olan olgularda Evre II ABH, olmayanlardan daha yüksek saptanmıştır (p<0.001).

ABH evrelemesine göre olguların APACHE II skorları anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.007). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda, Evre III ABH olan olguların APACHE II skorları (ort:17), renal fonksiyonları normal olanlardan (ort:14) daha yüksek bulunmuştur (p=0.009). Diğer ABH evreleri arasında APACHE II skorları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

ABH evrelemesine göre olguların SOFA skorlarının anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda, Evre I ABH (ort:8) ve Evre III ABH (ort:9) olan olguların SOFA skorları, ABH gelişmeyen olgulardan (ort:4) daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, p=0.001, p<0.001). Diğer ABH sınıfları arasında SOFA skorları bakımından farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

COVID-19 ve ABH ilişkisinde hastaların demografik özellikleri Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde hasta demografik özellikleri*

	ABH					
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Test değeri**	**p**
	Medyan (Q1, Q3)	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**		
Yaş	61 (49, 72)	67 (58, 77)	70.5 (61.5, 76)	70 (58, 75)	11.031	[d]0.012*
Semptom-Hastane arası süre	4 (2, 7)	2 (1, 4)	3.5 (1, 7)	3 (2, 6.5)	6.604	[d]0.086
APACHE II	14 (10, 17)	15 (9, 19)	17.5 (14.5, 20.5)	17 (13, 20)	12.125	[d]0.007**
SOFA	4 (3, 7)	8 (7, 11)	7 (4, 10)	9 (6, 12)	39.693	[d]<0.001**
P/F oranı	120 (80, 172)	100 (82, 146)	110 (77, 134)	92 (70, 147)	4.012	[d]0.260
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		
Cinsiyet					0.406	[b]0.939
Erkek	68 (52.3)	17 (13.1)	9 (6.9)	36 (27.7)		
Kadın	35 (54.7)	8 (12.5)	3 (4.7)	18 (28.1)		
COVID PCR					5.765	[c]0.109
Pozitif	83 (49.7)	22 (13.2)	12 (7.2)	50 (29.9)		
Negatif	20 (74.1)	3 (11.1)	0 (0)	4 (14.8)		
Toraks BT					18.225	[c]0.054
CO-RADS 1	1 (16.7)	3 (50)	1 (16.7)	1 (16.7)		
CO-RADS 2	5 (38.5)	1 (7.7)	1 (7.7)	6 (46.2)		
CO-RADS 3	7 (41.2)	5 (29.4)	1 (5.9)	4 (23.5)		
CO -RADS 4	83 (58.9)	13 (9.2)	8 (5.7)	37 (26.2)		
CO-RADS 5	7 (41.2)	3 (17.6)	1 (5.9)	6 (35.3)		
Yandaş hastalık					3.626	[b]0.305
Yok	30 (65.2)	4 (8.7)	2 (4.3)	10 (21.7)		
Var	73 (49.3)	21 (14.2)	10 (6.8)	44 (29.7)		
DM					0.165	[b]0.983
Yok	65 (53.3)	15 (12.3)	8 (6.6)	34 (27.9)		
Var	38 (52.8)	10 (13.9)	4 (5.6)	20 (27.8)		

Tablo 12 (Devam) . *COVID-19 ve ABH ilişkisinde hasta demografik özellikleri*

	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
HT					5.535	[b]0.137
Yok	57 (58.8)	11 (11.3)	8 (8.2)	21 (21.6)		
Var	46 (47.4)	14 (14.4)	4 (4.1)	33 (34)		
İKH					2.513	[b]0.473
Yok	81 (55.5)	18 (12.3)	10 (6.8)	37 (25.3)		
Var	22 (45.8)	7 (14.6)	2 (4.2)	17 (35.4)		
KOAH					4.816	[e]0.162
Yok	91 (54.5)	22 (13.2)	12 (7.2)	42 (25.1)		
Var	12 (44.4)	3 (11.1)	0 (0)	12 (44.4)		
İmmunsupresyon					3.205	[e]0.307
Yok	101 (54)	24 (12.8)	11 (5.9)	51 (27.3)		
Var	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (42.9)		
Malignite					2.198	[e]0.518
Yok	94 (54.7)	22 (12.8)	10 (5.8)	46 (26.7)		
Var	9 (40.9)	3 (13.6)	2 (9.1)	8 (36.4)		
Astım					3.984	[e]0.158
Yok	99 (56.9)	23 (13.2)	12 (6.9)	40 (23)		
Var	12(%60)	3(%15)	2(%10)	3 (%15)		
İskemik SVO					5.778	[e]0104
Yok	93 (54.4)	21 (12.3)	8 (4.7)	49 (28.7)		
Var	10 (43.5)	4 (17.4)	4 (17.4)	5 (21.7)		
KKY					7.927	[e]0.026*
Yok	101 (54.9)	22 (12)	10 (5.4)	51 (27.7)		
Var	2 (20)	3 (30)	2 (20)	3 (30)		
AF					11.356	[e]0.005**
Yok	98 (54.7)	25 (14)	8 (4.5)	48 (26.8)		
Var	5 (33.3)	0 (0)	4 (26.7)	6 (40)		

[b]Pearson ki-kare test [d]Kruskal-Wallis test [e]Fisher-Freeman-Halton exact test Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik *p<0.05 **p<0.01

HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, İKH: iskemik kalp hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İskemik SVO: İskemik serebrovasküler olay, KKY: konjestif kalp yetmezliği,AF: Atriyal fibrilasyon

ABH sınıflamasına göre kalp tepe atımı, diyastolik kan basıncı, solunum sayısı ve SPO_2 değerleri, takipne bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

ABH evrelerine göre olguların sistolik kan basıncı değerlerinin anlamlı düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.020$). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda, Evre III ABH gelişen olguların sistolik kan basıncı değerleri (ort:117 mmHg), renal fonksiyonları normal olanlardan (ort:127 mmHg) daha düşüktür ($p=0.019$). Diğer ABH evreleri arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Taşikardi varlığı ile ABH evreleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0.015$). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, taşikardik olan olgularda ABH Evre III yüzdesinin taşikardik olmayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.049$).

OAB<65 mmHg olanlarda ABH gelişimi bakımından anlamlı yükseklik olduğu saptanmıştır ($p=0.028$). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, OAB<65mmHg olanlarda Evre III ABH gelişimi, OAB< 65mmHg olmayanlardan daha fazladır ($p=0.032$).

Hemodinamik veriler ve ABH gelişmesine ilişkin veriler Tablo 13'de verilmiştir.

ABH evrelerine göre lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, N/L oranı, CRP, ferritin, LDH, fibrinojen, AST ve ALT değerleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

ABH evrelemesine göre olguların PCT, D-dimer ve pro-BNP, troponin değerlerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda, Evre III ABH olan olgularda bu laboratuvar değerlerinin renal fonksiyonları normal olanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Troponin değerleri için bu kıyaslama Evre II ABH için de anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.038$). Diğer ABH sınıfları arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yoğun bakım yatışı sırasında kreatinin değerleri incelendiğinde, Evre 1 ABH gelişen hastaların başvuru anında ortalama kreatinin değerleri 1.25; Evre 2 ABH gelişenlerin başvuru anındaki kreatinin ortalaması 1,32; Evre 3 ABH gelişen hastalarda ortalama kreatinin değeri 1,72 olduğu görülmüştür. ABH evrelerine göre başvuru anındaki kreatinin değerleri bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili kıyaslamalar sonucunda, ABH Evre I, Evre II ve Evre III olan olguların değerlerinin renal fonksiyonları normal olanlardan daha yüksektir (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). ABH evreleri için kendi aralarında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). YBÜ' ye kabul esnasındaki laboratuvar değerleri ve ABH ilişkisi Tablo 14'de verilmiştir

Tablo 13. *COVID-19 ve ABH' de yatış hemodinamik değerleri*

	ABH					
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Test değeri**	**p**
	Medyan (Q1, Q3)	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**		
Kalp tepe atımı	93 (80, 110)	90 (81, 105)	108 (90, 120)	102 (87, 112)	5.864	[d]0.118
Sistolik KB	127 (110, 140)	120 (100, 132)	118 (106, 128)	117 (96, 132)	9.850	[d]0.020*
Diyastolik KB	70 (60, 79)	67 (60, 75)	75 (70, 76)	62 (56, 75)	6.280	[d]0.099
Solunum sayısı	32 (27, 40)	30 (25, 36)	34 (30, 36)	35 (28, 38)	1.729	[d]0.630
SPO_2	92 (88, 95)	91.5 (85, 96)	88 (85, 94)	90 (88, 93)	4.758	[d]0.190
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		
Taşikardi					10.455	[b]0.015*
Yok	62 (61.4)	17 (16.8)	3 (3)	19 (18.8)		
Var	41 (47.7)	8 (9.3)	7 (8.1)	30 (34.9)		
OAB<65mmHg					8.757	[e]0.028*
Yok	94 (58.8)	20 (12.5)	10 (6.3)	36 (22.5)		
Var	9 (32.1)	5 (17.9)	1 (3.6)	13 (46.4)		
Takipne					1.658	[e]0.608
Yok	6 (54.5)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (18.2)		
Var	84 (53.5)	20 (12.7)	8 (5.1)	45 (28.7)		

[b]Pearson ki-kare test [d]Kruskal-Wallis test [e]Fisher-Freeman-Halton exact test

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik, *p<0.0

Sistolik KB: Sistolik kan basıncı Diyastolik KB: Diyastolik kan basıncı OAB: Ortalama arter basıncı

SPO2: Saturasyon parsiyel oksijen yüzde değeri

Tablo 14. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde yatış laboratuvar değerleri*

	ABH					
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Test değeri**	**[d]p**
	Medyan (Q1, Q3)	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**		
Lenfosit sayısı	800 (500, 1100)	700 (500, 1000)	550 (400, 1050)	600 (300, 900)	5.057	0.168
Lenfosit %	8 (5, 13.3)	7.8 (4.6, 11)	8.1 (3.6, 12.1)	6 (3.2, 10.1)	5.231	0.156
N/L oranı	10 (6, 20)	11 (7.9, 19)	11.05 (7.15, 32.5)	14.4 (7.8, 30)	4.713	0.194
CRP	141 (84, 211)	130 (77, 173)	134 (84, 192.5)	155 (87, 239)	2.143	0.543
PCT	0.27 (0.11, 0.78)	0.4 (0.17, 3.36)	0.68 (0.17, 1.59)	1.16 (0.4, 3.4)	26.262	<0.001**
Ferritin	526 (308, 784)	554.5 (127.5, 959)	655.5 (285, 2278)	710 (312, 1326)	5.820	0.121
LDH	475 (342, 628)	397 (294, 609)	550 (320, 738)	533 (389, 740)	4.262	0.235
D-Dimer	1.5 (0.8, 2.73)	1.65 (0.79, 3.01)	2.59 (1.04, 8.89)	2.85 (1.47, 4.3)	12.364	0.006**
Fibrinojen	561 (492, 715)	528 (462, 641)	466 (418, 566)	617.5 (495, 716)	6.743	0.081
Troponin	17 (8.7, 47)	33 (18, 53)	37 (32.5, 133.5)	49 (24, 106)	24.733	<0.001**
Pro-BNP	609(151, 2092)	1502.5(463.5, 3024.5)	1899(237, 6191.5)	2918(1127.5, 8004)	23.394	<0.001**
Kreatinin	0.72 (0.55, 0.95)	1.25 (1.03, 1.72)	1.32 (0.97, 2.02)	1.72 (1.14, 3.1)	74.896	<0.001**
AST	53 (36, 79)	55 (35, 72)	50.5 (34.5, 79.5)	63 (35, 128)	1.785	0.618
ALT	36 (23, 54)	35 (19, 44)	33 (15.5, 53.5)	31.5 (15, 51)	3.009	0.390

[d]Kruskal-Wallis test Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik **p<0.01

N/L oranı: Nötrofil /lenfosit oranı, CRP: C- reaktif protein, PCT: prokalsitonin, LDH: laktat dehidrogenaz

Kritik COVID-19 hastalarına uygulanan solunum destek tedavilerinin ABH gelişme insidansına etkisi değerlendirildiğinde; HFNK ve NIMV uygulanması ve ABH gelişimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Spontan pron pozisyonda solunumda, ABH evreleri bakımından anlamlı düşüklük olduğu saptanmıştır (p=0.010). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, spontan pron pozisyondaki olgularda, ABH gelişenlerin yüzdesi (%12) daha düşük bulunmuştur (p=0.003).

İMV uygulandığında, ABH gelişimi açısından anlamlı yükseklik olduğu saptanmıştır (p<0.001). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, İMV uygulanan olgularda ABH Evre III (%40.5) yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001).

Uygulanan solunum destek tedavilerine ilişkin veriler Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde solunum destek tedavileri*

	AKI				**Test değeri**	**p**
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**		
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		
HFNK					3.627	[c]0.329
Uygulanmadı	33 (75)	3 (6.8)	3 (6.8)	5 (11.4)		
Uygulandı	33 (75)	6 (13.6)	0 (0)	5 (11.4)		
Spontan pron solumum					10.400	[c]0.010*
Uygulanmadı	22 (57.9)	7 (18.4)	2 (5.3)	7 (18.4)		
Uygulandı	44 (88)	2 (4)	1 (2)	3 (6)		
NİMV					1.016	[c]0.999
Uygulanmadı	60 (73.2)	9 (11)	3 (3.7)	10 (12.2)		
Uygulandı	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
İMV					42.280	[b]<0.001**
Uygulanmadı	57 (83.8)	5 (7.4)	3 (4.4)	3 (4.4)		
Uygulandı	46 (36.5)	20 (15.9)	9 (7.1)	51 (40.5)		

[b]Pearson ki-kare test [c]Fisher-Freeman-Halton exact test*p<0.05 **p<0.01

HFNK: High flow nazal kanül NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon IMV : invaziv mekanik ventilasyon

Hidroksiklorokin, azitromisin, favipiravir, kök hücre, tocilizumab, sitokin filtresi, plazmaferez, konvelesan plazma tedavileri arasında ABH evreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Kortikosteroid tedavisi alanlarda ABH gelişimi, almayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.002). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, kortikosteroid alanlarda Evre III ABH gelişimi anlamlı olarak artmıştır (p=0.008).*

Hastaların vazopresör tedavi ihtiyacı ve ABH ilişkisine bakıldığında anlamlı yükseklik saptanmıştır (p<0.001). Vazopresör tedavi alan hastaların %65.3'ünde ABH gelişmiştir.(%16.1 Evre 1, %7.3 Evre 2, %41.9 Evre 3). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, vazopresör tedavi uygulanan olgularda Evre III ABH gelişiminin, vazopresör tedavi almayanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001).

Uygulanan tedavilere ilişkin veriler Tablo 16'da verilmiştir.

COVID-19 ilişkili ABH gelişmesinde diğer organ fonksiyon bozuklukları değerlendirildiğinde, ARDS gelişmesi (hafif, orta, ağır) ve karaciğer hasarı varlığı çalışma grupları arasında benzer bulunmuştur. (p>0.05) Ancak ağır ARDS olanlarda Evre III ABH anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.022).

Pnömotoraks, miyokardiyal disfonksiyon , DİK ve septik şok; ABH gelişen hastalarda daha sık görülmüştür (sırasıyla; p=0.013, p<0.001, p=0.001, p<0.001). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, pnömotoraks, miyokardiyal disfonksiyon ve septik şok varlığında Evre III ABH' nin, bu disfonksiyonların gelişmediği gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla; p=0.024, p=0.004, p<0.001). Aynı zamanda, DİK olan olgularda Evre II ABH DİK olmayanlara göre daha yüksektir (p=0.040).

Sekonder enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde; bakteriyemi/ fungemi varlığında ABH gelişimi anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.002). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, bakteriyemi/fungemi gelişen olgularda Evre III ABH gelişimi, bakteriyemi/ fungemi olmayanlara göre daha yüksektir (p=0.004). İdrar yolu enfeksiyonu varlığında, ABH gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ancak VİP/HİP varlığında ABH gelişimini anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.001). Post-hoc değerlendirmeler sonucunda, VİP/HİP olan olgularda Evre III ABH gelişimi, VİP/HİP olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (p=0.008).

COVID-19 hastalarında gelişen organ disfonksiyonları ve sekonder enfeksiyonlar ile ilgili veriler Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 16. *Uygulanan COVID-19 tedavileri ile ABH ilişkisi*

	ABH					
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Test değeri**	**p**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		
Hidroksiklorokin					0.237	[e]0.988
Almadı	16 (51.6)	4 (12.9)	2 (6.5)	9 (29)		
Aldı	87 (53.4)	21 (12.9)	10 (6.1)	45 (27.6)		
Azitromisin					2.470	[b]0.481
Almadı	61 (54.5)	11 (9.8)	8 (7.1)	32 (28.6)		
Aldı	42 (51.2)	14 (17.1)	4 (4.9)	22 (26.8)		
Favipiravir					1.211	[e]0.744
Almadı	5 (45.5)	2 (18.2)	0 (0)	4 (36.4)		
Aldı	98 (53.6)	23 (12.6)	12 (6.6)	50 (27.3)		
Kortikosteroid					14.621	[b]0.002**
Almadı	57 (62)	16 (17.4)	3 (3.3)	16 (17.4)		
Aldı	46 (45.1)	9 (8.8)	9 (8.8)	38 (37.3)		
Kök hücre					3.084	[e]0.314
Almadı	101 (54)	24 (12.8)	12 (6.4)	50 (26.7)		
Aldı	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0)	4 (57.1)		
Tocilizumab					4.356	[b]0.226
Almadı	55 (48.7)	13 (11.5)	9 (8)	36 (31.9)		
Aldı	48 (59.3)	12 (14.8)	3 (3.7)	18 (22.2)		
Vazopresör					49.941	[b]<0.001**
Uygulanmadı	60 (85.7)	5 (7.1)	3 (4.3)	2 (2.9)		
Uygulandı	43 (34.7)	20 (16.1)	9 (7.3)	52 (41.9)		
Sitokin filtresi					4.704	[e]0.168
Almadı	90 (54.2)	20 (12)	8 (4.8)	48 (28.9)		
Aldı	13 (46.4)	5 (17.9)	4 (14.3)	6 (21.4)		
Plazmaferez					0.863	[e]0.999
Almadı	101 (52.9)	25 (13.1)	12 (6.3)	53 (27.7)		
Aldı	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)		
Konvelesan plazma					1.711	[b]0.635
Almadı	79 (51.3)	20 (13)	9 (5.8)	46 (29.9)		
Aldı	24 (60)	5 (12.5)	3 (7.5)	8 (20)		

[b]Pearson ki-kare test [e]Fisher-Freeman-Halton exact test **p<0.01

Tablo 17. *COVID-19 ve ABH ilişkisinde diğer organ fonksiyon bozuklukları ve sekonder enfeksiyonlar*

	AKI					
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Test değeri**	**p**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		
ARDS					12.354	[c]0.149
Yok	8 (66.7)	2 (16.7)	0 (0)	2 (16.7)		
Hafif	17 (56.7)	5 (16.7)	1 (3.3)	7 (23.3)		
Orta	41 (65.1)	5 (7.9)	5 (7.9)	12 (19)		
Ciddi	37 (41.6)	13 (14.6)	6 (6.7)	33 (37.1)		
ARDS					9.618	0.020*
Yok/Hafif/Orta	66 (62.9)	12 (11.4)	6 (5.7)	21 (20)		
Ciddi	37 (41.6)	13 (14.6)	6 (6.7)	33 (37.1)		
Pnömotoraks					9.721	[c]0.013*
Yok	100 (56.2)	22 (12.4)	11 (6.2)	45 (25.3)		
Var	3 (18.8)	3 (18.8)	1 (6.3)	9 (56.3)		
Septik şok					44.017	[b]<0.001**
Yok	67 (75.3)	13 (14.6)	3 (3.4)	6 (6.7)		
Var	36 (34.3)	12 (11.4)	9 (8.6)	48 (45.7)		
Miyokard disfonksiyon					18.065	[b]<0.001**
Yok	89 (61.8)	17 (11.8)	7 (4.9)	31 (21.5)		
Var	14 (28)	8 (16)	5 (10)	23 (46)		
Karaciğer hasarı					6.868	[b]0.076
Yok	78 (59.1)	16 (12.1)	8 (6.1)	30 (22.7)		
Var	25 (40.3)	9 (14.5)	4 (6.5)	24 (38.7)		
DİK					15.558	[c]0.001**
Yok	96 (58.5)	20 (12.2)	7 (4.3)	41 (25)		
Var	7 (23.3)	5 (16.7)	5 (16.7)	13 (43.3)		
Bakteriyemi / Fungemi					15.051	[b]0.002**
Yok	82 (61.7)	17 (12.8)	7 (5.3)	27 (20.3)		
Var	21 (34.4)	8 (13.1)	5 (8.2)	27 (44.3)		
VİP/HİP					17.049	[b]0.001**
Yok	88 (59.5)	21 (14.2)	6 (4.1)	33 (22.3)		
Var	15 (32.6)	4 (8.7)	6 (13)	21 (45.7)		
İYE					1.285	[c]0.741
Yok	85 (54.8)	20 (12.9)	10 (6.5)	40 (25.8)		
Var	18 (48.6)	4 (10.8)	2 (5.4)	13 (35.1)		

[b]Pearson ki-kare test [c]Fisher-Freeman-Halton exact test *p<0.05 **p<0.01

ARDS: akut respiratuar distres sendromu, DİK: dissemine intravasküeler koagulasyon, VİP: ventilatör ilişkili pnömoni, HİP: hastane ilişkili pnömoni,İYE: idrar yolu enfeksiyonu

Akut böbrek hasarı gelişiminin hastanede yatış süresi ve sağ kalım üzerine etkisi incelendiğinde; YBÜ yatış süresi ve hastane yatış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Ancak ABH gelişmesi ve evrelerine göre sağ kalım bakımından anlamlı yükseklik saptanmıştır (p<0.001). ABH gelişmeyen hastalarda mortalite oranı (%22.3); Evre I (%48), Evre II (%75)ve Evre III(%88.9) ABH gelişenlerden daha düşüktür (sırasıyla, p=0.030, p<0.001, p<0.001). Evre I ABH(%48) gelişen olgulardaki mortalite oranı Evre III ABH(%88.9) gelişenlerden daha düşüktür (p<0.001). Evre I ABH ile Evre II ABH arasında ve Evre II ABH ile Evre III ABH arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

ABH gelişiminin (Evre 1, Evre 2, Evre 3) mortalite üzerine etkisinin değerlendirmek için logistik regresyon analizi sonucunda; ABH (Evre1 -2 ve 3) gelişmesi mortaliteyi 10.91 kat artırdığı saptanmıştır [OR (%95 GA): 10.909 (5.597, 21.262), p<0.001]. ABH evrelerine göre mortalite riski ayrı ayrı değerlendirildiğinde ; Evre 1 ABH gelişmesi mortaliteyi 3.211 kat [OR (%95 GA): 3.211 (1.291, 7.988), p=0.012], Evre 2 ABH gelişmesi 10.435 kat [OR (%95 GA): 10.435 (2.608, 41.747), p=0.001], Evre 3 ABH gelişmesi 27.826 kat [OR (%95 GA): 27.826 (10.579, 73.192), p<0.001] artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Hastanede yatış süresi ve sağ kalım ile ilgili veriler Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. *COVID-19 ilişkili ABH' de sağ kalım*

	ABH					
	Normal	**Evre I**	**Evre II**	**Evre III**	**Test değeri**	**p**
	Medyan (Q1, Q3)	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**	**Medyan (Q1, Q3)**		
YBÜ yatış süresi	8 (4, 13)	10 (6, 15)	7.5 (5.5, 16)	9 (5, 17)	3.806	[d]0.283
Hastane yatış süresi	17 (11, 25)	22 (12, 25)	17.5 (12, 28.5)	15.5 (9, 25)	1.692	[d]0.639
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**		
Mortalite					66.913	[b]<0.001**
Taburcu	80 (77.7)	13 (52)	3 (25)	6 (11.1)		
Exitus	23 (22.3)	12 (48)	9 (75)	48 (88.9)		

[b]Pearson ki-kare test [d]Kruskal-Wallis test **p<0.01

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

ABH gelişimi üzerine etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucuna ilişkin bilgiler Tablo 19'da verilmiştir.

Bu analizler öncesinde olası risk faktörlerini belirlemek amacıyla ABH değişkeni gelişmeyenler ve gelişenler olarak 2 kategori haline dönüştürülmüş ve tüm olası faktörler için tek değişkenli lojistik regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizlerde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde ABH varlığı üzerine anlamlı etkileri olduğu gözlenen değişkenlerin yaş, APACHE II, SOFA, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, N/L oranı, PCT, ferritin, pro-BNP, KKY, OAB<65mmHg, ciddi ARDS, pnömotoraks, septik şok, miyokard disfonksiyon, karaciğer hasarı, DİK, bakteriyemi/fungemi, VİP/HİP, spontan solunum- pron pozisyon, İMV, vazopresör destek ihtiyacı ve tedavide kortikosteroid kullanımı olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p=0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.001, p=0.036, p=0.030, p=0.024, p=0.032, p=0.014, p=0.049, p=0.011, p=0.003, p=0.009, p<0.001, p<0.001, p=0.015, p=0.001, p=0.001, p=0.002, p=0.002, p<0.001, p<0.001, p=0.019). spontan solunumda pron pozisyon değişkeni, sadece 88 kişide ölçüldüğü için, çok değişkenli analizlerde çok sayıda veri kaybına neden olacağı için bu analizden dışlanmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine, tek değişkenli analizlerde ABH gelişimi üzerine anlamlı etkileri olduğu gözlenen değişkenler bağımsız değişkenler olarak dahil edilmiştir. Geriye doğru eleme (backward elimination) metodu kullanılarak gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (AUC (%95 GA) = 0.851 (0.797, 0.905), Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test; χ^2=8.268, p=0.408). Modelin, kestirim değeri (cut-off) 0.5 alındığında ABH gelişmeyenleri doğru tahmin etme oranı (specificity/özgüllük) %77.3 iken, ABH gelişenleri doğru tahmin etme düzeyinin (sensitivity/duyarlılık) %75.6 olduğu saptanmıştır. Genel doğru tahmin oranının (accuracy/doğruluk) ise %76.6 olduğu saptanmıştır. Elde edilen modelde **yaş, SOFA skoru, sistolik kan basıncı<100mmHg olması, KKY varlığı, pnömotoraks gelişmesi, DİK gelişimi ve vazopresör tedavi uygulanması** olduğu saptanmıştır. Yaşta gerçekleşecek 1 birimlik artışın ABH gelişimi riskini %3.3 artırdığı saptanmıştır [OR (%95 GA) = 1.033 (1.005, 1.062), p=0.019]. SOFA skorunda gerçekleşecek 1 birimlik artışın ABH gelişimi riskini %14.6 artırdığı saptanmıştır [OR (%95 GA) = 1.146 (1.015, 1.293), p=0.027]. Sistolik kan basıncında gerçekleşecek 1 birimlik artışın ABH gelişimi riskini %2 azalttığı saptanmıştır [OR (%95 GA) = 0.980 (0.966, 0.995), p=0.008]. KKY var olanlarda ABH gelişimi riskinin, KKY olmayanlardan %682 daha yüksek olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA) = 7.823 (1.252, 48.868), p=0.028]. Pnömotoraks gelişenlerde ABH gelişimi riskinin, pnömotoraks gelişmeyenlerden %408 daha yüksek olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA) = 5.089 (1.019, 25.412), p=0.028]. DİK gelişenlerde ABH gelişimi riskinin, DİK gelişmeyenlerden %275 daha yüksek olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA) = 5.089 (1.019, 25.412), p=0.028]. [OR (%95 GA) = 3.754 (1.232, 11.437), p=0.020]. Vazopresör tedavi uygulananlarda ABH gelişimi riskinin, uygulanmayanlardan %314 daha yüksek olduğu saptanmıştır [OR (%95 GA) = 4.143 (1.55, 11.076), p=0.020].

Tablo 19. *COVID-19 ilişkili ABH gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri*

	Tek değişkenli analizler		Çok değişkenli analiz	
	p	**OR (95% GA)**	**p**	**OR (95% GA)**
Yaş	0.001**	1.037 (1.015, 1.058)	0.019*	1.033 (1.005, 1.062)
APACHE II	<0.001**	1.099 (1.043, 1.158)	-	-
SOFA	<0.001**	1.321 (1.196, 1.459)	0.027*	1.146 (1.015, 1.293)
Sistolik kan basıncı	0.001**	0.980 (0.968, 0.992)	0.008**	0.980 (0.966, 0.995)
Diyastolik kan basıncı	0.036*	0.979 (0.959, 0.999)	-	-
N/L oranı	0.030*	1.018 (1.002, 1.035)	-	-
PCT	0.024*	1.154 (1.019, 1.306)	-	-
Ferritin	0.032*	1 (1, 1.001)	-	-
Pro-BNP	0.014*	1 (1, 1)	-	-
KKY (Var)	0.049*	4.867 (1.006, 23.548)	0.028*	7.823 (1.252, 48.868)
OAB<65mmHg	0.011*	3.007 (1.281, 7.058)	-	-
ARDS (ağır)	0.003**	2.378 (1.334, 4.241)	-	-
Pnömotoraks (Var)	0.009**	5.556 (1.530, 20.179)	0.047*	5.089 (1.019, 25.412)
Septik şok (Var)	<0.001**	5.837 (3.115, 10.937)	-	-

Tablo 19 (Devam). *COVID-19 ilişkili ABH gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri*

	Tek değişkenli analizler		Çok değişkenli analiz	
	p	**OR (95% GA)**	**p**	**OR (95% GA)**
Miyokardiyal disfonksiyon (Var)	<0.001**	4.161 (2.060, 8.404)	-	-
Karaciğer hasarı (Var)	0.015*	2.138 (1.156, 3.953)	-	-
DİK (Var)	0.001**	4.639 (1.884, 11.424)	0.020*	3.754 (1.232, 11.437)
Bakteriyemi / Fungemi (Var)	0.001**	3.063 (1.626, 5.770)	-	-
VİP/HİP (Var)	0.002**	3.031 (1.508, 6.094)	-	-
Spontan pron pozisyon	0.002**	0.188 (0.064, 0.546)	-	-
İMV (uygulandı)	<0.001**	9.012 (4.298, 18.895)	-	-
Vazopresör (uygulandı)	<0.001**	11.302 (5.26, 24.284)	0.005**	4.143 (1.550, 11.076)
Kortikosteroid (aldı)	0.019*	1.983 (1.117, 3.519)	-	-

OR: Odds Ratio GA: Güven Aralığı *p<0.05 **p<0.01

N/L: Nötrofil/lenfosit, pro-BNP: pro- Brain natriüretik peptit, PCT: Prokalsitonin, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, OAB: Ortalama arter basıncı, ARDS: akut respiratuar distres sendromu, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, VİP/HİP: ventilasyon ilişkili pnömoni / hastane ilişkili pnömoni, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

6 TARTIŞMA

Kritik hastalarda olduğu gibi, COVID-19'da da ABH insidansı yüksektir ve hasta sonuçlarını olumsuz etkiler. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda akut böbrek hasarının şiddeti arttıkça hasta sonuçları üzerine olumsuz etkisi artmaktadır. Bu nedenle, akut böbrek hasarının erken tanısı ve risk altındaki hastaların belirlenmesi son dönem böbrek hasarı gelişimi ve sağ kalım açısından önemlidir. Çalışmamızda, Mart-Temmuz 2020 tarihlerinde yoğun bakım ünitemizde tedavi gören 197 tane kritik COVID-19 hastasında gelişen ABH insidansını, risk faktörlerini ve ABH gelişiminin hasta sonuçları üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

COVID-19 ilişkili ABH insidansı çalışmamızda genel toplamda %46.9 saptanmış olup; evrelere göre ayrıldıklarında Evre 1'de %12,9, Evre 2'de %6,2 , Evre 3'te %27,8 olarak belirlenmiştir. Kritik COVID-19 hastalarında ABH insidansı %20-40 arasında bildirilmekle birlikte[121,124,134], yakın zamanda yayınlanmış meta-analiz sonucu bu hasta grubunda ABH insidansı %36,4 olarak bulunmuştur[174]. Aynı meta-analizin sonuçlarına göre ABH insidansı sağ kalım açısından karşılaştırıldığında, yaşayan hastalardaki ABH insidansı %0.7, yaşamayan COVID-19 hastalarındaki ABH insidansının %52,9 olduğu ve COVID-19 ilişkili ABH' nin mortaliteyi arttırdığını belirtmişlerdir. Çalışmamıza dahil edilen kritik COVID-19 hastalarında mortalite % 47.4, ABH gelişen hastalarda %73.4 olarak bulunmuştur. Kritik COVID-19 hastalarında ABH şiddeti arttıkça mortalite de artmaktadır.

Çalışmamızda, ABH gelişen hastalarda yaş, hastalık ciddiyet skorları daha yüksek, yandaş hastalıklardan konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve atriyal fibrilasyon (AF) varlığı daha sık olarak belirlenmiştir. Evresine göre incelendiğinde Evre 3 ABH gelişen hastaların Evre 1 ve Evre 2 'ye göre daha ileri yaşta ve daha yüksek APACHE II skoruna sahip oldukları saptanmıştır. Evre 1 ve Evre 3 ABH gelişen olguların SOFA skorları, ABH gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı çıkan bu parametrelere çok değişkenli logistik regresyon analizi yapıldığında; ileri yaş ve yüksek SOFA skorunun olması, yandaş hastalık olarak hastanın KKY' nin bulunması ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. APACHE II skorunun yüksek olması ve yandaş hastalık olarak AF bulunması çoklu değişken lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır. Hastanın ileri yaşta olması, yandaş hastalık olarak KKY 'nin bulunması ve yüksek SOFA skorunun olması , COVID-19 hastalarında ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu yapılan çok merkezli çalışma ve meta-analizde de gösterilmiştir[28,175, 176].

Atriyal fibrilasyon ve konjestif kalp yetersizliği ABH riskini arttıran kardiyak patolojiler arasında yer almaktadır. AF hemodinamik dengesizlikten kaynaklanan akut tübüler nekroz veya tromboembolik olaylar sonucu gelişen renal iskemi gibi çeşitli mekanizmalarla ABH' ye neden olabilir[177]. AF' si olan ve oral antikoagülan tedavi alan hastalarda; 7 hastanın 1'inde iki yıl içinde en az

bir defa ABH geliştiği, 4 hastanın 1'inde GFR kaybı (%30'dan fazla) olduğu görülmüştür[178]. Brodsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AF' si olan ve oral antikoagülan kullanan hastalarda, INR>3 olduğunda %30 dan fazla GFR düşüşü görülmüştür. Bu hastalar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde glomerüler hemorajileri olduğu gösterilmiştir, bu durum antikoagülan ilişkili nefropati olarak tanımlanmıştır[179]. Kadiyak cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada; postoperatif dönemde yeni gelişen AF varlığı (preoperatif değişkenlerden bağımsız olarak) postoperatif ABH gelişiminde artış ile ilişkilendirilmiştir[180]. Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak, AF' si olan hastalarda ABH gelişme insidansı daha yüksektir.

Asemptomatik ve semptomatik, korunmuş ya da düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezlikli hastalara renal bozukluk sıklıkla eşlik eder. Renal disfonksiyon kalp yetmezliği olan hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Son dönem böbrek hastalığı olan diyaliz alan hastaların % 30 unda kalp yetmezliği saptanmıştır[181]. Kardiyak ve renal bozukluk sıklıkla birbirine eşlik ettiğinden bu klinik tablo 2008 yılında Ronco C. ve arkadaşları tarafından kardiyorenal sendrom (KRS) olarak tanımlanmıştır. KRS ayaktan tedavi gören stabil kalp yetmezliği olan hastaların %40-50'sinde görülmektedir[181]. KRS bir organdaki akut ya da kronik fonksiyon bozukluğunun, diğer organda işlev bozukluğuna neden olmasıdır. KRS'nin 5 tipi bulunmaktadır, tip 5 KRS hem kardiyak hem de renal disfonksiyona neden olan sistemik bir durumu (örneğin, sepsis) yansıtır[182]. KRS'nin patofizyolojisine bakıldığında; düşük kardiyak debi, venöz konjesyon, artmış intraabdominal basınç, bozulmuş endotelyal fonksiyon, artmış inflamasyon, oksidatif stres, sempatik sistem ve renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu gibi bir çok faktör yer almaktadır[183,184]. Ayrıca KKY hastalarında ABH gelişimine genellikle diüretik kullanımı, NSAİD kullanımı, kontrast madde kullanımı, ARB-ACEi kullanımı da etki etmektedir[185]. Çalışmamızda KKY olan hastalarda ABH gelişimi insidansı, KKY olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. KKY tanısı olan normal ve/ veya bozulmuş renal fonksiyona sahip hastalar olabileceği gibi (ör: KRS Tip1- Tip2), sepsis gibi sistemik bir nedene bağlı KRS Tip 5 olarak tanımlanan bir renal bozukluk meydana gelebilen hastalar da vardır. Aslında hastalarda hangi sebebe bağlı olarak ABH geliştiğini belirlemek zordur. Ancak tüm bu bulgular ve fizyopatoloji düşünüldüğünde ve çoklu regresyon analizi uygulandığında, kritik COVID-19 hastalarında KKY varlığı ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Çalışmamız kapsamında COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ünitesinde (YBU) tedavi gören kritik hastaların %76,3 'ünde en az bir adet yandaş hastalık (Hipertansiyon (HT), Diyabetes mellitus (DM),İskemik Kalp Hastalığı (İKH), Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite varlığı, astım, iskemik serebrovasküler olay (iskemik SVO), Konjestif kalp yetmezliği (KKY), Atriyal fibrilasyon (AF), immunsupresyon) vardı. Hastaların %50'sinde HT, %37.1'inde DM, %24.7'sinde İKH, %13.9'unda KOAH, %11.9'unda iskemik SVO, %10.6'sında astım, %7.7'sinde AF, %5.2'sinde KKY, %3.6'sında immunsupresyon durumu vardır. Öte yandan , hastanede tedavi gören COVID-19 hastalarında en çok görülen yandaş hastalığın HT olduğu, COVID-19 enfeksiyonunun ağır seyretmesine neden olan en önemli yandaş hastalıkların ise kardiyoserebrovasküler hastalıklar ve DM olduğu ileri

sürülmüştür[186,187]. COVID-19 hastalığı için, enfekte olan kişilerin yandaş hastalığının olması, hastalığın ağır seyretme olasılığını artırmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakımda tedavi gören hastalarda yandaş hastalık oranı (%75), bildirilmiş diğer çalışmalardan daha düşük bulunmuştur (%85.7)[188]. Türkiye'deki hastaların yandaş hastalıkları ile ilgili anamnezlerindeki eksikliklerin bu oranın düşüklüğünde etkisi olabileceğini düşüncesindeyiz.

Akut böbrek hasarı yönetiminde en önemli faktör, ABH gelişiminin veya evresindeki ilerlemenin önlenmesidir. ABH için hazırlanmış kılavuzlarda ABH gelişimi ve şiddetinin artışını kontrol edilebilmesi için hemodinamik stabilite ve hedef ortalama arter basınçlarının (OAB) önemi vurgulanmaktadır[173]. Maheshwari ve arkadaşları, septik hastalarda OAB' nın mortalite, ABH ve miyokardiyal hasar gelişmesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, OAB 65 mmHg, 75 mmHg, 85mmHg değerleri için karşılaştırılmış ve 65 mmHg' nın altındaki her bir birim düşüş ile mortalite %11.4 , ABH gelişimi %7 ve miyokardiyal hasar oluşumu %4.5 artmıştır[189]. Mevcut kılavuzlara bakıldığında sepsis hastalarında OAB>65 mmHg olması organ perfüzyonunu korumak için temel prensiplerin başında gelmektedir. Çalışmamızda hastaların yoğun bakıma kabul esnasında hemodinamik veriler ile ABH arasındaki ilişkiler incelendiğinde; ortalama arter basıncının (OAB) < 65mmHg olması, sistolik kan basıncının (SKB) <100 mmHg olması, hastanın kalp tepe atımı (KTA) >100 olması ABH gelişimini artırmaktadır. Çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucunda kritik COVID -19 hastalarında SKB < 100 mmHg olması ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Laboratuvar değerleri ve ABH gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve ABH gelişen hastalarda başvuru anındaki kreatinin , troponin I , prokalsitonin, D-dimer , CRP, ferritin, LDH, laktat ve kreatinin kinaz değerleri ABH gelişmeyen hastalara göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir[190]. Wang ve arkadaşlarının yapığı başka bir çalışmada, COVID-19 ilişkili ABH' nin risk faktörleri incelendiğinde özellikle prokalsitonin yüksekliği ABH için önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Bunun yanında D-dimer, pro-BNP, troponin I yüksekliği, koagülasyon patolojileri olması, lenfosit yüzdesinin düşük olması, TNF-alfa, IL-10, IL-2 düzeylerinin yüksek olması ABH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur[191]. Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda, yatış anında prokalsitonin, D-dimer, troponin I, pro-BNP değerleri daha yüksek saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan[190] farklı olarak CRP, ferritin, LDH değerleri, ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda benzer bulunmuştur. Prokalsitonin, D-dimer, troponin I, pro-BNP değerlerinin YBÜ' ye kabul yatış esnasında yüksek olması, çoklu regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir.

Yoğun bakım yatışı sırasında kreatinin değerleri incelendiğinde, hastaların başvuru anında ortalama kreatinin değerleri ortalaması, Evre 1 ABH gelişenlerde 1.25; Evre 2 ABH gelişenlerde 1,32; Evre 3 ABH gelişenlerde 1,72' dir ve hastaların YBÜ' ye kabulü esnasında yüksek kreatinin düzeyleri olması, ABH gelişimini artırdığı görülmüştür.

COVID-19 dışı nedenlerle tedavi gören kritik hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon uygulanması ile ABH gelişimi riskinin 3 kat arttığı bilinmektedir[192]. ABH gelişen ve gelişmeyen COVID-19 hastaları incelendiğinde ise; ABH gelişenlerde invaziv mekanik ventilatör ve vazopresör tedavi uygulanma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür[190]. ABH gelişenlerin %62'si vazopresör tedaviye %61'i mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duyarken; ABH gelişmeyenlerin %11'i vazopresör tedaviye, %12 si de mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duymuştur. Fominskiy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, invaziv mekanik ventilatör desteği alan hastalarda ABH insidansı %75 olarak belirlenmiştir[193]. 5449 hastadan oluşan diğer bir çalışmada; mekanik ventilatör tedavisi alan hastalarda ABH insidansı %53.6, almayanlarda %3.5 olarak belirlenmiştir[194]. Aynı çalışmada vazopresör tedavi alan hastalarda ABH insidansı %52.6, almayanlarda ABH insidansı %3.4 olarak bulunmuştur ve çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucunda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve vazopresör gereksinimi ABH gelişimi için risk faktörleri olarak belirlenmiştir[194]. Çalışmamızda solunum ve diğer destek tedavilerinin ABH ilişkisi incelendiğinde invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda (%63,5) ve vazopresör kullanılan hastalarda (% 65,3) ABH insidansı anlamlı yüksektir. Çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucunda kritik COVID-19 hastalarında vazopresör kullanımı ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunsa da, çok değişkenli logistik regresyon analizinde invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ABH gelişmesi için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmemiştir.

Kritik COVID-19 hastaları; SARS-CoV-2'nin birincil organ tutulumunun verdiği hasarların yanında (ARDS, akciğer fibrozisi, pnömotoraks, koagülopatiler, miyokardiyal hasar), kritik hastalık sürecinde yoğun bakım ilişkili gelişebilecek nozokomiyal enfeksiyonlar, yeni organ disfonksiyonları ve septik şok gibi nedenlerle hasta sağ kalımı ve morbidite açısından risk altındadırlar.

Çalışmamızdaki 197 hastada kritik COVID-19'un yol açtığı diğer organ disfonksiyonları değerlendiğinde, hastaların %93.8'inde ARDS, %54.1'inde septik şok , %46.9'unde ABH, %32'sinde karaciğer hasarı, %25.8'inde miyokardiyal disfonksiyon, %15.5'inde DİK gelişmiştir. Tedavi süresince gelişen sekonder enfeksiyonlar açısından incelendiğinde, hastaların %31.4'ünde bakteriyemi/fungemi gelişmiş olup, %23.7'sinde VİP/HİP, %19.3'ünde İYE görülmüştür. ABH patogenezi düşünüldüğünde kardiyak disfonksiyonun ve septik şokun ABH' ye neden olacağı bilinmektedir. Septik şoka bağlı ABH insidansı %64.4 olarak gösterilmiştir[195]. Ağır enfeksiyon böbrek hasarını arttırmaktadır, kritik COVID-19 hastalarındaki ABH insidansı kritik olmayan COVID-19 hastalarına göre yaklaşık 10 kat artmıştır[196].

COVID-19 hastalarında en sık gözlemlenen organ disfonksiyonu solunum sistemi yetersizliğidir. Bu nedenle, çalışmamıza dahil edilen hastalarda Berlin Kriterleri'ne göre Hafif -Orta-Ağır ARDS varlığı ABH gelişimi açısından değerlendirildiğinde Ağır ARDS olan hastalarda Evre 3 ABH anlamlı yüksek bulunmuştur. Solunum sistemi, SARS-CoV-2' nin birincil hedefidir ve ARDS' nin gelişimi, COVID-19'lu kritik hastaların temel özelliğidir[197,164]. Wu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde kritik COVID-19 hastası olmak ARDS gelişiminin risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır.[196].

Ancak mekanik ventilasyon tedavisi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) solunum yetmezliği gelişen bu hastaların prognozu açısından çok tatmin edici sonuçlar yaratmamıştır[198]. Burada vurgulanması gereken sadece akciğer hasarı değil diğer organ işlev bozukluklarının da bu hastalarda mortaliteyi belirlemede kritik rol oynadığıdır. ABH, ARDS' li hastalarda en sık görülen ekstra pulmoner organ disfonksiyonudur ve bu hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkilidir[199]. SARS-CoV-2'nin direk ACE 2 reseptörleri üzerinden[200] tetiklediği inflamatuar süreçler sonucunda böbreklere hasar verdiği kabul gören patofizyolojilerdir[201]. Özellikle ARDS gelişen kritik COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon gereksinimi olması, intratorasik basıncın artması ABH oluşturmak için renal vasküler direnci etkilemekte ve renal perfüzyonu bozabilmektedir[202,203]. Çalışmalar, ABH gelişiminin sitokinlerin temizlenmesini azaltabileceğini ve sıvı yüklenmesini artırabileceğini; bu iki durumun da ARDS' yi kötüleştirebileceğini göstermiştir, örneğin proinflamatuar sitokinler (IL-6 ve IL-8) ABH gelişmesinden sonra artar, artan proinflamatuvar sitokinler nötrofil infiltrasyonunu artırarak akciğer hasarını artırır[204,205]. Yani akut akciğer ve böbrek fonksiyon kaybı bir kısır döngü oluşturabilir.

COVID-19 hastalarında gelişen ve akciğer disfonksiyonunu ciddi şekilde dekompanse hale getiren bir diğer durum bu hastalarda pnömotoraks gelişmesidir. Spontan pnömotoraks olguları olduğu gibi, pnömotoraks ve ARDS gelişen invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi oluşan kritik COVID-19 hastalarında daha sık karşımıza çıkmaktadır. Literatürde SARS-CoV-2 hastalarında spontan pnömotoraks insidansı %1 olarak gösterilmiştir[206]. Ancak Belletti ve arkadaşlarının yaptığı, İMV ihtiyacı olan 116 kritik COVID-19 hastasında yapılan çalışmada pnömotoraks insidansı %19 olarak bulunmuştur[207]. Çalışmamızda pnömotoraks insidansı %8.2'dir. Pnömotoraks ile ABH ilişkisi incelendiğinde, pnömotoraks gelişen hastalarda Evre 3 ABH anlamlı yüksek bulunmuş olup, çok değişkenli regresyon analizinde pnömotoraks gelişimi COVID-19 ilişkili ABH için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Pnömotoraks gelişen COVID-19 olgu raporları [208] ve SARS pandemisi nedenli pnömotoraks olguları da incelendiğinde[209], pnömotoraks gelişen hastaların ortak özelliği hastalığın kliniğinin şiddetli seyretmesi olduğu düşünülmektedir. Vücutta belirli bir süre yüksek seviyelerde önce infeksiyöz, peşi sıra non-infeksiyöz inflamasyonun devam etmesinin pulmoner parankim hasarına neden olduğu histopatolojik olarak da gösterilmiştir[209]. ABH patogenezi düşünüldüğünde, bu şiddetli inflamasyon akciğer parankimine zarar verip pnömotoraks oluştururken diğer taraftan da böbreğe zarar vermektedir. Pnömotoraks ve ABH gelişimi arasındaki bu güçlü ilişkinin temelinde aslında şiddetli infeksiyöz ve non- infeksiyöz inflamasyon olduğu, inflamasyonun dokuları çürüttüğü, mekanizma olarak apopitozis ve nekrozisi tetiklediği ifade edilebilir.

COVID-19 hastalarında akciğer tutulumu dışında kardiyak disfonksiyon da bildirilmiş olup, insidansı %20-30'dur[210]. Guo ve arkadaşları tarafından COVID-19 hastalarında troponin yüksekliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir[211]. Bu çalışma ile COVID-19'da oluşan miyokardiyal yaralanmanın sitokin fırtınasına ikincil gelişebileceği desteklenmiştir. COVID-19 dışında sepsis/septik şok nedeni ile tedavi gören yoğun bakım hastalarında miyokardiyal disfonksiyon (sol ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu)

gelişiminin sık (%64) olduğu bilinmektedir [212]. Kritik COVID-19 hastalarında da sepsis / septik şoka bağlı olarak miyokardiyal hasar gelişebileceği gibi, SARS-CoV-2'nin direk ACE-2 reseptörleri üzerinden miyosit hasarı oluşturması, tip 1 veya tip 2 miyokardiyal enfarktüs , miyokardit, vaskülit, tromboz gibi pek çok patofizyolojik süreç ile de kardiyak hasar gelişebilmektedir[213]. Ne var ki, hangi patofizyolojik yolaklar sonucunda oluşursa oluşsun, miyokardiyal hasara bağlı böbrek perfüzyonunun bozulacağı ve ABH insidansının artacağı kaçınılmaz bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Roy ve arkadaşlarının yaptığı akut kalp yetmezliği ve ABH arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada, akut dekompanse kalp yetmezliği gelişen hastaların %38.3'ünde ABH geliştiği gösterilmiştir[214]. Akut dekompanse kalp yetmezliği ile başvuran 376 hastanın kapsandığı bir çalışmada, ABH gelişim insidansı araştırılmış, tedavi süreçlerinde ABH gelişim insidansı %72 olarak (%33'ünde daha başvuru anında olmak üzere) saptanmıştır[215]. Başvuran 376 hastanın 227'sinde kronik renal yetmezlik olmadığı halde, kronik renal yetmezliği olmayanların %80'inde ABH gelişmiştir. Çalışmamızda miyokardiyal disfonksiyon gelişen hastalarda Evre 3 ABH gelişme insidansının arttığı gösterilmiştir. Miyokardiyal disfonksiyon gelişen hastaların %72'sinde ABH gelişmiştir (%16 Evre 1, %10 Evre 2, %46 Evre 3).

ARDS hastalarında inflamasyon ve koagülasyon faktörlerinde regülasyonu bozuk, düzensiz bir yanıt olduğu bilinmektedir[216]. ISTH (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği) DİK' i (Dissemine intravasküler koagülasyon) sistemik trombin oluşumu ve kapiller sızma sendromu ile ilişkili endotel hasarına neden olabilen fibrin mikrotrombozu olarak tanımlamıştır. Bu değişiklikler şiddetli olduğunda DİK, çoklu organ yetmezliğini indükleyebilmektedir. Kritik hastada DİK gelişimi, çoklu organ yetmezliğe gidişi gösteren bir parametredir. Gando ve arkadaşları ARDS' nin erken evrelerinde bile DİK skorları hesaplanarak hastalarda çoklu organ yetmezliğinin gelişeceğinin öngörülebileceğini göstermişlerdir[217]. Ayrıca koagülopatinin ABH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu , travma hastaları üzerinde yapılan çalışmada da gösterilmiştir[218]. Çalışmamızda DİK gelişen kritik COVID-19 hastaların %76.7'sinde ABH geliştiği belirlenmiştir. Çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucu, kritik COVID-19 hastalarında DİK gelişmesi ABH için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Akut böbrek hasarı multifaktoriyel kompleks bir sendrom olmakla birlikte en önemli sebeplerinin başında sepsis ve septik şok bulunmaktadır. Kritik hastalar arasında ABH insidansı %16-67 arasındadır[219] ve ABH insidansının sepsisin ciddiyeti ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Sepsis hastalarının %19' unda, ağır sepsis hastalarının %23' ünde, septik şok hastalarının %51-64'ünde ABH görülmektedir[220,221,222]. Kritik COVID-19 hastalarında tedavi sürecinde gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar nedeni ile bakteriyemi/fungemi gelişen ve/ya septik şoka giren hastalardaki tek değişkenli regresyon analizinde ABH insidansı anlamlı yüksek bulunmuş olmasına rağmen çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmemişlerdir. Sekonder enfeksiyon odakları göz önüne alındığında, VİP/ HİP' e bağlı bakteriyemi/fungemi olmasının ABH gelişimini arttırdığı ancak İYE' ye bağlı bakteriyemi/fungemi olmasının ABH gelişimini etkilemediği görülmüştür.

Pandeminin başlangıcında, klinik gözlemler ışığında kritik COVID-19 hastalarında ABH insidansının bu kadar yüksek olması, akıllara; kullanılan medikal tedaviler arasında ABH gelişimini tetikleyen direk nefrotoksik etkisi olan ajan olup olmadığı sorusunu getirmiştir. Çalışmamızda kritik COVID-19 hastalarında uygulanan tedavilerin ABH gelişimi üzerine etkileri değerlendirildiğinde; hidroksiklorokin, azitromisin, favipiravir ve tocilizumabın ABH gelişimi üzerine etkisi bulunmamakla birlikte, kortikosteroid kullananlarda Evre 3 ABH anlamlı yüksek görülmüştür ancak çoklu regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır.

Yoğun bakım ünitemizde takip edilen ve çalışmaya dahil ettiğimiz, Mart-Temmuz 2020 döneminde kritik COVID-19 hastalarında genel mortalite %47.4 bulunmuştur. Literatürde ağır COVID-19 hastalarındaki mortalitenin daha yüksek olduğu tek merkezli retrospektif çalışmalar da mevcut olmakla birlikte (%61.5) [197], Şubat 2021'de yayınlanan, 52 çalışmanın 43128 kritik hastanın incelendiği meta-analizde, kritik COVID-19 hastalarında mortalite oranı %35.5 olarak bildirilmiştir (%31.3-39.9)[223].

Kritik hastalarda, ABH gelişimi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kritik COVID-19 hastalarında da ABH gelişimi mortalite üzerine olumsuz etkiye sahiptir [224,225]. Xia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kritik COVID-19 hastalarında Evre 3 ABH gelişiminin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir[226]. Lim ve arkadaşlarının 3615 hastadan oluşan 15 çalışmanın incelendiği meta-analizde de evresi fark etmeksizin ABH gelişiminin mortaliteyi artırdığı kanıtlanmıştır[227]. Literatürde ARDS gelişen kritik COVID-19 hastalarında ABH gelişimi ile mortalite arasında pozitif korelasyon olduğu da gösterilmiştir, mortalite ABH' nin evresi ile korele şekilde artmaktadır [228]. Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda sağ kalım değişkenlerine bakıldığında; ABH gelişen hastalarda mortalite oranı (%75) ABH gelişmeyen hastalardaki mortaliteye (%23) göre anlamlı yüksektir. COVID-19 ilişkili Evre 1 ABH' de sağ kalım Evre 3 ABH' ye göre anlamlı yüksektir. Kritik COVID-19 hastalarında evresi fark etmeksizin ABH gelişmesi 10.91 kat artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Evrelerine göre bakıldığındaysa; mortaliteyi Evre 1 ABH gelişimi 3.21 kat, Evre 2 ABH gelişimi 10.43 kat, Evre 3 ABH gelişimi ise 27,82 kat artırmaktadır COVID-19 ilişkili ABH gelişiminin sağ kalım üzerine olumsuz etkisi, ABH' nin şiddeti ile birlikte artmaktadır.

Kritik hastalarda COVID-19 ilişkili ABH insidansını ve risk faktörlerini belirleyerek bu bilgilerle hastaları tedavi ederken öngörüde bulunabilmeyi ve tedavi süreçlerinin daha iyi yönetmeyi amaçladığımız bu çalışmada; COVID-19 pandemisinin ilk döneminde olunması, tüm dünyada hastalığın komplikasyonları ve nasıl seyrettiği ile ilgili bilgi sahibi olunmaması, tedavi yaklaşımları hakkında net fikir birliği bulunmaması ve bu nedenlerden dolayı çalışmaya dahil edilen hastaların tedavisinin heterojenite göstermesi bu retrospektif çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır ve çalışmanın sonuçlarına etkisi olabilmektedir. Çeşitli tedavi modalitelerinin hastalığın başlangıcından itibaren deneniyor olması, hasta sağ kalımına etki etmiş olabilir. Süreç ilerledikçe tedavi yönetimin diğer kritik

hastalara benzediği ve genel tedavinin destek tedavisi olması gerektiği ön plana çıkmaya başlanmıştır. Hastalığın tetiklediği organ hasarlarını öngörüp önlemeye çalışmak, organ disfonksiyonları geliştikten sonra ise organ destek tedavileri ile diğer kritik hastalarda olduğu gibi, sağ kalımı artıran vital değerler ve homeostazisi sağlamayı hedeflemek ana tedavi prensiplerinden olmuştur. Tek merkezli olup, sağ kalım üzerine etkisi önemli olan bir organ disfonksiyonunu değerlendiren bu çalışmada, hasta sayılarının daha yüksek olması, çeşitli merkezlerdeki hastaların katılması hasta sonuçlarını değiştirebilir ve bu katkılar literatürde farklılıklara yol açabilir. Bu nedenle benzer çalışmaların daha standart hale getirilmesi edilmiş tedavi yöntemleri ile ve daha çok hasta sayıları ile yapılması, bunu sağlamak için çok merkezli veriler toplanması bu kısıtlılıkların azaltılmasına yardımcı olabilir.

7 SONUÇ

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 hastalarında gelişen akut böbrek hasarının insidansı, gelişmesinde etkili risk faktörleri ve sağ kalım üzerine etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, COVID-19 ilişkili ABH gelişiminde hasta yaşı, SOFA skoru, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks gelişimi, DIK, düşük sistolik kan basıncı ve vazopresör kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. sözü edilen kritik COVID-19 hasta grubumuzda ABH insidansı %46.9'dur. Kritik COVID-19 ilişkili hastalarda ABH geliştiğinde mortalite %73.4 olarak saptanmıştır. ABH gelişimi (Evre1-2-3) mortaliteyi 10.9 kat artırmaktadır ve ABH'nin şiddeti arttıkça mortalite oranları artmaktadır.

8 KAYNAKLAR

1. Gorbalenya, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* doi:10.1038/s41564-020-0695-z.

2. Wu, F. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **8**, 120–121 (2020).

3. Benvenuto, D. *et al.* The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J. Med. Virol.* **92**, 455–459 (2020).

4. Wu, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–269 (2020).

5. Letko, M., Marzi, A. & Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* **5**, (2020).

6. Wu, A. *et al.* Commentary Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* **27**, 325–328 (2020).

7. Lu, R. *et al.* Articles Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565–574 (2020).

8. Ji, Y., Ma, Z., Peppelenbosch, M. P. & Pan, Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob. Heal.* **8**, e480 (2020).

9. Grasselli, G. *et al.* Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern. Med.* **180**, 1345–1355 (2020).

10. Hansrivijit, P. *et al.* Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19 : a meta- - analysis. 1261–1270 (2020) doi:10.1136/jim-2020-001407.

11. Boheemen, S. Van *et al.* Genomic Characterization of a Newly Discovered Coronavirus. *MBio*

3, 1–9 (2012).

12. Dijkman, R. *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC ¨. 1–6 doi:10.1038/nature12005.

13. Peiris, J. S. M. *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. **361**, 1767–1772 (2003).

14. Ding, Y. *et al.* Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients : implications for pathogenesis and virus transmission pathways. 622–630 (2004) doi:10.1002/path.1560.

15. Sun, J. *et al.* Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg. Microbes Infect.* **9**, 991–993 (2020).

16. Ali, T. Z. *et al.* Incidence and outcomes in acute kidney injury: A comprehensive population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1292–1298 (2007).

17. Piccinni, P., Gramaticopolo, S., Hospital, S. B., Garzotto, F. & Rocco, M. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU : a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). (2014).

18. Paper, O. Epidemiology of Acute Renal Failure in ICUs : A Multi-Center Prospective Study. 239–244 (2009) doi:10.1159/000231986.

19. Susantitaphong, P. *et al.* Article World Incidence of AKI : A Meta-Analysis. **8**, (2013).

20. Bagshaw, S. M., George, C. & Bellomo, R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**, 1569–1574 (2008).

21. Hoste, E. A. J. & Schurgers, M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? **36**, (2008).

22. De Mendonça, A. *et al.* Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* **26**, 915–921 (2000).

23. Guérin, C., Girard, R., Selli, J.-M., Perdrix, J.-P. & Ayzac, L. Initial versus Delayed Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit for the Rhône – Alpes Area Study Group on Acute

Renal Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 872–879 (2000).

24. Wilson, J. G. & Calfee, C. S. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit. Care* **24**, (2020).

25. Kellum, J. A., Lameire, N., Aki, K. & Work, G. Diagnosis , evaluation , and management of acute kidney injury : a KDIGO summary (Part 1). 1–15 (2013).

26. Uchino, S., Bellomo, R., Goldsmith, D., Bates, S. & Ronco, C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients*. **34**, 1913–1917 (2006).

27. Brienza, N., Puntillo, F., Romagnoli, S. & Tritapepe, L. Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. *Blood Purif.* **50**, 35–41 (2021).

28. Lin, L. *et al.* Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *BMJ Open* **10**, 1–12 (2020).

29. Sobotta, J.; Playfair Mcmurrich, J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*.

30. Hall, J. E. & Guyton, A. C. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology 14th Edition. *Elsevier Inc* 1028 (2020).

31. Brown, F. Case of Ischuria Renalis.

32. Bellomo, R., Kellum, J. A. & Ronco, C. Acute kidney injury. *Lancet* **380**, 756–766 (2012).

33. Çivilibal, M. & Aksu, B. Y. Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı. *Haseki Tip Bul.* **53**, 116–119 (2015).

34. Er, R. E., Ulusal Okyay, G., Aygencel B Kmaz, G., Türko Lu, M. & Erten, Y. Comparison Between RIFLE, AKIN, and KDIGO: Acute Kidney Injury Definition Criteria for Prediction of In-hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Iran. J. Kidney Dis.* **14**, 365—372 (2020).

35. Rewa, O. & Bagshaw, S. M. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Rev. Nephrol.* **10**, 193–207 (2014).

36. Ball, E. F. & Kara, T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J. Paediatr. Child Health* **44**, 642–646 (2008).

37. Bagshaw, S. M. *et al.* Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit. Care* **9**, 700–709 (2005).

38. Ishani, A. *et al.* Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 223–228 (2009).

39. Bagshaw, S. M. *et al.* Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *J. Crit. Care* **28**, 1011–1018 (2013).

40. Boumendil, A., Aegerter, P. & Guidet, B. Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: A Multicenter Matched-Cohort Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 88–93 (2005).

41. Réanimation, S. De, Respiratoire, A., Croix-rousse, H. De & Hygiène, S. Initial versus Delayed Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit for the Rhône – Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure.

42. Coca, S. G., Cho, K. C. & Hsu, C. Y. Acute kidney injury in the elderly: Predisposition to chronic kidney disease and vice versa. *Nephron - Clin. Pract.* **119**, 19–24 (2011).

43. Liangos, O. *et al.* Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients : A National Survey. (2006) doi:10.2215/CJN.00220605.

44. Nash, K., Hafeez, A. & Hou, S. Hospital-Acquired Renal Insufficiency. **39**, 930–936 (2002).

45. Liangos, O. *et al.* Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 43–51 (2006).

46. States, U. & Arbor, A. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery. 505–515 (2009).

47. Nisula, S., Karlsson, S., Reinikainen, M. & Kuitunen, A. Incidence , risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units : the FINNAKI study. 420–428 (2013) doi:10.1007/s00134-012-2796-5.

48. Cho, K. & Hsu, C. Quantifying Severity of Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Acute Kidney Injury. 1602–1604 (2010) doi:10.1681/ASN.2010080816.

49. Thakar, C. V, Arrigain, S., Worley, S., Yared, J. & Paganini, E. P. Cardiac Surgery. 162–168 (2002) doi:10.1681/ASN.2004040331.

50. Coca, S. G. *et al.* Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **143**, 495–502 (2012).

51. James, M. T. *et al.* Glomerular fi ltration rate , proteinuria , and the incidence and consequences of acute kidney injury : a cohort study. *Lancet* **376**, 2096–2103 (2010).

52. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L. & Palevsky, P. Acute renal failure – definition , outcome measures , animal models , fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **8**, (2004).

53. Thakar, C. V., Arrigain, S., Worley, S., Yared, J. P. & Paganini, E. P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* **16**, 162–168 (2005).

54. Forman, D. E. *et al.* Incidence, Predictors at Admission, and Impact of Worsening Renal Function among Patients Hospitalized with Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 61–67 (2004).

55. Investigation, O. Long-term Risk of Mortality and End-Stage Renal Disease Among the Elderly After Small Increases in Serum Creatinine Level During Hospitalization for Acute Myocardial Infarction. **168**, 609–616 (2008).

56. Chawla, L. S., Amdur, R. L., Amodeo, S., Kimmel, P. L. & Palant, C. E. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* **79**, 1361–1369 (2011).

57. Liu, K. D. *et al.* Acute kidney injury in patients with acute lung injury: Impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes*. **39**, 2665–2671 (2011).

58. Poukkanen, M. *et al.* Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. 863–872 (2013) doi:10.1111/aas.12133.

59. Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R. & Database, A. Early acute kidney injury and sepsis : a multicentre evaluation. **12**, (2008).

60. Mehta, R. L., Soroko, S. B. & Ikizler, T. A. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury : Program to Improve Care in Acute Renal Disease. doi:10.1007/s00134-010-2089-9.

61. Oppert, M. *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock — a significant independent risk factor for mortality : results from the German Prevalence Study. doi:10.1093/ndt/gfm610.

62. Yegenaga, I. *et al.* Clinical Characteristics of Patients Developing ARF Due to Sepsis/Systemic Inflammatory Response Syndrome: Results of a Prospective Study. **43**, 817–824 (2004).

63. Bagshaw, S. M. *et al.* A Multi-Center Evaluation of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Trauma Patients A Multi-Center Evaluation of Early Acute Kidney Injury in Critically Ill Trauma Patients. **6049**, (2009).

64. Gettings, L. G., Reynolds, H. N. & Scalea, T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs . late. 805–813 (1999).

65. Huen, S. C. & Parikh, C. R. Predicting Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery : A Systematic Review. *ATS* **93**, 337–347 (2012).

66. Kuitunen, A., Vento, A. & Suojaranta-ylinen, R. Acute Renal Failure After Cardiac Surgery : (2006) doi:10.1016/j.athoracsur.2005.07.047.

67. Multinational, A. *et al.* Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. **294**, 813–818 (2005).

68. Hoste, E. A. J. & Benoit, D. D. Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients : a retrospective cohort analysis. 1921–1931 (2011) doi:10.1007/s00134-011-2389-8.

69. Grams, M. E., Estrella, M. M., Coresh, J., Brower, R. G. & Liu, K. D. Fluid Balance , Diuretic Use , and Mortality in Acute. **6**, (2011).

70. Payen, D. *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. **12**, 1–7 (2008).

71. Vaara, S. T. *et al.* Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy : data from the prospective FINNAKI study. (2012).

72. Sorlí, L. *et al.* Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity : a prospective observational cohort study. (2013) doi:10.1186/1471-2334-13-380.

73. Leonard, C.E.; Freeman, C.P.; Newcomb, C. W.; Reese, P. P.; Herlim, M.;B, lker, W. B.; Hennessy, S.; Storm, B. L. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2012).

74. Dormuth, C. R. *et al.* Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury : multicenter , retrospective. **880**, 1–10 (2013).

75. Ramírez, E. *et al.* Vancomycin-Induced Acute Kidney Injury Detected by a Prospective Pharmacovigilance Program From Laboratory Signals. 360–366 (2013).

76. Molitoris, A. A. S. & B. A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol. Vol.* **7**, 189–200 (2011).

77. Bellomo, R. *et al.* Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Medicine* vol. 43 (2017).

78. Ostermann, M., Care, C. & Liu, K. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Pathophysiology of AKI. **31**, 305–314 (2017).

79. Ergin, B., Kapucu, A., Demirci-tansel, C. & Ince, C. Full Reviews The renal microcirculation in sepsis. 169–177 (2015) doi:10.1093/ndt/gfu105.

80. Welch, W. J. Frontiers in Research : Intrarenal Oxygenation. 1002–1005 (2006) doi:10.1111/j.1440-1681.2006.04478.x.

81. Physiol, A. J., Physiol, R., Int, K. & Int, K. Endothelial injury and dysfunction : Role in the extension phase of acute renal failure. 496–499 (2003) doi:10.1111/j.1523-1755.2004.761.

82. Director-general, W. H. O. *et al.* Note from the editors : World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. 2019–2020 (2020).

83. Duan, G. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov. Res. Microbiol. J.* **4**, 955–967 (2020).

84. Tatar, B. & Adar, P. SARS-CoV-2 : Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji SARS-CoV-2 : Mikrobiyology and Epidemiology. **30**, 27–35 (2020).

85. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **100**, 163–188 (2018).

86. Fouchier, R. A. M. *et al.* Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. 1967–1976 (2003).

87. Song, Z. *et al.* From SARS to MERS , Thrusting Coronaviruses into. (2019) doi:10.3390/v11010059.

88. Belouzard, S., Chu, V. C. & Whittaker, G. R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. **2009**, (2009).

89. Bourgonje, A. R. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* **251**, 228–248 (2020).

90. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271-280.e8 (2020).

91. Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **1263**, 1260–1263 (2020).

92. Wan, Y. *et al.* crossm Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. **94**, 1–15 (2020).

93. Clay, C. *et al.* Primary Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Limits Replication but Not Lung Inflammation upon Homologous Rechallenge. *J. Virol.* **86**, 4234–4244 (2012).

94. Wang, W. K. *et al.* Temporal relationship of viral load, ribavirin, interleukin (IL)-6, IL-8, and clinical progression in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 1071–1075 (2004).

95. Felsenstein, S., Herbert, J. A., Mcnamara, P. S. & Hedrich, C. M. COVID-19 : Immunology and treatment options. *Clin. Immunol.* **215**, 108448 (2020).

96. Papers, J. B. C. *et al.* A Human Homolog of Angiotensin-converting Enzyme. **275**, 33238–33243 (2000).

97. Antibody-dependent, D. Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. 249–271 (2014) doi:10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014.

98. Dong, Y. *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* **145**, (2020).

99. Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1199–1207 (2020).

100. Long, Q. X. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: The perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv* (2020) doi:10.1101/2020.03.18.20038018.

101. Long, Q. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. (2020) doi:10.1101/2020.03.18.20038018.

102. Fierz, W. & Walz, B. Antibody Dependent Enhancement Due to Original Antigenic Sin and the Development of SARS. **11**, 1–5 (2020).

103. Tan, W. *et al.* Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. (2020) doi:10.1101/2020.03.24.20042382.

104. Mcbride, R., Zyl, M. Van & Fielding, B. C. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. 2991–3018 (2014) doi:10.3390/v6082991.

105. Berger, S. interleukin-10 and prostaglandin secretion by human monocytes : a network of pro- and anti- inflammatory cytokines dependent on the antigen : antibody ratio.

106. Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections : causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. 529–539 (2017) doi:10.1007/s00281-017-0629-x.

107. Elia, R. V. D., Harrison, K., Oyston, P. C., Lukaszewski, R. A. & Clark, G. C. Targeting the " Cytokine Storm " for Therapeutic Benefit. **20**, 319–327 (2013).

108. Shimabukuro-vornhagen, A. *et al.* Cytokine release syndrome. (2018).

109. Zhang, W. *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* **214**, 108393 (2020).

110. Zhang, C., Wu, Z., Li, J., Zhao, H. & Wang, G. International Journal of Antimicrobial Agents Cytokine release syndrome in severe COVID-19 : interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. **55**, (2020).

111. Odabasi, Z. & Cinel, I. Consideration of Severe Coronavirus Disease 2019 As Viral Sepsis and Potential Use of Immune Checkpoint Inhibitors. *Crit. Care Explor.* **2**, e0141 (2020).

112. Lin, G. L., McGinley, J. P., Drysdale, S. B. & Pollard, A. J. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front. Immunol.* **9**, 2147 (2018).

113. Ufuk, F.; Savaş, R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turkish J. Med. Sci.* (2020).

114. Long, C. *et al.* Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT ? *Eur. J. Radiol.* **126**, 108961 (2020).

115. Nair, A. *et al.* A British Society of Thoracic Imaging statement : considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin. Radiol.* **75**, 329–334 (2020).

116. Yang, R.; Li, X.; Yanling, Z. . Z. X. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol. Imaging* (2020).

117. Lauer, S. A. *et al.* O RIGINAL R ESEARCH The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases : Estimation and Application. **2019**, (2020).

118. Sun, Z., Zhang, N., Li, Y. & Xu, X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. **10**, 1058–1079 (2020).

119. Ojha, V., Mani, A., Pandey, N. N., Sharma, S. & Kumar, S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. **2019**, 6129–6138 (2020).

120. Prokop, M. CO-RADS : A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19 — Definition and Evaluation. (2020).

121. Naicker, S. *et al.* The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* **97**, 824–828 (2020).

122. Kral, A. H., Lambdin, B. H., Wenger, L. D. & Davidson, P. J. Evaluation of an Unsanctioned Safe Consumption Site in the United States. *N. Engl. J. Med.* **383**, 589–590 (2020).

123. Ronco, C., Reis, T. & Husain-syed, F. Viewpoint Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir.* **8**, 738–742 (2020).

124. Cheng, Y. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* **97**, 829–838 (2020).

125. Yalameha, B., Roshan, B., Bhaskar, L. V. K. S. & Mohmoodnia, L. Perspectives on the relationship of renal disease and coronavirus disease 2019. **9**, (2020).

126. Khouchlaa, A. & Bouyahya, A. COVID-19 nephropathy: probable mechanisms of kidney failure. *Soc. Diabet. Nephrop. Prev.* **9**, e35–e35 (2020).

127. Pan, X. wu *et al.* Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* **46**, 1114–1116 (2020).

128. Su, H. *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Elsevier*.

129. Xu, Z. *et al.* Case Report Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir.* **8**, 420–422 (2020).

130. Buonaguro, F. M. *et al.* Covid-19: Time for a paradigm change. *Rev. Med. Virol.* **30**, 8–11 (2020).

131. Ahmadian, E. *et al.* mechanisms. 1–13 (2020) doi:10.1002/rmv.2176.

132. Huang, C. *et al.* Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. 497–506 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

133. Choi, K. W., Chau, T. N., Tsang, O. & Tso, E. Annals of Internal Medicine Article Outcomes and Prognostic Factors in 267 Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. 715–724 (2003).

134. Richardson, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **10022**, 2052–2059 (2020).

135. Gaetano, A. *et al.* Incidence , Risk Factors and Mortality Outcome in Patients with Acute Kidney Injury in COVID-19 : A Single-Center Observational Study. (2020).

136. Cheng, Y. *et al.* Article The Incidence , Risk Factors , and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. **15**, (2020).

137. Alhazzani, W. *et al. Surviving Sepsis Campaign : guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19)*. *Intensive Care Medicine* vol. 46 (Springer Berlin Heidelberg, 2020).

138. Https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. COVID-19 Treatment Guidelines.

139. Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271 (2020).

140. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1824–1836 (2020).

141. Tang, W. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ* **369**, 1–11 (2020).

142. Mahévas, M. *et al.* Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. *BMJ* **369**, 1–8 (2020).

143. Magagnoli, J. *et al.* Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med* 1–14 (2020) doi:10.1016/j.medj.2020.06.001.

144. Rosenberg, E. S. *et al.* Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J. Am. Med.*

Assoc. **323**, 2493–2502 (2020).

145. Geleris, J. *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2411–2418 (2020).

146. Scavone, C. *et al.* Current pharmacological treatments for COVID-19 : What ' s next ? 4813–4824 (2020) doi:10.1111/bph.15072.

147. Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. 1–13 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2001282.

148. Luetkemeyer, A. *et al.* new england journal. 1813–1826 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2007764.

149. Marks, K. M. *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. 1827–1837 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2015301.

150. Yousuke, B. Polymerase Activity (%) 100 μ mol / L Favipiravir Favipiravir-RMP Control. **93**, (2017).

151. Cai, Q. *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19 : An Open-Label Control Study q. *Engineering* 0–6 (2020) doi:10.1016/j.eng.2020.03.007.

152. Chen, C. *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19 : A Randomized Clinical Author affiliations : (2020).

153. Agrawal, U., Raju, R. & Udwadia, Z. F. ScienceDirect Favipiravir : A new and emerging antiviral option in. *Med. J. Armed Forces India* **76**, 370–376 (2020).

154. Pilkington, V., Pepperrell, T. & Hill, A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus Erad.* **6**, 45–51 (2020).

155. Kumagai, Y.; Murakawa, Y.; Hasunuma, T.; Aso, M.; Yuji, W.; SAkurai, T.; Noto,M.; Oe,T.; Kaneko, A. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*

156. Shen, C. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1582–1589 (2020).

157. Li, L. *et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **324**, 460–470 (2020).

158. Zachariah, P. *et al.* Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* **174**, (2020).

159. Alzghari, S. K. & Acuña, V. S. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19 : A Systematic Review. *J. Clin. Virol.* **127**, 104380 (2020).

160. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).

161. Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. 1–6 (2020) doi:10.1073/pnas.2005615117.

162. Wilson, K. C., Chotirmall, S. H., Bai, C., Rello, J. & Force, I. T. COVID - 19 : Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence . From an American Thoracic Society - led International Task Force. (2020).

163. Sterne, J. A. C. *et al.* Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **324**, 1330–1341 (2020).

164. Wu, C. *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.* **180**, 934–943 (2020).

165. Thachil, J. *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. 1023–1026 (2020) doi:10.1111/jth.14810.

166. Levi, M., Thachil, J., Iba, T. & Levy, J. H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* **7**, e438–e440 (2020).

167. Deutschman, C. S. *et al.* Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 775–787 (2016) doi:10.1001/jama.2016.0289.

168. Iba, T., Levy, J. H., Warkentin, T. E. & Thachil, J. Diagnosis and management of sepsis - induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. 1989–1994 (2019) doi:10.1111/jth.14578.

169. Iba, T. *et al.* New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition : a retrospective analysis of a nationwide survey. 1–7 (2017) doi:10.1136/bmjopen-2017-017046.

170. Guan, W. *et al.* Disease 2019 in China. (2020) doi:10.1056/NEJMoa2002032.

171. Huang, C. *et al.* Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. **6736**, 1–10 (2020).

172. Poterucha, T. J., Libby, P. & Goldhaber, S. Z. More than an anticoagulant : Do heparins have direct anti-inflammatory effects ? 437–444 (2017).

173. Kellum, J. A. *et al.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* **2**, 1–138 (2012).

174. Yang, X. *et al.* Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. 1–8 (2020).

175. Cui, X. *et al.* Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. *Kidney Blood Press. Res.* **45**, 612–622 (2020).

176. Pelayo, J. *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Community- And Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *CardioRenal Med.* **10**, 223–231 (2020).

177. Chan, L. *et al.* National Trends and Impact of Acute Kidney Injury Requiring Hemodialysis in Hospitalizations With Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, 1–10 (2016).

178. Yao, X. *et al.* Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **70**, 2621–2632 (2017).

179. Brodsky, S., Eikelboom, J. & Hebert, L. A. Anticoagulant-related nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **29**, 2787–2793 (2018).

180. Cole, O. M., Tosif, S., Shaw, M. & Lip, G. Y. H. Acute Kidney Injury and Postoperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **34**, 1783–1790 (2020).

181. Mentz, R. J. & Lewis, E. F. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol. Clin.* **29**, 301–314 (2011).

182. Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N. & Bellomo, R. Cardiorenal Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 1527–1539 (2008).

183. Bongartz, L. G., Cramer, M. J., Doevendans, P. A., Joles, J. A. & Braam, B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur. Heart J.* **26**, 11–17 (2005).

184. Udani, S. M. & Koyner, J. L. The effects of heart failure on renal function. *Cardiol. Clin.* **28**, 453–465 (2010).

185. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* **37**, 2129-2200m (2016).

186. Emami, A., Javanmardi, F., Pirbonyeh, N. & Akbari, A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Pa- tients with COVID-19 : a Systematic Review and Meta- Analysis. **8**, 1–14 (2020).

187. Sanyaolu, A. *et al.* Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. 1069–1076 (2020).

188. Bin, S. Y. *et al.* Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients during MERS-CoV Outbreak in South Korea. *Clin. Infect. Dis.* **62**, 755–760 (2015).

189. Maheshwari, K. *et al.* The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med.* **44**, 857–867 (2018).

190. Lee, J. R. *et al.* Characteristics of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients in an Urban Academic Medical Center. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* CJN.07440520 (2020) doi:10.2215/cjn.07440520.

191. Roumelioti, M.-E. *et al.* Identify the Risk Factors of COVID-19-Related Acute Kidney Injury: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Front. Med.* | *www.frontiersin.org* **1**, 436 (2020).

192. van den Akker, J. P. C., Egal, M. & Groeneveld, J. A. B. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **17**, (2013).

193. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy.

194. Hirsch, J. S. *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* **98**, 209–218 (2020).

195. Bagshaw, S. M. *et al.* Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* **35**, 871–881 (2009).

196. Wu, T. *et al.* Multi-organ dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis.* **11**, 874–894 (2020).

197. Yang, X. *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.* **8**, 475–481 (2020).

198. Henry, B. M. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir. Med.* **8**, e24 (2020).

199. Panitchote, A. *et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care* **9**, (2019).

200. Mizuiri, S. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J. Nephrol.* **4**, 74 (2015).

201. Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* **395**, 1033–1034 (2020).

202. Husain-Syed, F., Slutsky, A. S. & Ronco, C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **194**, 402–414 (2016).

203. Hepokoski, M. *et al.* Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* **312**, F654–F660 (2017).

204. Ronco, C., Reis, T. & Cozzolino, M. Rationale for Medium Cutoff Membranes in COVID-19 Patients Requiring Renal Replacement Therapy. *Nephron* **144**, 550–554 (2020).

205. Griffin, B. R., Liu, K. D. & Teixeira, J. P. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am. J. Kidney Dis.* **75**, 435–452 (2020).

206. Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507–513 (2020).

207. Belletti, A. *et al.* Predictors of pneumothorax/pneumomediastinum in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* (2021) doi:10.1053/j.jvca.2021.02.008.

208. Mallick, T., Dinesh, A., Engdahl, R. & Sabado, M. COVID-19 Complicated by Spontaneous Pneumothorax. (2020).

209. Sihoe, A. D. L. *et al.* Severe acute respiratory syndrome complicated by spontaneous pneumothorax. *Chest* **125**, 2345–2351 (2004).

210. Mitrani, R. D., Dabas, N. & Goldberger, J. J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Hear. Rhythm* **17**, 1984–1990 (2020).

211. Guo, T. *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **5**, 811–818 (2020).

212. Pulido, J. N. *et al.* Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin. Proc.* **87**, 620–628 (2012).

213. Chen, L., Li, X., Chen, M., Feng, Y. & Xiong, C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* **116**, 1097–1100 (2020).

214. Roy, A. K. *et al.* A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. *CardioRenal Med.* **3**, 26–37 (2013).

215. Hata, N. *et al.* Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: Evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur. J. Heart Fail.* **12**, 32–37 (2010).

216. Frantzeskaki, F., Armaganidis, A. & Orfanos, S. E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* **93**, 212–225 (2017).

217. Gando, S. *et al.* The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb. Res.* **191**, 15–21 (2020).

218. Ferencz, S. A. E. *et al.* Coagulopathy and Mortality in Combat Casualties: Do the Kidneys Play a Role? *Mil. Med.* **183**, 34–39 (2018).

219. Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L. & Bagshaw, S. M. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin. Nephrol.* **35**, 2–11 (2015).

220. Schrier RW, W. W. Acute kidney failure and sepsis. *N Engl J Med* **351**, 159–69 (2004).

221. Rangel Frausto, M. S. *et al.* The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **273**, 117–123 (1995).

222. Bilgili B.; Haliloğlu, M.; Cinel, İ. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern. Derg.*

223. Armstrong, R. A., Kane, A. D., Kursumovic, E., Oglesby, F. C. & Cook, T. M. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* **76**, 537–548 (2021).

224. Cheruiyot, I. *et al.* Acute kidney injury is associated with worse prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Acta Biomed.* **91**, 1–19 (2020).

225. Swai, J. Letter to the editor - Mortality rate of acute kidney injury in SARS, MERS, and COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **24**, 1–4 (2020).

226. Xia, P. *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.* **31**, 2205–2221 (2020).

227. Lim, M. A. *et al.* Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can. J. Kidney Heal. Dis.* **7**, (2020).

228. Wang, F. *et al.* Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Blood Purif.* **200120**, (2020).

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	**09.2020.750**
	PROJE ADI	**COVİD-19 ilişkili kritik hastalarda akut renal hasarın insidansı, favipiravir ile ilişkisi ve bu hastalarda sitokin filtresi kullanımı''**
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	**Prof. Dr. İsmail CİNEL**

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih :24.07.2020** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp FakültesiBaşkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	