

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ BULGULARI  
İLE BAŞVURAN COVID-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK  
ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Gör. Dr. Burak ŞEN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Atakan Yılmaz**

**DENİZLİ – 2024**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ BULGULARI  
İLE BAŞVURAN COVID-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK  
ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Gör. Dr. Burak ŞEN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Atakan Yılmaz**

**DENİZLİ – 2024**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülmesi sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği sağlayan, bu çalışmanın ve uzmanlık eğitim hayatımın her aşamasında büyük emekleri olan Sayın Danışman Hocam Doç. Dr. Atakan YILMAZ' a,

Acil tıp uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her daim yanımda olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.B.D.' daki hocalarım, Prof. Dr. İbrahim TRKER' e, Prof. Dr. Bülent ERDUR' a, Doç. Dr. Murat SEYİT' e, Doç. Dr. Mert ÖZEN' e, Dr. Öğr. Üyesi Alten OSKAY' a,

Bu süreçte beraber çalıştığım değerli ekip arkadaşlarım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.B.D.' da görevli meslektaşlarıma,

TEŞEKKÜR EDERİM.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xi</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. COVİD 19 .....	3
2.1.1. COVİD-19 Etiyoloji.....	4
2.1.2. COVİD-19 Bulaş .....	4
2.1.3. COVİD-19 Yapısı ve Patofizyolojisi .....	4
2.1.4. COVİD-19 Epidemiyolojisi .....	6
2.1.5. COVİD-19 Klinik Özellikler .....	7
2.1.6. COVİD-19 Tanı .....	7
<b>2.1.6.1. Nükleik Asit Bazlı Yöntemler</b> .....	7
<b>2.1.6.2. Göğüs BT Görüntüleme</b> .....	8
<b>2.1.6.3. İmmünoanalizler</b> .....	9
2.2. COVİD-19 ve Akut Böbrek Yetmezliği .....	10
2.2.1. SARS-CoV-2 Nedeniyle Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Bozukluğu .....	13
2.2.2. Böbrek Hasarının Mekanizmaları .....	14
2.2.3. Histopatolojik Bulgular (Otopsi ve Biyopsiler).....	15
2.2.4. COVİD-19 İçin Benimsenen Çeşitli Tedavilerin Böbrek Fonksiyonuna Etkisi .....	16
2.2.5. Antibiyotikler .....	17
2.2.5.1. Azitromisin .....	17

2.2.6. Antiviraller .....	17
2.2.6.1. Favipiravir .....	17
2.2.6.2. Remdesivir .....	18
2.2.6.3. Lopinavir/ritonavir .....	18
2.2.7. Antiinflamatuvar İlaçlar .....	19
2.2.7.1. Deksametazon ve diğer glukokortikoidler .....	19
2.2.7.2. Tosilizumab .....	19
2.2.7.3. Fraksiyone olmayan Heparin .....	20
2.2.7.4. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler ve enoksaparin .....	20
2.2.7.5. Anakinra .....	21
2.2.8. Böbrek replasman tedavisi .....	21
<b>3. MATERYAL METOT .....</b>	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>42</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>43</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ABH	: Akut böbrek hasarı
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
AT	: Antitrombin
AT1R	: Anjiyotensin tip-1
AT2R	: Anjiyotensin tip-2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan üre nitrojeni
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezleri (Centers for Disease Control)
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozunu
E	: Zarf proteini
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GFR	: Glomerüler filtrasyon
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GI	: Gastrointestinal sistem
HB	: Hemoglobin
HCO <sub>3</sub>	: Bikarbonat

HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Akut Böbrek Hasarı İçin Klinik Uygulama Kılavuzu (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury)
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRE	: Kreatin
M	: Membran
MERS Syndrome)	: Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome)
N	: Nükleokapsid
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT	: Trombosit
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RdRp	: RNA polimeraz
RRT	: Renal replasman tedavisi
RRT	: Renal replasman tedavisine
RT-PCR	: Ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu
S	: Spike
SARS Syndrome)	: Şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS CoV-2	: COVID-19 Koronavirüsler
TMPRSS2	: Transmembran serin proteaz
TOC	: Tocilizumab
WBC	: Kandaki beyaz kan hücrelerinin sayısı
YB	: Yoğun Bakım
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
Şekil 1. Koronavirüsün şematik görünümü (18).....	5
Şekil 2. Çalışmanın akış şeması.....	22
Şekil 3. Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılım Grafiği.....	26
Şekil 4. Hastaların Hemodiyaliz Öyküsü, YB Yatış ve Mortalite Durumlarına İlişkin Grafik .....	29



## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
Tablo 1. Laboratuvar değerlerinin frekans aralığı .....	24
Tablo 2. Hastaların Demografik Değişkenleri.....	25
Tablo 3. Hastaların Kronik Hastalıkları .....	25
Tablo 5. Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	27
Tablo 5. Hastaların Başvuru şikayetleri .....	28
Tablo 6. Hemodiyaliz Öyküsü, YBÜ Yatışı ve Mortalite .....	29
Tablo 7. YB Yatışı ile Yaş ve Cinsiyetin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 8. YB Yatışı ile Kronik Hastalığa Sahip Olma Durumunun ve Mortalitenin Karşılaştırılması .....	31
Tablo 9. YB Yatışı ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 10. Mortalite ile Yaş ve Cinsiyetin Karşılaştırılması .....	33
Tablo 11. Mortalite ile Kronik Hastalığa Sahip Olma Durumunun ve Mortalitenin Karşılaştırılması .....	33
Tablo 12. Mortalite ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35

## ÖZET

### ACİL SERVİSE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ BULGULARI İLE BAŞVURAN COVID-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hematolojik, biyokimyasal ve immünolojik biyobelirteçlerdeki anormalliklerin, 2019 Coronavirüs Hastalığı'nın (COVID-19) ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hem karaciğer hem de böbrek fonksiyonlarının yanı sıra hematolojik parametrelerin erken değerlendirilmesi ve izlenmesi, COVID-19'un ilerlemesini tahmin etmek için çok önemlidir. Acil servise akut böbrek yetmezliği bulguları ile başvuran COVID-19 tanılı hastaların klinik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

1 Ocak 2020- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında acil serviste COVID-19 ve eşlik eden akut böbrek hasarı (ABH) şikayetlerle başvuran hastalar dâhil edildi. Çalışmamızda hastaların demografik bilgiler, laboratuvar testleri ve mortalite bilgisi veri olarak kullanıldı. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi, ölüm bildirim sistemi veya telefonla iletişim kurularak elde edildi.

Hemodiyaliz uygulanan 4 hasta (%2,8), yoğun bakım yatışı bulunan 46 hasta (%31,7) vardı ve mortalitede 35 hasta (%24,1) ölmüştür. Ve YB yatışı 75,15 yaş ortalaması ile YB yatışı bulunmayan hastalara göre (56,45 yaş) daha yüksek yaş ortalaması vardı. DM, HT, KOAH ve KAH YB yatışı ile ilişkiliydi ( $p<0,050$ ). Laboratuvar sonuçlarında YB yatışı ile ilişkiliydi. (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, ÜRE, KRE, HCO<sub>3</sub> ve Lenfosit). Ex olanların 17'sinde (%48,6), sağların 28'inde (%25,5) DM vardı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı ( $p=0,010$ ). Laboratuvar sonuçları mortalite ile ilişkiliydi. (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, ÜRE, KRE)

Sonuç olarak: Çalışmaya dahil edilen hastalarımızda COVID-19'a eşik eden ABH erkeklerde daha sık görülürken kadınlarda tastalık şiddeti ve mortalite daha fazlaydı. ABH şiddeti ve mortaliteyi Laboratuvar testleri (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, ÜRE, KRE) ve kronik hastalıkların tahmin edilebilir olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs, COVID-19, Akut böbrek hasarı, Böbrek yetmezliği

## SUMMARY

Hematologic, biochemical, and immunologic biomarker abnormalities have been shown to be associated with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Therefore, early evaluation and monitoring of hematologic parameters, along with both liver and kidney functions, are crucial for predicting the progression of COVID-19. Hence, we aimed to investigate the clinical characteristics of COVID-19 patients admitted to the emergency department with acute kidney injury (AKI) findings in our study.

Patients who presented with COVID-19 and concomitant AKI complaints to the emergency department between March 2020 and March 2022 were included. Demographic data, laboratory tests, and 1-year mortality information of the patients were used as data in our study. Data were obtained using the hospital information management system, death notification system, and by telephone communication.

Hemodialysis was performed in 4 patients (2.8%), and 46 patients (31.7%) were admitted to the intensive care unit (ICU). Regarding mortality, 35 patients (24.1%) were found to have died. ICU admission had a higher mean age (75.15 years) compared to patients without ICU admission (56.45 years). DM, HT, COPD, and CHF were found to be associated with ICU admission ( $p < 0.050$ ). Laboratory results of the patients included in the study were also found to be associated with ICU admission. (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, Urea, CRE,  $\text{HCO}_3$ , and Lymphocyte). DM was present in 17 (48.6%) of the ex-ICU patients and 28 (25.5%) of the non-ex-ICU patients, and a statistically significant difference was found ( $p = 0.010$ ). Laboratory results of the patients included in the study were found to be associated with mortality (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, Urea, CRE).

In our study, AKI accompanying COVID-19 was more common in male patients, while disease severity and mortality were higher in female patients. We believe that the presence of chronic diseases and laboratory tests (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, Urea, CRE) can be useful in predicting the severity of AKI and mortality associated with COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus, COVID-19, Acute kidney injury, Kidney failure

# 1. GİRİŞ

SARS-CoV-2 esas olarak solunum ve damar sistemlerini hedef aldığından, COVID-19 öncelikle viral bir solunum ve damar hastalığı olarak kabul edilir. SARS-CoV-2'nin ana hedefi solunum sistemi olmasına rağmen böbrek, kardiyovasküler, hepatobiliyer, gastrointestinal sistem (GI) ve merkezi sinir sistemi gibi sistemlerde atipik komplikasyonlara neden olur (1).

SARS-CoV-2'nin yol açtığı organ fonksiyon bozukluğu, genel olarak, muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) düzensizliği, doğrudan viral toksisite, bağışıklık sisteminin düzensizliği gibi önerilen mekanizmaların biri veya bir kombinasyonu ile açıklanmaktadır. Sistemi, trombo-inflamasyon, tromboz ve vaskülitten kaynaklanan iskemik hasar etkilemektedir (2).

Akut böbrek hasarı (ABH), daha önce Çin'de bildirilen COVID-19 hastalarında ikinci en yaygın organ hasarıdır. Yoğun bakım ünitesine kabul ihtiyaçları ne olursa olsun, hastaların %15'e kadarında görülmektedir (3). Ancak yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarla ilgili çok az veri mevcuttur ve bu insidansın önemli ölçüde daha yüksek olması gerekir.

Yoğun bakım hastalarına ilişkin ilk ABD raporuna göre (n = 24) (4), hastaların %20'sinde görülmektedir. Bu hastalarda ABH şiddeti ve potansiyel iyileşme bildirilmemiştir. Renal replasman tedavisine (RRT) duyulan ihtiyaç, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini önemli ölçüde uzatabilir ve bu da sağlık sistemleri için önemli organizasyonel ve ekonomik zorluklara yol açabilir. Ek olarak, yüksek ABH sıklığı, uzun süreli kronik böbrek hastalığından (KBH) muzdarip hastaların sayısında çok önemli bir artışa neden olabilir (5).

COVID-19'un karakteristik bulguları respiratuar semptomlarla ilişkili olsa da böbrek fonksiyon bozuklukları da bu hastalarda görülebilmektedir. Yapılan bir araştırmada COVID-19 hastalarında Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) görülme sıklığının %10 olduğunu, yoğun bakıma başvuran hasta alt grubunda bu oranın %26'ya yükseldiğini bildirilmiştir (6).

COVID-19 tanısı alan hastalarda hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %59'unda proteinüri ve %44'ünde hematüri gibi belirtiler gösterdiği bildirilmiştir (7). Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) olan COVID-19 hastalarında mortalite riski Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) olmayanlara göre daha yüksektir (8). Bu nedenle çalışmamızda, acil servise akut böbrek yetmezliği bulguları ile başvuran COVID-19 tanılı hastaların klinik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. COVID 19

Coronavirüs hastalığı 2019 veya COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tarafından edinilen, son derece bulaşıcı bir viral hastalıktır. Bunun dünya üzerinde felaket bir sonucu oldu ve dünya çapında altı milyondan fazla ölümlerle sonuçlandı. Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da bildirilen bu yaygın solunum yolu viral hastalığının ilk vakalarının ardından SARS-CoV-2, kısa bir süre içinde hızla tüm dünyaya yayıldı. Bunun sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ/WHO) 11 Mart 2020'de bunu küresel pandemi olarak ilan etmek zorunda kaldı ve modern mRNA aşısı ile COVID-19'a yönelik ilk insan aşısının denemeleri başladı (9). Nisan 2020 itibarıyla 1 milyon vaka bildirildi ve DSÖ, maske takmaya ilişkin kılavuz yayınladı. Etkilenen başlıca ülkeler arasında ABD, İngiltere, Hindistan, Rusya ve Vietnam vardı. Eylül 2020 itibarıyla 1 milyon ölüm kaydedildi. Kasım 2020'de Pfizer ve BioNTech'in aşı denemeleri %90 etkinlik gösterdi (10). Nisan 2021 itibarıyla tüm dünyada bir milyar doz COVID-19 aşısı yapıldı. Son verilere göre, 13 Mart- 9 Nisan 2023 tarihleri arasında önceki 28 güne kıyasla sırasıyla %28 ve %30 düşüşle 3 milyon yeni vaka ve 23.000'den fazla ölüm bildirildi. 9 Nisan 2023 itibarıyla tüm dünyada 762 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve 6,8 milyondan fazla ölüm rapor edilmiştir (11). Türkiye'de 5 Mayıs 2024 tarihinde toplam yapılan aşı sayısı 152.734.019'du (12). Küresel olarak, 11 Aralık 2023'ten 7 Ocak 2024'e kadar olan 28 günlük dönemde 106 ülke COVID-19 vakası ve 51 ülke COVID-19 ölüm vakası bildirmiştir. Birçok ülke raporlamayı durdurduğundan veya sıklığını değiştirdiğinden, bu, vaka veya ölümlerin meydana geldiği gerçek ülke sayısını yansıtmamaktadır (13). Küresel olarak yeni vaka sayısı, 5 Şubat - 3 Mart 2024 arasındaki son 28 günlük dönemde, önceki 28 günlük döneme (8 Ocak - 4 Şubat 2024) kıyasla %44 azalmıştır ve 292'nin üzerinde vaka görülmüştür. Ölüm sayısı önceki 28 günlük döneme göre %51 azalmış ve 6200 yeni ölüm bildirilmiştir. 3 Mart 2024 itibarıyla dünya çapında 774 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve yedi milyondan fazla ölüm rapor edilmiştir (14).

### 2.1.1. COVID-19 Etiyoloji

COVID-19 Koronavirüsler (SARS CoV-2), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi içinde genomu zarflı, pozitif tek sarmallı RNA ve boyutu 26 kb ila 32 kb arasında değişen virüslerdir. SARS-CoV-2 insanları ve hayvanları enfekte edebilen zarflı, tek sarmallı RNA virüstür (Betacoronavirüs). Betacoronavirüslerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome = MERS). COVID-19 koronavirüsün zarf proteini insanın anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü giriş reseptörü olarak tanır ve insan hücre içine girer. ACE2 reseptörü akciğer, bağırsak, böbrekler, kalp, tiroid ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok insan dokusunda mevcut olup virüs tercihen akciğer epitel hücrelerini ve tüm organ sistemlerini enfekte eder (15).

### 2.1.2. COVID-19 Bulaş

COVID-19, MERS ve SARS ile kıyaslandığında; virüsün insandan insana yayılımının damlacıkların direk ya da fekal-oral yolla temasıyla geçişi nedeniyle çok daha bulaşıcıdır ve enfekte olan yüzeylere dokunma sonrasında ağız-burun teması da diğer bir bulaş yolu olarak bilinmektedir (8). Buna ek olarak virüsün asemptomatik ya da inkübasyon periyodundaki bireylerden de bulaşabilme ihtimalinin olması hastalığın yüksek bulaşıcılığını göstermektedir. COVID-19 enfeksiyonunun maruziyet sonrası 2-14 günlük bir inkübasyon periyodu olup, semptomların çoğu maruziyetten 4-5 gün sonra çıkmaktadır (16).

### 2.1.3. COVID-19 Yapısı ve Patofizyolojisi

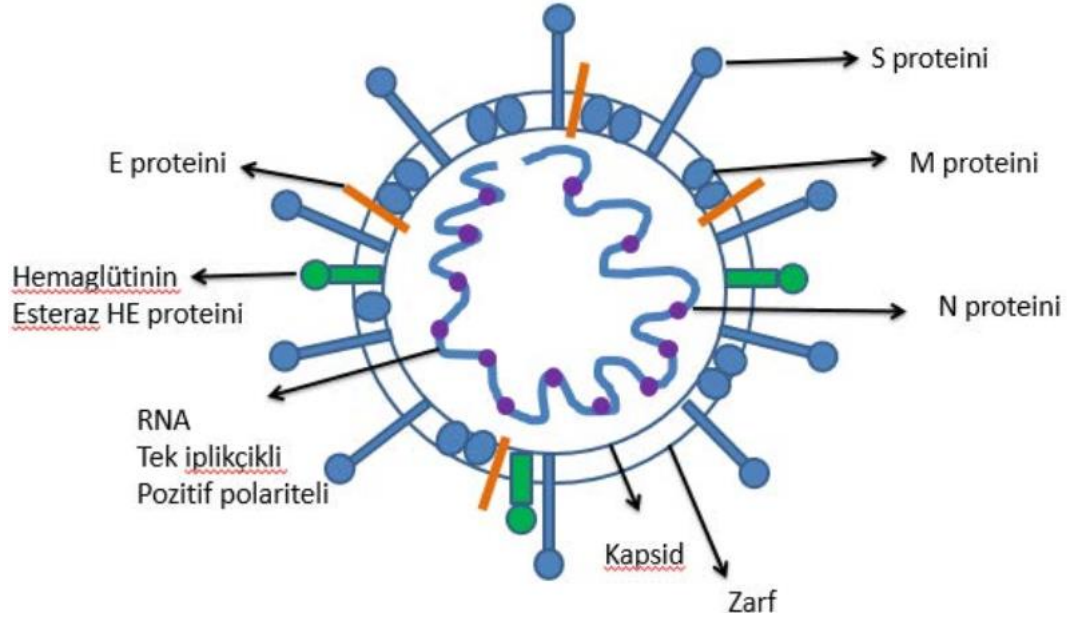
Koronavirüslerin dört farklı yapısal proteini vardır; bunlar, S, M, E ve N proteinleridir (17).

- **Spike (S) – yüzey proteinleri:** Virüsün dışa doğru çıkıntı yaparak konakçının yüzeyine yapıştığı ve yabancı hücreye girişten sorumlu glikoproteinleridir. S1 ve S2 olmak üzere 2 alt tipi vardır. S1 glikoproteini bağlanmadan sorumlu iken, S2 glikoproteini

füzyondan sorumludur. Konağın hücre membranı ile virüsün zarf partikülünün füzyonu sonucu virüsün genomu hedef hücreye endositik vezikül aracılığıyla alınmıştır.

- **Membran (M) ve zarf proteinleri (E):** Virüsün tomurcuklanması ve morfolojisinden sorumlu proteinlerdir.

- **Nükleokapsid (N) proteini:** RNA'yı paketleyerek nükleokapsidi oluşturan proteinlerdir (17).



**Şekil 1. Koronavirüsün şematik görünümü (18)**

SARS-CoV-2 virüsü, konak hücrelerine girmek için S glikoproteinleri adı verilen özel proteinler kullanır. Bu proteinler, konak hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanır. COVID-19'da S glikoproteinleri iki ana reseptöre bağlanabilir:

**Transmembran serin proteaz (TMPRSS2) reseptörü:** Bu reseptör, akciğerler, kalp ve bağırsaklar gibi birçok organda bulunur.

**Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörü:** Bu reseptör, özellikle akciğerlerde, böbreklerde ve kalp damarlarında bulunur.



Virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanma yeteneği, SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüslere göre çok daha fazladır. Bu durum, COVID-19'un daha kolay bulaşmasını ve daha şiddetli hastalığa yol açmasını açıklayabilir. COVID-19, böbrekler de dahil olmak üzere birçok organı etkileyebilen karmaşık bir hastalıktır. Böbrekler, ACE-2 reseptörlerinin yüksek yoğunlukta bulunduğu organlardan biridir. Bu nedenle, COVID-19 virüsü böbreklere kolayca girebilir. Tubulointerstisyel nefrit, glomerüler nefrit ve ABY gibi hasarlara neden olabilir. COVID-19 hastalarında böbrek tutulumunun prevalansı ve şiddeti, hastanın yaşı, eşlik eden sağlık sorunları ve virüsün suşu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir (19).

SARS-CoV-2 virüsü, konak hücrelerine girdikten sonra bağışıklık sisteminin aktivasyonuna yol açar. Bağışıklık sistemi virüsü ortadan kaldırmak için çalışırken, aynı zamanda doku hasarına da neden olabilir. Bu durum, "sitokin fırtınası" olarak bilinen şiddetli bir iltihaplanma tepkisine yol açabilir. Sitokin fırtınası, organ yetmezliği ve ölüm dahil olmak üzere ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (20).

COVID-19 hastalarında bağışıklık sisteminin nasıl tepki verdiği tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı hastalarda bağışıklık sistemi virüsü kontrol altına alabilirken, diğer hastalarda aşırı bir tepkiye yol açabilir. Bu durum, hastalığın seyrinde ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır (3).

#### **2.1.4. COVID-19 Epidemiyolojisi**

İnsanlar genellikle her yaşta SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hassastır. Enfeksiyon damlacık (enfekte bir kişinin hapsirliği, öksürüğü veya konuşmasından çıkan damlacıkların doğrudan solunması) veya temas (bir nesnenin yüzeyinde biriken ve daha sonra ağız, burun, gözler veya ağız yoluyla vücuda giren virüsle temas) yoluyla bulaşmaktadır (21). Çalışmalar, burun boşluğunda boğazdan daha yüksek bir viral yük olduğunu göstermiştir. Bu da burundan numune almanın virüsü tespit etmek için daha etkili bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur. Semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında viral yük açısından fark yoktur (22, 23). Guan ve arkadaşları bazı hastaların dışkı ve idrar örneklerinde de SARS-CoV-2 testinin pozitif çıktığını bildirmişlerdir (24).

### **2.1.5. COVID-19 Klinik Özellikler**

Mevcut epidemiyolojik araştırmalara göre, COVID-19'un klinik özellikleri enfeksiyondan 1-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır ve çoğu hastada 3-7 gün içinde semptomlar gelişmektedir (24). Yaygın semptomlar ateş, öksürük ve vücut gszliğn içerir. Bazı hastalarda burun tıkanıklığı, burun akıntısı, sesin değişmesi, tat duygusunun kaybolması ve ishal gelişebilmektedir. Ağır vakalarda ilk haftanın sonunda hastalık nefes darlığı ve/veya hipoksiye dönüşebilir. lmcl vakalarda hastalık hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna, septik şoka, pıhtılaşma bozukluklarına ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (24). Viral yükü yüksek olan hastaların enfeksiyon sırasında düşük ya da önemsiz ateşe sahip olabileceği dikkat çekmektedir. Bazı ocuklar ve yenidoğanlarda tipik semptomlar yoktur ancak kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar veya depresyon veya nefes darlığı gibi semptomlar ortaya çıkmıştır (25). Yaşlılarda ve kronik alta yatan hastalığı olan hastalarda prognoz kötü bulunmaktadır (26).

### **2.1.6. COVID-19 Tanı**

#### **2.1.6.1. Nükleik Asit Bazlı Yöntemler**

SARS-CoV-2'nin bu pandemiye neden olan virüs olarak tanımlanmasının ardından SARS-CoV-2 genomu hızlı bir şekilde dizilenmiştir (27) ve COVID-19 tanısı için benzersiz dizilerin tanımlandığı dizi olarak belirlendi. Ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), klinik ortamlarda RNA virüslerinin tespiti için uzun süredir rutin olarak kullanılan bir nükleik asit amplifikasyon testidir (28). RT-PCR'de, ters transkriptaz ilk önce RNA'yı PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile çoğaltılan tamamlayıcı DNA'ya dönüştürmek için kullanılmıştır. Tespit stratejisinde farklılık gösterirken aynı mekanizmayı paylaşan RT-PCR yöntemlerinin eşitleri vardır. Örneğin, gerçek zamanlı RT-PCR, PCR amplifikasyonu sırasında floresan sinyalleri okur (28). İ içe RT-PCR, spesifik olmayan PCR amplifikasyonlarını önlemek için iki primer seti kullanılmıştır (29).

şu ana kadar tespit edilmesi hedeflenen SARS-CoV-2 genleri arasında RdRP geni, N geni, E geni, S geni ve ORF1ab geni yer alıyor. Chu ve arkadaşları viral genomun ORF1ab ve N genlerini tespit etmek için iki farklı tek adımlı gerçek zamanlı RT-PCR

yaklaşımı kullanmıştır (30). Bu tahlil, reaksiyon başına 0,0002-20 TCID50 (%50 doku kültürü enfektif dozu) gibi yüksek bir dinamik aralık ve reaksiyon başına 10 RNA kopyasının altındaki tespit limitini göstermiştir. Daha sonra DSÖ, COVID-19 tanısına yardımcı olmak için farklı ülkelerin protokollerini içeren bir teknik kılavuz geliştirmiştir (31). Bu derlemeye göre ABD'de CDC, µL başına 4-10 RNA kopyası kadar düşük tespit limitlerine sahip gerçek zamanlı bir RT-PCR teşhis kiti geliştirmiştir. Almanya'dan bilim insanları birinci basamak tarama için E genini ve doğrulama testi için RdRP genini kullanmıştır (31). Bu yöntem, E geni için reaksiyon başına 5,6 kadar az RNA kopyasını ve RdRP geni için reaksiyon başına 3,8 RNA kopyasını tespit edecek şekilde hassasiyeti daha da arttırmıştır. Hongkong'da N geni birinci basamak tarama olarak, ORF1b ise doğrulama testi olarak kullanıldı. Fransa'da ilk tarama için iki RdRP geni kullanılmış ve ardından doğrulayıcı E gen testi yapılmıştır. Japonya'da iç içe RT-PCR kullanıldı. Bu da spesifik olmayan hedef amplifikasyonunu önemli ölçüde azaltarak yanlış pozitif sonuçların azalmasına (yani spesifikliğin artmasına) yol açmıştır. Genel olarak bu analizlerin duyarlılığı, yüksek özgüllüklerle reaksiyon başına 3,8 ila 10 RNA kopyası arasında değiştiği görülmüştür (31).

Bir halk sağlığı acil durumunda, oldukça hassas yöntemler tercih edilmektedir. Çalışmalar, RT-PCR'nin, COVID-19'un belirli aşamalarında bilgisayarlı tomografi (BT), görüntülemeye daha az duyarlı olabileceğini gösterse de özgüllüğü, SARS-CoV-2'yi tespit etmede onu diğer yöntemlerden üstün kılmaktadır. Viral salgınlara mücadele için spesifik teşhis yöntemlerinin akılcı bir şekilde seçilmesi kritik öneme sahiptir. Tanıdaki herhangi bir ihmal veya uzlaşma, yıkıcı sonuçlara yol açabilir. Wang ve arkadaşları SARS-CoV-2 enfeksiyonunu daha güvenilir bir şekilde teşhis etmek için RT-PCR'nin diğer yöntemlerle ve hastaların epidemiyolojik geçmişiyle birleştirilmesini önermektedir (32). Aslında Çin otoritesi, Wuhan'da COVID-19'u teşhis etmek için RT-PCR'yi BT taramalarıyla birleştirerek bu yaklaşımı benimsemiştir (33). Yam ve arkadaşları birden fazla numunenin test edilmesinin RT-PCR testinin hassasiyetini önemli ölçüde maksimuma çıkarabileceği sonucuna vardılar (34).

### **2.1.6.2. Göğüs BT Görüntüleme**

Çalışmalar göğüs BT görüntülerinin COVID-19 hastaları için karakteristik özellikler içerdiğini gösterdi. Bu BT görüntülerinin ayırt edici özellikleri arasında buzlu

cam opasiteleri, çılgın kaldırım deseni, konsolidatif opasiteler, septal kalınlaşma ve ters halo işareti yer almaktadır (35-38). Bu özellikler oldukça organize bir pnömoni modelini göstermektedir (36). Bu özelliklerin aksine nodüller, kistik değişiklikler, bronşektazi, plevral difüzyon ve lenfadenopati daha az görülür (38). Bu özelliklere rağmen ABD'deki Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC), şu anda COVID-19 tanısı için BT'yi önermemektedir. BT bulguları SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını düşündürse bile tanıya ulaşabilmede virüsün laboratuvar testleri referans olmaya devam edmektedir (2). Bunun nedeni, COVID-19 hastalarından alınan göğüs BT görüntülemelerinin özellikleri influenza, H1N1 veya SARS-CoV'nin neden olduğu diğer enfeksiyonlarla örtüşebilmesidir (39).

Göğüs BT incelemesi, COVID-19'un belirli aşamalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını tespit etmede hassas ve güvenilirdir. Fang ve arkadaşları, klinik belirtilerine ve epidemiyolojik geçmişlerine dayanarak COVID-19 semptomları olan 51 hastayı incelemişlerdir (40). Göğüs BT taramasının (%98) RT-PCR yöntemine (%71) göre daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma katılan denek sayısıyla sınırlıydı. Ancak 1000'den fazla hastayı kapsayan başka bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşıldı (33). 1014 hasta arasında %59'u RT-PCR pozitif ve bunların %97'si pozitif BT özellikleri gösterdi. Ayrıca RT-PCR negatif hastaların %75'i pozitif BT özellikleri gösterdi. Bunu daha da doğrulamak için Ai ve arkadaşları seçilmiş bir grupta çoklu RT-PCR testi ve seri BT görüntüleme üzerinde çalıştılar. RT-PCR negatif olan kişilerin %60-93'ünün SARS-CoV-2 enfeksiyonlarıyla tutarlı ilk pozitif BT görüntüleri gösterdiğini buldular. İyileşme aşamasındaki hastaların %42'sinin RT-PCR sonuçları negatife dönmeden önce BT özelliklerinde iyileşme olduğu görülmüştür (33).

### ***2.1.6.3. İmmünoanalizler***

İmmünoassay tanıda kullanılan başka bir yerleşik teşhis yöntemidir. Bu yöntem, SARS-CoV-2'ye maruz kalan hastalarda viral protein antijenlerini veya serum antikorlarını tespit eder. Bu antikor testleri önceki enfeksiyonların tespitinde önemlidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda yapılan çalışmalar hastada serokonversiyonun genellikle ilk semptomun görülmesinden bir hafta sonra başladığını göstermiştir (41). Postsemptomatik hastalarla yapılan bir çalışmada Amanat ve arkadaşları yüksek IgA ve IgM immün yanıtları tespit etmişlerdir (42). Rekombinant viral proteinleri kullanan bu

immünolojik test, antikorları ilk semptomun gelişmesinden 3 gün sonra bile tespit edebilmiştir. Liu ve arkadaşları IgG ve IgM antikorları için ELISA'nın doğruluğunun %80'den fazla olduğunu bildirmişlerdir (43). İmmünoanalizin etkinliği aynı zamanda hastalardan antikorları yakalamak için kullanılan antijenlerin spesifikliğine de bağlıdır. Spike (S) proteinleri ve nükleokapsid (N) proteinleri arasında, S proteinlerinin duyarlılığı antikor yakalama açısından daha yüksek olarak bulunmuştur. Çeşitli spike proteinleri arasında S1 proteini, SARS-CoV-2 antikorlarına bağlanma konusunda daha fazla yetenek göstermiştir (44). Karşılaştırmalı bir çalışmada hem ELISA hem de koloidal altın immünokromatografi kitleri, SARS-CoV-2 tespiti için %100 özgülükle eşit hassasiyet göstermiştir (45).

COVID-19'a özgü antikorların acil tespiti için çeşitli immünolojik test kitleri halihazırda piyasada bulunmaktadır. Ancak bu yöntemin en büyük sorunu, yalnızca SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık tepkisi olması gereken post-semptomatik hastalarda kullanılabilmesidir. İmmünoanalizin diğer dezavantajları arasında enfeksiyon süresince viral yükte meydana gelen değişiklikler yer alır (46). Potansiyel çapraz reaktivite (daha az spesifik) (47) ve nükleik asit bazlı yöntemlere göre düşük hassasiyet olmasıyla birlikte immünolojik testler daha hızlıdır (48). Bu yöntem RT-PCR yöntemlerine göre daha ucuzdur ve önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının hızlı taranması için kullanılabilirler. Bu, özellikle önceki COVID-19 enfeksiyonlarını geçiren ve dolayısıyla virüse karşı bağışıklığı olan kişilerin toplumla güvenli bir şekilde yeniden etkileşime girebileceği toplumun yeniden açılma aşamalarında faydalı olduğu görülmüştür. Yöntem aynı zamanda virüse karşı güçlü bağışıklık tepkisine sahip olan ve dolayısıyla tedavi ve araştırma amaçlı potansiyel bağışçı olarak hizmet edebilecek bireyleri belirleme konusunda benzersiz bir avantaja da sahiptir.

## **2.2. COVID-19 ve Akut Böbrek Yetmezliği**

Akut böbrek yetmezliği, böbreklerin aniden işlevlerini kaybetmesidir. Böbrekler, kanı süzen ve dengeli bir elektrolit ortamı sürdüren fasulye şeklindeki organlardır. ABY geliştiğinde, böbrekler bu görevleri etkili bir şekilde yerine getiremez ve atık ürünler ve sıvılar kanda birikmeye başlar. Bu, çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. ABY, böbreklere yeterince kan gitmediğinde ortaya çıkar. ABY, kanama, dehidrasyon veya şok

gibi durumlardan kaynaklanabilir veya böbreklerin kendisine doğrudan hasar verildiğinde ortaya çıkabilir. Enfeksiyonlar, toksinler ve bazı ilaçlar renal ABY'ye neden olabilir. İdrarın böbreklerden mesaneye ve vücuttan dışarı akmadığı durumlarda postrenal ABY ortaya çıkmaktadır. İdrar yolu tıkanıklığı veya prostat büyümeside postrenal ABY'ye neden olabilir (49).

2012 KDIGO kriterlerine göre, ABH aşağıdaki herhangi biriyle teşhis edilebilir (50):

- 48 saat içinde 0,3 mg/dL'lik kreatinin artışı,
- Son 7 günde kreatininin bazaline göre 1,5 kat artması
- 6 saat boyunca kilogram başına 0.5 mL'den az idrar hacmidir.

ABY'nin tedavisinde öncelikle altta yatan nedenlerin tedavisi için enfeksiyonlar tedavi edilebilir, dehidrasyon düzeltilebilir veya idrar yollarındaki tıkanıklıklar giderilebilir. ABY hastalarına sıvı ve ilaç verilerek, kan basıncı kontrol altına alınarak ve atık ürünlerin kandan atılması ile destekleyici bakım sağlanabilir. Ancak böbrekler işlevini yerine getiremeyecek kadar hasar görmüşse diyaliz gerekebilir. Diyalizde, kandan atık ürünleri ve fazla sıvıyı uzaklaştırmak için bir makine kullanılmaktadır (51).

2020 yılında Çin'de yapılan bir araştırma, COVID-19 hastalarında böbrek tutulumunun yaygınlığını ve ciddiyetini incelemiştir. 333 COVID-19 hastasının %75,4'ünde proteinüri ve/veya hematüri (idrarda protein veya kan) gözlemlenmiştir. KDIGO kriterlerine göre toplam hastalarda ABH prevalansı %4,7 idi. Fakat bu oran, şiddetli veya kritik COVID-19 pnömonisi olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Böbrek tutulumu olan hastalarda ölüm oranı (%11,2), böbrek tutulumu olmayan hastalara kıyasla (%1,2) önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonuçları, COVID-19'un böbrekler üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini ve böbrek tutulumunun hastalığın prognozuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (52).

Benzer şekilde, Wuhan Jin Yin-tan hastanesine SARS-CoV-2 pnömonisi doğrulanmış 710 hastadan 52'si kritik hasta olarak kabul edilmiştir. Kritik olan hastalarda organ fonksiyon hasarı gelişmiştir. Bunların %29'unda ABH olduğu belirlenmiş ve

%17'sinde böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (21). Üstelik farklı bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların hastaneye kabulünde, serum kreatinin ve kan üre nitrojeninin (BUN) yüksek, glomerüler filtrasyon hızının ise düşük olduğu gösterilmiştir. Genel olarak bu hastaların %3,9'unda proteinüri, %26,7'sinde ise hematüri mevcuttu. İlginç bir şekilde, başlangıçta serum kreatinin seviyesi yüksek olan hastalarda, kritik bir hastalıkla bağlantılı pıhtılaşma yolu anormallikleri ile birlikte daha yüksek lökosit sayısı ve daha düşük lenfosit ve trombosit sayısı görüldü. Hastanede yatış sırasında, hastaların %5,1'inde akut böbrek hasarı meydana gelmiş; insidans, başlangıçta serum kreatinin seviyesi yüksek olan kişilerde en yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Başlangıçta serum kreatinin düzeyi ve kan üre nitrojeni yüksek, proteinüri, hematüri ve akut böbrek hasarı olan hastaların %33,7'sinde hastane içi ölüm meydana geldiği görülmüştür (53).

Başka bir çalışmada, 2020 yılında Mount Sinai Sağlık Sistemine COVID-19 nedeniyle başvuran hastaların %46'sında akut böbrek hasarı meydana gelmiş; bu hastaların %19'unun diyalize ihtiyacı olduğu görülmüştür. Her ne kadar tutarlı görünse de akut böbrek hasarı olan hastaların ve yoğun bakım ünitesindeki hastaların oranları, Mount Sinai Sağlık Sistemi'nin beş bölgesinde farklılık göstermiştir. Bu çalışma, Mount Sinai Sağlık Sistemine kabul edilen 4.000 COVID-19 hastasının neredeyse yarısında akut böbrek hasarı meydana geldiği ve bu hastaların yaklaşık dörtte birinin akut diyalize ihtiyaç duyduğu sonucuna varmıştır. Akut böbrek hasarı bağımsız olarak daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Hayatta kalanların %35'i hastaneden taburcu olurken, bu hastaların böbrek fonksiyonları düzelmemiştir ve akut böbrek hasarı olan tüm hastaların sadece %30'u hayatta kalmış ve böbrek fonksiyonlarını geri kazanmışlardır (1) Aynı virüs ailesindeki önceki pandemilerle karşılaştırıldığında, mevcut COVID-19 salgını, tıpkı 2005'teki şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs salgını gibi, daha yüksek ABH insidansına yol açmış ve bundan sonra gelecekteki potansiyel araştırmalar için bir yol açmıştır (54). Yakın zamanda Brezilya'da yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların %55'inde ABH gelişti ve bunların yarısından fazlası, ABH olmayanlara kıyasla yüksek mortalite oranıyla ilişkili olan evre 3'e ilerlemiştir (55).

Farklı çalışmalarda farklı COVID-19 hasta popülasyonları karşılaştırıldığında, klinik olarak ciddi ve kritik COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların, kalıcı böbrek

hastalığının değişken sonuçlarıyla birlikte akut böbrek hasarı geliştirme riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Şiddetli akut böbrek hasarını öngören faktörler farklı çalışmalar arasında benzerlik göstermiştir. Bu faktörler; yaşlılık, yüksek kreatinin, başvuru sırasındaki kan üre nitrojeni, hipertansiyon, diyabet öyküsünü ve cinsiyeti içermektedir.

### **2.2.1. SARS-CoV-2 Nedeniyle Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Bozukluğu**

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, karşıt baskılayıcı ve baskılayıcı yollar aracılığıyla doku perfüzyonunu, hücre dışı hacmi ve kan basıncı homeostazisini düzenler (56, 57). Renin salınımı, RAAS'ın aktivasyonunda ilk biyokimyasal sınırlayıcı adımdır. Renin salınımına katkıda bulunan faktörler arasında distal kıvrımlı tübüllere sodyum iletiminin azalması, böbreklerin afferent arteriolünde azalmış perfüzyon basıncı, hipovolemi ve sempatik stimülasyon yer alır (58-60). Aksine, renin salınımı, aşırı hacim yüklenmesi veya yüksek kan basıncının neden olduğu miyokardiyal duvarların mekanik gerilmesine ikincil olarak salınan atriyal natriüretik peptid (ANP) tarafından inhibe edilir (61-63). Dolaşımda renin, anjiyotensinojeni metabolize ederek anjiyotensin I'i (Ang 1-10) serbest bırakır. Daha sonra, akciğerlerdeki vasküler endotelial hücrelerden ve daha küçük oranlarda böbreklerden salınan ACE, Ang I'i (Ang 1-10) güçlü vazokonstriktör olan Anjiyotensin II'ye (Ang 1-8) dönüştürür. Ang II (Ang 1-8), her biri farklı fizyolojik sonuçlara aracılık eden iki G-protein bağlı reseptör alt tipini, anjiyotensin tip-1 ve tip-2 reseptörlerini (sırasıyla AT1R ve AT2R) ayrı ayrı aktive etme görevi görür. AT1R'nin arteriyollerin endotelinde Ang II (Ang 1-8) aracılı aktivasyonu, önemli vazokonstriksiyona, inflamasyona ve fibrotik yeniden yapılanmaya, ayrıca aldosteron ve renin salınımı ile sodyum tutulmasına neden olur (58-60, 64). Tersine, AT2R'nin Ang II (Ang 1-8) tarafından aktivasyonu, AT1R'ye karşı etkileri başlatır, dolayısıyla vazodilatör etkiler üretir ve büyümeyi inhibe eder. Öte yandan, ACE2, Ang I'i (1-10) Ang 1-9'a böler ve Ang II'yi (Ang 1-8) Ang 1-7'ye dönüştürür. ACE2 peptidaz ürünleri Ang 1-9 ve Ang 1-7, vazodilatör, anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özellikler yoluyla vazoproteksiyon sağlar (64).



Normal koşullar altında, RAAS sisteminin iki karşıt yolu, homeostatik dengeyi korumak için ACE ve Ang II'deki (basınç yolu) artışları ACE2 ve Ang 1-7'deki (bastırıcı yol) artışlarla eşleştirmek üzere koordineli çalışır (65, 66). Bununla birlikte, patolojik koşullar altında, her iki yol arasında bir dengesizlik fark edilir ve bunun önüne geçilmezse ACE ve Ang II aktivitelerine doğru eğilir ve potansiyel olarak böbrek hasarına yol açabilir (67). Benzer şekilde, COVID-19 hastalarında da Ang II'nin yukarı regüle edilmiş seviyeleri bulunmuştur (68), bu da Ang II'nin böbrek patolojisine dahil olma olasılığını yükseltmektedir. Örneğin, TRPC6 iyon kanalı Ang II tarafından podositlerde doğrudan aktive edilir ve aşırı proteinüri ve böbrek hasarına neden olur (69, 70). TRPC6 ayrıca COVID-19 enfeksiyonunun belirtilerinde de yer almaktadır ve şu anda Boehringer Ingelheim tarafından spesifik bir TRPC6 inhibitörü geliştirilmektedir. TRPC6, pulmoner ödeme (71) ve pulmoner kan damarlarının endotelial geçirgenliğinin artmasıyla birlikte endotelial bariyer disfonksiyonunda yoğun olarak rol oynadığı görülmüştür (72).

COVID-19 enfeksiyonu sırasında, SARS-CoV-2 virüsünün ACE2 reseptörüne bağlanması, reseptörü aşağı regüle eder ve RAAS'taki ACE2'nin katalitik aktivitesinin kaybı katkıda bulunur (73). ACE2 kaybı, AT1R'nin AT2R tarafından aktivasyonunu teşvik eder, dolayısıyla oksidatif stres tepkisini ve sitokin üretimini güçlendirir, daha fazla inflamasyona ve glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur (74). ACE2 eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, endotel bozulması (75), yüksek kan basıncı (75) ve kardiyak yapısal anormallikler (76) dahil olmak üzere kardiyovasküler kusurlar rapor edilmiştir. Ayrıca, ACE2 inaktivasyonundan dolayı Ang'da (1-7) daha sonra meydana gelen bir düşüş, RAAS'ın baskı yoluna doğru bir kaymaya ve COVID-19 hastalarında buna karşılık gelen zararlı kardiyovasküler etkilere neden olduğu görülmüştür (64).

### **2.2.2. Böbrek Hasarının Mekanizmaları**

COVID-19, doğrudan enfeksiyon veya konakçı immün temizlenmesi ve immün tolerans bozuklukları, endotel aracılı vaskülit, trombüs oluşumu, glukoz ve lipid metabolizması bozukluğu ve hipoksi dahil olmak üzere sistemik etkiler yoluyla böbrek hasarına neden olur (77). Doğrudan böbrek enfeksiyonundan başlayarak, kanıtlar, SARS-CoV-2'nin S1 alt birimi aracılığıyla ACE2'ye bağlandığını ve dolayısıyla böbreğin kendi

hücrelerine doğrudan zarar verdiğini ileri sürmüştür. İnsan dokusu tek hücreli RNA dizileme verileri ve ACE2 boyaması, böbreklerin ve mesane hücrelerinin ACE2 ile zengin olduğunu ve bunun da viral istila şansını arttırdığını ortaya çıkarmıştır (78, 79).

İmmünolojik düzeyde, renal interstisyumun inflamatuvar infiltrasyonu ağırlıklı olarak lenfositlerden ve plazma hücrelerinden ve bazı eozinofillerden oluşur (80). Aktive edilmiş lenfositler, enfekte böbrek hücrelerini yok etmek ve inflamatuvar sitokinleri serbest bırakmak için böbrek dokularına göç eder, bu da lokal inflamasyon ve doku hasarına neden olmuştur. Ek olarak, lenfositlerde yüksek oranda eksprese edilen perforin, granülizin ve proinflamatuvar sitokinler gibi sitotoksik parçacıklar da böbrek hasarına katkıda bulunduğu görülmüştür (81, 82). Sitokinlerin abartılı salınımı sitokin fırtınasına yol açmıştır (83, 84). Sitokin fırtınası, renal yerleşik hücrelerle işbirliği yaparak ve tübüler ve endotelial fonksiyon bozukluğunu teşvik ederek, COVID-19 vakalarında ABH'ye katkıda bulunabilir (85). Tüm sitokinler arasında IL-6, renal endotel hücrelerini proinflamatuvar kemokin/sitokinleri salgılamaya teşvik ederek ve mikrodolaşım disfonksiyonunda rol oynayarak böbrek vasküler geçirgenliğini indükleyerek önemli bir molekül olduğu görülmüştür (83). Pro-inflamatuvar sitokinler ayrıca kapiller geçirgenliği ve tromboz üretimini indükleyebilir, bu da yaygın intravasküler pıhtılaşmaya yol açabilir (86). Sitokinlerin makrofajları aktive edebilmesi nedeniyle eritrofagositoz ve anemi de gözlenmiştir. Vasküler hemostaz bozuklukları, anemi ve sitokinin neden olduğu hasarlar hep birlikte böbrek yetmezliğine neden olduğu görülmüştür (87).

### **2.2.3. Histopatolojik Bulgular (Otopsi ve Biyopsiler)**

COVID-19 deneklerinin böbreklerinde histolojik değişiklikler açıkça görülmüştür. Böbrek parankimi ve interstisyum etkilenebilse de, böbrek biyopsisi ve otopsi kayıtları, interstisyel hasarın glomerüler hasardan daha şiddetli olduğunu gösteren önemli derecede akut tübüler hasar ortaya koymuştur (79, 88). Ayrıca glomerüler kılcak halkalarının tıkalı olduğu ve yaygın eritrosit agregasyonlarının ortaya çıktığı rapor edilmiştir (79). Çoğunlukla lenfositlerden ve dağınık eozinofillere sahip plazma hücrelerinden oluşan ilişkili bir inflamatuvar infiltrasyonla birlikte interstisyumda ödem de rapor edilmiştir (82). Distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda hücresel ödem ve interstisyel alanda önemli bir inflamasyon olmaksızın ödemli genişlemenin mevcut

olduğu görülmüştür. Endotelial hasarla ilgili değişiklikler arasında ödem, endotel altı şeffaf genişleme ve IgG, IgA, IgM ve C3 birikimi ile endotelial proliferasyon yer almaktadır (79). Ayrıca podositlerin vakuolasyonu ve glomerüller bazal membrandan ayrılması da gözlenmiştir. Glomerüllerde hilal oluşumları ve hiperselüler veya inflamatuvar lezyonlar da kaydedilmiştir. Bowman alanında plazma birikmesiyle oluşan iskemik değişiklikler de belgelenmiştir. Diyabetli hastalarda fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gözlenmiştir. Histopatolojik incelemede, glomerüllerde lenfositler mevcut değildi ve burada da hiçbir immün reaktan saptanmamış; bu, viral enfeksiyondan sonra glomerüllerde lenfosit infiltrasyonunun ve immün reaksiyonların nadir olduğunu ortaya çıkarmıştır (88).

#### **2.2.4. COVID-19 İçin Benimsenen Çeşitli Tedavilerin Böbrek Fonksiyonuna Etkisi**

COVID-19, başlangıçtaki viral replikasyon aşamasının ardından bir dizi inflamatuvar olayla birlikte iki fazlı bir klinik gidişata sahip olabildiği görülmüştür. Bu nedenle, fikir birliği genellikle tedavi için iki fazlı bir farmakolojik yaklaşıma duyulan ihtiyaç yönünde oluşmuştur. Hastalığın ilk evresi (semptomların başlangıcından 7-10 güne kadar) viral kaynaklı sitopatik etkilerle karakterize olmuştur ve antiviral ilaçlar (örn., klorokin, hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir ve darunavir/kobisistat) bu evrede uygulanabilir. İkinci aşama (semptomların başlangıcından 7-10 gün sonra başlayan) hiperinflamatuvar ve sitokin salınım sendromlarıyla ilişkilidir ve ölüm riski taşır. İlerleyici akciğer tutulumu ve zaman zaman hemofagositik sendrom belirtileri ile artan oksijen ihtiyacı ve solunum desteği ihtiyacı ile karakterizedir. İmmünoşüpresif ve immünomodülatör ilaçlar bu aşamada faydalı olabilir (örn., glukokortikoidler, anti-sitokin ilaçlar, tocilizumab) (82). Ağır vakalarda, sitokin fırtınalarına yanıt hiperkoagülasyon durumlarına ulaşılır, çeşitli organ yetmezliği ve ölümlerin önlenmesi için antikoagülasyon tedavileri bu vakalarda zorunludur (fraksiyone olmayan heparin, enoksaparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler) (16).

Böbrek hastalığı olan hastalar için, özellikle bağışıklığı baskılanmış veya ciddi komorbiditeleri olanlarda, COVID-19'un yönetimi büyük bir zorluk teşkil etmektedir (89). COVID-19'da böbrek tutulumunun yüksek insidansı ve önceden KBH olan ve

hemodiyalizle renal replasman tedavisi gören hastalarda artan mortalite göz önüne alındığında, mevcut tüm tedavi seçeneklerinin kapsamlı bir şekilde incelenmesi ve etkilerinin dikkate alınmasının önemli olduğu görülmüştür (90). Ayrıca, böbrek rahatsızlığı olan kritik durumdaki COVID-19 hastalarında akut böbrek hastalığının görülme sıklığını ve şiddetini azaltmak için KDIGO destekleyici bakım kılavuzlarının uygulanması faydalı olabilir (91). Bunun yanı sıra, tedaviye bağlı böbrek yetmezliğini önlemek için COVID-19 hastalarında kişiselleştirilmiş tedavi uygulaması zorunludur. COVID-19 ve böbreklerle ilgili komplikasyonlar için genel kabul görmüş tedavi seçenekleri çalışmanın devamında açıklanmıştır.

## **2.2.5. Antibiyotikler**

### **2.2.5.1. Azitromisin**

Azitromisin, solunum yolu enfeksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Makrolid sınıfına ait olan azitromisin, protein sentezini engelleyerek bakterileri öldürür. Bazı araştırmalar, azitromisin'in Ebola, Zika, influenza H1N1, solunum sinsityal virüsü ve rinovirüs gibi çeşitli virüslere karşı in vitro ve in vivo anti-viral etkinlik gösterdiğini göstermiştir. Bazı çalışmalarda azitromisin; viral replikasyonunu inhibe eder, bağışıklık sistemini uyarır ve iltihaplanmayı azalttığı bildirilmiştir (92, 93). Ancak randomize klinik çalışmalar hiçbir klinik fayda göstermediğini göstermiştir. Bundan dolayı azitromisinin tek başına veya hidrosiklorokin ile kombinasyon halinde COVID-19 tedavisinde kullanımını durdurulmuştur (94-96).

## **2.2.6. Antiviraller**

### **2.2.6.1. Favipiravir**

Favipiravir, Japonya'da influenza tedavisinde onaylanmış bir antiviraldır. COVID-19 tedavisinde de kullanılma potansiyeli taşımaktadır. Favipiravir, RNA polimeraz (RdRp) adı verilen bir enzimi inhibe ederek virüslerin çoğalmasını engeller (97). RdRp, virüslerin genetik materyalini kopyalamak için gerekli bir enzimdir. Favipiravir'in inhibisyonu, virüslerin kopyalanmasını ve çoğalmasını durdurur (98). COVID-19 tedavisinde favipiravir'in etkinliğini değerlendiren birçok klinik araştırma

sonuçlarına göre; favipiravir'in COVID-19 tedavisinde etkili bir ilaç olmadığını göstermektedir. Ayrıca favipiravir'in bazı yan etkilere neden olabileceği de gösterilmiştir. Bu yan etkiler arasında mide bulantısı, kusma, ishal ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler yer almaktadır (99-102).

Favipiravir, idrarla aşamalı olarak atılan inaktif oksidatif metabolitleri üretmek üzere karaciğer tarafından kapsamlı bir şekilde metabolize edilir ve metabolize olma oranı bir haftada %80-100'e ulaşır (103), dolayısıyla yaşlı hastaların ve böbrek bozukluğu olanların uygun şekilde izlenmesi gereklidir. Bununla birlikte, diyaliz tedavilerine doz takviyesi yapılmasını gerektiren hiçbir kanıt bulunmamıştır (104).

#### **2.2.6.2. Remdesivir**

Remdesivir ve diğer nükleozid ve nükleotid analogları ilk olarak HIV, herpesvirüs ve Hepatit B ve C enfeksiyonlarının tedavisinde geniş spektrumlu antiviraller olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu sjsnlsrın, HCV ile amino asit dizisi benzerlikleri (105) ve RNA'ya bağımlı polimerazlarla (106) filogenetik benzerlikler nedeniyle Picornaviridae, Flaviviridae, Caliciviridae ve Coronaviridae gibi viral ailelere karşı etkinlik gösterdiği görülmüş ve daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Remdesivir alan COVID-19 hastaları, plasebo alan hastalara kıyasla 10 günlük bir süre içinde daha hızlı iyileşme oranı göstermiştir (107). Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration), bir Janus kinaz inhibitörü olan baricitinib'in remdesivir ile kombinasyon halinde kullanımı için acil bir izin yayınlamıştır. Baricitinib'in immünomodülatör etkilerine ek olarak viral girişe müdahale yoluyla antiviral etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (108). Daha önce yapılan bir çalışma, Remdesivir'in böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenli olduğunu bildirmiştir (109). Ulusal klinik yönetim protokolü, Remdesivir'in glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30 mL/dak olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında kontrendike olduğunu belirtmiştir (110, 111).

#### **2.2.6.3. Lopinavir/ritonavir**

Lopinavir bir HIV-1 proteaz inhibitörüdür ve plazma yarı ömrünü uzatmak için ritonavir ile kombine edilir (108). Yetişkin ve pediatrik hastalarda HIV-1 enfeksiyonları için endikedir (112). Bir gelincik COVID-19 modelinde lopinavir-ritonavir ile yapılan bir

çalışma, tedavi edilen hayvanlarda viral titreler üzerinde hiçbir etki olmaksızın klinik semptomların azaldığını göstermiştir (113). Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin COVID-19 kılavuzları, lopinavir/ritonavir ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörlerinin COVID 19'u tedavi etmek için kullanılması için tavsiyede bulunmuştur (114).

Bu ilaç esas olarak dışkı yoluyla atılır ve böbrek eliminasyonu toplam eliminasyon oranının %2'sinden azını oluşturur (115). Bu nedenle böbrek hasarı olan hastalarda lopinavir / ritonavir için doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte, bu ilaçlar plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu nedenle bu hastalarda lopinavir / ritonavirin serbest fraksiyonlarını artırabilen diğer serum proteinine bağlı ilaçlar tarafından yer değiştirebilir (116). Yaşlı hastalarda olası reaksiyonlara ilişkin veriler yetersiz olduğundan ek önlemler ve yakın izleme gereklidir (117, 118).

### **2.2.7. Antiinflamatuvar İlaçlar**

#### **2.2.7.1. Deksametazon ve diğer glukokortikoidler**

Glukokortikoidler adrenal korteks tarafından üretilen doğal hormonlardır. Çeşitli hücre içi proinflamatuvar yolları inhibe ederek güçlü inflamatuvar ve immünoşüpresif özelliklere sahiptirler. Glukokortikoidler sıklıkla SARS ve MERS salgınlarında kullanılmış olup, COVID-19 salgınında da yaygın olarak kullanılmaktadır (119). Günlük 6 mg deksametazon dozu, ek oksijen tedavisi alan COVID-19 hastalarında dexametazon hastalarla karşılaştırıldığında aylık ölüm oranını azaltmıştır. Ayrıca en fazla faydayı mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda sağlandığı belirtilmiştir (120). Hafif-orta şiddette COVID-19 hastalarında tedavi için deksametazon (veya diğer glukokortikoidler) önerilmemektedir (121, 122).

#### **2.2.7.2. Tosilizumab**

Tocilizumab (TOC), COVID-19'un neden olduğu sitokin fırtınasının etkilerini potansiyel olarak tersine çevirmek için interlökin-6 (IL-6) reseptörünü inhibe eden hümanize bir monoklonal antikordur (123, 124). TOC, ciddi COVID-19 hastalarında ölüm oranını azaltmıştır (123) ve immünoşüpresyon ve artan enfeksiyon riski nedeniyle bu hasta kategorisi için kullanılmıştır (124). Bununla birlikte, yeni bir meta-analiz, standart bakım verilen hastalara kıyasla TOC uygulanan hastalarda enfeksiyon

oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ortaya çıkmadığı görülmüştür (125). Ağır vakalarda, TOC uygulamasına yönelik kılavuzların oluşturulması için bakım ilaçlarının standardına göre ayarlanan daha büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (125). TOC, yüksek molekül ağırlığı (148 kDa) nedeniyle böbrek yoluyla elimine edilmez (126) ve TOC'nin böbrek üzerindeki etkileri ve renal klirensi hakkında sınırlı veri mevcuttur (127).

### **2.2.7.3. Fraksiyone olmayan Heparin**

Fraksiyone olmayan heparin, diğer pıhtılaşma faktörlerinin inhibisyonuna ek olarak antitrombin (AT)-trombin ve AT-faktör Xa arasında oluşan kompleksi bağlayarak ve stabilize ederek etkisini gösteren intravenöz antikoagülan bir ilaçtır (128). Bu ilaç, venöz tromboz ve pulmoner embolinin (PE) önlenmesi ve tedavisi, miyokard enfarktüsü (MI) sonrası mural trombozun önlenmesi ve unstabil anjina ve MI tedavisi için endikedir (129). Heparin dolaşımdan esas olarak karaciğer yoluyla ve retiküloendotelial hücre aracılı olarak ekstravasküler boşluğa alınımı yoluyla temizlenir (128).

COVİD 19'da yüksek oranda koagülopati, tromboz ve venöz tromboembolizm gözlemlenmesi, heparin uygulamasının bu hastalarda, hastalığın sonuçlarını iyileştirebileceğini düşündürmüştür (130). Böbrek yetmezliği olan hastalarda hem trombotik hem de kanama komplikasyonları riskinin artması nedeniyle fraksiyone olmayan heparin reçete edilirken böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi gereklidir. Fraksiyone olmayan heparin genellikle böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda doz ayarlaması gerektirmez. Bununla birlikte, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek dozlar uygulandığında antikoagülasyon tedavisinin yakından izlenmesi önerilmiştir (131).

### **2.2.7.4. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler ve enoksaparin**

Enoksaparin, antitrombotik aktiviteye sahip düşük moleküler ağırlıklı bir heparindir, karın ameliyatında, kalça protezi ameliyatında, diz protezi ameliyatında veya immobilizasyon durumunda derin ven trombozunun (DVT) önlenmesi için deri altından veya intravenöz olarak uygulanır (128). Enoksaparin, böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) (128) hastalarda, böbrek klerensinin azalması (%30 civarında) ve biyoyararlanımının artması nedeniyle doz ayarlaması gerektirir. Ayrıca aktif

ve inaktif metabolitlerin büyük bir kısmı (%40 civarında) böbrek yoluyla atılır ve bu hastalarda birikebilir. Ek olarak ilacın %80'i plazma proteinine bağlanır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kolayca yer değiştirir; bu da ilacın kandaki serbest fraksiyonlarını artırabilir (116). Buna göre, GFR < 30 mL/dk olan hastalarda profilaktik dozların 20-30 mg/gün'e, terapötik dozların ise 0,5-1 mg/Kg/gün azaltılması önerilmektedir (132).

#### **2.2.7.5. Anakinra**

Anakinra, kalıcı eklem hasarını önlemek için esas olarak romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonistidir (133). Virüsün IL-1 $\beta$ , IL-6, tümör nekroz faktörü ve arkadaşları gibi çeşitli sitokinlerin üretimini indüklemeye yeteneği nedeniyle potansiyel bir COVID-19 tedavisi ajanı olarak kabul edilmiştir (134). Anakinra'nın, COVID-19 hastalarında ölüm oranlarını azaltmada ve ciddi vakalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır ve büyük ölçüde böbrekler tarafından temizlenmektedir (135).

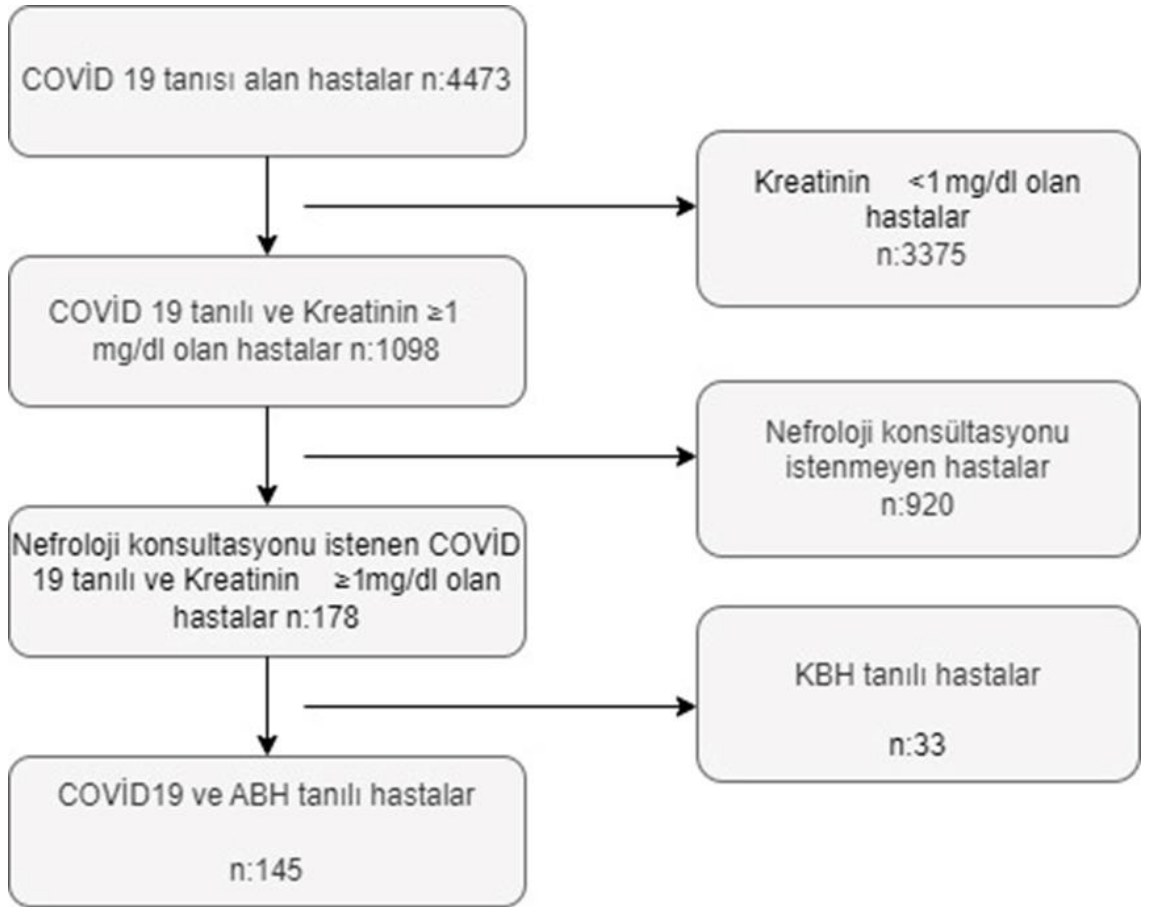
#### **2.2.8. Böbrek replasman tedavisi**

Renal replasman tedavisi (RRT), yarı geçirgen bir zar yoluyla bir diyaliz sıvısı ile çözünen maddelerin ters akım değişimini kullanan bir kan saflaştırma yöntemidir. Genellikle toksinin uzaklaştırılması, asit-baz veya elektrolit anormallikleri ve kronik veya akut böbrek yetmezliği için endikedir (136). COVID-19 salgını sırasında hastanelerde RRT'ye artan bir ihtiyaç görülmüştür. 2020'de Robins-Juarez ve arkadaşları tüm COVID-19 hastalarının yaklaşık %5'inin RRT'ye ihtiyaç duyduğunu göstermiştir (137). İlginç bir şekilde, ABH'li hastaların RRT'ye ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksek, ABH olmayan hastalarla karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarını iyileştirme olasılıkları daha düşük bulunmuştur (138). Ayrıca yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarında daha yüksek RRT oranları (%16,5) görülürken (139), hastaların %20-31'inde RRT endikasyonları görüldü (140). RRT gerektiren COVID-19 hastaları merkezi bir diyaliz ünitesine nakledilmemeli, bunun yerine özel karantina alanında RRT almalıdır. Ayrıca karantina odalarına girişin sınırlı olmasıyla birlikte katlarda bulunan sağlık personeli sayısının minimumda tutulması tercih edilmiştir (7).



### 3. MATERYAL METOT

Çalışmamıza, Mart 2020 ile Mart 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Acil Servisine başvuran COVID-19 tanılı veya acil serviste COVID-19 tanısı alan hastalar, retrospektif olarak incelenerek Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmamızda hastaların demografik bilgileri, kronik hastalık öyküsü, laboratuvar değerleri ve mortalite bilgisi veri olarak kullanıldı. Veriler; hastane bilgi yönetim sisteminden, ölüm bildirim sisteminden ve telefonla iletişim kurularak elde edildi.



Şekil 2. Çalışmanın akış şeması

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Erişkin hastalar (18 yaş ve üstü yaş olanlar),

- Pamukkale Üniversitesi Acil Servisi'ne başvuran COVID-19 Tanılı ve Akut Böbrek Yetmezliği tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı olan hastalar,

- Sonlanımı hakkında yeterli bilgiye ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ABH tanısı için 2012 yılında yayınlanan KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Akut Böbrek Hasarı çalışma grubu bu iki sınıflama arasındaki farklılıkları adapte ederek KDIGO kriterleri olarak adlandırılan modifiye bir sınıflandırma kullanılmıştır. KDIGO kriterinde ABH tanısı 48 saat içerisinde kreatinin düzeyinde 0,3 mg/dL'den daha fazla artış olması veya 7 gün içerisinde 1,5 katlık artışı gerektirir. ABH'nın sınıflaması ise bu kriterde de yine 3 derecede yapılmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, laboratuvar değerleri (WBC, HGB, RDW, MPV, NLR, CRP, CK-MB, INR), hemodiyaliz öyküsü, YBÜ yatışı ve mortaliteleri tarandı. Ulaşılan veriler Excel dosyasına kaydedildi. Sonrasında veriler, gerekli istatistik analizlerin yapılması için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programına aktarıldı. Laboratuvar değerlerinin frekans aralığı Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. Laboratuvar değerlerinin frekans aralığı**

		Referans Aralığı / Karar Sınırı:
WBC	K/uL	4-10
CRP	mg/L	< 3
HB	g/dL	12-18
PH	pH	4,6-8
PLT	K/uL	100-380
NLR		0-3.13
INR		8-1.1
GFR		>90
BUN	mg/dL	5-20
ÜRE	mg/dL	10-40
KRE	mg/dL	0.7-1
Potasyum	mmol	3.5-5
HCO <sub>3</sub>	mEq/L	22-26
Lenfosit	mcL	1000- 4800

**İstatiksel Yöntem:** İstatistiksel analiz, IBM SPSS for Windows v.25 istatistik paketi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değerler), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelemesi; t- Testi, Mann Whitney U testi ve Ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Acil servise akut böbrek yetmezliği bulguları ile başvuran COVID-19 tanılı hastaların demografik değişkenlerine ilişkin bulgular Tablo 2’de verilmiştir. Toplam 145 hastanın yaş aralığı 21 ile 92 arasındadır. Yaş ortalamaları 62,39, medyanı ise 64’dür. Erkek hastalar 111 kişi (%76,6) ile çoğunluğu oluşturmuştur.

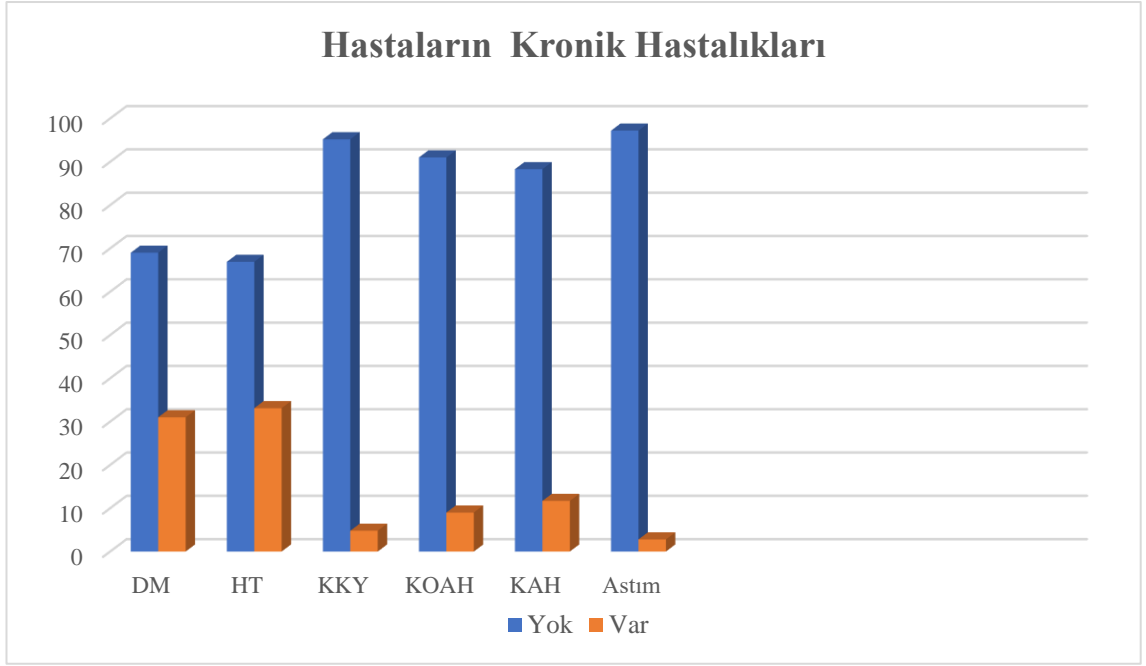
**Tablo 2. Hastaların Demografik Değişkenleri**

		Ort±s.s.	Medyan (min-max)
Yaş		62,39±18,99	64 (21-92)
		N	%
Cinsiyet	Kadın	34	% 23,4
	Erkek	111	% 76,6

Hastaların kronik hastalıklarına ilişkin bulgular Tablo 3’te verilmiştir. 45 (%31) hastada Diabetes Mellitus (DM), 48 (%33,1) hastada Hipertansiyon (HT), 7 (%4,8) hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY), 13 (%9) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), 17 (%11,7) hastada koroner arter hastalığı (KAH), 4 (%2,8) hastada astım olduğu tespit edildi.

**Tablo 3. Hastaların Kronik Hastalıkları**

		N	%
DM	Yok	100	69
	Var	45	31
HT	Yok	97	66,9
	Var	48	33,1
KKY	Yok	138	95,2
	Var	7	4,8
KOA	Yok	132	91
	Var	13	9
KAH	Yok	128	88,3
	Var	17	11,7
Astım	Yok	141	97,2
	Var	4	2,8



**Şekil 3. Hastaların Kronik Hastalıklarının Dağılım Grafiği**

Hastaların laboratuvar değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4’de verilmiştir. Hastaların WBC değeri 0,26(K/uL) ile 39,9 (K/uL) arasındadır. WBC değeri ortalamaları 8,67 (K/uL), medyanı ise 7,06(K/uL)’dir. Hastaların CRP değeri 0,24 (mg/L) ile 453,76 (mg/L) arasındadır. CRP değeri ortalamaları 73,55 (mg/L), medyanı ise 40,28 (mg/L)’dir. Hastaların HB değeri 5,30 (g/dL) ile 19,50 (g/dL) arasındadır. HB değeri ortalamaları 13,76 (g/dL), medyanı ise 13,95(g/dL)’tir. Hastaların PH değeri 7,01 (pH) ile 7,56 (pH) arasındadır. PH değeri ortalamaları 7,40 (pH), medyanı ise 7,43 (pH)’tür.

Hastaların PLT değeri 19 (K/uL) ile 515 (K/uL) arasındadır. PLT değeri ortalamaları 226,11 (K/uL), medyanı ise 209 (K/uL)’dur. Hastaların NLR değeri 0,05 ile 84,61 arasındadır. NLR değeri ortalamaları 7,15, medyanı ise 3,98’dir. Hastaların INR değeri 0,85 ile 6,23 arasındadır. NLR değeri ortalamaları 1,25, medyanı ise 1,10’dur. Hastaların GFR değeri 7 ile 103 arasındadır. NLR değeri ortalamaları 58,68, medyanı ise 60’dır.

Hastaların BUN değeri 1 (mg/dL) ile 112 (mg/dL) arasındadır. NLR değeri ortalamaları 27,57, medyanı ise 20’dir. Hastaların ÜRE değeri 1 ile 240 arasındadır. ÜRE değeri ortalamaları 58,48 (mg/dL), medyanı ise 42 (mg/dL)’dir. Hastaların KRE değeri

1,03 (mg/dL) ile 7,61 (mg/dL) arasındadır. KRE değeri ortalamaları 1,45 (mg/dL), medyanı ise 1,22 (mg/dL)'dir. Hastaların potasyum değeri 2,82 (mmol) ile 7,57 (mmol) arasındadır. Potasyum değeri ortalamaları 4,36 (mmol), medyanı ise 4,37(mmol)'dir. Hastaların HCO<sub>3</sub> değeri 11,70 (mEq/L) ile 24,90 (mEq/L) arasındadır. HCO<sub>3</sub> değeri ortalamaları 21,52 (mEq/L), medyanı ise 21,90 (mEq/L)'dir. Hastaların lenfosit değeri 0,38 (mcL) ile 88,30 (mcL) arasındadır. Lenfosit değeri ortalamaları 19,45 (mcL), medyanı ise 17 (mcL)'dir.

**Tablo 4. Hastaların Laboratuvar Değerleri**

	Ort±s.s.	Medyan (min-max)
WBC (K/uL)	8,67±5,22	7,06 (0,26-39,9)
CRP (mg/L)	73,55±90,66	40,28 (0,24-453,76)
HB (g/dL)	13,76±2,35	13,95 (5,30-19,50)
PH (pH)	7,40±0,10	7,43 (7,01-7,56)
PLT (K/uL)	226,11±86,79	209 (19-515)
NLR	7,15±9,72	3,98 (0,05-84,61)
INR	1,25±0,62	1,10 (0,85-6,23)
GFR	58,68±20,99	60,0 (7-103)
BUN (mg/dL)	27,57±19,47	20 (1-112)
ÜRE (mg/dL)	58,48±41,47	42 (1-240)
KRE (mg/dL)	1,45±0,80	1,22 (1-7,61)
Potasyum (mmol)	4,36±0,69	4,37 (2,82-7,57)
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	21,52±3,89	21,90 (11,70-24,90)
Lenfosit (mcL)	19,45±12,91	17 (0,38-88,30)

Hastaların Başvuru şikayetleri Tablo 5’te verilmiştir. Çalışmada dahil edilen hastalarda en sık görülen semptomlar dispne (63 kişi), halsizlik (48 kişi), öksürük (44 kişi) ile çoğunlukta idi.

**Tablo 5. Hastaların Başvuru şikayetleri**

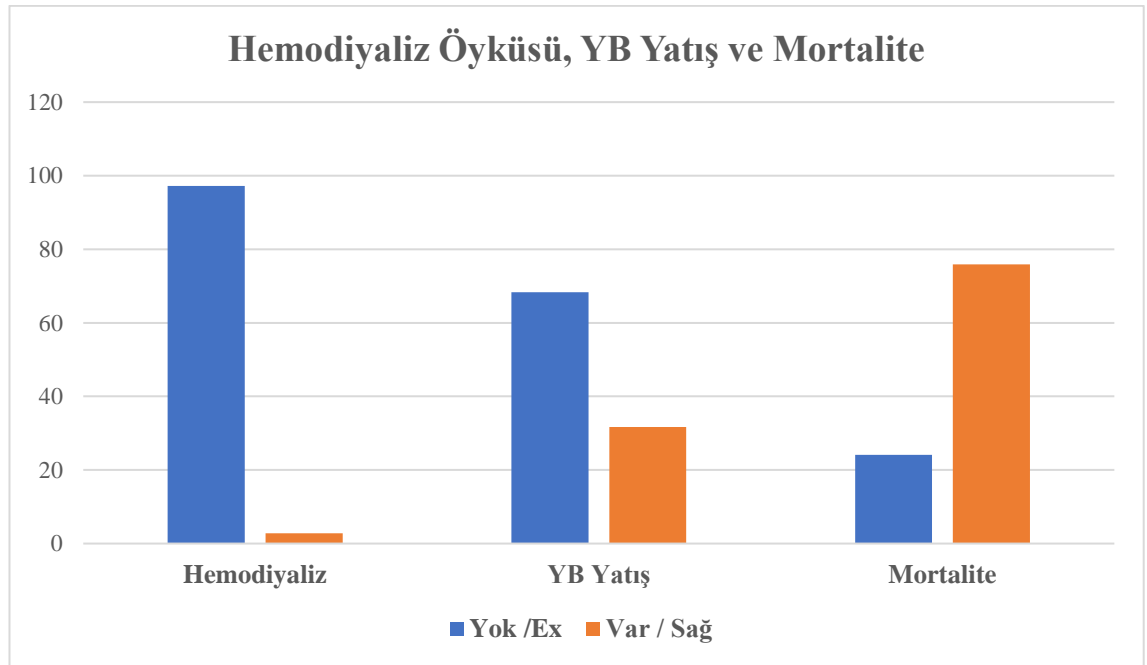
Semptom	n
Dispne	63
Halsizlik	48
Öksürük	44
Ateş	20
Eklem ağrısı	16
Bilinç bozukluğu	9
Boğaz ağrısı	9
İshal	8
Baş ağrısı	6
Tat koku kaybı	3
Dizüri,	3
Karın ağrı	3
Baş dönmesi	2
İdrar çıkışında azalma	2
Senkop	1

\*Birden fazla semptom bulunan hastalar bulunmaktadır.

Hastaların hemodiyaliz öyküsü, YBÜ yatışı ve mortalitelerine ilişkin bulgular Tablo 6’da verilmiştir. Hastalardan 4’ünde (%2,8) hemodiyaliz öyküsü vardı. 46 (%31,7) hasta YB yatış verilirken, 35 (%24,1) hasta ex oldu.

**Tablo 6. Hemodiyaliz Öyküsü, YBÜ Yatışı ve Mortalite**

		n	%
Hemodiyaliz	Yok	141	97,2
	Var	4	2,8
YB yatış	Yok	99	68,3
	Var	46	31,7
Mortalite	Ex	35	24,1
	Sağ	110	75,9



**Şekil 4. Hastaların Hemodiyaliz Öyküsü, YB Yatış ve Mortalite Durumlarına İlişkin Grafik**

Hastaların YB yatış durumlarının demografik veriler ile karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların cinsiyetlerine göre YB yatış durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p=0,000). Kadınların 20’sinde (%43,5), erkeklerin ise 26’sında (%56,5) YB yatış yapıldı. YB yatış yapılmayan hastaların yaş ortalaması 56,45, YB yatış yapılanların yaş ortalaması 75,15’di ve istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p=0,000).



**Tablo 7. YB Yatışı ile Yaş ve Cinsiyetin Karşılaştırılması**

		YB yatış YOK N(%)	YB yatış VAR N(%)	p*
Cinsiyet	Kadın	14 (%14,1)	20 (%43,5)	<b>0,000</b>
	Erkek	85 (%85,9)	26 (%56,5)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Yaş		56,45±18,58	75,15±12,56	<b>0,000</b>

Hastaların YB yatış durumları ile kronik hastalığa sahip olma durumu ve mortalitenin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 8’de verilmiştir. YB yatışı yapılmayan hastaların 25’inde (%25,3), YB yatışı yapılan hastaların 20’sinde (%43,5) DM olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluştu ( $p=0,023$ ). YB yatışı olmayan hastaların 25’inde (%25,3), YB yatışı yapılan hastaların 23’ünde (%50) HT olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,003$ ).

YB yatışı olmayan hastaların 5’inde (%5,1), YB yatışı yapılan hastaların 8’inde (%17,4) KOAH olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,020$ ). YB yatışı olmayan hastaların 8’inde (%8,1), YB yatışı yapılan hastaların 29’unda (%19,6) KAH olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,046$ ). YB yatışı olmayan hastaların 6’sının (%6,1), YB yatışı yapılan hastaların 29’unun (%63) ex olduğu belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ).

KKY ve Astım bulunma durumuna göre yoğun bakıma yatış durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8. YB Yatışı ile Kronik Hastalığa Sahip Olma Durumunun ve Mortalitenin Karşılaştırılması**

		YB yatış YOK n (%)	YB yatış VAR n (%)	p*
DM	Yok	74 (%74,7)	26 (%56,5)	<b>0,023</b>
	Var	25 (%25,3)	20 (%43,5)	
HT	Yok	74 (%74,7)	23 (%50)	<b>0,003</b>
	Var	25 (%25,3)	23 (%50)	
KKY	Yok	95 (%96)	43 (%93,5)	0,392
	Var	4 (%4)	3 (%6,5)	
KOAHA	Yok	94 (%94,9)	38 (%82,6)	<b>0,020</b>
	Var	5 (%5,1)	8 (%17,4)	
KAHA	Yok	91 (%91,9)	37 (%80,4)	<b>0,046</b>
	Var	8 (%8,1)	9 (%19,6)	
Astım	Yok	98 (%99)	43 (%93,5)	0,094
	Var	1 (%1)	3 (%6,5)	
Mortalite	Ex	6 (%6,1)	29 (%63)	<b>0,000</b>
	Sağ	93 (%93,9)	17 (%37)	

Hastaların YB yatış durumları ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 9’da verilmiştir. YB yatış yapılmayan hastaların WBC değerleri 7,48 (K/uL), YB yatış yapılanların ise 11,21 (K/uL)’di ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). YB yatış yapılmayan hastaların CRP değerleri 47,94 (mg/L), YB yatış yapılanların ise 128,67(mg/L)’ydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).

YB yatış yapılmayan hastaların HB değerleri 14,43 (g/dL), YB yatış yapılanların ise 12,33 (g/dL)’tü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). YB yatış yapılmayan hastaların PH değerleri 7,43 (pH), YB yatış yapılanların ise 7,38’di (pH) ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,032).

YB yatış yapılmayan hastaların NLR değerleri 5,05, YB yatış yapılanların ise 11,63’tü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). YB yatış yapılmayan hastaların INR değerleri 1,14, YB yatış yapılanların ise 1,43’tü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,014). YB yatış yapılmayan hastaların GFR değerleri 65,35, YB yatış yapılanların ise 44,33’tü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). YB yatış yapılmayan hastaların

BUN değerleri 21,55 (mg/dL), YB yatış yapılanların ise 40,26 (mg/dL)'ydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000).

YB yatış yapılmayan hastaların ÜRE değerleri 45,64(mg/dL), YB yatış yapılanların ise 85,57(mg/dL)'ydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000). YB yatış yapılmayan hastaların KRE değerleri 1,33(mg/dL), YB yatış yapılanların ise 1,70(mg/dL)'ydi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,010). YB yatış yapılmayan hastaların HCO<sub>3</sub> değerleri 22,43(mEq/L), YB yatış yapılanların ise 20,75(mEq/L)'ti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,043). YB yatış yapılmayan hastaların lenfosit değerleri 22,03 (mcL), YB yatış yapılanların ise 13,95 (mcL)'ti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

**Tablo 9. YB Yatışı ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

	YB yatış YOK Ort±s.s.	YB yatış VAR Ort±s.s.	p*
WBC (K/uL)	7,48±3,10	11,21±7,50	<b>0,000</b>
CRP (mg/L)	47,94±75,07	128,67±97,35	<b>0,002</b>
HB (g/dL)	14,43±2,05	12,33±2,34	<b>0,000</b>
PH (pH)	7,43±0,6	7,38±0,12	<b>0,032</b>
PLT (K/uL)	224,29±79,84	230,0±100,85	0,714
NLR	5,05±6,30	11,63±13,57	<b>0,000</b>
INR	1,14±0,32	1,43±0,90	<b>0,014</b>
GFR	65,35±18,89	44,33±18,00	<b>0,000</b>
BUN (mg/dL)	21,55±15,43	40,26±21,11	<b>0,000</b>
ÜRE (mg/dL)	45,64±32,37	85,57±45,67	<b>0,000</b>
KRE (mg/dL)	1,33±0,69	1,70±0,95	<b>0,010</b>
Potasyum (mmol)	4,38±0,63	4,31±0,82	0,605
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	22,43±3,04	20,75±4,38	<b>0,043</b>
Lenfosit (mcL)	22,03±11,66	13,95±13,83	<b>0,001</b>

Mortalite ile yaş ve cinsiyetin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 10'da verilmiştir. Ex olanların 14'ü (%40) kadın, 21'i ise erkekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009). Ex olanların yaş ortalaması 78,80, hayatta olan hastaların yaş ortalaması ise 57,16'ydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p=0,000).

**Tablo 10. Mortalite ile Yaş ve Cinsiyetin Karşılaştırılması**

		Ex n(%)	Sağ n(%)	p*
Cinsiyet	Kadın	14 (%40)	20 (%18,2)	<b>0,009</b>
	Erkek	21 (%60)	90 (%81,8)	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	
Yaş		78,80±9,40	57,16±18,29	<b>0,000</b>

Mortalite ile kronik hastalığa sahip olma durumunun ve mortalitenin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 11'de verilmiştir. Ex olanların 17'sinde (%48,6), hayatta olan hastaların 28'inde (%25,5) DM vardı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p=0,010). Ex olanların 3'ünde (%8,6), hayatta olan hastaların 1'inde (%0,9) astım vardı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılaştı (p=0,044).

**Tablo 11. Mortalite ile Kronik Hastalığa Sahip Olma Durumunun ve Mortalitenin Karşılaştırılması**

		Ex n(%)	Sağ n(%)	p*
DM	Yok	18 (%51,4)	82 (%74,5)	<b>0,010</b>
	Var	17 (%48,6)	28 (%25,5)	
HT	Yok	19 (%54,3)	78 (%70,9)	0,055
	Var	16 (%45,7)	32 (%29,1)	
KKY	Yok	31 (%88,6)	107 (%97,3)	0,058
	Var	4 (%11,4)	3 (%2,7)	
KOAİ	Yok	29 (%82,9)	103 (%93,6)	0,060
	Var	6 (%17,1)	7 (%6,4)	
KAİ	Yok	28 (%80)	100 (%90,9)	0,078
	Var	7 (%20)	10 (%9,1)	
Astım	Yok	32 (%91,4)	109 (%99,1)	<b>0,044</b>
	Var	3 (%8,6)	1 (%0,9)	

Mortalite ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 12’de verilmiştir. Ex olan hastaların WBC değerleri 11,15 (K/uL), hayatta olan hastaların ise 7,87 (K/uL)’ydi ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,001$ ). Ex olan hastaların CRP değerleri 125,67 (mg/L), hayatta olan hastaların ise 56,97 (mg/L)’ydi ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,001$ ). Ex olan hastaların HB değerleri 12,38 (g/dL), hayatta olan hastaların ise 14,20(g/dL)’ydi ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,000$ ).

Ex olan hastaların NLR değerleri 11,62, hayatta olan hastaların ise 5,72’ydi ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,031$ ). Ex olan hastaların INR değerleri 1,48, hayatta olan hastaların ise 1,16’ydi ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,012$ ). Ex olan hastaların GFR değerleri 44,17, hayatta olan hastaların ise 63,30 ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,000$ ). Ex olan hastaların BUN değerleri 40,23(mg/dL), hayatta olan hastaların ise 23,46 (mg/dL) ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,000$ ).

Ex olan hastaların ÜRE değerleri 81,89 (mg/dL), hayatta olan hastaların ise 50,90 (mg/dL) ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,000$ ). Ex olan hastaların KRE değerleri 1,68 (mg/dL), hayatta olan hastaların ise 1,38 (mg/dL) ve istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ( $p=0,001$ ).

**Tablo 12. Mortalite ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Ex Ort±s.s.	Sağ Ort±s.s.	p*
WBC (K/uL)	11,15±7,22	7,87±4,13	<b>0,001</b>
CRP (mg/L)	125,67±105,01	56,97±79,16	<b>0,001</b>
HB (g/dL)	12,38±2,28	14,20±2,20	<b>0,000</b>
PH (pH)	7,38±0,11	7,42±0,10	0,086
PLT (K/uL)	234,29±108,19	223,49±79,11	0,524
NLR	11,62±15,15	5,72±6,65	<b>0,031</b>
INR	1,48±0,98	1,16±0,36	<b>0,012</b>
GFR	44,17±17,46	63,30±19,94	<b>0,000</b>
BUN (mg/dL)	40,23±22,41	23,46±16,55	<b>0,000</b>
ÜRE (mg/dL)	81,89±47,62	50,90±36,39	<b>0,000</b>
KRE (mg/dL)	1,68±1,03	1,38±0,70	<b>0,001</b>
Potasyum (mmol)	4,38±0,87	4,35±0,63	0,840
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	20,75±4,68	22,03±3,23	0,142
Lenfosit (mcL)	15,43±15,24	20,74±11,86	0,066

## 5. TARTIŞMA

COVID-19'un tanınması ve solunum desteği ihtiyacı gereken hastaların tespit edilmesinin önemli ve yaygın bir yaklaşım olmasına rağmen, hemodiyaliz gerektiren ciddi akut böbrek hasarının boyutu ve bu hastalar için ABH ile ilişkili prognoz, mortaliteyi ciddi şekilde etkilediği ve hastalığın seyrine etkisi olduğu bilinmektedir. Geçmişte yaşanan akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarının %24-44'ünde akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir (141, 142). Benzer şekilde COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarının kötü sonuçlarla anlamlı olduğu görülmüştür (143, 144). Hastanede yatan tüm hastalar için %37 (145, 146), ve YBÜ'de hemodiyaliz gerektiren hastanın %5-31'inde ABY görüldüğü bildirilmiştir (147-149). COVID-19 ilişkili ABY hastalarının genel insidansı %40-60 aralığındadır (146, 150).

COVID-19 ile ilişkili ABH hastalarının hastane sonrası takip kısa süreli gözlem sonuçları yayımlanmıştır (151, 152). Almanya'da bir üçüncü basamak hastanede yatan, COVID-19 ve ABH'li 74 hastanın böbrek fonksiyon testi sonuçlarını retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastalar ağırlıklı olarak erkekti (%74,3) ve ortalama yaş 65'ti (153). Robbins-Juarez ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarında ABH insidansını değerlendirdikleri 13.137 hastanın olduğu çalışmada hastaların %55'i erkekti (137).

Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ABH'li hastaların, ABH olmayan hastalara göre daha sık hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve böbrek nakli öyküsü olduğu bildirilmiştir (154). Aggarwal ve arkadaşlarının 54,5 yaş ortalaması olan ve %58,6'sı erkek hastadan oluşan bir çalışmada ABH oranını %40,6 oranında olduğunu bildirmiştir (155). COVID-19 hastalarında ABH insidansını değerlendirmeyi amaçlayan bir meta analizde çoğunluğu hastanede yatan 13.137 hasta değerlendirilmiştir ve çalışmada hastaların yaş ortalaması 56 olarak görülmüştür (137).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 62,39 yaş ortalaması vardı. 21-92 yaş aralığındaki hastaların %76,6'sı erkekti. Elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumluydu. Buna karşın kadın hastalarda yoğun bakım ihtiyacı %43.5 idi. Kadınların

erkeklerle göre oldukça fazla yoğun bakım ihtiyacı duyduğunu düşünürüz. Benzer şekilde sağ kalım da kadınların %41,2'si ve erkeklerin ise %18,9'unun ex olduğunu gördük. ABH ile ilişkili COVID-19 hastalarında yaş ve cinsiyetin mortalite üzerinde etkisinin daha fazla olduğunu düşünürüz.

Stevens ve arkadaşları ABY ile ilişkili 115 COVID-19 hastasının 59'unun ex olduğunu ve bunların %76'sında HT, %49'unda DM, %14'ünde KKY, %12'sinde KOAH ve %8'inde astımın görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada tüm hastaların 6'sına hemodiyaliz uygulandığı ve ex olmayan hastaların %41'inin YBÜ yatışı olduğu bildirilmiştir (141). Chand ve arkadaşları COVID-19 ile anlamlı şekilde ilişkili organ yetmezliği bulunan hastalarda böbrek hasarı ile ilişkili DM (%46,6), HT (%56,3), KKY (%10,7), astım (%18,4), KOAH (%3,9) kronik hastalıkları bulunan ve ABH ile ilişkili yoğun bakım yatışı bulunan hastalarda, 120 gün sonunda %58 mortalite izlendiği bildirilmiştir (156).

Chan ve arkadaşları COVID-19 tanılı ve idrar tahlili gönderilen hastaların neredeyse tamamında idrar anormallikleri bildirmiştir (151). ABH tanısı alan hastalarda idrar anormallikleri daha sık görülmesine rağmen, kreatinin kriterlerine göre ABH olmayan hastaların büyük bir kısmında idrar anormallikleri de bildirilmiştir (52). Yüksek ABH insidansı ve taburculuk sırasında ve sonrasında tam iyileşmenin olmayışı göz önüne alındığında, COVID-19 ile ilişkili ABH'nin potansiyel mekanizmalarının belirlenmesi, bu yıkıcı komplikasyonu azaltmak için potansiyel müdahaleler ileride yapılacak çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düşünürüz.

Cheng ve arkadaşları çalışmadaki hastalarda ortalama serum üre düzeyinin 5,7 mmol/L olduğunu, serum kreatinin düzeyi yüksek hastalarda ortalama 11 mmol/L'ye ulaştığını göstermiştir (143). Tüm hastalar dikkate alındığında ve serum kreatinin yüksekliği olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 48 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> olup, böbrek yetmezliği gelişimini desteklediği bildirilmiştir (157). Enfekte hastaların yaklaşık %13,1'i hastaneye kabulü sırasında GFR <60 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup> GFR olduğu bildirilmiştir (53). Yang ve arkadaşları başvuru sırasında çalışmaya dahil edilen 92 hastanın GFR değerlerinin medyanı 89,6 mL/dak/0,73 m<sup>2</sup> olduğu bulunmuştur (158).



Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise rutin idrar tetkiki yapılan hastaların sırasıyla %60,24'ünde proteinüri ve %50,6'sında mikroskopik hematüri saptanmıştır (159).

Chan ve arkadaşlarının çalışmasında, başlangıçta serum kreatinin düzeyi yüksek, kan üre nitrojeni yüksek, proteinüri, hematüri ve akut böbrek hasarı olan hastaların %33,7'sinde hastane içi ölümün meydana geldiği bildirilmiştir (53). Başlangıç kreatinin, giriş kreatinin, zirve kreatinin, beyaz kan hücreleri, prokalsitonin, troponin I, C-reaktif protein, d -dimer, ferritin, laktat dehidrojenaz, laktat ve kreatin kinaz düzeyleri ABH hastalarında ABH olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti, fakat hemoglobin ve albümin seviyeleri ABH'li hastalarda ABH olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (154).

Bizim çalışmamızda YB yatışı bulunan hastalarda WBC, CRP, NLR, BUN, ÜRE anlamlı derecede yüksekti. HGB, GFR, Kreatin ve Lenfosit ise anlamlı derecede düşüktü. Bu laboratuvar bulguları yaşa bağlı COVID-19 tanılı hastalarda YB yatış kriteri olarak değerlendirilmesine rağmen ABH ile ilişkili hastalarda NLR, kreatin ve BUN gibi destekleyici laboratuvar değerlerinde değerler arası fark 2 kattan daha fazlaydı. Sonuçlarımız literatürdeki bulgularla benzer sonuçlar göstermiştir. Buna karşın sonuçlarımızda YB ilişkili hastalardaki değerlerdeki farkın yüksekliğinin YB yatışı bulunan hastaların yaşı ile doğrudan anlamlı şekilde farklılık olabileceğini göz önüne almak gerektiğini düşünüyoruz.

Cheruiyot ve arkadaşları akut böbrek hasarı bulunan 1366 hastanın başvuru klinik bulguları ile hastane içi mortalite dahil olmak üzere hastalığın seyirini inceledikleri çalışmalarında 4 hastanın 3'ünün renal replasman tedavisi aldığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 2 hastada böbrek nakline yönlendirilip, hemodiyaliz ve nakil hastalarında hastaların tedavisinin başarıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (160). ABH, COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılan hastaların %20'sinde ve yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hastaların %60'ında sıklıkla rapor edilmiştir ve yaklaşık %10 hastada diyaliz gereksinimi görülmüştür ve ABH yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (161, 162).

Aggarwal ve arkadaşları Hindistan'da yaptıkları 32 hastalık bir çalışmada HT (%34,4), DM (%50) olan kronik hastalık tanılı ve kronik böbrek hastalığı tanısı

bulunmayan COVID-19 hastalar arasından, ABH tanısı alan hastalarda YB kabul oranının %37,5 ve hastane içi ölüm oranının %28 olduğunu bildirmiştir (155). Amerikada 1000 hastalık bir çalışma raporunda 288 günlük periyot içinde COVID-19 tanılı hastalarda ABH oluşabileceğini bildirmiştir. Aynı çalışmada YB kabul oranının %23,6 olduğu ve hastalarının %9'unun 288 gün sonunda hastanede yatışının devam ettiğini bildirmiştir (163). YB başvurusu bulunan COVID-19 tanılı ve ABH olan, 64 yaş ortalamasındaki 379 hastanın bulunduğu avrupadaki çok merkezli bir çalışmada %39 oranında hastanede ölüm oranı bildirilirken YB çıkışında mortalite oranının %27 olduğu bildirilmiştir. ABH ile DM ve HT doğrudan anlamlı bir oran olduğu, ABH'nın ve COVID-19 şiddetini arttırdığı, buna karşın KKY, KAH ve KOAH ile ABH ilişkisinin daha zayıf olduğu bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamızda yoğun bakım yatışı bulunan hastaların DM, HT, KOAH ve KAH ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gördük. Buna karşın hastalarımızın çoğunluğu geriatrik hasta sınıfını girdiği için bu komorbiditelerin literatür ile benzer olduğunu ve ABH olmasa da hastaların yine yoğun bakıma sevk kriterlerinde olduğunu düşünüyoruz.

ABH'li hastaların hastanede yatış sırasında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, diüretikler ve hidrosiklorokin kullanma olasılıkları da daha yüksekti; yoğun bakım ünitesine kabul; mekanik ventilatör ihtiyacı vazopressörlerin kullanımı; ABH olmayan hastalara göre hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu bildirildi ( $p<0.001$ ) (154).

Robbins-Juarez ve arkadaşlarının çalışmasında ABH ile ilişkisini bildiren 14 çalışmaya göre ABH'lı hastaların yaklaşık %77'sinde (%39,3-%100 aralığı) ya ciddi enfeksiyon kanıtı vardı ya da yoğun bakım ihtiyacının mevcut olduğu görülmüştür (137).

Chan ve arkadaşlarının çalışmasında, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların hastaneye kabulünde serum kreatinin ve kan üre nitrojeninin (BUN) yüksek, glomerüler filtrasyon hızının ise düşük olduğu gösterilmiştir. Genel olarak bu hastaların %3,9'unda proteinüri, %26,7'sinde ise hematüri olduğu belirtilmiştir. İlginç bir şekilde, başlangıçta serum kreatinin seviyesi yüksek olan hastalarda, kritik bir hastalıkla bağlantılı pıhtılaşma yolu anormallikleri ile birlikte daha yüksek lökosit sayısı ve daha düşük lenfosit ve trombosit sayısı görülmüştür. Bu hastalarda, hastanede

yatış sırasında, hastaların %5,1'inde akut böbrek hasarı meydana gelmiştir. ABH insidansı, başlangıçta serum kreatinin seviyesi yüksek olan hastalarda en yüksek olarak görülmüştür (53). Robbins-Juarez ve arkadaşlarının çalışmasında ABH hastalarında hastane içi ölüm oranı anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuş (%47,2'ye karşı %4,7,  $p < 0,001$ ) (137).

Kliniğimizde COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda invazif mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur. Bu hastalarla birlikte genel durum bozukluğu bulunan geriatric hastalar yoğun bakım ünitesine sevk prosedürü uygulanmıştır.

Birçok çalışmada, böbrek komplikasyonları olan COVID-19 hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. Örneğin Chen ve arkadaşları (143) ex olan hastaların %25'inde ABH ortaya çıktığını, iyileşen hastaların ise yalnızca %1'inde bu komplikasyonunun görüldüğünü bulmuşlar. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da ABH'li 29 hastanın %96,55'inin ex olduğunun bildirmesidir (143). Birçok çalışma benzer veriler sunmuştur; ex olan hastaların önemli bir kısmında ABH varlığı olduğunu belirtmişlerdir. Richardson ve arkadaşlarının çalışmasında %62 (164), Yang ve arkadaşları ise %32 (21), Wang ve arkadaşları (165) %28'inde ABH prevalansının önemli olduğunu (%73,7) ve iyileşenlerde ise önemli olmadığını vurgulamışlardır.

Bu anlamda Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (53) Çin'deki 701 hastanın verilerini analiz etmişlerdir. Hastaların bir kısmında, hastaneye kabul sırasında serum kreatinin artışı (%14,4), yüksek serum üre düzeyi (%13,1), proteinüri (%43,9) ve hematüri (%26,7) gibi böbrek fonksiyon değişiklikleri görülmüştür. Hastanede kalış sırasında, çalışılan grubun %5,1'inde ABH geliştiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, bu böbrek değişikliklerini gösteren hastalarda hastane içi mortalite oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve herhangi bir düzeyde proteinüri, hematüri, yüksek bazal serum üre, zirve serum kreatinin  $> 133 \mu\text{mol/L}$  ve evre 2'nin üzerindeki ABH'nin anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (53).

COVID-19'un başlangıç aşamasındaki hastalar taburcu olduktan sonraki ilk 2 ay içinde %4,4 ile %19,9 gibi yüksek bir oranda hastaneye yeniden yatış riskiyle ilişkilendirilmiştir (166, 167). COVID-19'a eşlik eden ABH tanılı hastalarda taburcu

olduktan sonraki ilk 6 ayda yeniden kabul oranının %22,3 olduğu gösterilmiştir (156). Aynı çalışmanın retrospektif incelemesinde RRT'nin başlamasından sonra ortalama 151 gün takip edilen 74 hasta dahil edilmiştir. Stockmann ve arkadaşları RRT gerektiren COVID-19 ilişkili ABH'li yoğun bakım hastalarının uzun dönem ABH ile ilişkili mortaliteyi incelenmiştir (153). Takip süresi sonunda hastaların 35'inin (%46,8) ex olduğu, 1'inin (%1,4) halen hastanede yattığı ve 37'sinin (%50) hastaneden başarıyla taburcu edildiği bildirilmiştir. 37 kişiden 34'ünde (%91,9) RRT ihtiyacı ortadan kalktığı; 23'ünün (%62,2) ise tamamen iyileştiği bildirilmiştir (153). Benzer bir çalışmada ABH'nin çalışmalarında %74,4 oranında tamamen düzeldiği bildirilmiştir (156). Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %24-%57'sinde ve yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastaların %61-78'inde akut böbrek hasarı rapor edilmiştir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (151, 161).

COVID-19'un böbrek fonksiyonu üzerindeki akut olumsuz etkilerine ek olarak, uzun süreli olumsuz etkilere ilişkin veriler daha tam olarak bilinmemektedir (168, 169). COVID-19 sırasında ABH'li hastaların hastaneden taburcu olduktan sonraki 6 ayda böbrek fonksiyonlarında daha büyük bir düşüş yaşadığı gösterilmiştir (170). Benzer çalışmalarda, hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın, COVID-19'u takip eden ortalama 4 ayda böbrek fonksiyonunda azalmanın devam ettiğini gösterilmiştir (171, 172). Çalışmamızda mortalite incelenmesine rağmen hastane sonrası 3., 6. ay ve 1. yıl böbrek fonksiyonlarının gelişimi incelemeye alınmamıştır. Çalışmamızda acil servis kabülündeki klinik değişkenler ve YB ihtiyacı sorgulansa da ileride yapılacak çalışmalarda ABH ile uzun dönem hastanın tedaviye verdiği yanıtları inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Acil servise akut böbrek yetmezliği bulguları ile başvuran COVID-19 tanılı hastaların klinik özelliklerine ilişkin yaptığımız çalışmada sonuç olarak:

1. Hemodiyaliz uygulanan 4 hasta (%2,8), yoğun bakım yatışı bulunan 46 hasta (%31,7) vardı ve mortaliteye bakıldığında 35 hastanın (%24,1) ex olduğu saptanmıştır.
2. Kadınlarda %58,8 oranında YB yatışı varken bu oran erkeklerde %23,6 idi. Ve YB yatışı 75,15 yaş ortalaması ile YB yatışı bulunmayan hastalara göre (56,45 yaş) daha yüksek yaş ortalaması vardı.
3. DM, HT, KOAH ve KAH YB yatışı ile ilişkiliydi ( $p<0,050$ ).
4. Laboratuvar sonuçlarından WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, ÜRE, KRE,  $HCO_3$  ve Lenfosit, YB yatışı ile ilişkiliydi.
5. Mortalite ile ilişkili olan kronik hastalıklarda ise DM ve astım vardı.
6. Laboratuvar sonuçlarından WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, ÜRE, KRE, mortalite ile ilişkiliydi.

Sonuç olarak: çalışmaya dahil edilen hastalarımızda COVID-19'a eşik eden ABH erkeklerde daha sık görülürken kadınlarda hastalık şiddeti ve mortalite daha fazlaydı. ABH şiddetini ve mortaliteyi öngörmede laboratuvar testleri (WBC, CRP, HGB, NLR, INR, GFR, BUN, ÜRE, KRE) ve kronik hastalıkların etkili olabileceğini düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):151-60.
2. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2):E15-e25.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
4. Bhatraju P, Ghassemieh B, Nichols M, Kim R, Jerome K, Nalla A. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region. *Case Series NEJM*. 2020.
5. Rubin S, Orioux A, Clouzeau B, Rigotherier C, Combe C, Gruson D, et al. The incidence of chronic kidney disease three years after non-severe acute kidney injury in critically ill patients: a single-center cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(12):2215.
6. Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, Omidi F, Kazemi SN, Hajikhani B, et al. COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:705908.
7. Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, Chenna A, Naramala S, Madhira BR, et al. COVID-19 and Renal Failure: Challenges in the Delivery of Renal Replacement Therapy. *J Clin Med Res*. 2020;12(5):276-85.
8. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the kidney: from epidemiology to clinical practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2506.
9. WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019- nCoV on 11 February 2020. World Health Organization (WHO). 2020, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (12.03.2024).
10. Saciuk Y, Kertes J, Mandel M, Hemo B, Stein NS, Zohar AE. Pfizer-BioNTech vaccine effectiveness against Sars-Cov-2 infection: Findings from a large observational study in Israel. *Preventive Medicine*. 2022;155:106947.
11. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 13 April 2023. (2023). <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-COVID-19---13-april-2023>, (11.02.2024).
12. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu, Toplam Yapılan Aşı Sayısı 5 Mayıs 2024, <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>, (06.05.2024).
13. Sağlık Bakanlığı. Dünya Sağlık Örgütü'nün 19.01.2024 Tarihli Yeni Koronavirüs (COVID-19) Durum Raporu 19 Ocak 2024, <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/>, (06.05.2024)

14. WHO. COVID-19 epidemiological update – 15 March 2024, <https://www.who.int/publications/m/item/COVID-19-epidemiological-update-15-march-2024>, (06.05.2024).
15. Barth RF, Buja LM, Barth AL, Carpenter DE, Parwani AV. A comparison of the clinical, viral, pathologic, and immunologic features of severe acute respiratory syndrome (SARS), middle east respiratory syndrome (MERS), and coronavirus 2019 (COVID-19) diseases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2021;145(10):1194-211.
16. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*. 2020;194:101-15.
17. Abdullah MA. *Multidisiplin, Interdisiplin, & Transdisiplin: Metode Studi Agama & Studi Islam Di Era Kontemporer*. Yogyakarta: IB Pustaka. 2020.
18. Memikoğlu O, Genç V. *COVID-19*. E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara. 2020;13.
19. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1339-48.
20. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(6):102537.
21. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-81.
22. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal Of Medicine*. 2020;382(12):1177-9.
23. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal Of Medicine*. 2020;382(10):970-1.
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
25. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):009.
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
27. Heymann DL, Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020;395(10224):542-5.

28. Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(4):365-79.
29. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395(10226):809-15.
30. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020;66(4):549-55.
31. WHO. Summary of available protocols to detect SARS-CoV-2 (2020); <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf>, (23.03.2024).
32. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-3.
33. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-e40.
34. Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY, Seto WH, et al. Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol*. 2003;41(10):4521-4.
35. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
36. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e200028.
37. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21.
38. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
39. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1078-82.
40. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-e7.
41. Gao Y, Yuan Y, Li TT, Wang WX, Li YX, Li A, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). 2020.



42. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med.* 2020;26(7):1033-6.
43. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6).
44. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478-88.
45. Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al. Evaluation of enzyme-linked immunoassay and colloidal gold-immunochromatographic assay kit for detection of novel coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). *MedRxiv.* 2020:2020.02. 27.20028787.
46. Bilgili N, Cetin A. Design and Numerical Analysis of a One-Dimensional Photonic Crystal Biosensor for Detection of SARS-CoV-2. *Plasmonics.* 2024:1-8.
47. Zou Q, Itoh T, Shin W, Sawano M. Machine-learning-assisted sensor array for detecting COVID-19 through simulated exhaled air. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2024;400:134883.
48. Khan R, Deshpande AS, Proteasa G, Andreescu S. Aptamer-based electrochemical biosensor with S protein binding affinity for COVID-19 detection: Integrating computational design with experimental validation of S protein binding affinity. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2024;399:134775.
49. Ricci Z, Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss Medical Weekly.* 2012;142(3334):w13662-w.
50. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):5-14.
51. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care.* 2014;18:1-8.
52. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2020;31(6):1157-65.
53. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International.* 2020;97(5):829-38.
54. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International.* 2005;67(2):698-705.

55. Costa RLd, Sória TC, Salles EF, Gerecht AV, Corvisier MF, Menezes MAdM, et al. Acute kidney injury in patients with COVID-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2021;43:349-58.
56. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2007;13(8 Supp B):9-20.
57. Tikellis C, Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal Of Peptides*. 2012;2012.
58. Bader M. ACE2, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2013;465:79-85.
59. De Mello WC. Chemical communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin II: implications for heart development and disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;6:147013.
60. De Mello WC, Frohlich ED. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal renin-angiotensin systems. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5:16.
61. Rubattu S, Forte M, Marchitti S, Volpe M. Molecular Implications of Natriuretic Peptides in the Protection from Hypertension and Target Organ Damage Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4).
62. Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases. *American Journal Of Hypertension*. 2008;21(7):733-41.
63. Volpe M, Rubattu S, Burnett Jr J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *European Heart Journal*. 2014;35(7):419-25.
64. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7).
65. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *International Journal of Hypertension*. 2012;2012.
66. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:317-25.
67. Santos R, Sampaio W, Alzamora A, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santo MJ The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7) *Physiol. Rev*. 2018;98:505-53.
68. Wakahara S, Konoshita T, Mizuno S, Motomura M, Aoyama C, Makino Y, et al. Synergistic expression of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in human renal tissue and confounding effects of hypertension on the ACE to ACE2 ratio. *Endocrinology*. 2007;148(5):2453-7.

69. Hoffmann S, Podlich D, Ha B, Kriz W, Gretz N. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(6):1475-87.
70. Reiser J, Polu KR, Möller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nature Genetics*. 2005;37(7):739-44.
71. Simmons S, Erfinanda L, Bartz C, Kuebler WM. Novel mechanisms regulating endothelial barrier function in the pulmonary microcirculation. *The Journal Of Physiology*. 2019;597(4):997-1021.
72. Poteser M, Graziani A, Rosker C, Eder P, Derler I, Kahr H, et al. TRPC3 and TRPC4 associate to form a redox-sensitive cation channel: evidence for expression of native TRPC3-TRPC4 heteromeric channels in endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(19):13588-95.
73. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal Of Internal Medicine*. 2020;76:14-20.
74. Jin H-Y, Chen L-J, Zhang Z-Z, Xu Y-L, Song B, Xu R, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 exacerbates renal inflammation and injury in apolipoprotein E-deficient mice through modulation of the nephrin and TNF-alpha-TNFRSF1A signaling. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13:1-16.
75. Gurley SB, Allred A, Le TH, Griffiths R, Mao L, Philip N, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *The Journal Of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2218-25.
76. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822-8.
77. Wang M, Xiong H, Chen H, Li Q, Ruan XZ. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Kidney Diseases*. 2021;7(2):100-10.
78. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):590-2.
79. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020;98(1):219-27.
80. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934-43.
81. Li X, Liu L, Yang Y, Yang X, Wang C, Li Y, et al. Gender-associated difference following COVID-19 virus infection: Implications for thymosin alpha-1 therapy. *International Immunopharmacology*. 2021;90:107022.

82. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19–associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):1948-58.
83. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *Journal of Surgical Research*. 2002;104(2):118-23.
84. Iannaccone G, Scacciavillani R, Del Buono MG, Camilli M, Ronco C, Lavie CJ, et al. Weathering the cytokine storm in COVID-19: Therapeutic implications. *Cardiorenal Medicine*. 2020;10(5):277-87.
85. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews In Medical Virology*. 2021;31(3):e2176.
86. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(7):1059-63.
87. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
88. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nature Communications*. 2021;12(1):2506.
89. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney International Reports*. 2020;5(5):580-5.
90. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):738-42.
91. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138.
92. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? *Clin Drug Investig*. 2020;40(8):683-6.
93. Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106020.
94. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397(10274): 605-12.
95. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52.

96. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949.
97. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother*. 2018;26:2040206618764483.
98. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107512.
99. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;6(3):315-31.
100. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
101. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol*. 2021;166(3):949-54.
102. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):531-4.
103. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(8):907-23.
104. Gilbert D, Chambers H, Saag M, Pavia A, Boucher H. *Te Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Sanford Guide, Sperryville, VA, USA; 2021.
105. te Velthuis AJ. Common and unique features of viral RNA-dependent polymerases. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(22):4403-20.
106. Deval J, Symons JA, Beigelman L. Inhibition of viral RNA polymerases by nucleoside and nucleotide analogs: therapeutic applications against positive-strand RNA viruses beyond hepatitis C virus. *Curr Opin Virol*. 2014;9:1-7.
107. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
108. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):400-2.
109. Thakare S, Gandhi C, Modi T, Bose S, Deb S, Saxena N, et al. Safety of Remdesivir in Patients With Acute Kidney Injury or CKD. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):206-10.
110. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol*. 2020;886:173451.

111. Sahebnasagh A, Avan R, Saghafi F, Mojtahedzadeh M, Sadremomtaz A, Arasteh O, et al. Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacological Reports*. 2020;72:1446-78.
112. Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*. 2010;70(14):1885-915.
113. Park SJ, Yu KM, Kim YI, Kim SM, Kim EH, Kim SG, et al. Antiviral Efficacies of FDA-Approved Drugs against SARS-CoV-2 Infection in Ferrets. *mBio*. 2020;11(3).
114. Meini S, Pagotto A, Longo B, Vendramin I, Pecori D, Tascini C. Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *J Clin Med*. 2020; 9(7).
115. Kumar GN, Jayanti VK, Johnson MK, Uchic J, Thomas S, Lee RD, et al. Metabolism and disposition of the HIV-1 protease inhibitor lopinavir (ABT-378) given in combination with ritonavir in rats, dogs, and humans. *Pharm Res*. 2004;21(9):1622-30.
116. Nunes LLA, Lima TM. Use of medicines for covid-19 treatment in patients with loss of kidney function: a narrative review. *J Bras Nefrol*. 2021;43(2):254-62.
117. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24(11):1667-78.
118. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013;207(9):1359-69.
119. Budhathoki P, Shrestha DB, Rawal E, Khadka S. Corticosteroids in COVID-19: Is it Rational? A Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2600-20.
120. Kooman JP, van der Sande FM. COVID-19 in ESRD and Acute Kidney Injury. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):610-20.
121. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC; 2024.
122. Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*. 2020;370:m3379.
123. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2283-5.
124. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814-8.

125. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(3):1620-30.
126. Gupta S, Madhyastha R, Hamed F, Balkis M, El Nekidy W, Attallah N. Tocilizumab Use in a Chronic Hemodialysis Patient for the Management of COVID-19-Associated Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:8829309.
127. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Hirakata N, Ueki Y. Effectiveness and safety of tocilizumab therapy for patients with rheumatoid arthritis and renal insufficiency: a real-life registry study in Japan (the ACTRA-RI study). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):627-30.
128. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):76-141.
129. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(7):1094-6.
130. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211-17.
131. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(5):291-305.
132. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. [Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73(9):749-57.
133. Waugh J, Perry CM. Anakinra: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *BioDrugs.* 2005;19(3):189-202.
134. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen.* 2020;40:37.
135. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2021;86:34-40.
136. Fleming GM. Renal replacement therapy review: past, present and future. *Organogenesis.* 2011;7(1):2-12.
137. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1149-60.
138. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2145-57.

139. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107159.
140. Stevens JS, Velez JCQ, Mohan S. Continuous renal replacement therapy and the COVID pandemic. *Semin Dial.* 2021;34(6):561-6.
141. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *Plos One.* 2020;15(12):e0244131.
142. Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2014; 9(8): 1347-53.
143. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. 2020:1.
144. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney International Reports.* 2020; 5(8):1149-60.
145. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9.
146. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-18.
147. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-65.
148. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-9.
149. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763-70.
150. Pelayo J, Lo KB, Bhargav R, Gul F, Peterson E, DeJoy Iii R, et al. Clinical characteristics and outcomes of community-and hospital-acquired acute kidney injury with COVID-19 in a US inner city hospital system. *Cardiorenal Medicine,* 2020;10(4):223-31.
151. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151-60.



152. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2021;32(1):161-76.
153. Stockmann H, Hardenberg JB, Aigner A, Hinze C, Gotthardt I, Stier B, et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019-associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney Int*. 2021;99(4):1021-2.
154. Lee JR, Silberzweig J, Akchurin O, Choi ME, Srivatana V, Lin J, et al. Characteristics of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients in an Urban Academic Medical Center. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(2).
155. Aggarwal A, Shrivastava A, Kumar A, Ali A. Clinical and epidemiological features of SARS-CoV-2 patients in SARI ward of a tertiary care centre in New Delhi. *J Assoc Physicians India*, 2020;68(7):19-26.
156. Chand S, Kapoor S, Naqvi A, Thakkar J, Fazzari MJ, Orsi D, et al. Long-Term Follow up of Renal and Other Acute Organ Failure in Survivors of Critical Illness Due to Covid-19. *Journal Of Intensive Care Medicine*. 2022;37(6):736-42.
157. Nogueira S, Oliveira SC, Carvalho AF, Neves JM, Silva LS, Silva GB, et al. Renal changes and acute kidney injury in covid-19: A systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020;66(Suppl 2):112-7.
158. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Analysis of 92 deceased patients with COVID-19. *Journal Of Medical Virology*, 2020;92(11):2511-5.
159. Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: Methods and implications. *Genomics*, 2020;112(5):3588-96.
160. Cheruiyot S, Shabani J, Shah J, Gathu C, Sokwala A. Associated Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients in Kenya. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2024;11:20543581241227015.
161. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Medicine*. 2021;3(1):83-98.e1.
162. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor Jr MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. 2020;16(12):747-64.
163. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. *Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective Case Series*. 2020;369.
164. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.

165. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Critical Care*. 2020;24:1-9.
166. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. *Jama*. 2021;325(3):304-6.
167. Parra LM, Cantero M, Morrás I, Vallejo A, Diego I, Jiménez-Tejero E, et al. Hospital Readmissions of Discharged Patients with COVID-19. *International Journal Of General Medicine*. 2020;13:1359-66.
168. Long JD, Strohbehn I, Sawtell R, Bhattacharyya R, Sise ME. COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease. *Translational Research: The Journal Of Laboratory And Clinical Medicine*. 2022;241:70-82.
169. Yende S, Parikh CR. Long COVID and kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(12):792-3.
170. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e211095.
171. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(11):2851-62.
172. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-64.