



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

COVID-19 NEDENİYLE TAKİP EDİLEN KRİTİK
HASTALARDA AKI RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ VE MORTALİTEYE
OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan İSLAMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**COVID-19 NEDENİYLE TAKİP EDİLEN KRİTİK
HASTALARDA AKI RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ VE MORTALİTEYE OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serkan İSLAMOĞLU

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ayşe Surhan ÇINAR**

UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Serkan İslamoğlu

TEŞEKKÜR

Şişli Etfal'e geldiğim günden bugüne hep yanımda olup desteğini esirgemeyen; teorik ve klinik olarak gelişimim için elini üzerimden eksik etmeyip yaptığımız çalışmalardan başlamak üzere tez yazım süreci dâhil desteğiyle her zaman yanımda olan hocam Doç. Dr. Ayşe Surhan Çınar'a; duruşundan hep etkilendiğim, sağduyulu ve soğukkanlı şekilde hastaya yaklaşım ve durum değerlendirmesini bana öğreten hocam Doç. Dr. Sibel Oba'ya; sayesinde rejyonel anestezide sayılı anesteziistlerden olduğumuz ve adımın ilk defa bir yayında geçmesine aracı olan ablam Doç. Dr. Leyla Kılınç'a; çocuk hastaya dair her şeyle özdeşleşen ve öğreten, muhtemelen fakültede ilk gün sahip olduğu heyecanı halen koruyan ablam Doç. Dr. Hacer Şebnem Türk'e; kliniğe geldiğim ilk gün bana kapıyı açan, sonrasında ise vizyonu, deneyimi ve enerjisiyle bana yol gösteren akıl hocam, dostum, abim, kıdemlim Mustafa'ya; tüm samimiyetleriyle her zaman yanımda olan adını sayamadığım uzman abla ve abilerime; asistanlığımın ilk gününden bugüne iyi-kötü hayatımın tüm dönüm noktalarında kardeşlerim gibi yanımda bulunan can dostlarım Nurcan, Nebia ve Melis'e; evimden çok bulduğum Etfal' de geçen her anımın çok değerli, eğlenceli ve eşsiz geçmesini sağlayan Kerim, Soner, Faruk, Bilgehan ve İbrahim'e; ismini tek tek sayamadığım tüm asistan arkadaşlarıma; gece gündüz tüm vakalarda en büyük destekçimiz olan teknisyen abi ablalarım ve dostlarıma; yoğun bakımda verdikleri destekle işlerin yürüdüğü ve her zaman dediğim gibi sayelerinde güzel işlerin başarıldığı hemşire dostlarıma; bana hayatın hiç bir anında keşke dedirtmeyip her zaman iyi ki dedirten, yoktan var edip her daim sevgilerini hissettiren ve neşeyi evimizden eksik etmeyen annem, babam ve ablalarım; hayatıma girdiği andan itibaren negatif bir yer bırakmayıp her daim yüzümde anlamsız gülümsemelere neden olan, desteğini arkamda değil her zaman her yerde hissettiğim canım eşim Ezgime sonsuz teşekkürler. İyi ki varsınız, iyi ki hayatımdasınız.

İstanbul-2021

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİK DİZİNİ.....	v
KISALTMA DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. COVID-19	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etken	5
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Klinik Bulgular.....	8
2.1.7. Tedavi.....	11
2.2. AKUT BÖBREK HASARI (AKI)	17
2.2.1. Tanım	17
2.2.2. Tarihçe	17
2.2.3. Patofizyoloji	20
2.2.4. Renal Replasman Tedavisi	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR	43
8. ÖZGEÇMİŞ.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Rife Kritekleri	18
Tablo 2: AKIN Kritekleri	19
Tablo 3: KDIGO AKI Evrelemesi	19
Tablo 4: Akut Böbrek Hasarı Sebepleri	20
Tablo 5: İlaç Kaynaklı Akut Böbrek Hasarı Nedenleri.....	22
Tablo 6: KDIGO AKI Sınıflaması	24
Tablo 7: Demografik Veriler, Yandaş Hastalıklar	28
Tablo 8: Yatış Süreleri	28
Tablo 9: Sağ Kalıma Göre AKI Evrelemesi	29
Tablo 10: Vital Bulgular ve Biyokimyasal Değerler	30
Tablo 11: Hastaların Üre Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 12: Hastaların Kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 13: AKI Varlığına Göre Karşılaştırmalar	33
Tablo 14: AKI Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Sonuçları	34
Tablo 15: Mortalite Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Sonuçları	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 17 Nisan 2020’de En Çok Vaka Görülen Ülkelerin Vaka Sayıları	3
Şekil 2: Koronavirüs Yapısının Şematik Çizimi.....	6
Şekil 3: Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi.....	14
Şekil 4: Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi.....	21
Şekil 5: Çalışma Akış Diyagramı.....	27



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Sonuca Göre AKI Evrelemesi	29
Grafik 2: AKI Durumunda Üre Ölçümleri Takiplerine Göre Dağılım	31
Grafik 3: AKI Durumunda Kreatinin Ölçümleri Takiplerine Göre Dağılım	32



KISALTMA DİZİNİ

HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes Mellitus
KAH	Koroner Arter Hastalığı
ARDS	Akut Respiratuar Distress Sendromu
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SVH	Serebrovasküler Hastalık
AKI	Akut Böbrek Hasarı
SARS	Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
MERS	Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilişkili Koronavirüs
2019-nCoV	2019 Yeni Koronavirüs
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı-2019
ACE-2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
SERUM-CR	Serum Kreatinin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
RT-PCR	Ters Transkripsiyonlu Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RRT	Renal Replasman Tedavisi
HDF	Hemodiyofiltrasyon
HD	Hemodiyaliz
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
RIFLE	Risk, Injury, Fail, Loss of Renal Function, End Stage Kidney Disease
AKIN	Acute Kidney Injury Network
GİS	Gastrointestinal Sistem

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık önleme ve kontrol merkezi)
PaO₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
FiO₂	Fraction of Inspired Oxygen (İnspire edilen havanın oksijen yüzdesi)
EKG	Elektrokardiyogram
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SPO₂	Kandaki Oksijen Doygunluğu
NIMV	Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
İMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NHF	Nazal High Flow
TMPRSS-2	Transmembran Serin Proteaz-2
NSAİDs	Non-steroid Anti İnflamatuar Drugs
PRC	Prokalsitonin
SS	Solunum Sayısı
KTA	Kalp Tepe Atımı
DD	D-Dimer
LO-RI	Lopinavir-Ritonavir
FAV	Favipravir
HC	Hidroksiklorokin
VP	Vazopressör
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Birleşik Devletler İlaç ve Gıda Dairesi)
FER	Ferritin
OSE	Oseltamivir
AB	Antibiyotik
ALB	Albümin
AZT	Azitromisin

ÖZET

Giriş: COVID-19 hastalığı kötü prognoz, yoğun bakım ihtiyacı ve yüksek mortalite ile giden klinik seyre sahiptir [1]. Yoğun bakım ihtiyacı sıklıkla COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği nedeniyle oluşmaktadır ve yüksek mortalite oranlarını Akut Böbrek Hasarı gibi komorbiditelerin etkilediği gösterilmiştir [2]. Çalışmamızda COVID-19 nedeni ile yoğun bakımda takip edilmekte olan hastalarda, akut böbrek hasarı oluşumuna sebep olabilecek risk faktörlerini ve mortalite ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan çalışmaya COVID-19 tanısıyla, Mart 2020 – Mayıs 2020 tarihleri arasında takip edilmiş, 18 yaş üstü hastalara ait veriler dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler ve biyo-belirteçler kayıt altına alındı, akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar üzerinden lojistik regresyon analizi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya 153 hasta dâhil edildi ve hastaların 49’unda akut böbrek hasarı gelişti. Prokalsitoninde görülen bir birim artışın akut böbrek hasarı üzerine etkisinin ODDS oranını 1,029 (%95 CI:1,01-1,081) kat arttırdığı görülmektedir. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulamasının akut böbrek hasarı üzerine etkisinin ODDS oranı 11,716 (2,314-59,31), lopinavir-ritonavir tedavisinin 3,199 (%95 CI:1,07-9,52, antibiyotik kullanımın 3,317 (%95 CI:1,17-9,39) olarak bulunmuştur.

SONUÇ: COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda; kabul esnasındaki yüksek prokalsitonin düzeyleri, yoğun bakım yatışı esnasında uygulanan invaziv mekanik ventilasyon, lopinavir-ritonavir, oseltamivir ve antibiyotik kullanımı akut böbrek hasarı oluşma riskini arttırmaktadır.

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

ABSTRACT

Background: COVID-19 disease has a clinical course with poor prognosis, intensive care requirement and high mortality [1]. The need for intensive care is frequently caused by acute respiratory failure due to covid-19 pneumonia and it has been shown that high mortality rates are affected by comorbidities such as Acute Kidney Injury [2]. In our study, we aimed to determine the risk factors that may cause acute kidney injury and its relationship with mortality in patients who treated in the intensive care unit due to Covid-19.

Methods: The study, which was designed retrospective-observational, included data from patients over 18 years of age who were treated with the diagnosis of COVID-19 between March 2020 and May 2020. Demographic data, clinical characteristics and biomarkers of the patients were recorded, and logistic regression analysis was performed on patients with and without acute kidney injury.

Results: 153 patients were included in the study and 49 of the patients developed acute kidney injury. The effect of one unit increase in procalcitonin on acute kidney injury appears to increase the ODDS ratio by 1.029 (95% CI: 1.01-1.081) fold. The effect of invasive mechanical ventilation on acute kidney injury has an ODDS ratio of 11.716 (2.314-59.31), lopinavir-ritonavir treatment 3.199 (95% CI: 1.07-9.52), and antibiotic use 3.317 (95% CI: 1.17 -9.39).

Conclusion: High procalcitonin levels during admission, invasive mechanical ventilation, lopinavir-ritonavir treatment and antibiotic use increase the risk of developing acute kidney injury in patients were treated intensive care unit with the diagnosis of COVID-19.

Key Words: Covid-19, Acute Kidney Injury, Intensive Care Unit, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan Şehrinde başlayan, Severe Acute Respiratory Syndrome causing Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)’nin sebep olduğu salgın çok kısa süre içerisinde tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir. Bu yeni tip coronavirüsün oluşturduğu hastalığa 11 Şubat 2020 tarihinde Coronavirus Disease (Covid-19) adı verilmiştir [3], [4].

Covid-19 hastalığı genellikle asemptomatik seyredip klinik olarak karşımıza en sık atipik viral pnömoniyle çıkmaktadır [4]. Semptomatik hastaların %11’i hospitalize edilirken, bu hastaların da %9’unda yoğun bakım ihtiyacı gelişmektedir [5], [6]. Yoğun bakım ihtiyacı sıklıkla covid-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği nedeniyle oluşmaktadır ve yüksek mortalite oranlarını, hasta yaşından komorbiditelere kadar birçok faktörün etkilediği gösterilmiştir [5], [7], [8] Bu faktörlerden bir tanesi de Akut Böbrek Hasarı’dır. COVID-19 hastalarında böbreğin akciğerlerden sonra en sık enfekte olan organ olduğu ve ölümcül COVID-19 vakalarının % 37,5’inde akut böbrek hasarı (AKI) geliştiği gösterilmiştir [9]. Bu yüksek oran; SARS-CoV-2’nin tübül hücrelerinde yarattığı hasar, salınan inflamatuvar mediatörlerin böbrek vasküler yapılarında oluşturduğu endotel disfonksiyonu ve uygulanan medikal tedaviler gibi birçok faktörle ilişkilendirilebilir [1], [10].

Günümüzde akut böbrek hasarı, yarattığı yüksek mortalite riski nedeni ile erken teşhis edilip hızlı tedavi edilmesi gereken bir durumdur [11]. Bu nedenle akut böbrek hasarına sebep olabilecek etkenlerin belirlenmesi son derece önemlidir. Çalışmamızda Covid-19 nedeni ile yoğun bakımda takip edilmekte olan hastalarda, akut böbrek hasarı oluşumuna sebep olabilecek risk faktörlerini ve mortalite ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

Aralık 2019'da Çin'in merkez Hubei bölgesindeki Wuhan şehrinden anormal pnömoni vakaları bildirildi. 12 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu hastalığa yeni bir koronavirüsün neden olduğunu bildirmiş ve severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırmıştır. Bu virüsün severe acute respiratory syndrome (SARS) ve Middle East respiratory syndrome (MERS)'i de içeren Beta-coronavirus kümesine ait olduğu bilinmektedir [10][12][13]. Sonuçta SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık novel coronavirus disease 2019 ya da COVID-19 olarak tanımlandı. Vakalar Çin'den başlayarak artan sayılarla birlikte Antarktika hariç tüm kıtalara hızla yayıldı ve global pandemi olarak karşımıza çıktı.

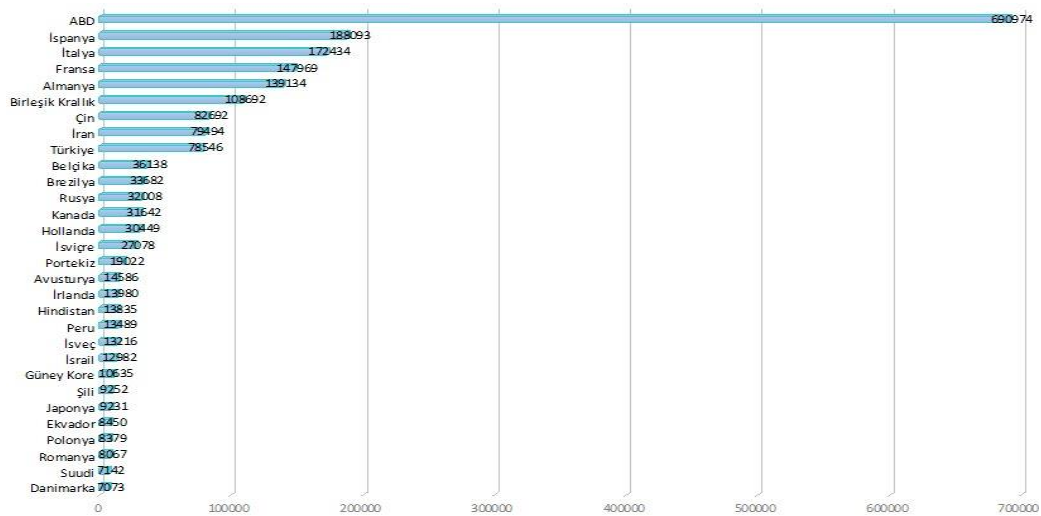
Güncel verilere bakıldığında (15 Ekim 2020) coronavirus 212 ülke ve bölgede aktif olup DSÖ tarafından onaylanmış total 54 milyondan fazla vaka ve 1,3 milyondan fazla ölüm olduğu görülmektedir ve bu sonuçlara göre global mortalite yaklaşık %2,4'tür [14],[15]. Türkiye'de ise salgının başlangıcından itibaren mortalite hızı yaklaşık %2,3'tür [16].

Virüs, klinik semptomların başlamasından 1-2 gün önce ve hastalık semptomlarından iki hafta sonra hastaların solunum sekresyonlarında bulunabilir. Ayrıca virüsün varlığı tam kan, serum, idrar ve fekal örneklerde de saptanmıştır. SARS-CoV-2 virüsü oldukça bulaştırıcı olup üreme sayısı (R) 2'nin üzerindedir [17]. Bulaşma öncelikle damlacık yolu enfeksiyonuyla olup damlacıkların solunum yoluyla direkt alınması ya da damlacık temasıyla olmaktadır. İnsandan insana geçiş kanıtlanmış olup son çalışmalar fekal-oral yol ile de bulaşın mümkün olduğunu göstermektedir [11], [18]. Koronavirüsler zarflı virüs ailesinden olduğu için, dış ortama ve dezenfektanlara duyarlı olmakla birlikte 2019-nCoV'un vücut dışı cansız ortamlarda bir süre canlı kalabileceği gösterilmiştir. Bu sebeple bahsedilen virüsle kontamine olan yüzeylerin ellenmesi sonrasında ellerin ağız, burun ve göze temasıyla bulaş görülmektedir [14].

2.1.2. Tarihçe

Wuhan’ da bulunan Huanan deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarında çalışan ya da o bölgede yaşayan pek çok insanda 8 Aralık 2019’dan itibaren etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirildi. 31 Aralık 2019’da Çin Halk Cumhuriyeti nedeni bilinmeyen pnömoni olgularından oluşan bir vaka grubu nedeniyle Dünya Sağlık Örgütünü uyardı. 7 Ocak 2020 tarihinde Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC) (Çin Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi) bu hastalardan aldığı boğaz sürüntü örneklerinden ‘Yeni Coronavirüs’ patojeninin tanımlamasını yaptı ve WHO 12 Ocak 2020’de 2019-nCoV olarak isimlendirdi [19][20] Çin Halk Cumhuriyeti dışında ilk vaka 13 Ocak 2020’de Tayland tarafından Wuhan’dan gelen bir hastada bildirilmiştir [21]. DSÖ 30 Ocak 2020’de farklı kıtalardaki ülkelerde çok sayıda vaka bildirilmesiyle birlikte bu durumu bir global acil durum ilan etti. DSÖ tarafından resmi olarak 11 Şubat 2020’de Coronavirüs hastalığı-2019(COVID-19) olarak adlandırılmıştır [3]. Türkiye’de ilk vaka 10 Mart 2020’de İstanbul’dan bildirilirken DSÖ 11 Mart 2020’de Pandemi ilan etmiştir [14]. 1 Nisan 2020’de dünya çapında onaylanmış vaka sayısı 1 milyonu aştı [14]. Dünya çapında ülkelerin aktif vaka sayıları 17 Nisan 2020 itibariyle şekil.1’de verilmiştir [22]. Çin’de ilk vakaların bildirilmesinden yaklaşık 1 sene sonra 23 Aralık 2020 itibariyle doğrulanmış güncel vaka sayısı 75 milyonu, ölüm sayısı 1 milyon 700 bini aşmıştır[14].

Covid-19 pandemisi halk sağlığını tehdit eden, ülkelerin sağlık sistemlerini maddi anlamda zorlayan ve sağlık çalışanlarında tükenmişlik yaratan bir sağlık problemi olarak halen devam etmektedir.



Şekil 1: 17 Nisan 2020’de En Çok Vaka Görülen Ülkelerin Vaka Sayıları

2.1.3. Epidemiyoloji

15 Ekim itibariyle dünya çapında DSÖ tarafından onaylanmış 54 milyondan fazla vaka bulunmakta [14]. Hasta sayısının bu kadar çok olmasının nedeni virüsün bulaşma şeklinden kaynaklanmaktadır. COVID-19, MERS ve SARS ile kıyaslandığında; virüsün insandan insana yayılımının damlacıkların direk ya da fekal-oral yolla temasıyla geçişi nedeniyle çok daha bulaşıcıdır [10][15]. Enfekte olan yüzeylere dokunma sonrasında ağız-buruna temas da diğer bir bulaş yolu olarak bilinmektedir[10]. Buna ek olarak virüsün asemptomatik ya da inkübasyon periyodundaki bireylerden de bulaşabilme ihtimalinin olması hastalığın yüksek bulaşıcılığını göstermektedir [23]. SARS-CoV-2'nin gebelik sürecinde anneden bebeğe vertikal transmisyon yoluyla geçmediğine inanılmakta olup literatürde bugüne kadar yayınlanan pek çok çalışmada 3. Trimesterde gelişen covid enfeksiyonunda anne ölümü gözlenmediği ve yenidoğanlarda da anlamlı klinik bulgu gözlenmediği bildirilmiştir [24], [25].

COVID-19 enfeksiyonunun maruziyetten sonra 14 günlük bir inkübasyon periyodu olup, semptomların çoğu maruziyet sonrası 4-5 gün sonra çıkmaktadır [26]. İnkübasyon süresinin 27 güne kadar uzadığını söyleyen vaka bildirimleri yapılmış olsa da güncel bir yayında inkübasyonun en fazla 24 gün süreceği (0 ve 24 gün arası; median:3,0 gün) bildirilmiştir [26]. Hastaların büyük çoğunluğu (%97,5) 11,5 gün içerisinde semptom gösterirler [27] Bununla beraber hastaların önemsiz olmayan bir kısmında (%2,5-%17,9) test sonucu pozitif olmasına rağmen hastalar asemptomatik kalmaktadır ve bu asemptomatik hastaların bulaştırıcılıktaki önemini göstermektedir[28] Geniş kitleleri test eden ada ülkesi İzlanda'da yapılan bir çalışmada coronavirus vakalarının %50'sinin hiç semptom göstermediği bildirilmiştir [29].

Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalardan edindiğimiz bilgilere dayanarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çocuklar dahil tüm yaş gruplarını etkileyebildiğini, erkeklerde belirgin fazla olmak üzere ciddi bir mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir[30][31]. Çocuklarda enfeksiyon riskinin erişkinlerle aynı olmasına rağmen hastalık seyrinin hafif seyretmesi ve ölüm riskinin az olması, çocukların immün yanıtlarının hızlı ve güçlü olmasına aynı zamanda erişkinlerde

gözlenen komorbiditelerin (DM, HT, KAH, MALİGNİTE VE SVO v.b.) çocuklarda nadiren görünmesine bağlanmıştır [32].

COVID-19 nedeniyle hastane yatışı yapılan ve en az bir böbrek anomalisi olan hastaların %15'inden fazlasında serum üre ve glomeruler filtrasyon hızında düşüş tespit edilmiş olup benzer diğer çalışmalarda hastaların %26-63'lük bir kesiminde ilk başvuruda ya da takiplerinde proteinüri gözleendiği ve proteinürinin böbrek hasarını göstermede pratik ve onaylanmış bir yöntem olduğu belirtilmiştir [15], [33]. Covid-19 pnömonisine sekonder gelişen AKI sıklığı SARS enfeksiyonu bağı gelişen akut böbrek hasarı sıklığıyla benzerdir. Ani gelişen böbrek fonksiyon kaybı artmış morbidite ve mortaliteyle güçlü bir birliktelik gösteren bir klinik durum olup böbrek hastalığı olmayanlarda da olanlar kadar gözlenen bir komplikasyondur [6], [33].

Literatür tarandığı zaman pek çok çalışmada başvuru zamanından AKI gelişimine kadar geçen zamanın 7 ile 15 gün arasında değişiklik gösterdiği, AKI sıklığının ise %0,5 ile %23 arasında değiştiği görülmüştür [6], [34]. Covid-19 nedeniyle tedavi edilirken AKI gelişen hastaların mortalite riskleri AKI gelişmeyen ancak komorbidite olarak 1 kronik hastalığı olan hastalarla kıyaslandığında 5,3 kat artmış olduğu bildirilmiş [35]. 26 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde AKI'ye bağı mortalitenin 13 kat arttığı gösterilmiştir [36]. Literatürde pek çok yayının da benzer şekilde gösterdiği üzere hastaneye ilk başvuruda mevcut olan kronik böbrek hastalığı mevcudiyeti ya da hasta takibi sırasında gelişen AKI mortalite için bağımsız risk faktörleridir [33], [37], [38].

2.1.4. Etken

Koronavirüsler, insanlar dahil pek çok memelide enfeksiyon etkeni olabilen bir virüs ailesidir. 1970'lerin başlarından beri yaklaşık 50 yıldır bilinen bu virüs ailesi, yaygın olarak gözlenmekte olup geçtiğimiz yıllara kadar soğuk algınlığının Rinovirüslerden sonra en sık 2.etkeni olarak kabul edilmekteydiler. İnsanları enfekte etmesinin yanı sıra sığır, at, domuz, vizon, kedi, köpek, sıçan gibi pek çok memeli hayvanı da enfekte etmektedir.

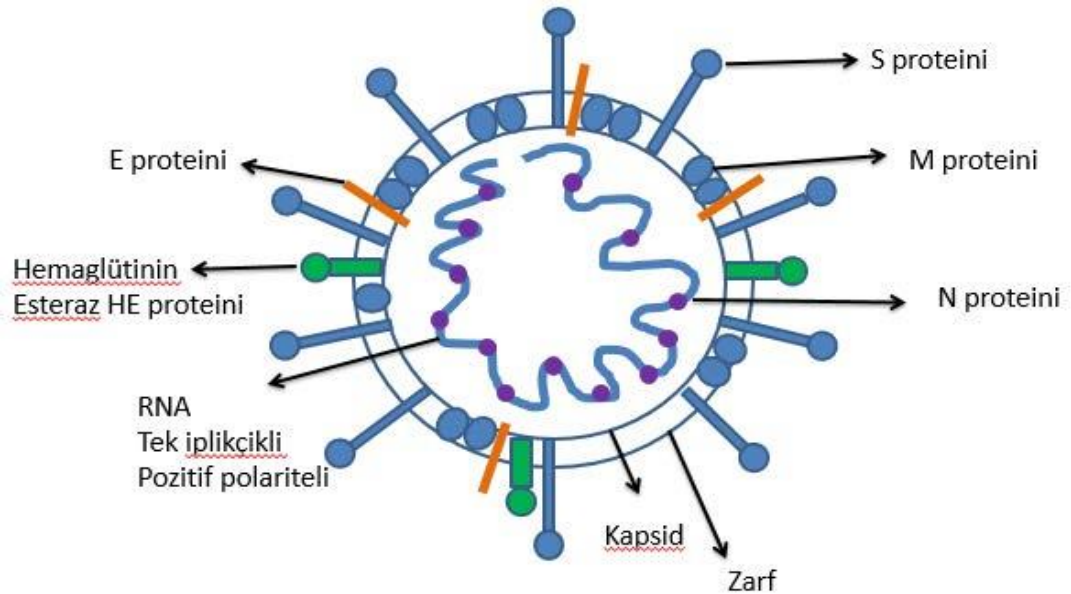
Koronavirüsler tek iplikli RNA Virüsleri olup Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer alıp alt aile 4 alt cins içermektedir. Bu cinsler Alfa, Beta, Gama ve Delta Koronavirüsler şeklinde adlandırılmakta olup sadece alfa

ve betakoronavirüslerin insanları enfekte ettiği bilinmektedir. 2019-nCoV filogenetik olarak incelendiğinde Betakoronavirüs ailesine ait olduğu karşımıza çıkmaktadır.

Koronavirüs ailesi tek iplikli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı ve pleomorfik virüslerdir. Korona virüsün genomunun büyük olması konak hücreye daha az bağımlı olmasını sağlamaktadır. Virüsün pozitif polariteli olması genomun direkt kalıp olarak kullanılmasını ve yapısal/yapısal olmayan proteinlerin sentezlenmesini sağlamaktadır [22] [39].

Virüs yapısındaki S Proteinini: viral zarf üzerinde çıkıntılar şeklinde bulunup, resptöre tutunma ve membran birleşmesi ile virüsün konak hücreye girişini sağlar. M Proteinini: N Proteinini birlikte virüsün oluşum ve salınımında önemli proteinlerden olup viriyonun şekillenmesinden sorumludur. N Proteinini: M Protein ile birlikte virüsün oluşum ve salınımından sorumludur. E Proteinini: Viral parçaların bir araya getirilmesi, virüs salınımı ve patogeneizde rol alır. Hemaglütinin Esteraz Proteinini: Zarf üzerinde bulunup sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar (Şekil.1).

Hoffman ve ark.'nın yaptığı çalışmada SARS-CoV-2'nin hücreye ACE-2 ve TMPRSS2(Transmembran Serin Proteaz-2)'nin birlikte eksprese olması ve virüs yüzeyinde bulunan S Proteininin TMPRSS2'ye bağlanması sonucu giriş yaptığı gösterilmiştir [40]. Virüs hücre içine girip aktive olduktan sonra çoğalmak ve yayılmak için hücreye ait endojen transkripsiyon faktörlerini kullanır. Virüsle enfekte olan hücre immün hücreleri harekete geçirerek kemokin ve sitokinlerin salınmasını sağlar [23].



Şekil 2: Koronavirüs Yapısının Şematik Çizimi [22]

2.1.5. Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin hücelere giriş şekli bilindiği üzere SARS-CoV'a benzer şekilde angiotensin converting enzyme reseptörleri üzerinden olmaktadır. ACE-2 hücre yüzeyinde bulunan ve anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2'ye çeviren karboksipeptidazdır [41]. ACE-2 reseptörleri sadece akciğerde değil, böbrek, kalp, karaciğer, ileum ve kolonda da eksprese olmaktadır ki bu yüzden bir diğer çalışma covid-19 hastalarının %12'sinde myokardiyal fonksiyon kaybıyla seyreden kardiyovasküler hastalıklar, %7'sinde ise AKI ve gastrointestinal bulgularla seyreden klinik tablolar olduğunu belirtmiştir [4], [23]. Daha önce bahsettiğimiz gibi SARS-CoV-2 hedef hücelere ACE-2 reseptörlerini kullanarak girmektedir. Böbreklerde ACE-2 reseptörlerinin en sık eksprese olduğu yer proksimal tubul hücreleri olup, böbrek hasarının muhtemel mekanizması direk renal parankim infeksiyonu kaynaklı olduğu düşünülmektedir [38].

COVID-19 hastalarından alınan renal spesimenlere yapılan ışık mikroskopisinde akut tubuler nekroz, tubuler atrofi, vakuoler dejenerasyona bağlı küboidal epiteldeki fırçamsı sınır kaybı ve peritubuler kapillerde eritrosit agregatlarına bağlı obstrüksiyon gözlenirken aynı dokuların elektron mikroskopisinde incelenmesiyle proksimal tübül epitel sitoplazması ve podositlerde SARS-CoV-2'ye ait nükleus ve eritrosit kümelenmeleri gözlenir [10]. Su ve ark.'nın yaptığı otopsi çalışmasında COVID-19 hastalarından alınan böbrek biyopsilerinde peritübüler lümeni ve glomerüler kapillerleri tıkama eğilimi gösteren eritrosit agregatları gösterilmiştir [42]. İnflamasyonla indüklenen eritrosit kümelenmeleri oksidatif stresi potansiyalize edip kompleman aktivasyonu yaratarak mikrovasküler hasara yol açarlar [10], [43].

Organların ACE-2 reseptörünü eksprese etme oranlarına göre SARS-CoV-2 açısından düşük ya da yüksek riskli olarak sınıflamayı amaçlayan bir yazıda böbreklerin SARS-CoV-2 açısından oldukça savunmasız olduğu gösterilmiştir [44].

Konak hücrenin SARS-CoV-2 ile karşılaşmasından sonra membranında bulunan TMPRSS2'nin yine hücre membranında bulunan ACE-2 reseptörünü yararak virüs yüzeyinde bulunan S proteinleri aracılığıyla hücreye tutunması ve viral yükün hücre içine aktarılması sonucu hücre bazında enfeksiyon gelişir. Diğer solunumsal viral hastalıklarla (İnfluenza) benzer olarak Covid-19 hastalarında SARS-CoV-2'nin T

lenfositleri enfekte etmesi ve öldürmesi sonucu derin lenfopeni görülmektedir [41]. COVID-19'un hücreleri enfekte etme mekanizması netleştikten sonra tüm dünyada antihipertansif olarak ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokörü kullanan hastalarda medikasyona sekonder ACE reseptörlerinde up regülasyon olması sonucu virüse yatkınlık durumu ortaya çıktığı düşüncesi hakim oldu. Ancak yapılan büyük gözlemsel cohort çalışmaları hipertansif olarak ACE inhibitörü ya da ARB kullanan hastalarda enfeksiyon riskinin ve hastane mortalitesinin artmadığı gösterilmiştir [45],[46].

COVID-19 hastalarında tromboembolik olayların sık görülmesi bu konunun araştırılma zorunluluğunu getirmekte, aynı zamanda SARS-CoV-2'nin muhtemelen koagülopatide önemli bir rol oynadığını göstermektedir [10]. COVID-19 hastalarının hematolojik parametreleri incelendiğinde bir hiperkoagülopati durumunun ortaya çıktığı görülmektedir. Fibrinojen, D-Dimer, Ferritin ve C-Reaktif Protein'in yüksek plazma konsantrasyonları ve bu duruma eşlik eden trombositopeni bu hastalarda karşımıza çıkmaktadır [10], [47], [48]. Yeni yapılan farklı ülkelerden çok merkezli klinik ya da otopsi çalışmaları COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder birçok organda mikroanjiyopatiyle seyreden disemine intarvasküler koagülasyon(DİK) tablosu gözlemlendiğini bildirmektedir [10].

Rabdomiyolizde kas hasarına sekonder dokudan çok miktarda myoglobin serbest kalarak dolaşıma katılır. Çin'de 26 hastaya yapılan otopsi serisinde alınan böbrek örneklerinin boyamalarında pigmente alanlar olduğu ve bu alanların dokudaki yüksek miktardaki kreatinin fosfokinaza bağlı ortaya çıktığı ve kreatinin fosfokinaz'ın yüksek seviyelerinin rabdomiyolize atfedilebilebileceği bildirilmiştir [42]. Myoglobinin yarattığı renal toksisite multifaktörlü bir mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizmalar: Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ile renal vazokonstrüksiyon sonucunda oluşan renal hipoperfüzyon ve nitrik oksid seviyesinin azalması; myoglobinin renal tubuler hücreler üzerine direkt toksik etkisidir.

2.1.6. Klinik Bulgular

COVID-19'da erişkin ve çocuklarda semptomlar hafiften ağıra değişmekle birlikte; ateş, kırgınlık, halsizlik, öksürük, yaygın kas ağrısı ve genellikle 1 hafta içerisinde çözülen dispne ile karakterize bir klinikle karşımıza çıkmaktadır [49]. Bazı hastalarda semptomların fazik şekilde görüldüğü bildirilmiş olsa da çoğunlukla 'slow

burn' olarak tabir edilen aşamalı şekilde asemptomatik halden ağır kliniğe doğru bir gidiş izler [50], [51]. Virüsle ilk temastan semptomların ortaya çıkmasına kadar olan inkübasyon periyodu SARS-CoV-2 için yaklaşık 5 gündür [27],[2]. Hasta olan bireylerin yaklaşık %97,5'inin semptomatik hale gelmesi viral temastan sonraki ilk 11,5 gün içerisinde gerçekleşmektedir[27]. Hastaların semptomlarının ortaya çıkması ve hastaneye başvuruları arasında geçen süre ortalama 7 gün olarak bulunmuştur [52].İtalyan Sağlık Enstitüsü tarafından 23 Temmuz 2020'de onaylanmış, şüpheli ve asemptomatik tüm hastaları kapsayan bir değerlendirme yayınlanmış olup bu değerlendirmeye göre; COVID-19 enfeksiyonunun %80'i hafif geçirilmekte (bu grubun %29'u asemptomatik, %12'si grip benzeri semptomlarla ve %35'i de hafif geçmektedir) ve bu hasta grubu mevcut semptomlarıyla evde takip ve tedavi edilebilmektedir. Hastaların %10'u enfeksiyonu ciddi geçirmekte olup dispneyle seyreden pnömoni kliniği gösterebilirler ve son olarak hastaların yaklaşık %2'si kritik seyirli olup bu hastaların takiplerinde solunum yetmezliği, multiorgan yetmezliği ve septik şok gibi ağır klinikler oluşmaktadır. Bildirilen tüm vakalar incelendiğinde hastaların yaklaşık %2'sinde virüsün ölümcül seyrettiği görülmektedir [53]. Çin'de 44.672 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %81'nin hafif bulgularla, %14'nün ağır bulgularla ve %5'nin ise yoğun bakım ihtiyacı gösteren kritik bulgularla ve organ yetmezlikleri ile seyrettiği bildirilmiştir[54]. Birleşik Krallıkta 20.133 hasta ile yapılan çalışmada ise total kitlenin % 17,1'nin yoğun bakım takip endikasyonu ya da yakın takip zorunluluğunda olduğu bildirilmiştir[55].

Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Kardiyovasküler Hastalıklar, Kronik Böbrek Yetmezliği, Maligniteler, Kronik Akciğer Hastalıkları, Bağışıklık Sistemini Zayıflatan Durumlar, Ağır Obezite(BMI>40) ve Karaciğer Hastalıkları gibi komorbiditeler hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkilidir [56], [57]. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların yaklaşık %25'inin komorbiditeleri mevcut olmakla birlikte, enfekte olup da hastaneye yatışı yapılan hastaların %60-%90'lık bir kısmında komorbiditeler bulunmaktadır. En sık komorbiditeler hipertansiyon(%48-%57), diyabetes mellitus(%17-%34), kardiyovasküler hastalık(%21-%28), pulmoner hastalıklar(%4-%10), kronik böbrek yetersizliği(%3-%13) ve malignite(%6-%8) şeklinde bulunmuştur [30], [52], [55]. İleri yaşlı hastalar ve komorbiditesi olanlarda COVID-19 enfeksiyonu daha ağır ve daha mortal seyretmekle birlikte; Birleşik

Devletler, Avrupa ve Çin’de yapılan araştırmalarda erkeklerin kadınlara göre çok yüksek oralarda ölüm oranına sahip olduğu bildirilmiştir [53]. Hastaneye yatan hastalarda en sık semptomlar ateş(hastaların neredeyse %90’ında), kuru öksürük(%60-%86), nefes darlığı(%53-%80), halsizlik(%38), bulantı-kusma veya diyare(%15-%39) ve myalji(%15-%44) şeklinde grlmektedir [7], [30], [52], [55]. Bazı hastalar beklenenin dışında sadece gastrointestinal semptomlarla başvurmakta olup, koku ve tat alma duyu kaybının %64-%80 arasında olduğu bildirilmiştir[58]–[60]. Anosmi ya da tat kaybı hastaların yaklaşık %3’nde izole tek semptom olarak karşımıza çıkmaktadır[60]. COVID-19’u diğer viral enfeksiyonlardan ayıran spesifik semptomları olmasa da ilk semptomların çıkmasından günler sonra ortaya çıkan dispne COVID enfeksiyonunu akla getirmelidir[1]. COVID-19’da eritematöz döküntü, yaygın ürtiker, sueği benzeri döküntü ve geçici livedo retklaris gibi hastalığa sekonder geliştiği düşünülen nadir dermatolojik durumlar da tanımlanmıştır[61]. Çocuklarda gelişen COVID-19 enfeksiyonunun tüm bildirilen vakalara oranla yaklaşık %2’lik bir oranla çok küçük bir grup olduğu ve ocuk hastalarda erişkinlere göre hastalık seyrinin daha hafif ve mortalitesinin çok düşük olduğu ortaya konulmuştur[62]. Çocukların COVID-19’a duyarlılıklarının erişkinlere göre daha az olması hala net değildir[63]. Ancak pandemi sürecinde özellikle Birleşik Krallıkta ocuk hastalarda görülen Kawasaki Benzeri Sendrom dikkatlerin tekrar SARS-CoV-2 karşısında ocuk hastaların savunmasızlığına dikkatleri çekmiştir[64]. Kawasaki nadir görülen bir pediatrik akut vaskülit tablosu olup koroner arter anevrizmasıyla seyrederek [10]. Birleşik krallıktaki pediatrik tıbbi uzmanlar ilk başvurularında şok kliniği gösteren, multisistemik inflamasyon bulguları olan ve bazılarında koroner arter anevrizması olan küçük bir ocuk hasta grubu tanımladılar ve sonrasında ‘Royal College of Pediatrics and Child Health’ bu durumu ‘SARS-CoV-2 ilişkili geçici inflamatuvar multisistem sendromu’ olarak tanımladı [65].

Bazı hastalar kliniğin başlamasından 1 hafta sonrasına kadar hiç ciddi semptom göstermemekle birlikte 7. Günün sonunda akut şekilde ortaya çıkan dispne ve peşinden gelen akut respiratuvar distress sendromu ile ağır hastalık tablosu gösterirler [10]. COVID-19’a bağlı komplikasyonlar kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve koaglasyon sisteminin işlev kaybına bağlı olarak da ortaya çıkmaktadır[63]. COVID-

19'un kardiyak tutulumuna bağlı miyokardit, kardiyomiyopati, ventriküler aritmiler ve hemodinamik bozukluklar karşımıza çıkmaktadır[66], [67].

Literatür tarandığında Kritik COVID hastalarının takiplerinde santral sinir sistemi tutulumu gösteren ensefalit ve serebrovasküler hastalık gibi klinikler gösterilmiştir [59], [68]. COVID nedeniyle hastane yatışı yapılan hastaların %10-%25 arasında tromboembolik hadiseler görülürken bu oranın yoğun bakımda takip edilen hastalarda %31-%59 arasında olduğu bildirilmiştir[69]–[71]. Literatüre baktığımızda COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %17-%35 arasında değişen oranlarla akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde tedavi edildiği görölmektedir [63]. Yoğun bakımda takip edilen hastaların mekanik ventilasyon ihtiyaç oranları çalışmalar arası farklılıklar gösterse de %29 ve %91 arasında değişmektedir[7], [55], [72]. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan kritik hastalarda yoğun bakım takip sürecinde akut böbrek hasarı(%9), karaciğer disfonksiyonu(%19), kanama ve koagölasyon bozuklukları(%10-%25) ve septik şok klinikleri görölmektedir[7], [70], [73].

2.1.7. Tedavi

COVID-19'un başladığı Aralık 2019'dan beri SARS-CoV-2 için hala net bir tedavi konsensusu mevcut değildir. Bununla birlikte tüm dünyada çeşitli anti-viraller, immünsupresanlar, immünomodölatör ilaçlar denenmekte olup halen bu ilaçlar için çok fazla laboratuvar ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Ciddi COVID-19 hastalığının güçlü bir immün sistem reaksiyonu ile ilişkili olabileceği ve bu reaksiyon sonucu oluşan yanıtın farmakolojik olarak düzenlenmesinin ilgi çekici olduğu belirtilmektedir [74][75].

2.1.7.1: Hidroksiklorokin

Anti-malaryal ilalar olan klorokin ve hidroksiklorokin pandemi sürecinde COVID-19 hastalığının tedavisinde yoğun olarak kullanılan deneysel ilaçlardan birisi olmuştur. 200'den fazla klorokin /hidroksiklorokin çalışması, bu ilacın, SARS-CoV-2'nin viral girişini ve endositozunu in vitro inhibe eden ve in vivo faydalı immünomodölatör etkilere sahip olabileceğini göstermiştir ancak COVID-19 nedeni ile hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, elde edilen veriler net bir fayda göstermediği doğrultusundadır [76]. Klorokinin antijenlerin endolizozomal

işlenmesine olan müdahalesi, muhtemelen immünsupresan aktivitelerden sorumludur ve viral olarak enfekte olmuş hücrelerde benzer bir mekanizma ile viral endozom kaçışı ve replikasyonu bloke etmek için bir fırsat yaratır [77]. Çin'de hafif ve orta şiddette COVID-19 nedeniyle hastaneye kabul edilen 150 hastayı içeren bir klinik araştırma, standart bakım alan hastalarla karşılaştırıldığında SARS-CoV-2'i üzerinde negatif bir etkisi bulunmadığını göstermiştir [78]. Aynı zamanda QT uzaması gibi kardiyak yan etkilerin bulunması, zaten artmış kardiyak riski bulunan bu hasta popülasyonunda olumsuz etkilere neden olabilmektedir [79].

2.1.7.2: Favipravir

Nükleozid analogu olan Favipravir'in SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceği düşünülmüş ve pandemi sürecinin başından beri hastalarda kullanımına devam edilmiştir [80]. İnfluenza tedavisi için onaylanmış bir guanin analogudur. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek, influenza, ebola, sarı humma, norovirus gibi RNA virüslerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gibi, SARS-CoV-2'ye karşı da etkili olabileceği düşünülmektedir [80]. COVID-19 nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların radyolojik görüntülemelerinde de favipravir alan grubun daha yüksek bir iyileşme oranı olduğunu gösterilmiştir (%91.43 e karşı %62) [81].

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 6 Ekim 2020'de bir COVID-19 rehberini güncelleme olup tedavi protokolü şekil 3'de gösterilmiştir [82].

2.1.7.3: Lopinavir/ritonavir

HIV enfeksiyonunda kullanımı onaylanmış proteaz inhibitörleri olup daha önceki SARS ve MERS enfeksiyonlarında da etkin olduğu ve bu salgınlar döneminde aktif kullanıldığı bilinmektedir [80]. Lopinavir ve ritonavirin başlangıçta SARS ve MERS'in 3-kimotripsin benzeri proteazını inhibe ettiği düşünülmüş ve yapılan çalışmada SARS hastalarının klinik sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür [83]. İn vitro viral replikasyonu bozan bu antiviral ajanların kullanımının, ciddi COVID-19 tanısı olan 199 hasta üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, standart bakım ile karşılaştırıldığında herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir [84]. Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından önerilen tedavi protokolünde yeri yoktur [85].

2.1.7.4: Remdesivir

COVID-19 hastalığında tüm dünyada aktif kullanılan ilaçlardan olup MERS ve SARS enfeksiyonlarında in-vitro inhibitör etkinlikleri gösterilmiş ve tedaviye uygunluğunun dirençli mutasyonlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir [86]. 1063 hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada 10 gün remdesivir alarak tedavi edilen hastaların iyileşme sürelerinin plasebo grubundaki hastalara göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Alt grup analizi yapıldığında ise bu faydanın ileri mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı duyan hastalardan ziyade sadece oksijen desteği alan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [87].



İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
VE / VEYA		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Hafif-Orta Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5-10 gün
VE / VEYA		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ² 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5-10 gün
VE / VEYA		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi		
Favipiravir ¹ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.		

NOT: İnfluenza mevsimi geçtiği ve COVID-19'a bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmez, sadece influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Favipiravirin influenzaya etkili olması nedeniyle, bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesi gerekmez.

Şekil 3: Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi

2.1.7.5: Kortikosteroidler

Viral pnömoni ve ARDS'de kortikosteroid kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda hala görüş birliğine varılmamış olup sonuçlar net değildir [88]. COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarda yapılan RECOVERY Çalışmasında toplam 2104 hastaya 10 gün boyunca günlük 6 mg deksametazon uygulanmış 4321 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve çalışmanın sonucunda deksametazon alan hastaların 28 günlük mortalitelerinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada en fazla faydanın semptomları 7 günden uzun olan ve mekanik ventilasyon destek ihtiyacı olan hastaların gördüğü bulunmuştur. Uzun dönem mortalite verilerinin incelenmeye devam ettiği ve şiddetli COVID-19 hastalarında glukokortikoidlerin terapötik etkisi olduğu gösterilmiştir [89]. Bu çalışmalardan 7'sinden elde edilen verilerin yakın tarihli bir meta-analizi, steroid tedavisi gören hastalarda daha düşük mortalite göstermiştir ve RECOVERY sonuçlarına olan güveni arttırmıştır [90].

2.1.7.6: IL-1 Reseptör antagonistleri

Anakinra FDA(Food and Drug Administration) tarafından romatoid artrit ve yenidoğan başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık tedavisi için onaylanmıştır[91]. Anakinra(IL-1 reseptör antagonisti) yarılanma ömrünün tocilizumaba göre daha kısa olması nedeniyle bazı klinisyenler tarafından daha çok tercih edilme nedeni olmuştur(tocilizumab yarı ömrü 11-13 gün iken, anakinra yarı ömrü 4-6 saattir). İtalya'da yapılan kontrollü çalışmada bir gruba anakinra standart olarak verilmiş ve anakinra uygulanan hasta grubunda sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur [92].

2.1.7.7: IL-6 Reseptör antagonistleri

COVID-19 hastalığı daha önceden de belirttiğimiz gibi hiperinflamatuvar bir klinik olup, Interferon gama, interlekin 1, interlekin 6, ve kompleman faktör 5a gibi inflamatuvar mediyatörlere karşı kullanılan antikorlar öncelikli olarak hastalığın seyrinde karşımıza çıkacak tüm klinik durumların önlenmesini amaçlar [93]. Tocilizumab romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir monoklonal IL-6 antikorudur. COVID-19 hastalarında yapılan pek çok çalışmada IL-6'nın serum seviyelerinin yükseldiğinin görülmesinden sonra tedavide kullanımı ile ilgili çok merkezli bir

çalışmaya başlanmıştır ve çalışmanın ilk bulguları umut verici görülmüştür [94]. Bunlar içinde IL-6 inhibitörlerinden tocilizumab ve sarilumab en iyi bilinenler olup, bu antikorlarla ilgili devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır [95]. Tocilizumab'ın tek doz veya en fazla 2 doz uygulanması nedeniyle , romatizmal hastalıklarda uzun süreli kullanımda görülen; bakteriyel, fungal enfeksiyon eğilimi, çene osteonekrozu gibi yan etkilerin görülmesi pek beklenmemektedir [96]. IL-6 reseptör antagonistlerinin kullanımı kılavuzlara girmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi protokolünde, tocilizumab kullanımı, kritik hastalarda veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde, 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz tek doz veya 400 mg ilk dozdan 12-24 saat sonra 200-400 mg ek doz uygulanması şeklindedir [82].

2.1.7.8: Konvelasan plazma tedavisi

Konvelasan plazma tedavisi 2014 yılındaki Ebola ve MERS salgınlarında ampirik olarak kullanılmış tedavi modalitelerinden birisidir [97]. Konvelesan plazma, pasif bir bağışıklık elde etmek için, iyileşmiş hastalardan plazmanın transfüze edilmesi olup [86], SARS-CoV-2 salgınında da klinik iyileşmeye yardımcı olması umulmaktadır [98]. Shen ve ark:’nın[97] yaptığı ARDS gelişmiş 5 COVID-19 hastasında yapılan çalışmada plazma tedavisinin hastalarda nötralizan antikorların transfüzyon sonrası arttığı, viral yükün azaldığı ve klinik tablolarının düzeldiği gözlenmiştir [97]. Amerika gıda ve ilaç dairesi tarafından ağustos 2020’de COVID-19 tedavisinde onaylı plazma tedavisi için acil kullanım izni yayınlanmıştır [86]. Konvelesan plazma tedavisi, kan ürünü transfüzyonu riskleri (enfeksiyöz riskler, alerjik reaksiyonlar), transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) gibi risklerin yanında, enfeksiyonun antikora bağlı şiddetlenmesi gibi pek çok risk taşıdığından, dikkatli ve tedbirli olmayı gerektiren tedavi yöntemidir [99]. SARS-CoV-2 hastalarının tedavisinde kullanılan konvelasan plazma tedavisinin yeterlilik ve güvenliğini değerlendiren pek çok çalışma devam etmektedir.

2.2. AKUT BÖBREK HASARI (AKI)

2.2.1. Tanım

Akut böbrek hasarı (AKI) geçtiğimiz yıllarda sıklığı artan ve özellikle uzun dönem yan etkileri olan klinik bir durum olup klinisyenler açısından her geçen gün daha büyük bir endişe nedeni haline gelmektedir[100]. AKI yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda hastane ve yoğun bakım yatış sürelerini uzatan sık bir komplikasyon olup, kronik böbrek yetmezliği gelişimine neden olarak kısa ve uzun dönem mortaliteleri arttıran patolojidir [101], [102]. AKI saatler veya günler içerisinde glomeruler filtrasyon hızında azalma, böbreklerin eksresyon yeteneğindeki kayıp ve buna sekonder üre, kreatinin ve diğer ölçülemeyen azot metabolizması son ürünlerinin vücutta birikmesi olarak tanımlanabilir[102]. Diğer bir klinik ve laboratuvar tanımlama ise; idrar çıkışındaki azalma ve buna bağlı olarak metabolik asit yükü, potasyum ve fosfatın serum düzeylerinin artması şeklindedir [102]. Hekimler tarafından önceden akut böbrek yetersizliği olarak tanımlanan durum yaygın kullanılan laboratuvar testleri ile böbrek fonksiyon kaybının daha hızlı ve tahmin edilenden çok daha önce tanı alabilmesi nedeniyle akut böbrek hasarı olarak değişerek böbrek hasarına vurgu yapılmaktadır[102], [103]. AKI terimi aynı zamanda serum kreatinin düzeyi ve serum kreatinin konsantrasyonlarındaki minimal yükselmelerin mortaliteyi artırması sonucu prognoz ön görmede etkilidir.

Basil ve ark.'ının yaptığı çalışmada AKI'nin azalmış renal perfüzyon basıncı, major cerrahi, radyokontrast madde maruziyeti ve farmakolojik tedavilerle uyumlu olduğu bildirilmiştir[104].

Birleşik devletlerde yapılan bir çalışmada hastaneye başvuran her 1000 hastanın 8'nin AKI ile sonuçlandığı ve bu oranın yoğun bakım ünitelerinde %20'lere kadar çıktığı bildirilmektedir [105]. AKI sıklığı dünya çapında günden güne artmakta, RRT ihtiyacı doğuran KBY nedeni olarak yüksek sağlık masraflarına neden olmakta ve uzun dönemde hastalarda ciddi iş gücü kaybına neden olan bir patolojidir[106].

2.2.2. Tarihçe

Tarihte AKI ilk defa idrar miktarında azalma olarak antik çağlardaki Yunan ve Bizans hekimleri tarafından adlandırılmış olsa da, bu azalmanın vücuda ölüm dâhil etkilerinden ilk defa 19. Yüzyıl başlarında yazılı olarak bahsedilmiştir[107]. 20. Yüzyıl başlarında idrar miktarındaki azalma akut renal yetmezlik olarak

adlandırılmaya başlandı ve günümüzde yapılan güncel çok merkezli cohort çalışmaları ve meta-analizler bu hastalığı AKI olarak adlandırdı. Bu yeni adlandırma hastalığın yapısal hasar ve fonksiyon kaybını birlikte kapsadığı için tercih edilen isimlendirme oldu[106]. Yıllar içerisinde AKI'yi tanımlamak ve hastaları epidemiyolojik olarak sınıflayabilmek için serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışı değerlendirmesine dayalı çok sayıda consensus oluşturuldu. 2004 senesinde Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative-ADQI) tarafından RIFLE Sınıflaması oluşturuldu ve bu sınıflama bazal değere göre serum kreatinin artışı, bazal değere göre GFR azalması ve idrar çıkışı parametrelerini kullanarak bir değerlendirme yapmaktadır(Tablo.1)[108]. 2007 senesinde nefrologlar, yoğun bakım uzmanları ve AKI ile ilgili diğer uzman branşlar bir araya gelerek Acute Kidney Injury Network (AKIN) çatısı altında yeni bir AKI sınıflaması yayınladılar. AKIN'ın yayınladığı bu yeni sınıflamaya göre hastanın yeterli hidrasyon statüsünde olduğu ve idrar yollarında obstrüksiyonun ekarte edildiğinden emin olunmalı. Modifiye bir RIFLE sınıflaması olan AKIN'da GFR değişikliklerine bakılmaksızın sadece serum kreatinin düzeyine bakılır, RIFLE'da bakılan bazal serum kreatinin değeri yerine 48 saatlik periyotta 2 kere SCr bakılması yeterlidir[108]. Belirttiğimiz gibi modifiye RIFLE denilebilecek olan AKIN'da önceki sınıflamaya göre serum kreatinin artışının daha aşağı çekilmesi, GFR'nin kriterlerden kaldırılması ve olay gelişme süresinin 48 saate indirgenmesi üstünlükleri olarak sayılabilir. AKIN sınıflamasının detayları ve tanı kriterleri Tablo.2'de verilmiştir.

Tablo 1: Rife Kriterleri[108]

Sınıf	GFR Kriterleri	İdrar Çıkış Kriterleri
R-Risk	Kreatinin artışı X 1.5 ya da GFR azalması >%25	<0.5 ml/kg/sa X 6 sa
I-Injury	Kreatinin artışı X 2 ya da GFR azalması >%50	<0.5 ml/kg/sa X 12 sa
F-Failure	Kreatinin artışı X 3 ya da GFR azalması >%75 ya da kreatinin artışı >4 mg/dl (akut artış >0.5 mg)	0.3 ml/kg/sa X 24saat (oligüri) ya da anüri X 12 saat
L-Loss	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-End Stage Renal Damage	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

Tablo 2: AKIN Kriterleri[108]

Evre	Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkış Kriterleri
1	Kreatinin artışı X 1.5-2 ya da >0.3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0.5 ml/kg/sa X 6 sa
2	Kreatinin artışı X 2-3	<0.5 ml/kg/sa X 12 sa
3	Kreatinin artışı X 3 ya da >4mg/dl (akut artış,>0.5 mg/dl) ya da RRT	<0.3 ml/kg/sa X 24 sa ya da anüri X 12 sa

2012 senesinde The Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) tarafından AKI sınıflaması için en güncel rehber yayınlanmış, eski iki sınıflama üzerine temellendirilmiş sadece AKI tanımlaması ve evrelendirmesi konusunda birleştirici ve basit bir sınıflama olmayı hedef edinmiştir[106], [109]. KDIGO’da esas olarak bazal serum kreatinin ve idrar çıkış miktarı kullanılmakta olup AKIN gibi AKI 3 evreye ayrılmıştır. Rehberde göre 48 saat içerisinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olması ya da son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre $\geq 1,5$ kat artış olması ya da idrar çıkışının 6 saattir $<0,5$ ml/kg/saat kriterlerinden birisinin olması AKI tanısı koydurur[109]. KDIGO rehberi hastaların bazal serum kreatinin düzeyinin tespiti için hastane yatışının ilk 7 günü içerisindeki en düşük SCr düzeyinin kullanılmasını önermektedir. KDIGO rehberine göre AKI evrelemesi Tablo.3’te gösterilmektedir.

Tablo 3: KDIGO AKI Evrelemesi[109]

EVRE	Serum Kreatinin	Diürez Kriteri
Evre-1	Serum kreatininin $\geq 0,3$ mg/dl artması veya bazalin 1,5-1,9 katına çıkması	6-12 saat boyunca diürezin $<0,5$ ml/kg/saat olması
Evre-2	Bazalin 2-2,9 katına çıkması	12-24 saat boyunca $<0,5$ ml/kg/saat olması
Evre-3	Bazale göre ≥ 3 kat artış olması veya Serum kreatinin düzeyinin $\geq 4,0$ mg/dl olması veya RRT başlanması veya <18 yaş olanlarda GFR <35 ml/dk/1,73m ²	24 saatten uzun süre $<0,3$ ml/kg/saat Diürez olması veya 12 saatten uzun anüri olması

Hafif böbrek hasarında gördüğümüz gibi serum kreatinin değerlerindeki hafif artış ya da idrar çıkışındaki azalma ciddi klinik sonuçların bir göstergesi olabilir. Bu durum AKI tanımlamasında yeni biyomarkerların geliştirilmesi ve kullanılması konusunda ihtiyaç olduğunu göstermektedir[106]. KDIGO tanımlamasına göre 7 günden sonra parametrelerin hala yüksek olması böbrek hastalarını savunmasız hale getirir. Patolojik sürecin 7-90 gün arasında olması akut böbrek hastalığı, 90 günden uzun sürmesi ise kronik böbrek hastalığı tanımını oluşturur[109]. Hastaların AKI’den

KBY'ye gidişlerini önlemek için gereken medikal tedavilere başlamak ya da mevcut olan tedaviyi durdurmak(ARB) açısından klinisyenlerce akut böbrek hasarı periyodunun bilinmesi hayati öneme sahiptir [110].

2.2.3. Patofizyoloji

AKI pre-renal, renal(inta-renal) ve post-renal olmak üzere 3 farklı nedenden kaynaklanmakta olup hastaların %60-70 gibi bir çoğunluğunu esas neden pre-renal ve renal nedenler oluşturmaktadır [111]. Patofizyolojilerdeki temel nedenlere bakılırsa pre-renal AKI düşük renal perfüzyon basıncı, renal AKI iskemi ve post-renal AKI ise obstrüksiyon kaynaklı oluşmaktadır. AKI'ye bağlı böbreklerdeki tubuler, glomerüller, interstisyum ve intrarenal kan damarları 4 temel yapısı etkilenmektedir[104]. Tablo.4'te hastalarda gelişen AKI'nın etyolojik kökene göre nedenleri gösterilmektedir.

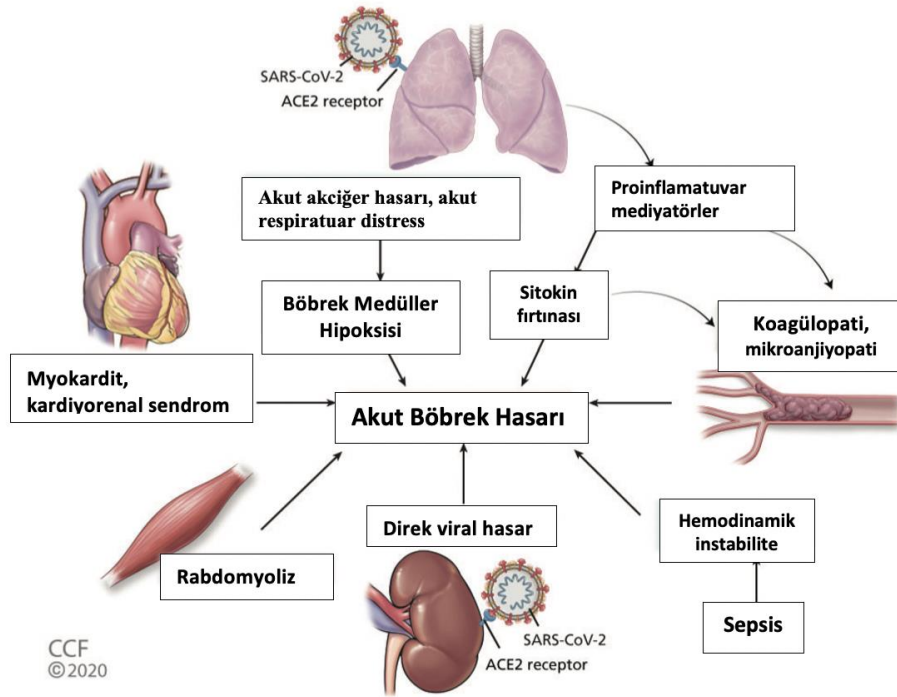
Tablo 4: Akut Böbrek Hasarı Sebepleri

Pre-Renal	İntra-Renal	Post-Renal
Hipovolemi	Trombotik Trombositopenik Purpura	Nörojenik Mesane
Hemoraji	Aort Diseksiyonu	Prostat Hiperplazisi
Kusma	Hemolitik Anemi	Prostat Kanseri
Diyare	Tromboembolizm	Serviks Kanseri
Aşırı Terleme/Sıvı Kaybı	Renal Arter Anomalisi	Retroperitoneal Fibrozis
Karaciğer Yetmezliği	Akut Renal Ven Trombozu	Üreteral Taş
Kalp Yetmezliği	NSAİD	
NSAİD	İntravenöz Kontrast Madde Uygulaması	
Ejeksiyon Fraksiyonunda Azalma	ACEİ	
Kardiyak Outoutta Azalma	ARB	

Pre-renal AKI hipovolemi, kalp yetmezliği, kusma, diyare ve karaciğer yetmezliğine bağlı renal perfüzyondaki azalma ya da kan akımındaki düşüş sonucu meydana gelmekte olup tüm hastane yatışı yapılan ve AKI gelişen hastaların %35-%70'inde neden pre-renaldır[104]. Böbrekler kardiyak output'un yaklaşık %25'ni ya da kan akımının 1200 ml/dak'sını almaktadır. Bu akışın herhangi bir nedenden ötürü kısıtlanması pre-renal AKI oluşumuna neden olur[112]. Normal fizyoloji gereği pre-renal bir problem varlığında böbrekler kan volümünü ve dolayısıyla renal perfüzyonu korumak için idrar konsantrasyonunu ve sodyum geri emilimini artırır [103]. Hipotansiyon durumundaysa normal böbreklerde renal arterler dilate olarak kan akımını arttırarak ve GFR'yi normal düzeyde tutmaya çalışır[104]. AKI sepsis ya da septik şok hastalarında en sık gözlenen komplikasyon olup yoğun bakım hastalarının

%57'sinde AKI gelişirken bu hastaların yarısında böbrek hasarının nedeni sepsistir[112]. Sepsis enfeksiyona sekonder sistemik inflamasyon yanıtıyla seyreden klinik durum olup septik şok hastalarında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen %19'luk bir kesimde RRT ihtiyacı oluşmakta ve sepsis hastalarının %64'ünde ilk 24 saat içerisinde AKI gelişmektedir[104], [112].

Renal AKI böbreklerin iskiyeme maruziyeti sonrasında karşımıza çıkmakla birlikte tüm AKI hastalarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır [104]. Kardiyak cerrahi, abdominal aort anevrizma cerrahisi, ciddi akut pankreatit, hemorajik şok ve kardiyojenik şok gibi durumlar hipovolemiye sekonder iskiyeme yaratarak renal AKI nedeni olabilmektedirler [103]. Nefrotoksik AKI nefrotoksik medikasyonların direk tubul hasarı yapmasıyla karşımıza çıkarken ;sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus(SLE), Wegener granülomatozu, Goodpasture sendromu sistemik hastalıkların yarattığı glomerülonefrit ve ilaç tedavileri, alerjik reaksiyonlar bakteriyel ve viral enfeksiyonlar interstisyel hasar yaratarak renal AKI oluşturmaktadır.



Şekil 4: Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi [113].

Post-Renal AKI idrar yollarındaki obstrüksiyona sekonder karşımıza çıkmaktadır. Üriner trakttaki akut tıkanma tubuler basınçta hızlı yükselmeye neden olarak GFR'nin azalmasına neden olur[104]. En sık post renal AKI nedenleri prostat hiperplazisi, prostat kanserleri, serviks kanseri ve retroperitoneal fibrozis olarak

sayılabilir [114]. Hastalarda en sık bulgu idrar çıkışında azalma olup obstrüksiyon kaldırıldığı zaman hem oligüri tablosu hem AKI kliniği düzelme eğilimine girecektir [103].

İlaç kullanımına sekonder gelişen AKI önemlidir çünkü günümüz medikal tedavilerinde kullanılan nefrotoksik ilaçlar tanımlanmıştır ve klinisyenler risk grubundaki hastaların bu kategorideki tedavilerini durdurarak ya da daha az toksik olanı ile revize edip tedavilerine devam ederek AKI gelişimini önleyebilirler. Nefrotoksik ajanlar Tablo 5’te gösterilmiştir. Ancak bu stratejinin tüm ilaç gruplarında uygulanabilirliği mümkün değildir[102]. Anjiyografi işlemlerinde uygulanan İyod içerikli radyokontrast ajanlar önemli bir akut böbrek hasarı nedenidir[115]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda iso-osmolar kontrast maddelerin kullanılmasının kontrast nedenli AKI gelişimini azalttığı gösterilmiştir[116]–[118].

Tablo 5: İlaç Kaynaklı Akut Böbrek Hasarı Nedenleri

Radyokontrast Ajanlar
Aminoglikozidler
Amfoterisin
Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar(NSAİD)
Beta Laktam Antibiyotikler(Özellikle İnterstisyel Nefropati yaparlar)
Sülfonamidler
Asiklovir
Metotreksat
Sisplatin
Siklosporin
Takrolimus
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ)
Anjiyotensin Reseptör Blokörleri(ARB)

Yoğun bakım ünitelerinde AKI etiyolojisinin yaklaşık %5-10’unu rabdomyoliz oluşturmaktadır [119]. Trafik kazası, yüksekten düşme, crush sendromu, patlamalar gibi major travmalar; yüksek doz narkotik alımı, tromboembolik hadiseler ve ilaçla indüklenen kas hasarı Rabdomyoliz ilişkili AKI’nın temel sebepleridir. Tedavide hızlı ve agresif sıvı uygulaması, etken olan medikasyonu kesmek, var ise kompartman sendromunu tedavi etmek, idrar alkalinizasyonu(pH>6.5) ve poliürinin idamesini sağlamak esastır [119].

2.2.4. Renal Replasman Tedavisi

Klinisyenler renal replasman tedavisi(RRT) kararı verirken hastayla ilgili potasyum, serum kreatinin ve üre konsantrasyonları, sıvı durumu, hastanın primer

patolojisini ve tüm komplikasyonları düşünerek bir karar vermelidir [120]. Bellomo ve ark'nın[119] yaptığı çalışmaya göre RRT başlama endikasyonları: anüri, ciddi oligüri(12 saatten uzun sürede total diürez<200 ml), hiperkalemi(Potasyum>6.5 mmol/l), ciddi metabolik asidoz(pH<7.2-asidozda respiratuar köken olmamak kaydıyla), volüm yüklenmesi(özellikle diüretiklere yanıtsız akciğer ödemi), azotemi bulguları(üre konsantrasyonu>30 mmol/L veya kreatinin konstantrasyon>300 mmol/L) ve üreminin klinik komplikasyonları(ensefalopati, perikardit, nöropati gibi) olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda halen RRT'ye başlama zamanı ve başlangıç zamanının sonuçları ile ilgili görüş ayrılıkları mevcut olup netleşmiş bir konsensus mevcut değildir [121], [122]. Günümüzde ekstrakorporeal renal replasman tedavileri devamlı, aralıklı ve periton diyalizi olmak üzere 3 şekilde yapılmaktadır [120]. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında en sık kullanılan yöntem periton diyalizi olup, kanama bozukluğu olup diğer RRT yöntemleri uygulanamayan ve hemodinamik olarak instabil olan AKI hastalarında da uygulanabilir [103]. Aralıklı hemodiyaliz hemodinamik olarak stabil olan ve yukarıda belirttiğimiz diyaliz endikasyonu olan hastalarda uygulanan yöntemdir [109]. Aralıklı hemodiyalizin en sık komplikasyonu hipotansiyon olup bu durum renal kan akımındaki azalmaya sekonder mevcut renal hasarın daha da artmasına neden olur [109],[123]. Devamlı renal replasman tedavisi yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda diyaliz endikasyonu oluştuğunda kullanılan yöntem olup, hasta hemodinamik olarak stabil olana kadar uygulanmalı ve sonrasında hasta aralıklı hemodiyaliz programına dahil edilmelidir [124]. AKI takibinde en önemli parametrelerden bir tanesi de hastaların beslenmesidir. KDIGO Rehberinde AKI gelişen hastalarda beslenmenin hastalığın seyri ve ciddiyetiyle direk ilişkili olduğu gösterilmiştir [109]. Rehberde göre AKI hastalarının sırasıyla protein 0,8-1 gr/kg/gün, yağ 0,8-1 gr/kg/gün, enerji(20 kcal/kg/gün) ve karbonhidrat(0,8-1 gr/kg/gün) almaları önerilmektedir [109].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi yerel etik kurulundan 3020 numarasıyla izin alınıp, başlandı. Tek Merkezli, retrospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan çalışmaya hastanemiz bünyesindeki beş ayrı covid yoğun bakım ünitesinde, COVID-19 tanısıyla, Mart 2020 – Mayıs 2020 tarihleri arasında takip edilmiş, 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Yatış süresi 48 saatten az, radyolojik olarak covid-19 pnömonisiyle uyumlu bulguları olduğu halde RT-PCR testi negatif olan, yoğun bakımdan taburcu olduktan sonra tekrar yatış yapılan, yoğun bakım yatışları öncesinde kronik böbrek yetersizliği ve/veya hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Covid-19 tanısı, uygulanan RT-PCR testi ile konfirme edildi. Yoğun bakım yatış endikasyonunu covid-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği ya da RT-PCR pozitif hastada gelişen akut koroner sendrom oluşturdu. Akut solunum yetmezliği 6lt/dk maske O₂ uygulamasına rağmen P/F<300 olması, akut koroner sendrom ise kardiyak semptomla beraber Troponin I değerinin normalin %99 persantiline yükselmesi olarak tanımlandı [4]. Hastalara uygulanan solunum desteğinin seçiminde, uygulanan mekanik ventilasyon yönetiminde, sıvı resusitasyonlarında, antiviral ajan tedavilerinde ve vazopressör uygulamalarında, Sağlık Bakanlığı Covid-19 Tedavi Rehberleri ve uluslararası rehberler esas alınmıştır [125] [126] [88]. Akut koroner sendrom gelişen hastaların tedavi ve yönetimi konsultan kardiyolog ile beraber yürütüldü.

Hastalarda gelişen akut böbrek hasarının tanısı ve evrelendirilmesi için KDIGO rehberi kullanıldı. Akut böbrek hasarı tanısı: 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olması, son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre $\geq 1,5$ kat artış olması ya da idrar çıkışı 6 saattir < 0.5 ml/kg/saat kriterlerinden bir tanesinin varlığı ile konuldu. AKI gelişen hastaların evrelemesi yine KDIGO'ya göre yapılmış olup Tablo 6'de görülmektedir.

Tablo 6: KDIGO AKI Sınıflaması

Evre	Serum Kreatinin	Diürez Kriteri
Evre-1	Serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dl artması veya bazalin 1,5-1,9 katına çıkması	6-12 saat boyunca diürezin $< 0,5$ ml/kg/saat olması
Evre-2	Bazalin 2-2,9 katına çıkması	12-24 saat boyunca. $< 0,5$ ml/kg/saat olması
Evre-3	Bazale göre ≥ 3 kat artış olması veya Serum kreatinin düzeyinin $\geq 4,0$ mg/dl olması veya RRT başlanması veya < 18 yaş olanlarda GFR < 35 ml/dk/1,73m ²	24 saatten uzun süre $< 0,3$ ml/kg/saat Diürez olması veya 12 saatten uzun anüri olması

Hasta verileri hastanenin elektronik bilgi sistemi ve hemşire gözlem formlarından alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (Yaş, Cinsiyet, Vücut Kitle İndeksi), yandaş hastalıkları (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı, KOAH, Serebrovasküler Hastalık, Malignite) kaydedildi.

Beyaz küre sayısı (WBC), lenfosit (LYM), prokalsitonin (PRC), C reaktif protein (CRP), ferritin, D-DİMER, ALBÜMİN, alanin Aminotransferaz (ALT), aspartat Aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH) ve LAKTAT seviyelerinin kabul esnasındaki, üre ve serum kreatinin seviyelerinin ise 0,1,2 ve 7.günlerdeki değerleri toplanarak kaydedildi.

Yoğun bakım yatış sürecinde hastalara uygulanan antiviral (Lopinavir®-Ritonavir®, Favipravir®, Oseltamivir®), antibiyotik (Azitromisin ve diğer antibiyotikler), vazopressör ve hidroklorokin tedavileri; yoğun bakım yatış süreleri, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ihtiyaçları, 30 günlük mortalite, gelişen komplikasyonlardan akut böbrek hasarı ve evresi kayıt altına alındı. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda uygulanan renal replasman tedavisinin uygulanma süresi, uygulanma sıklığı ve antikoagülan yöntemi kaydedildi.

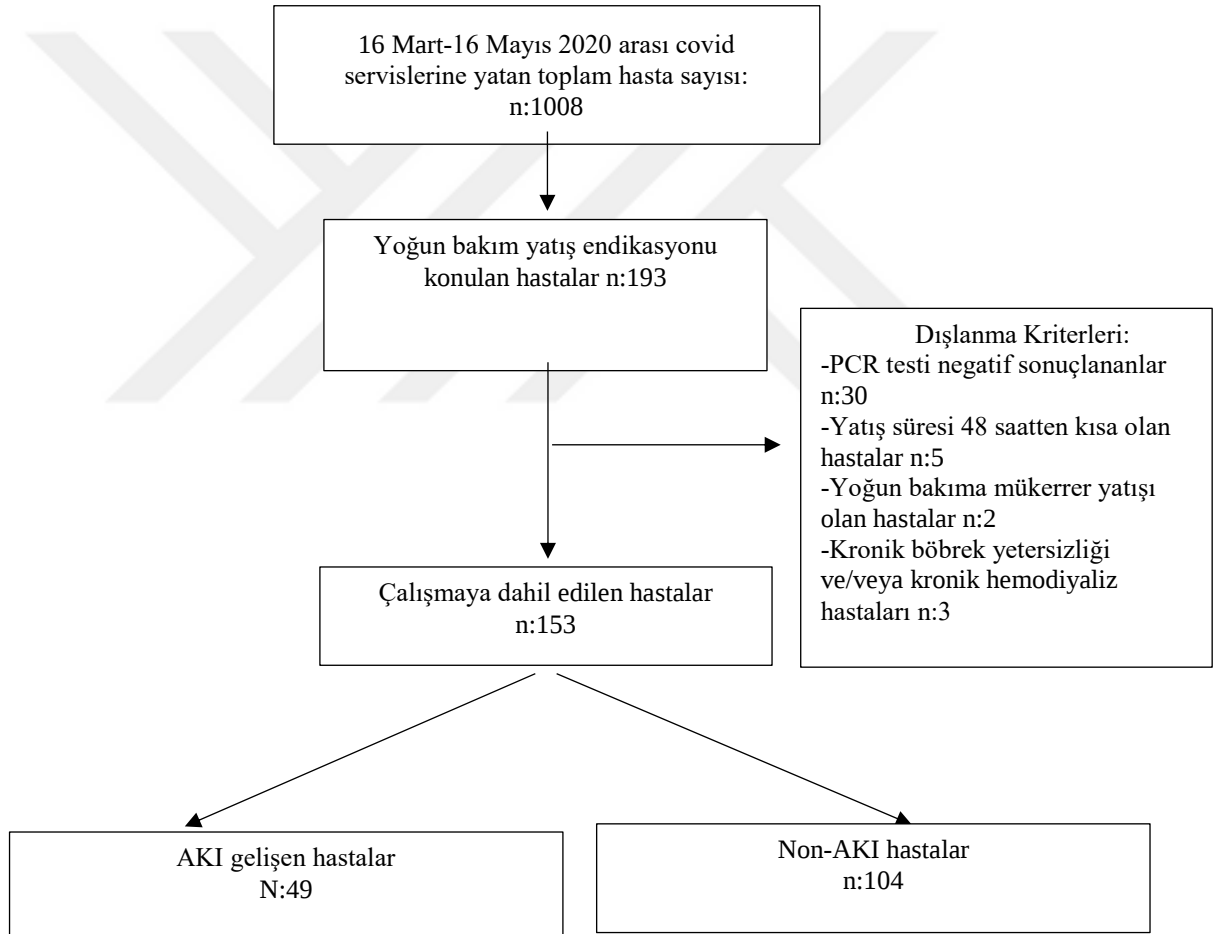
İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman Test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni düzeltmeli

Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's exact test kullanıldı. Multivariate değerlendirmelerde Lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Pandemi sürecinde verilen zaman aralığında hastanemiz iki yerleşkesindeki covid-19 servislerine toplam 1008 hasta yatmış olup bu hastaların 193'üne yoğun bakım endikasyonu konularak yatışları yapıldı. Bu hastalardan 30'sında PCR testi negatif sonuçlandı, 5 hasta 48 saatini tamamlamadan eksitus oldu, 2 hasta ise yoğun bakıma ikinci kez yatırıldı, 3 hastanın kronik böbrek yetersizliği vardı ve veri analizi 153 hasta ile yapıldı (Şekil 5).



Şekil 5: Çalışma Akış Diyagramı

AKI varlığına göre olgularda yaşları, cinsiyet, vücut kitle indeksi ölçümleri, diyabet, hipertansiyon, KAH ve KOAH görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). AKI grubu olguların diyalize girme oranı, Non-

AKI grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01)(Tablo 7).

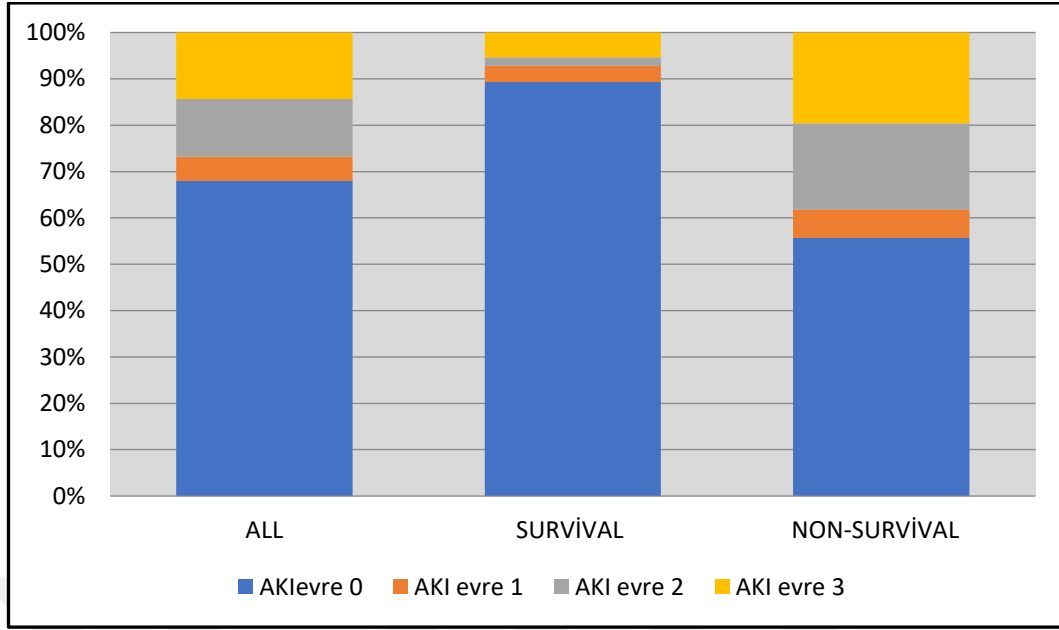
Tablo 7: Demografik Veriler, Yandaş Hastalıklar

		Toplam N=153	AKI (N=49)	NON-AKI (N=104)	p
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	65,70±13,56	67,12±13,11	65,03±13,78	^a 0,375
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	30-96 (64)	32-96 (68)	30-94 (64)	
Cinsiyet	Kadın	40 (26,1)	9 (18,4)	31 (29,8)	^b 0,133
	Erkek	113 (73,9)	40 (81,6)	73 (70,2)	
VKİ	<i>Ort±Ss</i>	26,04±3,01	25,48±2,73	26,31±3,1	^a 0,111
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17,3-33,9 (26)	17,3-32,7 (25,7)	19,6-33,9 (26,1)	
DM	Yok	100 (65,4)	34 (69,4)	66 (63,5)	^b 0,472
	Var	53 (34,6)	15 (30,6)	38 (36,5)	
HT	Yok	77 (50,3)	24 (49)	53 (51)	^b 0,819
	Var	76 (49,7)	25 (51)	51 (49)	
KAH	Yok	112 (73,2)	38 (77,6)	74 (71,2)	^b 0,405
	Var	41 (26,8)	11 (22,4)	30 (28,8)	
KOAİ	Yok	131 (85,6)	41 (83,7)	90 (86,5)	^b 0,521
	Var	21 (13,7)	8 (16,3)	13 (12,5)	
Diyaliz	Yok	125 (81,7)	22 (44,9)	103 (99,0)	^b 0,001**
	Var	28 (18,3)	27 (55,1)	1 (1,0)	

AKI varlığına göre olguların servis yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). AKI grubu olguların toplam yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi, exitus görülme oranı, Non-AKI grubu olgularına göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,041; p<0,05), (p=0,003; p<0,01), (p=0,001; p<0,01) (Tablo 8).

Tablo 8: Yatış Süreleri

		Toplam (N=153)	AKI (N=49)	NON-AKI (N=104)	p
Servis yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	3,44±3,12	3,27±2,27	3,52±3,46	^c 0,490
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-16 (2)	1-9 (3)	1-16 (2)	
Y.bakım yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	8,54±7,48	9,96±6,43	7,88±7,87	^c 0,003**
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-46 (7)	2-30 (8)	1-46 (5,5)	
Toplam yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	11,98±7,93	13,22±6,64	11,39±8,44	^c 0,041*
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-48 (11)	3-34 (12)	2-48 (10)	
Çıkışta Taburcu	Exitus	97 (63,4)	43 (87,8)	54 (51,9)	^b 0,001**
	Taburcu	56 (36,6)	6 (12,2)	50 (48,1)	



Grafik 1: Sonuca Göre AKI Evrelemesi

Tüm olguların %68'i Evre 0; %5,2 Evre 1, %12,4'ü Evre 2 ve %14,4'ü Evre 3 olarak, ex olanların %55,7'i Evre 0; %6,2 Evre 1, %18,6'sı Evre 2 ve %19,6'sı Evre 3 olarak, taburcu olan olgularda %89,3'ü Evre 0; %3,6'sı Evre 1, %1,8'i Evre 2 ve %5,4'ü Evre 3 olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Sağ Kalıma Göre AKI Evrelemesi

		Non-Survival (N=97)	Survival (N=56)	ALL (N=153)
AKI Evresi	Evre 0	54(55,7)	50(89,3)	104(68,0)
	Evre 1	6(6,2)	2(3,6)	8(5,2)
	Evre 2	18(18,6)	1(1,8)	19(12,4)
	Evre 3	19(19,6)	3(5,4)	22(14,4)

AKI varlığına göre olguların SPO₂, KTA, WBC, Lenfosit, LDH, DD, Laktat, albümin, ALT ve AST ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). AKI grubu olguların PRC değeri, CRP değeri, ferritin değeri, non-AKI grubu olgulara göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01), (p=0,005; p<0,01), (p=0,005; p<0,01) (Tablo 10).

Tablo 10: Vital Bulgular ve Biyokimyasal Değerler

	N=153	Toplam	AKI (N=49)	NON-AKI (N=104)	p
SPO ₂	Ort±Ss	93,22±5,23	92,78±6,2	93,42±4,72	°0,902
	Min-Mak (Medyan)	70-100 (95)	70-100 (95)	80-100 (94,5)	
KTA	Ort±Ss	92,58±20,68	93,47±18,12	92,16±21,85	°0,717
	Min-Mak (Medyan)	43-175 (89)	43-145 (92)	50-175 (88)	
WBC	Ort±Ss	11207,45±6793,5	11868,16±6953,4	10896,15±6728,3	°0,393
	Min-Mak (Medyan)	1130-53720 (10290)	1130-31420 (10890)	1300-53720 (10115)	
Lenfosit	Ort±Ss	1199,98±1896,57	924,9±741,52	1329,58±2235,83	°0,172
	Min-Mak (Medyan)	1,3-18600 (880)	120-3590 (750)	1,3-18600 (880)	
PRC	Ort±Ss	4,06±13,36	7,32±17,61	2,52±10,52	°0,001**
	Min-Mak (Medyan)	0,1-100 (0,5)	0,1-97 (0,8)	0,1-100 (0,3)	
CRP	Ort±Ss	158,98±96,19	190,57±107,25	144,09±87,14	°0,005**
	Min-Mak (Medyan)	1,9-441 (150)	4,1-441 (190,4)	1,9-418 (141,5)	
LDH	Ort±Ss	485,08±364,46	525,47±391,53	466,06±351,35	°0,323
	Min-Mak (Medyan)	0-3124 (421)	0-2226 (438)	0-3124 (392,5)	
DD	Ort±Ss	2817,46±8445,69	4590,49±14345,1	1982,09±2676,63	°0,153
	Min-Mak (Medyan)	170-98600 (1200)	245-98600 (1380)	170-18970 (1110)	
Laktat	Ort±Ss	1,99±1,46	2,23±1,77	1,88±1,29	°0,092
	Min-Mak (Medyan)	0,5-12 (1,51)	0,6-12 (1,79)	0,5-9,98 (1,49)	
Ferritin	Ort±Ss	783,54±1072,62	952,88±1055,93	703,75±1076,19	°0,048*
	Min-Mak (Medyan)	14-8492 (475)	25-5670 (556)	14-8492 (397,5)	
Albümin	Ort±Ss	3,84±4,78	3,04±0,49	4,21±5,75	°0,599
	Min-Mak (Medyan)	1,9-41,4 (3,1)	1,9-4,2 (3,1)	1,9-41,4 (3,1)	
ALT	Ort±Ss	65,83±202,29	105,08±347,41	47,34±55,34	°1,000
	Min-Mak (Medyan)	9-2375 (32)	9-2375 (32)	11-468 (31,5)	
AST	Ort±Ss	86,79±186,67	122,52±302,98	69,95±88,03	°0,774
	Min-Mak (Medyan)	5-1669 (45)	5-1669 (45)	7-704 (47)	

°Student t Test

°Mann Whitney U Test

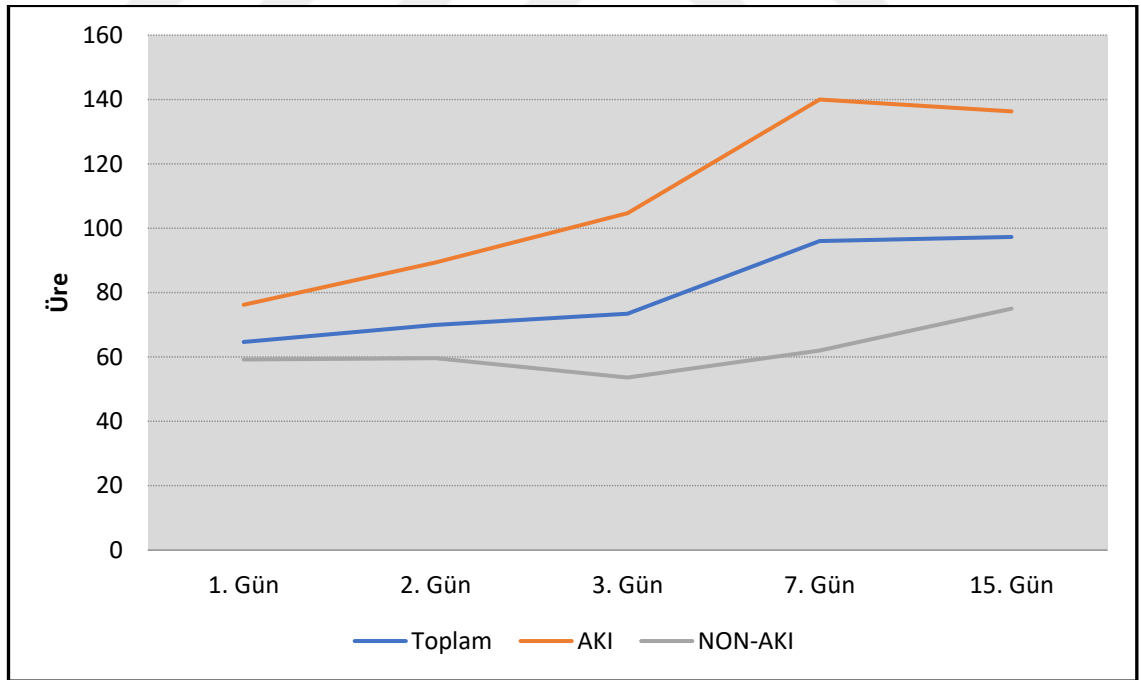
*p<0,05

**p<0,01

AKI grubu olguların 1. gün, 2. gün, 3. gün, 7. gün ve 15. gün üre değeri, non-AKI grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,031; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,003; p<0,01). AKI grubu olguların 1., 2., 3., 7. ve 15. gün üre ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; olguların 0. gün üre değerine göre 2. , 7. Ve 15. Gün değerindeki artışlar anlamlı bulunmuştur (p=0,037; p=0,004; p=0,003; p<0,05). Non-AKI grubu olguların 1., 2., 3., 7. ve 15. gün üre ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların Üre Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Üre	Toplam (N=153)	AKI (N=49)	NON-AKI (N=104)	p
0. Gün	n	153	49	104	^c 0,031*
	Ort±Ss	64,65±53,43	76,2±55,61	59,21±51,76	
	Min-Mak (Medyan)	17-468 (51)	23-290 (60)	17-468 (46)	
1. Gün	n	141	49	92	^c 0,001**
	Ort±Ss	69,91±48,35	89,33±47,51	59,57±45,77	
	Min-Mak (Medyan)	11-355 (54)	29-218 (91)	11-355 (48,5)	
2. Gün	n	124	48	76	^c 0,001**
	Ort±Ss	73,4±43,2	104,69±44,99	53,64±27,76	
	Min-Mak (Medyan)	10-215 (56,5)	36-215 (104,5)	10-152 (47,5)	
7. Gün	n	78	34	44	^c 0,001**
	Ort±Ss	95,97±67,47	139,97±74,02	61,98±35,12	
	Min-Mak (Medyan)	14-317 (69)	35-317 (132,5)	14-183 (53,5)	
15. Gün	n	33	12	21	^c 0,003**
	Ort±Ss	97,27±78,89	136,25±73,65	75±74,45	
	Min-Mak (Medyan)	17-343 (70)	32-307 (122)	17-343 (52)	
	p		^d 0,001**	^d 0,082	
0. gün - 2. gün			0,037*	1,000	
0. gün - 7. gün			0,004**	0,097	
0. gün 15. gün			0,003**	0,318	



Grafik 2: AKI Durumunda Üre Ölçümleri Takiplerine Göre Dağılım

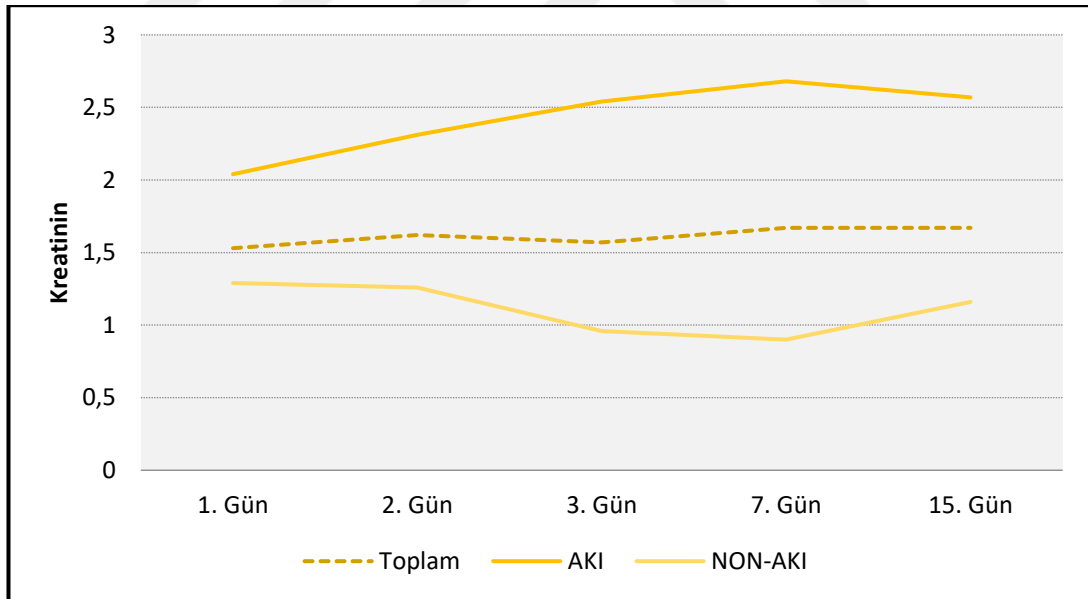
AKI grubu olguların 1. gün, 2. gün, 3. gün, 7. gün ve 15. gün kreatinin değeri, non-AKI grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,002; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p=0,004; p<0,01).

AKI ve Non-AKI grubu olgularının 1., 2., 3., 7. ve 15. gün kreatinin ölçümlemlerindeki değışimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların Kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Kreatinin		Toplam	AKI (N=49)	NON-AKI (N=104)	p
1. Gün	n	153	49	104	^c 0,002**
	Ort±Ss	1,53±1,57	2,04±2,07	1,29±1,2	
	Min-Mak (Medyan)	0,2-9,8 (1)	0,5-9,8 (1,3)	0,2-7,7 (0,9)	
2. Gün	n	141	49	92	^c 0,001**
	Ort±Ss	1,62±1,41	2,31±1,67	1,26±1,1	
	Min-Mak (Medyan)	0,3-8,06 (1)	0,5-8,06 (1,91)	0,3-6,9 (0,9)	
3. Gün	n	124	48	76	^c 0,001**
	Ort±Ss	1,57±1,22	2,54±1,38	0,96±0,51	
	Min-Mak (Medyan)	0,3-5,8 (1)	0,8-5,8 (2,5)	0,3-2,5 (0,8)	
7. Gün	n	78	34	44	^c 0,001**
	Ort±Ss	1,67±1,54	2,68±1,81	0,9±0,54	
	Min-Mak (Medyan)	0,3-7,3 (1)	0,5-7,3 (2,1)	0,3-3,4 (0,8)	
15. Gün	n	33	12	21	^c 0,004**
	Ort±Ss	1,67±1,53	2,57±1,82	1,16±1,09	
	Min-Mak (Medyan)	0,3-6 (1,1)	0,6-6 (2,1)	0,3-4,5 (0,8)	
	p		^d 0,247	^d 0,333	

Değerler Ort±Ss ve Min-Mak(Medyan) olarak verilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik 3: AKI Durumunda Kreatinin Ölçümleri Takiplerine Göre Dağılım

AKI grubu olgularda IMV kullanma oranı, Lopinavir-ritonavir kullanma oranı, Oseltamivir kullanma oranı, antibiyotik kullanım oranı, vazopressör kullanılma oranı non-AKI grubu olgularına göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$), ($p=0,025$; $p<0,05$), ($p=0,022$; $p<0,05$), ($p=0,001$;

p<0,01), (p=0,002; p<0,01). AKI varlığına göre olgularda FAV, HC ve AZT görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: AKI Varlığına Göre Karşılaştırmalar

		Toplam (N=153)	AKI (N=49)	NON-AKI (N=104)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
IMV	Yok	55 (35,9)	6 (12,2)	49 (47,1)	^b0,001**
	Var	98 (64,1)	43 (87,8)	55 (52,9)	
FAV	Yok	77 (50,3)	26 (53,1)	51 (49)	^b0,642
	Var	76 (49,7)	23 (46,9)	53 (51)	
LORI	Yok	117 (76,5)	32 (65,3)	85 (81,7)	^b0,025*
	Var	36 (23,5)	17 (34,7)	19 (18,3)	
OSE	Yok	92 (60,1)	23 (46,9)	69 (66,3)	^b0,022*
	Var	61 (39,9)	26 (53,1)	35 (33,7)	
HC	Yok	37 (24,2)	11 (22,4)	26 (25,0)	^b0,731
	Var	116 (75,8)	38 (77,6)	78 (75,0)	
AZT	Yok	105 (68,6)	32 (65,3)	73 (70,2)	^b0,543
	Var	48 (31,4)	17 (34,7)	31 (29,8)	
AB	Yok	81 (52,9)	13 (26,5)	68 (65,4)	^b0,001**
	Var	72 (47,1)	36 (73,5)	36 (34,6)	
VP	Yok	72 (47,1)	14 (28,6)	58 (55,8)	^b0,002**
	Var	81 (52,9)	35 (71,4)	46 (44,2)	

^bPearson Chi-Square Test *p<0,05 **p<0,01

AKI üzerine etki eden risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, VKI, yoğun bakım yatış süresi, toplam yatış süresi, PRC, FER, CRP, LDH, DD, Üre, kreatinin, diyaliz, IMV, FAV, OSE, LO-RI, HC, AB ve VP etkilerini lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye tabii tuttuk. AKI üzerine yaş, cinsiyet, VKI, yoğun bakım yatış süresi, toplam yatış süresi, PRC, FER, CRP, LDH, DD, Üre, kreatinin, diyaliz, IMV, FAV, OSE, LO-RI, HC, AB ve VP etkilerini Backward Lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%85,5) iyi düzeyde olduğu görüldü. PRC, IMV, LO-RI ve AB değişkenleri multivariate etkileri anlamlı bulunmuştur. PRC değerinde görülen bir birim artışın AKI üzerine etkisinin ODDS oranı 1,029 (%95 CI:1,01-1,081) kat arttırdığı görülmektedir. Hastaların IMV tedavisi alanların ODDS oranı 11,716 (2,314-59,31); LO-RI kullanımının AKI üzerine etkisinin ODDS değeri 3,199 (%95 CI:1,07-9,52); AB kullanımının AKI üzerine etkisinin ODDS değeri 3,317 (%95 CI:1,17-9,39)kat AKI üzerine etkisi vardır (*p<0,05, **p<0,01)(Tablo 14).

Tablo 14: AKI Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Sonuçları

		p	ODDS	95% C.I. ODDS	
				Lower	Upper
	PRC	0,049*	1,029	1,008	1,081
	IMV (+)	0,003**	11,716	2,314	59,314
	LO-RI (+)	0,037*	3,199	1,075	9,520
	AB (+)	0,024*	3,317	1,171	9,390

*p<0,05

**p<0,01

Mortalite üzerine yaş, cinsiyet, VKİ, AKI durumu, Yoğun bakım yatış süresi, Toplam Yatış Süresi, DM, HT, KAH, KOAH, SPO2, KTA, WBC, LNF, PRC, CRP, LDH, ÜRE, KR, DD, LAK, FER, ALB, ALT, AST, IMV, FAV, LO-RI, OSE, AZT ve AB etkilerini Bacward Lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%88,8) iyi düzeyde olduğu görüldü (F=112,69; p:0,001; p<0,01). Modelde 26.step sonunda kadın cinsiyet, AKI, yoğun bakımda yatış süresi, WBC, CRP, Laktat, ALT ve IMV değişkenleri modelde kalmıştır. Kadın cinsiyetin mortalite üzerine etkisinin ODDS değeri 4,925 (%95 CI:1,043-23,261); AKI mevcudiyetinin mortalite üzerine etkisinin ODDS değeri 4,305 (%95 CI:1,001-18,520) kat olduğu görülmektedir. Yoğun bakım süresindeki bir gün artışın mortalite üzerine etkisinin ODDS oranı 0,910 (%95 CI:0,846-0,978); WBC deki bir birim artışın ODDS oranı 1,000 (%95 CI:1,000-1,000) kat mortaliteyi arttırdığı görülmektedir. Laktat ölçümlerindeki bir birim artışın ODDS oranı 2,484 (%95 CI:1,086-6,260); ALT deki bir birim artışın ODDS oranı 1,026 (%95 CI:1,002-1051) kat mortaliteyi arttırmaktadır. IMV desteği alanların ODDS oranı 28,504 (%95 CI:5,566-145,97) kat arttırdığı görülmüştür. Modelde kalan CRP anlamlı olmamakla birlikte ODDS oranı 1,007 (%95 CI:0,999-1,014) olarak saptanmıştır.

Modelde kalan değişkenlerin mortalite üzerine bağımsız risk faktörleri olduğu görülmektedir (*p<0,05, **p<0,01) (Tablo 15).

Tablo 15: Mortalite Üzerine Etkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Sonuçları

		p	ODDS	95% C.I.ODDS	
				Lower	Upper
	Cinsiyet (K)	0,044*	4,925	1,043	23,261
	AKI durumu (AKI)	0,050*	4,305	1,001	18,520
	YB. Yatış Süresi	0,010*	0,910	0,846	0,978
	WBC	0,030*	1,000	1,000	1,000
	CRP	0,077	1,007	0,999	1,014
	Laktat	0,044*	2,484	1,086	6,260
	ALT	0,034*	1,026	1,002	1,051
	IMV (+)	0,000**	28,504	5,566	145,978

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

5. TARTIŞMA

Çalışmada Covid-19 tanısı ile covid kohort yoğun bakım ünitesinde tedavi edilip renal hasar gelişmiş hastaların verilerini retrospektif olarak değerlendirdik. Mekanik ventilasyon uygulanması AKI gelişiminde ve mortalitede en belirgin risk faktörüdür.

KDIGO 2012 yılında yayınlanan rehberine göre kadın cinsiyetin AKI gelişiminde yüksek risk taşıdığı, erkeklerin HIV, Malarya, Leptospiroz ve diğer toplumdan edinilen hastalıklarda yüksek AKI riski taşıdığı bildirilmiştir [109]. Oysa yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19 hastalarında ileri yaş ve erkek cinsiyetin mortalite riskinin arttırdığı görülmektedir [73],[11]. İtalya’da 1591 hasta taranarak yapılan bir çalışmada hastaların %82’sinin erkek ve yaş ortalamalarının 63 olduğu bildirilmiş olup [7]; Çin’de toplam 814 hasta ile yapılan üç farklı çalışmada erkek hasta popülasyonu yaklaşık %54 olarak bulunmuş yaş ortalaması 56,3 olarak bildirilmiştir [7][19][127]. Çin’de yapılan bir çalışmada COVID nedeniyle hastane yatışı yapılan hastaların %5.1’inde AKI geliştiği, bu hasta popülasyonun yaş ortalamasının 73 ve %72.3’ünün erkek cinsiyette olduğu gösterilmiştir [33]. 287 hasta ile yapılan bir çalışmada AKI gelişen hastaların Non-AKI hastalarla kıyaslandığında çoğunluğunun erkek cinsiyette olduğu ve daha yaşlı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [128]. Çalışmamızda yoğun bakımda yatmış olan hastalarda ortalama yaş literatüre benzer olarak 64, erkek cinsiyet %74 olarak bulunmuştur. KDIGO kriterlerine göre kadın cinsiyet AKI gelişiminde risk oluştururken çalışmamızda AKI gelişen erkek hastaların %96’sına diyaliz uygulanmış olup bu hastaların da yaklaşık %86’sı takiplerinde eksitus oldu. Dolayısıyla erkek cinsiyetinin AKI oluşumunda risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.

Obezite, ileri yaş ve erkek cinsiyette olduğu gibi COVID hastalarında hastane yatış sürecini uzatmakta, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresini arttırmakta sonuç olarak mortaliteyi diğer faktörlerden bağımsız olarak yükseltmektedir [129]. Başka bir çalışmada obezite mortalite ve entübasyon riskini istatistiksel olarak anlamlı arttırırken, akut böbrek hasarı ile ilişkisi gösterilememiştir [130]. New York’ta yapılan çalışmada obezitenin renal fonksiyon kaybı yaratarak akut böbrek hasarı ya da akut/kronik böbrek yetmezliği yarattığı gösterilmiştir [131]. Obezite globalleşen ve tüketimin kontrolsüz şekilde arttığı dünyada ciddi bir halk sağlığı problemi olup

metabolik sendromun en önemli nedenidir. Çalışmamızda yoğun bakıma yatan hastalarımızın vücut kitle indeksi %26,2 ile normalin üzerinde bulunmasına rağmen mortalite ve AKI için riski arttırmadığı görüldü.

Çin’de yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yatış sürelerinin 10,8 gün olduğu bildirilmiştir [2]. İtalya’da 1591 hasta ile yapılan araştırmada ortalama yoğun bakım yatış süresinin 9 gün olduğu, eksitus olan hastaların YBÜ yatış süresinin ise ortalama 7 gün olduğu bildirilmiştir [7]. Çin’de yapılan bir diğer çalışmada 65 yaş üstü hastalarda gelişen AKI’nin hastane yatış sürecindeki mortaliteyle direk ilişkili olduğu gösterilmiştir [132]. Çalışmamızda hastanede toplam yatış süresi ortalama 12 gün olup yoğun bakım süresi literatüre benzer olarak yaklaşık 8 gün olarak tespit edildi.

Geçmiş yayınlar tarandığında yoğun bakım ihtiyacı duyan hastalarda en az bir tane komorbidite olduğu, kardiyovasküler hastalığa sahip olanların şiddetli covid-19 riski taşıdığı ve prognozlarının kötü olduğu görülmekte olup 46,248 covid-19 hastası ile yapılan bir meta-analizde en sık komorbiditelerin hipertansiyon (%17), diyabetes mellitus (%8) ve kardiyovasküler hastalık (%5) olduğu, ayrıca kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyonun ağır hastalık seyriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [8]. Amerika menşeli bir araştırmada obezitenin de risk faktörleri arasında olduğu ve HT’dan sonra hastaların %41.7’sinde gözlenerek ikinci sırada geldiği gösterilmiştir [30].

Yirmi çalışmanın dahil edildiği meta-analizde AKI’ye en sık eşlik eden komorbiditelerin hipertansiyon (%33) ve diyabetes mellitus (%17) olduğu bildirilmiştir [133]. Richardson ve ark. [30] 5700 hasta ile yaptığı çalışmada akut böbrek hasarı gelişen hastalarda en sık eşlik eden komorbiditenin DM olduğu ve covid pnömoni nedeniyle YBÜ’de takip edilen hastalarda serum kreatinin ve serum üre değerleri ile yakın böbrek fonksiyonu takibi yapılması gerektiği bildirilmiştir. Diyabetes mellitusun tek başına mortaliteyi arttırmadığı ancak ilk başvuruda AKI mevcudiyeti olan hastalarda komorbidite olarak DM’un olması mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir [134]. Hipertansiyon ve pnömoni ilişkisini ortaya koymak için Birleşik Krallık Biobank hasta verileri kullanılarak 107.310 hipertansiyon hastasıyla yapılan çalışmada hastaların %3’ünde pnömoni geliştiği ve HT’nun solunum yolu hastalıkları için yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve BMI’den bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [135]. COVID-19 ve AKI üzerine yayınlanan konsensusa baktığımızda

HT'nun COVID-19'a bağı AKI gelişiminde ve mevcut olan hastalığın kötüleşmesinde risk faktörü olduğu görülmektedir [136]. Ancak Chan ve ark.'nın yaptığı çalışmada AKI gelişiminde veya ilerlemesinde Hipertansiyon ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir [137]. Harvard Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada Sars-CoV-2 enfeksiyonunun yaşlı insanlarda daha ağır ve fatal seyretmesinin nedeninin hala netlik kazanmadığı ve covid-19 enfeksiyonu açısından bağımsız risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Doku hasarının daha hızlı, immün yanıtın daha zayıf olduğu ve hiperkoagülopatiye bağı mikro-iskemik hadiselerin çoklu organ yetersizliklerine neden olduğu hipotezleri üzerinde durulmuştur [138]. Çalışmamızdaki popülasyon değerlendirildiğinde hastaların 37'sinin ek hastalığı olmadığı, 45'inin 1 ek hastalığı, 38'inin 2 ek hastalığı, 27'sinin 3 ek hastalığı ve 6 hastanın da 4 ve daha fazla ek hastalığı sahip olduğunu gözlemledik. Ek hastalıkların yaş ilerledikçe görüldüğü bilinmektedir. Yaş ortalaması da göz önüne alındığında hastaların %67'si 60 yaş üzeriydi ve bu hastaların ortalama %32'sinde bir veya daha fazla komorbid hastalık mevcuttu. Bir ile üç komorbiditesi olan hastalarda %58-%65, 4 ve üzeri komorbiditesi olanlarda ise %83,3 oranında mortalite tespit ettik.

COVID-19 hastalarında gelişen AKI'de renal replasman tedavisi başlama endikasyonu diğer sebeplerle gelişen AKI ile aynı olup, kritik COVID-19 hastalarında RRT uygulanma sıklığı %31'e kadar çıkmaktadır [2], [139], [140]. Literatürde devam eden çalışmalar dahil pek çok yayın mevcut olup hala diyalize erken ya da geç başlamanın faydasını gösteren net sonuçlar bulunmamaktadır [113]. COVID-19 ve AKI birlikteliği olan hastalarda RRT uygulamasına erken başlamanın hastalarda yeterli organ desteği sağladığı ve hastalığın ciddiyetindeki kötüye gidişi önlediği bildirilmiştir [141]. Ancak yapılan meta-analizlerde kritik hastalara acil diyaliz endikasyonu dışındaki durumlarda RRT uygulamasının mortalite ve renal fonksiyon iyileşmesinde düzelme sağlamadığı bildirilmiştir [142]–[144]. Çalışmamızda KDIGO Kriterlerine göre acil diyaliz endikasyonu şartları oluştuğunda RRT uyguladık. Hastalarımızın %32'sinde evre 1,2,3 AKI tespit edilmiş olup bu hastaların yaklaşık %11'i taburcu edildi. AKI gelişen hastaların yarısına diyaliz uygulanmış olup bunların da %85'i eksitus oldu.

Çok merkezli 5449 hasta ile yapılan çalışmada hastalarda AKI gelişim zamanı ile entübasyon ve/veya mekanik ventilasyon zamanlarının yakın olduğu, ventilatör

desteği alan hastalarda AKI sıklığı %89,7 iken evre 2-3 AKI sıklığı %65,5 olmasına rağmen, ventilatöre bağlı olmayanlarda sırasıyla %21,7 ve %6,7 bildirilmiştir. Ayrıca çalışma süresince RRT uygulanan hastaların tamamına yakınına entübasyon ve mekanik ventilatör desteği uygulanmıştır. Yazarlar tüm bu sonuçları birlikte değerlendirerek özellikle ciddi olgularda AKI gelişiminin solunum yetmezliği ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir [145]. Çalışmamızda AKI gelişen hastalarımızın yaklaşık %88'ine entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği uygulandı. AKI ile solunum yetmezliği tablosunun eşzamanlı olması gelişen sistemik kollaps, COVID-19'a bağlı protrombotik olaylar ve sitokin fırtınası sonucu dolaşıma çıkan mediyatörlerin birlikte hasar yaratması sonucunda olduğunu düşünüyoruz.

Hidroksiklorokin AKI gelişmiş hastalarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilen bir ajan olup ilaca bağlı QT uzaması yapabildiği, ayrıca AKI'ye sekonder gözlenen elektrolit imbalansının yarattığı kardiyak aritmi riskini arttırdığı bildirilmiştir [146]. Gündoğan ve ark.'nın yaptığı COVID cohort çalışmada AKI gelişen ve antiviral olarak Oseltamivir kullanılan hastalarda AKI'nin Oseltamivir ilişkili olabileceği bildirilmiştir [147]. Taher ve ark.'nın yaptığı çalışmada COVID pandemisi süresince uygulanan Oseltamivir tedavisinin AKI gelişimi ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir [148]. Lopinavir/Ritonavir(Lo-Ri)'in WHO tarafından yayınlanan farmakovijilans çalışmasında HIV hastalarında kullanımında AKI ile ilişkisi gösterilmiş olup benzer ilaç-böbrek hasarı ilişkisi COVID pandemisinde de gösterilmiştir [149], [150]. Favipravir'in böbrek fonksiyonlarını azalttığı ve tedavi düzenlemeleri sırasında bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir [151]. Tayland'da yapılan bir diğer çalışmada Favipravir uygulanan hastada gelişen AKI'nin Favipravir ile eş zamanlı verilen Tacrolimus'un yüksek serum düzeylerinin neden olduğu, ancak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir [152]. Uluslararası nefroloji topluluğunun bildirisinde COVID-19 için Favipravir kullanımının klinik araştırmaları Faz-2 çalışmasında olup halen dozaj, yan etki ve organ sistemleri ile ilgili etkileşimlerinin net olmadığı belirtilmiştir[153]. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) çalışma grubu tarafından yayınlanan COVID ilişkili AKI konsensus rehberine göre COVID-19 tanısı almış ve AKI gelişmiş hastalarda artmış vazopressör ihtiyacı olduğu ancak hastaların hastane yatış sürecinde kullandıkları vazopressörlerin de AKI riskini arttırdığı bildirilmiştir [136]. Guan ve

ark.'nın [2] 1099 hasta ile yaptığı çalışmada antibiyotik kullanım oranının alt grup belirtmeden yaklaşık %58 olduğu bildirmişlerdir. Çin'de 701 hasta ile yapılan çalışmada COVID-19 hastalarının % 71'inde hastane başvurularının ilk gününde antibiyotik kullanımına başlandığını ancak yapılan analizde kullanılan glukokortikoid ve antiviral ajanların AKI gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı parametreler olduğu bildirilmiştir [33]. AKI böbreklerde beklenmedik fonksiyon kaybıyla seyreden, yüksek morbidite ve mortalite ilişkili olan bir sendrom olduğu bilinmektedir. AKI gelişimini gösteren histopatolojik veriler yetersiz olsa da genel kanı böbrek hasarının multifaktörlü bir mekanizması olduğu yönünde. SARS-CoV-2 için spesifik bir tedavi bulunmamakla birlikte etken için çok fazla ilaç çalışması yapılmakta olup henüz sonuca yakın bir COVID-19 tedavi modalitesi mevcut değildir. Sağlık Bakanlığının oluşturduğu COVID-19 bilim kurulunun önerisi olan tedavi protokolü tüm Türkiye'de uygulandığı gibi kliniğimizde de uygulandı.

New York'ta 4610 hasta ile yapılan çalışmada COVID-19 olan ve AKI gelişen hastalarda AKI gelişmeyen gruba göre CRP değerlerinin anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir [154]. 287 hasta ile yapılan çalışmada yazarlar artmış CRP ve Prokalsitonin düzeyinin AKI riskini arttırdığını bildirmişlerdir [128]. Wang ve ark.'nın [6] COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada hastalığın ilerlediği ve klinik durumun kötüleştiği durumda üre, kreatinin ve d-dimer değerlerinin ölüm öncesi eş zamanlı yükseldiği ve hayatını kaybeden hasta grubunda d-dimer düzeyinin anlamlı yüksek bulunduğu bildirilmiştir. AKI gelişmiş COVID-19 hastalarında Ferritin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup aynı çalışmada hastaların laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri AKI gelişen hasta grubunda anlamlı yüksek sonuçlanmıştır [154].

Çalışmamızda PRC yükselmesi, mekanik ventilasyon (IMV) uygulanması, LO-RI ve AB kullanımı bağımsız olarak AKI gelişiminde risk faktörü olarak tespit edildi. Kadın cinsiyet, AKI varlığı, yatış süresinin uzaması, WBC, Laktat, ALT artışı ve IMV uygulanması mortaliteyi arttırdığı gösterildi. Erkek cinsiyet AKI gelişimi ve diyaliz ihtiyacında risk oluştururken, kadın cinsiyetin mortalitede bağımsız risk faktörü olması dikkat çekiciydi. Özellikle mekanik ventilasyon uygulamasının hastalarda hem AKI gelişimi hem de mortaliteye sırasıyla 11 ve 28 kat etkisi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak Covid-19 nedeni ile yoğun bakımda takip edilmekte olan hastalarda Prokalsitonin artışı, LO-RI ve AB kullanımının akut böbrek hasarı oluşumunda risk oluşturduğu, mekanik ventilasyon uygulanmasının ise hem AKI hem mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit ettik.



6. SONUÇ

Çalışmada Covid-19 tanısı ile covid kohort yoğun bakım ünitesinde tedavi edilip renal hasar gelişmiş hastaların verilerini retrospektif olarak değerlendirdik. Mekanik ventilasyon uygulanması AKI gelişiminde ve mortalitede en belirgin risk faktörüdür.

Yaş ortalaması göz önüne alındığında literatürle uyumlu olarak hastaların %67'si 60 yaş üzeriydi.

AKI gelişiminde erkek cinsiyetin risk faktörü olduğunu tespit ettik.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda vücut kitle indeksi normalin üzerinde olsa da bu durumun AKI gelişimi ve mortalite için riski arttırmadığını tespit ettik.

Çalışmamızda hastanede toplam yatış süresi ortalama 12 gün olup yoğun bakım süresi literatüre benzer olarak yaklaşık 8 gün olarak tespit edildi.

Bu hastaların ortalama %32'sinde bir veya daha fazla komorbid hastalık mevcuttu. Bir ile üç komorbiditesi olan hastalarda %58-%65, 4 ve üzeri komorbiditesi olanlarda ise %83,3 oranında mortalite tespit ettik.

Hastalarımızın %32'sinde evre 1,2,3 AKI tespit edilmiş olup bu hastaların yaklaşık %11'i taburcu edildi. AKI gelişen hastaların yarısına diyaliz uygulanmış olup bunların da %85'i eksitus oldu.

Covid-19 nedeni ile yoğun bakımda takip edilmekte olan hastalarda Prokalsitonin artışı, LO-RI, Oseltamivir ve AB kullanımının akut böbrek hasarı oluşumunda risk oluşturduğu, mekanik ventilasyon uygulanmasının ise hem AKI hem mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit ettik.

7. KAYNAKLAR

- [1] D. Wang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [2] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- [3] W. H. Organization, “Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it,” *World Health Organization*. p. 1, 2020, [Online]. Available: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- [4] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [5] R. R. Chivukula, J. H. Maley, D. M. Dudzinski, K. Hibbert, and C. C. Hardin, “Evidence-Based Management of the Critically Ill Adult With SARS-CoV-2 Infection,” *J. Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 1, pp. 18–41, Jan. 2021, doi: 10.1177/0885066620969132.
- [6] J. Zhang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 11, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [7] G. Grasselli *et al.*, “Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 16, pp. 1574–1581, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- [8] Y. Hu *et al.*, “Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis,” *J. Clin. Virol.*, vol. 127, no. March, p. 104371, 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
- [9] Y. Tang, Y. Wu, F. Zhu, X. Yang, C. Huang, and G. Hou, “Tracheostomy in 80 COVID-19 Patients : A Multicenter , Retrospective , Observational Study,” vol. 7, no. December, pp. 1–8, 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.615845.
- [10] I. Gagliardi, G. Patella, A. Michael, R. Serra, M. Provenzano, and M. Andreucci, “COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice,” *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 8, p. 2506, 2020, doi: 10.3390/jcm9082506.
- [11] N. Zhong and Z. Liu, “Clinical Characteristics of 2019 Coronavirus Pneumonia,” no. 518061, 2020, [Online]. Available:

<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/10/2020.03.07.20032573.full.pdf>.

- [12] P. Sun, X. Lu, C. Xu, W. Sun, and B. Pan, “Understanding of COVID-19 based on current evidence,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 6, pp. 548–551, 2020, doi: 10.1002/jmv.25722.
- [13] N. Zhu *et al.*, “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001017.
- [14] WHO, “WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard,” *Who*. 2020, [Online]. Available: https://covid19.who.int/%0Ahttps://covid19.who.int/region/wpro/country/cn%0Ahttps://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwztL2BRATEiwAvnALcpJvfJoB2ZO9AW4cscOjOPpuNNisqVVlTkpdsIGJOuXSfkrhbLCafxoCjB0QAvD_BwE%0Ahttps://covid19.who.int/region/amro/country/br.
- [15] I. Chakraborty and P. Maity, “COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention,” *Sci. Total Environ.*, vol. 728, p. 138882, 2020, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138882.
- [16] K. H. G. Müdürlüğü, “İSTATİSTİK, Analiz Ve Raporlama Daire Başkanlığı.” 2020, [Online]. Available: <https://rapor.saglik.gov.tr/istatistik/rapor/>.
- [17] M. Türken and Ş. Köse, “COVID-19 Transmission and Prevention,” *J. Tepecik Educ. Res. Hosp.*, vol. 30, pp. 36–42, 2020, doi: 10.5222/terh.2020.02693.
- [18] H. Zhang *et al.*, “Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process,” *Gut*, vol. 69, no. 6, pp. 1010–1018, 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
- [19] L. Z. Nanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan Wei 1 , Jia'an Xia 1 , Ting Yu 1 , Xinxin Zhang 7 , “Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A DescriptNanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, 2020.
- [20] G. Varghese, R. John, A. Manesh, R. Karthik, and O. Abraham, “Clinical management of COVID-19,” *Indian Journal of Medical Research*, vol. 151, no. 5. pp. 401–410, 2020, doi: 10.4103/ijmr.IJMR_957_20.
- [21] D. Kumar, “Corona Virus: A Review of COVID-19,” *Eurasian J. Med. Oncol.*, vol. 4, no. 2, pp. 8–25, 2020, doi: 10.14744/ejmo.2020.51418.

- [22] H. E. Alicılar and M. Çöl, *COVID-19'dan Korunmada Etkili Yaklaşımlar*. 2020.
- [23] F. Qi, S. Qian, S. Zhang, and Z. Zhang, "Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 526, no. 1, pp. 135–140, 2020, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
- [24] J. D. Lantos, "Ethical Problems in Decision Making in the Neonatal ICU," *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 19, pp. 1851–1860, 2018, doi: 10.1056/nejmra1801063.
- [25] P. Dashraath *et al.*, "Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 222, no. 6, pp. 521–531, 2020, doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
- [26] Q. Li *et al.*, "Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001316.
- [27] S. A. Lauer *et al.*, "The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application," *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, no. 9, pp. 577–582, 2020, doi: 10.7326/M20-0504.
- [28] M. Van Beusekom, "Studies profile lung changes in asymptomatic COVID-19, viral loads in patient samples," *Cidrap '20*. p. 3, 2020, [Online]. Available: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/02/studies-profile-lung-changes-asymptomatic-covid-19-viral-loads-patient>.
- [29] J. Tara, "Iceland lab testing suggests 50% of coronavirus cases are asymptomatic - CNN," *Cnn.* 2020, [Online]. Available: <https://edition.cnn.com/2020/04/01/europe/iceland-testing-coronavirus-intl/index.html>.
- [30] S. Richardson *et al.*, "Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- [31] G. Onder, G. Rezza, and S. Brusaferro, "Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 18, pp. 1775–1776, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- [32] J. S. Tregoning and J. Schwarze, "Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 74–98, 2010, doi: 10.1128/CMR.00032-09.
- [33] Y. Cheng *et al.*, "Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19," *Kidney Int.*, vol. 97, no. 5, pp. 829–838, 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

- [34] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [35] Z. Li *et al.*, “Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients,” *SSRN Electron. J.*, pp. 1–25, 2020, doi: 10.2139/ssrn.3559601.
- [36] P. Hansrivijit *et al.*, “Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis,” *J. Investig. Med.*, vol. 68, no. 7, pp. 1261–1270, 2020, doi: 10.1136/jim-2020-001407.
- [37] L. Wang *et al.*, “Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 51, no. 5, pp. 343–348, 2020, doi: 10.1159/000507471.
- [38] J. Zhang *et al.*, “Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 7, pp. 793–802, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9.
- [39] R. Rhode, “2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update: Uncoating the Virus,” *American Society for Microbiology*. 2020.
- [40] M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krüger, M. Müller, C. Drosten, and S. Pöhlmann, “The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells,” *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.01.31.929042.
- [41] M. Hoffmann *et al.*, “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271–280.e8, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [42] H. Su *et al.*, “Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China,” *Kidney Int.*, vol. 98, no. 1, pp. 219–227, 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
- [43] D. Batlle *et al.*, “Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2020, doi: 10.1681/ASN.2020040419.
- [44] X. Zou, K. Chen, J. Zou, P. Han, J. Hao, and Z. Han, “Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection,” *Front. Med.*, vol. 14, no. 2, pp. 185–192, 2020, doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- [45] E. L. Fosbøl *et al.*, “Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use with COVID-19 Diagnosis and Mortality,” *JAMA*

- *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 324, no. 2, pp. 168–177, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.11301.
- [46] G. Mancia, F. Rea, M. Ludergrani, G. Apolone, and G. Corrao, “Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 25, pp. 2431–2440, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2006923.
- [47] K. Kuppalli and A. L. Rasmussen, “A glimpse into the eye of the COVID-19 cytokine storm,” *EBioMedicine*, vol. 55, pp. 4–5, 2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102789.
- [48] G. Chen *et al.*, “Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019,” *J. Clin. Invest.*, vol. 130, no. 5, pp. 2620–2629, 2020, doi: 10.1172/JCI137244.
- [49] S. Stawicki *et al.*, “The 2019-2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper,” *J. Glob. Infect. Dis.*, vol. 12, no. 2, pp. 47–93, 2020, doi: 10.4103/jgid.jgid_86_20.
- [50] “Coronavirus symptoms: 5 people who tested positive on what it feels like - Vox.” .
- [51] “‘A slow burn’: Coronavirus symptoms often linger before worsening.” .
- [52] S. Garg *et al.*, “Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with,” *Morb. Mortal. Wkly. Report, US Dep. Heal. Hum. Serv. Dis. Control Prev.*, vol. 69, no. 15, pp. 458–464, 2020, [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>.
- [53] R. Ue *et al.*, “INFORMAZIONI PRIVACY PER LA SORVEGLIANZA SANITARIA INTEGRATA COVID-19,” pp. 4–5, 2020.
- [54] “[The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China].,” *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, vol. 41, no. 2, pp. 145–151, Feb. 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- [55] A. B. Docherty *et al.*, “Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study,” *BMJ*, vol. 369, 2020, doi: 10.1136/bmj.m1985.
- [56] S. David, L. Biancone, C. Caserta, B. Bussolati, V. Cambi, and G. Camussi, “Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells,” *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 12, no. 1, pp. 51–56, Jan. 1997, doi: 10.1093/ndt/12.1.51.
- [57] T. Takano, H. Elimam, and A. V Cybulsky, “Complement-mediated cellular injury.”

- Semin. Nephrol.*, vol. 33, no. 6, pp. 586–601, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.009.
- [58] J. R. Lechien *et al.*, “Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study,” *Eur. Arch. oto-rhino-laryngology Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngological Soc. Affil. with Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg.*, vol. 277, no. 8, pp. 2251–2261, Aug. 2020, doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
 - [59] J. Helms *et al.*, “Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 23, pp. 2268–2270, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2008597.
 - [60] G. Spinato *et al.*, “Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection,” *JAMA*, vol. 323, no. 20, pp. 2089–2090, May 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6771.
 - [61] P. Boraschi, “COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia?,” *Academic radiology*, vol. 27, no. 6, p. 900, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.acra.2020.04.010.
 - [62] J. Zhang *et al.*, “Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China,” *Science*, vol. 368, no. 6498, pp. 1481–1486, Jun. 2020, doi: 10.1126/science.abb8001.
 - [63] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, and H. C. Prescott, “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
 - [64] L. Verdoni *et al.*, “An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study,” *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10239, pp. 1771–1778, Jun. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
 - [65] M. Sudhakar and A. K. Jindal, “Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19,” *Indian Pediatr.*, vol. 57, no. 9, p. 868, 2020, doi: 10.1007/s13312-020-1975-7.
 - [66] N. S. Hendren, M. H. Drazner, B. Bozkurt, and L. T. J. Cooper, “Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome,” *Circulation*, vol. 141, no. 23, pp. 1903–1914, Jun. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
 - [67] B. Long, W. J. Brady, A. Koyfman, and M. Gottlieb, “Cardiovascular complications in COVID-19,” *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 38, no. 7, pp. 1504–1507, Jul. 2020, doi:

10.1016/j.ajem.2020.04.048.

- [68] L. Mao *et al.*, “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.,” *JAMA Neurol.*, vol. 77, no. 6, pp. 683–690, Jun. 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [69] F. A. Klok *et al.*, “Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19,” *Thromb. Res.*, vol. 191, pp. 145–147, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [70] M. Levi, J. Thachil, T. Iba, and J. H. Levy, “Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19.,” *Lancet. Haematol.*, vol. 7, no. 6, pp. e438–e440, Jun. 2020, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- [71] S. Middeldorp *et al.*, “Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 8, pp. 1995–2002, Aug. 2020, doi: 10.1111/jth.14888.
- [72] L. C. Myers, S. M. Parodi, G. J. Escobar, and V. X. Liu, “Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California.,” *JAMA*, vol. 323, no. 21, pp. 2195–2198, Jun. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.7202.
- [73] X. Yang *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.*, vol. 8, no. 5, pp. 475–481, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [74] C. Wu *et al.*, “Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, 2020.
- [75] C. D. Russell, J. E. Millar, and J. K. Baillie, “Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 473–475, 2020.
- [76] J. Magagnoli *et al.*, “Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19,” *Med*, 2020.
- [77] C. Salata, A. Calistri, C. Parolin, A. Baritussio, and G. Palù, “Antiviral activity of cationic amphiphilic drugs,” *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 15, no. 5, pp. 483–492, 2017.
- [78] C.-P. Chen *et al.*, “A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19),” *PLoS One*,

- vol. 15, no. 12, p. e0242763, 2020.
- [79] M. Mahévas *et al.*, “Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data,” *Bmj*, vol. 369, 2020.
 - [80] G. Li and E. De Clercq, “Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV),” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 19, no. 3, pp. 149–150, 2020, doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
 - [81] Q. Cai *et al.*, “Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study,” *Engineering*, 2020.
 - [82] Turkey Ministry Of Health, “COVID-19 Rehberi,” *COVID-19 Rehberi*, vol. 19. 2020, [Online]. Available: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
 - [83] A. Zumla, J. F. W. Chan, E. I. Azhar, D. S. C. Hui, and K.-Y. Yuen, “Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 15, no. 5, pp. 327–347, 2016.
 - [84] B. Cao *et al.*, “A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 19, pp. 1787–1799, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001282.
 - [85] B. Dan, “Erişkin hasta tedavisi,” vol. 19, 2020.
 - [86] R. R. Chivukula, J. H. Maley, D. M. Dudzinski, K. Hibbert, and C. C. Hardin, “Evidence-Based Management of the Critically Ill Adult With SARS-CoV-2 Infection,” *J. Intensive Care Med.*, 2020, doi: 10.1177/0885066620969132.
 - [87] J. H. Beigel *et al.*, “Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report,” *N. Engl. J. Med.*, 2020.
 - [88] W. Alhazzani *et al.*, *Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, vol. 46, no. 5. Springer Berlin Heidelberg, 2020.
 - [89] “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2021436.
 - [90] J. A. C. Sterne *et al.*, “Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis,” *Jama*, vol. 324, no. 13, pp. 1330–1341, 2020.
 - [91] C. Benedetti, M. Waldman, G. Zaza, L. V. Riella, and P. Cravedi, “COVID-19 and the Kidneys: An Update,” *Front. Med.*, vol. 7, no. July, pp. 1–13, 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00423.

- [92] G. Cavalli *et al.*, “Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study,” *Lancet Rheumatol.*, 2020.
- [93] J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, and J. B. Cutrell, “Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review,” *Jama*, vol. 323, no. 18, pp. 1824–1836, 2020.
- [94] S. Naicker, C.-W. Yang, S.-J. Hwang, B.-C. Liu, J.-H. Chen, and V. Jha, “The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys,” *Kidney Int.*, vol. 97, no. 5, pp. 824–828, May 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
- [95] S. K. Alzghari and V. S. Acuña, “Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review,” *J. Clin. Virol.*, vol. 127, p. 104380, 2020.
- [96] J. B. Moore and C. H. June, “Cytokine release syndrome in severe COVID-19,” *Science (80-.)*, vol. 368, no. 6490, pp. 473–474, 2020.
- [97] C. Shen *et al.*, “Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma,” *JAMA*, vol. 323, no. 16, pp. 1582–1589, Apr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4783.
- [98] D. Focosi, J. Tang, A. Anderson, and M. Tuccori, “Convalescent plasma therapy for COVID-19: State of the Art,” *Preprints*, 2020.
- [99] A. Casadevall and L. Pirofski, “The convalescent sera option for containing COVID-19,” *J. Clin. Invest.*, vol. 130, no. 4, pp. 1545–1548, 2020.
- [100] N. H. Lameire *et al.*, “Acute kidney injury: an increasing global concern,” *Lancet (London, England)*, vol. 382, no. 9887, pp. 170–179, Jul. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
- [101] R. Murugan and J. A. Kellum, “Acute kidney injury: what’s the prognosis?,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 7, no. 4, pp. 209–217, Apr. 2011, doi: 10.1038/nrneph.2011.13.
- [102] R. Bellomo, J. A. Kellum, and C. Ronco, “Acute kidney injury,” *Lancet*, vol. 380, no. 9843, pp. 756–766, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- [103] A. Farrar, “Acute Kidney Injury,” *Nurs. Clin. North Am.*, vol. 53, no. 4, pp. 499–510, 2018, doi: 10.1016/j.cnur.2018.07.001.
- [104] D. P. Basile, M. D. Anderson, and T. A. Sutton, “Pathophysiology of acute kidney injury,” *Compr. Physiol.*, vol. 2, no. 2, pp. 1303–1353, Apr. 2012, doi: 10.1002/cphy.c110041.
- [105] P. Kam, T. Li, E. A. Burdmann, and R. L. Mehta, “Jnt 1,” *Arab J Nephrol. Transplant.*, vol. 6, no. 2, pp. 75–81, 2013.
- [106] S. R. Gonzalez, A. L. Cortês, R. C. da Silva, J. Lowe, M. C. Prieto, and L. da Silva

- Lara, "Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies," *Pharmacol. Ther.*, vol. 200, pp. 1–12, 2019, doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001.
- [107] S. G. Marketos, A. G. Eftychiadis, and A. Diamandopoulos, "Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers," *J. R. Soc. Med.*, vol. 86, no. 5, pp. 290–293, 1993.
- [108] J. A. Lopes and S. Jorge, "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review," *Clin. Kidney J.*, vol. 6, no. 1, pp. 8–14, 2013, doi: 10.1093/ckj/sfs160.
- [109] J. A. Kellum *et al.*, "Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury," *Kidney Int. Suppl.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–138, 2012, doi: 10.1038/kisup.2012.1.
- [110] Y. H. Chou, T. S. Chu, and S. L. Lin, "Role of renin-angiotensin system in acute kidney injury-chronic kidney disease transition," *Nephrology*, vol. 23, pp. 121–125, 2018, doi: 10.1111/nep.13467.
- [111] M. Rahman, F. Shad, and M. C. Smith, "Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management.," *Am. Fam. Physician*, vol. 86, no. 7, pp. 631–639, Oct. 2012.
- [112] R. K. Martin, "Acute kidney injury: advances in definition, pathophysiology, and diagnosis.," *AACN Adv. Crit. Care*, vol. 21, no. 4, pp. 350–356, 2010, doi: 10.1097/NCI.0b013e3181f9574b.
- [113] M. Hassanein *et al.*, "COVID-19 and the kidney.," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 87, no. 10, pp. 619–631, Oct. 2020, doi: 10.3949/ccjm.87a.20072.
- [114] D. F. Gaieski and M. E. Mikkelsen, "Evaluation of and initial approach to the adult patient with undifferentiated hypotension and shock," *UpToDate*. pp. 1–57, 2020, [Online]. Available: <https://www.uptodate-com.ezproxy.utas.edu.au/contents/evaluation-of-and-initial-approach-to-the-adult-patient-with-undifferentiated-hypotension-and-shock>.
- [115] P. A. McCullough *et al.*, "Contrast-Induced Acute Kidney Injury.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 68, no. 13, pp. 1465–1473, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.099.
- [116] P. Aspelin, P. Aubry, S.-G. Fransson, R. Strasser, R. Willenbrock, and K. J. Berg, "Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 6, pp. 491–499, Feb. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa021833.
- [117] R. Solomon, "The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients.," *Kidney Int.*, vol. 68, no. 5, pp. 2256–2263, Nov. 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00684.x.

- [118] P. A. McCullough, M. E. Bertrand, J. A. Brinker, and F. Stacul, "A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 4, pp. 692–699, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.073.
- [119] R. Bellomo, J. A. Kellum, and C. Ronco, "Acute kidney injury.," *Lancet (London, England)*, vol. 380, no. 9843, pp. 756–766, Aug. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- [120] Y. Koza, "Acute kidney injury: Current concepts and new insights," *J. Inj. Violence Res.*, vol. 8, no. 1, pp. 58–62, 2014, doi: 10.5249/jivr.v8i1.610.
- [121] S. M. Bagshaw *et al.*, "Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury.," *J. Crit. Care*, vol. 24, no. 1, pp. 129–140, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.jcrc.2007.12.017.
- [122] S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, R. T. N. Gibney, and C. Ronco, "A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients.," *Crit. Care*, vol. 13, no. 6, p. 317, 2009, doi: 10.1186/cc8037.
- [123] M. Edward D Siew, MD, MSCIThomas A Golper, "Dialysis-related factors that may influence recovery of renal function in acute kidney injury (acute renal failure) - UpToDate." 2019, [Online]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/dialysis-related-factors-that-may-influence-recovery-of-renal-function-in-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?search=acute kidney injury&topicRef=7225&source=see_link#H1751615555](https://www.uptodate.com/contents/dialysis-related-factors-that-may-influence-recovery-of-renal-function-in-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?search=acute%20kidney%20injury&topicRef=7225&source=see_link#H1751615555).
- [124] S. Negi, D. Koreeda, and T. Shigematsu, "Continuous renal replacement therapy in acute kidney injury," *Japanese Journal of Nephrology*, vol. 55, no. 4, pp. 529–533, 2013, doi: 10.1056/nejmct1206045.
- [125] T. Guidelines, "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines," vol. 2019, 2019.
- [126] B. Dan, "(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)," vol. 19, 2020.
- [127] J. Zhang *et al.*, "Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 26, no. 6, pp. 767–772, 2020, doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
- [128] G. Xiao *et al.*, "Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A single-center retrospective observational study," pp. 1–28, 2020, doi: 10.1101/2020.04.06.20055194.
- [129] L. Palaiodimos, D. G. Kokkinidis, W. Li, D. Karamanis, and J. Ognibene, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information

in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

- [130] M. Nakeshbandi *et al.*, “The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study,” *Int. J. Obes.*, vol. 44, no. 9, pp. 1832–1837, 2020, doi: 10.1038/s41366-020-0648-x.
- [131] V. R. Mani, A. Kalabin, S. C. Valdivieso, M. Murray-Ramcharan, and B. Donaldson, “New York inner city hospital COVID-19 experience and current data: Retrospective analysis at the epicenter of the American coronavirus outbreak,” *Journal of Medical Internet Research*, vol. 22, no. 9. 2020, doi: 10.2196/20548.
- [132] Y. Cheng *et al.*, “Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients,” 2020, doi: 10.1101/2020.02.18.20023242.
- [133] S. Y. Robbins-Juarez *et al.*, “Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Kidney Int. Reports*, vol. 5, no. 8, pp. 1149–1160, 2020, doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.013.
- [134] S. Chand *et al.*, “COVID-19-Associated Critical Illness—Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center,” *J. Intensive Care Med.*, vol. 35, no. 10, pp. 963–970, 2020, doi: 10.1177/0885066620946692.
- [135] S. M. Zekavat *et al.*, “Influence of blood pressure on pneumonia risk: Epidemiological association and Mendelian randomisation in the UK Biobank,” *medRxiv*, p. 2020.04.19.20071936, Jan. 2020, doi: 10.1101/2020.04.19.20071936.
- [136] M. K. Nadim *et al.*, “COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup,” *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 16, no. December, 2020, doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.
- [137] L. Chan *et al.*, “AKI in Hospitalized Patients with COVID-19,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, p. ASN.2020050615, 2020, doi: 10.1681/asn.2020050615.
- [138] Amber L. Mueller, Maeve S. McNamara, and David A. Sinclair, “Why does COVID-19 disproportionately affect older people?,” *Aging (Albany. NY).*, vol. 12, no. 10, pp. 9959–9981, 2020.
- [139] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [140] N. Chen *et al.*, “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *Lancet (London,*

- England), vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [141] C. Ronco, T. Reis, and F. Husain-Syed, “Management of acute kidney injury in patients with COVID-19,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, no. 7, pp. 738–742, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
 - [142] S. D. Barbar *et al.*, “Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 15, pp. 1431–1442, Oct. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1803213.
 - [143] S. Gaudry *et al.*, “Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 2, pp. 122–133, May 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
 - [144] A. Zarbock *et al.*, “Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 315, no. 20, pp. 2190–2199, May 2016, doi: 10.1001/jama.2016.5828.
 - [145] J. S. Hirsch *et al.*, “Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19,” *Kidney Int.*, vol. 98, no. 1, pp. 209–218, 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
 - [146] M. E. Sise, M. V. Baggett, J.-A. O. Shepard, J. S. Stevens, and E. P. Rhee, “Case 17-2020: A 68-Year-Old Man with Covid-19 and Acute Kidney Injury,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 22, pp. 2147–2156, 2020, doi: 10.1056/nejmcpc2002418.
 - [147] K. Gündoğan, Ş. Temel, B. B. Ketencioğlu, B. Rabah, N. Tutar, and M. Sungur, “Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected critically ill patients,” *Turkish J. Nephrol.*, vol. 29, no. 3, pp. 185–189, 2020, doi: 10.5152/turkjnephrol.2020.4448.
 - [148] A. Taher, A. A. Alalwan, N. Naser, O. Alsegaï, and A. Alaradi, “Acute Kidney Injury in COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Experience in Bahrain,” *Cureus*, vol. 12, no. February, pp. 1–14, 2020, doi: 10.7759/cureus.9693.
 - [149] Y. Binois *et al.*, “Acute Kidney Injury Associated With Lopinavir/Ritonavir Combined Therapy in Patients With COVID-19,” *Kidney Int. Reports*, vol. 5, no. 10, pp. 1787–1790, 2020, doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.035.
 - [150] M. Lindquist, “Use of triage strategies in the WHO signal-detection process,” *Drug Saf.*, vol. 30, no. 7, pp. 635–637, 2007, doi: 10.2165/00002018-200730070-00014.
 - [151] B. B. Gowen *et al.*, “Alterations in favipiravir (T-705) pharmacokinetics and biodistribution in a hamster model of viral hemorrhagic fever,” *Antiviral Res.*, vol. 121, pp. 132–137, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.antiviral.2015.07.003.
 - [152] T. Thammathiwat *et al.*, “A case of successful treatment of severe COVID-19

- pneumonia with favipiravir and tocilizumab in post-kidney transplant recipient,” *Transpl. Infect. Dis.*, pp. e13388–e13388, Jun. 2020, doi: 10.1111/tid.13388.
- [153] H. Izzedine, K. D. Jhaveri, and M. A. Perazella, “COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease,” *Kidney Int.*, vol. 97, no. 6, pp. 1297–1298, 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.03.015.
- [154] M. Fisher *et al.*, “AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 31, no. 9, pp. 2145–2157, Sep. 2020, doi: 10.1681/ASN.2020040509.

