



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDAKİ
AKUT BÖBREK HASARI DURUMU VE MORTALİTEYE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Nazlı TEKİN

ANTALYA, 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDAKİ
AKUT BÖBREK HASARI DURUMU VE MORTALİTEYE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Nazlı TEKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine;

Bu çalışmayı yapma imkanı verip tezimin her aşamasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a,

Hayatımın her anında yanımda olan, destekleri ve güvenleri sayesinde bugünlere gelebildiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Elif Nazlı TEKİN

Antalya,2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yeni Tip Koronavirüs Enfeksiyonu	2
2.2. Koronavirüs Virolojisi	2
2.3. COVID-19 Patogenezi	3
2.4. COVID-19'un Bulaşı	4
2.5. COVID-19 ve Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı	5
2.6. COVID-19 Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri	6
2.7. COVID-19'un Organlar Üzerine Etkisi	10
2.7.1. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	10
2.7.2. COVID-19 ve Santral Sinir Sistemi Tutulumu	10
2.7.3. COVID-19 ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu	11
2.7.4. COVID-19 ve Dermatolojik Tutulum	11
2.7.5. COVID-19 ve Hematopoetik Sistem.....	12
2.7.6. COVID-19 ve Böbrek Tutulumu.....	13
2.8. COVID-19 Tedavisi	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	244
3.1. Etik Kurul İzni ve Diğer İzinlerin Alınması	24
3.2. Hasta Seçimi.....	24
3.3. Araştırma Türü.....	24

3.4. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri	244
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	277
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler	277
4.2. ABH Gelişimine Göre Hastaların Değerlendirilmesi	400
4.3. Sağkalım Sonuçları	544
5. TARTIŞMA	633
6. SONUÇLAR.....	69
ÖZET.....	70
ABSTRACT.....	71
KAYNAKLAR	72

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ADE-2:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim- 2
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
ARDS:	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ATN:	Akut Tübüler Nekroz
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CRP:	C-Reaktif Protein
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HFNO:	Yüksek Akımlı Nazal Oksijen
HT:	Hipertansiyon
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MERS:	Orta Doğu Solunum Sendromu
MRA:	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
ORF:	Open Reading Frames
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA:	Ribonükleik Asit
RRT:	Renal Replasman Tedavisi

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.COVID-19 Klinik Spekturumu.....	6
Tablo 2.COVID-19 Hastalarında Semptomlar.....	7
Tablo 3.COVID-19 Hastalarında Laboratuvar Bulgular.....	9
Tablo 4.ABH Etiyolojisi	15
Tablo 5.KDIGO rehberine göre ABH evrelemesi	15
Tablo 6.Hastaların Bazı Demografik, Renal ve Eşlik Eden Kronik Hastalıklarına Ait Özellikler.....	28
Tablo 7.Hastaların Kullandığı İlaçların Dağılımı	29
Tablo 8.Hastaların COVID-19’a Bağlı Bildirdikleri Semptom Dağılımı.....	30
Tablo 9. Hastaların Vital Bulgularının Değerlendirilmesi	31
Tablo 10.Hastaların Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 11.Hastaların Böbrek Fonksiyon Tetkiklerine Ait Laboratuvar Sonuçları.	35
Tablo 12.ABH Hastalarının Böbrek Fonksiyonlarına ait Laboratuvar Sonuçları.	38
Tablo 13.Hastaların Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 14.Hastaların COVID-19 Tedavi Özellikleri.....	40
Tablo 15.ABH Durumuna Göre Bazı Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması.	41
Tablo 16.ABH Durumuna Göre Hastaların Kronik Hastalıklarına Ait Özelliklerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 17.ABH Durumuna Göre Hastaların Kullandığı İlaçların Dağılımının Karşılaştırılması	44
Tablo 18.ABH Durumuna Göre Hastaların COVID-19’a Bağlı Bildirdikleri Semptom Dağılımının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 19.ABH Durumuna Göre Hastaların Vital Bulgularının Karşılaştırılması.	47
Tablo 20.ABH Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 21.ABH Durumuna Göre Hastaların Böbrek Fonksiyon Tetkiklerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 22.ABH Durumuna göre Hastaların Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	51
Tablo 23.ABH Durumuna Göre Hastaların COVID-19 Tedavileri	52

Tablo 24.ABH Gelişmesi Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	53
Tablo 25.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları-I: Bazı Demografik Özellikler ve Komorbiteler.....	56
Tablo 26.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları -II: Kullanılan İlaçlar ve Semptomlar	557
Tablo 27.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları -III: Semptomlar ve Vital Bulgular.....	58
Tablo 28.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları-IV: Laboratuvar ve Klinik Parametreler	59
Tablo 29.Sağkalım Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	61
Tablo 30.Sağkalım Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.COVID-19'un Tipik Yapısı	3
Şekil 2.COVID-19 Bulaşı	5
Şekil 3.COVID-19 Hastalarında ABH Gelişimi	18
Şekil 4.COVID-19 ilişkili ABH gelişimi	33
Şekil 5.ABH Gelişen Hastaların Evrelere Göre Dağılımı.....	334
Şekil 6.Hastaların böbrek fonksiyon tetkiklerine ait ortanca değerlerinin takip sonuçları	36
Şekil 7.Hastane içi Sağkalım Hızına ait Kaplan Meire Grafiği	54
Şekil 8.ABH Gelişme Durumuna Göre Hastane İçi Sağkalım Hızlarına ait Kaplan Meire Grafiği.....	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde Coronaviridea ailesinden yeni bir çeşit koronavirüs (COVID-19) tanımlanmış, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de ortaya çıktığı Çin dışında 113 ülkede de yayılması nedeni ile pandemi ilan edilmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020'de görülmüş olup tüm dünyada olduğu gibi olgu sayıları hızla artmıştır. Günümüze dek 6 milyon kişiden fazlasının ölümüne neden olan etkene karşı hala tedavi bulunabilmiş değildir¹.

Bu yeni tip koronavirüs temas ve damlacık yolu ile insandan insana hızla bulaşmaktadır. Ön planda ise solunum sistemini etkilemektedir. Hastalar genelde öksürük, nefes darlığı, ateş, miyalji, burun akıntısı, boğaz ağrısı, tat ve koku alamama gibi non-spesifik yakınmalar ile sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Hastalar en sık viral pnömoniye sekonder gelişen solunum sıkıntısı nedeni ile hastaneye yatırılarak tedavi ve takip edilmektedir². COVID-19'un komplikasyonları arasında akciğer, kalp, gastrointestinal sistem, böbrek tutulumları ve koagülasyon sisteminin disfonksiyonu sayılabilir³. Bu multisistemik tutulumun virüsün insan hücrelerinde bulunan ADE-2 reseptörlerine bağlanması sonucu olduğu düşünülmektedir⁴.

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut böbrek hasarı (ABH) insidansı %0,5-56,9 civarında saptanmıştır⁵. Çin'de yapılan çalışmalarda ABH insidansı %0,5-29 oranında saptanırken Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise bu oran %28-46 arasındadır. ABH gelişme oranı farklı olsa dahi tüm çalışmaların ortak paydası ABH'nın mortaliteyi arttırdığı yönündedir⁶.

COVID-19, virüsün sitopatik zararı dışında tedavide kullanılan nefrotoksik ajanlar, sepsis, akut akciğer hasarı, hemodinamik dengesizlik, rabdomiyoliz gibi nedenlerle ABH'na yol açabilmektedir. ABH'nın en sık nedeni ise akut tübüler nekroz (ATN) olarak bildirilmiştir⁶.

Bu çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde COVID-19 nedeniyle hospitalize edilen hastalardaki ABH gelişim sıklığı ve klinik sonuçları üzerine etkilerinin değerlendirmesini amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Yeni Tip Koronavirüs Enfeksiyonu

Koronavirüsler, toplumda oldukça sık görülen asemptomatik/hafif enfeksiyondan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi ağır enfeksiyonlara kadar değişen spektrumda hastalık yapan büyük bir virüs ailesidir. Koronavirüslerin HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1-CoV gibi alt tipleri insanlarda bulunur ve insandan insana kolaylıkla bulaşabilir. Çoğunlukla soğuk algınlığına yol açarlar. Hayvanlarda da birçok koronavirüs alt tipi saptanmış olup, hayvandan insana geçerek ağır enfeksiyon tablolarına da yol açtıkları görülmüştür. MERS-CoV'un tek hörgüçlü develerden, SARS-CoV' un ise Misk kedilerinden bulaştığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. SARS-CoV, 2003 yılında ortaya çıkmış, yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. SARS-CoV'dan yaklaşık 10 yıl sonra MERS-CoV ise Suudi Arabistan'da tanımlanmıştır¹.

31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde etiyolojisi belirsiz pnömoni vakaları bildirilmiş, 7 Ocak 2020'de etkenin daha önce saptanmamış bir çeşit koronavirüs olduğu açıklanmıştır. Başlangıçta 2019-nCoV olarak isimlendirilmiş olan COVID-19 sonrasında SARS-CoV'a benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak yeniden adlandırılmıştır. DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmiş, Mart 2022 itibarıyla yaklaşık 400 milyonun üzerinde olgu görülmüş, 6 milyonun üzerinde ölüm dünya çapında bildirilmiştir¹.

2.2.Koronavirüs Virolojisi

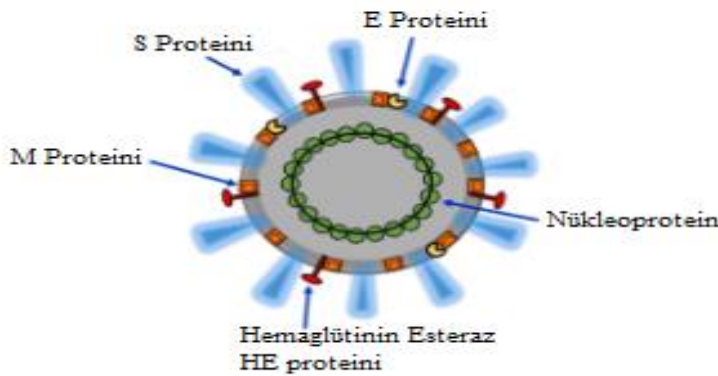
İnsan koronavirüsü ilk olarak 1965 yılında Tyrell ve Bynoe tarafından keşfedildi. Elektron mikroskopu altında incelendiğinde sivri çıkıntıları güneşe benzetildiği için "Koronavirüs" olarak adlandırıldı⁷.

Koronavirüsler, Nidovirales takımının alt sınıfı olarak yer alır. Zarflı, pozitif sarmallı, genomu 26-32 kilobaz uzunluğunda ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Alfa, Beta, Gama ve Delta olmak üzere dört alt sınıfı mevcuttur. Filojenik çalışmaların neticesinde COVID-19'un Beta koronavirüsler ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür⁸.

COVID-19 genomu diğer koronavirüslere benzer şekilde en az 10 adet *open reading frames* (ORF) içerir. ORF1a/b iki büyük poliproteine çevrilir, pp1a ve pp1ab adlı bu iki poliprotein, viral replikaz transkriptaz kompleksi oluşturan 16 adet yapısal olmayan proteine dönüşür. Bu yapısal olmayan proteinler endoplazmik retikulumdan köken alan membranları çift kat zarı olan veziküllere dönüştürür, viral replikasyon ve transkripsiyon bu veziküllerin içinde gerçekleşir. Diğer ORF'ler ise spike (S), envelop (E), nükleokapsid ve membran (M) proteinlerini kodlar. *Spike* glikoproteini reseptöre bağlanır ve füzyondan sorumludur. Membran glikoproteini ise zarf ve virion oluşumundan sorumludur⁸.

2.3.COVID-19 Patogenezi

Koronavirüsün Spike glikoproteini, konak hücre içine girişte önemli rol oynamaktadır. Zarf spike glikoproteininin reseptörleri SARS-CoV ve SARS-CoV-2 için anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ADE-2) dir. Virüsün hücreye ilk girişinde virüs ve plazma membranı arasında doğrudan membran füzyonu gerçekleşir. Hücreye girişte membran füzyonunun yanı sıra klatrin bağımlı ve bağımsız endositoz da rol oynar. Virüs hücreye girdikten sonra, sitoplazmada viral RNA'dan iki poliprotein ve yapısal proteinler sentezlenir. Bunu takiben viral genom çoğalmaya başlar. Yeni sentezlenen zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulum veya golgi membranına yerleşir. Genomik RNA ve nükleokapsid proteininin birleşmesi sonucu nükleokapsid oluşur, viral partikülleri içeren veziküllerin plazma membranı ile füzyonu sonucu virüs ortama salınır⁹.



Şekil 1.COVID-19'un Tipik Yapısı¹⁰

2.4.COVID-19'un Bulaşı

Rhinolophusaffinis yarasası, BatCoV-RaTG13 genomu ile COVID-19 genom benzerliğinin %96,2 olması nedeniyle virüsün doğal konakçısıdır¹⁰. Birçok çalışmada COVID-19'un insanlara bulaşmasında başka bir hayvanın ara konak olarak yer aldığı ileri sürülmektedir. Ara konakçı olarak pangolinler düşünülmekle beraber henüz kanıtlanmış değildir¹¹.

Hastalık esas olarak damlacık ve aerosoller yolu ile bulaşmaktadır. Hasta bireylerin hapşırma, öksürme yolu ile saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin temas etmesi sonrası ellerini ağız, burun ve göz mukozasına götürmesi bulaşta önemlidir¹². Hastalığı bulaştırma potansiyeli semptomların gelişmesinden önce başlar, hastalığın ilk günlerinde ise en yüksek düzeydedir. Çin'de yapılan bir çalışmada inkübasyon süresinin 5,8 gün olduğu görülmüş bulaştırıcılığın 7 gün içerisinde azaldığı tespit edilmiştir¹³.

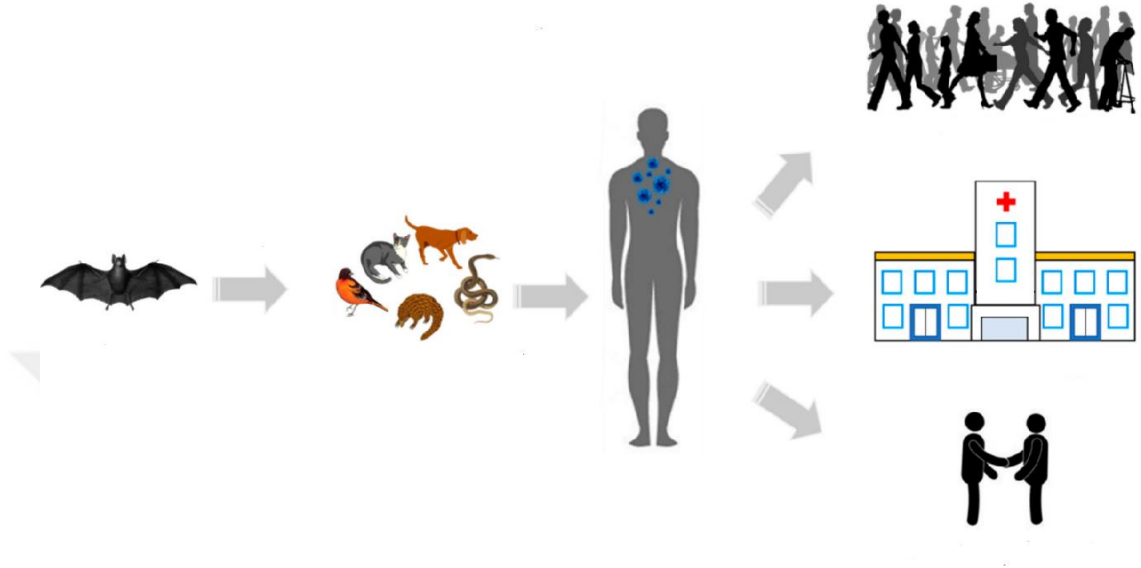
Kan örneklerinde COVID-19 RNA'si %15-40 oranlarında saptanmış, kanda pozitifliğin aralıklı görüldüğü bildirilmiştir. Asemptomatik hastalarda çoğunlukla kan örneklerinde saptanmadığından kan yoluyla bulaşmanın ihmal edilebilir düzeyde olduğu düşünülmektedir¹⁴.

Enfekte hastalarda gastrointestinal semptomlar oldukça sık görülmektedir. Gastrointestinal semptomlar göstermeyen hastaların da dışkılarında virüs saptanmış olmakla birlikte COVID-19'un fekal-oral bulaşı hakkında yeterince kanıt yoktur^{15,16}.

Transplasental yolla bulaş olup olmadığı hakkında yeterince kanıt yoktur. Geçmiş SARS-CoV-1 ve MERS-CoV salgınlarına benzer şekilde, fetüs ve yenidoğanın kliniğinde enfeksiyonun anneden bebeğe bulaşmasından ziyade annedeki enfeksiyonun şiddeti ve mevcut obstetrik hastalıkların etkili olduğu düşünülmektedir. Yenidoğan döneminde görülen COVID-19 enfeksiyonunun postpartum dönemdeki bulaşın sonucu olduğu düşünülmektedir¹⁷.

Koronavirüs ailesine ait virüs genomları ekolojik olarak yerüstü sularında bulunabilmekte olup kontamine olmuş su yoluyla yayıldığına dair yeterli kanıt yoktur¹⁸.

Yapılan çalışmalarda asemptomatik viral taşıyıcıların varlığı gösterilmekle birlikte etkili olup olmadıklarına ilişkin hükme varabilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır^{19,20}.



Şekil 2.COVID-19 Bulaşı²²

2.5.COVID-19 ve Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı

Hastalardan örnek alınması işlemi eğitimli tıbbi personel tarafından yapılmalıdır. İşlem süresince mutlaka maske, tulum, tek kullanımlık eldiven, gözlük veya siperlik kullanılmalıdır. Aerosol ile teması en aza indirmek amacıyla örnek alma işlemi için oluşturulmuş özel kabinler kullanılmalıdır. İzolasyon önlüğü uzun kollu, bileklikli, dizlere kadar olmalı, tüm gövde ön kısmını ve sırtı örtmeli, boyun ve bel bölgesinden bağlanmalıdır. Tıbbi maske burun, ağız ve çenenin alt kısmını kapsayacak şekilde açılmalı ve yanlardan hava almayacak şekilde yerleştirilerek sıkıca bağlanmalıdır. Burun köprüsü üstündeki telli esnek bant sıkıştırılmalıdır. Göz koruması, yüz ve gözler kapatacak şekilde ayarlanmalıdır. Eldiven, izolasyon önlüğünün bilek kısmını kapatacak şekilde giyilmelidir¹.

2.6.COVID-19 Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri

COVID-19 asemptomatik, hafif hastalıktan şiddetli, kritik hastalığa ve hatta ölüme kadar değişken semptomlarla seyredebilir²¹.

COVID-19'un başlangıç semptomları çeşitlilik gösterse de solunumsal semptomlar ön plandadır. Yaygın görülen semptomlar arasında ateş, nefes darlığı, öksürük, halsizlik, burun akıntısı, boğaz ağrısı, miyalji, tat ve koku alamama sayılabilir.

COVID-19 enfeksiyonu bazı hastalarda ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısı, gastrointestinal sistem yakınmaları gibi hafif şiddette seyreder. Orta-şiddetli hastalıkta nefes darlığı, hipoksi, takipne, taşikardi görülmektedir. Şiddetli hastalarda oksijen satürasyonu %90'ın altına inerken, hipotansiyon ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmektedir. Kritik hastalarda ise solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gelişebilmektedir²².

Hastaların %80'i asemptomatik veya hafif şiddette hastalığı geçirmektedir²³. Asemptomatik seyir gösteren hastaların oranı tam olarak bilinmemekle beraber hastalığın bulaşı ve yayılması konusunda etkili oldukları bilinmektedir^{20,21,26}.

Tablo 1.COVID-19 Klinik Spekturumu ²³

Sınıflandırma	Oran	Klinik Özellik
Hafif hastalık	%81	Pnömoni yok ya da hafif pnömoni varlığı
Şiddetli hastalık	%14	Nefes darlığı, hipoksi veya 24-48 saat içerisinde görüntülemeye >%50 akciğer parankim tutulumu
Kritik hastalık	%5	Solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ yetmezliği

Tablo 2.COVID-19 Hastalarında Semptomlar²⁵

Semptomlar	Görülme sıklığı (%)
Ateş	80-90
Öksürük	60-80
Nefes darlığı	18-46
Yorgunluk	38
Vücut, eklem ağrısı	15
Boğaz ağrısı	11-14
Baş ağrısı	6-14
Titreme	12
Burun akıntısı	5
Bulantı, kusma	5
İshal	2-10

COVID-19 tanısında nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat, balgam örneği kullanılabilir. Bu örneklerden etkenin izole edilebilme oranları ise değişkenlik göstermektedir. Bronkoalveolar lavaj ve trakeal aspirat yolu ile elde edilen örneklerin etkeni tespit edilmesi açısından en yüksek sensitiviteye sahiptir. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri özellikle de Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile COVID-19 RNA'sinin üst solunum yolu örneklerinden izole edilmesi öncelikli tercih edilen tanısal testtir. RT-PCR yöntemi ile solunum yolu dışındaki örneklerden (kan, idrar, dışkı) virüsün izole edilebilmesi henüz tanısal değildir²⁴.

Diğer bir tanı yöntemi ise COVID-19'a ait antijenleri ve antijenlere karşı geliştirilen immunglobulinleri saptamak amacıyla geliştirilmiş olan serolojik testlerdir. Antikorların gelişmesi haftalar aldığı için akut enfeksiyon tanısında kullanılmaları önerilmemektedir²⁵.

COVID-19 ile yatırılarak tedavi edilen hastalarda lenfopeni, yüksek aminotransaminaz düzeyleri, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyleri, yüksek inflamatuvar belirteçler ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler daha sık görülmektedir. Laboratuvar testleri hastalığın tanısı, şiddeti, mortalite riskinin

değerlendirmesi açısından yararlı olup tedaviye yanıtı değerlendirmede de fayda göstermiştir. COVID-19 hastalarında komplikasyon olarak görülmekte olan ARDS, disemine intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişim riskini ön görmede de laboratuvar testlerinden faydalanılmaktadır²⁶.

C-reaktif protein (CRP), inflamasyona sekonder olarak karaciğerde sentezlenen akut faz proteindir. Enfeksiyonlar, travma, doku hasarı, romatolojik hastalıklar, maligniteler CRP yüksekliği yapan nedenlerinden bazılarıdır. COVID-19 hastalarının %75-93'ünde yükselmiş olarak saptanan CRP ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiştir²⁷.

Albumin karaciğer sentez fonksiyonun önemli bir göstergesidir. Kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturur. Negatif akut faz reaktanı olan albüminin COVID-19 hastalarında düşük düzeyde saptanması azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir²⁸.

Laktat dehidrogenaz, vücuttaki tüm hücrelerin sitoplazmasında bulunan doku hasarında kana karışarak artış gösteren bir enzimdir. 1099 ile yapılan bir çalışmada ciddi hastaların %58,1'inde, YBÜ gereksinimi olan hastaların %70,5'inde laktat dehidrogenaz düzeylerinin arttığı kaydedilmiştir²⁹.

Fibrinojen hemostazda önemli bir rol oynayan karaciğer tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteindir. Pozitif bir akut faz reaktanlarıdır. COVID-19'da hiperkoagülopati ile tüketime bağlı düşüklüğü, sitokin fırtınası ile ise artışı teorileri üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur³⁰.

Prokalsitonin kalsitoninin öncülü olup başlıca tiroid nöroendokrin hücrelerinden salgılanır. Cerrahi, yanık, travma, enfeksiyon ve sepsis, septik şok prokalsitonin salınımını indüklemektedir. COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognozu ve mortaliteyi öngörmesi açısından takibini öneren çalışmalar bulunmaktadır³¹.

Tablo 3.COVID-19 Hastalarında Laboratuvar Bulguları³⁵

Test	Değişimi
Albumin	↓
Laktat dehidrogenaz	↑
Nötrofil	↑
Lenfosit	↓
Trombosit	↓
Hemoglobin	↓
Fibrinojen	↑
Ferritin	↑
CRP	↑
Prokalsitonin	↑

COVID-19 enfeksiyonunun respiratuvar sistemi etkilemesi nedeni ile akciğer görüntülemesi hastalığın seyrinde önemli yer tutmaktadır. Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT), COVID-19 hastalarında tercih edilmesi gereken radyolojik yöntemlerdir. Hastalığın subplevral alanı etkilemesi nedeniyle ultrasonografik incelemenin faydalı olabileceğini düşünülse de hastalık yayılımını artırabileceği endişesiyle pratikte karşılık görmemiştir³². Direkt grafide bilateral orta ve alt zonları etkileyen düşük dansiteli buzlu cam opasiteleri tipik olarak izlenir. COVID-19 pnömonisinde akciğeri BT ile görüntülemenin test sonuçları negatif olup klinik bulguları şüpheli olan olgularda destekleyici bulgu olarak kullanmanın yararlı olduğu bildirilmiştir. BT’de genellikle her iki akciğerin de dahil olduğu, çok odaklı, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon alanları izlenmektedir. Başvuru anında hafif ve orta dereceli hastaların %17,9’unda, şiddetli hastaların ise %2,9’unda radyolojik anormallik saptanmamıştır³³.

Tanıda kullanılan laboratuvar testlerinin hiçbirinin duyarlılığı %100 olmayıp COVID-19 enfeksiyonun tanısı klinik, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile konulmaktadır⁴.

2.7.COVID-19'un Organlar Üzerine Etkisi

COVID-19 öncelikli olarak solunum sisteminin enfeksiyonu olsa da yapılan çalışmalarda enfekte olan hastalarda çoklu organ tutulumu görülmüştür. Bu multisistemik tutulumun virüsün insan hücrelerinde bulunan ADE-2 reseptörlerine bağlanması sonucu olduğu düşünülmektedir⁴³⁴.

2.7.1. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

COVID-19 ilişkili kardiyak komplikasyonlar sık görülmektedir. Aritmi, miyokardit, perikardit, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve kardiyak arrest bu komplikasyonlar arasında sayılabilir²⁸.

Virüsün direkt sitotoksik etkisi, hemodinamik dengesizlik, hipoksemi, sistemik inflamasyon, ADE-2 reseptör down regülasyonu, artan endojen katekolamin salınımını kardiyak komplikasyonlara neden olmaktadır³.

Akut miyokard hasarı, COVID-19 enfeksiyonunda en sık görülen kardiyak komplikasyon olup yapılan bir çalışmada insidansı %8 olarak kaydedilmiştir³⁵.COVID-19 pnömonisi ile hospitalize edilen 138 hastanın %16,7'sinde aritmi bildirilmiş, aritmi insidansı ise yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda (%44,4) yoğun bakım gereksinimi olmayan hastalara (%8,9) göre daha yüksek bulunmuştur³⁶.COVID-19 enfeksiyonuna sekonder kardiyovasküler tutulum görülen hastalarda mekanik ventilasyon gereksiniminin arttığı ve kardiyovasküler tutulum gözlenmeyen hastalarla kıyaslandığında mortalite oranlarının yükseldiği görülmüştür³.

2.7.2. COVID-19 ve Santral Sinir Sistemi Tutulumu

COVID-19 enfeksiyonu santral sinir sistemini etkilemekte olup mekanizmasına yönelik yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Diğer koronavirüsler gibi nörotropik olduğu ileri sürülen COVID-19'un hücre içine girişinin nöronlarda ve glial hücrelerde eksprese edilen ADE-2 reseptörleri aracılığı ile olduğu düşünülmektedir^{34,37}.214 hasta dahil edilerek yapılan retrospektif bir çalışmada 53 hastada santral sinir sistemi hasarı, 19 hastada periferik sinir sistemi hasarı, 23 hastada kas-iskelet sistemi hasarı görülmüştür. Baş dönmesi ve baş ağrısı en sık görülen santral sinir sistemi semptomu iken tat ve koku duyusunda azalma

en sık görülen periferik sinir sistemi semptomu olarak kaydedilmiştir. <%10'dan daha az hastada serebrovasküler olay, ataksi, nöbet, görme bozukluğu bildirilmiştir³⁴. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda konvülsiyonlar, inme ve nadiren akut nekrotizan hemorajik ensefalopati bildirilmiştir³⁸.

2.7.3. COVID-19 ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

ADE-2'nin gastrik, duodenal, ince barsak enterositlerinde ve rektal epitelde bol miktarda eksprese edilmesi sebebiyle COVID-19 gastrointestinal organları da etkileyebilmektedir. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların %20'sinde solunum sisteminde viral RNA negatifleştikten sonra bile dışkı örneklerinde saptanmıştır³⁴.

Dört bin iki yüz kırk üç hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada gastrointestinal yakınması olan hastaların prevalansı %17,6 olarak saptanmıştır. Anoreksi, diyare, mide bulantısı, karın ağrısı ise en sık görülen semptomlardır. %48,1 hastanın dışkı örneğinde virüs tespit edilmiştir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda ise gastrointestinal sistem tutulumu daha sık saptanmıştır³⁹.

COVID-19 ile enfekte hastaların %16,1-53,1'inde görülen yüksek aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri en sık bildirilen karaciğer hasarı belirtileridir³⁶.

COVID-19 ile enfekte olmuş 1099 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada AST yüksekliği %22,2, ALT yüksekliği %21,3, total bilirubin yüksekliği ise %10,5 görülmüş olup ciddi hastalıkta anlamlı olarak daha yüksek oranlarda saptanmıştır. AST yüksekliği ciddi seyirli hastaların %39,4'ünde, diğerlerinin %18,2'sinde; ALT yüksekliği ciddi seyirli hastaların %28,1'inde, diğerlerinin %19,8'inde; total bilirubin yüksekliği ciddi seyirli hastaların %13,3'ünde, diğerlerinin % 9,9'unda izlenmiştir²⁹.

2.7.4. COVID-19 ve Dermatolojik Tutulum

COVID-19 enfeksiyonunda en sık makülopapüler ekzantem görülmüş olup diğer deri bulguları arasında papüloveziküler döküntü (%34,7), ürtiker (%9,7), ağrılı akral kırmızı-mor papüller (%15,3), retiküler lezyonlar (%2,8) ve peteşiler (%1,4) sayılabilir⁴⁰. Şiddetli hastalıkta livedoid ve/veya nekrotik lezyonların sıklığı

arttığı görülmüştür⁴¹. Hastalık şiddeti ile dermatolojik bulgular arasında ise korelasyon saptanmamıştır⁴².

2.7.5. COVID-19 ve Hematopoetik Sistem

Hemoglobin değerinin yetişkin erkeklerde 13,0 g / dl, yetişkin kadınlarda 12,0 g / dl 'nin altı anemi olarak tanımlanmaktadır. COVID-19 hastalarında anemi hipoksemiye arttırarak mortalite ve organ yetmezliğini artırabilmektedir⁴³.

Nötrofiller, periferik kanın en önemli hücre gruplarından olup enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz birçok sebeple yükselebilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu için tanı ve takip sürecinde kullanımı önerilmektedir⁴⁴. Artmış nötrofil sayısı ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir²⁶.

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda lenfopeni sık görülmekte olup virüse karşı bozulmuş immün yanıt sebebiyle olduğu düşünülmektedir²⁷. COVID-19 hastalarında lenfopeni görülme sıklığı %37-75 olarak bildirilmiş olup en sık görülen laboratuvar bulgusudur⁴⁵.

Lökositoz daha az hastada görülmekle beraber bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyonun habercisi olarak yorumlanır. Yapılan bir meta-analizde ciddi hastalığı olanların %11,4'ünde, hafif-orta hastalığı olan hastaların %4,8'inde lökositoz saptanmıştır⁴⁶.

Trombositopeni ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiş olup görülme sıklığı %55,7'ye kadar yükselebilmektedir³⁰. Trombositopeni etyolojisinde endotel ve pulmoner doku zedelenmesi neticesinde oluşan megakaryosit hasarı, virüsün direkt sitopatik etkisi, kemik iliği depresyonu, trombopoetin azalması gibi multifaktöriyel süreçler rol oynamaktadır⁴⁷.

COVID-19 ile ilişkili koagülopati yüksek D-dimer ve fibrinojen düzeyleri ile kendini göstermekte olup başvuru sırasında saptanan yüksek D-dimer düzeyi artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir⁴⁸. Dissemine intravasküler koagülasyon ve trombotik mikroanjiyopati gibi koagülasyon anomalileri ağır enfeksiyonlar ile ilişkili görülebilmektedir. Trombotik komplikasyonlar yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların %30'a yakınında bildirilmiştir^{49,50}.

2.7.6. COVID-19 ve Böbrek Tutulumu

Renin anjiotensin aldosteron sistemi; hipovolemi, hiponatremi veya renal iskemide aktive olup kan basıncı, intraglomerüler basıncın yükselmesini sağlayan önemli bir homeostatik mekanizmadır. Sistemin önemli bir parçası olan ADE-2, anjiotensin II hormonunun anjiotensin (I-VII)'ye hidrolizini hızlandırır. ADE-2 dolaşımda çözünür halde bulunmayıp başta kalp, böbrekler ve akciğer alveol epitelinde eksprese edilmektedir. Böbrekler ADE-2'nin yüksek oranda eksprese edilmesi nedeni ile hastalıktan sıklıkla etkilenmektedir. İnsan ADE-2 gen/protein ürünleri tübüllerde bulunduğu için COVID-19 böbrek tutulumu tübülointerstisyel alanda makrofaj infiltrasyonu ve tübüler hasarla seyretmektedir⁵¹.

Hipertansiyon (HT), COVID-19 ile enfekte olmuş hastalarda en sık görülen komorbid hastalıklardan biridir. Farklı ülkelerden gelen veriler değerlendirildiğinde hastaneye yatan hastaların neredeyse yarısının HT hastası olduğu belirlenmiştir⁵². 1590 hasta dâhil edilerek yapılan bir çalışmada hastaların %16,9'unda HT tespit edilmiş olup ciddi COVID-19 hastalığında bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir⁵³. COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatan 201 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise ARDS gelişen hastalarda komorbidite olarak HT'nun ARDS geliştirmeyen hastalara oranla daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (%27,4 ve %13,7)⁴⁸. 1099 COVID-19 hastası incelenerek yapılan bir çalışmada ciddi olmayan 926 hasta ile ciddi seyirli 173 hastada HT görülme sıklıkları kıyaslanmış; sırasıyla %13,4-23,7 (tüm olgularda %15) olarak raporlamıştır²⁹. ABD'nde yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısıyla hospitalize edilen 5700 hasta değerlendirilmiş ve HT %56,6 ile en yüksek prevalansa sahip komorbidite olarak kaydedilmiştir⁵².

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar genel popülasyon ile kıyaslandığında immün sistemlerinin baskılı olması, ileri yaş, DM, HT gibi eşlik eden komorbid durumları nedeni ile COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlıdır^{54,55}. 1389 hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada ise altta yatan KBH prevalansı ciddi hastalığı olan hastalarda daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (%3,3'e karşılık %0,4)⁵⁶. Çin'de hemodiyaliz merkezinde 1 ay süre ile yapılan çalışmada hemodiyaliz hastalarının %20'sinde, bakım veren personelin %15'inde COVID-19 saptanmıştır⁵⁷. Diyaliz merkezlerinde salgının önleme ve yönetmeye yönelik ayrıntılı kılavuzlar birçok ülkede yayınlanmış olup

ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği ve Sağlık Bakanlığı'nın önerileri mevcuttur^{58,59}.

Böbrek nakli alıcıları almakta oldukları immünsupresif tedaviler ve mevcut komorbiditeleri nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu için yüksek risk altındadır. Enfekte olan immünsüpre hastaların şiddetli hastalık geliştirme riski yüksek olup COVID-19'un mortaliteyi arttıracığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle acil olmayan nakiller ertelenmelidir. Pandemi sürecinde başta böbrek nakli olmak üzere organ nakli oranlarında azalma görülmüştür⁶⁰.

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda nadir de olsa glomerüler hastalıklar görülebilmektedir. En sık *collapsing* fokal segmentel glomerülosklerozis bildirilmektedir. *Collapsing* glomerülopati ilk olarak 1980'li yıllarda İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü ile enfekte hastalarda tanımlanmıştır. Etkilenen hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri ve ABH görülmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda siyah ırk ve apolipoprotein L1 polimorfizminin *collapsing* glomerülopati riskini 30-90 kat kadar arttırdığı kaydedilmiştir. Mevcut COVID-19 pandemisi ile *collapsing* glomerülopati olgularıyeniden ortaya çıkmış olup olgu temelli çalışmalar bildirilmektedir^{61,62,63}. COVID-19 ile enfekte hastalarda antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit, anti-glomerüler bazal membran hastalığı ve IgA nefropatisi olgu temelli çalışmalarda bildirilmiştir^{64,65,66}.

ABH saatler veya günler içerisinde glomeruler filtrasyon hızında azalma, böbreklerin eksresyon yeteneğindeki kayıp ve sekonder olarak üre, kreatinin ve ölçülemeyen diğer azot metabolizması son ürünlerinin vücutta birikmesi olarak tanımlanmaktadır. ABH kendisini kreatinin artışı, idrarda protein, eritrosit, lökosit varlığı ile gösterebilir. ABH pre-renal, renal ve post-renal olmak üzere 3 farklı nedenden kaynaklanabilir.

Tablo 4.ABH Etiyolojisi

Prerenal ABH	Hipovolemi, kardiyak debisi azalması, efektif dolaşım hacmi azalması
Renal ABH	Glomerüler, tübulo-intersitisyel ve vasküler hastalıklar
Postrenal ABH	Mesane çıkış obstrüksiyonu, bilateral pelviüreteral obstrüksiyon

ABH'nı tanımlamak ve hastaları epidemiyolojik olarak sınıflamak için yıllar içerisinde serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkışı değerlendirmesine dayalı çok sayıda uzlaşma oluşturulmuştur. En güncel rehber ise 2012 yılında Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından yayınlanmıştır. KDIGO'ya göre ABH serum kreatinin düzeyinde 48 saatte 0,3mg/dl artış veya serum kreatinin düzeyinde 7 gün içerisinde bilinen veya tahmin edilen bazal değere göre 1,5 kat artış veya son 6 saat içerisinde idrar volumünün <0,5ml/kg/saat olması şeklinde tanımlanmıştır⁶⁷.

Tablo 5.KDIGO rehberine göre ABH evrelemesi ⁷¹

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal kreatinin değerinin 1,5-1,9 katına çıkması veya $\geq 0,3\text{mg/dl}$ artış	6-12 saattir idrar miktarının $<0,5\text{mg/kg/saat}$
2	Bazal kreatinin değerinin 2-2,9 katına çıkması	≥ 12 saattir idrar miktarının $<0,5\text{mg/kg/saat}$ olması
3	Bazal kreatinin değerinin 3 katına çıkması veya serum kreatinin değerinin $>4\text{mg/dl}$ olması veya renal replasman tedavisi (RRT) başlanması	≥ 12 saattir anüri veya 24 saatlik idrar miktarının $<0,3\text{ml/kg/saat}$ olması

SARS ve MERS salgınları esnasında olduğu gibi COVID-19 pandemisinde de ABH görülmekte olup görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir⁶⁸. Yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda ABH sıklığı %0,5-56,9 arasında bildirilmiştir^{29,69}. Çin'in Wuhan kentinde 36'sı yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte olan 138 hasta ile yapılan bir çalışmada ABH sıklığı yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda %8,3, yoğun bakım ünitesinde takip edilmeyen hastalarda ise %2,14 saptanmıştır⁴⁶. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen 58 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise ABH insidansı %29 olarak saptanmıştır⁴⁵. 173'ü ağır hasta olmak üzere 1099 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada hafif hastalıkta ABH %0,1 sıklığında iken ağır hastalıkta %2,9 olarak bildirilmiştir⁷⁰.

ABH yaşlılarda, erkeklerde, vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olanlarda daha sık görülmektedir. KBH, HT, DM, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı gibi komorbiditelerin varlığında ABH gelişme riski artar. ABH hastanede yatan hastalarda sıklıkla erken dönemde ortaya çıkmaktadır^{63,71}.

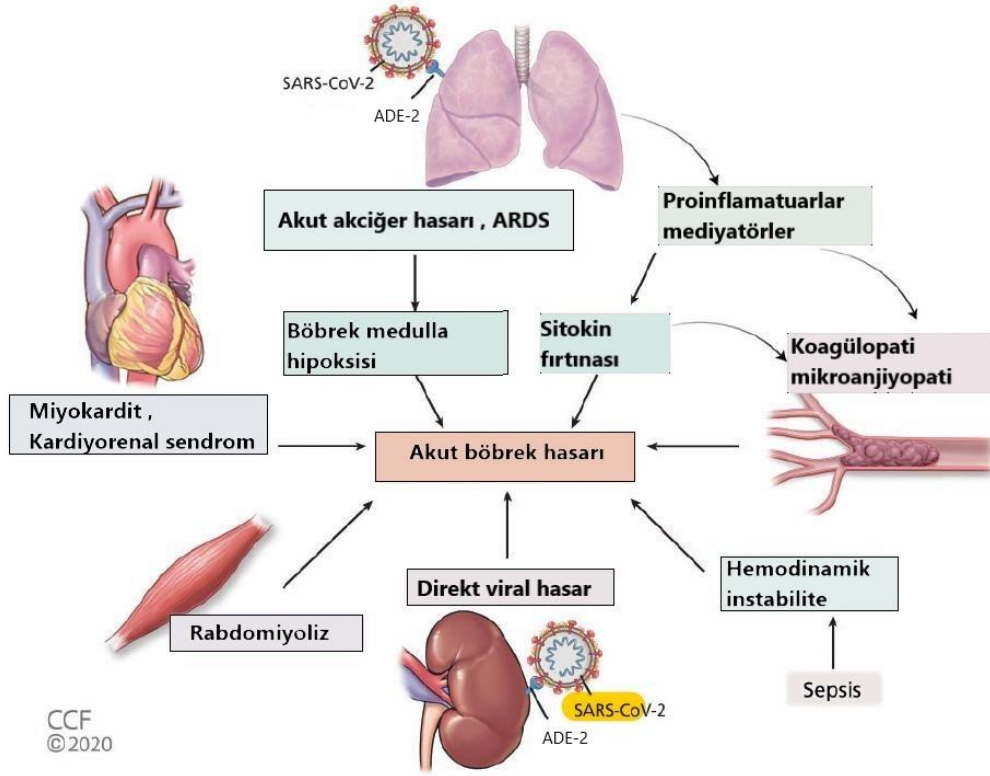
COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 333 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 56,3 olup, %56,4'ü ise erkekti. Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde ise %32,2'sinde HT, %22,9'unda ise DM mevcuttu⁷². Çin'in Wuhan kentinde 701 hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 63'tü, %52,4'ü ise erkekti. En sık görülen komorbiditeler ise HT ve DM'tu⁷⁰. New York'ta 23 hastanenin verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada COVID-19 ile enfekte 5449 hasta değerlendirilmiş olup hastaların ortalama yaşı 64'tü, %60,9'u ise erkekti⁷³.

COVID-19'a sekonder gelişen böbrek hasarı kendini idrar analizinde anormallikler ve tübüler hasar ile gösterir. Kreatinin ve kan üre azotu artar, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalır⁷⁴. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların yaklaşık %40'ında böbrek hasarı ve arkasından proteinüri, hematüri gibi klinik bulgular gözlenmektedir⁷⁵. 59 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %19'unda kreatinin düzeyi yüksek, %27'sinde kan üre azotu değeri yüksek bulunmuştur⁷⁶. 173'ü ağır hastalık olmak üzere toplamda 1099 hastanın dahil edildiği bir çalışmada şiddetli hastalığı olan hastanın %4,3'ünde kreatinin değeri yükselirken hafif hastalığı olan 926 hastanın yalnızca %1'inde kreatinin düzeyi yükselmiştir⁷⁰. 710 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %44'ünde proteinüri ve hematüri;

%15,5'inde artmış kreatinin düzeyi, %14,1 artmış kan üre azotu kaydedilmiştir⁷⁷. COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 333 hastanın dahil edildiği bir çalışmada başvuru esnasında hastaların %4,7'sinde ABH, %65,8 proteinüri, %41,7 hematüri saptanmıştır. Hastanede yatış süresi esnasında şiddetli hastalığı olan %42,9 hastada ABH kaydedilmiştir. İzlem sürecinde proteinürisi olan hastaların %68,5'inde, hematürisi olan hastaların %43,1'inde idrar dipstick testi 6.günde negatifleşmiş olup ABH gelişen hastaların ise %18,2'sinde böbrek fonksiyon tetkikleri tamamen düzelmiştir. ABH'nın iyileşmesini etkileyen en önemli faktör hastalık şiddeti olup, kritik hastalık iyileşme için tek başına negatif faktördür⁷⁸. Proteinüri ve hematürideki artış ise artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir⁷⁷.

COVID-19 ile enfekte olmuş ve yatırılarak takip edilen 5449 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %36,6'sında ABH gelişmiş olup KDIGO'ya göre %46,5'inde evre 1, %22,4'ünde evre 2, %31,1'inde evre 3 ABH gelişmiş olduğu kaydedilmiştir. Hastaların %14,3'ünün ise RRT'ne gereksinimi olmuştur. RRT gereksinimi olan hastaların %96,8'inde mekanik ventilatör gereksinimi doğmuş olup mekanik ventilatör gereksinimi olan hastalarda ABH oranı, olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur⁷³.

COVID-19 hastalarında görülen ABH mekanizması tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. **Hemodinamik dengesizlik, artmış sitokin salınımı, virüsün direkt yarattığı sitotoksiste** gibi multifaktöriyel süreçlerin ABH gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir⁶⁹.



Şekil 3.COVID-19 Hastalarında ABH Gelişimi⁷³

Akut akciğer hasarında artmış intratorasik basınç ile beraber azalmış kardiyak kan akımı, inflamatuvar sitokinler, hipoksemi nedeniyle böbreğin perfüzyonu azalır sonuç olarak ABH gelişir^{79,80}.

Bakteriyel veya viral enfeksiyonlara sekonder sepsiste ABH riski artar. İnterlökin-6 dahil olmak üzere artmış inflamatuvar sitokinler ve uygunsuz bağışıklık yanıtı mikrovasküler disfonksiyona, artmış vasküler permeabiliteye, doku hasarına yol açar. Böbrek mikrosirkülasyonun etkilenmesi ve hipoperfüzyonu neticesinde ABH oluşur^{45,81}.

Kardiyorenal sendrom diğer bir olası ABH sebebidir. Viral miyokardit ve kardiyomiyopatinin neden olduğu sol ventrikül disfonksiyonu renal perfüzyonu bozarak ABH'na yol açar⁷⁹.

ADE-2 böbreklerde en sık proksimal tübül hücrelerinde ve podositlerde eksprese edilir, bu nedenle böbrekler virüsün potansiyel hedefleri arasında sayılabilir. COVID-19 tübül ve podositler üzerindeki direkt sitotoksik etkisi ile proteinüri, hematüri ve ABH'na yol açar. Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden hastaların yapılan otopsilerinde ile böbrek dokuları

incelenmiştir. Işık mikroskopu altında yapılan incelemede proksimal tübül hücrelerinde ATN görülmüştür. Elektron mikroskopu altındaki incelemede koronavirüs benzeri partiküller, proksimal tübül epitelinin sitoplazmasında, podositlerde ve daha az olarak distal tübüllerde saptanmıştır. Glomerüllerin kılcal damarlarında çeşitli derecelerde endotelial hasarlanma kaydedilmiştir⁸².

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların, inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına neden olduğu bilinen bir gerçektir. IL-6, IL-8 ve interferon gama gibi artan inflamatuvar sitokinler vasküler permeabiliteyi artırır, alveolar hasara neden olur. Bu sebeple akut akciğer hasarı olan hastalarda hemodinamik değişiklikler, hipoksi ve inflamatuvar sitokinler nedeniyle ABH riski daha yüksektir⁸¹.

Rabdomiyolize sekonder ABH 2003 yılındaki SARS epidemisinde tanımlanmıştır. COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden hastaların postmortem incelemesinde böbrek tübüllerinde pigmentasyon artışı ve kreatin kinaz artışı gözlenmiş olup rabdomiyolizi desteklemektedir⁶⁹.

Anjiotensin-2 ve artmış inflamatuvar sitokinlerin salınımı koagülasyon bozukluğuna eğilimi artırır⁸³. Koagülasyon kaskadının aktivasyonuna bağlı olarak endotel hücre disfonksiyonu ve mikrosirkülasyonda görülen trombüsler ABH gelişmesinde rol oynamaktadır. 138 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %26'sında D-dimer normalden yüksek saptanmış olup lenfopeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu da eşlik etmiştir⁸⁴. COVID-19 nedeni ile kaybedilmiş olan 21 hastanın postmortem incelemesi yapıldığında 3 hastada hastada glomerüler kılcal damarlarda fibrin trombüsü ile trombotik mikroanjiyopati görülmüştür⁸⁵.

COVID-19 hastalarında ABH'nın patogenezi oldukça karmaşık bir sürecin sonucudur. ABH'nın mortalite ve morbidite üzerine önemli bir etkisi olduğu aşikar olup enfeksiyonu şiddetli seyreden hastalarda da böbrek hasarına yatkınlık artmıştır.⁸⁶.

2.8.COVID-19 Tedavisi

Ülkemizde COVID-19 enfeksiyonunun tedavisi Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilim Kurulu önerileriyle hazırlanıp güncellenen rehber doğrultusu ile yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberine göre hastalık 4 sınıfa ayrılmıştır⁸⁷;

a)Aseptomatik hastalık

b)Komplike olmamış hastalık: Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik gibi yakınmaları mevcut olup solunum sıkıntısı yoktur. Akciğer görüntülemeleri olağandır.

c)Hafif-Orta Pnömoni: Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik gibi yakınmalarının yanında solunum sıkıntısı da mevcuttur. Solunum sayısı<30/dk ve oda havasında satürasyonu >%90'dır.Görüntüleme bulguları hafif-orta pnömoni görülür.

d)Ağır Pnömoni: Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik gibi yakınmalarının yanında solunum sıkıntısı da mevcuttur. Solunum sayısı>30/dk ve oda havasında satürasyonu <%90'dır.Görüntüleme bulgularında bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanır.

Hafif hastalık tablosu ile başvuran hastaların hastanede yatırılarak takibi gerekmebilir. Hastalığın ağır seyretme ve komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar ise yatırılarak tedavi edilmelidir⁸⁷;

- Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum sayısı>24/dk ve oksijen satürasyonu<%93
- Hafif -orta pnömonisi olup alınan kan tetkiklerinde kötü prognostik belirteçler saptanmış hastalar (Lenfosit sayısı<800/ μ , CRP>10mg/L, ferritin>500ng/ml, D-dimer>1000ng/ml)
- Ağır pnömonisi olan hastalar (bilinç değişikliği, solunum sayısı>30/dk ve oda havasında satürasyonu <%90,akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulum)
- Hipotansiyon, taşikardi
- Sepsis, septik şok
- Miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi
- ABH

COVID-19, 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen henüz etkili ve güvenli bir tedavi bulunabilmiş değildir. SARS ve influenzadan elde edilen bilgiler ışığında erken dönemde antiviral tedavi başlanmasının etkili olabileceği düşünülmektedir.

Salgının başlangıcında, hastalığın fatal seyretmesi ve etkili bir tedavinin bulunmaması nedeni ile başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış olup ruhsatlı olduğu endikasyonlarda yaygın ve güvenli bir şekilde kullanılmış; in vitro olarak COVID-19'a etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkinliğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir, ritonavir gibi ilaçlar kullanılmıştır. COVID-19'a karşı tedavi geliştirilirken monoklonal antikor üretimi, viral proteinaz/helikaz ve polimerazın inhibisyonu amaçlanmıştır. Takip eden süreçte randomize kontrollü klinik çalışmaların da yayınlanmasıyla tedavi önerileri güncellenmektedir.

Hidroksiklorokin sıtma, porfiriya kutanea tarda, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve anti-fosfolipid antikor sendromunun tedavisinde uzun yıllardır kullanılan antiviral bir ajandır. Hidroksiklorokin viral replikasyonu farklı mekanizmalar ile baskılamaktadır⁸⁸;

- Virüsün konak hücreye giriş aşamasında aracı moleküllere bağlanması etkiler.
- Asidik pH gerektiren endozom ve lizozomlara bağlanarak bu organellerde pH'ı arttırarak virüsün hücrede replikasyon için gereksinim duyduğu organellerde disfonksiyona yol açar.
- Mononükleer hücrelerden IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ salınımını azalttığı düşünülmektedir.

Hidroksiklorokin gastrointestinal irritabilite, bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, baş ağrısı yapabilir. Tek başına hidroksiklorokin kullanımında QT uzaması seyrek görülmekte olup tedaviye QT uzatan azitromisin, fluorokinolon gibi ilaçlar eklenirse QT uzaması riski artar. Kalpte ciddi elektriksel düzensizlikler, polimorfik ventriküler taşikardi, uzun QT sendromu, ani ölüm riski gözlenebilir⁸⁹. Hidroksiklorokin in vitro etkinliği gösterilse dahi hastaneye yatırılan hastalar ile yapılan geniş, randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilememiş olup ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Haziran 2020'de kullanımı iptal edilmiştir⁹⁰.

Remdesivir RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 hastalarında yeterli etkinlikte olmadığı görülmüştür. Bazı ülkelerde yeterli antiviral temin edilememesi nedeni ile kullanımına devam edilmiştir⁸⁹.

Favipravir, RNA virüslerinin RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral replikasyonu önler⁹¹. İlk olarak Influenza virüsüne karşı geliştirilmiş geniş spektrumlu antiviral bir ajandır⁹². Ebola, Lassa Ateşi ve kuduz tedavilerinde de kullanılmış, etkinliği kanıtlanmıştır⁹³. Karaciğerde metabolize edilip ve böbrekten atılması nedeni ile ağır karaciğer veya böbrek yetmezliğinde kontraendikedir. Favipravir ile ilgili yapılan çalışmaların sonucunda ayaktan hastalarda hastaneye yatışı ve COVID-19'a bağlı ölümleri standart tedavilere nazaran azaltmadığı görülmüştür⁹³. Tedavi süresini kısaltabileceği düşünüldüğünden hasta bazında verilecek kararlar ile kullanımı önerilmektedir⁸⁷.

Azitromisin, geniş spektrumlu makrolid grubundan bir antibiyotiktir. İn-vitro olarak Ebola ve Zika virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonunda bakteriyel koenfeksiyon sıklığı düşük olup bakteriyel pnömoni düşündürülen ek semptom ve bulgular varlığında antibiyotik kullanılması önerilmektedir⁸⁷.

Oseltamivir, Influenza tedavisi için onay almış nöraminidaz inhibitörüdür.

Molnupiravir, COVID-19'un RNA polimerazında mutasyon sıklığını arttırarak viral replikasyonu bozar⁹⁴. Daha önce SARS, MERS ve influenza virüslerine karşı in vitro etkinliği gösterilmiştir⁹⁵. Molnupravir, 12 Şubat 2022'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı rehberi ile kullanıma girmiş olup COVID-19 tanısı PCR testi ile doğrulanmış hastalarda kullanılır. Hafif-orta enfeksiyonu olup ağır hastalığa ilerleme riski olan aşağıda belirtilmiş hastalarda semptomlarının ilk 5 gününde kullanılması önerilmektedir⁸⁷;

- ≥ 65 yaş olan hastalar
- Primer immün yetmezlik hastaları
- Son 1 yıl içerisinde kemoterapi almış solid veya hematolojik maligniteli hastalar
- Solid organ nakli yapılmış hastalar
- Kemik iliği nakli yapılmış hastalar
- Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
- Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir 20 mg prednizolon veya eşdeğeri kortikosteroid kullanmakta olan hastalar

- Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immunsupresif ajan kullanmakta olan hastalar
- Down sendromu olan hastalar
- Karaciğer sirozu olan hastalar
- Orak hücreli anemi hastaları
- Hemodiyaliz hastaları
- Uç organ hasarı gelişmiş DM'lu hastalar
- Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar
- İnme geçirmiş hastalar
- Multipl Skleroz, motor nöron hastalıkları, Myastenia Gravis, Huntington Hastalığı, Alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar
- Morbid obez hastalar
- Evre 3 ve Evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlar, amfizem

COVID-19 enfeksiyonunun seyrinde gelişen inflamatuvar yanıtın hastalıkla ilişkili olumsuz sonuçlar doğurduğu görülmüş, anti-inflamatuvar tedavilerin sağkalımı arttırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı anlaşılmıştır. COVID-19 enfeksiyonuna sekonder artmış inflamatuvar yanıt gelişen hastalarda makrofaj aktivasyon sendromu ya da sitokin fırtınası gelişebilmektedir. Enfeksiyonun seyri esnasında sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın makrofaj aktivasyon tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir. Bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir^{87,96}.

Kortikosteroidler inflamatuvar yanıtı baskılar, akut akciğer hasarı ve ARDS gelişimini önler. Solunum desteğine ihtiyacı olan hastalarda sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen desteğine ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon veya eşdeğerlerinin kullanımı 10 güne kadar uzatılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı alınamayan hastalarda, hastaya ait risk faktörleri de göz önünde bulundurularak yüksek dozda kortikosteroid (≥ 250 mg/gün metil prednizolon) verilebilir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisinin süresi olguya göre yapılacak değerlendirmeler ile uzatılabilir. En az 3 gün süreyle

kullanılan kortikosteroid tedavisine rağmen inflamasyon bulguları devam eden ya da çok hızlı ilerleyen ciddi makrofaj aktivasyon sendromu tablolarında anti-sitokin ilaçların kullanılması düşünülmelidir. Bu amaçla IL-6 reseptör antagonisti Tosilizumab ve IL-1 inhibitörü Anakinra kullanılabilir⁸⁷.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Etik Kurul İzni ve Diğer İzinlerin Alınması

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.05.2022 tarih ve 70904504 sayılı kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınarak gerçekleştirildi.

3.2.Hasta Seçimi

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pandemi Kliniği'nde 1 Mart 2020 ve 1 Mart 2022 tarihlerinde takip edilen 626 hasta dâhil edildi.

Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servise başvuran ve hastaneye yatırılmış, alınan COVID-19 RT-PCR pozitif olarak sonuçlanmış hastalarda en az 48 saatlik yatışında KDIGO evrelemesine göre ABH gelişmiş olgular

Dışlama kriterleri;

- R almakta olan hastalar
- Yeterli veriye ulaşılamamış hastalar

3.3.Araştırma Türü

Tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır.

3.4.Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvurusu ertesinde Pandemi Kliniği'nde 01.03.2020-01.03.2022 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu ile takip ve tedavi edilen 626 hastanın hastane kayıtları tarandı.

Demografik özellikler olarak yaş, cinsiyet hastane veri tabanından öğrenildi. Hastaların sistemik hastalıkları (HT, DM, KBH, kronik karaciğer hastalığı, malignite, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, astım ve KOAH) ve kullanmakta olduğu ilaçlar ile acil servise başvuru esnasındaki ateş, kan basıncı, nabız, saturasyon, solunum sayısı değerleri kaydedildi.

Araştırma hastalarının acil servise başvurusu esnasındaki yakınmaları kaydedildi;

- Ateş
- Halsizlik, yorgunluk
- Nefes darlığı
- Öksürük
- Balgam
- İştahsızlık
- Miyalji
- Baş ağrısı
- Boğaz ağrısı
- Burun akıntısı
- Karın ağrısı
- İshal
- Tat-koku alamama

Araştırma hastalarının başvuru anındaki laboratuvar değerleri kayıt altına alındı;

- Hemoglobin
- Lökosit
- Lenfosit
- Trombosit
- CRP
- ALT
- AST
- Ferritin
- D-dimer

- Sodyum
- Potasyum
- Albümin

Araştırma hastalarının başvuru anında, 48.saatte, 1.haftada ve taburculuktaki kreatinin/GFH değerleri kayıt altına alındı. Çalışmamızda ABH tanısı KDIGO 2012 kılavuzu esas alınarak serum kreatinin değerine göre yapıldı.

Araştırma hastalarının acil servis başvurusunda toraks BT'nde COVID-19 pnömonisi lehine bulgu olup olmadığı hastane veri tabanından öğrenildi.

COVID-19 enfeksiyonu için verilen tedaviler (hidroksiklorokin, oseltamivir, azitromisin, favipravir, tosilizumab, anakinra, glukokortikoid, remdesivir, plazmaferez) kaydedildi.

Araştırma hastalarının hastaneye başvuru günü, servis yatış süresi, YBÜ gereksinimi, YBÜ gereksinimi olan hastaların tedavi süresi, yüksek akımlı nazal oksijen, non-invaziv mekanik ventilatör ve ileri hava yolu desteği gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

Hastaların exitus olup olmadıkları kayıt altına alındı.

3.5.İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 26 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, normal dağılıma uyan veriler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ise Bağımsız Örnekler-t testi kullanılmıştır. Böbrek fonksiyon testleri ile ilgili değişkenlerinin zamanla olan değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Wilcoxon testi ile test edilmiştir. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Hastane içi sağkalım süresi ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin

değerlendirmesi: Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Değişkenler arasında sağ kalım hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı log-rank testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Log-rank testler sonucu anlamlı çıkan parametreler ($p<0,05$) Multivariate Cox regresyon analizi modeline dâhil edilerek mortalite riski açısından incelenmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Pandemi Servisinde COVID-19 nedeniyle yatarak takip edilen 18-98 yaş arası 381'i erkek (%60,9) toplam 626 hasta dâhil edilmiştir. Bulgular bölümü, tanımlayıcı istatistikler, ABH gelişimi ve sağkalımın değerlendirildiği 3 bölümden oluşmaktadır.

4.1.Tanımlayıcı İstatistikler

Bu çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması $60,9\pm15,6$ yıldır. Hastaların ~~bazı~~ demografik ve komorbiditelerine ait özellikler Tablo 6'da sunulmuştur. Hastaların %7'si ($n=44$) renal transplantasyon geçirmiştir. Yüzde 13,8'nin ($n=86$) KBH öyküsü mevcuttur. KBH hastalarının %10,2'si ($n=64$) Evre 3, %2,6'sı ($n=16$) Evre 4, %1'i ($n=6$) ise Evre 5 KBH saptanmıştır. Hastaların diğer komorbiditeleri değerlendirildiğinde en sık HT (%42,2), DM (%35,9), kardiyovasküler hastalıkların (%23,3) olduğu görülmüştür.

Tablo 6.Hastaların Bazı Demografik, Renal ve Eşlik Eden Kronik Hastalıklarına Ait Özellikler

Parametreler (N=626)	
Yaş, yıl Ortalama±ss Ortanca (min-maks)	60,9±15,6 62 (18-98)
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	381 (60,9) 245 (39,1)
Renal transplantasyon, n (%) Yok Var	582 (93) 44 (7)
KBH, n (%) Yok KBH Evre 3 KBH Evre 4 KBH Evre 5	540 (86,2) 64 (10,2) 16 (2,6) 6 (1)
KBH Evre 3, n (%) Yok Var	561 (89,6) 64 (10,2)
KBH Evre 4, n (%) Yok Var	610 (97,4) 16 (2,6)
KBH Evre 5, n (%) Yok Var	620 (99) 6 (1)
HT varlığı, n (%) Yok Var	362 (57,8) 264 (42,2)
DM varlığı, n (%) Yok Var	401 (64,1) 225 (35,9)
Kardiyovasküler hastalık, n (%) Yok Var	480 (76,7) 146 (23,3)
Astım/KOAH varlığı, n (%) Yok Var	566 (90,4) 60 (9,6)
Serebrovasküler Hastalık, n (%) Yok Var	600 (95,8) 26 (4,2)
Malignite, n (%) Yok Var	539 (86,1) 87 (13,9)
Karaciğer transplantasyonu n (%) Yok Var	622 (99,4) 4 (0,6)
Kronik karaciğer hastalığı, n (%) Yok Var	619 (98,9) 7 (1,1)

Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar incelendiğinde en fazla ADE İnhibitörleri/Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB) (%29,9) kullanıldığı görülmüştür. Hastaların kullanmakta olduğu diğer ilaçlar incelendiğinde

%26,4'ünün kalsiyum kanal blökeri, %21,9'unun oral antidiyabetik ajanlar, %19,2'sinin antikoagülan kullanmakta olduğu görülmüş diğer olup ilaçların dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7.Hastaların Kullandığı İlaçların Dağılımı

Parametreler (N=626)	n (%)
ADE inhibitörleri/ ARB	187 (29,9)
Kalsiyum Kanal Blokerleri	165 (26,4)
Mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA)	15 (2,4)
Beta Bloker	104 (16,6)
Antiagregan	80 (12,8)
Antikoagülan	120 (19,2)
İmmüsupresif ilaçlar	108 (17,3)
Oral Antidiyabetikler	137 (21,9)
İnsülin	79 (12,6)

Hastaların COVID-19'a bağlı bildirdikleri semptomların dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur. Hastalar en sık dispne (%55,3), öksürük (53,8) ve ateş (38,3) yakınması ile başvurmuş olup en az burun akıntısı (%1,9) görülmüştür.

Tablo 8.Hastaların COVID-19’a Bağlı Bildirdikleri Semptom Dağılımı

Parametreler (N=626)	n (%)
Aseptomatik	34 (5,4)
Dispne	346 (55,3)
Öksürük	337 (53,8)
Ateş	240 (38,3)
Balgam	167 (26,7)
Halsizlik	159 (25,4)
Miyalji	159 (25,4)
Baş Ağrısı	119 (19)
Boğaz Ağrısı	89 (14,2)
İshal	86 (13,7)
Tat Koku Alamama	63 (10,1)
İştahsızlık	61 (9,7)
Karın Ağrısı	46 (7,3)
Burun Akıntısı	12 (1,9)

Hastaların başvuru anında kayıt altına alınan vital bulguları Tablo 9’da sunulmuştur. Ölçülen ortalama ateş 36,8 °C (36-40), ortalama nabız 93 atım/dakikadır (45-160). Ortalama sistolik kan basıncı 125,2 ±22,5 mmHg, diastolik kan basıncı ise 73,2±12,9 mmHg saptanmıştır. Tespit edilen ortalama satürasyon %95 (60-100) olup hastaların %10,2’sinin satürasyonu <%88’dır. Hastaların ortalama solunum sayısı 20/dakika (14-45) olup hastaların %47,4’ünün solunum sayısı >20/dakikadır.

Tablo 9. Hastaların Vital Bulgularının Değerlendirilmesi

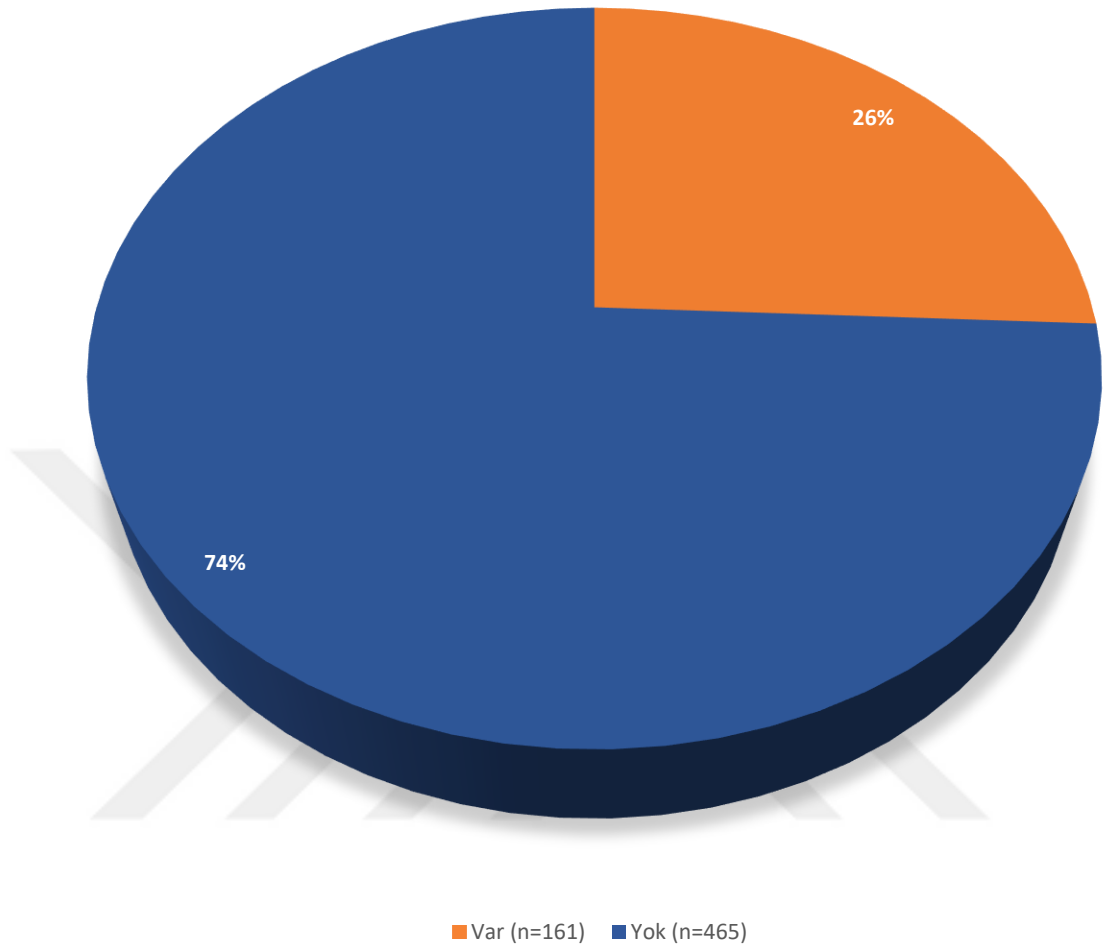
Parametreler (N=626)	
Ateş, °C	
Ortalama±ss	36,9±0,89
Ortanca (minimum-maksimum)	36,8 (36-40)
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	
Ortalama±ss	125,2±22,5
Ortanca (minimum-maksimum)	120 (70-240)
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	
Ortalama±ss	73,2±12,9
Ortanca (minimum-maksimum)	72 (38-112)
Nabız, atım/dakika	
Ortalama±ss	72,5±18
Ortanca (minimum-maksimum)	93 (45-160)
Oksijen Satürasyonu, %	
Ortalama±ss	93,6±4,9
Ortanca (minimum-maksimum)	95 (60-100)
Oksijen Satürasyonu, n (%)	
≥ %94	400 (63,9)
% 94-88	162 (25,9)
< % 88	64 (10,2)
Dakikada Solunum Sayısı, dakika	
Ortalama±ss	22,9±4,8
Ortanca (minimum-maksimum)	20 (14-45)
Takipne, n (%)	
≤ 20 solunum/dakika	329 (52,6)
>20 solunum/dakika	287 (47,4)

Takip edilen hastaların laboratuvar bulguları Tablo 10’da sunulmuştur. Ortalama Hemoglobin düzeyi 12,3 ± 2,1 mg/dl olarak ölçülmüştür. Ortalama Albümin değeri ise ortalama 3,6±0,5 g/L’dir. Ortanca CRP düzeyi 7 mg/dl (0-60), D-dimer değeri ise 0,8 ng/L’dir (0-43) .

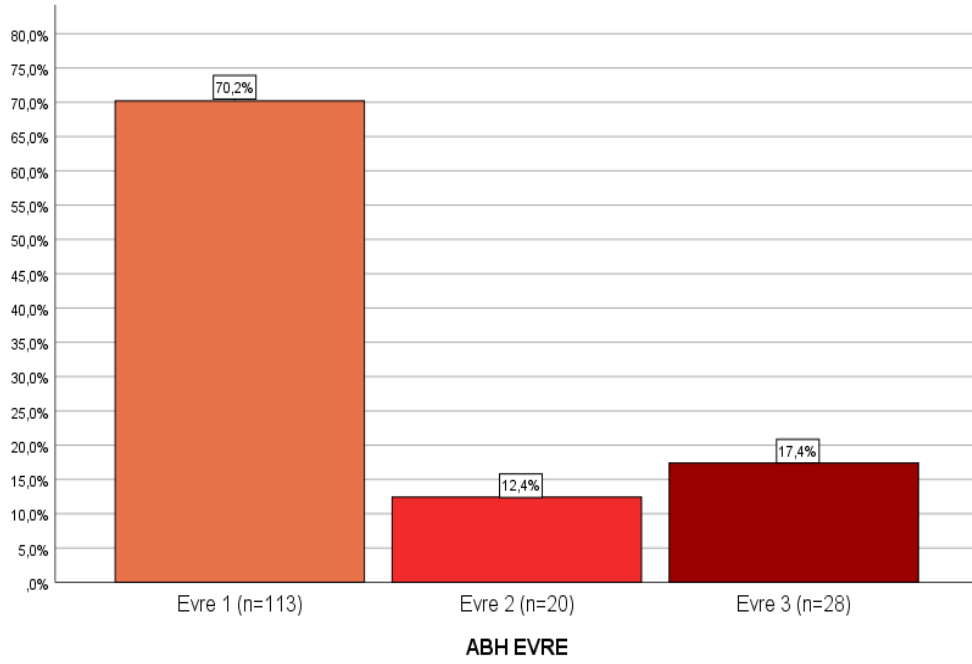
Tablo 10.Hastaların Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

Parametreler (N=626)	
Hgb, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	12,3±2,1 12,6 (5,6-17,2)
Lökosit, mm³ Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	7527,7±4554,1 6500 (330-43580)
Lenfosit, mm³ Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	1204,8±1323,6 1000 (0-29890)
Trombosit, mm³ Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	213768,4±98276,9 198500 (2000-682000)
Sodyum, mEq/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	136,1±4,4 136 (114-160)
Potasyum, mEq/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	4,2±0,6 4,2 (2,2-6,1)
ALT, U/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	33,4±37,6 23 (2-412)
AST, U/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	43,2±47,4 32,5 (6-722)
D-dimer, ng/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	2,1±4,5 0,8 (0-43)
Albümin, g/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	3,6±0,5 3,6 (1,9-4,8)
Ferritin, µg/L Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	630,2±1249,9 312,5 (0-16503)
CRP, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	9±7,5 7 (0-60)

ABH Gelişimi



Şekil 4.COVID-19 ilişkili ABH gelişimi

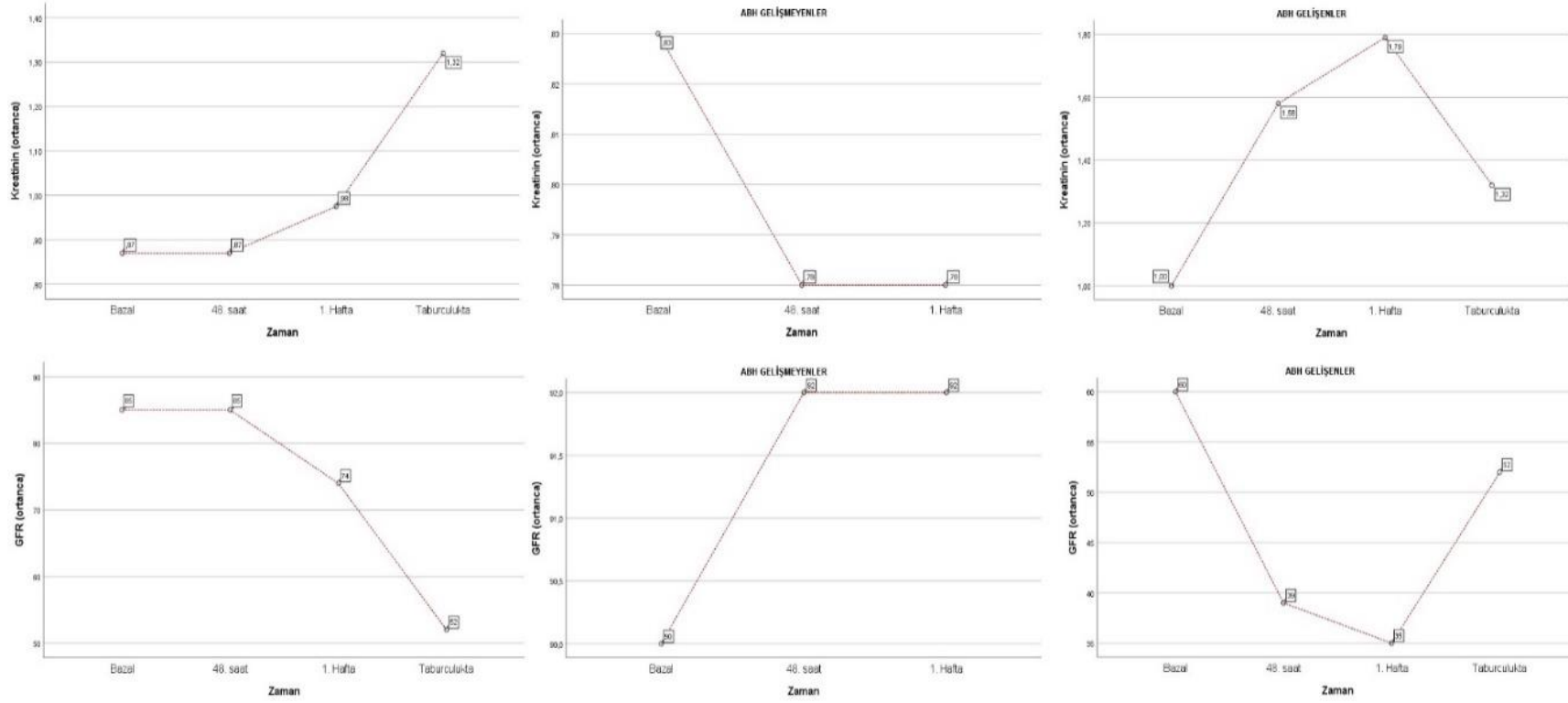


Şekil 5.ABH Gelişen Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların %26'sında (n=161) ABH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %70,2'sinde (n=113) Evre 1, %12,4'ünde (n=20) Evre 2, %17,4'ünde (n=28) Evre 3 ABH gelişmiştir. (Şekil 4, Şekil 5)

Tablo 11.Hastaların Böbrek Fonksiyon Tetkiklerine Ait Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	Bazal	48. saat	1. hafta	Taburculukta
Toplam, n=626	n=626	n=626	n=354	n=65
Kreatinin, mg/dl				
Ortalama±ss	1±0,54	1,09±0,66	1,34±0,98	1,56±0,82
Ortanca (min-maks)	0,87 (0,25-5,6)	0,87 (0,11-5,5)	0,98 (0,12-6,9)	1,32 (0,62-4,6)
GFH, mL/dk				
Ortalama±ss	80,1±27	77,7±31,5	69,2±35	52,9±23,1
Ortanca (min-maks)	85 (11-150)	85 (10-195)	74 (6-189)	52 (10-112)
ABH gelişen (n=161)	n=161	n=161	n=137	n=65
Kreatinin, mg/dl				
Ortalama±ss	1,24±0,55	1,69±0,69	2,08±1,09	1,56±0,82
Ortanca (min-maks)	1 (0,42-3,5)	1,58 (0,51-3,91)	1,79 (0,47-6,9)	1,32 (0,62-4,6)
GFH, mL/dk				
Ortalama±ss	61,6±24,6	44,6±22,5	37,3±19,7	52,9±23,1
Ortanca (min-maks)	60 (14-113)	39 (11-131)	35 (6-106)	52 (10-112)
ABH gelişmeyen (n=465)	n=465	n=465	n=217	-
Kreatinin, mg/dl				
Ortalama±ss	0,92±0,51	0,88±0,51	0,87±0,49	-
Ortanca (min-maks)	0,83 (0,25-5,6)	0,78 (0,11-5,5)	0,78 (0,12-3,7)	-
GFH, mL/dk				
Ortalama±ss	86,5±24,8	89,2±25,6	89,4±26,6	-
Ortanca (min-maks)	90 (11-150)	92 (10-195)	92 (17-189)	-



Şekil 6.Hastaların böbrek fonksiyon tetkiklerine ait ortalama değerlerinin takip sonuçları

Tablo 12’de ABH gelişen hastaların yatışından taburculuğa kadar böbrek fonksiyon değerlerinin takip sonuçlarına ait karşılaştırma analizlerinin sonuçları sunulmuştur. ABH gelişen hastaların bazal kreatinin ortanca değeri 1,2 (0,5-3,5) iken 48. saatte bu değerin 1,75 (0,51-3,91) mg/dl’ye yükseldiği gözlenmiştir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). 1 haftada ortanca kreatinin değeri 1,5 (0,47-5,58) mg/dl’ye gerilemiştir ve 48.saat değerine göre bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,079$) ve bazal kreatinin değerine göre de bu değer hala yüksek seyretmektedir ($p<0,001$). Taburculukta kreatinin düzeyinin 48. Saat ve 1. hafta düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$) fakat bazal kreatinin değerine göre de bu değer [1,32 (0,62-4,6)] hala yüksek seyretmektedir ($p<0,001$).

ABH gelişen hastaların bazal GFH ortanca değeri 56 ml/dk (14-112) iken 48.saatte bu değerin 36 (11-131) ml/dk’ya gerilediği gözlenmiştir ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). 1.haftada ortanca GFH değeri 43 (9-106) ml/dk’ya yükselmiştir ve 48.saat GFH değerine göre bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,013$) fakat bazal GFH değerine göre de bu değer hala düşük seyretmektedir ($p<0,001$). Taburculukta GFH düzeyinin 48. Saat ve 1. hafta düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 12.ABH Hastalarının Böbrek Fonksiyonlarına ait Laboratuvar Sonuçları

Parametreler, n=65	Bazal	48. saat	1. hafta	Taburculukta
Kreatinin, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum) P değeri*	1,35±0,59 1,2 (0,5-3,5)	1,88±0,69 1,75 (0,51- 3,91) Bazal vs 48 saat p<0,001	1,77±0,92 1,5 (0,47- 5,58) Bazal vs 1. hafta p<0,001 48 saat vs. 1. hafta AD	1,56±0,82 1,32 (0,62-4,6) Bazal vs Taburculuk p<0,001 48 saat vs. Taburculuk p<0,001 1. hafta vs. Taburculuk p=0,001
GFH, ml/dk Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum) P değeri*	58,7±2724,7 56 (14-112)	39,22±19,1 36 (11-131) Bazal vs 48 saat p<0,001	45,5±21,7 43 (9-106) Bazal vs 1. hafta p<0,001 48 saat vs. 1. hafta p=0,013	52,9±23,1 52 (10-112) Bazal vs Taburculuk P=0,001 48 saat vs. Taburculuk p<0,001 1. hafta vs. Taburculuk p<0,001
*: Wilcoxon Testi, AD:Anlamlı değil				

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %66,5'inin BT'sinde viral pnömoni bulgusu saptanmıştır. 626 hastanın %19,6'sında exitus gerçekleşmiştir. Hastaların ortanca hastanede takip edilme süresi 8 (2-91) gün, serviste yatış süresi de ortanca 6 (1-91) gündür. 626 hastanın %24,8'inin takip sürecinde yoğun bakım gereksinimi doğmuş olup ortanca yatış süresi 6 (1-45) gündür. YBÜ takibi esnasında hastaların %19,4'ünün rezervuarlı maske gereksinimi, %9'unun HFNO gereksinimi, %39,4'ünün non-invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, %59,4'ünün

entübasyon gereksinimi olmuştur. YBÜ’nde takip edilen hastaların %63,2’sinin vazopressör gereksinimi doğmuştur (Tablo 13).

Tablo 13.Hastaların Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Parametreler (N=626)	
BT’de Viral Pnömoni Bulgusu, n (%)	
Var	416 (66,5)
Yok	210 (33,5)
Exitus, n (%)	
Var	123 (19,6)
Yok	503 (80,4)
Toplam Hastanede Takip Süresi, gün	
Ortalama±ss	10,1±7,6
Ortanca (minimum-maksimum)	8 (2-91)
Servis Yatış Süresi, gün	
Ortalama±ss	7,9±6,2
Ortanca (minimum-maksimum)	6 (1-91)
YBÜ yatışı, n (%)	
Var	155 (24,8)
Yok	471 (75,2)
YBÜ Yatış Süresi, gün	
Ortalama±ss	8,6±7,9
Ortanca (minimum-maksimum)	6 (1-45)
YBÜ Takibinde Rezervuarlı Maske Kullanımı (n=155), n (%)	
Var	30 (19,4)
Yok	125 (80,6)
YBÜ Takibinde HFNO İhtiyacı (n=155), n (%)	
Var	14 (9)
Yok	141 (91)
YBÜ Takibinde NIMV İhtiyacı (n=155), n (%)	
Var	61 (39,4)
Yok	94 (60,6)
YBÜ Takibinde Entübasyon (n=155), n (%)	
Var	92 (59,4)
Yok	63 (40,6)
YBÜ Takibinde Vazopressör İhtiyacı (n=155), n (%)	
Var	98 (63,2)
Yok	57 (36,8)

Çalışmaya dahil edilen hastalara COVID-19 tedavisi için verilen medikasyonlar Tablo 14’te sunulmuştur. Hastaların %83,2’si Favipravir kullandığı görülmüştür.

Tablo 14.Hastaların COVID-19 Tedavi Özellikleri

Parametreler	Toplam N=626
Hidroksiklorokin, n (%)	
Kullanmadı	595 (95)
Kullandı	31 (5)
Oseltamivir, n (%)	
Kullanmadı	624 (99,7)
Kullandı	2 (0,3)
Favipravir, n (%)	
Kullanmadı	105 (16,8)
Kullandı	521 (83,2)
Azitromisin, n (%)	
Kullanmadı	623 (99,5)
Kullandı	3 (0,5)
Tocilizumab, n (%)	
Kullanmadı	621 (99,2)
Kullandı	5 (0,8)
Glukokortikoid, n (%)	
Kullanmadı	620 (99)
Kullandı	6 (1)
Anakinra, n (%)	
Kullanmadı	626 (100)
Kullandı	-
Aferez, n (%)	
Kullanmadı	626 (100)
Kullandı	-
Remdispavir, n (%)	
Kullanmadı	624 (99,7)
Kullandı	2 (0,3)

4.2.ABH Gelişimine Göre Hastaların Değerlendirilmesi

Her iki grupta yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmış olup ($p<0,001$) ABH gelişenlerin ortalama yaşı 71 (18-96) iken gelişmeyenlerin 60 (18-98) yıl olduğu bulunmuştur. ABH gelişmeyen grubun %59,8'i erkek, %40,2'si kadın, gelişenlerin ise %64'ü erkek, %36'sı kadındır. ABH gelişme durumuna göre cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,348$) (Tablo 15).

Tablo 15.ABH Durumuna Göre Bazı Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması*

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Yaş, yıl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	58,5±14,9 60 (18-98)	67,9±15,6 71 (18-96)	<0,001
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	278 (59,8) 187 (40,2)	103 (64) 58 (36)	AD
*: Mann-Whitney U testi **: Ki-kare testi, AD:Anlamlı değil			

ABH gelişen hastaların %13,7'sinde ABH gelişmeyen hastaların %4,7'sinde geçirilmiş renal transplantasyon öyküsü mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ABH gelişen hastaların %18'inde ABH gelişmeyen hastaların %7,7'sinde Evre 3 KBH mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ABH gelişen hastaların %5'inde ABH gelişmeyen hastaların %1,7'sinde Evre 4 KBH mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,038$). ABH gelişen hastaların %55,3'ünde ABH gelişmeyen hastaların %37,6'sında HT mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ABH gelişen hastaların %43,5'inde ABH gelişmeyen hastaların %33,3'ünde DM mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,021$). ABH gelişen hastaların %34,8'inde ABH gelişmeyen hastaların %19,4'ünde kardiyovasküler hastalık mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ABH gelişen hastaların %7,5'inde ABH gelişmeyen hastaların %3'ünde serebrovasküler hastalık mevcut olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($<0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16.ABH Durumuna Göre Hastaların Kronik Hastalıklarına Ait Özelliklerinin Karşılaştırılması *

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Renal transplant, n (%) Yok Var	443 (95,3) 22 (4,7)	139 (86,3) 22 (13,7)	<0,001
KBH Evre 3, n (%) Yok Var	429 (92,3) 36 (7,7)	132 (82) 29 (18)	<0,001
KBH Evre 4, n (%) Yok Var	457 (98,3) 8 (1,7)	153 (95) 8 (5)	0,038
KBH Evre 5, n (%) Yok Var	460 (98,9) 5 (1,1)	160 (99,4) 1 (0,6)	AD
HT varlığı, n (%) Yok Var	290 (62,4) 175 (37,6)	72 (44,7) 89 (55,3)	<0,001
DM varlığı, n (%) Yok Var	310 (66,7) 155 (33,3)	91 (56,5) 70 (43,5)	0,021
Kardiyovasküler hastalık, n (%) Yok Var	375 (80,6) 90 (19,4)	105 (65,2) 56 (34,8)	<0,001
Astım/KOAH varlığı, n (%) Yok Var	426 (91,6) 39 (8,4)	140 (87) 21 (13)	AD
Serebrovasküler hastalık, n (%) Yok Var	451 (97) 14 (3)	149 (92,5) 12 (7,5)	0,027
Malignite, n (%) Yok Var	405 (87,1) 60 (12,9)	134 (83,2) 27 (16,8)	AD
Karaciğer transplant, n (%) Yok Var	464 (99,8) 1 (0,2)	158 (98,1) 3 (1,9)	AD
Kronik karaciğer hastalığı, n (%) Yok Var	462 (99,4) 3 (0,6)	157 (97,5) 4 (2,5)	AD
*: Ki-kate testi, AD: Anlamlı değil			

ABH gelişen hastaların %36'sı ABH gelişmeyen hastaların %23'ü kalsiyum kanal blökeri kullanmakta olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). ABH gelişen hastaların %6,2'si ABH gelişmeyen hastaların %1,1'i MRA kullanmakta olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). ABH gelişen hastaların %23,6'sı ABH gelişmeyen hastaların %14,2'si beta blöker kullanmakta olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). ABH gelişen hastaların %31,1'i ABH gelişmeyen hastaların %16,5'i antiagregan kullanmakta olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ABH gelişen hastaların %24,2'si ABH gelişmeyen hastaların %14,8'i immunsupresif tedavi almakta olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). (Tablo 17)

Tablo 17.ABH Durumuna Göre Hastaların Kullandığı İlaçların Dağılımının Karşılaştırılması*

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
ADE inhibitörleri / ARB, n (%)			AD
Yok	334 (71,8)	105 (65,2)	
Var	131 (28,2)	56 (34,8)	
Kalsiyum Kanal Blokerleri, n (%)			0,001
Yok	358 (77)	103 (64)	
Var	107 (23)	58 (36)	
MRA, n (%)			0,001
Yok	460 (98,9)	151 (93,8)	
Var	5 (1,1)	10 (6,2)	
Beta Bloker, n (%)			0,006
Yok	399 (85,8)	123 (76,4)	
Var	66 (14,2)	38 (23,6)	
Antiagregan, n (%)			<0,001
Yok	435 (93,5)	111 (68,9)	
Var	30 (6,5)	50 (31,1)	
Antikoagülan, n (%)			AD
Yok	370 (79,6)	136 (84,5)	
Var	95 (20,4)	25 (15,5)	
İmmüsupresif ilaçlar, n (%)			0,007
Yok	396 (85,2)	122 (75,8)	
Var	69 (14,8)	39 (24,2)	
Oral Antidiyabetikler, n (%)			AD
Yok	361 (77,6)	128 (79,5)	
Var	104 (22,4)	33 (20,5)	
İnsülin, n (%)			0,008
Yok	416 (89,5)	131 (81,4)	
Var	49 (10,5)	30 (18,6)	
*: Ki-kate testi, AD:Anlamli değil			

ABH gelişen ve gelişmeyen iki grubun bildirdiği yakınmalar karşılaştırıldığında dispne, öksürük, ateş, balgam, halsizlik, ishal, tat koku alamama ve burun akıntısı yakınmaları benzer sıklıkta görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı da gözlemlenmiştir(Tablo 18).

Tablo 18.ABH Durumuna Göre Hastaların COVID-19’a Bağlı Bildirdikleri Semptom Dağılımının Karşılaştırılması*

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Aseptomatik, n (%) Yok Var	444 (95,5) 21 (4,5)	148 (91,9) 13 (8,1)	AD
Dispne, n (%) Yok Var	215 (46,2) 250 (53,8)	65 (40,4) 96 (59,6)	AD
Öksürük, n (%) Yok Var	211 (45,4) 254 (54,6)	78 (48,4) 83 (51,6)	AD
Ateş, n (%) Yok Var	286 (61,5) 179 (38,5)	100 (62,1) 61 (37,9)	AD
Balgam, n (%) Yok Var	344 (74) 121 (26)	115 (71,4) 46 (28,6)	AD
Halsizlik, n (%) Yok Var	350 (75,3) 115 (24,7)	117 (72,7) 44 (27,3)	AD
Miyalji, n (%) Yok Var	333 (71,6) 132 (28,4)	134 (83,2) 27 (16,8)	0,004
Baş Ağrısı, n (%) Yok Var	361 (77,6) 104 (22,4)	146 (90,7) 15 (9,3)	<0,001
Boğaz Ağrısı, n (%) Yok Var	389 (83,7) 76 (16,3)	148 (91,9) 13 (8,1)	0,014
İshal, n (%) Yok Var	405 (87,1) 60 (12,9)	135 (83,9) 26 (16,1)	AD
Tat Koku Alamama, n (%) Yok Var	414 (89) 51 (11)	149 (92,5) 12 (7,5)	AD
İştahsızlık, n (%) Yok Var	412 (88,6) 53 (11,4)	153 (95) 8 (5)	0,027
Karın Ağrısı, n (%) Yok Var	439 (94,4) 26 (5,6)	141 (87,6) 20 (12,4)	0,007
Burun Akıntısı, n (%) Yok Var	456 (98,1) 9 (1,9)	158 (98,1) 3 (1,9)	AD
*: Ki-kate testi, AD:Anlamli değil			

ABH gelişen ve gelişmeyen her iki grup karşılaştırıldığında ateş, sistolik kan basıncı ve nabız açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlenmiştir (sırasıyla $p=0,132$, $p=0,419$ ve $p=0,963$) (Tablo 19). ABH gelişenlerde ortalama diyastolik kan basıncı $71,2 \pm 14,3$ mmHg, gelişmeyenlerde ise $73,9 \pm 12,3$ mmHg saptanmış olup iki grup arasındaki bu diyastolik kan basıncı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,034$). ABH gelişen hastalarda ABH gelişmeyen hastalara göre oksijen saturasyonu daha düşük ve dakikada soluk sayısı daha fazla saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,002$). ABH gelişen hastaların %13,7'sinde oksijen saturasyonu $< \% 88$, %34,2'sinde ise % 94-88 arasında iken ABH gelişmeyenlerin ise %9'unda $< \% 88$, %23'ünde ise % 94-88 arasındadır ($p=0,002$). ABH gelişen hastaların %56,5'i ABH gelişmeyen hastaların ise %44,3'ü takipneiktir ($p=0,007$) (Tablo 19).

Tablo 19.ABH Durumuna Göre Hastaların Vital Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Ateş, °C			AD
Ortalama±ss	36,9±0,8	37,1±0,9	
Ortanca (minimum-maksimum)	36,8 (36-40)	36,9 (36-40)	
Sistolik Kan Basıncı, mmHg			AD
Ortalama±ss	124,7±21,6	126,5 (25,2)	
Ortanca (minimum-maksimum)	120 (70-240)	121 (75-200)	
Diyastolik Kan Basıncı, mmHg			0,034**
Ortalama±ss	73,9±12,3	71,2±14,3	
Ortanca (minimum-maksimum)	72 (40-112)	70 (38-108)	
Nabız, atım/dakika			AD
Ortalama±ss	92,6±17,5	92,3±19,6	
Ortanca (minimum-maksimum)	93 (50-150)	94 (45-160)	
Oksijen Saturasyonu, %			0,002*
Ortalama±ss	93,9±4,4	92,4±5,7	
Ortanca (minimum-maksimum)	95 (60-100)	94 (68-100)	
Oksijen Saturasyonu, n (%)			0,002***
≥ %94	316 (68)	84 (52,2)	
% 94-88	107 (23)	55 (34,2)	
< % 88	42 (9)	22 (13,7)	
Dakikada Solunum Sayısı, dakika			0,002*
Ortalama±ss	22,6±4,7	23,8±5,1	
Ortanca (minimum-maksimum)	20 (14-45)	22 (16-40)	
Takipne, n (%)			0,007***
≤ 20 solunum/dakika	259 (55,7)	70 (43,5)	
>20 solunum/dakika	206 (44,3)	91 (56,5)	

*: Mann-Whitney U testi **: Bağımsız Örnekler T test ***: Ki-kare testi

Tablo 20’de ABH gelişme durumuna göre gruplar arasında hemogram ve bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunulmuştur. Ortalama hemoglobin düzeyi ABH gelişenlerde 11,3± 2,2 mg/dl ABH gelişmeyenlerde ise 12,7± 1,9 mg/dl saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve ABH gelişen hastaların gelişmeyenlere

göre hemoglobin düzeyi daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Yine her iki grup arasında lökosit, lenfosit ve trombosit düzeyleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0,020$, $p<0,001$ ve $p=0,002$).

Tablo 20.ABH Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Hemoglobin, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	12,7±1,9 12,9 (5,6-17,2)	11,3±2,2 11,6 (5,7-16,8)	<0,001*
Lökosit, mm ³ Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	7218,5±4184,7 6290 (330-37290)	8420,6±5399,2 7150 (1120-43580)	0,020**
Lenfosit, mm ³ Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	1294,5±1490,3 1100 (0-29890)	945,5±558,1 840 (130-3850)	<0,001**
Trombosit, mm ³ Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	219070,9±95737,3 202000 (9000-682000)	198453,4±104066,6 179000 (2000- 669000)	0,002**
Sodyum, mEq/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	136,2±4,1 136 (118-161)	135,7±5,1 136 (114-158)	AD
Potasyum, mEq/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	4,2±0,5 4,1 (2,5-6,1)	4,3±0,7 4,3 (2,2-6,1)	AD
ALT, U/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	34,8±37,9 25 (2-412)	29,1±36,3 19 (3-337)	<0,001**
AST, U/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	42,7±34,4 33 (6-380)	44,6±73,1 30 (8-722)	0,039**
D-dimer, ng/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	1,7±3,8 0,7 (0-43)	3,5±6,1 1,4 (0,1-36)	<0,001**
Albümin, g/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	3,7±0,5 3,7 (2,1-4,8)	3,3±0,5 3,3 (1,9-4,7)	<0,001*
Ferritin, µg/L Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	587,5±1289,8 300 (0-16503)	753,3±1121,2 405 (9-7945)	<0,001**

CRP, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	8,2±6,7 7 (0-33)	11,2±9,1 10 (0-60)	<0,001**
*: Independent Samples T test **: Mann-Whitney U testi, AD:Anlamli değil			

ABH gelişen hastaların bazal, 48.saat, 1.hafta ortanca kreatinin değerleri ABH gelişmeyen hastalar ile kıyaslandığında daha yüksek izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). ABH gelişen hastaların bazal, 48.saat, 1.hafta ortanca GFH değerleri ABH gelişmeyen hastalar ile kıyaslandığında daha düşük izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). (Tablo 21)

Tablo 21.ABH Durumuna Göre Hastaların Böbrek Fonksiyon Tetkiklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Bazal Kreatinin, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	0,91±0,51 0,83 (0,25-5,6)	1,23±0,55 1 (0,42-3,5)	<0,001*
48. saat Kreatinin, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	0,88±0,51 0,78 (0,11-5,5)	1,69±0,69 1,58 (0,51-3,91)	<0,001*
1. hafta Kreatinin, mg/dl Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	0,87±0,49 0,78 (0,12-3,7)	2,08±1,09 1,79 (0,47-6,9)	<0,001*
Bazal GFH, ml/dk Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	86,5±24,8 90 (11-150)	61,6±24,6 60 (14-113)	<0,001*
48. saat GFH, ml/dk Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	89,2±25,6 92 (10-195)	44,6±22,5 39 (11-131)	<0,001*
1. hafta GFH, ml/dk Ortalama±ss Ortanca (minimum- maksimum)	89,4±26,6 92 (17-189)	37,3±19,6 35 (6-106)	<0,001*

**: Independent Samples T test **: Mann-Whitney U testi*

ABH gelişen hastaların %57,8'inde ABH gelişmeyen hastaların ise %6,5'inde exitus gerçekleşmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). ABH gelişen hastaların hastanede ortalanca takip süresi ve servis yatış süresi ABH gelişmeyen hastalara göre daha uzun olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,221$). ABH gelişen hastaların %60,2'sinin ABH gelişmeyen hastaların %12,5'inin takipte yoğun bakım gereksinimi olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Her iki grubun yoğun bakım yatış süresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,338$). Yoğun bakım takibi sırasında ABH gelişen hastaların daha sık non-invaziv mekanik ventilatör, entübasyon ve vazopressör tedavi ihtiyacı olmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0,048$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 22).

Tablo 22. ABH Durumuna Göre Hastaların Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
BT'de Viral Pnömoni Bulgusu, n (%) Yok Var	157 (33,8) 308 (66,2)	53 (32,9) 108 (67,1)	AD
Exitus, n (%) Yok Var	435 (93,5) 30 (6,5)	68 (42,2) 93 (57,8)	<0,001*
Toplam Hastanede Takip Süresi, gün Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	8,8±6 6 (2-47)	13,5±10,2 12 (2-91)	<0,001**
Servis Yatış Süresi, gün Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	7,8±4,9 5 (1-31)	8,2±8,7 6 (1-91)	0,221**
YBÜ yatışı, n (%) Yok Var YBÜ Yatış Süresi, gün Ortalama±ss Ortanca (minimum-maksimum)	407 (87,5) 58 (12,5) 8±7,9 6 (1-45)	64 (39,8) 97 (60,2) 8,9±7,9 7 (1-38)	<0,001* AD
YBÜ'nde Rezervuarlı Maske Kullanımı (n=58/97), n (%) Yok Var	41 (70,7) 17 (29,3)	84 (86,6) 13 (13,4)	0,027*
YBÜ'nde HFNO İhtiyacı (n=58/97), n (%) Yok Var	48 (82,2) 10 (17,2)	93 (95,9) 4 (4,1)	0,014*
YBÜ'nde Non-İnvaziv Mekanik Ventilatör İhtiyacı (n=58/97), n (%) Yok Var	41 (70,7) 17 (29,3)	53 (54,6) 44 (45,4)	0,048*
YBÜ'nde Entübasyon (n=58/97), n (%) Yok Var	39 (67,2) 19 (32,8)	24 (24,7) 73 (75,3)	<0,001*
YBÜ'nde Vazopressör İhtiyacı (n=58/97), n (%) Yok Var	33 (56,9) 25 (43,1)	24 (24,7) 73 (75,3)	<0,001*
*: Ki-kate testi **: Mann-Whitney U testi, AD:Anlamlı değil			

ABH gelişmeyen hastaların ABH gelişen hastalara göre daha sık Favipravir tedavisi aldığı görülmüş olup aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,007) (Tablo 23).

Tablo 23.ABH Durumuna Göre Hastaların COVID-19 Tedavileri

Parametreler (N=626)	ABH Gelişmeyen n=465	ABH Gelişenler n=161	p
Hidroksiklorokin, n (%) Kullanmadı Kullandı	438 (94,2) 27 (5,8)	157 (97,5) 4 (2,5)	A
Oseltamivir, n (%) Kullanmadı Kullandı	463 (99,6) 2 (0,4)	161 (100) -	AD
Favipravir, n (%) Kullanmadı Kullandı	67 (14,4) 398 (85,6)	38 (23,6) 123 (76,4)	0,007*
Azitromisin, n (%) Kullanmadı Kullandı	464 (99,8) 1 (0,2)	159 (98,8) 2 (1,2)	AD
Tocilizumab, n (%) Kullanmadı Kullandı	463 (99,6) 2 (0,4)	158 (98,1) 3 (1,9)	AD
Glukokortikoid, n (%) Kullanmadı Kullandı	462 (99,4) 3 (0,6)	158 (98,1) 3 (1,9)	AD
Anakinra, n (%) Kullanmadı Kullandı	465 (100) -	161 (100) -	-
Aferez, n (%) Kullanmadı Kullandı	465 (100) -	161 (100) -	-
Remdispavir, n (%) Kullanmadı Kullandı	464 (99,8) 1 (0,2)	160 (99,4) 1 (0,6)	AD

***: Ki-kate testi **: Mann-Whitney U testi, AD:Anlamlı değil**

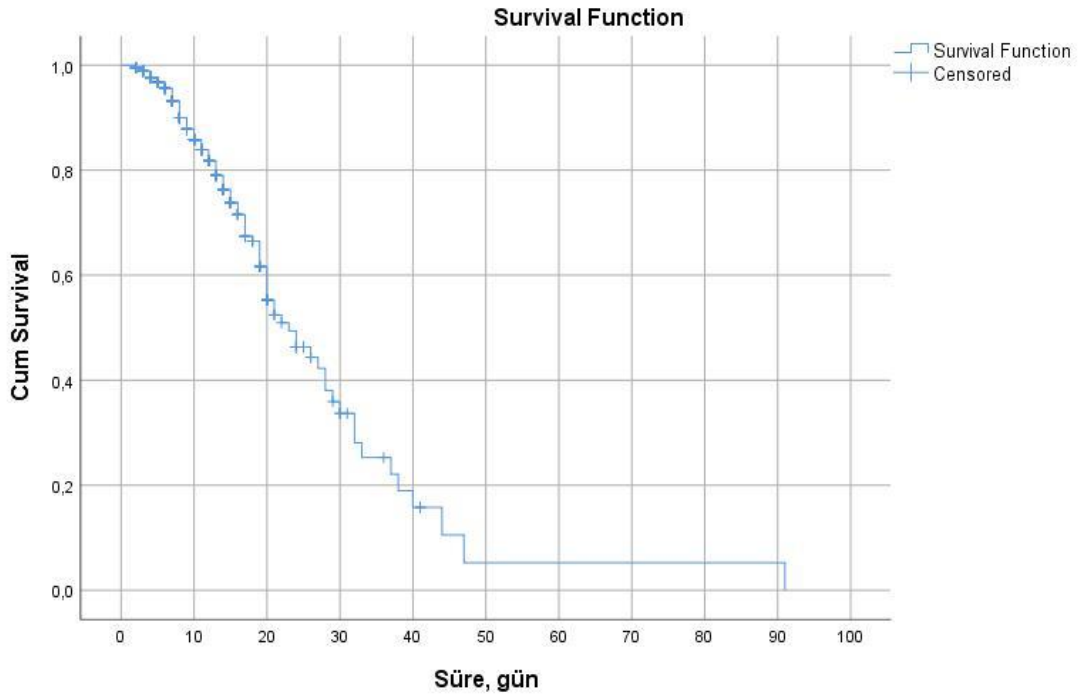
Yapılan multivariate lojistik regresyon analizine göre 65 yaş ve üzerinde olanlarda 3,7 kat [OR=3,71 (2,34-5,89), renal transplantasyon öyküsü olanlarda 3,9 kat [OR=3,85 (1,58-9,39)] , KBH varlığı olanlarda 1,8 kat [OR=1,78 (1,02-3,13)], MRA kullananlarda 6,2 kat [OR=6,19 (1,79-21,94)], anti-agregan kullananlarda 5,6 kat [OR=5,56 (3,02-10,24)] ABH gelişmesi riski artmıştır (Tablo 24).

Tablo 24.ABH Gelişmesi Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	Multivariate Lojistik Regresyon Modeli*	
	Adjusted OR (%95 GA)	P
Yaş: 65 yaş ve üzeri (ref: <65 yaş)	3,71 (2,34-5,89)	<0,001
Cinsiyet: Erkek (ref: kadın)	1,07 (0,69-1,65)	AD
HT varlığı (ref: yok)	1,16 (0,68-1,98)	AD
DM varlığı (ref: yok)	1,01 (0,60-1,70)	AD
Kardiyovasküler hastalık varlığı (ref: yok)	0,97 (0,54-1,73)	AD
Renal Transplantasyon varlığı (ref: yok)	3,85 (1,58-9,39)	0,003
KBH varlığı (ref: yok)	1,78 (1,02-3,13)	0,042
Kalsiyim Kanal Blokörü kullanımı (ref: kullanmama)	0,95 (0,55-1,64)	AD
MRA kullanımı (ref: kullanmama)	6,19 (1,79-21,94)	0,004
Beta Blokör kullanımı (ref: kullanmama)	0,78 (0,42-1,45)	AD
Antiagregan kullanımı (ref: kullanmama)	5,56 (3,02-10,24)	<0,001
İmmünsupresif ilaç kullanımı (ref: kullanmama)	1,69 (0,89-3,19)	AD
İnsülin kullanımı (ref: kullanmama)	1,41 (0,72-2,75)	AD
<i>Univariate analizlerde p<0,05 olan değişkenler (Tablo 16,17 ve 18) multivariate analize dâhil edilmiştir. OR:Odds Ratio, GA: Güven Aralığı, AD:Anlamlı değil</i>		

4.3.Sağkalım Sonuçları

Bu bölümde hastaların sağkalım süreleri ve ilişkili olabilecek değişkenler Kaplan Meier Sağkalım Eğrileri ile incelenmiştir. Hastaların 123'ü (%19,6) servis yatışı sonra kaybedilmiştir. Exitus olan ve yaşayan hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Bu univariate analizler sonucu anlamlı çıkan ($p<0,05$) değişkenler için bu faktörlere göre sağ kalım süreleri arasındaki farklar log-rank testi kullanılarak incelenmiştir. Sağkalım süresi hesaplanırken başlangıç tarihi olarak servise yatış tarihi kullanılmıştır. Servise yatış tarih ile ölüm meydana gelen tarihe kadar geçen süre (gün) göz önüne alınarak hastane içi sağkalım analizleri yapılmıştır. Log-rank testleri sonucu anlamlı çıkan parametreler ($p<0,05$) Multivariate COX regresyon analizi modellerine dâhil edilerek mortalite riski açısından incelenmiştir.



Şekil 7.Hastane içi Sağkalım Hızına ait Kaplan Meire Grafiği

Hastaların hastane içi medyan sağkalım süresi 23 (%95 GA: 17,9-28,1) gün olarak tespit edilmiştir. Kaplan Meier sağkalım eğrisi incelendiğinde, 1 aylık sağkalım hızının %33,7 olduğu gözlenmiştir (Şekil 7).

Çalışmaya dâhil edilen 381 erkek hastanın %21,3'ünde kadınların ise %17,1'inde exitus gözlenmiştir. Erkeklerin medyan hastane içi sağkalım hızı 23 (20,1-25,9) kadınların ise 22 (10,7-33,3) gündür. Cinsiyetlere göre sağkalım süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir (log-rank test, $p=0,593$). Altmış beş yaş altında hastaların %10,2'si 65 yaş üzerinde ise %31,9'u kaybedilmiştir. Her iki grup arasında medyan sağkalım süreleri açısından (30/19 gün) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Log-rank test, $p<0,001$). Altmış beş yaş altında hastaların 30 günlük sağkalım hızı %47,7 iken 65 yaş üzerindekielerin 30-günlük sağkalım hızı %24,4'tür. Yapılan Log-rank testleri sonucunda HT, DM, malignite, astım/KOAH, serebrovasküler hastalık, renal transplant ve KBH'ı olan gruplarda sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 25).

Tablo 25.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları-I: Bazı Demografik Özellikler ve Komorbiteler

	Exitus, n (%)	Log Rank Test p	Genel sağkalım, gün Medyan (%95 GA)	10-günlük sağkalım hızı, %	30-günlük sağkalım hızı, %
Tüm hastalar (n=626)	123 (19,6)		23 (17,9-28,1)	85,8	33,7
Cinsiyet		0,593			
Erkek (n=381)	81 (21,3)		23 (20,1-25,9)	85,1	24,5
Kadın (n=245)	42 (17,1)		22 (10,7-33,3)	87,2	45,4
Yaş		<0,001			
<65 yıl (n=353)	36 (10,2)		30 (21,5-38,4)	92,2	47,7
≥65 yıl (n=273)	87 (31,9)		19 (17,4-20,6)	79,4	24,5
HT		0,065			
Yok (n=362)	58 (16)		24 (17,2-30,8)	88,8	36,3
Var (n=264)	65 (24,6)		21 (16,2-25,8)	82,2	30
DM		0,667			
Yok (n=401)	78 (19,5)		21 (16,1-25,8)	83,9	33,6
Var (n=225)	45 (20)		24 (18,6-29,4)	88,6	34,3
Kardiyovasküler Hastalık	83 (17,3)	0,007	24 (16,5-31,5)	87,4	43,7
Yok (n=480)	40 (27,4)		20 (15,3-24,7)	82	0
Var (n=146)					
Malignite		0,532			
Yok (n=539)	97 (18)		21 (16,8-25,2)	85,6	35,9
Var (n=87)	26 (29,9)		24 (18,6-29,4)	86,6	28,2
Astım/KOAH		0,529			
Yok (n=566)	107 (18,9)		23 (19,2-26,7)	86,2	33,6
Var (n=60)	16 (26,7)		27 (17,5-36,4)	81,7	34,8
Serebrovasküler Hastalık	112 (18,7)	0,110	24 (19,1-28,9)	86,1	33,1
Yok (n=600)	11 (42,3)		16 (12,9-19,1)	80,4	31,1
Var (n=26)					
Renal Transplantasyon	115 (19,8)	0,169	22 (19,2-24,8)	85,4	31,4
Yok (n=582)	8 (18,2)		62,8±11,2*	91,1	63,9
Var (n=44)					
KBH		0,622			
Yok (n=540)	103 (19,1)		23 (18,6-27,3)	85,3	30,8
Var (n=86)	20 (23,3)		24 (12,3-35,6)	88,2	46,5
KBH		0,964			
Yok (n=540)	103 (19,1)		23 (18,6-27,3)	85,3	30,8
Evre 3 (n=64)	15 (23,4)		21 (7,2-34,8)	88,1	45,7
Evre 4 (n=16)	4 (25)		24 (8,2-39,8)	91,7	35,6
Evre 5 (n=6)	1 (16,7)		17,3±2,4*	100	-

*Medyan sağkalım süresine ulaşamadığı için ortalama± standart hata sunulmuştur

Tablo 26.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları -II: Kullanılan İlaçlar ve Semptomlar

	Exitus, n (%)	Log Rank Test p	Genel sağkalım, gün Medyan(%95 GA)	10- günlük sağkalım hızı, %	30- günlük sağkalım hızı, %
Tüm hastalar (n=626)	123 (19,6)		23 (17,9-28,1)	85,8	33,7
ACE-I/ARB kullanımı		0,779			
Yok (n=439)	80 (18,2)		21 (18,2-23,7)	87	35,3
Var (n=187)	43 (23)		26 (18,2-33,8)	83,2	31,7
Kalsiyum kanal blokleri kullanımı		0,784			
Yok (n=461)	84 (18,2)		21 (17,4-24,5)	85,8	32,1
Var (n=165)	39 (23,6)		24 (15,4-32,6)	85,9	35,7
MRA kullanımı		0,001			
Yok (n=611)	115 (18,8)		23 (18,1-27,9)	86,5	35,5
Var (n=15)	8 (53,3)		14 (6,7-21)	62,6	0
Beta bloker Kullanımı		0,133			
Yok (n=522)	98 (18,8)		24 (18,6-29,4)	86	36,2
Var (n=104)	25 (24)		21 (15,1-26,9)	84,3	0
Antiagregan Kullanımı		0,004			
Yok (n=546)	91 (16,7)		24 (18,7-29,3)	87	38
Var (n=80)	32 (40)		20 (15,3-24,6)	78,9	18
Antikoagulan Kullanımı		0,642			
Yok (n=506)	102 (20,2)		22 (17,5-26,5)	84,8	35,3
Var (n=120)	21 (17,5)		24 (17,9-30)	90	22,6
İmmüsuprese ilaç kullanımı		0,298			
Yok (n=518)	97 (18,7)		21 (18,6-23,3)	85,3	87,6
Var (n=108)	26 (24,1)		26 (22,6-29,4)	33,4	33,9
Oral antidiyabetik kullanımı		0,191			
Yok (n=489)	102 (20,9)		23 (18,8-27,2)	85	31,2
Var (n=137)	21 (15,3)		30 (16,5-43,4)	88,8	41,8
İnsulin Kullanımı		0,702			
Yok (n=547)	104 (19)		21 (18,7-25,3)	85	37,8
Var (n=79)	19 (24,1)		24 (21-26,9)	89,6	13,7
Semptom		0,350			
Aseptomatik (n=34)	5 (14,7)		25,2±1,9*	85,6	34
Semptomatik (n=592)	118 (19,9)		22 (19,1-24,9)	90,5	0
Ateş		0,742			
Yok (n=386)	73 (18,9)		21 (18,1-23,9)	86	32,1
Var (n=240)	50 (20,8)		24 (16,4-31,6)	85,6	35,3
Halsizlik		0,717			
Yok (n=467)	87 (18,6)		27 (20,8-33,2)	85,4	35,7
Var (n=159)	36 (22,6)		21 (16,7-25,3)	87,1	30,7
Dispne		0,034			
Yok (n=280)	42 (15)		28 (22,6-33,4)	90,2	37,8
Var (n=346)	81 (23,4)		20 (17,9-22,1)	82,7	31,1
Öksürük		0,930			
Yok (n=289)	60 (20,8)		26 (20,1-31,9)	85,6	28,8
Var (n=337)	63 (18,7)		21 (17,7-24,3)	85,9	36,9
Balgam		0,084			
Yok (n=459)	85 (18,5)		28 (22,7-33,3)	86,2	40,5
Var (n=167)	38 (22,8)		19 (16,9-21,1)	84,7	17,1
İştahsızlık		0,478			
Yok (n=565)	115 (20,4)		23 (17,8-28,2)	85,3	33,4
Var (n=61)	8 (13,1)		20 (14,1-25,9)	93,2	32

*Medyan sağkalım süresine ulaşamadığı için ortalama± standart hata sunulmuştur

Tablo 27.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları -III: Semptomlar ve Vital Bulgular

	Exitus, n (%)	Log Rank Test p	Genel gün sağkalım, Medyan(%95 GA)	10- günlük sağkalım hızı, %	30- günlük sağkalım hızı, %
Tüm hastalar (n=626)	123 (19,6)		23 (17,9-28,1)	85,8	33,7
Miyalji		0,906			
Yok (n=467)	98 (21)		23 (17,7-28,3)	85,6	33,3
Var (n=159)	25 (15,7)		24 (17,4-30,6)	86,6	34,2
Baş ağrısı		0,083			
Yok (n=507)	110 (21,7)		22 (19,1-24,8)	84,7	28,5
Var (n=119)	13 (10,9)		32 (14,8-49,2)	91,8	60,6
Boğaz Ağrısı		0,143			
Yok (n=537)	112 (20,9)		22 (19,1-24,9)	85,1	29,3
Var (n=89)	11 (12,4)		38 (12,1-63,9)	91,6	61,7
Burun Akıntısı		0,571			
Yok (n=614)	122 (19,9)		23 (17,9-28,1)	85,6	33,8
Var (n=12)	1 (8,3)		17±2,7*	100	-
Karın Ağrısı		0,234			
Yok (n=580)	113 (19,5)		22 (19,1-24,9)	86,2	33,1
Var (n=46)	10 (21,7)		30 (25,3-34,7)	81,7	42,9
İshal		0,153			
Yok (n=540)	107 (19,8)		21 (18,2-23,8)	85,7	29,2
Var (n=86)	16 (18,6)		37 (21,9-52,1)	86,3	56,6
Tat/ Koku Alamama		0,026			
Yok (n=563)	109 (19,4)		24 (18,9-29,1)	86,4	34,9
Var (n=63)	14 (22,2)		17 (12,9-21,1)	80,4	-
Saturasyon		0,365			
94 ve üzeri (n=400)	61 (15,3)		24 (18,7-29,3)	90	31,1
88-94 (n=162)	37 (22,8)		23 (18,4-27,6)	83,2	30,4
<88 (n=64)	25 (39,1)		20 (8,9-31,1)	74,5	40,3
Solunum sayısı		0,070			
≤20 /dk n=329)	47 (14,3)		28 (18,3-37,6)	88,4	43,7
>20/dk (n=297)	76 (25,6)		21 (17,7-24,3)	83,4	27,6
Ateş		0,789			
<38°C (n=520)	100 (19,2)		23 (18,4-27,5)	85,8	34,5
≥38°C (n=106)	23 (21,7)		28 (21-35)	85,9	32,1
Taşikardi		0,908			
Yok (n=374)	71 (19)		26 (19,6-32,5)	85,6	39,6
≥100 atım/dk (n=252)	52 (20,6)		20 (16,6-23,4)	86,1	26
Sistolik Kan Basıncı		0,696			
<140 mm/Hg (n=455)	92 (20,2)		23 (17,1-28,9)	84	38,6
141-159 mm/Hg (n=116)	20 (17,2)		20 (12,7-27,3)	92	25,7
≥160 mm/Hg (n=55)	11 (20)		24 (13,8)	86,5	-

*Medyan sağkalım süresine ulaşamadığı için ortalama± standart hata sunulmuştur

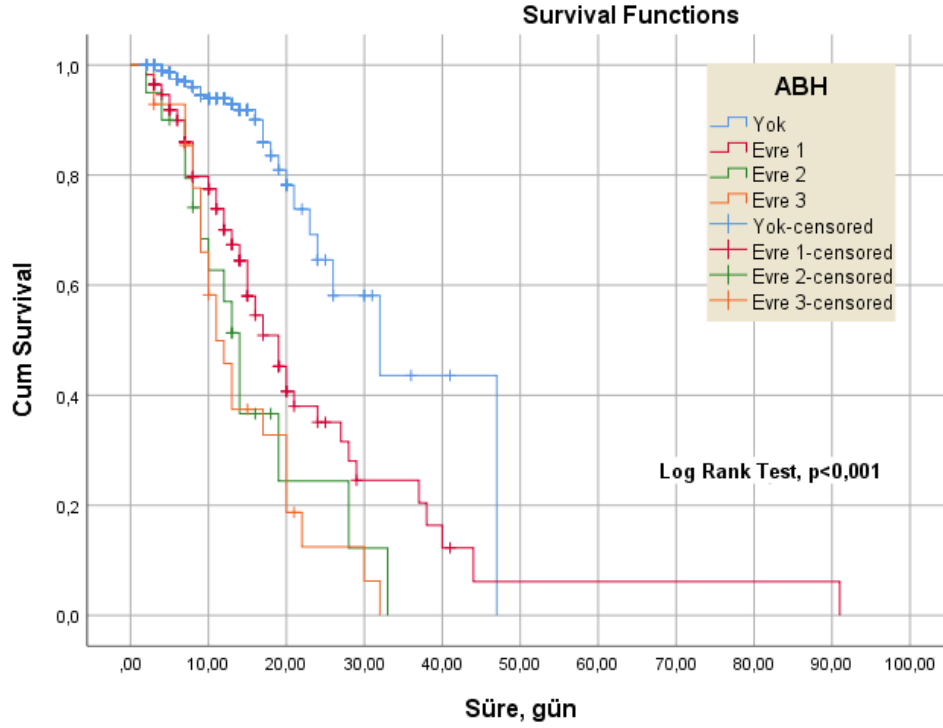
Tablo 28.Hastane İçi Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi ve Log-rank Test Sonuçları-IV: Laboratuvar ve Klinik Parametreler

	Exitus, n (%)	Log Rank Test p	Genel sağkalım, gün Medyan(%95 GA)	10- günlük sağkalım hızı, %	30- günlük sağkalım hızı, %
Tüm hastalar (n=626)	123 (19,6)		23 (17,9-28,1)	85,8	33,7
Hemoglobin <10 g/dl (n=86) ≥10 g/dl (n=540)	31 (36) 92 (17)	0,019	20 (14,9-25) 23 (16,1-29,9)	80 86,9	11,4 39
Lökosit <11000 (n=532) ≥11000 (n=94)	91 (17,1) 32 (34)	0,174	26 (21-30,9) 20 (13,6-26,3)	87,4 79,2	35,9 26,1
D-dimer ≤1 µg/ml (n=395) >1µg/ml (n=231)	48 (12,2) 75 (32,5)	0,004	32 (20,2-43,8) 20 (17,5-22,5)	90,1 80,8	51,2 23,2
CRP <5 mg/L (n=223) ≥5 mg/L (403)	20 (9) 103 (25,6)	0,014	32 (23,3-40,7) 21 (18,1-23,9)	91,3 83,6	55,3 28,6
Albumin ≥3,5 g/L (n=387) <3,5 g/L (n=239)	45 (11,6) 78 (32,6)	0,001	26 (15,3-36,6) 20 (17,1-22,8)	90,7 80,6	44,3 24,8
ABH Gelişmesi Hayır (n=465) Evet (n=161)	30 (6,5) 93 (57,8)	<0,001	32 (20,2-43,8) 24,8 (12,9-19,1)	93,9 71,9	58,1 18,1
ABH evre Yok (n=465) Evre 1 ABH (n=113) Evre 2 ABH (n=20) Evre 3 ABH (n=28)	30 (6,5) 56 (49,6) 14 (70) 23 (82,1)	<0,001	32 (20,2-43,8) 19 (15,5-22,4) 14 (11,7-16,3) 11 (8,2-13,8)	93,9 77,5 62,7 58,2	58,1 24,6 12,2 6,2
BT'de Viral Pnömoni Yok (n=210) Var (n=416)	37 (17,6) 86 (20,7)	0,223	20 (19,1-20,9) 24 (18,7-29,3)	82,7 87,1	14,7 37,6
YBÜ'ne Yatış Yok (n=471) Var (n=155)	11 (2,3) 112 (72,3)	<0,001	86,5±1,6 15 (12,7-17,3)	98,4 65,7	94,5 15,9

*Medyan sağkalım süresine ulaşamadığı için ortalama± standart hata sunulmuştur

Yapılan Log-rank testleri (tablo 25-28) sonucunda yaşa, kardiyovasküler hastalık varlığına, MRA kullanımına, antiaggregan kullanımına, dispne varlığına, tat/koku alamama durumuna, hemoglobin, D-dimer, CRP ve albümin düzeylerine, ABH ve YBÜ'nde yatış durumlarına göre oluşturulan gruplar arasında sağkalım

süreleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$). Log-Rank testleri sonucu anlamlı çıkan ($p<0,05$) değişkenlerin mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olup olmadıkları Multivariate COX regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir.



Şekil 8.ABH Gelişme Durumuna Göre Hastane İçi Sağkalım Hızlarına ait Kaplan Meire Grafiği

Multivariate COX Regresyon Analizi Modelleri: Bu çalışmada 4 farklı model kurulmuştur. ABH varlığı ayrı iki modelde (model 1 ve 2); ABH düzeyi ise farklı iki modelde (model 3 ve 4) ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bir durumun varlığı ve ağırlığı aynı modelde değerlendirmek model uyumunu ve analiz sonuçlarını etkileyeceğinden dolayı bu iki değişken aynı modele dâhil edilmemiştir. Ayrıca YBÜ yatış durumu model 2 ve 4'e dâhil edilmeden model 1 ve 3 tekrarlanmıştır. YBÜ'ne yatış, servis yatışı sonrasında hastanın klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi sonucu gerçekleştiğinden dolayı, Model 2 ve 4 hastanın hastaneye yatış anındaki parametreleri göz önüne alındığında mortalite açısından riskli olabilecek durumları daha net değerlendirebilmek adına kurulmuştur.

Multivariate Cox regresyon modeline (Model I) göre 65 yaş ve üzerinde olmak (HR=1,62 %95 GA=1,06-2,49), Tat/koku kaybı (HR=2,99 %95GA=1,64-5,46), YBÜ'ne yatış (HR=10,38 %95 GA=5,26-20,45) ve ABH gelişmesi (HR=2,03 %95GA=1,25-3,31), mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre mortalite açısından 2 kat risk artmıştır (Tablo 29).

Tablo 29.Sağkalım Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	Multivariate COX Regresyon Modeli-I*		Multivariate COX Regresyon Modeli-II*	
	Adjusted HR	p	Adjusted HR	p
Cinsiyet: Erkek (ref: kadın)	1,17 (0,78-1,75)	0,444	1,01 (0,69-1,50)	0,928
Yaş: ≥65 yıl (ref: <65 yıl)	1,62 (1,06-2,49)	0,025	1,69 (1,11-2,57)	0,014
Kardiyovasküler hastalık varlığı (ref: yok)	1,20 (0,75-1,93)	0,448	1,09 (0,69-1,73)	0,702
MRA kullanımı (ref: yok)	1,14 (0,49-2,61)	0,759	1,18 (0,52-2,66)	0,685
Antiagregan kullanımı (ref: yok)	1,07 (0,66-1,73)	0,760	1,09 (0,68-1,75,9)	0,717
Tat/Koku alamama (ref: yok)	2,99 (1,64-5,46)	<0,001	2,84 (1,56-5,18)	0,001
Dispne varlığı (ref: yok)	1,43 (0,96-2,15)	0,078	1,56 (1,05-2,34)	0,029
Hemoglobin <10 g/dl (ref: ≥10 g/dl)	0,75 (0,46-1,21)	0,241	0,84 (0,53-1,34)	0,474
D-dimer >1 µg/ml (ref: ≤1 µg/ml)	1,04 (0,69-1,57)	0,830	1,17 (0,78-1,47)	0,432
Albumin <3,5 g/L (ref: ≥3,5 g/L)	1,28 (0,85-1,91)	0,233	1,15 (0,76-1,73)	0,509
CRP <5 mg/L (ref: ≥5 mg/L)	0,87 (0,52-1,45)	0,602	1,33 (0,81-2,21)	0,263
YBÜ yatışı (ref: yok)	10,38 (5,26-20,45)	<0,001	-	-
ABH gelişme (ref: yok)	2,03 (1,25-3,31)	0,004	3,63 (2,27-5,81)	<0,001
<i>Log rank testlerde p<0,05 olan değişkenler multivariate analize dâhil edilmiştir. Model II'ye YBÜ yatışı dahil edilmemiştir. HR: Hazard Ratio GA: Güven Aralığı</i>				

Multivariate Cox regresyon modeline (Model III) göre 65 yaş ve üzerinde olmak (HR=1,74 %95 GA=1,13-2,68), Tat/koku kaybı (HR=3,08 %95GA=1,68-5,66), YBÜ'ne yatış (HR=9,78 %95 GA=4,94-19,39) mortalite için bağımsız risk

faktörleri olarak bulunmuştur. ABH, evrelerine göre değerlendirildiğinde böbrek hasarının derecesi arttıkça mortalitenin arttığı görülmüştür. (Tablo 30).

Tablo 30.Sağkalım Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Multivariate COX Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	Multivariate COX Regresyon Modeli-III*		Multivariate COX Regresyon Modeli-IV*	
	Adjusted HR	p	Adjusted HR	p
Cinsiyet: Erkek (ref: kadın)	1,23 (0,82-1,86)	0,317	1,10 (0,75-1,64)	0,608
Yaş: ≥65 yıl (ref: <65 yıl)	1,74 (1,13-2,68)	0,012	1,85 (1,21-2,81)	0,004
Kardiyovasküler hastalık varlığı (ref: yok)	1,16 (0,72-1,87)	0,538	1,06 (0,67-1,69)	0,797
MRA kullanımı (ref: yok)	1,20 (0,52-2,76)	0,665	1,28 (0,57-2,90)	0,541
Antiagregan kullanımı (ref: yok)	0,98 (0,59-1,16)	0,941	0,91 (0,54-1,49)	0,688
Tat/Koku alamama (ref: yok)	3,08 (1,68-5,66)	<0,001	3,03 (1,65-5,55)	<0,001
Dispne varlığı (ref: yok)	1,47 (0,98-2,20)	0,061	1,66 (1,11-2,49)	0,013
Hemoglobin <10 g/dl (ref: ≥10 g/dl)	0,76 (0,47-1,21)	0,247	0,84 (0,53-1,33)	0,460
D-dimer >1 µg/ml (ref: ≤1 µg/ml)	1,08 (0,71-1,62)	0,732	1,18 (0,79-1,77)	0,411
Albumin <3,5 g/L (ref: ≥3,5 g/L)	1,25 (0,83-1,88)	0,284	1,10 (0,73-1,66)	0,651
CRP <5 mg/L (ref: ≥5 mg/L)	0,85 (0,51-1,43)	0,549	1,24 (0,74-2,06)	0,420
YBÜ yatışı (ref: yok)	9,78 (4,94-19,39)	<0,001	-	-
ABH durumu (ref: yok)				
Evre 1 ABH	1,81 (1,09-3,02)	0,023	2,92 (1,77-4,82)	<0,001
Evre 2 ABH	2,49 (1,25-4,99)	0,010	5,87 (2,97-11,58)	<0,001
Evre 3 ABH	2,78 (1,44-5,36)	0,002	6,60 (3,44-12,65)	<0,001
<i>Log rank testlerde p<0,05 olan değişkenler multivariate analize dâhil edilmiştir. Model II'ye YBÜ yatışı dahil edilmemiştir. HR: Hazard Ratio GA: Güven Aralığı</i>				

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde COVID-19 tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda ABH gelişim durumunu ve mortalite üzerine etkisini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hirsch ve arkadaşlarının 5449 COVID-19 hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %37'sinde ABH geliştiği görülmüştür.⁷³ Brienza ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarıyla yaptıkları çalışmada ABH sıklığının %3-15 aralığında olduğu bildirilmiş olup ABH sıklığını belirleyen en önemli etkenin COVID-19'un klinik şiddeti olduğuna değinilmiştir⁹⁷. Çalışmamızda. KDIGO kriterleri baz alınarak yapılan değerlendirilmede enfekte olmuş hastaların %26'sında ABH geliştiği görülmüştür.

ABH gelişiminin hastaların mortalite ve morbidite oranları olumsuz yönde arttırdığı bilinen bir gerçektir. Pei ve arkadaşlarının çalışmasında ABH gelişen hastalarda mortalite sıklığı %11 iken, gelişmeyen hastalarda %1,2 olarak bildirilmiş olup⁹⁸; Hirsch ve arkadaşlarının çalışmasında ABH gelişen hastalarda mortalite %35 iken gelişmeyen hastalardaki mortalite ise %16 olarak saptanmıştır⁷³. Fisher ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile takip edilen hastalar ABH gelişip gelişmediğine göre gruplandırılmış, ABH gelişen grubun daha az oranda taburcu olabildiği daha mortal seyrettiği görülmüştür⁶. Çalışmamızın sonucunda literatürle uyumlu olarak ABH gelişen hastalar gelişmeyen hastalar ile kıyaslandığında mortalitesinin anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. ABH gelişimi mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür.

Chan ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif çalışmada 3933 hasta incelenmiş olup bu hastaların %46'ında (n=1835) ABH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %35'inde taburculuk esnasında böbrek fonksiyon tetkikleri bazal değerine dönmemiş olup taburculuk sonrası 21.günde yapılan takiplerinde hastaların %32'sinin böbrek fonksiyon tetkikleri bazal değerine dönmemiştir⁷¹. Pei ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da ABH gelişen hastaların %45,7'inin takipteki 3.haftada böbrek fonksiyon değerlerinin bazal değerine döndüğü görülmüştür⁹⁸. Çalışmamızda hastanede yatarak tedavi gördüğü süreçte ABH gelişen COVID-19 hastalarının taburculuk kreatinin düzeyleri değerlendirilmiş

olup böbrek fonksiyonlarında bir miktar düzelme olsa bile başvuru anına göre böbrek fonksiyonlarının azaldığı saptanmıştır. ABH'nın KBH gelişme riskini arttırdığı; KBH bulunan hastalarda da ABH'nın KBH progresyonunu arttırıcı etkisi olduğu bilinen bir gerçek olup ⁹⁹ COVID-19'un uzun vadeli organ hasarları ile ilgili yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABH gelişen hastaların %42'si evre 3 ABH olarak kaydedilmiştir⁷¹. Hirsch ve arkadaşlarının COVID-19 hastaları ile yaptıkları çalışmada ABH görülen hastaların evreleri değerlendirilmiş; %47'inde evre 1, % 22'inde evre 2, %31'inde evre3 ABH saptanmıştır⁷³. Çalışmamızda ABH gelişen hastaların %70,2'sinde Evre 1, %12,4'ünde Evre 2, %17,4'ünde Evre 3 ABH gelişmiştir. ABH evrelerine göre değerlendirildiğinde böbrek hasarının derecesi arttıkça mortalitenin arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen iki grup kıyaslandığında ABH gelişen hastaların toplam hastanede yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmış olup yoğun bakım yatış süresinde fark saptanmamıştır. Retrospektif gözlemsel bir çalışmada ABH gelişen hastaların YBÜ gereksinimi, YBÜ takibi esnasında mekanik ventilatör ve vazopressör ajan kullanımının artış olduğu görülmüştür⁷¹. Hirsch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %36,6'sında ABH geliştiği görülmüştür. Hastalar mekanik ventilasyon ihtiyacına göre değerlendirildiğinde ABH görülme oranı mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %90'na kadar yükselmiştir ⁷³. Çalışmamızda da ABH gelişen grupta yoğun bakım gereksinimi artmış olup yoğun bakım takibinde daha sık non-invaziv mekanik ventilatör, entübasyon ve vazopressör tedavi ihtiyacı doğmuştur. COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmalarda ABH gelişimi hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiş olup klinik durumu kritik, hemodinamisi stabil olmayan hastalarda mekanik ventilatör ve vazopressör tedavi gereksiniminin artması olağan bir sonuçtur.

COVID-19 ön planda respiratuvar sistemi etkileyen bir hastalık olarak görülse de tüm organları etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. COVID-19 hastalarında görülen ABH mekanizması tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hemodinamik dengesizlik, artmış sitokin salınımı, virüsün direkt yarattığı sitotoksisite gibi multifaktöriyel süreçlerin ABH gelişmesinde rol oynadığı

düşünülmektedir⁶⁹. COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden hastaların postmortem incelenmesi ile yapılan bir çalışmada hastaların %62'sinde akut tübüler nekroz histopatolojisi saptanmıştır. Bu hastaların çoğunda HT, DM gibi kronik komorbid hastalıkların böbrek tutulumlarının eşlik ettiği tespit edilmiştir¹⁰⁰. Cheng ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %42,6'sının en az 1 komorbid hastalığı olduğu görülmüş; ABH'na en sık HT (%33,4), DM (%14,3) ve malignitenin (%4,6) eşlik ettiği kaydedilmiştir⁷⁰. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde ABH'na en sık sırasıyla HT (%55,3), DM (%43,5) ve kardiyovasküler hastalıkların (%34,8) eşlik ettiği gözlemlenmiş olup komorbid hastalıkların mortalite üzerinde risk faktörü olmadığı görülmüştür. Liu ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde de kronik hastalıkların varlığı artmış yoğun bakım yatışı ile ilişkilendirilmiş fakat mortalite üzerine etkisi görülmemiştir¹⁰¹.

Çalışmamızda ABH gelişen grubun yaş ortalaması 71 olup gelişmeyen gruba göre yaş anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri olmak mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. 45 ülkeden alınan verilerin değerlendirildiği bir çalışmada yapılan bir çalışmada yaş ve COVID-19 ilişkili mortalite arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiş olup çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur¹⁰². İleri yaş hastalarda hastalığın mortalite olasılığındaki artış komorbid hastalıkların daha sık görülmesine bağlı olabilir. CD4+ T ve CD8+ T hücrelerinin sayısı, B hücre fonksiyonları yaşla birlikte etkilemekte olup azalmış immün yanıt ortaya çıkmaktadır¹⁰³.

Çalışmamızda ABH gelişen hastaların %64'ü erkek, %36'sı kadın olup ABH gelişme durumuna göre cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Mortalite ve cinsiyet ilişkisini inceleyen 10,948 hastanın verisinin incelendiği bir meta-analizde cinsiyet ile ciddi hastalık arasında ilişki görülmemiştir.¹⁰¹. COVID-19'un erkeklerde daha sık görülmesi Cai ve arkadaşlarının çalışmasında ADE-2'nin erkeklerde yüksek oranda eksprese edilmesi ve erkek hastaların immün sistemi olumsuz etkileyen alışkanlıkları ile bağdaştırılmıştır¹⁰⁴.

COVID-19 hastalarında hastaneye başvuruda en sık saptanan belirtiler ateş, öksürük ve dispne olup çalışmalar dispne varlığının ciddi-kritik hastalık ve kötü

prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. ABD’nde yapılan COVID-19 ile enfekte olan 373,883 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada öksürük (%50), ateş (% 43), dispne (% 29) ile en sık görülen belirtiler arasındadır. Tat ve koku kaybı, karın ağrısı yakınmaları ise <%10 olarak görülmüştür¹⁰⁵. Çalışmamızda ABH gelişen ve gelişmeyen iki grubun bildirdiği yakınmalar karşılaştırıldı; öksürük, ateş, balgam, halsizlik, ishal ve burun akıntısı yakınmaları benzer sıklıkta görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı da gözlemlenmiştir.

Takipne, desatürasyon, taşikardi ve ateş gibi vital bulguların kötü prognosis ve mortalite için risk faktörü olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Mikami ve arkadaşlarının ABD’nde yatarak takip edilen 3708 hasta ile yaptığı bir çalışmada düşük sistolik kan basıncı, takipne, desatürasyon artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir¹⁰⁶. Çalışmamızda da hastaların vital bulguları ile ABH gelişmesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. ABH gelişen hastalarda takipne ve desatürasyon daha sık görülmüştür.

COVID-19 hastalarında hemoglobin düşüklüğüne sekonder olarak artmış hipoksi ile organ yetmezliği, kötü prognosis ve artmış mortalite oranları ön görülmekte olup yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda ABH gelişen hastalardaki hemoglobin düzeyi ABH gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü, fakat mortalite üzerine etkisi görülmedi. Lippi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli hastalığı olan ve hafif hastalığı olan vakalar kıyaslanmış, şiddetli hastalığı olan hastaların hemoglobin değeri daha düşük saptanmış¹⁰⁷ olup Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık ciddiyeti ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır¹⁰⁸.

CRP, inflamasyona yanıt olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteinidir. İnflamatuar uyarının başlangıcı ile 4-6 saatte hızla yükselir, uyarın faktörün ortadan kalkması ile 3-7 gün içerisinde normale döner. Travma, doku hasarı, enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok sebeple yükselebilmektedir. COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmalarda CRP yüksekliği şiddetli hastalık, kötü prognosis, artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde üst sınırın 10 kat ve üzerinde olmasının klinisyene uyarıcı

olması önerilmiştir⁸⁷. Mikami ve arkadaşlarının yaptığı yatan hastaların mortalite açısından risk faktörlerini göstermeyi amaçladıkları çalışmada mortal seyreden hastaların CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür¹⁰⁶. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında da ciddi-kritik hastalığı olan ve ölüm gerçekleşen hasta grubunda daha yüksek CRP düzeyleri görülmüştür¹⁰⁹. Çalışmamızın Log-rank analizlerinde CRP düzeyleri ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki çıkmış olsa da çok değişkenli analiz ile mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanmamıştır.

Albümin, kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturan karaciğer sentez fonksiyonunun göstergesi olup inflamasyon durumunda azalan plazma proteindir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kritik hastalığı olan hastalarda albümin düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır¹⁰⁸. Zarifian ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde hastaların %39,8'inde hipoalbuminemi gözlenmiş, ciddi hastalıkta hipoalbuminemi oranı %80'e kadar yükselmiştir¹¹⁰. Çalışmamızda ise albümin düzeyi ABH gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış olup çok değişkenli analizlerde mortalite ile ilişkisi görülmemiştir.

D-dimer, fibrin yıkım ürünü olup fibrin kaynağından bağımsız olarak kana salınmaktadır. Derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli gibi trombotik hadiselerin dışında sepsis, pnömoni, malignite, travma, ileri yaş gibi durumlarda da D-dimer düzeyleri yükselmektedir. COVID-19'un en korkulan komplikasyonlarından biri olan tromboembolik durumlarda D-dimer düzeyleri artmaktadır. Başvuru sırasında saptanan yüksek D-dimer düzeyleri artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir⁴⁸. Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu COVID-19 Erişkin Hasta Tedavi Kılavuzunda da D-dimer değerinin >1000 ng/ml olması klinisyene uyarıcı olarak belirtilmiş, hastaların hospitalizasyonunda ve tedavinin belirlenmesinde kullanılması önerilmiştir⁸⁷. Velavan ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının laboratuvar tetkiklerini incelediği çalışmasında artmış CRP, D-dimer, ferritin düzeylerinin hastalığın progresyonu saptamada önemli olabileceğini öne sürmüş, mortalite ile sonuçlanan olgularda D-dimer değerlerinin yüksek seyrettiğini kaydetmişlerdir¹¹¹. Çalışmamızda ABH gelişen grupta ABH gelişmeyen gruba kıyasla daha yüksek D-dimer düzeyleri görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızın Log-rank analizlerinde ise

D-dimer düzeyleri ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki çıkmış olsa da çok değişkenli analizlerin sonucunda mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak görülmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmek amacıyla sadece kreatinin kullanılmıştır. Kreatinin konsantrasyonu kas kitlesi ile ilişkili olup çeşitli farmakolojik, fizyolojik ve patolojik olaylar neticesinde konsantrasyonunu etkilenmektedir. Yine de kreatinin temelli GFH ölçümleri pratik olarak kullanımının kolaylığı ve ekonomik olması nedeni ile tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Serviste takip edilen hastalarda rutin olarak idrar çıkışı takibi yapılmadığından ABH tanısı koyarken hastaların sadece kreatinin değerleri dikkate alınmış olup bu durum ABH tanı kriterlerine uyan hasta sayısının daha az tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmaya dâhil edilen hastaların hematüri, lökositüri, proteinüri gibi idrar bulguları ile renal görüntülemelerinin yapılamamış olmasıdır. Bunun sebebi ise çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanmasından kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇLAR

1 Mart 2020-1 Mart 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi Kliniği'nde 626 COVID-19 olgusunun incelendiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir;

- COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların %26'sında (n=161) ABH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %70,2'sinde (n=113) Evre 1, %12,4'ünde (n=20) Evre 2, %17,4'ünde (n=28) Evre 3 ABH gelişmiştir.
- ABH gelişen hastaların %64'ü erkek, %36'sı kadın olup ABH gelişen grubun yaş ortalaması 71'dir. ABH'na en sık sırasıyla HT (%55,3), DM (%43,5) ve kardiyovasküler hastalıkların (%34,8) eşlik ettiği gözlemlenmiştir.
- ABH gelişen ve gelişmeyen iki grup kıyaslandığında ABH gelişen hastaların toplam hastanede yatış süresinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. ABH gelişen grupta yoğun bakım gereksinimi artmış olup yoğun bakım takibinde daha sık non-invaziv mekanik ventilatör, entübasyon ve vazopressör tedavi ihtiyacı doğmuştur.
- ABH gelişen hastalardaki hemoglobin ve albumin ABH gelişmeyen hastalara göre düşük saptanmış olup CRP ve D-dimer düzeyleri ise yüksek saptanmıştır.

COVID-19 enfeksiyonunu hastanede yatarak geçiren ABH gelişmiş olan hastalar uzun dönemde yeni gelişebilecek olan KBH veya renal hastalığın tam olarak iyileşmemesi olasığının nedeniyle yakından takip edilmelidir. COVID-19'un böbrek fonksiyonları üzerine olabilecek olası olumsuz uzun dönem etkileri açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren Hastalardaki Akut Böbrek Hasarı

Durumu ve Mortaliteye Etkisi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık

Tezi, Antalya, 2022

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalardaki ABH durumu ve mortalite üzerine olan etkisini göstermek amaçlanmıştır.

Metot: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pandemi Kliniği’de 1 Mart 2020- 1 Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu tanısı ile takip ve tedavi edilen KDIGO kriterlerine göre ABH gelişen 161 hasta ve ABH gelişmeyen 465 hasta olmak üzere toplam 626 hasta tarandı.

Bulgular: COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların %26’sında ABH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %70,2’sinde (n=113) Evre 1, %12,4’ünde (n=20) Evre 2, %17,4’ünde (n=28) Evre 3 ABH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %64’ü erkek, %36’sı kadın olup ABH gelişen grubun yaş ortalaması 71’dir. ABH’na en sık sırasıyla HT (%55,3), DM (%43,5) ve kardiyovasküler hastalıkların (%34,8) eşlik ettiği gözlemlenmiştir. ABH gelişen hastaların toplam hastanede yatış süresinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. ABH gelişen grupta yoğun bakım gereksinimi artmış olup yoğun bakım takibinde daha sık non-invaziv mekanik ventilatör, entübasyon ve vazopressör tedavi ihtiyacı doğmuştur.

Sonuç: ABH gelişen hastaların taburculuktaki böbrek fonksiyon tetkikleri değerlendirildiğinde tam bir iyileşmenin olmadığı görülmüştür. Bu sebeple ABH gelişen hastaların daha yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Akut Böbrek Hasarı, Kronik Böbrek Hasarı, Risk Faktörleri

ABSTRACT

Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19 Infection

Status and Effect on Mortality

Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine,
Specialization Thesis, Antalya, 2022

Introduction: In our study, it is aimed to show the effect on acute kidney injury status and mortality in patients with COVID-19 infection.

Method: In the Pandemic Clinic of Akdeniz University Hospital between March 1, 2020 and March 1, 2022, a total of 626 patients, who were followed up and treated with the diagnosis of COVID-19 infection, including 161 patients who developed AKI and 465 patients who did not develop AKI, were screened according to the KDIGO criteria.

Results: 26% of patients who were infected with COVID-19 developed AKI. Of the patients who developed AKI, 70.2% (n=113) developed Stage 1, 12.4% (n=20) Stage 2, and 17.4% (n=28) Stage 3. Of the patients who developed AKI, 64% were male and 36% were female, and the average age of the group developing AKI was 71 years. It was observed that AKI was most frequently accompanied by HT (55.3%), DM (43.5%) and cardiovascular diseases (34.8%). It was determined that the total length of hospital stay was higher in patients who developed AKI. The need for intensive care has increased in the group developing AKI, and the need for non-invasive mechanical ventilator, intubation and vasopressor therapy arose more frequently in the intensive care follow-up.

Conclusion: When the renal function examinations of the patients who developed AKI were evaluated, it was observed that there was no complete recovery. For this reason, patients who develop AKI need to be followed more closely.

Keywords: COVID-19, Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Injury, Risk Factors

KAYNAKLAR

1. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. *COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)*.
2. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1). doi:10.1208/s12248-020-00532-2
3. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China Supplemental content. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
4. Böger B, Fachì MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021;49(1):21-29. doi:10.1016/j.ajic.2020.07.011
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
6. Neugarten J, Bellin E, Yunes M, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2145-2157. doi:10.1681/ASN.2020040509
7. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
8. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2). doi:10.1002/jgm.3303
9. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
10. Banyard AC, van der Meer F, Johnson N, et al. Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights

Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. Published online 2002. doi:10.3389/fmicb.2019.01900

11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1). doi:10.1186/s40779-020-00240-0
12. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(4):1-5. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058
13. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
14. Corman VM, Rabenau HF, Adams O, et al. SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion.* 2020;60(6):1119-1122. doi:10.1111/trf.15841
15. Buonerba A, Corpuz MVA, Ballesteros F, et al. Coronavirus in water media: Analysis, fate, disinfection and epidemiological applications. *J Hazard Mater.* 2021;415. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.125580
16. Doukatas A, Karianakis G. Medical Office of Hellenic Army General Staff, 401 General Military Hospital of Athens. Published online 1152. doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579
17. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020;16(3). doi:10.1111/mcn.13010
18. La Rosa G, Bonadonna L, Lucentini L, Kenmoe S, Suffredini E. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review. *Water Res.* 2020;179:115899. doi:10.1016/J.WATRES.2020.115899
19. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-711. doi:10.1007/s11427-020-1661-4

20. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970-971. doi:10.1056/nejmc2001468
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama.* 2020;323(13):1239. doi:10.1001/jama.2020.2648
22. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
23. (No Title). Published online 2020. doi:10.1111/eci.13276
24. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. Published online 2020. doi:10.1080/22221751.2020.1745095
25. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. *Last Updated August 18, 2020 and Posted Online at [Www.Idsociety.Org/COVID19guidelines/Serology](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines/Serology). Please Check Website for Most Updated Version of These Guidelines. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing.* www.idsociety.org/COVID19guidelines/serology.
26. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829
27. (No Title). Published online 2020. doi:10.1111/ijlh.13229
28. Johnson KD, Harris C, Cain JK, Hummer C, Goyal H, Perisetti A. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. *Front Med.* 2020;7. doi:10.3389/fmed.2020.00526
29. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
30. Ornelas-Ricardo D, Jaloma-Cruz AR. Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. *Tohoku J Exp Med.* 2020;251(4):327-336. doi:10.1620/tjem.251.327
31. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive

- protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1-14. doi:10.1177/1753466620937175
32. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. doi:10.1016/j.chest.2020.04.003
 33. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 34. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106024
 35. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(3):247-250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013
 36. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 37. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
 38. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang HL. Acute Necrotizing Encephalopathy: An Underrecognized Clinicroadiologic Disorder. Published online 2015. doi:10.1155/2015/792578
 39. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81-95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
 40. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.04.011

41. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9). doi:10.1097/CM9.0000000000000774
42. (No Title). Published online 2020. doi:10.1111/bjd.19011
43. McCranor BJ, Kim MJ, Cruz NM, et al. Corrigendum to Interleukin-6 Directly Impairs the Erythroid Development of Human TF-1 Erythroleukemic Cells [Blood Cells Mol. Dis. 52 (2) (2014)]. *Blood Cells, Mol Dis*. 2014;52(4):236. doi:10.1016/j.bcmd.2014.02.001
44. Thompson S, Bohn MK, Mancini N, et al. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):2009-2016. doi:10.1515/cclm-2020-1414
45. Lippi G, Plebani M. Letter to the Editor Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-1134. doi:10.1515/cclm-2020-0198
46. Lippi G, Plebani M. Opinion Paper The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-1069. doi:10.1515/cclm-2020-0240
47. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
48. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China Supplemental content. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
49. Cui S, Chen | Shuo, Li X, Liu | Shi, Wang | Feng, Lillicrap D. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421-1424. doi:10.1111/jth.14830
50. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013

51. Zhang YM, Zhang H. Genetic Roadmap for Kidney Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. Published online 2020. doi:10.2215/CJN.04370420
52. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
53. Klein F. Risikofaktor Komorbiditäten bei COVID-19- Erkrankung. *Pneumologie.* 2020;74(10):640. doi:10.1183/13993003.00547-2020
54. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):8-15. doi:10.1053/j.ackd.2019.01.004
55. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1409-1415. doi:10.1681/ASN.2020040470
56. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(6):1193-1194. doi:10.1007/s11255-020-02451-9
57. Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, et al. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021;35(3):449-459. doi:10.1016/j.bpa.2021.02.004
58. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transpl.* 2020;35:2083-2095. doi:10.1093/ndt/gfaa271
59. *Hasta ve Sağlık Personelinin Eğitimi.*
60. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):e95-e96. doi:10.1016/S0140-6736(20)31040-0
61. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, et al. COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):33-40.

doi:10.1681/ASN.2020060804

62. Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(10):565-567. doi:10.1038/s41581-020-0332-3
63. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614-622. doi:10.34067/kid.0002652020
64. Uppal NN, Kello N, Shah HH, et al. De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Reports.* 2020;5(11):2079-2083. doi:10.1016/j.ekir.2020.08.012
65. Predecki M, Clarke C, Cairns T, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int.* 2020;98(3):780-781. doi:10.1016/J.KINT.2020.06.009
66. Huang Y, Li XJ, Li YQ, et al. Clinical and pathological findings of SARS-CoV-2 infection and concurrent IgA nephropathy: a case report. doi:10.1186/s12882-020-02163-3
67. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
68. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8). doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
69. Hassanein M, Radhakrishnan, Sedor J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(10):619-631. doi:10.3949/CCJM.87A.20072
70. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
71. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):151-160. doi:10.1681/ASN.2020050615
72. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. The effect of replacing saturated fat with mostly

- n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. Published online 2017. doi:10.1681/ASN.2020030276
73. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
 74. Mohan S, Weiner J. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):1150-1156. doi:10.1681/ASN.2020030375
 75. Ahmadian E, Mahdi Hosseiniyan Khatibi S, Razi Soofiyan S, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31. doi:10.1002/rmv.2176
 76. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Reports.* 2020;5(5):580-585. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.001
 77. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 78. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-1165. doi:10.1681/ASN.2020030276
 79. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. doi:10.1038/s41581-020-0284-7
 80. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. doi:10.1186/s13613-019-0552-5
 81. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. doi:10.1097/MCC.0000000000000153
 82. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26

- postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003
83. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380-1383. doi:10.1681/ASN.2020040419
 84. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
 85. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. 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 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.* 2020;77:198-209. doi:10.1111/his.14134
 86. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 87. Danışma B, Çalışması K. *ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.*
 88. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* doi:10.1038/s41584-020-0372-x
 89. Fda. *PLAQUENIL (Hydroxychloroquine Sulfate) Label.*
 90. *RANDOMISED EVALUATION OF COVID-19 THERAPY (RECOVERY).* www.recoverytrial.net
 91. (No Title). Published online 2020. doi:10.1055/a-1296-7935
 92. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446-454. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015
 93. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, Manal ·, et al. Efficacy of favipiravir in

- COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol*. 2021;166:949-954. doi:10.1007/s00705-021-04956-9
94. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol*. doi:10.1038/s41594-021-00651-0
 95. Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Progress of Clinical Development Program for Molnupiravir, an Investigational Oral Therapeutic for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19. <https://www.businesswire.com/news/home/20210415005258/en/>
 96. Moreno-Pérez O, Andres M, Leon-Ramirez JM, et al. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. *J Autoimmun*. 2020;114. doi:10.1016/j.jaut.2020.102523
 97. Adapa S, Reddy Aeddula N, Madhav Konala V, et al. COVID-19 and Renal Failure: Challenges in the Delivery of Renal Replacement Therapy. *J Clin Med Res*. 2020;12(5):276-285. doi:10.14740/jocmr4160
 98. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. 2020;2019:1157-1165.
 99. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(12):1361-1369. doi:10.1038/ki.2011.42
 100. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158-2167. doi:10.1681/ASN.2020050744
 101. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020;11(3):668-678. doi:10.14336/AD.2020.0502
 102. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;590(7844):140-145. doi:10.1038/s41586-020-2918-0
 103. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and Maladaptive T Cell Aging.

- Immunity*. 2017;46(3):364-378. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.010
104. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20. doi:10.1016/S2213-2600(20)30117-X
 105. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-765. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
 106. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2021;36(1):17-26. doi:10.1007/s11606-020-05983-z
 107. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(2):116-117. doi:10.1016/j.htct.2020.03.001
 108. Chen Z, Zhang F, Hu W, et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(1):1-12. doi:10.1002/jcla.23644
 109. Chen R, Sang L, Jiang M, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):89-100. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.003
 110. Zarifian A, Zamiri Bidary M, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):336-350. doi:10.1002/jmv.26314
 111. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95(May):304-307. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.061