



RENAL REPLASMAN TEDAVİ UYGULAMASININ COVID-19
YOĞUN BAKIM HASTALARININ MORTALİTESİ VE
HEMATOLOJİK VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Sinan ÖZGÜR

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI TIPTA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen ESEN

İSTANBUL 2021

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm, yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Zerrin Sungur'a,

Tezimin hazırlanması ve eğitimimdeki değerli katkılarıyla, engin bilgi ve deneyimiyle her zaman yanımda olan, her konuda beni destekleyen, tezimi yürütmekte sabır ve hoşgörü ile bana yardımcı olan Sn. Prof. Dr.Figen ESEN 'e ve Sn. Uzm. Dr.Özlem POLAT 'a,

Eğitim sürecimde öğrencileri olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım, Sn. Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Sn. Prof. Dr. Mert Şentürk, Sn. Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Sn. Prof. Dr. İbrahim Özkan Akıncı, Sn. Prof. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Sn. Doç. Dr. Kemalettin Koltka, Sn. Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Sn. Doç. Dr. Emine Aysu Şalvız, Sn. Doç. Dr. Achmet Ali, Sn. Doç. Dr. Demet Altun, Sn. Doç. Dr. Günseli Orhun, Sn. Dr. Öğretim Üyesi Hacer Ayşen Yavru ve Sn. Dr. Öğretim Üyesi Halil Çetingök'e; eğitimim süresince daima desteklerini gördüğüm Sn. Uzm. Dr. Giray Halil Varansu, , Sn. Uzm. Dr. Basri Akdoğan, Sn. Uzm. Dr. Nükhet Sivrikoz, Sn. Uzm. Dr. Özlem Turhan, Sn. Uzm. Dr. Müşerref Beril Dinçer, Sn. Uzm. Dr. İlkay Anaklı, Sn. Uzm. Dr. Ebru Emre Demirel, Sn. Uzm. Dr. Nur Canbolat, Sn. Uzm. Dr. Esra Saka, Sn. Uzm. Dr. Emre Sertaç Bingöl'e, tezin istatistiğini yapan Dr. Mert CANBAZ'a,

Şu an emekli olan, asistanlık dönemimde Anabilim Dalı Başkanımız olan Sn. Prof. Dr. Kamil Mehmet Tuğrul, Sn. Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan'a,

Asistanlığın tüm zorluklarına rağmen beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, şu an uzman olan tüm kıdemlilerime, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, her sorunumuzda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterliği ekibimize, kıymetli hemşire, anestezi teknikeri, laborant ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Son olarak bu zorlu süreçte desteğini benden esirgemeyen ve her zorlukta yanımda olan aileme,sevgili eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
3. MATERYAL METOD.....	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	26
6. ÖZET.....	32
7. SUMMARY.....	33
8. KAYNAKLAR.....	35

GİRİŞ

Çin' in Wuhan şehrinde 2019 yılının sonlarında akut solunum yolu hastalığı salgınının nedeni olarak Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. Şubat 2020'de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını tanımlamıştır.(1) COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların dörtte birinin yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı gerekmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromundan (ARDS) kaynaklanan derin hipoksemik solunum yetmezliği, kritik hastalarda baskın bulgudur. Yaygın komplikasyonlar arasında akut böbrek hasarı (AKI), karaciğer enzimlerinde artış ve ani kalp ölümü dahil olmak üzere geç gelişimli kalp hasarı yer alır. Sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği daha az yaygın görülen komplikasyonlardandır.(2)

Yapılan çalışmalar, laboratuvar testlerinin COVID-19 hastalarında; hastalığın iyileşme oranlarının, şiddetinin, mortalitesinin ve tedavisinin takibi açısından çok önemli olduğunu göstermiştir. COVID-19 olan hastalarda özellikle hipoalbuminemi, lenfopeni ve trombositopeni ile aminotransferazlar, total bilirubin, D-dimer, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, kardiyak troponinler, kreatinin, protrombin zamanı ve prokalsitonin değerlerindeki artışlar hem enfeksiyonun şiddeti hem de prognozun değerlendirilmesi için takip edilmelidir.(3)

Akut böbrek hasarı (AKI), yoğun bakım ünitesi hastalarının %60'ını etkiler ve %15 ile %60 arasındaki ölüm oranları ile ilişkilidir. AKI'lı hastaların üçte ikisinde renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulmaktadır. Doğal böbrek fonksiyonunun yerini alma yeteneği olmadan, sıvı yüklenmesi, dirençli hiperkalemi ve metabolik düzensizlik komplikasyonlarından kaynaklanan ölüm oranı çok daha yüksek olacaktır.(4)

Biz de bu retrospektif çalışma ile pandemi sürecinde, COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş hastalarda renal replasman tedavisi uygulamasının mortaliteye etkisini ve hematolojik ve inflamatuvar biyobelirteçlerin RRT uygulanan hastalardaki değişimlerini ve bu değişimlerin mortaliteye etkisini saptamayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tarihte resmen pandemi olarak ilan edilmiştir (5). COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Oldukça bulaşıcı olan bu hastalığın ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır(6).

ETİYOLOJİ

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. CoV cinslerinin α ve β cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir; β -CoV'ler son iki viral pnömoni salgınına [şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu(Middle East Respiratory Syndrome = MERS)] neden olmuştur. 2002 yılında, SARS-CoV ilk olarak Çin'de bildirilmiş ve daha sonra dünya çapında hızla yayılarak yüzlerce ölümlerle sonuçlanmıştır (7,8). COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2 de korona virüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliği oluşturan zarflı bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığına, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur (9).

BULAŞMA YOLU

Salgının başlangıcında Wuhan'da yapılan araştırmaların çoğu ilk hastaların, Wuhan'da deniz ürünleri satan bir pazarda çalıştığını ya da ziyaret ettiğini göstermiştir. İlk önce yılanlardan kaynaklandığı düşünülmüş, daha sonraki çalışmalar ise yarasalarla ilgisi olduğunu göstermiştir. Salgın ilerledikçe bu virüs enfeksiyonunun insandan insana damlacık yoluyla ve kirlenmiş zeminlerle temas eden ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir (10). Virüs, klinik semptomların başlamasından 1-2 gün önce ve hastalık semptomlarından iki hafta sonra hastaların solunum sekresyonlarında bulunabilir(11,12). Ayrıca virüsün varlığı tam kan, serum, idrar ve fekal örneklerde de saptanmıştır (13).

TANI VE İZLEMDE KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ

1. BİYOKİMYASAL TESTLER

- **Albümin:** Albümin SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rol alan ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonunun down regülasyonunda da görev almaktadır. COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmalarda düşük serum albümin düzeylerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- **Aminotransferazlar:** Hepatositlerin ve safra kanalı epitel hücrelerinin ACE-2 enzim ekspresyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. SARS-Cov-2'nin karaciğer safra kanalı endotel hücrelerini enfekte ederek karaciğerde inflamatuvar hasara yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer enzimlerinde genel olarak artış gözlenmiştir. Ancak enzimlerdeki artış miktarı ile hastalığın şiddeti arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. COVID-19'da karaciğer hasarı, sitokin fırtınası sendromundan ve/veya ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklanabilir.
- **Total Bilirubin:** Hepatosellüler hasara ve kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı da görülür. Cai ve ark. yaptıkları bir çalışmada 417 COVID-19 hastasında karaciğer testlerinde anormallikle birlikte karaciğer hasarı olduğunu, hastanede kalış süresinin uzaması ile bu durumun arttığı bildirilmiştir(6). Pnömoni gelişen vakalarda, karaciğer testlerindeki anormallik ve karaciğer hasarında artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu durum kullanılan tedavi protokollerine de bağlı olabilir. Özellikle ALT, AST, total bilirubin ve gama-glutamil transferaz düzeylerinde üst sınırın üç katını aşan artışlar gözlenmiştir. Bu durumun hastalarda görülen karaciğer hücre harabiyetinin direkt olarak viral enfeksiyondan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir.
- **Böbrek Fonksiyon Testleri (BUN ve Kreatinin):** COVID-19 böbrek hücrelerinde hasara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda BUN ve kreatinin düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının da <60 mL/dk/1,73 m² olduğu gözlenmiştir. Hastanede kalış süresi boyunca hastalarda kreatinin artışı ile birlikte proteinüri ve olası hematüri de gözlenmektedir.
- **Elektrolitler:** COVID-19 hastalarında genel olarak plazma sodyum, potasyum ve

kalsiyum konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak bunun COVID- 19 açısından yüksek bir risk taşıyıp taşımadığı tam olarak kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte Chen ve ark. genel bulguların tersine COVID-19 nedeniyle ölen 113 hastanın serum potasyum değerlerinin iyileşen gruba göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.(2)

- **Glukoz:** Hastanede yatış süreci boyunca hastalığın prognozunu değerlendirmek için takip edilmesi gereken testlerden biridir. Özellikle diyabetli COVID -19 hastalarında ARDS, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. Bu hasta grubunda glukozun normal değerlerde tutulması ko-morbidite açısından dikkat edilmesi gereken parametrelerden biridir.
- **Laktat Dehidrogenaz (LDH):** Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek LDH düzeylerinin akciğer hasarını ve doku harabiyetini gösteren potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. (3)

2.İNFLAMASYON İLE İLGİLİ BELİRTEÇLER

- **C-Reaktif Protein (CRP):** Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- **Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):** Hastalığın gidişini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Viral enfeksiyonlarda hafif yüksek seyredebilir. COVID-19'da özellikle CRP ile birlikte değerlendirilen ESH genellikle hafif yüksek olarak tespit edilmiştir. Tan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ciddi COVID-19 hastalarında erken evrede ESH'nin CRP düzeyi ile birlikte arttığını ve akciğer tomografisinde herhangi bir değişiklik olmadan ciddi ve orta şiddette COVID-19 olan hastalarda artış olduğunu göstermişlerdir.
- **Sitokinler:** Kritik COVID-19 hastalarında yüksek sitokin düzeylerinin, hiperinflamasyonun etkisiyle hastalığın gidiş patogenezinin açıklanmasında önemli olduğu düşünülmektedir Yapılan çalışmalarda IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Hiperinflamasyon özellikle IL-6 aracılığıyla sitokin fırtınası sendromuna yol açabilir.
- **Ferritin:** Demir deposu işlevi gören bir protein olan ferritin COVID-19'da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış gösterir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı

olarak sitokin fırtınası sendromunda ferritin orta düzeyde bir artış gösterir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabilen düşünlmektedir.

- **Prokalsitonin:** Akut faz reaktandır ve COVID- 19'da az sayıda çalışmada artan prokalsitonin sonuçları gözlenmiştir. İlerleyici olarak artış gösteriyorsa bu kötü prognoza işaret edebileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da gelişmiş olabileceği düşünölmelidir.(3)

3.HEMATOLOJİK TESTLER

- **Tam Kan Sayımı:** Enfeksiyon hastalıklarında anemi sık karşılaşılan bir durumdur. Yapılan araştırmalarda COVID-19 hastalarında hemoglobün düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Ciddi hastalık belirtisi olan hastalarda hafif düzeyde lökositöz gözlenmişken kaybedilen hastalarda anlamlı bir artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Lökosit düzeylerindeki artış kliniğın kötüye gidişini gösteren bir parametredir. Lökositöze ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma olduğu bulunmuştur. Bu bulgular nötrofil/lenfosit oranındaki (NLR) artış ile izlenebilir. İnflamatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken lenfositlerin apoptozisini hızlandırabilir. Yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddeti ve mortaliteyi göstermede önemli bir belirteç olabileceği göstermiştir. COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda lenfopeni çok sık rastlanan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlara ek olarak, COVID-19 hastalarında düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- **Koagölasyon Testleri:** COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Özellikle yoğun bakım hastalarının D-dimer düzeylerinin yoğun bakımda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Protrombin zamanı ve D-dimer düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkili belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında önemli bir komplikasyon olan dissemine intravasküler koagölopatinin tanı ve değerlendirmesinde koagölasyon testleri önem taşımaktadır.(3)

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kuluçka süresi : COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyeti takiben 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir (14,15,16).

Laboratuvar olarak onaylanmış semptomatik COVID-19'lu 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan kuluçka süresi dört gün saptanmıştır (16).

Risk Faktörleri: Şiddetli hastalık, her yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir. Ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta veya altta yatan belirli komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülür. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu özellikler:

- İleri yaş
- Kalp-damar hastalığı
- Diyabetes mellitus
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları
- Kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık)
- Kronik böbrek hastalığı
- Solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli
- Obezite
- Sigara
- Erkek cinsiyet (17,18,19,20,21)

Başlangıç Semptomları: Amerika Birleşik Devletleri'nde DSÖ'ye iletilen 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının semptomlarını belirten rapor da (22):

- Öksürük % 50
- Ateş (>38°C) % 43
- Miyalji %36
- Baş ağrısı %34
- Nefes darlığı %29
- Boğaz ağrısı %20
- İshal %19
- Mide bulantısı/kusma %12
- Koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı <%10, bildirilmiştir.

Akut Seyir ve Komplikasyonlar: Semptomatik enfeksiyon hafif ila kritik arasında değişebilir. Başlangıçta şiddetli olmayan semptomları olan hastalarda enfeksiyon bir hafta içinde kritik seviyeye ilerleyebilir (23). Wuhan'da SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni nedeniyle hastaneye kaldırılan 138 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, solunum sıkıntısının semptomların başlamasından beş gün sonra geliştiği ve semptom başlangıcından hastaneye

başvuru süresinin yedi gün olduğu saptanmıştır(24). Başka bir çalışmada, dispne gelişene kadar geçen süre sekiz gün olarak bildirilmiştir (25).

COVID-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır:

Solunum yetmezliği: Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ciddi hastalığı olan hastalardaki en önemli komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ARDS tablosunun %20 oranında geliştiği; mekanik ventilasyon ihtiyacının % 12,3 olduğu bildirilmiştir (24). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda, hastanede yatan hastaların % 12 ila 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (18,26).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar: Hastalarda asemptomatik kalp hastalığı, miyokard hasarı (miyokardit, stress kardiyomiyopati, miyokard enfarktüsü), kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliği (sağ kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, multisystem inflammatory system syndrome in adults 'MIS-A') bildirilmiştir (24,27,28,29).

Tromboembolik Komplikasyonlar : Geniş derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (VTE), COVID-19'lu ağır hasta hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda % 10 ila 40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [30,31]. Akut inme (risk faktörleri olmaksızın 50 yaşından küçük hastalarda) ve ekstremitte iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (32,33).

Nörolojik Komplikasyonlar: Ensefalopati, özellikle COVID-19'lu kritik hastalarda bildirilen yaygın bir komplikasyondur; bir çalışmada hastanede yatan hastaların, üçte birinde ensefalopati rapor edilmiştir [34]. İnme, hareket bozuklukları, motor ve duyuşsal eksiklikler, ataksi ve nöbetler daha az sıklıkla görülür.

İnflamatuvar Komplikasyonlar: Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, inatçı ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile birlikte abartılı inflamatuvar yanıt belirtileri mevcuttur; bu laboratuvar anormallikleri kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [25,35,36]. Bu belirtiler sitokin salınım sendromuna benzetilmiş olsa da, COVID-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri, sepsis durumlarında izlenen sitokin salınım sendromunda görülenlerden daha düşüktür (37).

Sepsis, konakçıdan kaynaklanan hayatı tehdit eden bir organ disfonksiyondur. Enfeksiyona immün yanıt disregülasyonu ve bozulmuş bağışıklık homeostazı nedeniyle sepsis yüksek ölüm oranına sahiptir. Sepsis bakteri, mantar veya SARS-CoV-2 gibi virüslerden kaynaklanabilir. Sepsisin patogeneğinde IL-6, IL-1, TNF- α , PCT CRP gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar biyobelirteçlerin bozulmuş regülasyonu, kontrolsüz ve sistemik salınımlarıyla yani sitokin fırtınası ile karakterize edilen hiperinflamasyon durumu

mevcuttur. Sepsis patogenezi, bağışıklık sisteminin uygun olmayan şekilde düzenlenmesi nedeniyle nötrofiller, makrofajlar ve monositler bir enfeksiyona tepki olarak aşırı yanıt verir. Ayrıca, var olan nötrofillerin gecikmiş apoptozu ve hücre ve dokularda gelişmiş nekroz da patofizyolojide rol oynar. Sonuç olarak düzensiz immün yanıt, pıhtılaşma sistemi ile inflamatuvar yanıt arasındaki bozulmuş yakın ilişkinin bir sonucudur.

MOF' a giden sıklıkla hipotansiyon ve şok, akut solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı ve pıhtılaşma anormallikleri agresif yoğun bakım desteği almalıdır. COVID-19 hastaları ile sepsis hastaları arasında çarpıcı benzerlikler vardır. Her iki durumda da sitokinler, hiperinflamasyonda anahtar oyuncularındır (38). Her iki durumda da, inflamasyon, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna yol açar, bu da fibrinolitik sistemin aktivasyonuna neden olur (39) Anormal pıhtılaşma fonksiyonu belirgin ve Şiddetli COVID-19 vakalarında görülür. Bu, artan D-dimer ve fibrinojeni içerir ve venöz ve arteriyel tromboembolik olayların oluşumu ile ilişkilidir. Olası nedenler; ACE-2 reseptörleri aracılığıyla endotel hücrelerine virüsün doğrudan saldırısı, sitokin fırtınası veya pıhtılaşma sisteminin aktivasyonudur.(40)

Akut Böbrek Hasarı: Akut böbrek hasarı (AKI), bildirilen insidansı <%5 ila >%25 arasında değişen COVID-19'lu kritik hastalarda ciddi bir komplikasyondur. Akut böbrek hasarı (AKI), COVID-19'lu kritik hastalarda çok ciddi komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Prevalans, Çin'den gelen ilk yayınlarda <%5'lik insidans oranlarını göstermekte iken, sonraki yayınlarda %25'i aşan rakamlar bildirilmiştir. Bu durum, önceden var olan komorbiditeler ve klinik uygulamadaki farklılıklar (yani sıvı yönetimi, nefrotoksik ilaçların kullanımı) ile açıklanabilir, ayrıca sosyoekonomik ve genetik nedenler de rol oynayabilir. Örneğin, SARS-CoV-2 virüsü, tübül hücrelere girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanmaktadır. Pan ve arkadaşları, renal podositlerde ve proksimal tübül hücrelerinde ACE2 reseptörünün ekspresyonunun Batılı deneklerde Asyalılara göre daha belirgin olduğunu göstermiştir, bu da COVID-19 ile ilişkili AKI riskinin farklı etnik gruplar arasında değişebileceğini düşündürmektedir (41).

COVID-19 ile ilişkili AKI'nin etiyolojisi çok faktörlüdür ve COVID-19 olmayıp AKI gelişen hastalarda olduğu gibi; hemodinamik bozukluk, inflamasyon ve sitokin salınımı, endotel disfonksiyonu, mikro dolaşımın değişmesi, nefrotoksik maruziyet ve invaziv mekanik ventilasyon gibi genel risk faktörlerini içerir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonuna özgü ek faktörlerin de önemli bir rol oynadığına dair ortaya çıkan kanıtlar bulunmaktadır.(41)

1. **Viral infiltrasyon:** Böbrekte; podositlerde, mezenkimal hücrelerde, Bowman kapsülünün parietal epitelinde, proksimal hücreler ve toplayıcı kanal hücrelerinde

ACE2 bulunmaktadır. SARS CoV-2'nin podositleri ve túbüler epitel hücrelerini doğrudan enfekte edebildiği bildirilmiştir. ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra, SARS CoV-2'nin spike (S) proteini hücrel transmembran serin proteazları tarafından aktive edilir ve parçalanır. Bu süreç, viral zarfın hücre zarları ile füzyonuna izin verir ve virüsün konakçı hücelere girişini sağlar. Sitozole girdikten sonra, SARS-CoV-2 RNA, yeni viryonlar oluşturmak için enfekte olmuş hücrenin endojen transkripsiyonel süreçlerinden yararlanarak replikazının translasyonuna başlar. Aynı zamanda virüs direkt olarak sitopatik etki de göstermektedir. Ek olarak, SARS CoV-2'nin glomerüler filtrasyon bariyerinin önemli bir bileşenini oluşturan podositlere tropizmi, COVID-19 hastalarında ortak proteinüri bulgusunu açıklayabilir. Son olarak, viral antijen veya virüs kaynaklı spesifik immünolojik efektör mekanizmaların (spesifik T hücre lenfositleri veya antikorları) immün komplekslerinin birikmesi, enflamatuvar süreçleri indükleyebilir ve ek böbrek hasarına neden olabilir (41).

2. **Değişmiş Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS) Regulasyonu:** ACE2'nin rolü, Anjiyotensin-II'yi (Ang-II) vazodilatör ve antiinflamatuvar peptid anjiyotensin-(1-7) ye metabolize etmektir. RAAS bileşenlerindeki dengesizlik renal hemodinamiyi değiştirebilir, elektrolitlerin túbüler kullanımını değiştirir ve proinflamatuvar değişiklikleri indükler. COVID-19'un erken evresinde viral giriş, ACE2 tüketimine ve ardından artan yerel Ang-II konsantrasyonlarına yol açar. Ang-II'nin etkileri vazokonstriksiyon, endotel aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımıdır. Ang-II ayrıca hem lenfosit alımını hızlandırabilen güçlü kemotaktik etkilere sahiptir hem de daha sonraki bir aşamada pulmoner endotel aktivasyonu, endotelial yüzeye bağlı ACE-1'in interstisyuma salındığı ACE-1 dökülmesine yol açabilir. Bu, Ang-II'nin alt fizyolojik seviyelere düşmesine neden olur. Bu fazdaki düşük Ang-II konsantrasyonları vazodilatasyona, kapiller sızıntının kötüleşmesine, glomerüler oteoregülasyonun değişmesine ve glomerüler filtrasyonun azalmasına neden olabilir.(41)
3. **Mikrotrombüs:** COVID-19, doğuştan gelen bağışıklık ve pıhtılaşma yollarının yakından bağlantılı olduğu protrombotik bir durumdur. Makrofajların aktivasyonu ve sitokinlerin salınımı, patojenle ilişkili moleküler patenlerin ve hasarla ilişkili moleküler proteinlerin, doku faktörünün salınması ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Böbreklerin ölüm sonrası histolojisi, peritúbüler kılcal damarları tıkayan ve intrarenal mikro dolaşımı etkileyen trombüs ve eritrosit agregatlarını doğrulamıştır (41).

4. **Rabdomiyoliz:** Rabdomiyoliz aynı zamanda COVID-19'un bir özelliğidir. Bazı böbrek histolojisi raporları, yüksek seviyelerde kreatin fosfokinaz içeren pigmentli tübüler kalıpları göstermiştir (41).

Medikal Tedavi

Kıt kaynakların olduğu dönemlerde AKI'nın önlenmesi özellikle önemlidir. AKI geliştiğinde, özellikle renal replasman tedavisinin (RRT) gerekli olabileceği durumlarda, ciddi AKI'ya ilerlemeyi azaltmak için tüm çaba gösterilmelidir. Şu anda, COVID-19 ile ilişkili AKI için spesifik bir tedavi yoktur. Yeni kanıtlar ortaya çıkana kadar, genel olarak AKI için mevcut konsensüs önerilerini takip etmelidir (41). Bununla birlikte, COVID-19 ile ilişkili AKI'nin patofizyolojisinin belirli yönlerini hedefleyen potansiyel tedaviler araştırılmakta ve test edilmektedir (41). Progresif AKI durumunda, nefrotoksik maruziyetten ve aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınma, sıvı yüklenmesi durumunda diüretik kullanımı ve hiperkalemiden kaçınma stratejileri dahil olmak üzere RRT ihtiyacını önleme veya geciktirme önlemleri özellikle önemlidir.

Renal Replasman Terapisi

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), uzun süreli aralıklı RRT (PIRRT) ve aralıklı hemodiyaliz (İHD), çoğu YBÜ'de AKI için en yaygın RRT modaliteleridir. Akut periton diyalizi (PD) daha az kullanılır. Mortalite ve renal iyileşme açısından CRRT'nin İHD'den üstün olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur. CRRT, sıvının üstün bir şekilde uzaklaştırılmasını ve aşırı sıvı yüklenmesinin çözülmesini sağlar ve özellikle hemodinamik instabilitesi olan hastalarda daha tutarlı metabolik kontrol ve daha az hipotansiyon ile ilişkilidir (41).

COVID-19 hastalarında RRT'nin başlatılması için optimal zamanlama bilinmemektedir. COVID-19 olmayan hastalarda, erken başlamanın faydalı olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur (41). Bu nedenle, kaynakları kısıtlı bir pandemide, akut RRT'nin başlatılması, yalnızca AKI'nin tıbbi olarak yönetilemeyen komplikasyonlarını kontrol etmek veya önlemek için düşünülmelidir.

COVID-19 protrombotik bir hastalıktır ve erken filtre pıhtılaşması sıklıkla bildirilmektedir. Uygun vasküler erişim esastır ve filtre ömrünü uzatmak için sistemik antikoagülasyon önerilir. Erken filtre pıhtılaşması ile ilgili sorunların devam etmesi durumunda, diğer trombofili formları dışlanmalıdır (örn. heparine bağlı trombositopeni)(41).

MATERYAL METOD

Bu çalışmada İstanbul Tıp Üniversitesi Etik Kurulu 2021/391 no'lu onamı alındıktan sonra Mart 2021 tarihine kadar, İstanbul Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 tanısı ile takip edilmiş hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalar renal replasman uygulanmış ve RRT uygulanmamış hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. SARS-CoV-2 'ye bağlı pnömoni tanısı Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan geçici kılavuzda yer alan kriterlere göre koyulmuştur (42). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısı için laboratuvar onayı yerel sağlık otoritesi tarafından yapılmıştır.

Temel klinik ve demografik verilerin toplanması

Hastalara ait tıbbi kayıtlar, laboratuvar bulguları, elektronik medikal kayıtlar ve dosya bilgilerinden alınacaktır. Bu çalışmada hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgileri, eşlik eden sistemik hastalıkları (kronik kardiyak hastalık, kronik pulmoner hastalık, diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer yetersizliği, serebrovasküler hastalık, malignensi ve diğer hastalıklar), sigara kullanımı, daha önce kullandıkları ilaçlar ve yoğun bakım ünitesinde uygulanan antiagregan, antitrombotik ve antikoagülan tedaviler kayıt edilecektir. Yoğun bakıma kabul sırasında ve tedavi sürecinde yapılan biyokimyasal, hematolojik ve inflamatuvar olmak üzere laboratuvar sonuçları kayıt edilecektir. Toraks bilgisayarlı tomografi ve akciğer grafisi gibi radyolojik incelemeler kayıt edilecektir. Yoğun bakım takip sürecindeki organ fonksiyon bozukluğu takibi için Sepsisle İlgili Organ Yetersizliği Skoru (Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score, SOFA) değerleri kayıt edilecektir. RRT uygulanan hastaların başlangıç, 3. gün ve 6. gün inflamasyon ve hematolojik biyobelirteçleri kaydedilecektir.

Tanımlamalar

Klinik verilerin toplanması sırasında kullanılacak tanımlamalar aşağıda sunulmuştur:

Klinik hastalık ciddiyet skorlaması için, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, APACHE II) skoru ve Sepsisle İlgili Organ Yetersizliği Skoru (Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score, SOFA) kullanılmıştır (43,44).

Akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı Berlin sınıflamasına göre (45) ve sepsis/septik şok tanımlaması 2016 yılında yayınlanan uluslararası sepsis tanı kriterlerine göre yapılmıştır (46). Akut böbrek hasarı tanımı Kdigo (kidney disease/ improving global outcomes) kriterlerine göre yapılmıştır(47).

BULGULAR

Çalışmamızda, niceliksel değişkenler dağılımına göre ortalama ve standart sapma veya median (min-max) olarak ifade edilmiştir. Grup karşılaştırmasında Student's-t veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel veriler olgu sayısı ve yüzdesi olarak ifade edilmiş ve ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Korelasyon ve risk analizi için sırası ile pearson testi ve logistik regresyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için SPPSS 15.0 programı kullanılmıştır.

Çalışmamıza 18/03/2020- 05/03/2021 tarihleri arasında İstanbul Tıp fakültesi Covid-19 yoğunbakımında yatmış olan 274 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda sağ kalanların yaş ortalaması 62(18-88), ölenlerin yaş ortalaması 69(34-99) (p:0,001) Bu hastaların 208 tanesi renal replasman tedavisi almamış olup 66 tanesi renal replasman tedavisi almıştır.

Tablo: Mortaliteye göre hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Mortalite (-) n=	Mortalite (+) n=	P
Demografik özellikler			
Yaş (yıl), (median, (min-max), IQR)	62, (18-88), 22	69, (34-99), 17	0.001
Yaş, grup, (n, %)			
< 65 yaş	75, (60.5%)	49, (39.5%)	0.000
65-80 yaş	37, (35.9%)	66, (64.1%)	
> 80 yaş	18, (38.3%)	29, (61.6%)	
Cinsiyet, (n, %)			
Kadın	41, (48.8%)	43, (51.2%)	0.794
Erkek	89, (46.6%)	102, (53.4%)	
Kan grubu, (n, %)			
Bilinmiyor	30, (54.5%)	25, (45.5%)	0.044
A	50, (47.2%)	56, (52.8%)	
B	11, (32.4%)	23, (67.6%)	
AB	12, (75%)	4, (25%)	
0	27, (42.2%)	37, (57.8%)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²), (median, (min-max), IQR)	27.8, (18.6-48.9), 4.4	27.6, (15.7-35.4), 5	0.184

Ek hastalıklar			
Kronik Kardiyak hastalık, (n, %)	38, (35.8%)	68, (64.2%)	0.003
Hipertansiyon, (n, %)	62, (46.3%)	72, (53.7%)	0.809
Diyabet, (n, %)	49, (48.5%)	52, (51.5%)	0.803
Kronik akciğer hastalığı, (n, %)	23, (46%)	27, (54%)	0.877
Serebrovasküler hastalık, (n, %)	8, (36.4%)	14, (63.6%)	0.374
Transplant öyküsü, (n, %)	2, (33.3%)	4, (66.6%)	0.687
Malignite varlığı, (n, %)	17, (34%)	33, (66%)	0.042
Kronik böbrek yetmezliği, (n, %)	15, (42.9%)	20, (57.1%)	0.593
Karaciğer yetmezliği, (n, %)	3, (50%)	3, (50%)	0.892
YBU giriş skorlamaları, vital değerler ve laboratuvar sonuçları			
Charlson komorbidite indeksi (median, (min-max), IQR)	3, (0-11), 3	4, (0-21), 3	0.000
APACHE – YBU başvurusu (median, (min-max), IQR)	15, (1-40), 11	20, (3-44), 11	0.000
SOFA – YBU başvurusu (median, (min-max), IQR)	4, (0-16), 3	6, (2-16), 5	0.000
Maks. SOFA değeri (median, (min-max), IQR)	5, (0-18), 4	11, (4-24), 6	0.000
PaO₂/FiO₂ (median, (min-max), IQR)	131, (40-603), 123	103, (40-417), 86	0.009
Vücut sıcaklığı (°C) (median, (min-max), IQR)	36.7, (34.6-39.1), 0.6	36.6, (34.1-39.2), 0.7	0.057
Kalp hızı (atım/dk) (median, (min-max), IQR)	90, (50-166), 26.5	95, (60-160), 30	0.074
Ortalama arter basıncı (mmHg) (mean±SD)	90.6±16.9	85.5±19.5	0.397
CRP (median, (min-max), IQR)	92, (0.31-460), 146.8	125, (1-597), 145.6	0.009
PCT (median, (min-max), IQR)	0.2, (0.02-100), 0.72	0.5, (0.02-100)	0.000
Lökosit sayısı (median, (min-max), IQR)	9.9, (1.7-37), 7.2	9.6, (0.2-48.4)	0.264
D-Dimer (median, (min-max), IQR)	1395, (300-20000), 2355	2110, (103-58030), 2537	0.003
Laktat düzeyleri (median, (min-max), IQR)	1.5, (0.3-16), 0.9	1.8, (0.2-20), 1.4	0.001

Pro-BNP düzeyleri (median, (min-max), IQR)	1233, (5-35000), 4749	2236, (10-350000), 6117	0.052
HsTnt düzeyleri (median, (min-max), IQR)	27.5, (3-5832), 73.2	48, (3-3135), 127	0.02
PT (median, (min- max), IQR)	14.4, (11-139), 2.5	15.2, (12-89.7), 3.5	0.003
PTT (median, (min- max), IQR)	31, (21-75), 8.7	33.1, (16-81), 10.4	0.019
AT3 (mean+SD)	80.7+20.6	78.6+20.8	0.594
YBU klinik takip verileri			
Mekanik Ventilasyon, (n, %)	55, (28.4%)	139, (71.6%)	0.000
Mekanik ventilasyon gün sayısı (median, (min-max), IQR)	0, (0-55), 5	8, (0-34), 7	0.000
Vazopressor, (n, %)	50, (28.1%)	128, (71.9%)	0.000
Vazopressor gün sayısı (median, (min-max), IQR)	0, (0-42), 5	6, (0-31), 7	0.000
Hastane yatış süresi (median, (min-max), IQR)	20, (2-78), 14	15, (1-68), 11	0.000
YBU yatış süresi (median, (min-max), IQR)	8, (1-55), 8	8.5, (1-37), 9	0.583
RRT, (n, %)	16, (24.2%)	50, (25.8%)	0.000

	Hazard ratio (95% CI)	P
Yaş		
<65	1 (referans)	-
65-80	1.369 (0.763-2.459)	0.293
>80	1.490 (0.734-3.024)	0.270
Cinsiyet		
Erkek	1 (referans)	
Kadın	1.113 (0.573-2.163)	0.752
Kan grubu		
Bilinmiyor	1 (referans)	-
A	0.825 (0.373-1.826)	0.825
B	1.393 (0.537-3.616)	1.393
AB	0.134 (0.022-0.805)	0.134
0	0.72 (0.309-1.677)	0.028
Vücut kitle indeksi		
< 30	1 (referans)	-
30 – 35	1.018 (0.520-1.994)	0.293
> 35	1.490 (0.734-3.024)	0.270
Kronik kardiyak hastalık	1.630 (0.963-2.758)	0.069
Hipertansiyon	0.639 (0.371-1.102)	0.107
Diyabet	0.672 (0.395-1.144)	0.107
Kronik akciğer hastalığı	1.017 (0.585-1.769)	0.952
Serebrovasküler hastalık	1.912 (0.880-4.157)	0.102
Transplant öyküsü	7,204 (1.316-39.427)	0.023
Malignite varlığı	1.273 (0.702-2.308)	0.426

Kronik böbrek yetmezliği	1.420 (0.705-2.859)	0.426
Karaciğer yetmezliği	0.475 (0.105-2.144)	0.333
Mekanik ventilasyon	5.156 (1.518-17.517)	0.009
Vazopressor kullanımı	0.579 (0.239-1.402)	0.226
RRT kullanımı	0.933 (0.528-1.648)	0.812

Hastaların mortaliteye göre demografik verileri karşılaştırıldığında cinsiyet, beden kitle indeksi, hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, transplantasyon öyküsü, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise lökosit sayısı, PRO-BNP düzeyi, AT-3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların yoğun bakım yatış süreleri kıyaslandığında mortalite olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların mortalitelerinde demografik verilerinde yaş(62(18-88)- 69(34-99) p:0,001) risk faktörü olduğu görüldü.

Kan grubu açısından iki grup kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olduğu ve 0 grubunun mortalitede koruyucu olduğu gözlemlendi.(p:0,02)

Hastaların ek komorbiditelerine bakıldığında ise kronik kardiyak hastalık(p:0,003), malignite varlığı(p:0,02) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Mortalite yüksek olan hastalarda Charlson komorbidite indeksi, APACHE giriş değeri, SOFA giriş değeri, maksimum SOFA değeri, PaO₂/FiO₂ oranı, CRP, Prokalsitonin, D-dimer, Laktat, Troponin, PT, APTT düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Mortalite yüksek olan hastalarda mekanik ventilasyon yapılan hasta sayısı, mekanik ventilasyon gün sayıları, vazopressör alan hasta sayıları, vazopressör gün sayıları, hastane yatış gün sayıları istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Mortalite olan hasta grubunda, renal replasman tedavisi istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü saptandı.(p:0,00)

Tablo 1. Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	RRT (-) n=208	RRT (+) n=66	P
Demografik özellikler			
Yaş (yıl), (median, (min-max), IQR)	67, (18-99), (55-75.8)	65.5, (34-88), (55-74)	0.296 ^a
Yaş, grup, (n, (%))			
< 65 yaş	92, (74.2%)	32, (25.8%)	0.459 ^b
65-80 yaş	77, (74.8%)	26, (25.2%)	
> 80 yaş	39, (75.9%)	8, (17%)	
Cinsiyet, (n, (%))			
Kadın	72, (85.7%)	12, (14.3%)	0.014^c
Erkek	137, (71.7%)	54, (28.3%)	
Kan grubu, (n, (%))			
Bilinmiyor	47, 85.5%	8, 14.5%	0.299 ^b
A	79, 74.5%	27, 25.5%	
B	27, 79.4%	7, 20.6%	
AB	12, 75%	4, 25%	
0	44, 68.8%	20, 31.3%	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²), (median, (min-max), IQR)	27.76, (15.7-48.9), (26.5-31.2)	27.76, (18.6-34.19), (26.2-29.4)	0.247 ^a
Vücut kitle indeksi, grup, (n, (%))			
< 30 kg/m ²	83, (68%)	39, (32%)	0.161 ^b
30-35 kg/m ²	35, (74.5%)	12, (25.5%)	
> 35 kg/m ²	7, (100%)	0, (0%)	
Ek hastalıklar			
Kronik Kardiyak hastalık, (n, (%))	77, (72.6%)	29, (27.4%)	0.187 ^c
Hipertansiyon, (n, (%))	99, (73.9%)	35, (26.1%)	0.254 ^c
Diyabet, (n, (%))	76, (75.2%)	25, (24.8%)	0.884 ^c
Kronik akciğer hastalığı, (n, (%))	37, (74%)	13, (26%)	0.716 ^c
Serebrovasküler hastalık, (n, (%))	20, (90.9%)	2, (9.1%)	0.118 ^c
Transplant öyküsü, (n, (%))	3, (1.4%)	3, (4.5%)	0.132 ^b
Malignite varlığı, (n, (%))	39, (78.0%)	11, (16.7%)	0.855 ^c
Kronik böbrek yetmezliği, (n, (%))	18, (51.4%)	17, (48.6%)	0.001^c
Karaciğer yetmezliği, (n, (%))	4, (66.7%)	2, (33.3%)	0.632 ^c
YBÜ giriş vital değerleri ve skorlamaları			
Vücut sıcaklığı (°C), (median, (min-max), IQR)	36.7, (35-39.1), (36.4-37)	36.6, (34.1-39.2), (36.2-37)	0.59 ^a
Kalp hızı (atım/dk), (median, (min-max), IQR)	91, (54-166), (82-110)	97.5, (50-140), (85-110)	0.195 ^a
Ortalama arter basıncı (mmHg), (mean±sd)	88.48±18.53	86.28±18.31	0.396 ^d

Charlson komorbidite indeksi (median, (min-max), IQR)	4, (0-11), (2-5)	4, (0-21), (3-6)	0.17 ^a
APACHE – YBU başvurusu (median, (min-max), IQR)	17, (1-44), (11-22.5)	22, (9-39), (16.8-26.3)	<0.001
SOFA – YBU başvurusu (median, (min-max), IQR)	4, (0-15), (3-7)	6.5, (2-16), (4-9)	0.003^a
Maks. SOFA değeri (median, (min-max), IQR)	7, (0-18), (4-9)	13, (4-24), (9.8-16)	<0.001^a
YBÜ klinik takip verileri			
Mekanik Ventilasyon, (n, (%))	133, (68.6%)	61, (31.4%)	<0.001^c
Mekanik ventilasyon gün sayısı, (median, (min-max), IQR)	3, (0-24), (0-8)	8, (0-55), (3-14)	<0.001^a
Vazopressor, (n, (%))	117, (65.7%)	61, (34.4%)	<0.001^c
Vazopressor gün sayısı, (median, (min-max), IQR)	1, (0-25), (0-7)	8, (0-42), (4-13.3)	<0.001^a
Hastane yatış süresi (median, (min-max), IQR)	17, (1-78), (11-23)	18.5, (2-68), (10.8-30)	0.341 ^a
YBU yatış süresi, (median, (min-max), IQR)	8, (1-29), (4-12)	11, (2-55), (6-17.3)	0.001^a
Mortalite, (n, (%))	95, (65.5%)	50, (%34.5)	<0.001^c

Parametrik veriler mean±sd, non parametrik veriler median, (min-max), IQR olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler n, (%) olarak ifade edilmiştir. RRT: Renal replasman tedavisi, IQR: interquartile range, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, APACHE: The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. a. Mann-Whitney U testi, b. Ki-kare testi, c. Fisher kesin olasılık testi, d. Student-t testi.

Bu hastaların demografik verilerine baktığımız zaman ortalama yaş, renal replasman tedavisi almayan hastalarda 67(18-99); renal replasman tedavisi alanlarda ise 65,5(34-88) (p:0,296) anlamlı fark yoktu. Renal replasman tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında yaş grupları arası dağılımları açısından (<65 yaş, 65-80, >80 yaş), vücut kitle indeksleri açısından, kan grubu dağılımları açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında ise istatistiksel olarak erkeklerin daha fazla renal replasman tedavisi aldığı görüldü. (54(%28.3)-12(%14.3)) (p:0,014)

Hastaların ek komorbiditelerine bakıldığında kronik kardiyak hastalık, hipertansiyon, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, transplantasyon öyküsü, malignite öyküsü, serebrovasküler hastalık açısından renal replasman tedavisi alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak ek komorbidite olarak kronik böbrek yetmezliği olan hasta sayıları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (17(%48,6)- 18(%51,4) p:0,001)

Hastaların yoğun bakım giriş vital değerleri ve skorlamalarına bakıldığında ise giriş vücut sıcaklığı, ortalama arter basınçları, kalp hızları ve Charlson komorbidite indeksleri açısından renal replasman tedavisi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Giriş APACHE değerleri açısından (22(9-39)- 17(1-44) $p<0,01$) renal replasman tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Yoğun bakım giriş SOFA değerleri açısından renal replasman tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.(6,5(2-16)- 4 (0-15) $p<0,001$)

Aynı zamanda hastaların yatışları süresince görülen maksimum SOFA değerleri arasında da renal replasman tedavisi alan hasta grubunun değeri anlamlı yüksek saptandı.(13(4-24) - 7(0-18)($p<0,001$)

Yoğun bakım klinik takip verilerine bakıldığında ise sadece hasta yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Renal replasman tedavisi alan hastalarda, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(61(%31,4)- 133(%68,6) $p<0,001$)

Renal replasman tedavisi alan hastalarda mekanik ventilasyon gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı uzamış saptandı.(8(0-55) - 3(0-24) $p<0,001$)

Renal replasman tedavisi alan hastalarda vazopressör alan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı.(61(%34,4)- 117(%65,7) $p<0,01$)

Renal replasman tedavisi alan hasta grubunda vazopressör gün sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı.(8(0-42)- 1(0-25) $p<0,001$)

Renal replasman tedavisi alan hasta grubunda yoğun bakım yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(11(2-55)- 8(1-29) $p:0,001$)

Renal replasman tedavisi alan grupta mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(50(%34,5)- 95(%65,5) $p<0,001$)

Tablo 2. Hastaların labaratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	RRT (-) n=208	RRT (+) n=66	P
PaO ₂ /FiO ₂ , (median, (min-max), IQR)	115, (40-603), (80-171)	112, (40-480), (82.7-197)	0.96 ^a
CRP (mg/L), (median, (min-max), IQR)	111, (0.31-527.1), (46.8-177.8)	123.5, (0.7-597), (50.1-230.1)	0.137 ^a
PCT (ng/mL), (median, (min-max), IQR)	0.33, (0.02-100), (0.12-1.1)	0.59, (0.02-100), (0.14-2.3)	0.019^a
IL-6, (median, (min-max), IQR)	243.5, (0.11-50000), (60.5-3037.5)	332.6, (23-15402), (92.2-1064.5)	0.839 ^a
Lökosit sayısı (10 ³ /µl), (median, (min-max), IQR)	10, (0.2-48.4), (7.1-14)	8.9, (0.2-38.2), (4.8-11.5)	0.013^a
Ferritin (ng/mL), (median, (min-max), IQR)	711, (19-10798), (288.5-1421.5)	1254, (0.3-100000), (578.1-4167.5)	0.000^a
D-Dimer (µg/L), (median, (min-max), IQR)	1770, (200-58030), (922.5-3490)	2090, (103-20000), (1140-4557)	0.366 ^a
Kan şekeri (mg/dL), (median, (min-max), IQR)	153, (66-669), (121-202)	129, (48-787), (104.8-181)	0.011^a
AST (U/L), (median, (min-max), IQR)	36, (7-1592), (24-59)	40, (6.8-1587), (24.8-74.8)	0.261 ^a
ALT (U/L), (median, (min-max), IQR)	26.5, (5-560), (18-43.8)	25.5, (3-1390), (14.5-54.3)	0.986 ^a
Total bilirubin değerleri (mg/dL), (median, (min-max), IQR)	0.49, (0.11-5.48), (0.32-0.72)	0.42, (0.07-6.75), (0.27-0.7)	0.192 ^a
Laktat düzeyleri, (median, (min-max), IQR)	1.6, (0.3-20), (1.2-2.3)	1.5, (0.2-9), (1.1-2.3)	0.185 ^a
Pro-BNP düzeyleri (pg/mL), (median, (min-max), IQR)	1487, (5-35000), (482.8-5173)	2709, (57-35000), (621.5-13209.5)	0.047^a
HsTnt düzeyleri (pg/mL), (median, (min-max), IQR)	35, (3-5832), (12-106)	48, (3-1279), (18-153.5)	0.593 ^a
Lenfosit (10 ³ /µl), (median, (min-max), IQR)	100, (0-1400), (100-300)	428, (100-790), (250-625)	0.02^a
PT (s), (median, (min-max), IQR)	15, (11-139), (13.7-16.8)	14.8, (12.4-89.7), (13.9-17)	0.782 ^a
PTT (s), (median, (min-max), IQR)	31, (16-81), (27.8-36.5)	33.9, (22.4-69), (30-40)	0.012^a
AT3, (mean±sd)	79.2±20.7	80.9±20.6	0.508 ^b
Fibrinojen (mg/dl), (mean±sd)	567.5±197.3	598.7±207.9	0.099 ^b

Parametrik veriler mean±sd, non parametrik veriler median, (min-max), IQR olarak ifade edilmiştir. RRT: Renal replasman tedavisi. a. Mann-Whitney U testi, b. Student-t testi.

Renal replasman tedavisi alan ve almayan hastaların labaratuvar parametrelerine bakıldığında ise pao₂/Fio₂ oranı, CRP, IL-6,D-dimer,AST,ALT,Total Bilirubin,Laktat ,Troponin-T, PT,AT-3, Fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden Prokalsitonin değerinde anlamlı yükseklik saptandı.(0,59(0,02-100) - 0,33(0,02-100) p:0,019)

Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden lökosit sayısı anlamlı düşük saptandı.(8,9(0,2-38,2)- 10(0,2-48,4) p:0,013)

Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden ferritin anlamlı yüksek saptandı.(1254(0,3-100000)- 711(19-10798) p:0,000)

Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden glukoz anlamlı olarak düşük saptandı.(129(48-787)-153(66-669) p:0,0011)

Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden PRO-BNP anlamlı olarak yüksek saptandı.(2709(57-350000)-1487(5-35000) p:0,047)

Renal replasman tedavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden lenfosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı.(428(100-790)-100(0-1400) p:0,02)

Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden Aptt değeri anlamlı olarak yüksek saptandı.(33,9(22,4-69)-31(16-81) p:0,012)

Tablo 3. RRT alan hastaların laboratuvar parametrelerinin seyrinin incelenmesi

	RRT öncesi	RRT 3.gün	RRT 6.gün	P
CRP (mg/L), (median, (min-max), IQR)	143, (0.7-460), (45.6-270.3)	86.5, (2-385), (32.5-183)	111.5, (1.4-20.5), (20.5-187.8)	0.03^a
PCT (ng/mL), (median, (min-max), IQR)	0.575, (0.02-100), (0.17-2.3)	0.97, (0.02-100), (0.28-2.3)	1.1, (0.04-100), (0.27-6.1)	0.242 ^a
Lökosit sayısı (103/µl), (median, (min-max), IQR)	9.6, (1.1-38.16), (7.3-14.1)	12.3, (1.8-7.9), (7.9-15.1)	8.8, (2-41.7), (6.9-14.7)	0.481 ^a
D-Dimer (µg/L), (median, (min-max), IQR)	1970, (103-20000), (972.5-5452.5)	3900, (870-2550), (2550-9485)	4560, (1180-20000), (2337-10662)	0.02^{a,*,**}
Ferritin (ng/mL), (median, (min-max), IQR)	1363.5, (19-100000), (699.8-6532)	1274, (128-31949), (588.3-2910.5)	1055, (141-42864), (590.3-1769)	0.261 ^a
Fibrinojen (mg/dl), (mean±sd)	641.6±198.2	520.6±185.2	456,5(99-795), (352-795)	0.01^a

Parametrik veriler mean±sd, non parametrik veriler median, (min-max), IQR olarak ifade edilmiştir.RRT: Renal replasman tedavisi.a. Friedman testi, b. Wilcoxon testi. Friedman posthoc analiz için Conover testi kullanılmıştır. *RRTönce-RRT3.gün, **RRTönce-RRT6.gün, ***RRT3.gün-RRT6.gün.

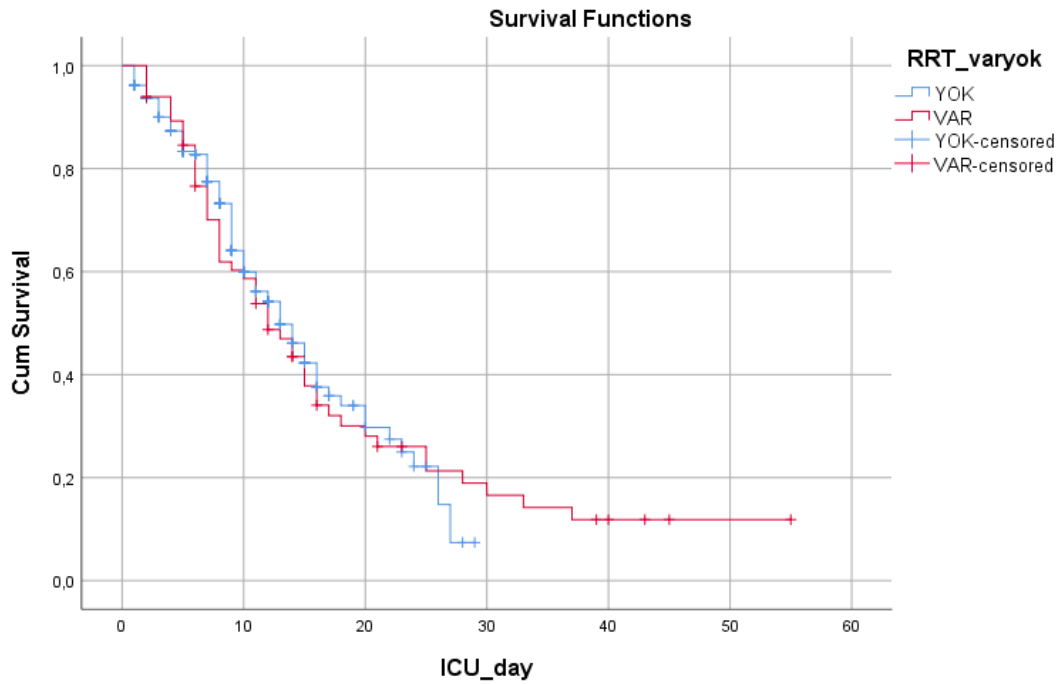
Renal replasman tedavisi alan hastaların renal replasman tedavisi başlanmadan önce ve başlandıktan sonraki 3. ve 6. Gün hematolojik ve enflamatuvar labaratuvar parametreleri incelendiğinde ise Prokalsitonin, lökosit sayısı,ferritin değerlerinin seyir trendinde renal replasman tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı bir katkısının olmadığı görüldü.

Renal replasman tedavisinin RRT öncesi ve sonrası 3.-6. gün CRP değerlerinin(143(0,7-460)-86,5(2-385)-111,5(1,4-20,5) p:0,03) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Renal replasman tedavisinin RRT öncesi ve sonrası 3.-6. gün D-dimer değerlerinin(1970(103-20000)-3900(870-2550)-4560(1180-20000) p:0,02) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Renal replasman tedavisinin renal replasman tedavisi öncesi ve sonrası 3.-6. gün Fibrinojen değerlerinin(641,6+198,2) - (520,6+185,2)- (-) p: 0,002) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4. RRT alan ve almayan hastaların sağkalım analizi

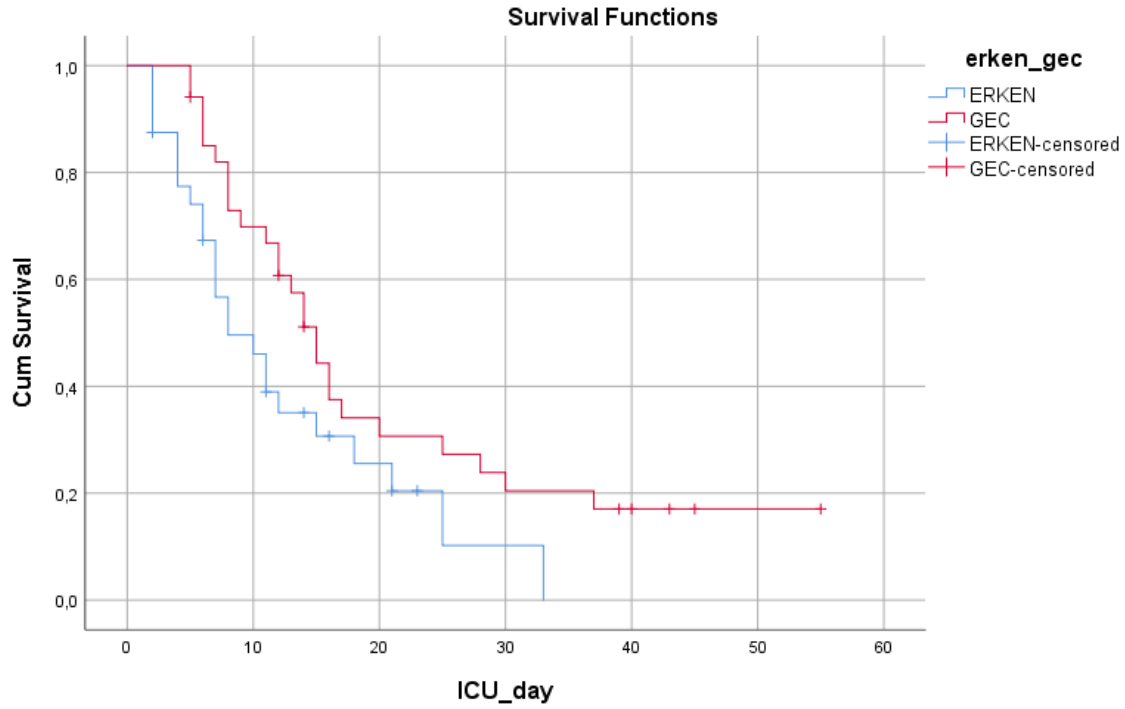


RRT: Renal replasman tedavisi. Kaplan-Meier Sağkalım analizi (log rank test, p:0,995).

RRT: Renal replasman tedavisi.

Renal replasman tedavisi alan ve almayan hastaların hastaların sağkalım analizi tablosuna bakıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Kaplan-Meier sağkalım analizi(log rank test, p:0,995))

Tablo 5. Erken-Geç RRT sağkalım analizi



RRT: Renal replasman tedavisi. Kaplan-Meier Sağkalım analizi (log rank test, χ^2 :3.87, p :0.049). . RRT: Renal replasman tedavisi.

Renal replasman tedavisi alan hastaların, erken ve geç renal replasman tedavisi başlanmasına göre sağkalım analizi tablosuna bakıldığında ise geç renal replasman tedavisi başlanan hastalarda erken başlanana göre sağkalımın daha yüksek olduğu saptandı.(Kaplan-Meier sağkalım analizi(log rank test, χ^2 :3,87) p :0,049)

Tablo 6. RRT alan hastaların mortalite risk faktörleri açısından değerlendirilmesi

	Hazard ratio (95% CI)	P
Yaş	1.057 (1.001-1.116)	0.46
Cinsiyet		
Erkek	1 (referans)	
Kadın	1.871 (0.374-9.359)	0.446
Vücut kitle indeksi	0.830 (0.625-1.101)	0.196
C-Reaktif Protein (RRT-3.gün)	1.005 (1.000-1.011)	0.048
Prokalsitonin (RRT-3. gün)	0.953 (0.873-1.040)	0.278
D-Dimer (RRT-3.gün)	1.000 (1.000-1.100)	0.217
Fibrinojen (RRT-3.gün)	1.002 (0.998-1.006)	0.272
Lökosit (RRT-3.gün)	0.989 (0.935-1.045)	0.691
Ferritin (RRT-3.gün)	1.000 (1.000-1.100)	0.114

Cox regresyon analizi. Sonuçlar Hazard ratio (95% güvenlik aralığı) ile sunulmuştur.

Renal replasman tedavisi alan hastalarda RRT sonrası 3. gün hematolojik ve enflamatuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ise;Prokalsitonin,D-

dimer, fibrinojen, lökosit sayısı ve ferritin 3. gün değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü.

Renal replasman tedavisi başlangıcı sonrası 3. gün CRP değerinin ise mortalite risk faktörü olması açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (1005(1000-1011) p:0,048)

Renal replasman tedavisi alan hastalarda mortalite risk faktörü açısından cinsiyet, vücut kitle indeksi, yaş istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamıza 18/03/2021- 05/03/2021 tarihleri arasında İstanbul Tıp fakültesi Covid-19 yoğun bakımında yatmış olan 274 hasta dahil edilmiştir. Gözlemsel, geriye dönük, veri değerlendirmesi çalışmamızın sonucuna göre COVID-19 tanısıyla yoğun bakımda takip edilen ve RRT ihtiyacı gelişen hastaların durumlarının daha ciddi olduğu (daha çok mekanik ventilasyon ve vasopressör ihtiyacı, daha yüksek APACHE ve SOFA skoru ve prokalsitonin değeri) saptanmıştır. RRT uygulanan hastaların mortalitesi daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca RRT uygulanan hastaların, RRT sonrasında D-dimer değerlerinin yüksek seyrettiği izlenmiştir.

Bu hastalarda sağ kalanların yaş ortalaması 62(18-88), ölenlerin yaş ortalaması 69(34-99) (p:0,001) Bu hastaların 208 tanesi renal replasman tedavisi almamış olup 66 tanesi renal replasman tedavisi almıştır. Ortalama yaş, renal replasman tedavisi almayan hastalarda 67(18-99); renal replasman tedavisi alanlarda ise 65,5(34-88) (p:0,296) olup anlamlı fark yoktu. Renal replasman tedavisi alan ve almayan hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında ise istatistiksel olarak erkeklerin daha fazla renal replasman tedavisi aldığı görüldü. (54(%28,3)-12(%14,3)) (p:0,014) Giriş APACHE değerleri açısından (22(9-39)-17(1-44) p<0,01) renal replasman tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Yoğun bakım giriş SOFA değerleri açısından renal replasman tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (6,5(2-16)- 4 (0-15) p<0,001) Aynı zamanda hastaların yatışları süresince görülen maksimum SOFA değerleri arasında da renal replasman tedavisi alan hasta grubunun değeri anlamlı yüksek saptandı. (13(4-24) - 7(0-18)(p<0,001) Renal replasman tedavisi alan hastalarda, mekanik ventilasyon ihtiyacı (61(%31,4)- 133(%68,6) p<0,001) ve mekanik ventilasyon gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı uzamış saptandı. (8(0-55) - 3(0-24) p<0,001) Renal replasman tedavisi alan hastalarda vazopressör alan hasta sayısı (61(%34,4)- 117(%65,7) p<0,01) ve vazopressör gün sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. (8(0-42)- 1(0-25) p<0,001) Renal replasman tedavisi alan hasta grubunda yoğun bakım yatış süresi

istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(11(2-55)- 8(1-29) p:0,001) Renal replasman tedavisi alan grupta mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.(50(%34,5)- 95(%65,5) p<0,001) Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden Prokalsitonin değerinde anlamlı yükseklik saptandı.(0,59(0,02-100) - 0,33(0,02-100) p:0,019) Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden lökosit sayısı anlamlı düşük saptandı.(8,9(0,2-38,2)- 10(0,2-48,4) p:0,013) Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden ferritin anlamlı yüksek saptandı.(1254(0,3-100000)- 711(19-10798) p:0,000) Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden glukoz anlamlı olarak düşük saptandı.(129(48-787)-153(66-669) p:0,0011) Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden PRO-BNP anlamlı olarak yüksek saptandı.(2709(57-350000)-1487(5-35000) p:0,047) Renal replasman redavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden lenfosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı.(428(100-790)-100(0-1400) p:0,02) Renal replasman tedavisi alan ve almayan grupların labaratuvar değerlerinden Aptt değeri anlamlı olarak yüksek saptandı.(33,9(22,4-69)-31(16-81) p:0,012) Renal replasman redavisinin renal replasman tedavisi öncesi ve sonrası 3.-6. gün CRP değerlerinin(143(0,7-460)-86,5(2-385)-111,5(1,4-20,5) p:0,03) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal replasman redavisinin renal replasman tedavisi öncesi ve sonrası 3.-6. gün D-dimer değerlerinin(1970(103-20000)-3900(870-2550)-4560(1180-20000) p:0,02) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal replasman redavisinin renal replasman tedavisi öncesi ve sonrası 3.-6. gün Fibrinojen değerlerinin(630(11-1023) - (496(82-994)- (456,5(99-795) p: 0,01) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal replasman tedavisi alan hastaların, erken ve geç renal replasman tedavisi başlanmasına göre sağkalım analizi tablosuna bakıldığında ise geç renal replasman tedavisi başlanan hastalarda erken başlanana göre sağkalımın daha yüksek olduğu saptandı.(Kaplan-Meier sağkalım analizi(log rank test, χ^2 :3,87) p:0,049) Renal replasman tedavisi başlangıcı sonrası 3. gün CRP değerinin ise mortalite risk faktörü olması açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.(1005(1000-1011) p:0,048)

COVID 19 a bağlı şiddetli hastalık, her yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir. Ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta veya altta yatan kalp-damar hastalığı, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık), kronik böbrek hastalığı, solid organ veya hematopoitik kök hücre nakli, obezite, sigara, erkek cinsiyet de daha yüksek oranda şiddetli hastalık görüldüğü bildirilmiştir. (17,18,19,20,21) COVID-19 yoğun bakım hastalarının

mortalite açısından risk faktörü olan demografik verilerine bakıldığında bizim çalışmamızda da yaş, kan grubunun (0 grubu koruyucu) istatistiksel anlamlı olduğu bulundu. Beden kitle indeksi ve cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ning Rosenthal ve arkadaşlarının çalışmasında da (48) yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, hispanik olmayan etnik köken mortalitede anlamlı risk teşkil etmekteydi.

Yapılan çalışmalarda, laboratuvar testlerinin COVID-19 hastalarında hastalığın iyileşme oranların, şiddeti, mortalitesi ve tedavinin takibi açısından çok önemli olduğunu gösterilmiştir. COVID-19 olan hastalarda özellikle hipoalbuminemi, lenfopeni ve trombositopeni ile aminotransferazlar, total bilirubin, D-dimer, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, kardiyak troponinler, kreatinin, protrombin zamanı ve prokalsitonin değerlerindeki artışların hem enfeksiyonun şiddeti hem de prognoz açısından takip edilmesi önerilmiştir. (3) COVID-19 yoğun bakım hastalarının laboratuvar parametrelerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde CRP, Prokalsitonin, D-dimer, Troponin, PT, Aptt değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu çalışmamızda bulunmuştur. Del Valle ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında (49) yine IL-6, TNF-alfa, CRP, Prokalsitonin, Ferritin D-dimer değerlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisinin bulunduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda renal replasman tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında demografik veriler açısından sadece erkek cinsiyetin anlamlı risk grubu teşkil ettiği saptanmıştır. Gupta ve arkadaşlarının 3099 hasta içeren kohort çalışmasında da (50) yaş faktörü renal replasman tedavisi açısından risk teşkil etmediği ancak yüksek beden kitle indeksi ve erkek cinsiyet renal replasman açısından risk grubu teşkil ettiği saptanmıştır. Komorbid hastalıklar açısından bizim çalışmamızda sadece kronik böbrek hastalığı istatistiksel anlamlı fark teşkil etmesine rağmen birçok çalışmada hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı renal replasman tedavisi açısından risk teşkil etmektedir. (51) Hoiland ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (52) kan grubu hem genel mortalitede hem de renal replasman tedavisi alma riski açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda mortalitede kan grubu (0 grubu koruyucu) istatistiksel anlamlı iken, renal replasman alan ve almayan grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Renal replasman tedavisi ve mortalite arasında çalışmamızda istatistiksel anlamlı olarak artış saptanmış olup bu durum Gupta ve arkadaşlarının çalışmasındaki mortalitedeki anlamlı artış ile örtüşmektedir. (50)

CRP, karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. (3) Renal replasman tedavisi alan hastaların mortalite risk faktörlerinden hematolojik ve enflamatuvar parametrelere bakıldığında bizim çalışmamızda

CRP yüksekliđi anlamlı saptanmıřtır. Renal replasman tedavisi alan ve almayan grupların laboratuvar deđerlerinden Prokalsitonin, ferritin, PRO-BNP,Aptt, Lenfosit yüksekliđi istatistiksel anlamlı risk teřkil etmekte iken, WBC, Glukoz deđerlerinin dūřuklūđu istatistiksel anlamlı risk olarak saptandı.

Jan-hendrick ve arkadaşlarının(53) yine AKI gelişimi ile mortalite ilişkisi ve laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisini inceleyen bir çalışmasında da artan Prokalsitonin ve Lökosit değerlerinin AKI gelişimiyle yakın ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Leisman ve arkadaşlarının Covid-19 hastaları ile ARDS, sitokin salınım sendromu(CRS) ve sepsis hastalarını karşılaştıran bir metaanaliz çalışmasında(54) CRP değerleri, CRS(Cytokin release syndrom)'da belirgin yüksek olmakla birlikte Covid-19 yoğun bakım hastaları ve sepsis hastalarında da belirgin yüksek saptanmış olup, D-dimer değerleri ise Covid-19 yoğun bakım hastalarında sepsis hastalarına göre belirgin yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda Renal replasman kurulan hastalarda hematolojik ve enflamatuvar parametrelere olan etkiye baktığımızda ise Prokalsitonin, lökosit sayısı,ferritin değerlerinin seyir trendinde renal replasman tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı bir katkısının olmadığı, CRP değerlerini ise istatistiksel anlamlı olarak azalttığı saptandı. D-dimer değerlerinin trendinde ise anlamlı artış şeklinde katkıda bulunduğu gözlemlendi.

Renal replasman terapisinin hematolojik ve enflamatuvar parametrelerine etkisini inceleyen Pineiro ve arkadaşlarının çalışmasında(55) ise renal replasman terapisinin, Prokalsitonin,D-dimer,WBC sayılarında istatistiksel anlamlı artışa neden olduğu CRP değerinde istatistiksel anlamlı azalışa neden olduğu saptanmıştır. Bu alışmadaki CRP azalması ve D-dimer artışı bizim çalışma verilerimiz ile örtüşmektedir.

Xiang ve arkadaşlarının yaptığı renal replasman öncesi ve sonrası enflamatuvar ve hematolojik parametrelerin değişimi ve mortalite anlamlılığını inceleyen bir başka çalışmada(56) ise lenfosit,Prokalsitonin ve IL-6 değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamış olup,WBC, Nötrofil,CRP ve D-dimer değerlerinin istatistiksel anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiş olup mortalite oranları da renal replasman tedavisi uygulanan grupta anlamlı yüksek saptanmıştır.

Jan-hendrick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(53) da ciddi AKI gelişen hastalarda mekanik ventilasyon, vazopressör desteği ile anlamlı yükseklik saptanmış olup gelişen AKI tablosunun hastalarda entübasyon sonrası arttığı görülmüş.

Bizim alışmamızda renal replasman tedavisi alan grupla almayan grup arasında Kaplan-Meier sağkalım analizine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Yi yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(57) 36 yoğun bakım hastasının 22 tanesine RRT uygulanırken 14 hastaya RRT

uygulanmamıştır. Bu çalışmada renal replasman tedavisi alan grubun sağkalımı almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Yine aynı çalışmada renal replasman tedavisi alan yoğun bakım hastalarının mortalite için risk faktörleri incelendiğinde yaş, IL-2R, Troponin, PRO-BNP değerlerinin yüksekliğinin mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür.(57). Bizim çalışmamızda ise renal replasman tedavisi alan hastalarda mortalite ile anlamlı ilişkisi olan sadece CRP değeri bulunmuştur.

Çalışmamızda erken ve geç renal replasman tedavisi başlanan hastaların Kaplan-meier sağkalım analizine bakıldığında geç tedavi başlanan grubun sağkalım oranları erken başlanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Sepsis hastalarında erken ve geç renal replasman tedavilerini kıyaslayan Barbar ve arkadaşlarının(58) yapmış olduğu yine bir başka çalışmada, iki grup arasında mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır.

Bagshaw ve arkadaşlarının(59) yaptığı yine bir başka çalışmada ise metabolik ve sıvı durumu nedeniyle erken başlanan renal replasman tedavisinin fayda sağlamayıp iyatrojenik zararlara ve diyaliz bağımlılığına neden olabileceği üzerinde durulmuştur.

Ekstrakorporel devrelerin kullanılması ile kan birçok biyolojik olmayan yüzeyle karşılaşır. Bu durum da kan proteinlerinin birikimine (protein kirlenmesi), koagülasyon faktör XII ve platelet aktivasyonu ile proinflatuar ve prokoagulan yolların upregülasyonuna ve sonrasında disfonksiyonuna yol açar. Bu nedenle antikoagülasyon, cihazla ilişkili tromboz ve cihaz arızası riskini azaltmak için çok önemli kabul edilir. Hem HD hem de ECMO için en yaygın olarak kullanılan antikoagulan olan heparin, etkisini antitrombin (AT) aktivitesini artırarak, trombin ve Faktör Xa'nın down regülasyonuna yol açarak elde eder. Ekstrakorporel cihazlar kullanan hasta popülasyonlarında AT konsantrasyonları sıklıkla düşük olması ve heparinin akut faz reaktanlarına ve apoptotik hücreye nonspesifik olarak bağlanması etki mekanizmasındaki iki risk faktörüdür. Ayrıca AT, pro- ve anti-inflatuar yollar dahil olmak üzere pıhtılaşma dışındaki biyolojik fonksiyonlara müdahale edebilir. Tüm antikoagülasyon ajanları, klinik olarak anlamlı kanama ve diğer yan etkiler potansiyeli taşır. Heparin, kanamanın yanı sıra, heparine bağlı trombositopeni (HIT) ve bununla ilişkili trombozun yanı sıra kemik hastalığı gibi uzun vadeli sonuçlar da dahil olmak üzere, iyi belgelenmiş birçok komplikasyona sahiptir.(60) Bizim kliniğimizde de COVID 19 hastalarında kontraendikasyon olmadığı sürece RRT uygulamalarında heparin antikoagülasyonu kullanılmıştır. RRT öncesi ve sonrasındaki 3. Ve 6. günlerdeki CRP değerlerinin (143(0,7-460)-86,5(2-385)-111,5(1,4-20,5) p:0,03) trendindeki istatistiksel olarak anlamlı azalma Pineiro ve ark. (55) ve Xiang ve ark. (56) yapmış olduğu çalışma verileri ile aynı doğrultudadır.

RRT öncesi ve sonrası 3.-6. günlerdeki D-dimer değerlerinin (1970 (103-20000)-3900 (870-2550)-4560 (1180-20000) p:0,02) istatistiksel olarak anlamlı artış Pineiro ve ark. yapmış olduğu çalışma sonucu ile aynı olup Xiang ve ark. nın çalışma sonuçları ile ters düşmektedir. Ayrıca RRT öncesi ve sonrası 3.-6. gün Fibrinojen değerlerinin (630(11-1023) - (496(82-994)- (456,5(99-795) p: 0,01) anlamlı şekilde düşmesi heparin infüzyonu ile fibrinoliz mekanizmasının artması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın gözlemsel olması ve retrospektif olarak tedavilerin değerlendirilmesi en büyük limitasyonumuz idi. Hastalara uygulanan RRT tedavi süreçlerinde set ömürleri ve transmembran basınç değerleri kayıt altına alınmadığından bu bilgiler kayıp veri olarak kalmıştır. Buna bağlı olarak uygulama altında trombotik durumlar hakkında yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak COVID 19 hastalığı mortalitesi yüksek bir hastalık olup, bu hastalığa bağlı gelişen AKI, hangi mekanizma ile gelişmiş olursa olsun, önemli bir problemdir. RRT ihtiyacı doğan COVID-19 hastalarında mortalitenin daha da artıyor olması durumun ciddiyetini göstermektedir. Renal replasman tedavisi ve mortalite arasında çalışmamızda istatistiksel anlamlı olarak artış saptanmıştır. Halen tanımaya çalıştığımız bu hastalığın renal etkilerini erken tanıyıp etkin tedavi başlanabilmesi için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

AMAÇ: Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamız da temel amaç COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda renal replasman tedavisi uygulamalarının mortalite üzerine etkisini saptamak ve yoğun bakım yatış süreleri, vazopressör gereksinim ve süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyaçları, hematolojik ve enflamatuvar laboratuvar parametrelerine olan etkisinin gösterilmesidir.

METOD: Bu retrospektif çalışmamıza 18/03/2020 ve 05/03/2021 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakütesi COVID-19 yoğun bakım biriminde yatmış olan 208 tanesi RRT almamış , 66 tanesine RRT almış olmak üzere toplam 274 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda RRT uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasındaki mortalite , prognostik laboratuvar parametreleri, sağkalım analizleri , RRT uygulamasının hematolojik ve enflamatuvar laboratuvar parametrelerine olan etkisi ve bu parametrelerin mortalite ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olup olmadığına karşılaştırıldı.

BULGULAR: COVID-19 tanısıyla yoğun bakımda takip edilen ve RRT ihtiyacı gelişen hastaların durumlarının daha ciddi olduğu (daha çok mekanik ventilasyon ve vasopressör ihtiyacı, daha yüksek APACHE ve SOFA skoru ve prokalsitonin değeri) saptanmıştır. RRT uygulanan hastaların mortalitesi daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca RRT uygulanan hastaların, RRT sonrasında D-dimer değerlerinin yüksek seyrettiği izlenmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında istatistiksel olarak erkeklerin daha fazla RRT aldığı görüldü.(54(%28,3)-12(%14,3)) (p:0,014). RRT alan grupta mortalite (50(%34,5)- 95(%65,5) p<0,001), mekanik ventilasyon ihtiyacı(61(%31,4)- 133(%68,6) p<0,001) vazopressör ihtiyacı(61(%34,4)- 117(%65,7) p<0,01), yoğun bakım yatış süresi (11(2-55)- 8(1-29) p:0,001) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Renal replasman tedavisinin RRT öncesi ve sonrası 3.-6. gün CRP değerlerinin(143(0,7-460)-86,5(2-385)-111,5(1,4-20,5) p:0,03) trendine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal replasman tedavisinin RRT öncesi ve sonrası 3.-6. gün D-dimer değerlerinin(1970(103-20000)-3900(870-2550)-4560(1180-20000) p:0,02) trendine olan artış etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal replasman tedavisinin RRT öncesi ve sonrası 3.-6. gün Fibrinojen değerlerinin(641,6+198,2) - (520,6+185,2)- (-) p: 0,002) trendine olan azalış etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Renal replasman tedavisi alan hastaların, erken ve geç renal replasman tedavisi başlanmasına göre sağkalım analizi tablosuna bakıldığında ise geç renal replasman tedavisi başlanan hastalarda erken başlanana göre sağkalımın daha yüksek olduğu saptandı.(Kaplan-Meier sağkalım analizi(log rank test, χ^2 :3,87) p:0,049). Renal replasman tedavisi başlangıcı sonrası

3. gün CRP değerinin ise mortalite risk faktörü olması açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.(1005(1000-1011) p:0,048)

SONUÇ: Renal replasman tedavisi COVID-19 yoğun bakım hastalarında sık kullanılan bir tedavi stratejisidir.Bizim çalışmamızın da gösterdiği üzere RRT mortalite,uzun yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon ihtiyacı,vazopressör gereksinimi açısından risk faktörüdür. Ayrıca RRT sonrası bazı hematolojik ve enflamatuvar labaratuvar parametrelerinin de seyrinin değiştiği görülmüştür.Erken ve geç RRT başlanması konusunda da geç RRT'nin sağkalımı arttırdığı sonucu da bizim bu tedaviyi başlarken ne kadar dikkatli ve seçici olmamız gerektiğini gözler önüne sermektedir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The main purpose of our study, which was designed retrospectively, is to determine the effect of renal replacement therapy on mortality in patients hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of COVID 19, and to show the effect on intensive care unit length of stay, vasopressor requirement and duration, mechanical ventilation needs, hematological and inflammatory laboratory parameters.

METHODS: A total of 274 patients, 208 of whom did not receive RRT and 66 of whom received RRT, who were hospitalized in the COVID-19 intensive care unit of Istanbul Medical Faculty between 18/03/2020 and 05/03/2021 were included in this retrospective study. In our study, mortality, prognostic laboratory parameters, survival analyzes, the effect of RRT application on hematological and inflammatory laboratory parameters and whether these parameters have a statistically significant relationship with mortality were compared between the groups with and without RRT.

RESULTS: It was determined that the conditions of the patients who were followed up in the intensive care unit with the diagnosis of COVID-19 and who needed RRT were more serious (more mechanical ventilation and vasopressor needs, higher APACHE and SOFA scores and procalcitonin value). Mortality was found to be higher in patients who underwent RRT. In addition, it was observed that the patients who underwent RRT had high D-dimer values after RRT. When the gender distribution of the patients was examined, it was seen that males received more RRT statistically.(54(28.3%)-12(14.3%)) (p:0.014). In the group receiving

RRT mortality (50(34.5%)- 95(65.5%) $p<0.001$), need for mechanical ventilation (61(31.4%)- 133(68.6%) $p<0.001$) vasopressor requirement (61(34.4%)- 117(65.7%) $p<0.01$), intensive care unit length of stay (11(2-55)- 8(1-29) $p:0.001$) were found to be statistically significantly higher. CRP values of renal replacement therapy before and after 3rd-6th days of RRT(143(0.7-460)-86.5(2-385)-111.5(1.4-20.5) $p:0.03$) the effect on the trend was found to be statistically significant. The effect of renal replacement therapy on the trend of D-dimer values before and after 3rd-6th days of RRT(1970(103-20000)-3900(870-2550)-4560(1180-20000) $p:0.02$) was found to be statistically significant. The decrease effect of renal replacement therapy on the trend of Fibrinogen values (641.6+198.2) - (520.6+185.2)- (-) $p: 0.002$) before and after 3rd-6th days of RRT was found to be statistically significant. When the survival analysis table of the patients who received renal replacement therapy was examined according to the initiation of early and late renal replacement therapy, it was determined that the survival rate was higher in patients who were started on late renal replacement therapy compared to those who started early renal replacement therapy. (Kaplan-Meier survival analysis (log rank test, $x^2:3,87$)) $p:0.049$). The CRP value on the 3rd day after the start of renal replacement therapy was found to be statistically significant in terms of being a mortality risk factor.(1005(1000-1011) $p:0.048$)

CONCLUSION: Renal replacement therapy is a frequently used treatment strategy in COVID-19 intensive care patients. As our study shows, RRT is a risk factor for mortality, long intensive care stays, mechanical ventilation need, and vasopressor requirement. In addition, it was observed that the course of some hematological and inflammatory laboratory parameters changed after RRT. The result that late RRT increases survival in starting early and late RRT also reveals how careful and selective we should be when starting this treatment.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091. Erratum in: *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295. PMID: 32217556; PMCID: PMC7190011.
3. Memikoğlu O, Genç V. Tanı ve İzlemede Laboratuvar Testleri, COVID-19,2020, Ankara Üniversitesi, 2020, bölüm 4, sayfa 29-35
4. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 Ronco, Claudio et al. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 8, Issue 7, 738 – 742
5. Park SE (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*, Apr;63(4):119-124.doi: 10.3345/cep.2020.00493.
6. Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al (2020). Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID- 19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*, Mar 19;105946. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
7. Yesilbag K, Aytogu G. (2020) Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect*, 2(1):139-147
8. Graham RL, Donaldson EF and Baric RS. (2013)A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 11:836-848.
9. T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼đ¼, COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU). 2 Nisan 2020
10. World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2. January 22,2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on April 5, 2020).
11. Guan WJ, Ni ZY, Liang WH et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, Feb 28;NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
12. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. pii: S01406736(20)30183-5.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

13. Kurtulus B, Ozlu T (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*, 3(1) ;1-4. doi: <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>
14. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514.
15. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.
18. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
19. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430.
20. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020.
21. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003321.
22. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
23. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.

25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
26. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
27. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
28. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323:1612.
29. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71:748.
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145.
31. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089.
32. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
33. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020.
34. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
36. Wang C, Kang K, Gao Y, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 173:499.
37. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical

- COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8:1233.
38. Stearns-Kurosawa, D.; Osuchowski, M.F.; Valentine, C.; Kurosawa, S.; Remick, D.G. The Pathogenesis of Sepsis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2011, 6, 19–48.
 39. Bouck, E.; Denorme, F.; Holle, L.A.; Middleton, E.A.; Blair, A.M.; Laat, B.; Schiffman, J.D.; Yost, C.C.; Rondina, M.T.; Wolberg, A.S.; et al. COVID-19 and Sepsis Are Associated With Different Abnormalities in Plasma Procoagulant and Fibrinolytic Activity. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2021, 41, 401–414.
 40. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update
 41. Ostermann M., Lumlertgul N., Forni L.G., Hoste E. What every intensivist should know about COVID-19 associated acute kidney injury. *Journal of critical care* 60 (2020) 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.023>
 42. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. March 13, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
 43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: Apache II: a severity of diseases classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818-829.
 44. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) Score To Describe Organ Dysfunction/Failure. On Behalf Of The Working Group On Sepsis-Related Problems Of The European Society Of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
 45. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
 46. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

47. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:19-36.
48. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2029058. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29058
49. Del Valle, D.M., Kim-Schulze, S., Huang, HH. *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* **26**, 1636–1643 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
50. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, Sutherland A, Puri S, Srivastava A, Leonberg-Yoo A, Shehata AM, Flythe JE, Rashidi A, Schenck EJ, Goyal N, Hedayati SS, Dy R, Bansal A, Athavale A, Nguyen HB, Vijayan A, Charytan DM, Schulze CE, Joo MJ, Friedman AN, Zhang J, Sosa MA, Judd E, Velez JCQ, Mallappallil M, Redfern RE, Bansal AD, Neyra JA, Liu KD, Renaghan AD, Christov M, Molnar MZ, Sharma S, Kamal O, Boateng JO, Short SAP, Admon AJ, Sise ME, Wang W, Parikh CR, Leaf DE; STOP-COVID Investigators. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):161-176. doi: 10.1681/ASN.2020060897. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067383; PMCID: PMC7894677.
51. Arıkan H, Ozturk S, Tokgoz B, et al. Characteristics and outcomes of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter study by the Turkish society of nephrology. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256023. Published 2021 Aug 10. doi:10.1371/journal.pone.0256023
52. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR, Griesdale DEG, Devine DV, Stukas S, Cooper J, Thiara S, Foster D, Chen LYC, Lee AYY, Conway EM, Wellington CL, Sekhon MS. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv.* 2020 Oct 27;4(20):4981-4989. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002623. PMID: 33057633; PMCID: PMC7594392
53. Hardenberg JB, Stockmann H, Aigner A, Gotthardt I, Enghard P, Hinze C, Balzer F, Schmidt D, Zickler D, Kruse J, Körner R, Stegemann M, Schneider T, Schumann M, Müller-Redetzky H, Angermair S, Budde K, Weber-Carstens S, Witzenrath M, Treskatsch S, Siegmund B, Spies C, Suttorp N, Rauch G, Eckardt KU, Schmidt-Ott KM. Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute

- Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2021 Apr;6(4):905-915. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.011. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33817450; PMCID: PMC8007085.
54. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, Hirayama AV, Mastroiani F, Turtle CJ, Harhay MO, Legrand M, Deutschman CS. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075298; PMCID: PMC7567529
55. Piñeiro, G.J., Molina-Andújar, A., Hermida, E. *et al.* Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol* **34**, 285–293 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00918-7>
56. Xiang H, Song B, Zhang Y, Zhang J, Xiong J. The effectiveness of continuous renal replacement therapy in critical COVID-19 patients with cytokine release syndrome: a retrospective, multicenter, descriptive study from Wuhan, China. *Aging (Albany NY).* 2021 Apr 3;13(7):9243-9252. doi: 10.18632/aging.202838. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33811755; PMCID: PMC8064191
57. Yang Y, Shi J, Ge S, Guo S, Xing X, Wang Y, Cheng A, Liu Q, Li J, Ning Y, He F, Xu G. Association between Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy and All-Cause Mortality in COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Cohort Study. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):481-488. doi: 10.1159/000512099. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33271549; PMCID: PMC7801996
58. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, Lebert C, Bohé J, Badie J, Eraldi JP, Rigaud JP, Levy B, Siami S, Louis G, Bouadma L, Constantin JM, Mercier E, Klouche K, du Cheyron D, Piton G, Annane D, Jaber S, van der Linden T, Blasco G, Mira JP, Schwebel C, Chimot L, Guiot P, Nay MA, Meziani F, Helms J, Roger C, Louart B, Trusson R, Dargent A, Binquet C, Quenot JP; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med.* 2018 Oct 11;379(15):1431-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213. PMID: 30304656.
59. COVID-19–Associated Acute Kidney Injury: Learning from the First Wave *Ron Wald and Sean M. Bagshaw* *JASN* January 2021, 32 (1) 4-6; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101401>

6. Kato C., Oakes M., Kim M., et al. Anticoagulation strategies in extracorporeal circulatory devices in adult populations. *Eur J Haematol.* 2021;106:19-31 DOI: 10.1111/ejh.13520

