



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**COVID-19 ARDS OLGULARINDA ERKEN DÖNEMDE AKI
GELİŞİMİ MORTALİTEYİ ARTTIRIR MI?**

Dr. Fatma Çıtak Karacaer

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**COVID-19 ARDS OLGULARINDA ERKEN DÖNEMDE AKI
GELİŞİMİ MORTALİTEYİ ARTTIRIR MI?**

Dr. Fatma Çıtak Karacaer

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülsüm Oya Hergünel
Yardımcı Tez Danışmanı: Yan Dal Uzm. Dr. Rabia Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜRLER

Öncelikle, tüm uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden sıklıkla yararlandığım, bilgi birikimleri yol göstericilikleri ile anestezi uzmanı olmam yolunda her türlü çabayı gösteren, kendi zamanlarından esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Gülsüm Oya Hergünel ve Doç. Dr. Zafer Çukurova'ya;

Bütün yoğunluğuna rağmen gece gündüz demeden her türlü soruma cevap veren, bu yöndeki tecrübeleri ile her an destek olan yardımcı tez danışmanım Yan Dal Uzm. Dr. Rabia Yılmaz'a;

Kritik noktalardaki müdahaleleri ile yol gösteren, engin tecrübelerini her daim aktaran ve bana farklı bir perspektif kazandıran Uzm. Dr. Nalan Saygı Emir'e;

Mentörlüğüyle Doç. Dr. Yasemin Tekdöş Şeker'e, veri analizleri konusundaki önemli katkısı ile Yan Dal Uzm. Dr. Sinan Aşar'a, sistematik düşünmeme katkıda bulunan Yan Dal Uzm. Dr. Murat Doğan, başım sıkıştığında yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Deniz Özel Bilgi'ye ve asistanlığım süresince mesleki bilgi ve birikimlerini her daim aktaran kliniğimizin tüm uzmanlarına;

Birlik ve beraberlik içinde keyifle çalıştığım, emekleri ile değer katan sevgili asistan doktor arkadaşlarıma;

Sonsuz sevgi ve desteğini her an hissettiğim sevgili eşim Yusuf Karacaer'e;

Beni bugünlere getiren anne babama ve en büyük destekçim olan sevgili kardeşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.COVID 19.....	2
2.1.1. ETKEN.....	2
2.1.2. KORONAVİRÜSLERİN YAPISI.....	2
2.1.3. COVID 19 VARYANTLARI.....	3
2.1.3.1.ALFA.....	3
2.1.3.2.BETA.....	3
2.1.3.3.GAMA.....	4
2.1.3.4.DELTA.....	4
2.1.3.5.OMİKRON.....	4
2.2.AKUT BÖBREK HASARI.....	4
2.2.1. TANIM.....	4
2.2.2. PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.2.3. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	7
2.2.4. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ.....	7
2.3.COVID 19 VE AKUT BÖBREK HASARI.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
4. BULGULAR.....	12
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ.....	30
7. KAYNAKÇA.....	31
8. ÖZGEÇMİŞ.....	36

KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

AKI: Akut Böbrek Hasarı (Acute Kidney Injury)

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)

Be: Baz Eksisi

C-ARDS: Covid 19 ilişkili ARDS

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CRP: C-Reaktif Protein

CRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glu: Glukoz

Hgb: Hemoplobin

HT: Hipertansiyon

IHD: Aralıklı Hemodiyaliz

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KDIGO: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı

Lym (%): Lenfosit yüzdesi

MV: Mekanik ventilasyon

Neu: Nötrofil

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

P/F: PaO₂/FiO₂

PIHD: Uzun Süreli Aralıklı Hemodiyaliz

Plt: platelet

RRT: Renal Replasman Tedavisi

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2

sCr: Serum Kreatinin

SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment)

SVO: Serebrovasküler olay

TMPRSS2: Transmembran Serin Proteaz-2

TMP-SMZ: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Tvi: Tidal Volüm İnspiryum

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WBC: Lökosit

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Giriş: Covid 19’da en sık pulmoner bulgular ön planda olsa da çoklu organ disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmamızda; Covid 19’la ilişkili ARDS (C-ARDS) nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan olgularda erken dönemde gelişen akut böbrek hasarı (AKI) ile mortalite ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yoğun bakıma kabulün ilk 5 gün içerisinde AKI gelişiminin yoğun bakım yatış süresine, mekanik ventilatörde kalış süresine etkisi ve sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) gereksinimi değerlendirilmiştir. Ortalama arteriyel basıncın, vazoaaktif ajan kullanımının ve nefrotoksik ajan kullanımının AKI gelişimine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya C-ARDS tanısıyla, Mart 2020 – 10 Şubat 2022 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olan, 18 yaş üstü, YBÜ’ye kabulde böbrek fonksiyonları normal olan olgular dahil edilmiştir. Olgulara ait demografik veriler, klinik özellikler, laboratuvar, solunum mekanikleri ve AKI 1-2-3 event verileri Metavision/QlinICU Clinical Decision Support Software’de Structured Query Language (SQL) sorguları ile elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 353 olgu dahil edilmiş olup bunların 113’ünde AKI gelişmiştir. Erken evrede AKI gelişen olguların mortalite oranı gelişmeyenlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,001). AKI şiddeti arttıkça mortalite oranının artmış olduğu (AKI 1: %37,2, AKI 2: %61,5, AKI 3: %81,25) tespit edilmiştir. İleri yaş, WBC artışı, platelet düşüşü, YBÜ’ye kabulde yüksek APACHE II skorlarının varlığı ve TMP-SMZ kullanımının bağımsız AKI prediktörleri olduğu, YBÜ’ye kabulde yüksek WBC varlığının ve CRRT’nin ise bağımsız mortalite prediktörleri olduğu bulunmuştur.

Sonuç: C-ARDS’ye bağlı erken dönemde gelişen AKI yoğun bakım mortalitesinde artışa sebep olmaktadır. AKI şiddeti arttıkça mortalite de artmaktadır. İleri yaş, yüksek APACHE II skorları, yüksek WBC değerleri, platelet değerlerindeki azalma ve TMP-SMZ kullanımı AKI riskini artırırken CRRT uygulanması mortaliteyi arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid 19 ARDS, AKI, AKI prediktörleri, Yoğun Bakım, Mortalite

ABSTRACT

Introduction: Although pulmonary findings are the most common in Covid 19, it is known to cause multi-organ dysfunction. In this study; it was aimed to examine the relationship between early acute kidney injury (AKI) and mortality in patients who underwent invasive mechanical ventilation due to Covid 19-related ARDS (C-ARDS). The effect of the development of AKI on the length of stay in the intensive care unit, the length of stay in the mechanical ventilator, and the need for continuous renal replacement therapy (CRRT) in the first 5 days of admission to the intensive care unit were evaluated. The effects of mean arterial pressure, use of vasoactive agents and use of nephrotoxic agents on the development of AKI were investigated.

Materials and Methods: Patients with a diagnosis of C-ARDS who were followed up in the intensive care unit between March 2020 and February 10, 2022, over the age of 18, and with normal renal functions at admission to the ICU, were included in the retrospectively designed study. Demographic data, clinical features, laboratory, respiratory mechanics and AKI 1-2-3 event data of the cases were obtained with Structured Query Language (SQL) queries in Metavision/QlinICU Clinical Decision Support Software.

Results: 353 cases were included in the study, and 113 of them developed AKI. The mortality rate of cases with early stage AKI was found to be significantly higher than those without ($p=0.001$). It was determined that the mortality rate increased as the severity of AKI increased (AKI 1: 37.2%, AKI 2: 61.5%, AKI 3: 81.25%). Older age, increased WBC, decreased platelet, presence of high APACHE II scores at admission to ICU and use of TMP-SMZ were found to be independent predictors of AKI, while presence of high WBC at admission to ICU and CRRT were independent predictors of mortality. **Conclusion:** AKI development in the early period due to C-ARDS causes an increase in intensive care mortality. Mortality increases as the severity of AKI increases. While older age, high APACHE II scores, high WBC values, decrease in platelet values and use of TMP-SMZ increase the risk of AKI, the application of CRRT increases mortality.

Keywords: Covid 19 ARDS, AKI, AKI predictors, Intensive Care, Mortality

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün şematik görünümü

Şekil 2: Akış Şeması



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: RIFLE kriterleri

Tablo 2: AKIN kriterleri

Tablo 3: KDIGO kriterleri

Tablo 4: Tanımlayıcı Özelliklerin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 5: AKI Şiddetine Göre Değerlendirmeler

Tablo 6: Komorbiditelerin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 7: AKI Varlığına Göre İlaç Kullanımlarının Değerlendirilmesi

Tablo 8: 1.gün ve 5.gün Laboratuvar Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 9: 1.gün ve 5.gün Laboratuvar Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 10: 1.gün ve 5.gün Hemogram, Arteriyel Kan Gazı, P/F ve OAB Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 11: 1.gün ve 5.gün Mekanik Ventilatör Parametreleri Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Tablo 12: AKI Varlığı Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 13: Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Şubat 2019'da beta-koronavirüs ailesi alt grubuna ait olan ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) şeklinde isimlendirilen yeni tip koronavirüsün sebep olduğu hastalık, Covid 19 olarak tanımlanmıştır (1). Oldukça bulaşıcı olan bu yeni tip koronavirüs karşımıza çok çeşitli klinik tablolar ile çıkabilmekte. Asemptomatik enfeksiyon, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, orta ve/veya ağır solunum yetmezliğine sebep olan ciddi viral pnömoni gibi geniş bir klinik spektrumdan bahsetmek mümkündür (2),(3). Salgının başlangıcından beri, birçok çalışma akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome, ARDS) gibi solunum komplikasyonlarına odaklanmıştır (4). Yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) yatışın başta gelen sebebi ARDS olsa da Covid 19'un pulmoner komplikasyonlar yanı sıra çoklu organ disfonksiyonuna sebep olduğu bilinmektedir (5).

Her ne kadar Covid 19 ile akut böbrek hasarının (AKI) ilişkili olmadığını bildiren yayınlar (6) mevcutsa da her geçen gün Covid 19 hastalarında AKI'nin yaygın olduğuna işaret eden yayınlar artmaktadır (4),(7). İngilterede yapılmış olan bir kohortta (8) hastaneye yatırılan 1248 hastanın 487'sinde (%39) AKI geliştiği ve bunların %51'i evre 1, %13'ü evre 2 ve %36'sı evre 3 olarak bildirilmiştir. Bir incelemede (4) ise hastane yatışı sırasında AKI insidansı %8-17 ortalama %11 olarak rapor edilmiş ve YBÜ hastalarında bu oranın %14 ila %35lere kadar çıktığı bildirilirken, YBÜ hastalarının neredeyse %5'inin renal replasman tedavisine ihtiyaç duyduklarını belirtmektedir.

Biz de çalışmamızda birincil amaç olarak yoğun bakıma kabul edilmiş olan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, Covid 19'a bağlı orta-ağır ARDS (C-ARDS) gelişmiş olan hastaların ilk 5 gün içerisinde AKI gelişme oranı ve AKI gelişimi ile mortalite ilişkisi incelemeyi amaçladık. İkincil sonuçlarda ise AKI gelişiminin yoğun bakım yatış süresine etkisi, mekanik ventilatörde kalış süresine etkisi ve sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) uygulanma oranları, ortalama arteriyel basıncın, vazoaaktif ajan kullanımının ve nefrotoksik ajan kullanımının AKI gelişimine etkisi incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.COVID 19

Günlük hayatımızda etkilerini halen yoğun olarak hissetmekte olduğumuz Covid-19 ilk kez 2019 yılı aralık ayında Çin’de, etkeni belli olmayan atipik pnömonilerin bildirilmesi ve ardından Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından bu pnömonilere yeni bir koronavirüsün neden olduğunu açıklaması ile gündeme gelmiştir. Covid-19’un 11 Mart 2020 tarihi itibari ile dünya genelinde 4000’i aşan sayıda insanın ölümüne sebep olması ile birlikte DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (9). 17 Mart 2022 tarihi itibari ile dünya çapında DSÖ tarafından onaylanmış 470 milyondan fazla vaka bulunmaktadır (10).

2.1.1. ETKEN

Bu yeni tip koronavirüs, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2, SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır(11) ve Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu’nu (severe acute respiratory syndrome, SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu’nu (Middle East respiratory syndrome, MERS) da içeren beta-koronavirüs alt grubuna aittir (12). SARS-CoV-2’nin sebep olduğu hastalık yeni tip koronavirüs 2019 veya Covid-19 olarak isimlendirilmiştir.

Koronavirüs ailesi zarflı ve pleomorfik yapıda, tek iplikli, segmentsiz ve pozitif polariteli RNA virüsleridir. Büyük bir genoma sahip olmaları nedeni ile konak hücreye daha az bağımlıdırlar. RNA’larının pozitif polariteli olması sayesinde genomlarını direkt kalıp olarak kullanarak yapısal ve/veya yapısal olmayan proteinlerini sentezleyebilmektedirler (13).

2.1.2. KORONAVİRÜSLERİN YAPISI

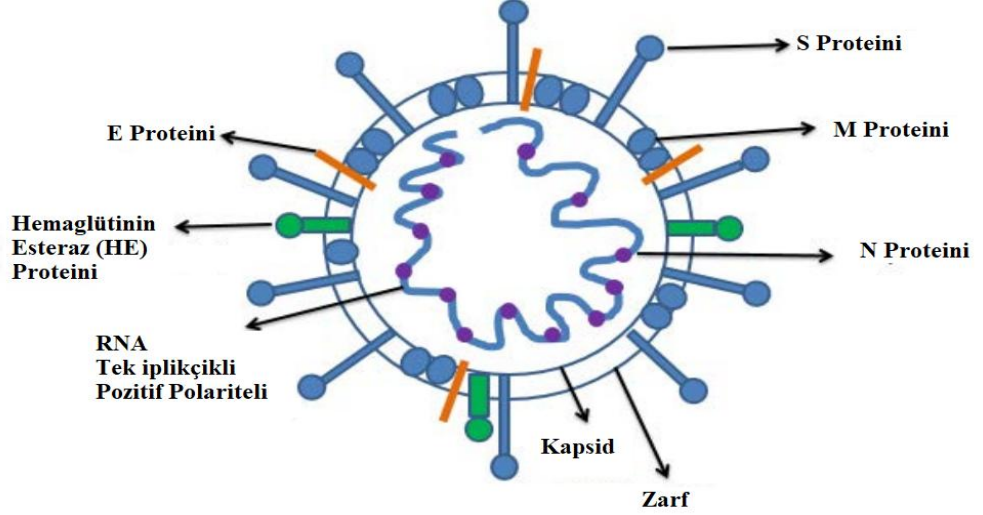
S Proteini: Virüs zarfının üzerinde çıkıntılar şeklinde bulunan ve reseptöre tutunma ve membran birleşmesini sağlayarak konak hücreye girişi sağlar (14).

M ve N Proteini: virüsün oluşumu ve salınımindan sorumludurlar. M Proteini ise virionun şekillenmesinden sorumludur (14).

E Proteini: virüs parçalarının bir araya getirilmesinden, virüs salınımindan sorumlu olup viral patogeneizde yer alır (14).

Hemaglütinin Esteraz Proteini: Viral zarf üzerinde yer alır ve virüsün, sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlar (14). (Şekil 1)

Şekil 1: Koronavirüsün şematik görünümü (14).



Hoffman ve ark. (15) yapmış oldukları bir çalışmada SARS-CoV-2'nin hücreye girebilmesi için ACE-2 ve TMPRSS2'nin (Transmembran Serin Proteaz-2) birlikte eksprese olmaları gerektiğini ve virüsün S Proteininin TMPRSS2'ye bağlanması gerektiğini göstermişlerdir. Hücre içine girmiş olan virüs, aktive olmasının ardından, çoğalmak ve yayılmak için konak hücreye ait olan endojen transkripsiyon faktörlerini kullanır(16).

2.1.3. COVID 19 VARYANTLARI

2.1.3.1.ALFA

Bu varyant ilk kez Birleşik Krallıkta 2020 yılı sonlarında tanımlandı(17). Önceleri sadece bölgesel enfeksiyonlarda bir artış ile ilişkilendirildi. Daha sonra ise birçok ülkede bir başka varyantın ortaya çıkmasına kadar en yaygın varyant haline geldi.

2.1.3.2.BETA

İlk kez 2020 yılı sonlarına doğru Güney Afrika'da tanımlanmış(17) olan bu varyant Alfa varyantından filogenetik olarak farklı ancak ortak birkaç S Protein mutasyonları vardır(18).

2.1.3.3.GAMA

Gama varyantı, Brezilya'dan Japonya'ya gitmiş olan dört gezginde yine 2020 yılı sonlarında Japonya'da tanımlandı(17),(19).

2.1.3.4.DELTA

Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanmış olan bu varyant Omikron varyantının ortaya çıkmasına kadar dünya çapındaki en yaygın varyanttı(17). Delta varyantı kendisinden önce tanımlanmış olan diğer varyantlar içinde en bulaştırıcı olanıydı.

2.1.3.5.OMİKRON

2021 yılı Kasım ayı sonlarında Güney Afrika ve Botsvanada neredeyse eş zamanlı olarak SARS-CoV-2'nin yeni bir varyantı tanımlandı. DSÖ tarafından Omikron olarak isimlendirilen bu varyant yine DSÖ tarafından endişe verici varyant olarak sınıflandırıldı. Bu varyant ile ilgili halen öğrenilecek çok şey olsa da mevcut veriler Delta varyantından çok daha bulaştırıcı olduğunu ve önemli ölçüde bağışıklık yanıtından kaçınma yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir(20).

2.2.AKUT BÖBREK HASARI (AKI)

2.2.1.TANIM

Akut böbrek hasarı (AKI) tanımı giderek akut böbrek yetmezliği (ABY) teriminin yerini almaktadır. ABY geleneksel olarak sıklıkla oligüri ve veya anüri ve şiddetli azotemi ile ortaya çıkan böbrek fonksiyonlarındaki ani azalmaya vurgu yapar. Ancak güncel çalışmalar ile serum kreatinin ve veya idrar çıkışındaki küçük değişiklikler ile kendini gösteren böbrek fonksiyon bozukluklarının bile ciddi morbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(21).

AKI hem yapısal hasarı hem de fonksiyon kaybını kapsayan böbrek fonksiyonlarındaki ani, yani saatler içerisinde meydana gelen azalmayı tanımlar(21). Farklı şekilde ifade edilecek olursa böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklerden renal replasman tedavisi gereksinimine kadar olan geniş bir hastalık spektrumunu kapsar(22). Her geçen gün sıklığı artmakta olan AKI klinisyenler için daha büyük bir endişe haline gelmektedir.

Literatür taraması yapıldığında AKI değerlendirmesi için birçok tanımlama yapıldığı görülmekte. 2004 yılında *Bellomo ve arkları*(23) RIFLE kriterlerini tanımlamışlardır (Tablo 1).

Tablo 1: RIFLE kriterleri(23)

Kısaltma	Serum Kreatinin Değeri / GFH	İdrar Çıkış Miktarı
R Risk: Risk	sCr'de 1,5 kat artış veya GFH'da %25 azalma	6 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'den az idrar
I Injury: hasar	sCr'de 2 kat artış veya GFH'da %50 azalma	12 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'den az idrar
F Failure: Yetersizlik	sCr'de 3 kat artış veya GFH'da %75 azalma veya sCr'nin >4 mg/dl olması	24 saatten fazla süreyle 0,3 ml/kg/saat'den az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri
L Loss: Kayıp	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E End-Stage Renal Disease: Son Dönem Böbrek Yetmezliği	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

sCr: Serum kreatinin, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Daha sonra 2007 yılında hastaların son 48 saat içindeki kreatinin değerlerindeki artışı ve idrar miktarında meydana gelen değişiklikleri temel alan AKIN kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 2)(24).

En son 2012 yılında Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) kılavuzu yayınlanmıştır (Tablo 3). Bu kılavuz AKIN ve RIFLE kriterlerini temel alarak klinik kullanım, araştırmalar ve halk sağlığı çalışmaları için basit ve tek bir tanımlama ile AKI tanısının konulabilmesi amacı ile geliştirilmiştir(25) ve günümüzde en çok kullanılan sınıflandırma sistemidir(26).

Tablo 2: AKIN kriterleri(24)

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Hacmi Kriteri
Evre 1	sCr> 0,3mg/dl ya da Bazal sCr değerinden 1,5-2 kat artışı	İdrar <0,5 ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	sCr> 2-3 kat artış	İdrar <0,5 ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	sCr> 3 kat artış veya sCr> 4 mg/dl olması	İdrar <0,3 ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da Anüri> 12 saat

sCr: Serum kreatinin

Tablo 3: KDIGO kriterleri(25)

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Hacmi Kriteri
Evre 1	Serum kreatininde bazal değerinden 1,5-1,9 kat artış veya sCr \geq 0,3 mg/dl	İdrar <0,5 ml/kg/saat (6 saat süreyle)
Evre 2	Serum kreatininde bazal değerinden 2-2,9 kat artış	İdrar <0,5 ml/kg/saat (12 saat süreyle)
Evre 3	Serum kreatininde bazal değerinden >3 kat artış veya sCr >4 mg/dl olması veya RRT başlanması	İdrar <0,3 ml/kg/saat (24 saat süreyle) ya da Anüri \geq 12 saat

sCr: Serum kreatinin

2.2.2. PATOFİZYOLOJİ

AKI nadiren tek ve belirgin bir patofizyolojisi olan bir sendromdur. AKI'li birçok hastada nefrotoksisite, iskemi ve sepsisin bir arada bulunduğu karmaşık bir etyoloji söz konusudur. Bununla birlikte kritik hastalığı olmayan birçok hastada da oldukça yaygındır(21).

Prerenal, renal ve postrenal olarak kabaca üç nedenden kaynaklanmaktadır(27).

Prerenal AKI azalmış renal perfüzyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile ilişkilidir. Hipovolemi kaynaklı intravasküler hacim azalması, periferik vazodilatasyon, arteryel basınçta azalma ve kardiyak outputta azalma ile sonuçlanan kardiyak fonksiyon bozuklukları, renal perfüzyonun azalmasının sebepleri olarak sıralanabilir. Sepsis, prerenal sebepler içerisinde yer alır ve YBÜ'de AKI'nin en sık sebebidir (27).

Renal nedenli AKI ise hasarlı parankimal bölgeye göre sınıflandırılır. Akut glomerülonefrit, akut tubulointerstisyel nefrit, akut vaskülopati ve akut tubuler nekroz renal AKI'nın alt gruplarını oluşturur (28) ve erken teşhis ve acil alt uzmanlık konsültasyonlarını gerektirir (27).

Postrenal AKI ise üriner yol boyunca idrar akımının herhangi bir neden ile engellenmesi sonucu ortaya çıkar. Çift taraflı üreter tıkanıklığı veya soliter böbreklilerde tek taraflı üreter tıkanıklığı ve mesane çıkışından eksternal üretral meatusa kadar olan tıkanıklıklar kaynaklı meydana gelebilir(27).

2.2.3. AKUT BÖBREK HASARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

AKI tedavisinde ilk hedef doğru teşhisin konulması ve böbrek hasarına neden olan sebebin belirlenmesidir. Prerenal, renal ve postrenal sebepleri içeren geniş bir kapsamda değerlendirme yapılması gerekmektedir(29). İkinci hedef AKI'nin kötüleşmesinin, ilerlemesinin önlemesidir. Bu aşamada yeterli organ perfüzyonunun sağlanması, hipervolemiden ve hiperglisemiden kaçınılması, ilaçların renal dozlarının ayarlanması ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması hedeflenmektedir. Gerekli medikal müdahalelerin yapılmasına karşın etkin sonuç alınmadığında; örneğin hiperkaleminin ve veya hipervoleminin devam etmesi halinde renal replasman tedavileri gündeme gelmektedir(26).

2.2.4. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Günümüzde kullanılan renal replasman tedavileri (RRT) sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), uzun süreli aralıklı hemodiyaliz (PIHD), geleneksel aralıklı hemodiyaliz (IHD) ve periton diyalizi yer almaktadır (7). CRRT, PIHD ve IHD'nin karşılaştırıldığı bir meta analizde, yoğun bakım sonrası diyaliz bağımlılığı ve erken dönem mortalite üzerinde modalitelerin birbirlerine net bir üstünlük göstermediği vurgulanmaktadır(26).

Hemodinamik instabilite ve yüksek katabolik durum varlığında CRRT ilk seçilecek yöntemdir(7).

2.3. COVID 19 VE AKUT BÖBREK HASARI

Pandemi döneminin başlarında yapılmış olan çalışmalar Covid 19 ilişkili AKI oranlarının göz ardı edilebilecek kadar düşük olduğu belirtilse de güncel çalışmalar bu oranların düşük olmadığını vurgulamaktadır. Hastaneye yatırılan Covid 19 olgularının %20'den fazlasında AKI görüldüğü, YBÜ takibi gerektiren hastalarda ise bu oranın %50'den fazla olduğu bildirilmektedir(2).

Covid 19 ilişkili AKI patogenezi halen tam açıklanamamış olsa da birkaç teori üzerinde durulmaktadır. Bunlar, 1) Doğrudan viral infiltrasyon, 2) dolaylı mekanizmalar olarak sınıflandırılabilir(2).

Hücre içine girişte ACE-2 reseptörlerini kullanan Covid 19'un böbrek proksimal tübül hücrelerinde ve podositlerde yaygın olarak bulunan bu reseptör aracılığı ile doğrudan renal tutulum yapması olası görünmektedir(29). Proksimal tübüllerde viral boyanma gösteren çalışmalar olsa da daha sonra yapılan çalışmalar ile bu doğrulanamamıştır(26). Tüm belirsizliklere rağmen, in-situ hibridizasyon yöntemi ve konfokal mikrokopi kullanılarak glomerüler hücrelerde viral RNA ve proteinlerinin saptandığı da bildirilmektedir(2).

Dolaylı mekanizmalardan bahsedilecek olur ise ilk olarak şiddetli sepsiste karşılaşılan akut tübüler nekroz varlığından bahsedilebilir(2). Bunun yanında Covid 19 ilişkili immün yanıt değişiklikleri, sitokin fırtınası ve buna ikincil gelişen endotel hasarı, artmış vasküler geçirgenlik ve diffüz alveoler hasardan bahsetmek mümkün(30). AKI gelişimine sebep olabilecek diğer mekanizmalar arasında makrofaj aktivasyon sendromu, rabdomyoliz ve endotelit ve hiperkoagülabiliteye bağlı mikrotrombüs ve mikroemboli gelişimi sayılabilir(30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi konuk Eğitim ve Araştırma hastanesi yerel etik kurulundan 07.02.2022 tarihli ve 2022-03-10 karar nolu etik kurul onayı alınarak başlanmıştır. Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde Mart 2020 ile 10 Şubat 2022 tarihleri arasında tedavi almakta olan Covid 19 PCR testi pozitifliği ve/veya BT ile kesin Covid-19 tanısı almış, mekanik ventilasyonda takip edilen, 2012 Berlin kriterlerine(31) göre ARDS tanısı bulunan hastaların verileri Metavision/QlinICU Clinical Decision Support Software’de Structured Query Language (SQL) sorguları ile retrospektif olarak elde edilmiştir.

Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, hemogram, kan gazı, üre, kreatinin, GFR değerleri, AKI alarmları, mekanik ventilatör desteğinde kalış süreleri, vazoaktif ve nefrotoksik ajan kullanımı, uygulanan PEEP ve CRRT uygulanıp uygulanmadığının verileri elektronik veri sisteminden çekilmiştir. Olguların laboratuvar ve mekanik ventilatör parametreleri değerlendirilir iken 1. ve 5. gün değerleri ve birinci günden beşinci güne gelindiğinde değişim olup olmadığı incelenmiştir. Değerlendirilmeye alınmış olan parametreler gün içerisinde birden fazla kez ölçülmüş ise tüm ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Mekanik ventilatör parametreleri de aynı şekilde kaydedilmiş olan tüm verilerin günlük ortalaması olarak alınmıştır.

AKI alarmları KDIGO 2012 klinik uygulama tanımına göre Metavision sistemine önceden tanıtılmış ve saatlik-otomatik alarm olarak geri dönüşler vermektedir. Çalışmamıza dahil edilen olguların verileri bu AKI alarmlarından elde edilmiştir. Bazal üre ve kreatinin seviyesi olarak, YBÜ’ye kabulde ölçülmüş olan ilk değerler kabul edilmiştir.

Hastalar iki gruba ayrılmıştır. İlk 5 gün içerisinde AKI gelişen hastalar ‘AKI-VAR grubu’, ilk 5 gün içerisinde AKI gelişmeyenler ise ‘AKI-YOK grubu’ olarak sınıflandırılmıştır. AKI grubu daha sonra 3 gruba ayrılmıştır. 1. İlk 5 gün içerisinde AKI 1 evresinde kalanlar, 2. İlk 5 gün içerisinde AKI 2 evresine ilerleyen ve AKI 2

evresinde kalanlar ve 3. İlk 5 gün içerisinde AKI 3 evresine ilerleyen ve AKI 3 evresinde kalan ve/veya CRRT ihtiyacı olan hastalar.

C-ARDS olan, mekanik olarak ventile edilen kritik hastaların ilk 5 gün içerisindeki AKI gelişimi ve bunun mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bunun yanında AKI gelişiminin yoğun bakım yatış süresine etkisi, mekanik ventilatörde kalış süresine etkisi ve CRRT uygulanma oranları, ortalama arteriyel basıncın, PEEP uygulanmasının, vazoaaktif ajan kullanımının ve nefrotoksik ajan kullanımının AKI gelişimine etkisi ve mortalite prediktörleri incelenmiştir.

Grupların homojenitesinin belirlenmesi için APACHE II ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) kullanılmıştır. ARDS tanımı ve şiddetini belirlemek için ise 2012 Berlin ARDS tanımlaması kullanılmıştır.

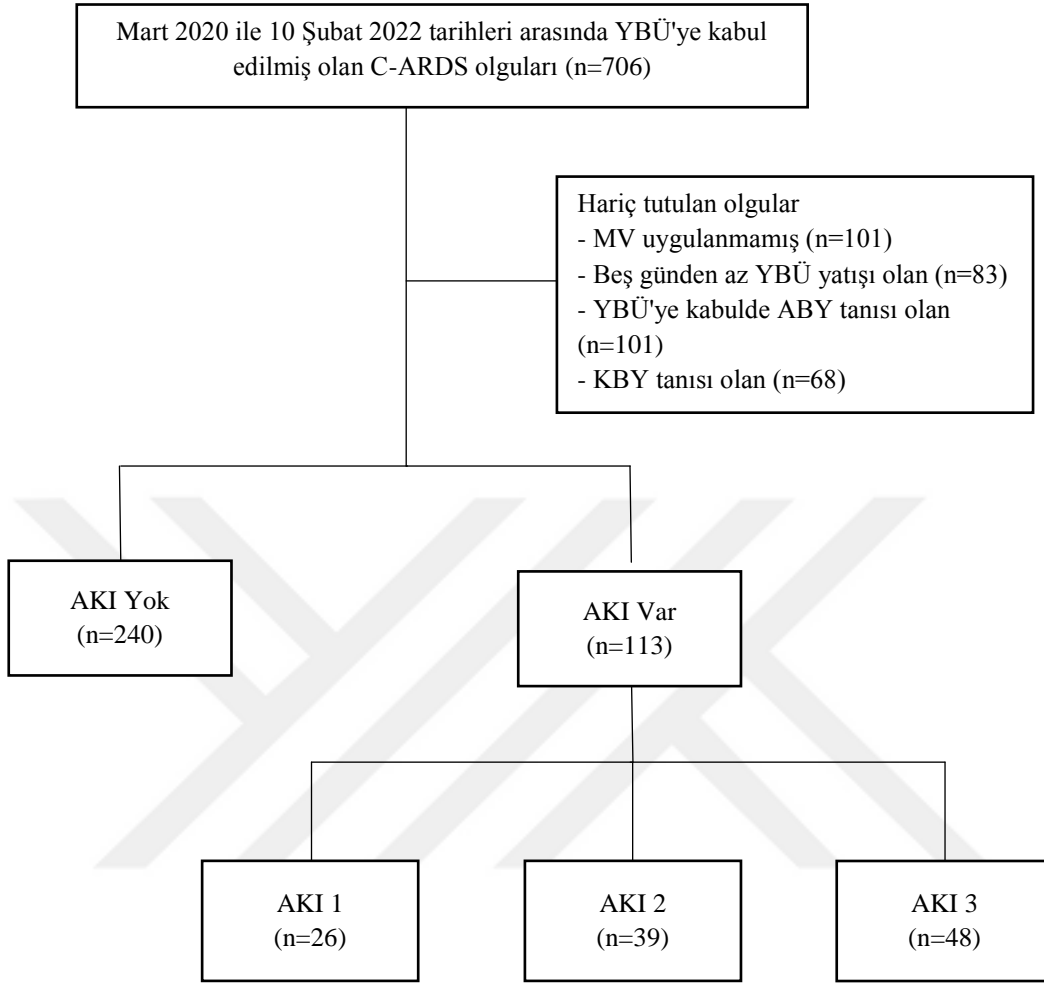
Çalışmaya dahil etme kriterleri

- 18 yaşından büyük
- COVID 19 PCR + olan ve/veya BT ile Covid 19 tanısı konulmuş olan
- ARDS tanısı almış olan
- Mekanik ventilatör desteğinde olan
- Yoğun bakım ünitesine kabulde GFR>90, Üre Kreatinin değerleri normal olan hastalar

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri

- 18 yaşından küçük olan
- Bilinen ABY ve/veya KBYsi olan
- Yoğun bakıma kabulde ölçülmüş olan ilk üre ve kreatini değerleri yüksek olan
- Yoğun bakım yatışı 5 günden kısa olan hastalar

Şekil 2: Akış Şeması



4.BULGULAR

Bu çalışmamıza Mart 2020 ile 10 Şubat 2022 tarihleri arasında SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma hastanesi yoğun bakım ünitesinde Covid 19 tanısı ile kabul edilmiş olan 706 olgudan, dahil edilme kriterlerini karşılayan 353 olgu dahil edilmiştir. Olguların %37,4'ü (n=132) kadın, %62,6'sı (n=211) erkektir. Olguların yaşları 18 ile 94 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 55,61±16,97 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4: Tanımlayıcı Özelliklerin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

		AKI			p
		Toplam	Var	Yok	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	55,61±16,97	62,37±15,14	52,42±16,87	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	56 (18-94)	64 (18-94)	53 (18-88)	
Cinsiyet	Kadın	132 (37,4)	42 (37,2)	90 (37,5)	^c 0,952
	Erkek	221 (62,6)	71 (62,8)	150 (62,5)	
VKİ	<i>Ort±Ss</i>	29,27±14,69	29,21±6,28	29,29±17,3	^b 0,593
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	27,7 (14,3-56,6)	27,5 (18-56,6)	27,7 (14,3-56,6)	
APACHE II	<i>Ort±Ss</i>		23,71±6,29	17,83±7,54	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		25 (7-38)	18 (2-40)	
SOFA	<i>Ort±Ss</i>		10,91±4,34	7,21±3,76	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		11 (2-22)	7 (2-16)	
WBC	<i>Ort±Ss</i>		3,65±2,41	2,46±2,48	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		3 (0-11)	2 (0-11)	
CCİ	<i>Ort±Ss</i>		14,24±9,84	15,92±10,73	^b 0,072
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		11,3 (5-59,3)	13,4 (5-80,1)	
YBÜ yatış Süresi	<i>Ort±Ss</i>		12,04±9,25	12,54±10,11	^b 0,830
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		9,6 (0,3-58)	9,9 (0,4-70,7)	
MV'deki gün	<i>Ort±Ss</i>		2,16±3,27	3,37±3,54	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>		0,6 (0-16,8)	2,1 (0-22,5)	
MVsiz gün	<i>Ort±Ss</i>				^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>				
Durum	Ex	153 (43,3)	73 (64,6)	80 (33,3)	^c 0,001**
	Sağ	200 (56,7)	40 (35,4)	160 (66,7)	
CRRT	Yok	311 (88,1)	71 (62,8)	240 (100)	^c 0,001**
	Var	42 (11,9)	42 (37,2)	0 (0)	

^aStudent T Test ^bMann Whitney U Test ^cPearson Chi-Square Test **p<0,01
VKİ: Vücut kitle indeksi, CCİ: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım ünitesi, MV: Mekanik ventilatör, CRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi

AKI olanların yaşları, AKI olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). AKI olanların CCİ, APACHE II ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi) skorları, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha

yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). AKI varlığına göre YBÜ yatış süresi ve MV'deki gün süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). AKI olanların MV'siz gün sayıları, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). AKI görülenlerin sağ olma oranı, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 5: AKI Şiddetine Göre Değerlendirmeler

		AKI Şiddeti			p
		1 (n: 26, %23)	2(n:39, %34,5)	3 (n:48, %42,5)	
CCI	<i>Ort±Ss</i>	3,88±2,14	3,82±2,38	3,40±2,58	^y 0,523
	<i>Medyan(Min-Maks)</i>	4 (0-9)	4 (0-9)	3 (0-11)	
APACHE II	<i>Ort±Ss</i>	22,27±7,91	22,15±5,50	25,75±5,4	^x 0,011*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	22,5 (8-38)	23 (11-35)	26,5 (7-38)	
SOFA	<i>Ort±Ss</i>	8,54±3,90	9,95±3,03	12,98±4,60	^y 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9 (2-14)	10 (2-15)	13,5 (2-22)	
YBÜ yatış süresi	<i>Ort±Ss</i>	12,08±5,99	16,29±8,83	13,75±11,92	^y 0,046*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,1 (5,2-29,3)	15,4 (5-40,7)	9,8 (5-59,3)	
MV 'deki gün	<i>Ort±Ss</i>	9,81±5,75	13,57±8,30	12,01±11,22	^y 0,103
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8,7 (2,5-26,4)	12,2 (0,3-39,3)	8,8 (2,5-58)	
MV'siz gün	<i>Ort±Ss</i>	2,11±3,25	2,71±3,20	1,74±3,34	^y 0,550
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,7 (0-13,3)	0,8 (0-11,4)	0,5 (0-16,8)	

^xOne-way ANOVA Test

^yKruskal Wallis Test

^ePaired Sample T Test

*p<0,05

**p<0,01

AKI şiddetine göre olguların APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,011; p<0,05). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; AKI şiddeti 2 olanların APACHE II skorları, 3 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,008; p<0,01). AKI şiddetine göre olguların SOFA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,05). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; AKI şiddeti 1 olanların SOFA skorları, 2 ve 3 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p<0,01). AKI şiddetine göre olguların YBÜ yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,046; p<0,05). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; AKI şiddeti 2 olanların, YBÜ yatış süreleri 3 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,045; p<0,05). AKI şiddetine göre olguların

CCI skorları, MV'de kalma süreleri ve MV'siz kalma süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6: Komorbiditelerin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

		AKI			<i>p</i>
		Toplam	Var	Yok	
Komorbidite	Yok	117 (33,1)	24 (21,2)	93 (38,8)	^c 0,001**
	Var	236 (66,9)	89 (78,8)	147 (61,3)	
	DM	104 (29,5)	43 (38,1)	61 (25,4)	^c 0,015*
	HT	128 (36,3)	52 (46,0)	76 (31,7)	^c 0,009**
	Astım	24 (6,8)	7 (6,2)	17 (7,1)	^c 0,757
	KAH	44 (12,5)	22 (19,5)	22 (9,2)	^c 0,006**
	KOAH	25 (7,1)	10 (8,8)	15 (6,3)	^c 0,374
	Hipotiroidi	6 (1,7)	3 (2,7)	3 (1,3)	^f 0,389
	SVO	19 (5,4)	10 (8,8)	9 (3,8)	^c 0,048*
	Malignite	11 (3,1)	2 (1,8)	9 (3,8)	^f 0,513
	KKY	16 (4,5)	10 (8,8)	6 (2,5)	^c 0,007**
	Alzheimer	8 (2,3)	5 (4,4)	3 (1,3)	^f 0,117
	Hiperlipidemi	5 (1,4)	0 (0)	5 (2,1)	^f 0,181
	Diğer	89 (25,2)	31 (27,4)	58 (24,2)	^c 0,510

Pearson Chi-Square Test

^f*Fisher Freeman Halton Test*

* $p<0,05$

** $p<0,01$

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KKY: Konjestif kalp yetmezliği

AKI olanlarda komorbidite görülme oranı, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI olanlarda DM, HT, KAH, SVO ve KKY görülme oranı, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırası ile $p=0,015$; $p<0,05$, $p=0,009$; $p<0,01$, $p=0,006$; $p<0,01$, $p=0,048$; $p<0,05$, $p=0,007$; $p<0,01$).

Tablo 7: AKI Varlığına Göre İlaç Kullanımlarının Değerlendirilmesi

	AKI		p
	Var	Yok	
Vazoaktif ajan	98 (86,7)	166 (69,2)	^f 0,001**
Ertapenem	3 (2,7)	2 (0,8)	[§] 0,333
Meropenem	97 (85,8)	204 (85,0)	^f 0,835
İmipenem	2 (1,8)	4 (1,7)	[§] 1,000
Linezolid	6 (5,3)	13 (5,4)	^f 0,967
Aminoglikozidler	3 (2,7)	2 (0,8)	[§] 0,333
Kolistin	26 (23,0)	33 (13,8)	^f 0,030*
Vankomisin	113 (100)	240 (100)	-
Tigesiklin	17 (15)	19 (7,9)	^f 0,039*
Ampisilin-Sulbaktam	4 (3,5)	5 (2,1)	[§] 0,475
TMP-SMZ	6 (5,3)	3 (1,3)	[§] 0,033*
Seftriakson	7 (6,2)	16 (6,7)	^f 0,867
Kinolonlar	2 (1,8)	6 (2,5)	[§] 1,000
Favipiravir	104 (92,0)	214 (89,2)	^f 0,400
Lipozomal Amfoterasin B	0 (0)	2 (0,8)	[§] 1,000
Fosfomisin	3 (2,7)	3 (1,3)	[§] 0,389
Teikoplanin	16 (14,2)	42 (17,5)	^f 0,429
Seftazidim-Avibaktam	3 (2,7)	2 (0,8)	[§] 0,333
Hidroksiklorokin	71 (62,8)	105 (43,8)	^f 0,001**

Pearson Chi Square Test [§]*Fisher's Exact Test* *p<0,05 **p<0,01 TMP-SMZ: Trimetoprim-Sülfametoksazol

AKI olanlarda vazoaktif ajan, Kolistin, Tigesiklin, TMP-SMZ, Hidroksiklorokin kullanılma oranları, AKI olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırası ile p=0,001; p=0,030; p=0,039; p=0,033; p=0,001; p<0,05, p<0,01).

Tablo 8: 1.gün ve 5.gün Laboratuvar Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

		AKI		p
		Var	Yok	
WBC 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	15,61±8,59	12,82±6,68	^b 0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	13,6 (2,3-49,1)	11,4 (2-38,8)	
WBC 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	17,06±12,95	11,60±5,99	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	13,3 (3,6-83,1)	10,7 (0,4-56,3)	
	p	^d 0,858	^d 0,013*	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	1,46±11,08	-1,22±7,20	^b 0,193
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,3 (-23,3-49,5)	-0,7 (-26,8-36,9)	
Lym (%)1.gün	<i>Ort±Ss</i>	7,14±5,84	7,96±4,99	^b 0,029*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,4 (0,9-42,8)	7 (0,8-42,6)	
Lym (%)5.gün	<i>Ort±Ss</i>	7,18±4,40	11,09±7,24	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6,4 (0,9-20,9)	9,5 (0,6-42,9)	
	p	^d 0,269	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	0,04±6,37	3,14±6,77	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,8 (-35,6-18)	2,2 (-12,1-34,9)	
Neu 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	13,93±8,00	11,47±6,27	^b 0,004**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	12,1 (2-45,4)	10,1 (1,3-36,7)	
Neu 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	14,51±11,01	9,70±5,69	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11,3 (0,5-73,1)	8,7 (0,3-53,2)	
	p	^d 0,437	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	0,58±9,49	-1,77±6,81	^b 0,161
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,9 (-21,3-42,6)	-1,4 (-26,7-36,3)	
CRP 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	158,09±104,18	134,77±95,33	^b 0,054
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	142,6 (3-427)	118,7 (2-425,4)	
CRP 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	136,2±93,77	112,35±107,38	^b 0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	122 (8-471)	85 (0-516,5)	
	p	^d 0,079	^d 0,003**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-21,89±118,79	-22,41±116,38	^b 0,827
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-7 (-305-284,9)	-15,3 (-404,2-327,5)	
Prokalsitonin 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	5,47±12,01	2,57±7,83	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-71)	0,5 (0-85,7)	
Prokalsitonin 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	6,54±28,53	1,17±3,51	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,3 (0,1-286,7)	0,3 (0-35)	
	p	^d 0,478	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	1,06±29,78	-1,41±8,16	^b 0,068
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,1 (-70,3-273,7)	-0,2 (-85,7-34,8)	
Glu 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	203,74±76,4	183,69±64,00	^b 0,012*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	194 (76-456,6)	169,8 (86,9-398)	
Glu 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	163,88±57,07	154,42±49,99	^b 0,054
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	157 (32,4-376)	145 (68,7-401,9)	
	p	^d 0,001**	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-39,85±78,72	-29,26±64,14	^b 0,128
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-41,7 (-250-158)	-20,5 (-244-163,2)	

^aStudent T Test ^bMann Whitney U Test ^dWilcoxon Signed Rank Test
^ePaired Sample T Test * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ WBC: White blood cell,
Lym (%): Lenfosit yüzdesi, Neu: Nötrofil, CRP: C-Reaktif Protein, Glu: Glukoz

AKI görülenlerin 1.gün ve 5.gün WBC, Lym (%), Neu, prokalsitonin ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırası ile $p=0,002$; $p=0,001$; $p < 0,01$, $p=0,029$; $p=0,001$; $p < 0,05$, $p=0,004$; $p=0,001$; $p < 0,01$, $p=0,001$; $p < 0,01$). AKI varlığına göre olguların 1.gün CRP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p > 0,05$), AKI görülenlerin 5.gün CRP ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p < 0,01$). AKI görülmeyenlerin 1.güne göre 5.gün Prokalsitonin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p < 0,01$). AKI görülenlerin 1.gün glukoz ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,012$; $p < 0,05$).

Tablo 9: 1.gün ve 5.gün Laboratuvar Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

		AKI		p
		Var	Yok	
Kreatinin 1.gün	Ort±Ss	1,39±0,71	0,74±0,25	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	1,3 (0,3-3,4)	0,7 (0,1-1,3)	
Kreatinin 5.gün	Ort±Ss	2,02±1,05	0,64±0,23	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	1,8 (0,2-5,5)	0,6 (0,1-1,5)	
		^d 0,001**	^d 0,001**	
DeğişimΔ	Ort±Ss	0,63±1,06	-0,10±0,23	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	0,4 (-1,8-3,9)	-0,1 (-0,6-1)	
Üre 1.gün ort	Ort±Ss	46,85±18,92	40,16±13,87	^b 0,002**
	Medyan (Min-Maks)	43 (10-127)	39 (12,4-79,5)	
Üre 5.gün ort	Ort±Ss	113,83±60,14	48,36±21,95	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	99(27,5-310,5)	44,5 (10,9-173,6)	
		^d 0,001**	^d 0,001**	
DeğişimΔ	Ort±Ss	66,98±59,46	8,20±21,62	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	56 (-48-256,5)	6,2 (-37,3-136,6)	
Gfr 1.gün ort	Ort±Ss	89,92±19,75	103,54±19,51	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	91 (16,5-157)	99 (76-190,5)	
Gfr 5.gün ort	Ort±Ss	42,12±25,29	110,31±28,51	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	36 (9-134)	111 (36-237)	
		^d 0,001**	^d 0,001**	
DeğişimΔ	Ort±Ss	-47,80±29,31	6,78±21,88	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	-52 (-127,6-32)	7,8 (-55-83)	
Sodyum 1.gün	Ort±Ss	138,76±7,65	138,53±5,59	^a 0,768
	Medyan (Min-Maks)	140 (109-161,2)	138 (121-166,3)	
Sodyum 5.gün	Ort±Ss	137,75±6,08	138,44±5,19	^a 0,269
	Medyan (Min-Maks)	137 (124-161)	138 (125-163)	
		^e 0,234	^e 0,820	
DeğişimΔ	Ort±Ss	-1,02±9,04	-0,08±5,77	^b 0,132
	Medyan (Min-Maks)	-0,7 (-26,2-31,8)	0,5 (-20,3-28)	
Potasyum 1.gün	Ort±Ss	4,30±0,69	4,22±0,55	^a 0,267
	Medyan (Min-Maks)	4,3 (2,9-6,4)	4,2 (2,9-5,7)	
Potasyum 5.gün	Ort±Ss	4,35±0,83	4,23±0,59	^a 0,183
	Medyan (Min-Maks)	4,3 (3-8,4)	4,2 (2,3-6)	
		^e 0,575	^e 0,732	
DeğişimΔ	Ort±Ss	0,05±0,94	0,02±0,70	^b 0,370
	Medyan (Min-Maks)	0,1 (-2,8-3,4)	0 (-1,7-2,4)	
Fosfor 1.gün	Ort±Ss	4,63±2,05	3,65±1,29	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	4,5 (0,5-11,9)	3,4 (0,9-8,5)	
Fosfor 5.gün	Ort±Ss	4,33±1,92	3,12±0,93	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	3,9 (1,7-14,9)	3,1 (0,5-6,3)	
		^d 0,324	^d 0,001**	
DeğişimΔ	Ort±Ss	-0,3±2,98	-0,53±1,50	^b 0,190
	Medyan (Min-Maks)	0,2 (-8,4-12,8)	-0,4 (-5,6-3,8)	
Klor 1.gün	Ort±Ss	107,37±6,92	106,76±5,98	^a 0,397
	Medyan (Min-Maks)	107,5 (87,3-135,3)	107 (86,6-137,2)	
Klor 5.gün	Ort±Ss	104,12±6,30	103,79±5,78	^a 0,626
	Medyan (Min-Maks)	104,3 (89,7-123)	104 (87,7-131,5)	
		^e 0,001**	^e 0,001**	
DeğişimΔ	Ort±Ss	-3,25±7,59	-2,98±6,53	^b 0,730
	Medyan (Min-Maks)	-3,4 (-34,3-19,3)	-3 (-23,7-28,9)	

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

^dWilcoxon Signed Rank Test

^ePaired Sample T Test

*p<0,05

**p<0,01

Gfr: Glomerüler Filtrasyon Hızı

AKI görülenlerin 1.gün ve 5.gün Kreatinin, üre ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (sırası ile $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$, $p=0,002$; $p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Kreatinin ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Kreatinin ölçümlerindeki değişim, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülen olguların 1.güne göre 5.gün Üre ölçümlerindeki ortalama $66,98\pm 59,46$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülmeyenlerin 1.güne göre 5.gün Üre ölçümlerindeki ortalama $8,20\pm 21,62$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Üre ölçümlerindeki değişim, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülenlerin 1.gün ve 5.gün Gfr ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülen olguların 1.güne göre 5.gün Gfr ölçümlerindeki ortalama $47,80\pm 29,31$ birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülmeyenlerin 1.güne göre 5.gün Gfr ölçümlerindeki ortalama $6,78\pm 21,88$ birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Gfr ölçümlerindeki değişim, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). AKI görülenlerin 1.gün ve 5.gün Fosfor ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 10: 1.gün ve 5.gün Hemogram, Arteriyel Kan Gazı, P/F ve OAB Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

		AKI		<i>p</i>
		Var	Yok	
Hgb 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	11,21±2,31	11,78±1,94	^a 0,024*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,9 (7,2-16,9)	11,8 (5,2-16,4)	
Hgb 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	9,95±1,96	11,03±2,01	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	9,5 (6,1-18,2)	11,1 (4,9-17,3)	
	<i>p</i>	^e 0,001**	^e 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-1,26±1,87	-0,75±1,40	^b 0,029*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-1 (-6,6-3,1)	-0,7 (-4,7-3)	
Plt 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	244,56±123,96	252,77±105,32	^a 0,519
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	225 (7-579,5)	245,8 (9,5-589,5)	
Plt 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	218,53±116,8	277,28±123,32	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	207 (3-629)	276 (6-607)	
	<i>p</i>	^e 0,014*	^e 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-26,03±110,29	24,51±115,97	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-19,5 (-340-348)	35,8 (-265-320,3)	
Ph 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	7,32±0,11	7,38±0,08	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7,3 (6,9-7,5)	7,4 (7,2-7,6)	
Ph 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	7,32±0,12	7,41±0,08	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	7,4 (6,8-7,5)	7,4 (7,1-7,6)	
	<i>p</i>	^d 0,479	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	0,01±0,13	0,03±0,10	^b 0,023*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (-0,4-0,3)	0 (-0,4-0,3)	
Be 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	-0,07±0,95	0,16±0,42	^a 0,013*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,2 (-2,7-7,8)	0,1 (-1,8-1,4)	
Be 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	0,00±0,75	0,57±0,44	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,1 (-4,5-1,2)	0,6 (-1,4-1,8)	
	<i>p</i>	^d 0,008**	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	0,07±1,04	0,40±0,54	^b 0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,2 (-7,3-1,9)	0,4 (-1,5-3,3)	
HCO3 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	23,51±4,92	25,92±3,44	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	23,1 (6-41)	25,7 (12,4-38,3)	
HCO3 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	24,82±5,15	29,58±4,06	^a 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	25,4 (7,7-35,3)	29,4 (15-41,7)	
	<i>p</i>	^e 0,011*	^e 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	1,31±5,36	3,66±4,61	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,5 (-12,8-12,3)	3,5 (-11,8-15,8)	
Laktat 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	1,97±1,24	1,74±0,67	^b 0,765
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,7 (0,6-7,2)	1,6 (0,7-5,4)	
Laktat 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	2,1±2,27	1,71±0,97	^b 0,646
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,5 (0,6-19)	1,6 (0,5-13,2)	
	<i>p</i>	^d 0,499	^d 0,099	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	0,13±1,93	-0,03±1,02	^b 0,984
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,1 (-5,2-11,9)	-0,1 (-3,3-11,5)	
P/F 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	177,65±72,07	169,49±76,79	^b 0,211
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	163,1 (66,6-375,8)	153 (41,4-489,9)	
P/F 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	195,81±83,69	191,07±84,62	^b 0,554
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	187 (47,2-423,2)	175,3 (43,4-598)	
	<i>p</i>	^d 0,012*	^d 0,001**	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	18,17±79,86	21,58±80,75	^b 0,841

	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20,8 (-168,2-228,4)	21,1 (-224,8-288,9)	
OAB 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	80,85±12,46	83,99±12,36	^a 0,027*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	78,1 (53,5-120,3)	83,1 (56,3-120,2)	
OAB 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	80,27±13,66	82,28±10,08	^a 0,165
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	79,9 (30,7-108,9)	81,5 (47,4-114)	
	p	^e 0,709	^e 0,062	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-0,58±16,52	-1,71±14,18	^b 0,192
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,8 (-54,2-31,1)	-0,8 (-52,3-35,3)	

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

^dWilcoxon Signed Rank Test

^ePaired Sample T Test

*p<0,05

**p<0,01

Hgb:

Hemoplobin, Plt: platelet, Be: Baz Eksisi, P/F: PaO₂/FiO₂, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

AKI görülenlerin 1.gün ve 5.gün Hgb ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,024; p=0,001; p<0,05). AKI görülen olguların 1.güne göre 5.gün Hgb ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Hgb ölçümlerindeki değişim, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,029; p<0,05). AKI varlığına göre olguların 1.gün Plt ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0,05), AKI görülenlerin 5.gün Plt ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Plt ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,014; p<0,05). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Plt ölçümlerindeki değişim, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). AKI görülenlerin 1.gün ve 5.gün Ph, Be ve HCO₃ ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p<0,01). AKI görülenlerin 1.güne göre 5.gün Ph ölçümlerindeki değişim, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,023; p<0,05, p=0,013; p=0,001; p<0,05, p=0,001; p=0,001; p<0,01). AKI görülenlerin 1.gün OAB ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (p=0,027; p<0,05).

Tablo 11: 1.gün ve 5.gün Mekanik Ventilatör Parametreleri Ölçümlerinin AKI Varlığına Göre Değerlendirilmesi

		AKI		p
		Var	Yok	
Tvi 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	482,29±78,52	479,99±78,44	^a 0,798
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	478,9 (191,6-692)	479,4(189-670,5)	
Tvi 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	463,83±107,5	468,19±105,79	^a 0,719
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	481 (89,9-683,3)	477,7(95,6-784,5)	
	p	^c 0,024*	^c 0,049*	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-18,46±85,52	-11,80±92,40	^b 0,578
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-7,1 (-291,8-191,7)	-1,8 (-388,9-278,9)	
Peep 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	8,38±1,97	7,94±2,23	^b 0,029*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8,4 (4,8-14,1)	8 (4,5-15,1)	
Peep 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	7,87±1,94	7,90±1,99	^a 0,889
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (4,1-12,6)	7,9 (3,4-13,8)	
	p	^d 0,001**	^d 0,411	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-0,51±1,88	-0,04±2,22	^b 0,028*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,5 (-4,3-6,3)	-0,2 (-5,4-7,9)	
Pmean 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	14,88±3,27	15,36±3,82	^a 0,251
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	15 (8-22,7)	15,3 (7-39,9)	
Pmean 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	16,84±25,77	14,71±3,88	^b 0,559
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14,7 (6,9-286)	15,1 (5,9-25,1)	
	p	^d 0,170	^d 0,011*	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	1,96±25,53	-0,65±3,16	^b 0,831
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-0,3 (-7,4-269,2)	-0,1 (-15,6-15,7)	
Ppeak 1.gün	<i>Ort±Ss</i>	24,80±4,86	23,19±5,55	^a 0,009**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	25,2 (14,4-38,7)	23,2 (10,6-49,9)	
Ppeak 5.gün	<i>Ort±Ss</i>	23,89±5,69	24,03±6,33	^a 0,844
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24 (11-39,4)	24,2 (7,4-48)	
	p	^c 0,036*	^c 0,015*	
DeğişimΔ	<i>Ort±Ss</i>	-0,90±4,52	0,84±5,27	^b 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	-1 (-18,5-10,6)	0,7 (-14,3-25,5)	

^aStudent T Test

^bMann Whitney U Test

^dWilcoxon Signed Rank Test

^cPaired Sample T Test

*p<0,05

**p<0,01

Tvi: Tidal Volüm inspiryum

AKI görülenlerin 1.gün Peep ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,029; p<0,05). AKI varlığına göre olguların 1.gün ve 5.gün Pmean ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). AKI görülenlerin 1.gün Ppeak ölçümleri, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,009; p<0,01).

AKI Varlığı Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

AKI varlığı üzerine etkisi anlamlı olan değişkenlerden yaş, HT, DM varlığı, WBC, Hgb, Plt, CRP, Prokalsitonin, vazoaktif ajan varlığı, APACHE II, Kolistin ve

TMP-SMZ varlığı değişkenleri Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 12: AKI Varlığı Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Yaş	0,001**	1,040	1,020	1,061
DM (+)	0,116	1,659	0,882	3,117
HT (+)	0,291	0,705	0,368	1,350
Değişim WBC	0,001**	1,078	1,039	1,117
Değişim Hgb	0,122	0,866	0,723	1,039
Değişim Plt	0,034*	0,997	0,994	1,000
Değişim CRP	0,089	0,998	0,996	1,000
Değişim Prokalsitonin	0,268	1,008	0,994	1,022
Vazoaktif ajan (+)	0,235	1,576	0,744	3,339
APACHE II	0,001**	1,036	1,021	1,051
Kolistin (+)	0,900	1,049	0,497	2,215
TMP-SMZ (+)	0,001**	14,712	2,445	88,542

***p*<0,01

**p*<0,05

TMP-SMZ: Trimetoprim Sülfometoksazol

Çalışmaya alınan değişkenler Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. AKI varlığı üzerine etkisi olan risk faktörlerinden yaş, WBC, Plt, APACHE II, Kolistin ve TMP-SMZ varlığı değişkenlerinin, anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %78,2'dir. Modele göre; yaştaki bir birimlik artış AKI görülme riskini 1,040 kat (%95 CI:1,020-1,061) arttırmaktadır. WBC ölçümündeki bir birimlik artış AKI görülme riskini 1,078 kat (%95 CI:1,039-1,117) arttırmaktadır. Plt ölçümündeki bir birimlik azalma AKI görülme riskini 0,997 kat (%95 CI:1,020-1,061) arttırmaktadır. APACHE II ölçümündeki bir birimlik artış AKI görülme riskini 1,036 kat (%95 CI:1,021-1,051) arttırmaktadır. TMP-SMZ varlığı AKI görülme riskini 14,712 kat (%95 CI:2,445-88,542) arttırmaktadır. Yaş, WBC, Plt, APACHE II ölçümleri ve TMP-SMZ varlığı bağımsız risk faktörleridir.

Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Mortalite üzerine etkisi anlamlı olan değişkenlerden vazoaktif ajan varlığı, AKI şiddeti, CRRT varlığı, SOFA, ilk ölçüm WBC, CRP değişkenleri Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 13: Mortalite Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Vazoaktif ajan (+)	<i>0,703</i>	1,314	0,324	5,334
AKI Şiddeti (1)	<i>0,113</i>			
AKI Şiddeti (2)	<i>0,051</i>	3,040	0,993	9,308
AKI Şiddeti (3)	<i>0,897</i>	0,875	0,116	6,597
CRRT (+)	<i>0,044*</i>	9,229	1,064	80,077
SOFA	<i>0,643</i>	1,033	0,901	1,183
İlk WBC	<i>0,015*</i>	1,092	1,017	1,171
Değişim CRP	<i>0,162</i>	1,003	0,999	1,007

**p*<0,05

Çalışmaya alınan değişkenler Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Mortalite üzerine etkisi olan risk faktörlerinden CRRT varlığı ve ilk WBC ölçümünün anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %70,8'dir. Modele göre; CRRT varlığı, mortalite riskini 9,229 kat (%95 CI:1,064-80,077) arttırıcı etkiye sahiptir. WBC ölçümündeki bir birimlik artış, mortalite riskini 1,092 kat (%95 CI:1,017-0,171) arttırmaktadır. CRRT varlığı ve ilk WBC ölçümü bağımsız risk faktörleridir.

5.TARTIŞMA

Günümüzde AKI Covid 19'un yaygın komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (32). Bu çalışmada C-ARDS olgularında erken dönemde gelişmiş olan AKI'nin mortaliteye etkisi tartışılmıştır. C-ARDS gelişmiş ve mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunan olgular arasında, erken dönemde (ilk beş gün içerisinde) AKI gelişiminin mortaliteyi arttırdığı ancak AKI varlığının bağımsız bir mortalite prediktörü olmadığı ve CRRT'nin bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu saptanmıştır.

Bir meta analizde Covid 19 ve AKI birlikteliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Çinde 275 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada AKI oranı %49,5 olarak bulunmuş olup mortalite AKI grubunda mortalite %80,1 olarak bulunduğu belirtilmiştir. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada ise yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olan hastalarda AKI gelişme oranı %32 ve bu hastaların mortalitesi %87,8 olarak bulunmuştur (34). *Elkholi ve ark.*larının (35) 198 hasta ile yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise %65,1 oranında AKI geliştiği bildirilmiş ve AKI varlığı daha yüksek mortalite (%65,9; $p=0,017$) ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen olguların %32'sinde erken dönemde AKI geliştiği ve AKI gelişmeyen gruba göre mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (AKI var grubunda %64,6, AKI yok grubunda %33,3; $p=0,001$). Literatürden farklı olarak AKI oranının daha düşük bulunmuş olmasının sebebi erken dönemde gelişmiş olan AKI'nin değerlendirilmiş olması ve çalışmaya dahil edilen olguların yoğun bakıma kabul esnasında normal böbrek fonksiyonları olanların dahil edilmiş olması olarak yorumlanmıştır. AKI şiddetine göre mortaliteleri incelediğimizde ise AKI 1 evresindeki olguların %37,2'sinin, AKI 2 evresindeki olguların %61,5'inin, AKI 3 evresindeki olguların ise %81,3'ünün eksitus olduğu görülmüş olup AKI şiddeti arttıkça mortalitenin arttığını söylenebilir.

*Elkholi ve ark.*larının (35) 198 hasta ile yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen olguların %94'ünün erkek olduğu, AKI gelişen olguların daha yaşlı, daha yüksek CCI, SOFA ve APACHE II skorları olduğu bildirilmiştir. Birleşik Krallıkta yapılmış olan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen olguların %70'inin erkek cinsiyette olduğu, ileri yaş ve yüksek vücut kitle indeksi AKI gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (36). İncelenmiş olan diğer çalışmalarda da

önceden bahsedilmiş olan çalışmalara benzer şekilde erkek cinsiyetin çalışma popülasyonunun çoğunluğunu oluşturduğu ve AKI gelişmiş olan olguların daha yaşlı olduğu belirtilmiştir (37)(38)(39).

Çalışmamıza dahil edilen olguların demografik verileri incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak çoğunluğun erkek cinsiyette olduğu (%62,6), AKI var grubunun yaş ortalamasının 62 olduğu ve AKI yok grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (sırası ile $62,37 \pm 15,14$ ve $52,42 \pm 16,87$ $p=0,001$; $p<0,01$). Yine literatür ile benzer olarak CCI, SOFA ve APACHE II skorları AKI var grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırası ile $p=0,001$; $p<0,01$, $p=0,001$; $p<0,01$ ve $p=0,001$; $p<0,01$).

AKI var grubu, AKI şiddetine göre gruplara ayıldığında ise olguların %23'ünün AKI 1, %34,51'inin AKI 2 ve %42,48'inin AKI 3 evresinde olduğunu görmekteyiz. Gruplara göre YBÜ'ye kabuldeki APACHE II ve SOFA skorlarına bakıldığında AKI 3 evresine ilerleyen olguların skorları diğerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da bize yoğun bakıma kabuldeki hastalık şiddeti yüksek olması ile AKI'nin daha şiddetli seyredeceğini öngörmeye etkili olacağını düşündürmektedir.

New Orleans'ta yapılmış olan bir çalışmada AKI gelişen olguların çoğunda DM ve HT'a rastlandığı bildirilmiştir (40). Hirsch ve arkadaşları (41) New York'taki 13 hastanenin kayıtlarını inceleyerek yapmış oldukları bir çalışma ile HT, DM, KAH ve KKY'nin AKI risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Covid 19 ilişkili AKI'nin ele alındığı konsensüs raporunda DM, HT, KAH veya KKY varlığının AKI gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (32). Çalışmamıza dahil edilen olgular incelendiğinde AKI var grubunda komorbidite varlığı AKI yok grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,0001$). Komorbiditelerin detaylı analizi yapıldığında ise AKI var grubundaki olguların %46'sında HT ($p=0,009$), %36'sında DM ($p=0,015$), %19,5'inde KAH ($p=0,006$), %8,8'inde KKY ($p=0,007$) ve %8,8'inde SVO ($p=0,048$) olduğu gözlenmiştir.

Covid 19 ilişkili AKI varlığında RRT uygulanma endikasyonları farklı nedenlere bağlı gelişmiş olan AKI olguları ile farklılık göstermemektedir (29). YBÜ takibi gerektiren covid 19 olgularında %34 lere varan oranda RRT ihtiyacı olduğunu bildiren yayınlar mevcut (42). RRT zamanlamasının erken veya geç olmasının

yararı ile ilgili halen net bir sonuç bulunmamaktadır (29)(43). Çalışmamıza dahil edilen 353 olgunun %11,9'una CRRT uygulanmıştır. AKI var grubunda CRRT uygulanma oranı ise %37,2 olarak bulunmuştur.

Şiddetli AKI gelişimini tanımlamak ve risk faktörlerini belirlemek amacı ile yapılmış olan bir çalışmada vazoaktif ajanların bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (44). Yine Covid 19 pnömonisinde AKI gelişiminin insidansını ve risk faktörlerini belirlemek amacı ile yapılmış olan bir çalışmada vazopressör ihtiyacının AKI prediktörü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada AKI grubunun ortalama arteriyel basıncını daha düşük bulmuşlardır (35). Çalışmamızda AKI var grubunun YBÜ yatışının birinci günündeki ortalama arteriyel basıncı, AKI yok grubundan anlamlı olarak düşük (sırası ile $80,85 \pm 12,46$ ve $83,99 \pm 12,36$; $p=0,027$) bulunmuştur. Vazoaktif ajan kullanımının da AKI var grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,001$). Her ne kadar vazopressör kullanımı ile renal kan akımı arttırılsa da intrarenal şant artışı ve medüller hipoksiyi arttırdığına ve bunun sonucu olarak AKI gelişimine sebep olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (45). Vazoaktif ajan ihtiyacı yanı sıra AKI var grubundaki olguların anlamlı olarak daha yüksek oranlarda kolistin, tigesiklin ve trimetoprim-sülfometaksozol kullanımı olduğu bulunmuştur.

*Wang ve ark.*ların (39) 275 olgu ile yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada AKI gelişen olgularda WBC, nötrofil ve CRP değerlerinin daha yüksek seyrederken platelet ölçümlerinin AKI grubunda daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Covid 19'daki inflamatuvar belirteçlerin hem AKI gelişmesinde hem de AKI şiddeti için öngörücü olduğunu bildiren birçok yayın mevcuttur (35)(46)(47). Benzer şekilde çalışmamızda AKI var grubundaki hastaların birinci gün ortalama WBC ($p=0,002$), nötrofil ($p=0,004$) ve prokalsitonin ($p=0,001$) değerleri AKI yok grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve beşinci gün ortalamaları değerlendirildiğinde artış gözlemlendiği ve bu artışın da anlamlı olduğu bulunmuştur. Olguların birinci gün CRP değerleri incelendiğinde gruplar arasında fark yokken beşinci gün ölçümlerinin ortalamasının AKI var grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu ve bu artışın anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,002$). Bunların yanında AKI var grubunun birinci ve beşinci gün ortalama hemoglobinin değerleri daha düşük bulunmuştur. Platelet değerlerinde ise birinci gün ortalamalarında fark görülmezken beşinci gün

ortalamaları AKI yok grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,001). Platelet değerlerinde beşinci güne gelindiğinde meydana gelen bu düşüşün hemodilüsyona ve AKI var grubunda özellikle CRRT uygulanmış olan olgularda vücut dışı, biyolojik olmayan yüzeyler ile karşılaşma sonucunda meydana gelen aktivasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Tüm bunlara ek olarak şiddetli inflamatuvar yanıtların platelet aktivasyonuna sebep olabileceğine ve endotel hasarına sebep olarak pıhtılara, koagülasyon bozukluklarına ve mikrovasküler disfonksiyona yol açabileceği düşünülmektedir (48). İnflamatuvar yanıt sonucu gelişen bu mekanizmanın da beşinci gün meydana gelen platelet düşüşünü açıklayacak bir diğer mekanizma olduğunu düşünmekteyiz.

ARDS'li olgularda AKI gelişimine ve AKI şiddeti ile ilgili faktörlerin belirlenmesi amacı ile yapılan bir çalışmada AKI gelişen olguların ARDS'nin birinci gününde daha düşük pH ve bikarbonat değerleri ve daha yüksek laktat değerlerine sahip oldukları bildirilmiştir (49). Bizim çalışmamızda da AKI gelişen olguların birinci gün pH, bikarbonat ve BE değerleri benzer şekilde daha düşük bulunmuş ancak laktat değerlerinde anlamlı farklılığa rastlanmamıştır.

Hirsh ve arkadaşları (41) tarafından mekanik ventilasyon, AKI gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. *Ottalina ve arkadaşlarının* (50) Covid-19 sebebiyle YBÜ'de takibi yapılan hastalarda ventilasyon yönetimi ve AKI ilişkisini inceledikleri bir çalışmada yüksek PEEP uygulanan hastalarda AKI gelişme riskinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. *Valk ve ark.larının* (51) yapmış oldukları bir başka çalışmada da yüksek PEEP, artmış AKI insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen olguların ventilatör parametreleri incelendiğinde AKI var grubuna birinci gün uygulanmış olan ortalama PEEP 8,38±1,97 cmH₂O iken AKI yok grubuna uygulanmış olan ortalama PEEP 7,94±2,23 cmH₂O olarak bulunmuştur ve AKI var grubuna uygulanmış olan PEEP anlamlı oranda yüksek olarak değerlendirilmiştir (p=0,009; p<0,01). Bunun yanında AKI grubunun pPeak basınçları da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,009). Tüm bunların toplamında intratorasik basınç artışının olması böbrek hidrostatik basıncını artırarak glomerül filtrasyon bozukluğunu tetiklemektedir (52)(49).

Birçok çalışmada (35)(37)(38) AKI gelişimi YBÜ yatış süresinin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha uzun olması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak

bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Hastanemiz bu süreçte pandemi hastanesi olarak görevlendirilmiş olması nedeni ile hasta sirkülasyonunu sağlamak amacıyla hastalar uzun süre takip edilememiş, uygun olan hastalar alt basamak merkezlere sevk edilmiştir. YBÜ yatış süresinde gruplar arasında fark olmamasının sebebinin uygun olan hastaların alt basamağa sevk edilmesi olduğu düşünmekteyiz. Alt grup analizi yaptığında AKI 2 grubundaki olguların YBÜ’de kalma sürelerinin diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. AKI 1 grubundaki olguların yaklaşık %45’i 14 günden önce alt basamak YBÜ’ye veya servise sevk edilmiş, AKI 3 grubundaki olguların ise yaklaşık %67’sin 14 günden önce kaybedilmiş olduğu görülmüştür.

Lumlertgul ve ark.ları (36) çalışmalarında YBÜ yatışında yaş, yüksek VKI, düşük HCO₃, düşük plt, yüksek CRP ve laktat düzeylerinin varlığının AKI risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde yaşın, artmış CRP ve artmış WBC ölçümlerinin bağımsız AKI risk faktörleri olduğunu bildiren yayınlar mevcut (39)(41)(47). Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda yaşın, WBC artışının, plt düşüşünün APACHE II yüksekliğinin ve trimotoprim-sülfometoksazol kullanımının bağımsız AKI risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. WBC’deki bir birimlik artış AKI riskini 1,078 kat artırırken, platelet değerindeki bir birimlik düşüşün AKI riskini 0,997 kat arttırdığını tespit ettik. Bunun yanında APACHE II’deki bir birimlik artış AKI riskini 1,036 kat arttırmaktadır.

Çin’de yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada SOFA skoru ve AKI evresinin bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Benzer şekilde Jewell ve arkadaşları (8) da AKI’nin bir mortalite prediktörü olduğunu ve AKI şiddeti arttıkça mortalite riskinin artmakta olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak AKI varlığı bağımsız bir mortalite prediktörü olarak bulunmamıştır ancak CRRT uygulanmasının bağımsız bir mortalite prediktörü olduğu ve mortalite riskini 9,229 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Bunun yanında yoğun bakım ünitesine kabulde ölçülmüş olan WBC nin de bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli olması, beş günden uzun sürede gelişen AKI varlığının değerlendirilmemiş olması olarak sıralanabilir.

6.SONUÇ

Bu çalışmada C-ARDS tanısı olan ve YBÜ’de meknik ventilatör desteğinde takip edilen olguların erken döneminde gelişen AKI’nin mortalite üzerine etkisi retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilmiş olan 353 olgunun 113’ünde (%32) AKI geliştiği ve AKI gelişen olguların %64’ünün exitus olduğu ve AKI gelişmeyenlerden anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. AKI gelişen olguların alt grupları incelendiğinde AKI şiddetti arttıkça mortalitenin arttığı tespit edilmiştir. AKI gelişen olguların %37,2’sine ise CRRT uygulanmıştır. Bunların yanı sıra olguların YBÜ yatış süreleri ve MV uygulanma süreleri arasında bir fark gözlenmemiştir.

İleri yaş, YBÜ’ye kabulde yüksek APACHE II skoru, WBC artışı, platelet değerlerinde azalma ve TMP-SMZ kullanımının bağımsız AKI prediktörleri olduğu tespit edilmiştir. AKI varlığı mortaliteyi arttırmasına karşın AKI şiddetinin bağımsız bir mortalite prediktörü olmadığı ancak CRRT uygulanmasının ve YBÜ’ye kabulde yüksek WBC değerlerinin bağımsız mortalite prediktörleri olduğu bulunmuştur.

Bu çalışma ile de tespit edilmiş olduğu üzere yoğun bakım ünitesine yatışın erken döneminde AKI gelişimi mortaliteyi arttırmaktadır. AKI’nin erken tespiti ve önleyici tedbirlerin alınması ile mortalitenin azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli olması göz önünde bulundurulduğunda daha fazla olguyu kapsayan prosppektif çalışmalar ile geniş kapsamlı AKI prediktörlerinin tespitine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019- nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Perico N, Perico L, Ronco C, Remuzzi G. COVID-19 and the Kidney: Should Nephrologists Care about COVID-19 rather than Maintaining Their Focus on Renal Patients? *Contributions to Nephrology*. 2021 Nov 1;199:229–43.
3. Alenezi FK, Almeshari MA, Mahida R, Bangash MN, Thickett DR, Patel JM. Incidence and risk factors of acute kidney injury in COVID-19 patients with and without acute respiratory distress syndrome (ARDS) during the first wave of COVID-19: a systematic review and Meta-Analysis. *Renal Failure*. 2021;43(1):1621–33.
4. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1339–48.
5. Almeida DC de, Franco MDCP, Santos DRP dos, Santos MC, Maltoni IS, Mascotte F, et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PLoS ONE*. 2021 May 1;16(5 May).
6. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American Journal of Nephrology*. 2020;51(5):343–8.
7. Shemies RS, Nagy E, Younis D, Sheashaa H. Renal replacement therapy for critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury: A review of current knowledge. Vol. 26, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 15–23.
8. Jewell PD, Bramham K, Galloway J, Post F, Norton S, Teo J, et al. COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. *BMC Nephrology*. 2021 Dec 1;22(1).
9. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2020 Apr 15;63(4):119–24.
10. Who. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (2022). <https://covid19.who.int/>.
11. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, Zhong N, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Updated Systematic Review. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.07.20032573. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/12/2020.03.07.20032573.abstract>
12. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019

- novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Feb;91:264–6.
13. ROHDE RE. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update: Uncoating the Virus. 2020 [cited 2022 Feb 12]; Available from: <https://asm.org/Articles/2020/January/2019-Novel-Coronavirus-2019-nCoV-Update-Uncoating>
 14. Evren E, Us E. Covid 19. MEMİKOĞLU KO, Volkan GENÇ V, editors. Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020. 9–16 p.
 15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
 16. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020 May 21;526(1):135–40.
 17. WHO. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
 18. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021 Apr 15;592(7854):438–43.
 19. Faria NR, Morales Claro I, Candido D, Franco LAM, Andrade PS, Coletti TM, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings nuno_faria 6d Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings [Internet]. Available from: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>
 20. del Rio C, Omer SB, Malani PN. Winter of Omicron—The Evolving COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2022 Jan 25;327(4):319.
 21. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May;37(2):85–98.
 22. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, de Maeseener J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: An increasing global concern. Vol. 382, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 170–9.
 23. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. In: *Critical care* (London, England). 2004.

24. Mehta RL, Kellum JA, Shah S v., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007 Mar 1;11.
25. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Vol. 120, *Nephron - Clinical Practice*. 2012.
26. Park BD, Faubel S. Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. Vol. 37, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2021. p. 835–49.
27. Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2019 Dec 1;100(11):688–94.
28. Patschan D, Müller GA. Acute Kidney Injury. *Journal of Injury and Violence Research*. 2014 Jan 1;
29. Hassanein M, Radhakrishnan, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020 Oct 1;87(10):619–31.
30. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 738–42.
31. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
32. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Vol. 16, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2020. p. 747–64.
33. Lim MA, Pranata R, Huang I, Yonas E, Soeroto AY, Supriyadi R. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2020;7.
34. İslamoğlu S, Çınar AS. COVID-19 NEDENİYLE TAKİP EDİLEN KRİTİKHAŞTALARDA AKI RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE MORTALİTEYE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 13]. Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
35. Elkholi MH, Alrais ZF, Algouhary AR, Al-Taie MS, Sawwan AA, Khalafalla AA, et al. Acute kidney injury in ventilated patients with coronavirus disease-2019 pneumonia: A single-center retrospective study. Vol. 11, *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2021. p. 123–33.
36. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Annals of Intensive Care*. 2021 Dec 1;11(1).

37. Fominskiy E v., Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'acqua A, et al. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purification*. 2021 Jan 1;50(1):102–9.
38. Lowe R, Ferrari M, Nasim-Mohi M, Jackson A, Beecham R, Veighey K, et al. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC Nephrology*. 2021 Dec 1;22(1).
39. Wang F, Ran L, Qian C, Hua J, Luo Z, Ding M, et al. Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Retrospective Study. *Blood Purification*. 2021 Jul 1;50(4–5):499–505.
40. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020 Jul 30;1(7):614–22.
41. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020 Jul 1;98(1):209–18.
42. Chan L, Chaudhary K, Glicksberg BS, Coca SG, Nadkarni GN. Title: Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. 10:24. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090944>
43. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. Vol. 125, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2020. p. 912–25.
44. Hardenberg J-HB, Stockmann H, Aigner A, Gotthardt I, Enghard P, Hinze C, et al. Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Kidney International Reports [Internet]*. 2021 Apr;6(4):905–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468024921000127>
45. Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, Bailey SR, Bellomo R, May CN. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury. *Kidney International*. 2016 Jul;90(1):100–8.
46. Trifi A, Abdellatif S, Masseoudi Y, Mehdi A, Benjima O, Seghir E, et al. COVID-19–induced acute kidney injury in critically ill patients: epidemiology, risk factors, and outcome. *Acute and Critical Care*. 2021 Nov 30;36(4):308–16.
47. Phillips T, Stammers M, Leggatt G, Bonfield B, Fraser S, Armstrong K, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Identification of risk factors and potential biomarkers of disease in a large UK cohort. *Nephrology*. 2021 May 7;26(5):420–31.
48. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease

Course: A Retrospective Cohort. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Sep 1;31(9):2205–21.

49. Panitchote A, Mehkri O, Hasting A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. 2019 Dec 1;9(1).
50. Ottolina D, Zazzeron L, Trevisi L, Agarossi A, Colombo R, Fossali T, et al. Acute kidney injury (AKI) in patients with Covid-19 infection is associated with ventilatory management with elevated positive end-expiratory pressure (PEEP). *Journal of Nephrology*. 2022 Jan 1;35(1):99–111.
51. Valk CMA, Tsonas AM, Botta M, Bos LDJ, Pillay J, Serpa Neto A, et al. Association of early positive end-expiratory pressure settings with ventilator-free days in patients with coronavirus disease 2019 acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of the Practice of VENTilation in COVID-19 study. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Dec 1;38(12):1274–83.
52. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Medicine*. 2020 Apr 1;46(4):654–72.