

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



COVID-19 TANISI İLE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN  
VE AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARIN PROGNOZ  
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Hande YARICI OK

**TEZ DANIŞMANI**

Dr.Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

Çanakkale 2022

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**COVID-19 TANISI İLE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN  
VE AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARIN PROGNOZ  
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Hande YARICI OK

**TEZ DANIŞMANI**

Dr.Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ

anakkale 2022

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen başta tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Fatih KAMIŞ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca desteğini, sevgisini ve güvenini hep hissettiğim, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan, emeklerini ödeyemeceğim canım aileme,

Her konuda destekçim, hep yanımda olan sevgili eşim Koray OK'a sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hande YARICI OK

## ÖZET

### COVID-19 TANISI İLE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN VE AKUT BÖBREK HASARI GELİŞEN HASTALARIN PROGNOZ VE HASTANEDE YATIŞ SÜRELERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş ve Amaç:** 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir grup pnömoni vakasının araştırılması sonucunda yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde hızlıca yayılarak epidemiyeye neden oldu, ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vakalar izlendi. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 koronavirüs hastalığını (COVID-19) ve neden olan virüsü; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımladı. SARS-CoV-2 saptanan hastalar semptomatik olabileceği gibi, asemptomatik olarak da izlenebildiği görüldü. Sıklıkla pnömoninin olmadığı ya da hafif düzeyde olduğu hafif hastalık olarak görülse de dispne, hipoksi, %50'den fazla akciğer infiltrasyonu gibi bulgular ile seyreden ciddi hastalık ve solunum yetmezliği, şok, multiorgan disfonksiyonu ile seyreden kritik hastalık olarak da karşımıza çıkmaktadır. Kritik ya da şiddetli hastalık herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabildiği gibi, ağırlıklı olarak ileri yaştaki veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri olan yetişkinlerde beklenir. Hastanın klinik durumuna göre servis ya da yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerekebilmektedir. Kliniği etkileyen faktörler; yaş, komorbid hastalıklar, cinsiyet, spesifik laboratuvar anormallikleri, viral yük düzeyi, genetik faktörlerdir. Hastalığın ağır seyrine yol açabilen komorbiditeler; kanser, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus (DM), kronik iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, gebelik, solid organ ya da kemik iliği nakil öyküsü, tuberküloz, immunsupresyon, sigara kullanım öyküsüdür. Aynı zamanda hastalığın seyrinde gelişen akut organ yetmezlikleri de mortalite ve morbidite üzerine etkilidir. COVID-19; hastanede takip edilen ve özellikle yoğun bakım takibi yapılan hasta grubunda multisistemik komplikasyonlar ile seyredebileceği gibi,

bazı durumlarda gelişen sistemik komplikasyonlar yoğun bakım endikasyonunu oluşturabilmektedir. Çalışmamızda COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan akut böbrek hasarının (ABH) prognoz ve mortalite üzerine etkisini araştırmayı planladık.

**Materyal-Method:** Çalışmamız retrospektif olarak planlandı. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kasım 2020 – Haziran 2021 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yer alan hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra, hastalık süresi, uygulanan tedavi, rutin laboratuvar parametreleri, yatış süreleri, ölüm sayıları gibi veriler hastane otomasyon sisteminden temin edilerek hazırlanacak olan veri tabanına isim verilmeden kayıt edildi. Takibinde ABH gelişen olgular ile gelişmeyen olgular, mortalite, hastanede kalış süreleri açısından değerlendirildi. Dışlama kriterleri 18 yaşını doldurmamış, İç Hastalıkları dışındaki yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş, KBH nedeniyle rutin diyaliz alan ve yoğun bakım yatış süresi <72 saat olan hastalar olarak belirlendi. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS 23.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 79 yoğun bakım hastası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı,  $71,2 \pm 12,8$  (Min-maks:36-95) idi. Hastaların 34'ü (%43) kadın, 45'i (%57) erkekti. Hastaların 20'sinde (%25,3) diyaliz bağımlı olmayan KBH, 57'sinde (%72,2) HT, 30'unda (%38) DM, 19'unda (%24,1) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) mevcuttu. Hastalardan 7'si (%8,9) malignite tanılıydı ve yine 7 hasta (%8,9) immunsupresif tedavi altındaydı.

Hastalar akut böbrek hasarı gelişimi açısından Acute Kidney Injury Network (AKIN) ve Risk-Injury-Failure-Loss-End stage; Risk-Hasar-Yetersizlik-Kayıp-Son dönem (RIFLE) kriterlerine göre değerlendirildi. Akut böbrek hasarı gelişenler ve gelişmeyenler arasında 48.saatteki laboratuvar verilerine göre karşılaştırma yapıldı. 79 hastadan 35'inde (%44,3) ABH gelişirken, 44'ünde (%57,7) gelişmediği saptandı. ABH gelişen hastaların 12'sinde (%34) renal

replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olurken, 23 (%66) hasta konservatif tedavi ile izlendiği saptandı.

ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında ABH gelişen grubun gelişmeyen gruba göre yaş açısından anlamlı farklılık saptandı( $p<0,001$ ). Cinsiyetler arası anlamlı bir fark izlenmedi( $p=0,179$ ). Aynı zamanda ABH gelişen grupta kronik hastalıklardan hipertansiyon (HT) ( $p=0,001$ ), KBH ( $p<0,001$ ), koroner arter hastalığı (KAH) ( $p=0,001$ ) anlamlı farklılık saptandı. Hastaların ABH gelişimine göre klinik bulguları incelendiğinde; SIRS ( $p=0,779$ ) ve sepsis ( $p=0,472$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmazken, GKS ( $p=0,007$ ) ABH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük izlendi. 48.saatteki ventilasyon desteği açısından değerlendirildiğinde ABH gelişen grupta entübe hasta sayısında ( $p=0,002$ ), ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak farklı izlendi. Bununla birlikte noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV), ile takip edilen hastalarda ABH gelişmeyen grubun ABH gelişen gruba göre anlamlı farkı ( $p=0,002$ ) saptandı. Hastaların 7 günlük takiplerinde gelişen transfüzyon ( $p=0,030$ ), vasopressor ( $0,001$ ) ve furosemid tedavisi ( $p=0,032$ ) ihtiyacı açısından da ABH gelişen grupta gelişmeyenlere göre anlamlı fark mevcuttu.

Hastaların 48.saatteki kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFH), idrar çıkışları da değerlendirilerek ABH evreleri ve tanımları belirlendi. AKIN sınıflamasına göre 48. saatte 7 hasta Evre 1, 7 hasta Evre 2, 9 hasta Evre 3 ABH olarak izlendi. Evre 1 ABH olan hastaların tümünün, Evre 2 ABH tanılı 6 hastanın, Evre 3 tanılı 8 hastanın hayatını kaybettiği görüldü. RIFLE sınıflamasına göre 48.saat değerlendirmesinde 11 hastanın 'Risk', 8 hastanın 'Hasar', 4 hastanın 'Yetmezlik' kategorisinde olduğu görüldü. Bu hastalardan risk ve yetmezlik kategorisindeki tüm hastalar hayatını kaybederken, hasar kategorisindeki 8 hastadan 6'sının hayatını kaybettiği saptandı. Erken evre olarak tanımlanabilecek AKIN Evre 1 ve RIFLE Risk evrelerinde hastaların tamamının hayatını kaybetmiş olması, örneklem sayısının az olmasına ve hasta grubunun yoğun bakım hastaları olmasına bağlandı. Aynı şekilde hastaların 4.gün ve 7.gündeki karşılaştırmalarında da 2.gün sonuçlarına paralel sonuçlar ile karşılaşıldı. Ancak ABH gelişen tüm hastalar mortalite açısından ABH

gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında ABH gelişen grubun mortalitesinin ( $p=0,001$ ) anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Hastaların yatış süreleri de ABH gelişen ve gelişmeyen gruplarda karşılaştırıldı. Yoğun bakım yatışı ve yoğun bakımdan taburcu edilip serviste takibine devam edilen hastaların toplam yatış süreleri değerlendirildi. Yoğun bakımda yatış süreleri açısından ( $p=0,505$ ) anlamlı farklılık saptanmasa da toplam yatış süreleri açısından ( $p=0,009$ ) iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Hastaların yatış süreleri RRT alan ve almayan gruplar arasında da karşılaştırıldığında hem yoğun bakım yatış süresi ( $p=0,044$ ) , hem de toplam yatış süresi ( $p=0,001$ ) arasında anlamlı farklılık saptandı. RRT alan ve almayan grup arasında mortalite açısından da ( $p=0,034$ ) anlamlı fark mevcuttu.

**Sonuç:** Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda, yoğun bakımda takip ettiğimiz hastalarda önemli ve sık karşılaştığımız bir komplikasyon olan ABH gelişiminin mortalite ve prognoza etkisini araştırdık. ABH gelişiminde kronik hastalıklardan KBH, KAH ve HT varlığının risk faktörü olduğunu saptadık.

Mortalite oranı ABH gelişmeyen 44 hastada %61,4 iken, ABH gelişen grupta %94,3 olarak saptandı ve anlamlı olarak farklı izlendi. Yatış süreleri açısından yaptığımız değerlendirmede, yoğun bakım yatış süreleri arasında farklılık saptanmasa da yoğun bakımdan taburcu edildikten sonra servis yatışı ile birlikte toplam yatış süreleri açısından ABH gelişen grubun yatış süresinin gelişmeyenlere göre daha kısa olduğu saptandı. Aynı zamanda RRT alan ve almayan hastalar arasında da mortalite, yoğun bakım ve toplam yatış süreleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu.

Özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda böbrek fonksiyonlarının, idrar çıkışının, hidrasyon durumunun ve hemodinamik bulguların yakından takip edilmesi gerekmektedir. Erken dönemde uygulanacak tedaviler ile yüksek mortalite ile sonuçlanan ABH gelişimi önlenmeye çalışılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Akut Böbrek Hasarı, AKIN, RIFLE

## ABSTRACT

### EVALUATION OF PATIENTS WITH THE DIAGNOSIS OF COVID-19, FOLLOWED IN THE ICU AND DEVELOPING ACUTE RENAL DAMAGE, IN TERMS OF PROGNOS AND LONG LASTING IN THE HOSPITAL

**Introduction and Purpose:** At the end of 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of a cluster of pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China. It rapidly spread, resulting in an epidemic throughout China, followed by an increasing number of cases in other countries throughout the world. In February 2020, the World Health Organization designated the disease COVID-19, which stands for coronavirus disease 2019. The virus that causes COVID-19 is designated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); previously, it was referred to as 2019-nCoV. Patients with SARS-CoV-2 can be symptomatic or asymptomatic. The spectrum of symptomatic infection ranges from mild to critical. Although it is often seen as a mild disease with no or mild pneumonia, it also appears as a serious disease with symptoms such as dyspnea, hypoxia, pulmonary infiltration of more than 50%, and a critical disease with respiratory failure, shock, and multiorgan dysfunction. Severe illness can occur in otherwise healthy individuals of any age, but it predominantly occurs in adults with advanced age or certain underlying medical comorbidities. Depending on the clinical condition of the patient, it may be necessary to follow up in the service or intensive care unit. Development of serious or critical illness; age, comorbid diseases, gender, specific laboratory abnormalities, viral load level, genetic factors. Comorbid diseases defined as risk factors; cancer, cerebrovascular disease, chronic kidney disease, chronic lung disease, chronic liver disease, diabetes mellitus, heart conditions, obesity, pregnancy, solid organ or blood stem cell transplantation, tuberculosis and smoking. At the same time, acute organ failures that develop during the course of the disease are also effective on mortality and morbidity. COVID-19; While it may progress with multisystemic complications in the patient group followed up in the hospital and especially in



the intensive care unit, in some cases, systemic complications may constitute an indication for intensive care. In our study, the effect of the development of acute kidney injury on mortality will be investigated in the follow-up of the severe and critical patient group followed up with the diagnosis of COVID-19 in the intensive care unit.

**Material-Method:** This study is designed based on a prospective clinical trial. The patients who were followed up in Çanakkale Onsekiz Mart University Internal Medicine Intensive Care Unit between November 2020 and June 2021 due to COVID-19 were planned to be included in the study. In addition to the demographic information of the patients included in the study, data such as disease duration, treatment applied, routine laboratory parameters, length of stay, number of deaths were obtained from the hospital automation system and recorded anonymously in the database to be prepared. The cases that developed and did not develop AKI in the follow-up were evaluated in terms of mortality and hospital stay. Exclusion criteria were defined as patients who were under the age of 18, were followed in intensive care units other than Internal Medicine, received routine dialysis due to chronic kidney disease (CKD), and had a hospital stay of <72 hours in the intensive care unit. SPSS 23.0 computer software was used to analyze the statistics data from the study (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

**Findings:** 79 intensive care patients were included in our study. The mean age of the patients was  $71.2 \pm 12.8$  (Min-max: 36-95). Thirty-four (43%) of the patients were female and 45 (57%) were male. 20 patients (25.3%) had non-dialysis dependent chronic kidney disease (CKD), 57 patients (72.2%) hypertension (HT), 30 patients (38%) diabetes mellitus (DM), 19 patients (24.1%) chronic obstructive pulmonary disease. 7 (8.9%) patients were diagnosed with malignancy and 7 (8.9%) patients were under immunosuppressive treatment.

For the development of acute kidney injury (AKI), patients were evaluated by Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Risk-Injury-Failure-Loss-End stage (RIFLE) criteria. A comparison was made between those who developed acute kidney injury and those who did not, according to laboratory data at 48th hour. While AKI developed in 35 (44.3%) of 79 patients, it was found that it did not develop in 44 (57.7%) patients. Renal replacement therapy (RRT) was required in 12 (34%) patients who developed AKI, while 23 (66%) patients were followed up with conservative treatment.

When the demographic characteristics of the patients with and without AKI were compared, there was a significant difference in age in the group that developed AKI compared to the group that did not develop ( $p < 0.001$ ).

No significant difference was observed between the genders ( $p = 0.179$ ). At the same time, a significant difference was found among the chronic diseases HT ( $p = 0.001$ ), CKD ( $p < 0.001$ ), coronary artery disease (CAD) ( $p = 0.001$ ) in the group developing AKI. When the clinical findings of the patients according to the development of AKI were examined; while no significant difference was found in terms of SIRS ( $p = 0.779$ ) and sepsis ( $p = 0.472$ ), GCS ( $p = 0.007$ ) was found to be significantly lower in the group that developed AKI compared to the group non-AKI. When evaluated in terms of ventilation support at the 48th hour, the number of intubated patients in the group with AKI ( $p = 0.002$ ) was significantly different from the group non-AKI. However, a significant difference ( $p = 0.002$ ) was found between the group non-AKI and the group AKI in patients followed up with noninvasive mechanical ventilation (NIV). In the 7-day follow-up of the patients, there was a significant difference in the need for transfusion ( $p = 0.030$ ), vasopressor ( $0.001$ ) and furosemide treatment ( $p = 0.032$ ) in the AKI group compared to the non-AKI group.

AKI stages and definitions were determined by evaluating the creatinine, glomerular filtration rate (GFR), and urine output of the patients at the 48th hour. According to the AKIN classification, at the 48th hour, 7 patients were diagnosed as Stage 1, 7 patients as Stage 2, and 9 patients as Stage 3 AKI. It was observed that all patients with Stage 1 AKI, 6 patients with Stage 2 AKI and

8 patients with Stage 3 died. According to the RIFLE classification, at the 48th hour evaluation, 11 patients were in the 'Risk' category, 8 patients were in the 'Injury' category, and 4 patients were in the 'Failure' category. Of these patients, all patients in the risk and insufficiency categories died, while 6 out of 8 patients in the injury category died. The fact that all patients died in AKIN Stage 1 and RIFLE Risk stages, which can be defined as early stages, was attributed to the small number of patients and the fact that the patient group was intensive care patients. Likewise, in the comparisons of the patients on the 4th and 7th days, results parallel to the results of the 2nd day were encountered. However, when all patients with AKI were compared with the group without AKI in terms of mortality, it was concluded that the mortality of the group with AKI was significantly higher ( $p=0.001$ ). The length of stay of the patients was also compared in groups with and without AKI. Intensive care and total hospitalization times of the patients who were discharged from the intensive care unit and continued to be followed up in the hospital were evaluated. Although there was no significant difference in terms of length of stay in the intensive care unit ( $p=0.505$ ), there was a significant difference between the two groups in terms of total length of stay ( $p=0.009$ ). When the duration of hospitalization of the patients was compared between the groups that required and did not required RRT, a significant difference was found between both the length of stay in the intensive care unit ( $p=0.044$ ) and the total length of stay ( $p=0.001$ ). There was also a significant difference in mortality ( $p=0.034$ ) between the groups that required and did not required RRT.

**Conclusion:** In this retrospective study, we investigated the effect of AKI development, which is an important and frequently encountered complication, on mortality and prognosis in patients followed up in the intensive care unit. We determined that the presence of chronic diseases such as CKD, CAD and HT are risk factors for the development of AKI. While the mortality rate was 61.4% in 44 patients without AKI, it was 94.3% in the group with AKI, and it was observed to be significantly different. In our evaluation in terms of hospitalization times, it was determined that although there was no difference between the

duration of hospitalization in the intensive care unit, the duration of hospitalization in the group with AKI was shorter than those who did not develop AKI, in terms of total hospitalization with service admission after discharge from the intensive care unit. At the same time, there was a significant difference between patients who required and did not required RRT in terms of mortality, intensive care unit and total length of stay.

Renal functions, urine output, hydration status and hemodynamic findings should be followed closely, especially in patients followed up in the intensive care unit. The development of AKI, which results in high mortality, should be tried to be prevented with early treatments.

**Keywords:** COVID-19, Acute Kidney Injury, AKI, AKIN , RIFLE

# İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	xii
KISALTMALAR .....	xiii
ŞEKİLLER .....	xv
TABLolar .....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
1. GENEL BİLGİLER .....	3
1.1 COVID-19'un Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	3
1.2 COVID-19 Viroloji ve Patogenez .....	3
1.3 COVID-19'un Bulaş Yolları ve Viral Yük .....	4
1.4 COVID-19 ve Laboratuvar Testleri .....	5
1.5 COVID-19 ve Görüntüleme .....	6
1.6 COVID-19 Tanısı Almış Hastalarda Bulgular .....	6
1.7 COVID-19 ve Yoğun Bakım Takibi .....	7
1.8 COVID-19 ve Sistem Komplikasyonları .....	10
1.8.1 Solunum Sistemi Komplikasyonları .....	10
1.8.2 Endokrinolojik komplikasyonlar .....	11
1.8.3 Nörolojik sistem komplikasyonları .....	12
1.8.4 Kardiyovasküler sistem komplikasyonları .....	13
1.8.5 Hematolojik komplikasyonlar .....	14
1.8.6 Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları .....	15
1.9 COVID-19 ve Nefrolojik Komplikasyonlar .....	16
1.9.1 Nefrolojik komplikasyon gelişiminin patofizyolojisi .....	17
2. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
3. ETİK KURUL İZİNİ .....	22
4. BULGULAR .....	23
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	45
7. KAYNAKÇA .....	46

## KISALTMALAR

ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ACE2:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
AKS:	Akut Koroner Sendrom
APTZ:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome; akut solunum sıkıntısı sendromu
ATN:	Akut Tubuler Nekroz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CO2:	Karbondioksit
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019
CPAP:	Continious Positive Airway Pressure; sürekli pozitif havayolu basıncı
CPK:	Kreatin fosfokinaz
CRP:	C-reaktif protein
DİK:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM:	Diyabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DVT:	Derin ven trombozu
EKG:	Elektrokardiyogram
EKO:	Elektrokardiyografi
FiO2:	Fraction of inspired oxygen; inspire edilen oksijenin fraksiyonu
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı

HFNC:	High-flow oxygen delivered via nasal cannulae ; yüksek akışlı nazal kanül ile oksijen tedavisi
HT:	Hipertansiyon
KAG:	Koroner anjiyografi
KBH:	Kronik Böbrek Hasarı
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MERS:	Middle East Respiratory Syndrome; Orta doğu solunum sendromu
MI:	Myokardiyal enfarktüs
NIV:	Non invaziv Mekanik Ventilasyon
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
PTZ:	Protrombin Zamanı
RIFLE:	Risk-Injury-Failure-Loss-End stage; Risk-Hasar- Yetmezlik- Son dönem
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
RT-PCR:	Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
TMPRSS2:	Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
VTE:	Venöz Tromboemboli

## ŞEKİLLER

Şekil 1.Hastaların yaş dağılım histogramı.....	23
Şekil 2.Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı .....	24
Şekil 3.Hastaların ABH gelişimine ve hemodiyaliz ihtiyacına göre değerlendirilmesi .....	27
Şekil 4.48.saatteki AKIN sınıflamasına göre mortalite karşılaştırılması	37
Şekil 5.48. saatteki RIFLE sınıflamasına göre mortalite karşılaştırılması .....	38





## TABLULAR

Tablo 1.AKIN Kriterleri .....	20
Tablo 2.RIFLE Kriterleri .....	20
Tablo 3.Demografik veriler.....	25
Tablo 4.Yoğun bakım yatışı sırasında laboratuvar değerleri.....	26
Tablo 5.Akut böbrek hasarı gelişimine göre 48.saat laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	27
Tablo 6.RRT ihtiyacına göre hastaların 48.saat laboratuvar verileri ....	29
Tablo 7.ABH gelişimine göre demografik özellikler.....	31
Tablo 8.ABH gelişimine göre klinik özellikler .....	32
Tablo 9.RRT alan ve almayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	33
Tablo 10.RRT alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması .....	35
Tablo 11.ABH gelişimine göre mortalite değerlendirmesi .....	38
Tablo 12.ABH gelişimine göre yatış sürelerinin değerlendirilmesi .....	39
Tablo 13.Renal replasman tedavisi alan ve almayan grupların yatış süreleri karşılaştırılması .....	39
Tablo 14.Renal replasman tedavisi alma durumuna göre mortalite karşılaştırılması .....	40

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir.2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir grup pnömoni vakasının araştırılması sonucunda yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde hızlıca yayılarak epidemiyeye neden oldu, ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vakalar izlendi. Şubat 2020'de DSÖ 2019 COVID-19'u tanımladı (1). COVID-19'a neden olan virüs, SARS-CoV-2 olarak tanımlandı.

COVID-19 özellikle akciğerlerde pnömonik infiltrasyona ek olarak sistemik çok sayıda organı etkilemektedir. Akciğerlerden sonra en sık tutulum izlenen organlardan biri de böbreklerdir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 pnömonisi vakalarına değişik derecelerde böbrek hasarının da eşlik edebileceği raporlanmıştır (2,3). Bunun yanı sıra akciğer tutulumunun şiddetinin, böbrek tutulumu ile doğrudan ilişkili olduğu izlenmiştir (4).

Geçmiş yıllarda yapılmış bir insidans çalışmasında COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların %6,7'sinde ABH geliştiği, ABH gelişen hastaların %91,7'sinde ise mortalite geliştiği raporlanmıştır (2).

Güncel bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan, yatışı sırasındaki kreatinin düzeyi yüksek olan hastalardaki COVID-19 nedeni ile ölüm oranı %33,7 iken, kreatinin düzeyi normal olan hastalarda ise ölüm oranının %13,2 olduğu raporlanmıştır (4).

Yoğun bakımda takip edilen kritik hasta grubunda yapılan 3099 hastanın dahil edildiği geniş bir çalışmada ise, hastaların %21'inde yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki iki hafta içinde RRT gerektiren ABH geliştiği saptandı(5). Bu hastalar arasında 28 gün içinde ölüm oranının yaklaşık %50 oranında olduğu görüldü. Taburcu olan hastaların %34'ü taburculuk sırasında RRT bağımlıydı ve takip eden 2 aylık sürede bu hastaların %50 sinin hala RRT almakta olduğu görüldü. Bu durumun net olarak ortaya konabilmiş değilse de kritik hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği gibi, COVID-19' a spesifik patofizyoloji ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konula ilgili uzun dönem çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Yine çok merkezli bir çalışmada hastanede farklı nedenlerle yatan 19500 'den fazla hasta ile COVID-19 nedeniyle yatan 2600 hasta arasında karşılaştırma yapılmış, COVID-19 nedeniyle takip edilen grupta (%31'e karşılık %18) daha yüksek oranda ABH geliştiği saptanmıştır (6).

2021 yılı Haziran ayında yayınlanan 95 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada da yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalardan 54 (%56,8) hastada ABH gelişmiş, bu gruptan 32 (%59,2) hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur. Mortalite oranı %17.9 olarak bulunmuştur (7). ABH gelişen hastaların gelişmeyen gruba kıyasla HT ve DM gibi kronik hastalıklarının daha yüksek oranda olduğu görülmüştür.

Bu bulgular göz önüne alındığında yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ABH gelişiminin yüksek mortalite düzeyi ile sonuçlanacağı düşünülmektedir. Bu çalışmamızda Kasım 2020 – Haziran 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz hastalarda akut böbrek hasarını gelişiminin mortalite ve yatış süreleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1 COVID-19'un Tanımı ve Epidemiyolojisi

İki bin on dokuz yılının sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının araştırılması sonucunda daha önce insanlarda etken olarak tespit edilmeyen yeni bir koronavirüs saptandı. Çin genelinde hızlıca yayılarak epidemiyeye neden oldu, ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vakalar izlenmiştir. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü DSÖ COVID-19'u tanımlamıştır.(1)

COVID-19'a neden olan virüs, ilk olarak 2019-nCov olarak tanımlandı, sonrasında SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı.

2020 yılının başından itibaren vakaların artması ve Çin dışındaki ülkelerde COVID-19 vakalarının saptanmaya başlanması ve virüsün yayılım hızı nedeniyle 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak tanımlandı.

Güncel verilere göre Dünya genelinde yaklaşık 446 milyon kişi enfekte olmuş, 6 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Türkiye'de ise yaklaşık 14 milyon kişi enfekte olmuş, 95 bin kişi hayatını COVID-19 nedeniyle kaybetmiştir (8).

## 1.2 COVID-19 Viroloji ve Patogenez

Koronavirüsler zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizilimi ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, SARS virüsü ile aynı alt grupta ancak farklı dalda bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir. Bu nedenle isimlendirme SARS-CoV-2 olarak yapılmıştır (9).

SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanı aracılığı ile konak hücre membranındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) 'ye bağlanır. Bu bağlanma esnasında tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2) ACE2 reseptörünü uyarır ve viral S (Spike) proteinini aktifleştirir. Bu sayede virüsün konak hücreye girişi sağlanmış olur(10). Devamında ise viral RNA konak hücre nükleusunda replike olarak viral protein sentezi sağlanarak virüs hücreden dışarı salınır. ACE2, esas olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili; akciğer, kalp, böbrek, mesane ve ileumda eksprese edilen bir tip I zar proteinidir(11). COVID-

19 pnömonisinin akciğer bulguları ile ilgili patoloji çalışmaları halen devam etmektedir ancak çoğu hastadaki patoloji acute respiratory distress syndrome; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile uyumlu görünmektedir. Çoğu otopsi raporu, erken ARDS'yi düşündüren hiyalin membran değişikliklerini ve mikrovasküler trombozunu ortaya koymuştur (12). Diğer bulgular arasında da bakteriyel pnömoni ve viral pnömoni yer alır (13). Daha az görülen bulgular; akut fibröz organize pnömoni, kalp ve akciğerlerde amiloid birikimi ve nadiren alveoler hemoraji ve vaskülittir (14). COVID-19 ile enfekte yirmi bir kişinin otopsisinde, histolojisine ulaşılabilen 11 kişiden 5'inde (%45) alveolar kapillerlerde mikrotrombüs saptanırken, bu hastaların da dördünde pulmoner tromboemboli saptanmıştır. Bu grubun üçünde glomerüler kapillerlerde fibrin trombüslü trombotik mikroanjyopati kanıtı izlenmiştir (14). Yapılan bu çalışmalarda akciğer dışındaki organlarda viral genom varlığının gösterilmesi, bazı vakalarda böbrek serilerinde de akut tübüler nekroz ve trombotik mikroanjyopati saptanmış olması, hastalığın seyirinde ek sistem komplikasyonları açısından da yakın takip gerekliliğinin bir göstergesidir (13,14).

### **1.3 COVID-19'un Bulaş Yolları ve Viral Yük**

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla ve yaklaşık 2 metreden yakın uzaklıkta insandan insana bulaşmaktadır. SARS-CoV-2 virüsü ilk olarak solunum sekresyonlarından izole edilmiştir ancak yapılan araştırmalarda idrar, serum, tükürük, fekal örneklerde de saptanmıştır. Koronavirüslerin bulaşında aerosol oluşturan işlemler sırasında üretilen kontamine cansız yüzeyler ile temas ve aerosollerin solunması gibi başka yollar da gösterilmiştir. SARS-CoV-2 'nin aerosollerde en az üç saat asılı kaldığı belirtilmiştir. Bunun yanında cansız kontamine yüzeylerden 72 saat boyunca izole edilen virüsün canlı ve enfektif olduğu gösterilmiştir (15).

Viral saçılım semptomların başlamasından bir ila iki gün önce başlar. Semptomların ortaya çıkış döneminde viral yük pik yapmaktadır. Yedi gün içerisinde hızla azalır ancak ikinci haftanın ötesine de uzayabilmektedir. Bazı çalışmalarda semptomatik ve asemptomatik ya da minimal semptomları olan

hastaların viral yük düzeyleri benzer oranda bulunmuştur. Bu veriler ışığında asemptomatik kişilerin de bulaşta rolü olduğu söylenebilir. Diğer yandan ağır vakalarda viral yükün daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (16). Bununla birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bir kişiden bulaş riski, maruz kalmanın türü ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örneğin, solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişiklik göstermektedir (17).

#### **1.4 COVID-19 ve Laboratuvar Testleri**

Üst solunum yolundan SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için ilk tercih edilen çoğunlukla reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile yapılan nükleik asit amplifikasyon testidir. Testi uygulayan kişinin tekniği, doğru bölgeden, doğru miktarda örnekleme yapılması ve hastanın viral yük durumuyla ilişkili olarak sonuç değişkenlik gösterebilmektedir. RT-PCR test sonucunun pozitif saptanması durumunda tanıyı doğrulamak için ek tetkik gerekliliği yoktur, ancak hastanede takip edilmesi gereken grupta tedavi düzenlenmesi için ek incelemeler gereklidir.

Diğer bir yöntem de SARS-CoV-2 ye karşı gelişen antikoları saptamaya yönelik yapılan serolojik testlerdir. Serolojik testler hastalığın erken dönemindeki (5 ila 7 gün aralığında) semptomatik hastaların teşhisinde RT-PCR testine alternatif olarak değerlendirilebilir. Antijen testi, virüsü RT-PCR kadar düşük seviyelerde tespit edemese de, virüs replikasyonunun en yüksek olduğu semptomların ilk birkaç gününde duyarlılığı artar. Hızlı sonuçlanması, evde yapılabilmesi açısından kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Negatif antijen testleri, yanlış negatif olarak sonuç verebileceğinden yüksek klinik şüphe varlığında RT-PCR ile doğrulanmalıdır.

Hastanede takibi gereken, komorbiditesi yüksek hastaların değerlendirilmesinde; hemogram, mutlak lenfosit sayısı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, D-Dimer, C-reaktif protein(CRP), laktat dehidrogenaz(LDH), troponin, ferritin, kreatin fosfokinaz(CPK), koagülasyon parametreleri gibi laboratuvar parametrelerinin yanı sıra akciğer direkt grafisi

gerekirse toraks BT görüntülemelerinin de yapılması önerilir. RT-PCR negatif sonuçlansa dahi yüksek klinik şüphe varlığında bu tetkikler yol gösterici olacaktır.

### **1.5 COVID-19 ve Görüntüleme**

COVID-19'un erken dönemlerinde direkt akciğer grafisi değişiklikleri tespit edecek kadar hassas olmayabilirken toraks BT görüntülemesi erken veya hafif hastalığın tespitinde daha duyarlıdır (18). Toraks BT'de buzlu cam opasiteleri en yaygın görülen bulgudur. 5041 hasta ile yapılan bir çalışmada %98 sıklıkla BT tutulumu varken %2'lik bir grupta herhangi bir patoloji saptanamamıştır. Tutulumu olan hastaların %80'i bilateral iken %20'si tek taraflı (sağ akciğer %62, sol akciğer %38) saptanmıştır. Buzlu cam paternine ek olarak, konsolidasyon alanları, interlobüler septal kalınlaşmalar, hava bronkogramları da izlenebilmektedir. Yine bir diğer COVID-19'lu 2700'den fazla hastada toraks BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, %83 oranında buzlu cam opasiteleri, %58 oranında miks konsolidasyon ile birlikte buzlu cam opasiteleri, %52 plevral kalınlaşma, %48 interlobuler septal kalınlaşma, %46 hava bronkogramları izlendiği raporlanmıştır(19). Bilateral posterior bölgelerde izlenen periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri COVID-19'un tipik görüntüleme bulgusu olarak kabul edilmektedir (20).

### **1.6 COVID-19 Tanısı Almış Hastalarda Bulgular**

COVID-19 asemptomatik olarak seyredebileceği gibi en sık görülen semptomları öksürük, myalji ve baş ağrısıdır. Bunun yanında ateş, ishal, boğaz ağrısı, koku veya tat kaybı, bulantı, kusma, nefes darlığı görülebilir. Son dönemlerde baskın varyant haline gelen Omicron ile birlikte ise nasal konjesyon, burun akıntısı gibi semptomlar ön planda görülmeye başlanmıştır.

Hastanede takip edilmesi gereken kritik hasta grubunda ise daha şiddetli solunum sistemi ilişkili ağır pnömoniye sekonder; hipoksi, dispne, takipne devamında yüksek akışlı oksijen destekleri, non-invaziv ya da invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmesi söz konusudur. Bu durumlarda yoğun bakım takibi

açısından hastanın değerlendirilmesi ve solunum sisteminin yanı sıra diğer sistem komplikasyonlarının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

### **1.7 COVID-19 ve Yoğun Bakım Takibi**

COVID-19'a bağlı morbidite ve mortalite büyük oranda viral patojenin neden olduğu pnömoniye sekonder ARDS ile ilişkilidir. Solunum desteğinin servis şartlarında yetersiz kaldığı durumlarda yoğun bakım takibi gereklidir. Ancak yoğun bakım endikasyonları hastaya ve tesisin imkanlarına bağlı olarak az da olsa değişkenlik gösterebilmektedir. Solunum desteği düşük ve yüksek akışlı oksijen destekleri, non invaziv mekanik ventilasyonu içermektedir. Aynı zamanda nebül tedavileri, pozisyon değişiklikleri özellikle prone pozisyon solunumun desteklenmesinde yardımcı yöntemlerdir.

DSÖ önerilerine göre COVID-19 hastalarında ilk başvuru anında periferik oksijenizasyonunun % 94 ve üzerine çıkarılması, idame tedavide ise %90 ve üzerinde tutulması gerekir. Hastaların yakın takibi yapılarak %90-96 arasındaki hedefte tutulacak şekilde en düşük fraction of inspired oxygen; inspire edilen oksijenin fraksiyonu (FiO<sub>2</sub>) düzeyi ile oksijenizasyon planlanmalıdır. Özellikle idame tedavide yüksek FiO<sub>2</sub> düzeyi hiperoksiyi de beraberinde getirebileceğinden hastanın kliniği de göz önüne alınarak dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Hedefler hastanın kronik hastalıkları ve kliniğine göre kişiselleştirilmelidir. KOAH tanılı hastalarda hiperoksi karbondioksit (CO<sub>2</sub>) retansiyonunu artırarak solunum merkezini baskıladığından FiO<sub>2</sub> düşük tutulmalıdır. Bununla birlikte karbonmonoksit toksisitesi, orak hücre krizi, pnömotoraks, gebelik, hava embolisi gibi durumlarda artmış oksijen ihtiyacı mevcut olup, yüksek düzeyde FiO<sub>2</sub> ile tedavi endikasyonu vardır.

Oksijen inhalasyon tedavisi yanında prone pozisyon da destek tedavi olarak önerilmektedir. Kontrendikasyonları akut kanamalar, çoklu fraktürler ya da travma, spinal instabilite, kafa içi basınç artışı (>30 mmHg), son 2 hafta içinde trakea cerrahisi ya da sternotomi geçirmiş olmaktır. Kontrendikasyon yoksa optimal fayda için bir günde 6-8 saat prone pozisyonda kalınması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda kısıtlı da olsa elde edilen verilere göre prone pozisyonun



oksijenizasyonda geçici düzelme sağladığı ve entübasyon oranlarını azalttığı ortaya konmuştur(21–24). Non-inaziv ya da invaziv solunum desteği alan hastalarda da prone pozisyondan fayda görülmektedir.

Astım, KOAH tanılı hastalarda akut bronkospazm saptanması gibi durumlarda nebül tedavileri endikedir. Ancak bu tedaviler esnasında aerosol yolu ile viral bulaş artacağından bulaşı engelleyici önlemler (kişiyeye özel ölçülü doz inhaler ya da maske kullanılması, odaya klinik gereklilik olmadığı sürece 2 ila 3 saat girilmemesi, mümkünse tek kişilik odada tedavi verilmesi gibi) alınarak uygulanması önerilmektedir.

Standart tedavilere rağmen 6-15 L/dk oksijen ihtiyacı olan, hipoksik seyreden, takipneik ya da hiperkapnik hastalar non-invaziv ya da invaziv mekanik ventilasyon yöntemleri açısından değerlendirilmelidirler. Hastanın kliniği göz önünde bulundurularak öncelikli olarak non-invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Bu yöntemler high-flow oxygen delivered via nasal cannulae ; yüksek akışlı nazal kanül ile oksijen tedavisi (HFNC) ve noninvaziv mekanik ventilasyonu (NIV) içinde barındırır. HFNC nasal yoldan uygulanması nedeniyle hastanın beslenmesine, konuşmasına olanak sağlar ve daha konforludur, eğer temin edilebiliyorsa ilk seçenek olarak değerlendirilmelidir. Ancak KOAH atak dönemindeki hiperkapnik solunum yetmezliğinde, akut kardiyojenik pulmoner ödem varlığında ya da obstruktif uyku apne sendromu gibi hastalıkların eşlik etmesi halinde NIV kullanımının etkinliği COVID-19'dan bağımsız şekilde kanıtlandığı için NIV tercih etmek daha uygun olacaktır. Retrospektif çalışmalarda HFNC kullanım oranlarının %14 ila 63 arasında, NIV kullanımının %11 ila 56 arasında olduğu saptanmıştır (25–27).

Non-invaziv modalitelerin invaziv mekanik ventilasyona gidişteki etkisine dair yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. 379 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada HFNC ile tedavi edilen hastaların entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür(28). Ancak 670 hasta ile yapılan diğer bir retrospektif çalışmada HFNC, Continious Positive Airway Pressure; sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ya da diğer NIV modaliteleri arasında entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma

açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(29). Her iki çalışmada da mortalitenin kullanılan NIV modalite yönteminden etkilenmediği görülmüştür.

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda entübasyon kararı her bir hasta için kişiselleştirilmelidir, net bir kriter yoktur. Ancak bazı endikasyonlar varsa entübasyonun ertelenmemesi gerekir. Kısa süre içinde hızlı progresyon, NIV modalitelere rağmen artmış oksijen ihtiyacı  $FiO_2 > 0,6$ , hiperkapninin kontrol altına alınamaması, artan tidal volüm, bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, hipoksinin uzun sürmesi, hemodinamik instabilite, mutiorgan yetmezliği bu endikasyonlardır. Aynı zamanda hastanın yakın zamanda solunum arresti olabileceğine dair yardımcı solunum kaslarının kullanılması, abdominal solunum, takipne ( $>30/dk$ ) gibi bulgular varsa en kısa zamanda entübasyon açısından değerlendirilmelidir.

Yoğun bakımda takibi yapılan hastaların, hemogram, tam idrar tetkiki, üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, troponin, prokalsitonin, CRP, Ferritin, CPK, D-Dimer, fibrinojen, LDH değerlerine yoğun bakıma kabul edildiğinde rutin olarak bakılmalıdır. Takip eden günlerde tekrarlanacak testler, hastaya ve hekimin klinik gözlemine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Klinik endikasyonu var ise kan kültürü, balgam kültürü, endotrakeal tüp aspirasyon kültürü, idrar kültürü ya da idrar antijen testleri (Lejyonella gibi) yapılabilir. Özellikle entübasyon sonrası artan sekonder hastane enfeksiyonları açısından yakın takip gerekmektedir.

COVID-19'a bağlı komplikasyon gelişimi yoğun bakımda takip edilen hasta grubunda daha sık izlenmektedir. ABH, deliryum, karaciğer transaminaz yükseklikleri, myokardiyal enfarktüs (MI), kardiyomyopati, perikardit, aritmiler, kardiyak arrest, tromboz, süperenfeksiyonlar, sepsis, şok, multiorgan yetmezliği, ventilasyona sekonder barotravma bu komplikasyonlardan en sık karşılaşılanlarıdır. Komplikasyonlar sistem tutulumlarına göre ayrıntılı olarak ayrı başlıklar altında incelenecektir.

## **1.8 COVID-19 ve Sistem Komplikasyonları**

COVID-19 ön planda solunum sistemi enfeksiyonu olarak bulgu verse de özellikle kritik hasta grubunda ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde multisistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Multisistemik komplikasyon gelişim mekanizmasının kombine olarak doğrudan viral enfeksiyon ve konağın viral enfeksiyona karşı verdiği immünolojik yanıt olduğu düşünülmektedir. Postmortem yapılan bir çalışmada; endotel hücrelerinde viral elementler, inflamatuvar hücre birikimi ve multipl organ serilerinde apoptoz gösterilmiştir (30). Bu bulgular virüsün endotel hücrelerine girişinde ACE2 reseptörünü kullandığını işaret etmektedir. Konağın immünolojik yanıtına bağlı gelişen, artan tümör nekrosis faktör, interlökinler, granülosit koloni stimulan faktör ve kemokinler ile karakterize sitokin fırtınası dolaylı yoldan gelişen komplikasyona örnektir.

Sistemler ve ilişkili komplikasyonlar alt başlıklar halinde ayrıntılı olarak incelenecektir.

### **1.8.1 Solunum Sistemi Komplikasyonları**

COVID-19 ile ilişkili solunum yolu hastalığının şiddeti, nazal kanül ile minimal oksijen desteği gerektiren hafif semptomlardan entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren akut hipoksemik solunum yetmezliğine kadar önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (31). Hastaların %80'i hafif ve genelde üst solunum yolu ile sınırlı seyrederken, kalan %20'sinde virüs alveollere ulaşarak, sıklıkla periferik ve subplevral alanlarda pulmoner infiltrasyona yol açmaktadır (32). Hastanede takip edilmesi gereken pnömonik infiltrasyonu olan hastaların %12-24'ünde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir ve bu hastalarda mortalite oranı %65 ila 88 arasındadır (32,33). Entübasyon sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından da hasta yakından takip edilmelidir.

ARDS gelişimi, hastaların büyük çoğunluğunun yoğun bakım ünitesinde takip edilmesini gerektiren bir nedendir ve hastaneye yatan hastalarda yaklaşık %20'sinde görülmektedir (34). COVID-19 ile ilişkili ARDS vakalarında uzun dönemde pulmoner fibrozis gelişebildiğinden, taburculuk sonrasında da yakın takip gereklidir.

Pulmoner emboli de hayatı tehdit eden önemli bir solunum sistemi komplikasyondur. COVID-19 hastalarında hiperkoagülabiliteye yatkınlığın arttığı da göz önüne alırsa, klinik şüphe varlığında toraks BT görüntülemesine ek olarak intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası arteryel fazda çekimler yapılarak değerlendirilmeye alınmalıdır.

Çin'de yapılan tek merkezli, retrospektif 52 hastanın dahil edildiği bir çalışmada %29 oranında ABH izlenmiş, bu hastaların yarısı renal replasman tedavisine ihtiyaç duyarken, %29 oranında karaciğer fonksiyon bozukluğu, %23 oranında da kardiyak hasar geliştiği görülmüştür (35).

COVID-19 ilişkili ARDS'nin yaygın komplikasyonları arasında ABH, karaciğer enzimlerinde artış, deliryum, ensefalopati, kalp yetmezliği, kardiyomyopati, aritmi, ani kardiyak ölüm ve tromboz yer almaktadır (36,37).

COVID-19'a bağlı ARDS; solunum yetmezliğine yol açarak tek başına yoğun bakım endikasyonu oluşturabileceği gibi, sekonder komplikasyon gelişimi nedeniyle de hastalığın seyrini kötü yönde etkileyebilmektedir.

### **1.8.2 Endokrinolojik Komplikasyonlar**

COVID-19 nedeniyle takip edilen, DM tanılı insülin kullanmayan hastalar insüline bağımlı hale gelebilir, insülin kullananlarda da artan bir insülin gereksinimi gelişebilir. Nadiren bazı hastalara da yeni diyabet teşhisi konabilir (46). Özellikle tedavi esnasında pulse steroid tedavileri nedeniyle hastaların hiperglisemik seyretmesi ve insülin ihtiyacının artması olasıdır.

Daha önce yapılan çalışmalarda kritik hastalık sonrası kemik mineral yoğunluğunda kayıp gelişebildiği gösterilmiştir (47). Bu nedenle hastaların ortopedik ağrı açısından sorgulanması, komorbid hastalıklarının, sigara öyküsünün, kadın ise menopoz durumunun, glukokortikoid kullanımının değerlendirilmesi gerekir.

Yorgunluk, miyalji, iştah azalması, bulantı ve kilo kaybı olan hastalarda, özellikle hastanede yatışı sırasında kortikosteroid alan hastalarda adrenal yetmezlik tanısını düşündürmelidir.

COVID-19 ile ilgili yapılan araştırmaların gözlemsel verileri ışığında obezitenin de artmış mortalite ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (48,49). 75 çalışmalık bir havuz incelendiğinde, obezitesi olan bireylerin normale göre COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış oranının %113, yoğun bakıma yatırılma oranının %74, mortalite oranının ise %48 daha yüksek olduğu saptanmıştır (50).

### **1.8.3 Nörolojik Sistem Komplikasyonları**

COVID-19 hastalarındaki nörolojik komplikasyonların etyolojisi multifaktöryeldir, virüsün doğrudan etkilerinin yanı sıra enfeksiyona verilen sistemik yanıtla da ilişkilidir.

Ensefalopati, kritik hasta grubunda sıklıkla görölen bir komplikasyondur. COVID-19'un birincil semptomu olabileceği gibi kritik hasta grubunda hastane takipleri esnasında da gelişebilir. Yoğun bakım takibindeki hastalarda ensefalopati nedenlerinden bazıları, mekanik ventilasyon, vazopressör kullanımı, ekstremitte kısıtlamalarının kullanımı, benzodiazepin veya sürekli opioid infüzyonları, aile ziyaretinin olmamasıdır (51).

Serebrovasküler hastalıklar COVID-19 hastalarında daha az sıklıkla görölmektedir. Yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastalarda COVID-19 ile ilişkili iskemik inme insidansı % 0,4 ila 2,7 arasında değişirken, intrakranial kanama insidansı % 0,2 ila 0,9 arasında değiştiği izlenmiştir (52). HT, hiperlipidemi, DM, atriyal fibrilasyon gibi kronik hastalıklar ve COVID-19 ile ilişkili olarak artan tromboemboli, hiperkoagölabilite önemli risk faktörlerinden kabul edilmektedir.

Nöromuskuler komplikasyonlardan daha az sıklıkla göröleni Guillain-Barre Sendromu (GBS) dur. Birleşik Krallık'ta yapılan bir retrospektif çalışmada, GBS ve COVID-19 enfeksiyonu arasında belirli bir ilişki gösterememiştir (53).

Diğer nöromuskuler komplikasyonlar arasında myozit, fokal ve multifokal nöropatiler, kritik hastalık nöropatisi ve myopatisi, hastaların prone pozisyonda takibi sonrası gelişen periferik sinir yaralanmaları, koku ve tat kayıpları sayılabilir.

Myalji yakınması her zaman kesin bir myoziti göstermese de İtalya'daki vaka serilerinde belirgin bir şikayet olarak izlenmiştir (54).

Yoğun bakım takibinde özellikle sıklıkla gözlemlenen deliryum komplikasyonuna yönelik hastanın bilinci açık ise mümkün olduğunca bilişsel olarak aktif tutulması, ekstremitelerden kısıtlamalarından kaçınılması, NIV ihtiyacı olan grupta tam yüz maskeleri yerine daha konforlu olan HFNC gibi yöntemlerin tercih edilmesi önemlidir.

#### **1.8.4 Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları**

COVID-19 tanılı hastalarda oldukça geniş bir kardiyak komplikasyon prezentasyonu mevcuttur. Hastalarda herhangi bir kardiyak semptom olmayabileceği gibi, asemptomatik olsa dahi kardiyak test anormallikleri (serum kardiyak troponin yüksekliği, asemptomatik kardiyak aritmiler veya kardiyak görüntüleme anormallikleri gibi) görülebilmektedir. Bazı hastalarda da semptomatik kalp hastalığı vardır. Kardiyak komplikasyonlar arasında miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği, kardiyogenik şok ve ani kalp durması dahil kardiyak aritmiler bulunur. Myokardiyal hasar; kardiyomyosit ölümüne neden olan tüm durumları kapsar.

Troponin yüksekliği ile saptanan miyokard hasarı, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yaygın olarak görülür ancak miyokard hasarının etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (55). Miyokard hasarına neden olan hastalıklar arasında miyokardit, stres kardiyomyopatisi, miyokardiyal enfarktüs(MI) yer almaktadır. Kardiyak enzimlerin yüksekliği miyokard hasarında ortak olarak görülmektedir ancak etyoloji açısından ayırıcı değildir. Elektrokardiyogram (EKG), elektrokardiyografi (EKO) , koroner anjiyografi (KAG) gibi ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik olarak şüphelenilen miyokardit teşhisi ile uyumlu bulgular çok sayıda klinik tarafından raporlanmıştır, ancak histolojik olarak doğrulanmış az sayıda miyokardit vakası olmuştur ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır (56,57).

Akut koroner sendrom (AKS) da kardiyak komplikasyonlardan biridir. Hastanın geçmişinde HT, DM, koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkların varlığı COVID-19'un seyrinde etkili olduğu gibi AKS için de risk faktörüdür.

COVID-19 tanılı hastalarda kalp yetmezliği, önceden bilinen veya teşhis edilmemiş kalp hastalığı olan hastalarda yeni gelişen MI, hipertansif atak, akut hemodinamik stres, stres kardiyomyopatisi, sitokin fırtınası gibi nedenlere bağlı olarak tetiklenebilmektedir (58).

Kardiyak aritmiler, kardiyojenik şok, sağ kalp yetmezliği de kardiyak komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında yakın kardiyak monitorizasyon yapılması, hemodinamik stabilitenin yakından takip edilmesi ile bu gibi komplikasyonlara erken tanı koymak mümkündür.

### **1.8.5 Hematolojik Komplikasyonlar**

COVID-19'un hematolojik sistem üzerinde ciddi komplikasyonları vardır. Lenfopeni, COVID-19'un karakteristik laboratuvar bulgularındandır, kritik hasta grubunda prognostik değer taşımaktadır (59). Klinik çalışmalarda COVID-19 ile enfekte hastalarda hem bozulmuş hemostaz, hem de trombotik olaylara yatkınlık geliştiği gözlemlenmiştir. Artmış fibrinojen ve D-dimer seviyeleri hastanede yatan hastalarda en sık görülen koagülopati belirteçleridir. Kritik hasta grubunun büyük çoğunluğu dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) klinik bulgularını taşır ve genelde ılımlı düzeyde trombositopeni mevcuttur, mikroanjyopati izlenmez. Bunun yanı sıra bazı hastalarda koagülasyon faktörlerinin hızlı tüketimine bağlı olarak fulminan DİK gelişebilir. Platelet sayısı, protrombin zamanı( PTZ) , aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), fibrinojen düzeyi yakından takip edilmez. COVID-19'lu hastalarda hiperkoagülopati sıklıkla izlenirken kanama ile prezentasyonu nadir görülür.

COVID-19'lu hastalarda bir diğer komplikasyon da venöz tromboemboli (VTE) dir. VTE genelde, sistemik inflamatuvar yanıt, anormal koagülasyon, multiorgan disfonksiyonu ve kritik hastalık gibi durumların kombinasyonu sonucunda gelişir(60). Yapılan birçok çalışmada yüksek D-Dimer seviyelerinin

hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu sonucuna varılmıştır (61). Klinik olarak takibi yapılan D-Dimer seviyelerinin hastalığın ciddiyeti ya da klinik prognoz hakkında fikir vermesinin yanı sıra artmış DVT riski ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. VTE profilaksisi hastaneye yatan hastalarda spesifik bir kontrendikasyon yoksa çoğunlukla önerilmektedir. Yapılan bir prospektif çalışmada 184 yoğun bakım hastasının tamamı standart dozda VTE profilaksisi almakta iken %31'inde tromboembolik olay geliştiği gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak özellikle yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında antikoagülanın profilaksi dozundan tedavi dozuna artırılması gerektiği önerilmektedir (36).

### **1.8.6 Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları**

COVID-19 nedeniyle takip edilen kritik hasta grubu, gastrointestinal komplikasyonların gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Sıklıkla uzun süreli hastane yatışları sırasında kritik hasta grubunun %74 ila %86 'sında karaciğer transaminaz yüksekliğinden hayatı tehdit edecek düzeyde mezenter iskemiye kadar uzanan spektrumda komplikasyonlar görülmüştür (38).

Şiddetli COVID-19 hastalarının yaklaşık üçte ikisinde karaciğer transaminazlarında artış gelişir ve ortalama aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) litre serum başına 400 ünitenin üzerinde saptanmaktadır (38,39). COVID-19 hastalarında gelişen karaciğer transaminaz yüksekliğinin etyolojisi net olarak saptanamamakla birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda transaminazların artış derecesinin hastalık şiddetinin bir belirteci ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (40,41).

Akut kolesistit COVID-19 nedeniyle takip edilen kritik hasta grubunda sıklıkla bildirilen bir komplikasyondur (38,42). Çoğu hastada kolesistit taşsız olarak görülür ve etyolojisi büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır.

Akut pankreatit de yine sıklıkla görülen bir komplikasyon olmakla birlikte, endoskopik veya cerrahi debridman gerektiren nekrotizan pankreatite ilerleme de bildirilmiştir (38). Etiyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır ancak bazı vakalarda direkt SARS-CoV-2 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).



Yine kritik hasta grubunda ileus ve beslenme intoleransı %46 ila %56 oranında bildirilmiştir (38). Hastaların genellikle mekanik ventilasyona uyumu için yüksek dozda sedatif ve opioid tedavileri alıyor olması , bu tedavilerin barsak motilitesini azaltması göz önüne alınırsa etyolojinin multifaktöryel olduğu söylenebilir. Bununla birlikte doğrudan SARS-CoV-2 ile ilişkili olabileceği de göz ardı edilmemelidir (44).

Gastrointestinal sistem komplikasyonlarından en ciddi ve hayatı tehdit edeni mezenter iskemidir. Yapılan tek merkezli klinik çalışmalarda insidansın %3,8 ila 4 arasında olduğu bildirilmiştir (38,44). Hastaların büyük çoğunluğu mekanik ventilasyona bağlı, sedatize ve düşük dozda da olsa vasopressör tedaviler aldığı için semptomatoloji ve fizik muayene ile erken tanı olasılığı da azalmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde takiplerde yeni gelişen beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, artan lökosit sayısı, artan vazopressör gereksinimleri ve/veya açıklanamayan metabolik asidoz durumunda mezenter iskemi açısından hastanın tomografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir (45).

### **1.9 COVID-19 ve Nefrolojik Komplikasyonlar**

ABH, COVID-19'lu hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur. Yapılan bir çalışmada hastaneye yatan hastalarda %0,5 ila %15 aralığında iken, yoğun bakımda takip edilen hasta grubunda %23 oranında görüldüğü saptanmıştır (62). ABH gelişimine neden olan mekanizmalardan tanımlanan birkaçı sepsise sekonder akut tubuler nekroz (ATN), sıvı kısıtlaması, rabdomiyoliz ve hipoksidir. Bunun yanında, renal tubul hücrelerine, interstisyuma ya da glomerullere direkt viral invazyona sekonder intrensek doku hasarına bağlı da renal disfonksiyon gelişebilmektedir.

COVID-19 hastalarındaki akut böbrek hasarı gelişiminin yönetiminde hem klasik hem de viral spesifik faktörler göz önüne alınmalıdır. Yapılan bir çalışmada ABH gelişen hastaların yaklaşık %30 ila 40'ında RRT ihtiyacı gelişmiş olduğu gözlenmiştir (35,63).

ABH gelişimine neden olduğu düşünülen patofizyolojik mekanizmalar ayrıntılı olarak incelenecektir.

### 1.9.1 Nefrolojik komplikasyon gelişiminin patofizyolojisi

COVID-19 hastalarında ABH gelişiminin multifaktöryel olduğu bilinmektedir. Aynı aileden olan SARS ve Middle East respiratory syndrome (MERS) virüslerine benzer patofizyoloji ile böbrek tutulumuna yol açabildiğinden geçmiş çalışmaların da ışığında mekanizma ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Akut akciğer hasarına sekonder hemodinamik değişiklikler, intratorasik basıncın artmasıyla birlikte kalp debisinin azalması, sistemik inflamasyona yol açan inflamatuvar sitokinler ve hipoksemi nedeniyle böbrek medüller perfüzyonunda azalma yoluyla akut böbrek hasarına yol açabilir (64).

Sepsis, hemodinamik değişiklikler, özellikle kardiyorenal sendrom, sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte viral miyokardit ve kardiyomiyopati, böbreklere giden perfüzyonun azalmasına neden olarak akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilir (65).

SARS-CoV-2, potansiyel olarak tübüler hücrelere ve podositlere zarar vererek proteinüri, hematüri ve akut böbrek hasarına yol açabilir. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2), böbreklerde viral giriş bölgesi olabilecek proksimal tübüler hücrelerde ve podositlerde yüksek miktarlarda eksprese edilir (66). Çalışmalarda, COVID-19 hastalarında proteinüri ve hematüri geliştiği gözlemlenmiştir (3,37).

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların, organ hasarına yol açan aşırı inflamatuvar sitokin salınımına neden olduğu bilinmektedir. Huang ve arkadaşları 2003 salgınında SARS-CoV enfeksiyonunun artan IL-6, IL-8 ve interferon gama seviyeleri ile sitokin fırtınası veya hiperinflamasyon ile sonuçlandığını ve bunun da artmış vasküler geçirgenliğe ve yaygın alveolar hasara yol açtığını bildirmiştir (67). Çalışmalar ışığında ulaşılabilecek sonuç; akut akciğer hasarı olan hastalarda hemodinamik değişiklikler, hipoksi ve inflamatuvar sitokinler nedeniyle akut böbrek hasarı riskinin arttığıdır.

2003 yılında SARS epidemisinde rbdomyoliz ilişkili olabileceği düşünülen vakalar mevcuttu ancak etyolojik açıdan yeterli kanıt bulunamamıştı (68). COVID-19 hastalarında da postmortem yapılan böbrek histopatolojik analizlerinde böbrek tübüllerinde pigmente alanlar ve kreatin kinaz artışı

izlenmiş, benzer şekilde etyolojisi belirli olmayan rabdomyoliz işareti olarak değerlendirilmiştir (69).

Koagülopati, değişen PTZ, APTZ, D-dimer seviyeleri, fibrinojen seviyeleri ve fibrin bozunma ürünü seviyeleri ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile birlikte COVID-19 hastalarında kaydedilmiştir (70). İnflamatuar mediyatörlerin salınımı ve ACE2'nin engellenmemiş etkileri, hiperkoagülopatiyeye neden olabilir (71). Profilaktik antikoagülasyon kullananlarda bile yüksek trombotik komplikasyon insidansı bildirilmiştir (62). Postmortem yapılan böbrek histopatolojik incelemelerinde, hiperkoagülopati durumunda izlenebilen fragmente eritrositler ve fibrin trombüs saptanmıştır (71). Bu çalışmalardan yola çıkarak , pıhtılaşma kaskadı aktivasyonuna yol açan endotel hücre disfonksiyonu ve mikro dolaşımın trombozunun da akut böbrek hasarına yol açabileceği düşünülmektedir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kasım 2020 – Haziran 2021 tarihleri arasında takip edilen 110 hasta değerlendirildi. 12 hasta yoğun bakım takibi 72 saatten kısa sürdüğü için, 19 hasta ise kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeniyle rutin hemodiyaliz ya da periton diyalizi tedavisi altında olduğu için çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza; 18 yaşının üzerinde, primer olarak COVID-19 tanılı, yoğun bakım ünitesinde en az 72 saat takip edilen ve KBH nedeniyle rutin bir hemodiyaliz ya da periton diyalizi almayan hastalar dahil edildi. 18 yaşının altında, rutin bir hemodiyaliz ya da periton diyalizi tedavisi alan hastalar ve İç Hastalıkları COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi dışındaki yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar dahil edilmedi.

Hastaların yoğun bakımda takip edildikleri ilk 7 günlük süre boyunca yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar gibi demografik verilerinin yanı sıra, hemogram, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan gazı, CRP, prokalsitonin, D-Dimer, ferritin, Troponin T gibi biyokimyasal verileri de kaydedildi. Aynı zamanda yoğun bakımda yatış süreleri, devamında servis takibi yapılan hastalarda serviste yatış süreleri, mortalite verileri de değerlendirmeye alındı.

Hastaların akut böbrek hasarı gelişimi açısından değerlendirilmesinde AKIN ve RIFLE sınıflamaları kullanıldı. Kriterler Tablo 1 ve Tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 1.AKIN Kriterleri

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Başlangıca göre $\geq 0,3$ mg/dl veya %150-200 artış	>6 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
2	Başlangıca göre %200-100 artış	>12 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
3	Başlangıca göre >%300 artış veya saatte en az 0,5 mg/dl ila $\geq 4,0$ mg/dl'ye artış veya renal replasman tedavisi başlanması	24 saat boyunca <0,3 ml/kg/saat veya 12 saat boyunca anüri

Tablo 2.RIFLE Kriterleri

Evre	Serum kreatinin veya GFH	İdrar çıkışı
Risk	Serum kreatinininde 1,5 kat artış veya %25 GFH azalması	>6 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
Hasar	Serum kreatinininde 2 kat artış veya >%50 GFH azalması	>12 saat boyunca <0,5 ml/kg/saat
Yetersizlik	Serum kreatinininde x3 artış veya 0,5 mg/dl akut artışın görüldüğü >4 mg/dl serum kreatinin düzeyi veya >%75 GFH azalması	24 saat boyunca <0,3 ml/kg/saat veya 12 saat boyunca anüri
Kayıp	Persistan akut renal yetersizlik ve/veya 4 haftadan uzun süren tam böbrek fonksiyon kaybı	
Son evre böbrek hastalığı	3 aydan uzun süren son dönem böbrek hastalığı	

GFH:Glomeruler filtrasyon hızı

AKIN kriterlerine göre 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde  $\geq 0,3$  mg/dl artış , 7 gün içinde geliştiği bilinen veya varsayılan  $\geq 1,5$  kat serum kreatinin artışı, 6 saat boyunca idrar hacminin  $< 0,5$  ml/kg/saat olması akut böbrek hasarı kriterleridir. Çalışmamızda bu kriterleri göz önüne alarak hastaları ABH gelişimine göre 2 gruba ayırdık ve ön planda 48.saat laboratuvar ve klinik bulgularının analizini yaptık.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 (Statistical Packages for Socia Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı histogram grafikleri, varyasyon katsayısı, Skewness (çarpıklık), Kurtosis (basıklık), Kolmogorov-Smirnov ve Saphiro-Wilks testleri ile değerlendirildi. Normal dağılan (parametrik) değişkenlerin karşılaştırılmasında ortalama (minimum-maksimum) değerler dikkate alınırken, normal dağılmayan (non-parametrik) değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ortanca ve standart sapma değerleri dikkate alındı.

Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Independent samples t test kullanılırken normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında analiz sonuçlarına göre değerlendirilerek uygun olan Pearson Chi-square testi kullanıldı.

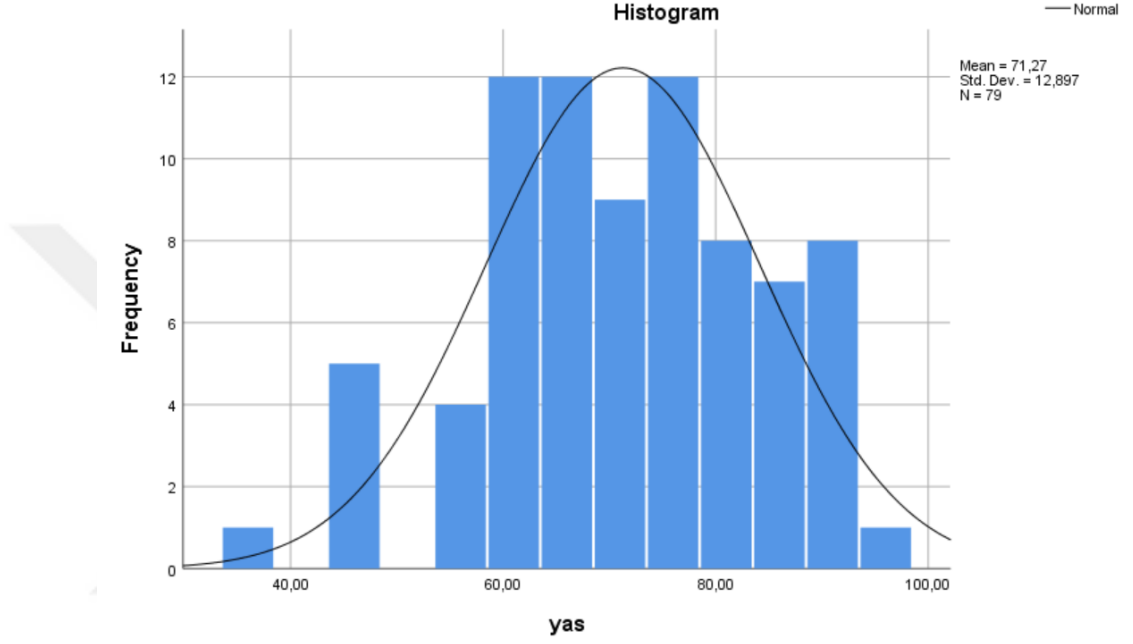
### **3. ETİK KURUL İZİNİ**

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.12.2021 tarihli, 2011-KAEK-27/2021-2100210211 sayılı ve 10-06 nolu etik kurul onayı alındı.



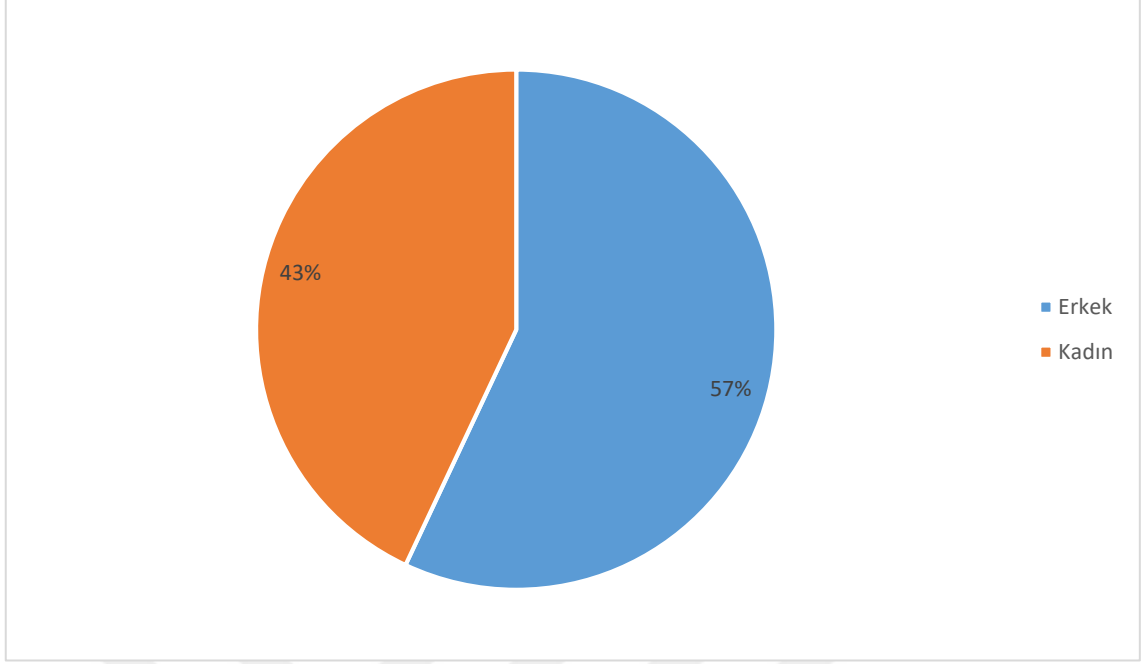
## 4. BULGULAR

Çalışmaya 79 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı,  $71,2 \pm 12,8$  (Min-maks:36-95) idi (Şekil 1). Hastaların 34'ü (%43) kadın, 45'i (%57) erkek idi (Şekil 2).



Şekil 1.Hastaların yaş dağılım histogramı





Şekil 2.Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Hastaların 20'sinde (%25,3) diyaliz bağımlı olmayan KBH, 57'sinde (%72,2) HT, 30'unda (%38) DM, 19'unda (%24,1) KOAH mevcuttu. Hastalardan 7'si (%8,9) malignite tanılıydı ve yine 7 hasta (%8,9) immunsupresif tedavi altındaydı. Demografik veriler Tablo 3'te ayrıntılı olarak incelendi.

Tablo 3. Demografik veriler

Değişkenler	n = 79
Yaş, Ortalama(min,maks)	71,2 (min-maks:36-95)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	34 (%43)
Erkek	45 (%57)
HT	
Var	57 (%72,2)
Yok	22 (%27,8)
DM	
Var	30 (%38)
Yok	49 (%62)
KOAH	
Var	19 (%24,1)
Yok	50 (%75,9)
KBH	
Var	20 (%25,3)
Yok	59 (%74,7)
Malignite	
Var	7 (%8,9)
Yok	72 (%91,1)
İmmünyüpresyon	
Var	7 (%8,9)
Yok	72 (%91,1)
HT:Hipertansiyon, DM:Diyabetes mellitus, KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH:Kronik böbrek hastalığı	

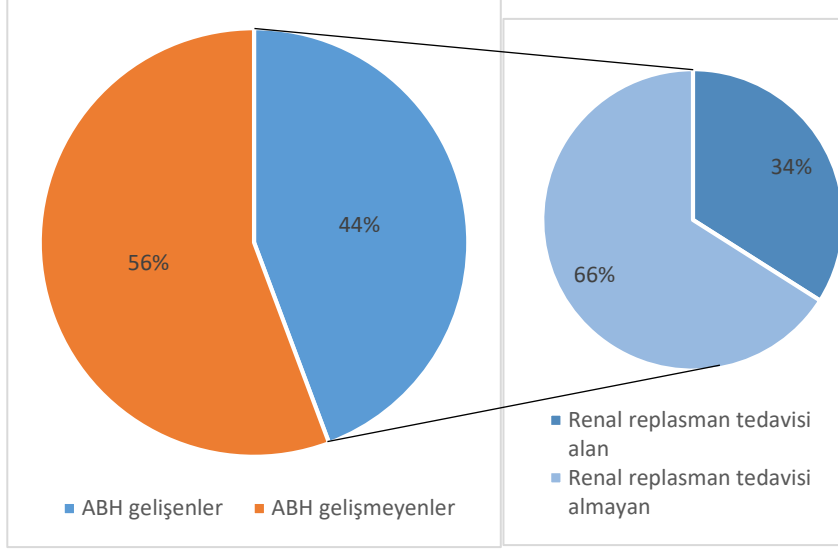
Hastaların ortalama serum basal kreatinin düzeyi 0,98 mg/dl (min-maks: 0,4-2,6) ortalama GFH 73,8 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> (min-maks: 15-116) idi. Hastaların yoğun bakıma yatışının yapıldığı sıradaki ortalama serum kreatinin düzeyi 1,31 mg/dl (min-maks: 0,3-5,8), ortalama üre düzeyi 73,8 mg/dl (min-maks: 10-285), ortalama hemoglobin (Hb) düzeyi 11,4 g/dl (min-maks: 6,9-16,3), beyaz küre sayısı (WBC) 13330 (min-maks: 140-97120), nötrofil (Neu) sayısı 10642 (min-maks: 24,8-36290), lenfosit sayısı (Lym) 726 (min-maks: 92-3930), trombosit sayısı (Plt) 251810 (min-maks: 21000-573000), CRP düzeyi 10,8 (min-maks : 0,10-31), prokalsitonin düzeyi 1,32 (min-maks: 0,07-14,4) olarak saptandı. Hastalara ait serum biyokimya, hemogram verileri ayrıntılı olarak tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4.Yoğun bakım yatışı sırasında laboratuvar değerleri

Değişkenler n = 79	Ortalama (Mean)	Ortanca (Median)	Standart deviasyon	Minimum	Maksimum
Bazal Kreatinin (mg/dl)	0,98	0,85	0,5	0,4	2,6
GFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	75	79	26,2	15	116
Kreatinin(mg/dl)	1,3	0,99	0,96	0,3	5,8
Üre(mg/dl)	73,8	60,9	46,1	15	116
Hb(g/dl)	11,4	11,5	2,06	6,9	16,3
WBC(mcL)	13330	10800	11805	140	97120
Neu(10 <sup>3</sup> /µL)	10642	9540	6455	24	36290
Lym(10 <sup>3</sup> /µL)	726	590	589	92	3930
Plt(mcL)	251810	248000	125143	21000	573000
CRP(mg/dL)	10,8	8,6	7,7	0,10	31,2
Prokalsitonin(ng/ml)	1,32	0,22	2,98	0,07	14,4

GFH:Glomeruler filtrasyon hızı, Hb:Hemoglobin, WBC:Beyaz küre, Neu: Nötrofil, Plt:Platelet, CRP:C-Reaktif Protein

Hastalar akut böbrek hasarı gelişimi açısından AKIN ve RIFLE kriterlerine göre değerlendirildi. Akut böbrek hasarı gelişenler ve gelişmeyenler arasında 48.saatteki laboratuvar verilerine göre karşılaştırma yapıldı. 79 hastadan 35'inde(%44,3) ABH gelişirken, 44'ünde (%57,7) gelişmediği saptandı. ABH gelişen hastaların 12'sinde (%34) RRT ihtiyacı olurken, 23 (%66) hastanın konservatif tedavi ile izlendiği saptandı. (Şekil 3)



Şekil 3. Hastaların ABH gelişimine ve RRT ihtiyacına göre değerlendirilmesi

Hastalar ABH gelişim durumuna göre 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında bazal kreatinin ( $p < 0,001$ ), bazal GFH ( $p < 0,001$ ), 48.saat kreatinin ( $p < 0,001$ ), üre ( $p < 0,001$ ), WBC ( $p = 0,026$ ), Hb ( $p = 0,001$ ), Troponin T ( $p < 0,001$ ) anlamlı farklılık saptandı. Karşılaştırılan laboratuvar tetkikleri tablo 5'te ayrıntılı olarak incelendi.

Tablo 5. Akut böbrek hasarı gelişimine göre 48.saat laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler (n = 79)	ABH gelişmeyenler (n = 44)	ABH gelişenler (n = 35)	p
Bazal Kreatinin (mg/dl) Ortanca±SD(Min-maks)	0,74±0,19 (0,40-1,27)	1,14±0,60 (0,59-2,6)	<0,001
Bazal GFH(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ) Ortanca±SD(Min-maks)	97,15±17,04 (38-116)	57,30±22,36 (15,9-91,0)	<0,001
Kreatinin(mg/dl) Ortanca±SD(Min-maks)	0,70±0,23 (0,31-1,41)	1,80±1,16 (0,65-6,04)	<0,001
Üre(mg/dl) Ortanca±SD(Min-maks)	47±19,17 (14,90-118)	113±53,05 (44,90-294)	<0,001

Na(mmol/L)	139±6,1	143±8,2	0,005
Ortalama±SD(Min-maks)	(118-152)	(126-161)	
K(mmol/L)	4,1±0,65	4,1±0,79	0,667
Ortalama±SD(Min-maks)	(2,01-5,6)	(2,99-6,3)	
Hb(g/dl)	11,91±1,74	10,3±1,93	0,001
Ortalama±SD(Min-maks)	(8,4-15,8)	(7,2-14,6)	
WBC(mcL)	10240±4587	13750±6279	0,026
Ortanca±SD(Min-maks)	(130-25450)	(2000-28000)	
Neu(10 <sup>3</sup> /μL)	9265±4322	11810±6351	0,065
Ortanca±SD(Min-maks)	(100-23180)	(12,9-25970)	
Lym(10 <sup>3</sup> /μL)	525±445	460±616	0,584
Ortanca±SD(Min-maks)	(30-2010)	(80-2580)	
Plt(mcL)	245000±120626	232000±132453	0,564
Ortanca±SD(Min-maks)	(7000-645000)	(12000-570000)	
CRP(mg/dL)	8,47±6,78	8,7±6,4	0,487
Ortanca±SD(Min-maks)	(0,3-30,2)	(1,8-30,6)	
Prokalsitonin(ng/ml)	0,2±0,42	0,55±2,02	0,163
Ortanca±SD(Min-maks)	(0,06-1,5)	(0,1-6,3)	
Düzeltilmiş kalsiyum	8,8±0,56	8,8±0,66	0,972
Ortalama±SD(Min-maks)	(6,82-10,3)	(6,83-10,4)	
D-Dimer	903±3390	900±4017	0,943
Ortanca±SD(Min-maks)	(130-20772)	(175-22457)	
Ferritin	781±592	489±690	0,510
Ortanca±SD(Min-maks)	(145-2200)	(52-2180)	
Troponin T	16,5±34,19	55,35±44,1	<0,001
Ortanca±SD(Min-maks)	(8,2-125)	(20,3-183)	

ABH:Akut böbrek hasarı, GFH:Glomeruler filtrasyon hızı, Hb:Hemoglobin, WBC:White blood cell;beyaz küre, Neu:Nötrofil, Lym:Lenfosit, Plt:Platelet, CRP:C-Reaktif Protein

Renal replasman tedavisi alan ve almayan hastalara ait 48.saat laboratuvar verileri de 2 gruba ayrılarak analiz edildi. Gruplar arasında bazal

kreatinin ( $p<0,001$ ), bazal GFH ( $p<0,001$ ), 48.saat kreatinin ( $p<0,001$ ), üre ( $p=0,002$ ), potasyum ( $p=0,019$ ), Hb ( $p=0,035$ ), D-Dimer ( $p=0,019$ ), Troponin T ( $p=0,002$ ) değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Veriler ayrıntılı olarak tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6.RRT ihtiyacına göre hastaların 48.saat laboratuvar verileri

Değişkenler (n = 79)	RRT almayan (n = 67)	RRT alan (n = 12)	p
Bazal Kreatinin (mg/dl) Ortanca±SD(Min-maks)	0,80±0,29 (0,4-2,28)	1,7±0,66 (0,99-2,6)	<0,001
Bazal GFH(ml/dk/1,73m <sup>2</sup> ) Ortanca±SD(Min-maks)	86,8±21,9 (30-116)	37,7±23,24 (15,9-91)	<0,001
Kreatinin(mg/dl) Ortanca±SD(Min-maks)	0,80±0,55 (0,31-2,4)	2,4±1,51 (0,88-6,04)	<0,001
Üre(mg/dl) Ortanca±SD(Min-maks)	58±40,02 (14,9-240)	137,5±68,85 (44,9-294)	0,002
Na(mmol/L) Ortalama±SD(Min-maks)	141,11±7,49 (118-161)	140,83±7,77 (126-152)	0,904
K(mmol/L) Ortalama±SD(Min-maks)	4,06±0,63 (2,01-5,6)	4,58±0,95 (3,25-6,30)	0,019
Hb(g/dl) Ortalama±SD(Min-maks)	11,6±1,88 (7,8-15,8)	10±2,05 (7,2-14,5)	0,035
WBC(m <sup>c</sup> L) Ortanca±SD(Min-maks)	10580±5484 (130-28000)	14060±6138 (5590-24700)	0,243
Neu(10 <sup>3</sup> /μL) Ortanca±SD(Min-maks)	9600±5181 (100-25970)	11875±6972 (12-24010)	0,566
Lym(10 <sup>3</sup> /μL) Ortanca±SD(Min-maks)	510±468 (30-2160)	455±790 (130-2580)	0,599
Plt(m <sup>c</sup> L) Ortanca±SD(Min-maks)	239000±127681 (7000-570000)	324000±91098 (188000-361000)	0,790

CRP(mg/dL)	8,6±6,38	8,6±7,89	0,768
Ortanca±SD(Min-maks)	(0,3-30,2)	(2,1-30,6)	
Prokalsitonin(ng/ml)	0,25±1,22	0,56±2,46	0,495
Ortanca±SD(Min-maks)	(0,06-6,3)	(0,15-5,30)	
Düzeltilmiş kalsiyum	8,85±0,50	7,76±0,89	0,602
Ortalama±SD(Min-maks)	(7,46-9,84)	(6,83-8,62)	
D-Dimer	885±3810	4220±2163	0,019
Ortanca±SD(Min-maks)	(130-22327)	(397-7004)	
Ferritin	729±589	1100±994	0,718
Ortanca±SD(Min-maks)	(145-2200)	(52-2100)	
Troponin T	24±685	132±1627	0,002
Ortanca±SD(Min-maks)	(4,3-4187)	(20,3-5765)	
RRT:Renal replasman tedavisi, ABH:Akut böbrek hasarı, GFH:Glomeruler filtrasyon hızı, Hb:Hemoglobin, WBC:White blood cell(beyaz küre), Neu:Nötrofil, Lym:Lenfosit, Plt:Platelet, CRP:C-Reaktif Protein			

ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında ABH gelişen grubun gelişmeyen gruba göre yaş açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). Cinsiyetler arası anlamlı bir fark izlenmedi( $p=0,179$ ). Aynı zamanda ABH gelişen grupta kronik hastalıklardan hipertansiyon ( $p=0,001$ ), KBH ( $p<0,001$ ), KAH ( $p=0,001$ ) anlamlı farklılık saptanırken, DM ( $p=0,083$ ), immunsupresyon ( $p=0,380$ ), malignite ( $p=0,094$ ), KOAH( $p=0,171$ ) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. ABH gelişimine göre demografik özellikler ayrıntılı olarak tablo 7’de incelendi.

Tablo 7.ABH gelişimine göre demografik özellikler

Değişkenler n=79	ABH gelişmeyen n=44	ABH gelişen n=35	p	Pearson-Chi Square
Yaş Ortalama±SD(Min- maks)	66±11,5 (36-90)	76,8±12,44 (45-95)	<0,001	-
Cinsiyet				
Erkek	28 (%63,6)	17 (%48,6)	0,179	1,805
Kadın	16 (%36,4)	18 (%51,4)		
Hipertansiyon				
Yok	19(%43,2)	3 (%8,6)	0,001	11,622
Var	25(%56,8)	32(%91,4)		
DM				
Yok	31(%70,5)	18(%51,4)	0,083	2,996
Var	13(%29,5)	17(%48,6)		
KBH				
Yok	43(%97,7)	16(%45,7)	<0,001	27,890
Var	1 (%2,3)	19(%54,3)		
İmmüsupresyon				
Yok	39(%88,6)	33(94,3)	0,380	0,770
Var	5 (%11,4)	2 (%5,7)		
Malignite				
Yok	38(%86,4)	34(%97,1)	0,094	2,805
Var	6 (%13,6)	1 (%2,9)		
KAH				
Yok	31(%70,5)	12(%34,3)	0,001	10,281
Var	13(%29,5)	23(%65,7)		
KOAH				
Yok	36(%81,8)	24(%68,6)	0,171	1,873
Var	8 (%18,2)	11(%31,4)		

ABH:Akut böbrek hasarı, KBH:Kronik böbrek hastalığı, DM:Diyabetes mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Hastaların ABH gelişimine göre klinik bulguları da incelendi. SIRS (p=0,779) ve sepsis(p=0,472) açısından anlamlı farklılık saptanmazken, GKS



(p=0,007) ABH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük izlendi. 48.saatteki ventilasyon desteği açısından değerlendirildiğinde ABH gelişen grupta entübe hasta sayısı (p=0,002), ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak farklı izlendi. Bununla birlikte noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV), ile takip edilen hastalarda ABH gelişmeyen grubun ABH gelişen gruba göre anlamlı farkı (p=0,002) mevcuttu. Hastaların 7 günlük takiplerinde gelişen transfüzyon (p=0,030), vasopressor (p=0,001) ve furosemid tedavisi (p=0,032) ihtiyacı açısından da ABH gelişen grupta gelişmeyenlere göre anlamlı fark saptandı. Hastaların ABH gelişiminde göre karşılaştırmalı klinik verileri tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 8.ABH gelişimine göre klinik özellikler

Değişkenler n=79	ABH gelişmeyen n=44	ABH gelişen n=35	p	Pearson-Chi Square
<b>SIRS</b>				
Yok	14(%68,2)	8 (%22,9)	0,377	0,779
Var	30(%31,8)	27(%77,1)		
<b>Sepsis</b>				
Yok	21(%47,7)	14(%40)	0,492	0,472
Var	23(%52,3)	21(%60)		
<b>OAB(48.saat)</b>				
Ortalama±SD(Min- maks)	89,34±10,43 (66,6-114,3)	88,49±12,11 (66,67-116,67)	0,738	-
<b>GKS(48.saat)</b>				
Ortanca±SD(Min- maks)	14±4,23 (5-15)	7±4,37 (3-15)	0,007	-
<b>Ventilasyon desteği</b>				
Yok	5 (%11,6)	1 (%2,9)	0,148	2,090
Var	38(%88,4)	34(%97,1)		
<b>Ventilasyon (48.saat)</b>				
Maske	8 (%18,2)	4 (%11,4)	0,406	0,690
NIV	21(%47,7)	8 (%22,9)	0,023	5,190
Entübe	12(%27,3)	22(%62,9)	0,002	10,069
Spontan	3 (%6,8)	1 (%2,9)	0,425	0,636

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (48.saat)				
Ortanca±SD(Min-maks)	75,50±10,35 (45-452)	91±122,88 (36-563)	0,242	-
Vasopressor desteği				
Yok	36(%81,8)	16(%45,7)	0,001	11,295
Var	8 (%18,2)	19(%54,3)		
Albumin replasmanı				
Yok	30(%68,2)	24(%68,6)	0,970	0,001
Var	14(%31,8)	11(%31,4)		
Furosemid				
Yok	16(%36,4)	5 (%14,7)	0,032	4,573
Var	28(%63,6)	29(%85,3)		
Transfüzyon ihtiyacı				
Yok	33(%75)	18(%51,4)	0,030	4,734
Var	11(%25)	17(%48,6)		
ABH:Akut böbrek hasarı, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome(Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu), OAB:Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow Koma Skalası, NIV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, FiO <sub>2</sub> : Fraction of inspired oxygen; inspire edilen oksijenin fraksiyonu				

Hastalar demografik özellikleri RRT (Renal replasman tedavisi) açısından da yine 2 grupta incelendi. KBH varlığı (p<0,001) açısından anlamlı farklılık saptanırken incelenen diğer demografik veriler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu veriler tablo 9'da ayrıntılı olarak incelendi.

Tablo 9.RRT alan ve almayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler n=79	RRT almayan n=67	RRT alan n=12	p	Pearson-Chi Square
Yaş Ortalama±SD(Min-maks)	71,4±12,89 (36-95)	70,08±13,41 (45-89)	0,733	-
Cinsiyet				
Erkek	38 (%56,7)	5 (%41,7)	0,917	0,011
Kadın	29 (%43,3)	7 (%58,3)		

Hipertansiyon				
Yok	46 (%68,7)	1 (%8,3)	0,102	2,682
Var	21 (%31,3)	11(%91,7)		
DM				
Yok	44 (%65,7)	5 (%41,7)	0,115	2,490
Var	23 (%34,3)	7 (%58,3)		
KBH				
Yok	57 (%85,1)	2 (%16,7)	<0,001	25,189
Var	10 (%14,9)	10 (%83,3)		
İmmüsupresyon				
Yok	61 (%91)	11 (91,7)	0,944	0,005
Var	6 (%9)	1 (%8,3)		
Malignite				
Yok	60 (%89,6)	12 (%100)	0,241	1,376
Var	7 (%10,4)	0 (%0)		
KAH				
Yok	37 (%55,2)	6 (%50)	0,738	0,112
Var	30 (%44,8)	6 (%50)		
KOAHA				
Yok	53 (%79,1)	7 (%58,3)	0,121	2,404
Var	14 (%20,9)	5 (%41,7)		
ABH:Akut böbrek hasarı, KBH:Kronik böbrek hastalığı, DM:Diyabetes mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı				

RRT alan ve almayan hasta gruplarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında, GKS ( $p=0,007$ ) ve vasopressor ( $p<0,001$ ) tedavisi ihtiyacı arasında anlamlı fark saptandı. Ventilasyon desteği açısından değerlendirildiğinde NIV ( $p=0,027$ ), entübe ( $p=0,002$ ) hastalar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı, Tablo 10'da ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 10.RRT alan ve almayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler n=79	RRT almayan n=67	RRT alan n=12	p	Pearson Chi- Square
<b>SIRS</b>				
Yok	20 (%29,9)	2 (%16,7)	0,348	0,880
Var	47 (%70,1)	10 (%83,3)		
<b>Sepsis</b>				
Yok	32 (%47,8)	3 (%25)	0,144	2,137
Var	35 (%52,2)	9 (%75)		
<b>OAB(48.saat)</b>				
Ortalama±SD(Min- maks)	89,36±10,88 (66,67-116,67)	86,75±12,77 (66,67-110,67)	0,457	-
<b>GKS(48.saat)</b>				
Ortanca±SD(Min- maks)	13±4,48 (3-15)	5±3,22 (3-15)	0,007	-
<b>Ventilasyon desteği</b>				
Yok	6 (%9)	0 (%0)	0,281	1,163
Var	61(%91)	12 (%100)		
<b>Ventilasyon (48.saat)</b>				
Maske	11 (%16,4)	1 (%8,3)	0,472	0,516
NIV	28 (%41,8)	1 (%8,3)	0,027	4,904
Entübe	24 (%35,8)	10 (%83,3)	0,002	9,371
Spontan	4 (%6,0)	0 (%0)	0,385	0,755
<b>PaO2/FiO2 (48.saat)</b>				
Ortanca±SD(Min- maks)	84,00±119,49 (36-563)	81±54,11 (52-205)	0,870	-
<b>Vasopressor desteği</b>				
Yok	50 (%74,6)	2 (%16,7)	<0,001	15,198
Var	17 (%25,4)	10 (%83,3)		
<b>Albumin replasmanı</b>				
Yok	45 (%67,2)	9 (%75)	0,591	0,289
Var	22 (%32,8)	3 (%25)		
<b>Furosemid</b>				
Yok	18 (%27,3)	3 (%25)	0,870	0,027
Var	48 (%72,7)	9 (%75)		

---

Transfüzyon ihtiyacı				
Yok	44 (%65,7)	7 (%58,3)	0,625	0,240
Var	23 (%34,3)	5 (%41,7)		

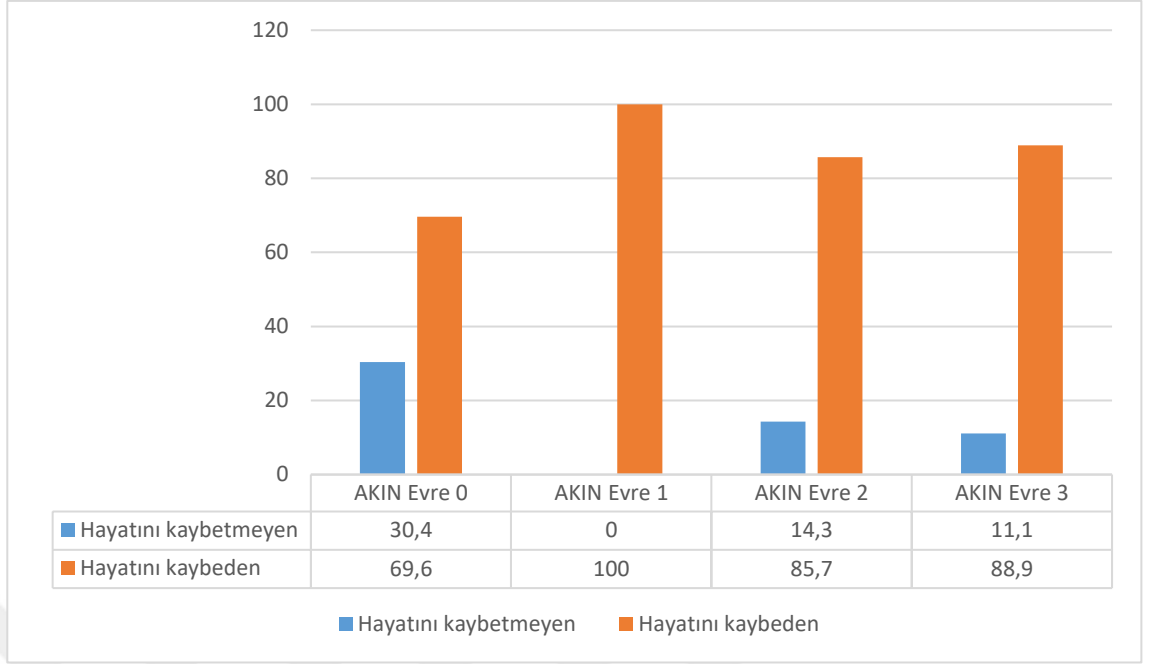
---

ABH:Akut böbrek hasarı, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome(Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu), OAB:Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow Koma Skalası, NIV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, FiO2: Fraction of inspired oxygen; inspire edilen oksijenin fraksiyonu

---

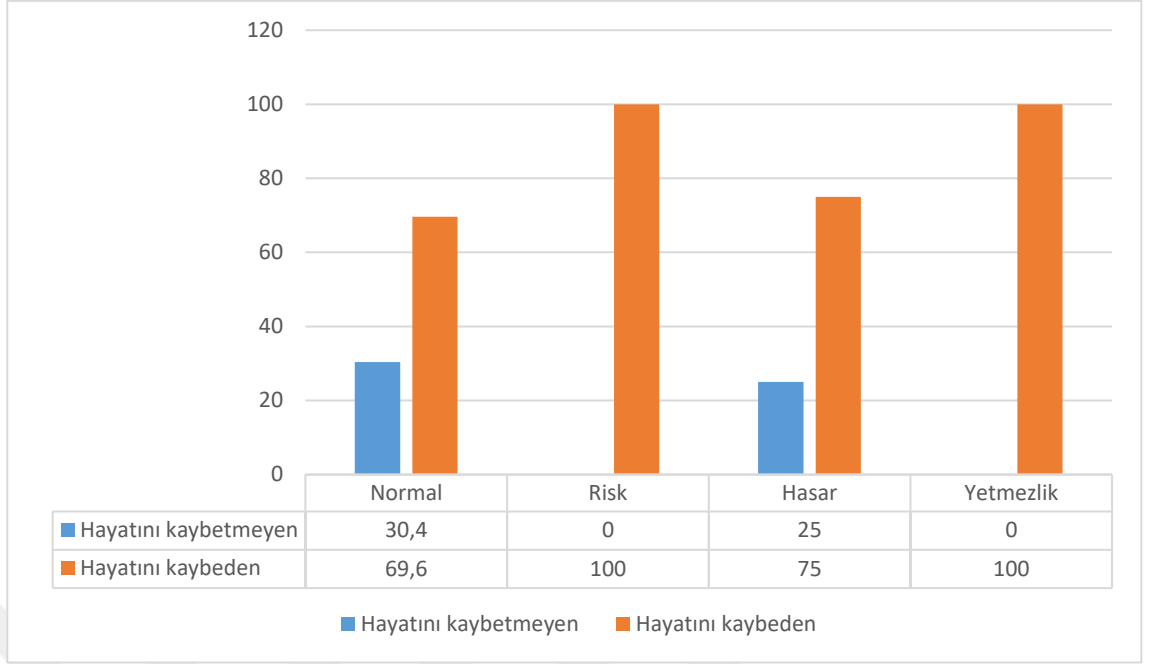
RRT alan hastalar endikasyon açısından değerlendirildiğinde 2 (%16,7) hastanın medikal tedaviye dirençli metabolik asidoz, 1 (%8,3) hastanın diüretik yanıtı pulmoner ve periferik ödem, 2 (%16,7) hastanın hiperkalemi, 3 (%25) hastanın üremik semptomlar, 4 (%33,3) hastanın da oligüri ve devamında gelişen anüri nedeniyle RRT ihtiyacı olduğunu göstermektedir. RRT seçeneklerinden öncelikli olarak tüm hastalarda hemodiyaliz tercih edildiği, ancak hemodiyaliz tedavisi ile 1 hastada ortalama arter basıncı (OAB) düşüklüğü gelişmesi üzerine hemodiyaliz tedavisi ile devam edildiği saptandı.

Hastaların 48.saattaki kreatinin, GFH, idrar çıkışları da değerlendirilerek ABH evreleri ve tanımları belirlendi. AKIN sınıflamasına göre 48. saatte 7 hasta Evre 1, 7 hasta Evre 2, 9 hasta Evre 3 ABH olarak izlendi. ABH gelişmeyen hastalar Evre 0 olarak kaydedildi. Evre 0 olan 56 hastadan 39'unun, Evre 1 ABH olan hastaların tümünün, Evre 2 ABH tanılı 6 hastanın, Evre 3 tanılı 8 hastanın, hayatını kaybettiği görüldü (Şekil 4).



Şekil 4.48. saatteki AKIN sınıflamasına göre mortalite karşılaştırılması

RIFLE sınıflamasına göre 48. saat değerlendirmesinde 11 hastanın 'Risk', 8 hastanın 'Hasar', 4 hastanın 'Yetmezlik' kategorisinde olduğu görüldü. RIFLE sınıflamasındaki kriterleri karşılamayan hastalar 'Normal' olarak kaydedildi. Normal grupta olan 56 hastanın 39'u, risk ve yetmezlik kategorisindeki tüm hastalar hayatını kaybederken, hasar kategorisindeki 8 hastadan 6'sı hayatını kaybetti (Şekil 5).



Şekil 5.48. saatteki RIFLE sınıflamasına göre mortalite karşılaştırılması

Erken evre olarak tanımlanabilecek AKIN Evre 1 ve RIFLE Risk evrelerinde hastaların tamamının hayatını kaybetmiş olması, örneklem sayısının az olmasına ve hasta grubunun yoğun bakım hastaları olmasına bağlandı. Aynı şekilde hastaların 4.gün ve 7.gündeki karşılaştırmalarında da 2.gün sonuçlarına paralel sonuçlar ile karşılaşıldı. Ancak ABH gelişen tüm hastalar mortalite açısından ABH gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında ABH gelişen grubun mortalitesinin ( $p=0,001$ ) anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı (Tablo 11).

Tablo 11.ABH gelişimine göre mortalite değerlendirmesi

Değişkenler n=79	ABH Gelişmeyenler n=44	ABH Gelişenler n=35	p	Pearson-Chi-Square
Hayatını kaybetmeyenler	17 (%38,6)	2 (%5,7)	0,001	11,567
Hayatını kaybedenler	27 (%61,4)	33(%94,3)		

Hastaların yatış süreleri de ABH gelişen ve gelişmeyen gruplarda karşılaştırıldı. Yoğun bakım yatışı ve yoğun bakımdan taburcu edilip serviste takibine devam edilen hastaların toplam yatış süreleri değerlendirildi. Yoğun bakımda yatış süreleri açısından (p=0,505) anlamlı farklılık saptanmasa da toplam yatış süreleri açısından (p=0,009) iki grup arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 12).

Tablo 12.ABH gelişimine göre yatış sürelerinin değerlendirilmesi

Değişkenler n=79	ABH Gelişmeyenler n=44	ABH Gelişenler n=35	p
Yoğun bakımda yatış süresi Ortanca±SD(Min-maks)	12±13,58 (3-72)	10±5 (3-23)	0,505
Toplam yatış süresi Ortanca±SD(Min-maks)	16±15,31 (3-86)	11±7,28 (3-36)	0,009

Hastaların yatış süreleri RRT alan ve almayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Hem yoğun bakım yatış süresi (p=0,044) , hem de toplam yatış süresi (p=0,001) arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 13). RRT alan ve almayan grup arasında mortalite açısından da (p=0,034) anlamlı fark mevcuttu (Tablo 14).

Tablo 13.Renal replasman tedavisi alan ve almayan grupların yatış süreleri karşılaştırılması

Değişkenler n=79	RRT almayanlar n=67	RRT alanlar n=12	p
Yoğun bakımda yatış süresi Ortanca±SD(Min-maks)	11±11,39 (3-72)	7,5±4,30 (3-18)	0,044
Toplam yatış süresi Ortanca±SD(Min-maks)	14±13,35 (3-86)	7,5±4,30 (3-18)	0,001



Tablo 14. Renal replasman tedavisi alma durumuna göre mortalite karşılaştırılması

Değişkenler n=79	RRT almayanlar n=67	RRT alanlar n=12	p	Pearson Chi-Square
Hayatını kaybetmeyenler	19 (%28,4)	0 (%0)	0,034	4,481
Hayatını kaybedenler	48 (%71,6)	12 (%100)		

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip ettiğimiz 79 hasta AKIN ve RIFLE kriterlerine göre değerlendirildi. 35 hastada (%44,3) en az bir kritere göre ABH gelişirken, 44 hastada (%57,7) gelişmediği saptandı. ABH gelişen hastaların 12'sinde (%34) RRT ihtiyacı olurken, 23 (%66) hastanın konservatif tedavi ile izlendiği görüldü. Takibinde ABH gelişen tüm hastalar mortalite açısından ABH gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında; ABH gelişen grubun yoğun bakım yatış süresinde anlamlı fark saptanmasa da toplam yatış süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu ve mortalitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Hastaların yatış süreleri RRT alan ve almayan gruplar arasında da karşılaştırıldı. Hem yoğun bakım yatış süresi, hem de toplam yatış süresi arasında anlamlı farklılık saptandı. RRT alan ve almayan grup arasında mortalite açısından da anlamlı fark mevcuttu. ABH gelişiminin özellikle RRT ihtiyacı olan grupta erken mortalite ile sonuçlandığı düşünüldü.

COVID-19'a bağlı ABH gelişimi multifaktöryel olduğu bilinmektedir ve rol aldığı düşünülen mekanizmalardan başlıcaları hemodinamik değişiklikler, sitokin salınımı, virüsün doğrudan sitotoksik etkisidir. Ancak patofizyoloji hala belirsizliğini korumaktadır. COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden 42 hastanın postmortem incelemesi ile oluşan bir otopsi serisinde çoğu hastada (%62) değişen derecelerde akut tübüler nekroz histopatolojisi saptanırken, 1 hastada fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) saptandı ve bu hastaların çoğunda HT, DM gibi kronik hastalıkların böbrek tutulumlarının eşlik ettiği gözlemlendi (72). Diğer çalışmalarda da patolojik bulgular benzer doğrultuda sıklıkla ATN ile uyumlu izlenmiştir (3,73,74). COVID-19 hastalarında az sayıda da olsa glomeruler hastalık bildirilmiştir, içlerinde en sık karşılaşılanı FSGS'dir. Bu hasta grubu genelde nefrotik düzeyde proteinüri ve ABH ile başvurmaktadır (75–78). SARS-CoV-2'nin doğrudan böbrek invazyonu yapıp yapmadığı hakkında tartışmalı yayınlar mevcuttur (79). COVID-19 hastalarının böbrek histopatolojilerinde virüs benzeri partiküllerin varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (80,81). Bazı çalışmalar tespit edilen bu viral partiküllerin endozomal hücre altı yapılar olabileceğini yazarken (82), bazı çalışmalar ise kullanılan ultrastrüktürel in-situ

hibridizasyon tekniği ile, böbrek dokusunda viral RNA veya viral proteinlerin varlığını doğrulamıştır (69,83).

COVID-19'un ABH gelişimi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastanede COVID-19 ve COVID-19 dışında yatan hastalar arasında bir karşılaştırma yapıldı (6). 19500 COVID-19 dışı nedenlerle hastanede yatan hasta, 2600 COVID-19 hastası ile karşılaştırıldığında COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların %31'inde ABH kaydederken, diğer hasta grubunun %18'inde ABH kaydetti. Aradaki farkın demografik bulgular, komorbiditeler, laboratuvar sonuçları, nefrotoksik ilaçlar, vasopressör veya mekanik ventilasyon ihtiyaı gibi faktörler ile ilişkisi olabileceğinden kontrolü sağlandı ve yine de ABH gelişimi COVID-19 hastalarında daha yüksek bulundu. COVID-19'a bağlı böbrek fonksiyonlarında bozulmanın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamış olsa da ABH gelişimini artırdığı aşıkardır.

COVID-19 tanılı 95 yoğun bakım hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde HT, DM ve immunsupresyon varlığının ABH gelişen grupta gelişmeyenlere göre anlamlı olarak farklı olduğu görüldü, yaş açısından fark saptanmadı (7). Hastaların klinik özellikleri açısından yapılan değerlendirmede ise mekanik ventilasyon, vazopressor tedavi ihtiyaı açısından da ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Çalışmamızda demografik özelliklerden HT, KBH, KAH açısından ABH gelişimi açısından anlamlı fark saptanırken, DM, immunsupresyon açısından farklılık saptanmadı. Aynı zamanda ABH gelişen grubun gelişmeyenlere göre yaşı anlamlı olarak daha yüksekti. Yine paralel olarak invaziv mekanik ventilasyon desteği açısından değerlendirildiğinde ABH gelişen grupta entübe hasta sayısında ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak farklı izlendi. Hastaların uygulanan destek tedaviler açısından yapılan karşılaştırmasında ABH gelişen grupta furosemid, transfüzyon, vazopressor tedavi ihtiyaı açısından da anlamlı farklılık mevcuttu. ABH gelişen hastaların bozulun hemodinamisinin ve volüm durumun yönetilmesi için sıklıkla kullanılan tedaviler olduğundan bu farkın ortaya çıktığı düşünüldü.

Tang ve arkadaşlarının yapmış olduğu 183 COVID-19 hastasının dahil edildiği çalışmada koagülasyon parametreleri ve prognoz arasındaki ilişki araştırılmış ve D-Dimer yüksekliği kötü prognoz dolayısı ile yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Biz de çalışmamızda laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında hem ABH gelişen hem de RRT ihtiyacı olan grubun anlamlı olarak artmış D-Dimer seviyelerine sahip olduğunu kaydettik. Aynı zamanda bu gruplar arasında Troponin T de yüksek bulundu.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVID-19 tanılı yaklaşık 3000 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların yoğun bakıma kabulünden 2 hafta sonra %21'inde RRT gerektiren ciddi ABH gelişimi saptandı (5). Bu hastaların 28 günlük sağ kalım oranı %50 civarında bulundu. Hayatını kaybeden hastaların genel olarak ileri yaşta dolayısı ile komorbid hastalıkları olan, oligürük ve nispeten kısıtlı imkanlara sahip yoğun bakım ünitelerinde takip edildikleri saptandı. Çalışmamızda ise RRT ihtiyacı gelişen hastaların oranı %15 olarak izlendi. RRT alan hastalar endikasyon açısından değerlendirildiğinde 2 (%16,7) hastanın medikal tedaviye dirençli metabolik asidoz, 1 (%8,3) hastanın diüretik yanıtı pulmoner ve periferik ödem, 2 (%16,7) hastanın hiperkalemi, 3 (%25) hastanın üremik semptomlar, 4 (%33,3) hastanın da oligüri ve devamında gelişen anüri nedeniyle RRT ihtiyacı olduğunu göstermektedir. RRT seçeneklerinden öncelikli olarak tüm hastalarda hemodiyaliz tercih edildiği, ancak hemodiyaliz tedavisi ile 1 hastada hipotansiyon ve OAB düşüklüğü gelişmesi üzerine hemodiyafiltrasyon tedavisi ile devam edildiği saptandı.

Charytan ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmasında, 4732 kritik gruptaki hasta değerlendirildi (84). 1056 hasta ilerleyen günlerde yoğun bakım takibine alındı. Yoğun bakıma alınan hastaların %74,6 'sında ABH mevcut iken, ABH gelişenlerin de %20'sinin RRT ihtiyacı olduğu görüldü. ABH gelişen hastaların mortalitesi gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu, özellikle RRT ihtiyacı olan grupta bu oran daha yüksekti. Çalışmamızın sonucunda da yine paralel bulgular ile karşılaşıldı.

COVID-19 dışı 183 yoğun bakım hastası ile yapılan bir çalışmada, ABH tanısında RIFLE kriterleri kullanılmış, yoğun bakıma kabulün 48.saattinde idrar

ve serumdaki akut faz proteini olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin (NGAL) konsantrasyonları değerlendirilmiştir. NGAL'in üç ila yedi gün içinde ABH gelişimini öngörme açısından kullanılabilir bir marker olduğu sonucuna ulaşılmıştır (85). NGAL ile yapılan bir başka çalışmada ise akut böbrek hasarı vakalarının çoğunun, başvurudan sonraki ilk 48 saat içinde teşhis edildiği ve NGAL'in meydana gelebilecek olan ABH'ı tahmin etmede faydalı olduğu görülmüştür (86). Benzer şekilde hastanede yatan COVID-19 tanılı 52 hasta ile yapılan bir çalışmada, ABH gelişenler ve gelişmeyenler arasında serum Sistatin C ve NGAL düzeyleri değerlendirildi (87). Hastalardan 22'sinde (%42,3) ABH gelişirken, ABH olan grubun 8'inde (%36,4) RRT ihtiyacı geliştiği saptandı. ABH gelişen hastalarda hem Sistatin C hem de NGAL anlamlı şekilde artmış izlendi. NGAL'in özellikle RRT ihtiyacı olan grupta belirgin olarak yüksek olduğu dikkati çekti.

Çalışmamızda COVID-19'un ABH gelişmeyen hastalarda da %61,4 gibi yüksek bir oranda mortalite ile sonuçlandığını tespit ettik. Bu durumun ön planda araştırmaya dahil edilen tarihlerde aşılamanın henüz yaygınlaşmamış olması, hastaların büyük oranda ileri yaşta olması ve kronik hastalıklarının varlığı nedeniyle geliştiği düşünüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 ön planda solunum sistemi tutulumu ile gündeme geldiyse de zamanla klinik deneyimler ve araştırmalar sonucunda multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. En sık etkilenen organlardan biri de böbreklerdir. COVID-19 nedeniyle takip edilen özellikle kritik ve şiddetli hasta grubunda ABH, yapılan birçok çalışmada yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

COVID-19'un pnömonik tutulumunun şiddetli olduğu vakalarda ABH gelişim riski de yüksek bulunmuştur. Bu da etkin aşılamanın önemine bir kez daha dikkat çekmelidir.

Hastaların hemodinamisi, idrar çıkışı, böbrek fonksiyon testleri dikkatle izlenmelidir. ABH gelişimini düşündürecek bulgular ile karşılaşıldığında hastanın volüm durumu da değerlendirilerek sıvı ya da diüretik tedavilerinin düzenlenmesi, nefrotoksik ajanların kullanımı konusunda dikkatli olunması gerekmektedir.

ABH gelişen hastaların; özellikle RRT alan grubun mortalitesinin bu denli yüksek olduğu göz önüne alınırsa RRT ihtiyacı gelişmeden ABH gelişimini erken öngörebilecek serum Sistatin C ve NGAL gibi markerlar ile ilgili de daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - UpToDate [Internet]. [a.yer 20 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/landing/covid19?search=covid%20pn%C3%B6monisi> Erişim Tarihi:09.03.22
2. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, vd. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*. ubat 2005;67(2):698-705.
3. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, vd. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. Mayıs 2020;97(5):829-38.
4. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, vd. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. Haziran 2020;31(6):1157-65.
5. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, vd. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. Ocak 2021;32(1):161-76.
6. Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, vd. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. Nisan 2021;77(4):490-499.e1.
7. Neves PDM de M, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira ÉS, Pereira LVB, vd. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:620050.
8. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [a.yer 06 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Erişim Tarihi:09.03.22
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. Nisan 2020;5(4):536-44.
10. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 01 Haziran 2020;215:108427.
11. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, vd. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. Nisan 2020;12(4):372.

12. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, vd. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. Nisan 2020;8(4):420-2.
13. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, vd. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 18 Ağustos 2020;173(4):268-77.
14. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, vd. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. Ağustos 2020;77(2):198-209.
15. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, vd. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 Nisan 2020;382(16):1564-7.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. [İnternet]. Erişim adresi: [www.covid19.saglik.gov.tr](http://www.covid19.saglik.gov.tr)
17. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis*. 30 Temmuz 2021;73(Suppl 2):S170-6.
18. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, vd. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. Ağustos 2020;296(2):E15-25.
19. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. Haziran 2020;17(6):701-9.
20. Awulachew E, Diriba K, Anja A, Getu E, Belayneh F. Computed Tomography (CT) Imaging Features of Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Res Pract*. 2020;2020:1023506.
21. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med*. Mayıs 2020;27(5):375-8.
22. Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, vd. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 09 Haziran 2020;323(22):2336-8.



23. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, vd. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA*. 09 Haziran 2020;323(22):2338-40.
24. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med*. 01 Kasım 2020;180(11):1537-9.
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, vd. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 Nisan 2020;323(16):1574-81.
26. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, vd. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 01 Temmuz 2020;180(7):934-43.
27. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 02 Haziran 2020;323(21):2195-8.
28. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, vd. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ekim 2020;202(7):1039-42.
29. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, vd. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. Kasım 2020;56(5):2002130.
30. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, vd. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 02 Mayıs 2020;395(10234):1417-8.
31. White-Dzuro G, Gibson LE, Zazzeron L, White-Dzuro C, Sullivan Z, Diiorio DA, vd. Multisystem effects of COVID-19: a concise review for practitioners. *Postgrad Med*. Ocak 2021;133(1):20-7.
32. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, vd. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 Mayıs 2020;323(20):2052-9.
33. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, vd. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 Mayıs 2020;369:m1966.

34. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 Mart 2020;323(11):1061-9.
35. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. Mayıs 2020;8(5):475-81.
36. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, vd. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. Temmuz 2020;191:145-7.
37. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, vd. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 06 Haziran 2020;395(10239):1763-70.
38. Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, vd. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg*. Ağustos 2020;272(2):e61-2.
39. Zhao X, Lei Z, Gao F, Xie Q, Jang K, Gong J. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on liver injury in China: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 29 Ocak 2021;100(4):e24369.
40. Suresh Kumar VC, Harne PS, Mukherjee S, Gupta K, Masood U, Sharma AV, vd. Transaminitis is an indicator of mortality in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*. 27 Eylül 2020;12(9):619-27.
41. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Mayıs 2020;5(5):428-30.
42. Hassani AH, Beheshti A, Almasi F, Ketabi Moghaddam P, Azizi M, Shahrokh S. Unusual gastrointestinal manifestations of COVID-19: two case reports. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):410-4.
43. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Ocak 2021;18(1):3-4.
44. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, vd. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. Haziran 2020;69(6):997-1001.
45. Almafrefji I, Ranganath S. Bowel Ischemia in a Patient With SARS CoV-2-Like Illness and Negative Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Test Results During the Peak of the Pandemic. *Cureus*. 14 Eylül 2020;12(9):e10442.

46. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, vd. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 20 Ağustos 2020;383(8):789-90.
47. Orford NR, Bailey M, Bellomo R, Pasco JA, Cattigan C, Elderkin T, vd. The association of time and medications with changes in bone mineral density in the 2 years after critical illness. *Crit Care.* 21 Mart 2017;21(1):69.
48. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, vd. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 28 Temmuz 2020;71(15):896-7.
49. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, vd. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* Temmuz 2020;28(7):1195-9.
50. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, vd. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* Kasım 2020;21(11):e13128.
51. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, vd. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* Mart 2021;9(3):239-50.
52. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, vd. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 01 Haziran 2020;77(6):683-90.
53. Keddie S, Pakpoor J, Mausele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, vd. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 03 Mart 2021;144(2):682-93.
54. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 11 Ağustos 2020;324(6):603-5.
55. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 08 Eylül 2020;76(10):1244-58.
56. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, vd. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 09 Haziran 2020;141(23):1930-6.
57. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, vd. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* Ekim 2020;7(5):2440-7.

58. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* Ocak 2021;26(1):1-10.
59. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, vd. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 27 Mart 2020;5(1):33.
60. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 08 Ocak 2014;18(1):R7.
61. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost.* Eylül 2020;18(9):2118-22.
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 28 Mart 2020;395(10229):1054-62.
63. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, vd. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 15 Şubat 2020;395(10223):507-13.
64. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, vd. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 01 Temmuz 2019;9(1):74.
65. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* Haziran 2020;16(6):308-10.
66. Pan X-W, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* Haziran 2020;46(6):1114-6.
67. Huang K-J, Su I-J, Theron M, Wu Y-C, Lai S-K, Liu C-C, vd. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* Şubat 2005;75(2):185-94.
68. Chen L-L, Hsu C-W, Tian Y-C, Fang J-T. Rhabdomyolysis associated with acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. *Int J Clin Pract.* Ekim 2005;59(10):1162-6.
69. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, vd. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* Temmuz 2020;98(1):219-27.
70. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* Haziran 2020;190:62.

71. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, vd. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. Temmuz 2020;31(7):1380-3.
72. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, vd. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. Eylül 2020;31(9):2158-67.
73. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, vd. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. Eylül 2020;31(9):1948-58.
74. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, vd. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. Eylül 2020;31(9):1959-68.
75. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep*. Haziran 2020;5(6):935-9.
76. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, vd. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. Temmuz 2020;98(1):228-31.
77. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, vd. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep*. Haziran 2020;5(6):940-5.
78. Sharma Y, Nasr SH, Larsen CP, Kemper A, Ormsby AH, Williamson SR. COVID-19-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report of 2 Cases. *Kidney Med*. Ağustos 2020;2(4):493-7.
79. Lite C, Ahmed SSSJ, Juliet M, Freddy AJ. SARS-CoV-2/human interactome reveals ACE2 locus crosstalk with the immune regulatory network in the host. *Pathog Dis*. 19 Şubat 2021;79(2):ftab005.
80. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, vd. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. Kasım 2020;98(5):1296-307.
81. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. Ağustos 2020;31(8):1683-7.
82. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet*. 30 Mayıs 2020;395(10238):e99.

83. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, vd. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 29 Ağustos 2020;396(10251):597-8.
84. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, Petrilli CM, Jones S, Benstein J, vd. Decreasing Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney Int Rep*. Nisan 2021;6(4):916-27.
85. Yegenaga I, Kamis F, Baydemir C, Erdem E, Celebi K, Eren N, vd. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a better biomarker than cystatin C for the prediction of imminent acute kidney injury in critically ill patients. *Ann Clin Biochem*. Mart 2018;55(2):190-7.
86. Kamis F, Yegenaga I, Musul M, Baydemir C, Bek S, Kalender B, vd. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels during the first 48 hours of intensive care may indicate upcoming acute kidney injury. *J Crit Care*. Ağustos 2016;34:89-94.
87. Pode Shakked N, Helena Santos de Oliveira M, Cheruiyot I, Benoit JL, Plebani M, Lippi G, vd. Early prediction of COVID-19-associated Acute Kidney Injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem*. 27 Ocak 2022;S0009-9120(22)00020-0.