



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 GEÇİREN KRONİK DİYALİZ PROGRAMINDAKİ
HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTE'YE ETKİ EDEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Jesika AYRANCIOĞLU ESEN

Antalya,2022

T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



COVID-19 GEÇİREN KRONİK DİYALİZ PROGRAMINDAKİ
HASTALARDA MORTALİTE VE MORBİDİTE'YE ETKİ EDEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Jesika AYRANCIOĞLU ESEN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2022

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam

Sayın Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA'ya,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Eğitim sürem boyunca hemen her konuda desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde sevgilerini üzerimde hissettiğim, zor zamanlarımda yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen canım annem ve babam başta olmak üzere sevgi dolu geniş aileme,

Hayattaki en büyük şansım olan sevgisi ve saygısı ile yanımdan hiç ayrılmayan sevgili eşime,

Sonsuz şükranlarımı sunarım...

Dr.Jesika AYRANCIOĞLU ESEN

Antalya,2022

İçindekiler

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Covid-19.....	4
2.1.1 Etken.....	4
2.1.2 Bulaşma Yolu.....	6
2.1.3 Klinik.....	7
2.1.4 Tanı.....	8
2.1.5 Risk Faktörleri.....	8
2.1.6 Komplikasyonlar.....	11
2.1.7 Hastaneye Yatış Endikasyonları.....	13
2.1.8 Covid-19 ve Mortalite.....	13
2.2 Kronik Böbrek Hastalığı.....	15
2.2.1. Tanım.....	15
2.2.2. Epidemiyoloji.....	17
2.2.3 Sınıflandırma.....	18
2.2.4 Etiyoloji.....	19
2.2.5 Klinik.....	19
2.2.6 Renal Replasman Tedavileri.....	23
2.3.Covid-19 ve Böbrek.....	29
2.4 Covid-19 ve Dializ.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Araştırmanın Niteliği.....	35
3.2 Etik Kurul Onayı.....	35
3.3. Araştırmanın Yeri ve Tarihi.....	35
3.4 Araştırmanın Özellikleri.....	35
3.5 Araştırmaya dahil edilme kriterleri.....	36
3.6 Araştırmadan çıkarılma kriterleri.....	36
3.7 Araştırmada kullanılan yöntemler ve araçlar.....	36

3.8 Etkinin ölçme ve değeriendirmesi	36
3.9 Kullanılan istatistiksel yöntem.....	36
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇ	62
7.ÖZET	63
7.SUMMARY	65
8.KAYNAKÇA	67



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2019-nCoV	COVID-19
ABD	Amerka Birleşik Devletleri
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE-2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
AKS	Akut Koroner Sendrom
APD	Otomatik Periton Diyalizi
ARB	Anjiotensin Reseptör Bloker
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BMI	Body Mass Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder
CoV	Koronavirüs
CREDİT	Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	C-reaktif Protein
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
EPO	Eritropoetin
ESA	Eritropoezi Stimüle eden Ajanlar
ESP	Eritropoez Uyarıcı Protein
FiO2	Fraction of inspired oxygen (Solunan Oksijen Fraksiyonu)

G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
HIF	The hypoxia-inducible factor
IDH	İntradialitik Hipotansiyon
IFN-alfa	İnterferon-alfa
IP10	İnterferon ile İndüklenen Protein 10
IL-1beta	İnterlökin-1beta
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
ISTH	The International Society on Thrombosis and Haemostasis
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LVM	Left Ventricular Mass
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MI	Miyokard İnfarktüsü
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MIP1-A	Makrofaj İnflamatuar Proteinleri 1A (MIP1-A),
MOF	Multiple Organ Failure
NF-κB	Nuclear Factor Kappa B
NLR	Nötrofil/lenfosit oranı

NO	Nitrik Oksit
P	Fosfor
PaO2	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PE	Pulmoner Emboli
PEW	Protein Enerji Kaybı
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RBC	Red Blood Cells
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT-qPCR	Ters Transkripsiyon-Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	Spike
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome,
SIRS	Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TMPRSS-2	Transmembran Serin Proteaz-2
TND	Türk Nefroloji Derneği
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktör-alfa
USRDS	The United States Renal Data System
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VTE	Venöz Tromboemboli
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri	16
2.2	2012 KDIGO GFH Evrelemesi	18
2.3	Kronik Böbrek Hastalığının belirti ve bulguları	21
4.1	Hasta özellikleri	41
4.2	Yatış durumuna göre hasta özellikleri	45
4.3	Komplikasyon varlığına göre hasta özellikleri	48
4.4	Mortalite ile bağımsız olarak ilişkili faktörler	50
4.5	Hastalarda mortalitenin tahmininde Crp, Albumin ve Kt/V parametrelerinin ayırıcı performansı	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Typical scheme of SARS-Cov-2 virion structure	5
2.2	Patterns of Solute Removal with Hemodialysis	25
2.3	Scheme of Contionuous Ambulatory Peritoneal Dialysis	28
2.4	SARS-Cov-2 ve KBH arasındaki etkileşim	31
4.1	Mortaliteye göre hastaların VKİ değerleri	43
4.2	Mortaliteye göre hastaların aldıkları diyaliz türlerinin dağılımı	44
4.3	Yatış durumuna göre hastaların aldıkları diyaliz türlerinin dağılımı	48
4.4	Hastalarda Covid-19'a bağlı mortalitenin öngörülmesinde CRP için ROC eğrisi	52
4.5	Hastalarda Covid -19'a bağlı mortalitenin öngörülmesinde Albümin için ROC eğrisi	52
4.6	Hastalarda Covid -19'a bağlı mortalitenin öngörülmesinde KT/V oranı için ROC eğrisi	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı. Patojenin ilk olarak 2019-nCoV olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs (CoV) çeşidi olduğu saptandı. Ardından bu hastalık DSÖ tarafından Covid-19 olarak yeniden adlandırıldı [1].

30 Ocak 2020'de DSÖ Acil Durum Komitesi, Çin ve uluslararası lokasyonlarda artan Covid-19 vaka bildirim oranlarına dayanarak Covid-19'u küresel sağlık acil durum olarak ilan etti [2].

Başlangıçta, yorgunluk, kuru öksürük, ateş, boğaz ağrısı, ishal ve nefes darlığı gibi yaygın semptomlar (genellikle maruziyetten 2-14 gün sonra) görüldü. Hastaların bilgisayarlı tomografi taramasında akciğer patolojisini ortaya çıkaran iki taraflı buzlu cam opasiteleri göstermesi, Covid-19 'un ağırlıklı olarak solunum sistemini etkilediği düşüncesine katkıda bulundu. Araştırmalar devam ederken, Covid-19 'un yalnızca solunum sistemi ile sınırlı olmadığını, sinir sistemi, bağışıklık sistemi, kalp ve damar sistemi, gastrointestinal sistem ve böbrekler dahil olmak üzere birçok başka sistemi etkilediğine dair yeni raporlar ortaya çıktı [3].

Hastalığın ciddi seyir göstermesinde ve ölüm ile sonuçlanmasında vakaların demografik özellikleri ve mevcut hastalık profilleri büyük rol oynamaktadır [4].

Şiddetli veya ölümcül Covid-19 için risk faktörleri arasında; ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, diyabetes mellitus, immunsupresyon ve kardiyovasküler hastalık yer alır. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler de Covid-19 riski yüksek olan büyük küresel bir nüfusu temsil etmektedir [5].

Böbrek yetmezliği, doğuştan gelen ya da adaptif bağışıklık ile karakterize edilen Bağışıklık sistemi baskılanmış bir durum olarak kabul edilir. Sistemik proinflatuar bir durum, bozulmuş bağışıklık yanıtı ve yüksek kardiyovasküler risk kombinasyonu bu artan ciddi Covid-19 riskine katkıda bulunabilir. Özellikle bu risk glomeruler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1.73 m²'den daha düşük olan hastalarda daha belirgindir [5].

Bu çalışmamızda; Covid-19 için risk grubunda yer alan kronik hemodiyaliz ve periton diyalizi programındaki kronik böbrek hastalarında Covid-19 enfeksiyonuna yakalandıktan sonra hastalığın seyri, hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacı olması, enfeksiyona bağlı mortalite ve morbidite gelişmesi açısından hasta özelliklerini incelemeyi ve risk faktörlerini saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Coronavirus'lar (CoV), soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara kadar çeşitli hastalıklara neden olan büyük bir virüs ailesidir.

31 Aralık 2019'da DSÖ Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı Covid-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir [6]. Vakalarda ateş, dispne ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyetine ait Covid-19 raporuna göre ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki ya da eşlik eden sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) olan bireyler olmuştur [6].

Covid-19 semptomlarının şiddeti, hafif şikayetlerden hayatı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar değişmektedir. Çin Hastalık Kontrol Merkezi'nin 44 672 doğrulanmış Covid-19 hastasıyla ilgili raporunda, hastaların %19'unun şiddetli semptomlar geliştirdiği ve vaka ölüm oranının %2,3 olduğu tespit edildi. Bildirilen vaka ölüm oranları, demografik özellikler ve vaka tespitindeki farklılıklar nedeniyle bölgeye göre büyük farklılıklar göstermektedir. Birçok çalışma, ileri yaşın en sık görülen risk faktörü olduğunu göstermiştir. 70 yaşın üzerindeki hastalar, 50 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında 10 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğu görülmüştür. Tüm yaş gruplarında, erkek cinsiyetin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı ve kanser dahil olmak üzere bir dizi altta yatan komorbidite ve durum ölümle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığı, artan ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir [4].

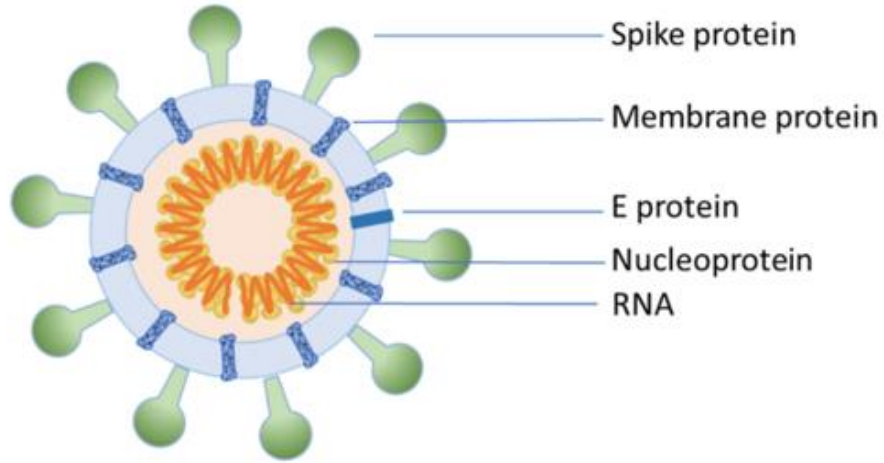
Eylül 2021 itibariyle, Covid-19 dünya çapında 4 milyondan fazla ölüme neden oldu. Şiddetli veya ölümcül Covid-19 için risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, Avrupa dışı soy, obezite, diyabetes mellitus, immünyüpresyon ve kardiyovasküler hastalık yer alır. Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler, ciddi Covid-19 riski yüksek olan en büyük küresel popülasyonu temsil etmektedir. Ayrıca, diyaliz hastaları, Covid-19'a yatkınlık oluşturan komorbiditeler arasında en yüksek Covid-19 ölüm riskine sahiptir. 17 milyondan fazla kişiyi içeren bir İngilizce çalışmasında, transplant alıcıları ve diyaliz hastaları, Covid-19'a yatkınlık oluşturan komorbiditeler arasında en yüksek Covid-19 ölüm riskine sahipti ve CKD kategorisi G4, Covid-19 riski en yüksek 5.risk faktörü olarak saptanmıştır [5].

2.1 Covid -19

Covid-19, 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan, SARS CoV 2'nin etkeni olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır [7]. Hala net olmayan verilere göre Çin'de satılan vahşi hayvanlardan bulaşan koronavirüsün doğal kaynağının yarasalar olduğu düşünülmektedir. Bu etkenin neden olduğu Covid-19 hastalığı 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilmiştir. 12 Ocak 2020 tarihinde ise Dünya Sağlık Örgütü bu virüsü "2019-nCoV" olarak tanımlamıştır, 30 Ocak'ta DSÖ tarafından küresel acil durum ilan edilen Covid-19 hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak kabul edilmiştir [8].

2.1.1 Etken

Coronaviridae ailesi, tek sarmallı RNA'dan oluşan büyük bir hayvan ve insan virüsleri grubudur [9]. Koronavirüsler, elektron mikroskobu altında bakıldığında yüzeydeki taç benzeri sivri uçlar nedeniyle isimlerini taç anlamına gelen Latince korona kelimesinden almıştır (Şekil 2.1) [10].



Şekil 2.1. Typical scheme of SARS-Cov-2 virion structure [10]

Koronavirüsün dört cinsi bulunmaktadır. Bunlar: alfa, beta, gamma ve delta korona virüstür. SARS-CoV-2 ise beta-koronavirüs cinsiyle yakından ilişkilidir [11].

Covid-19; sarbecovirus alt cinsi, beta-koronavirüs, filogenetik olarak 2018'de Çin'in Zhoushan kentinden yarasa kaynaklı iki SARS benzeri koronavirüs (%88) ile yakından ilişkilidir. SARS-CoV (%79) ve MERS-CoV (%50) ile biraz daha az benzerdir [12].

Diğer koronavirüslere benzer şekilde, Covid-19'da dört yapısal protein mevcuttur. Bunlar; spike(S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid'tir (N). S proteini, insan hücreleri üzerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörü ile yakın benzerliğe sahiptir. Covid-19 için bir reseptör olduğu doğrulanmıştır. ACE-2 reseptörü, solunum epitel hücrelerinde, arter düz kas hücrelerinde, arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde ve ayrıca miyokardiyal perisitlerde, kılcak endotel hücrelerinde ve intramiyokardiyal mikrovasküler ağda bol miktarda bulunur. Bu özel hücre lokalizasyonları nedeniyle, endotel fonksiyonunun Covid-19 tercihli organ sistemleri bozuklukları ile ilişkisi, klinik gidişe anlamlı bir şekilde aracılık eder [12].

Koronavirüsün yarasa, fare ve daha bir sürü vahşi hayvanı enfekte edebildiği gibi insanı da enfekte eden yedi suşu bulunmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanları HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoVHKU1 suşları olup tipik olarak yeterli bağışıklığa sahip kişilerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olurlar [11]. Diğer iki suş ise Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARSCoV) olup; bölgesel ve küresel salgınlara neden olan zoonotik ve oldukça tehlikeli, hatta ölümcül olabilen insan koronavirüsleridir. Filogenetik olarak SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilişkili birçok koronavirüs çeşitli yarasa türlerinde keşfedilmiştir [13]. Çok hızlı mutasyona uğrama özelliği olan SARS-CoV-2 virüsünün ara konağı bilinmemekte olup insandan insana bulaşma özelliği mevcuttur [14].

2.1.2 Bulaşma Yolu

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçıktıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile bulaşmaktadır.

Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler bulaştırıcı olabilmektedir [6, 15]. Covid-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir [6, 16]. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir [6, 16]. Khalili ve ark. [6] tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında inkübasyon süresi ortalama 5.84 gün olarak hesaplanmıştır. Ortanca inkübasyon süresi 4.8 gündür. Genel olarak inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmektedir [6].

SARS-CoV-2'nin aerosollerde en az üç saat asılı kaldığı gösterilmiştir [17]. SARS-CoV-2 virüsü için beş mikrondan küçük parçacıkların aerosol yoluyla bulaşı tartışmalıdır. Ancak, aerosol oluşumu meydana gelen işlemler sırasında aerosollerin solunmasıyla bulaş olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Covid-19'lu hastaların ventilasyon sistemlerinde ve hastane odalarının hava örneklerinde viral RNA tanımlanmıştır, fakat bu çalışmalarda canlı virüs kültürleri yapılmamıştır [18].

2.1.3 Klinik

Covid-19 vakalarının %80'inden fazlasında semptomlar hafif ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı şeklinde kendini gösterir. Şiddetli vakalarda hastaların %44'ünde dispne hastaların yaklaşık %50'sinde hipoksi ve toplam hastaların yaklaşık %14'ünde yüksek ateş gibi semptomlar görülür [19]. Ayrıca boğaz ağrısı, baş ağrısı, konfüzyon, hemoptizi, göğüste sıkışma gibi daha az görülen semptomlar da gözlenmiştir [20]. Bu semptomların yanı sıra ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlarda görülebilmektedir. Çin'de 44672 Covid-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %81'inde hafif belirtiler, %14'ünde şiddetli belirtiler ve %5'inde kritik belirtiler (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu ile tanımlanan) saptanmıştır [21]. Klinik olarak asemptomatikten semptomatiğe hatta ölüme kadar uzanan belirti skalası mevcuttur [20]. Covid-19 klinik olarak hafif ila orta dereceli hastalık (pnömoni dışı ve pnömoni), şiddetli hastalık (dispne, 30/dk üzerinde solunum sıklığı, oksijen saturasyonu %93'ten az, PaO₂/FiO₂ oranı 300'den az ve/veya akciğer 24-48 saat içinde akciğer alanının %50'sinden fazlasını infiltre eden) ve kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu/yetersizliği) olarak sınıflandırılmıştır [22].

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: Virolojik test sonucu pozitif çıkan ama hastanın kendisinde herhangi semptom bulunmayan bireylerdir [23].

Hafif Hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, bulantı, tat ve koku kaybı, ishal gibi semptomları olan hastalardır. Anormal görüntüleme bulgusu yoktur [23].

Orta hastalık: SpO₂ değeri oda havasında %94 den yüksek olan hastalar için orta derecede hasta tanımı kullanılır. Klinik değerlendirmelerinde ve görüntülemelerde alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları mevcuttur [23].

Ağır Hastalık: Deniz seviyesinde oda havasında SpO₂ değerleri 94% den düşük, solunum hızı 30 nefes/dakika dan fazla, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg veya akciğerin %50'sinden fazlası tutulmuşsa hasta ağır hasta olarak tanımlanır [23].

Kritik Hastalık: Kritik durumdaki hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok, kardiyak disfonksiyon, abartılı bir inflamatuvar yanıt ve/veya alttaki komorbiditelerin alevlenmesi olabilir. Akciğer hastalığına ek olarak, kritik hastalığı olan hastalarda kardiyak, hepatik, renal, nörolojik veya trombotik hastalık da görülebilir [23].

2.1.4 Tanı

Covid-19 tanısını koymak zor bir işlemdir. Covid-19'un klinik tanısı; hastanın öyküsüne, belirtilerine, laboratuvar bulgularına, nükleik asit amplifikasyon testine ve bilgisayarlı tomografi sonucuna göre laboratuvar tespit yöntemleriyle doğrulanır. Tanının koyulabilmesi için başka tetkikler de yapılabilir. Bunlardan bazıları bronkoalveolar lavaj sıvısı, balgam ve bronşiyal aspirattır.

Nazofaringeal ve orofaringeal numunelerde ters transkripsiyon-kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) yöntemi ile nükleik asit tespiti yapılır [24]. Günümüzde kullanılan Covid-19 PCR testi, ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi kullanılarak yapılan bir testtir.

Ayrıca anti-SARS-CoV-2 antikorunu saptamak için yapılan testler, hibridizasyon mikroarray testleri ve toraks BT yapılabilen diğer tetkiklerdir [24].

2.1.5 Risk Faktörleri

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışma Covid-19 ile hastaneye yatırılan 20.133 kişiden %17,1'inin yoğun bakım ünitelerine kabul edildiğini bildirdi. Enfekte hastaların yalnızca yaklaşık %25'inin komorbiditeleri olmasına rağmen, hastanede yatırılan enfekte hastaların %60 ila %90'ının komorbiditeleri olduğu saptandı. En yaygın komorbiditeler; hastanede yatan hastalarda hipertansiyon (hastaların %48-57), diyabetes mellitus (%17-34), kardiyovasküler hastalık (%21-28), kronik akciğer hastalığı (%4-10), kronik böbrek hastalığı (%3-13), malignite (%6-8) ve kronik karaciğer hastalığı (<%5) idi [21].

Covid-19 hasta kohortlarına dayalı çok değişkenli-ayarlanmış bir dizi analizde, daha yüksek hastalık ciddiyetinin ileri yaş ve erkek cinsiyet gibi demografik faktörlerle ilişkili olduğu da bulundu. 10.926 Covid-19 ile ilişkili ölümle ilgili bir

çalışmada, Siyahi ve Güney Asyalı hastaların Beyaz etnik kökene sahip hastalara kıyasla daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu saptandı [25].

65 yaş altı ölenlerin %83,1'inde en az bir altta yatan tıbbi durum ve 85 yaşındakilerin %69,5'inde en az bir altta yatan tıbbi durum saptanmıştır. 65 yaş altı 49.6 hasta diyabetik idi. 85 ve üzeri yaş grubu ile karşılaştırıldığında hastaların %25.9'u diyabetik idi. Bir Meta analizi, çoğu hastanın bir veya daha fazla komorbiditesi olduğu bulgularını doğrular. Başka bir Meta analizde hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemi hastalıkları gibi komorbiditelerin ağır olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ağır hastalar için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Başka bir Meta analize göre, hipertansiyon (%56,8), diyabet (%31,2) ve KKH (%21,5) ölen Covid-19 hastaları arasında en sık görülen morbiditelerdi. Çalışma ayrıca altta yatan kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların ölüm de dahil olmak üzere Covid-19'un ciddi sonuçlarına daha yatkın olduğunu bildirdi [26].

Diyabetes Mellitus, Covid-19 hastalarında yaygın bir komorbiditedir. Ciddi ve ölümcül Covid-19 vakaları için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Bir meta-analiz, diyabetli Covid-19 hastalarının daha yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve ölüm riski olduğunu göstermiştir [25]. Diabetes mellituslu kişilerde Covid-19'un belirgin klinik şiddetinden çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Glukotoksitite, inflamasyondan kaynaklanan endotel hasarı, oksidatif stres ve sitokin üretimi, diabetes mellituslu hastalarda tromboembolik komplikasyon riskinde ve hayati organlarda hasar riskinde artışa katkıda bulunur [27]. Diyabetli kişiler, bozulmuş fagositik hücre yetenekleri nedeniyle enfeksiyon kapmaya meyillidirler. Yüksek bir ACE-2 reseptörü seviyesi; diyabetli kişileri SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı meyilli hale getirebilir. Furin, diyabetik hastalarda yüksek seviyelerde eksprese edilen tip 1 membrana bağlı bir proteazdır. Bu proprotein konvertaz, insan proteazlarına SARS-CoV-2 bağımlılığını azaltarak virüsün konak hücre içine girmesine katılır. ACE-2 reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2 spike (S) proteini, muazzam furin seviyeleri tarafından aktive edilir. S proteininin bu ön aktivasyonu, hücreye viral girişe izin verir ve virüsün bağışıklık sisteminden kaçmasına zemin hazırlar. Bu nedenle, artan ACE-2 reseptörleri ve furin ekspresyonu ile düzensiz bir bağışıklık tepkisi, daha yüksek bir akciğer

iltihabı oranına ve daha düşük insülin seviyelerine yol açmaktadır. Virüsün rahat girişi diyabetik hastalar için hayatı tehdit eden bir duruma sebebiyet vermektedir. Ayrıca, T-hücresinin bozulmuş işlevi ve IL-6 seviyeleri de diyabetik hastalarda Covid-19 hastalığının gelişmesinde belirleyici bir rol oynar. Covid-19 ile ilgili ortaya çıkan veriler, tüm Covid-19 hastalarının %11-58'inin diyabetli olduğunu ve diyabetik hastalarda %8'lik bir Covid-19 ölüm oranı saptandığını göstermektedir. Diyabeti mevcut Covid-19 bireylerinde yoğun bakım ünitesine kabul riski, diyabeti olmayan bireylere göre %14,2 daha yüksektir [28].

Obezite; Covid-19 hastaları için tanımlanmış başka bir risk faktörüdür. Obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), akciğerlerin tabanındaki yetersiz ventilasyon nedeniyle kanın oksijen saturasyonunun azalmasıyla bağlantılıdır [28]. İmmünolojik olarak, obezite, doğrudan, dolaylı ve epigenetik mekanizmalar yoluyla bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklık yanıtlarını etkileyebilen, kronik bir alt klinik inflamatuvar morbid antite olarak karakterize edilir [29].

Hipertansiyon, genellikle yaşam tarzı, diyet ve stres gibi dış uyaranlarla şiddetlenen genetik bir durum olarak tanımlanmıştır. Yaşla birlikte, ateroskleroz nedeniyle kan basıncı da yükselir. Araştırmacılar, bu bireylerde Covid-19'a bağlı ölüm oranının yüksek olduğunu saptamışlardır. SARS-CoV-2, hücrelere ACE-2 reseptörleri yoluyla girdiğinden, virüsün ACE-2 yoluyla renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ettiği düşünülmüştür [30]. Hipertansiyonu olan hastalarda tedavi amacıyla sıklıkla ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) tercih edilmektedir. Bu inhibitörler, yüksek miktarda kullanıldıklarında, ACE-2 reseptörünün ekspresyonunu artırarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı artan duyarlılığa yol açar. Akciğerlerde reseptör hücrelerinin daha yüksek ekspresyonu, enfeksiyonu daha savunmasız hale getirir ve ciddi akciğer hasarı ve solunum yetmezliği olasılığını artırır [28].

Virüsün spike proteininin, konakçı hücrelere viral bağlanma sırasında ACE-2'ye bağlandığı ve viral girişin de Transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS-2) tarafından kolaylaştırıldığı görülmektedir. TMPRSS2, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi yüksek düzeyde patojenik insan koronavirüslerinin spike proteinini aktive eder. İn vitro aktivasyon, hücre yüzeyinde virüs-hücre zarı füzyonunu indükler [31].

ACE-2 ve TMPRSS-2 ekspresyonundaki farklılıklar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bireysel duyarlılığını ve klinik seyrini değiştirebilir. ACE-2 mRNA ekspresyonu KOAH'ta da artar [32]. Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen toplam Covid-19 vakalarının %50-52,3'ünde gözlenen KOAH, mukus üretiminin arttığı ve hava geçişlerinin tılandığı bu hastalarda yüksek mortaliteye yol açmaktadır [28].

2.1.6 Komplikasyonlar

Covid-19 daha çok solunum yolu problemleri (sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), acute respiratory distress syndrome, (ARDS) ile görülse de ciddi komplikasyonların eşlik ettiği durumlar ile de bizi karşı karşıya bırakmaktadır. ARDS, Covid-19 hastalarında en sık görülen komplikasyondur [33].

Covid-19 geçiren hastaların üç aylık bir takip çalışmasında, katılımcıların %71'inde pulmoner radyolojik anormallikler ve %25'inde fonksiyonel bozukluklar tespit edildi. Buna rağmen sadece %10'unun daha azında şiddetli pnömoni mevcuttu. Başka bir çalışmada, başlangıçtaki hastalık şiddetine bakılmaksızın, hastaneden taburcu edildikten üç ay sonra Covid-19 geçirenlerin %42'sinde radyolojik anormallikler ile korelasyon gösteren akciğer difüzyon kapasitesinde azalma gözlemlenmiştir. Semptomların başlamasından altı ay sonra bile, kalıcı semptomlarla ilişkili akciğer radyolojik anormallikleri, Covid-19 'dan kurtulanların yaklaşık yarısında hala mevcut olarak saptanmıştır. Diğer birçok rapor, hastaneden taburcu olduktan sonra Covid-19'dan kurtulanlar arasında altı aya kadar süren akciğer fibrozunun radyolojik kanıtlarını da saptamıştır ve bu da başlangıçtaki hastalık şiddeti ile ilişkili olarak raporlanmıştır [34].

Başlıca diğer komplikasyonlar; kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar (aritmi, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve şok), nörolojik komplikasyonlar (ensefalopati, inme, hareket bozuklukları, motor ve duyuşal bozukluklar, nöbet ve ataksi), inflamatuvar komplikasyonlar (ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler, sitokin salınımı), sekonder enfeksiyon (çok az hasta da görülmekle birlikte Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus, Acinetobacter en yaygın görülen patojenler), tromboembolik komplikasyonlar (akut inme, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz

tromboemboli (VTE); özellikle yoğun bakım ünitesinde yatanlarda daha sık olmak üzere tanımlanmıştır [35].

Covid 19 hastalarında tromboz ve inflamasyon arasındaki etkileşim nedeniyle hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve komplikasyon gelişme riskini artırdığı görülmüştür. SARS-COV-2 patojene özgü mekanizmalar yoluyla pıhtılaşmaya meyilli bir duruma neden olur. İlk olarak SARS-COV-2, ACE-2 reseptörü yoluyla alveolar epitele girer ve aşırı inflamatuvar sitokinlerin (interlökin 6, tümör nekroz faktörü vb.) ve kemokinlerin (IL-8, kemokin [C-C motifi] ligandı [CCL] 2, CCL3, vb.) salınmasına yol açar. Daha sonra epitel hücrelerinin, monositlerin ve nötrofillerin aktivasyonuna yol açar. Alternatif olarak, endotel hücreleri doğrudan ACE-2 reseptörü yoluyla enfekte olur ve endotelial aktivasyon ve disfonksiyon, pıhtılaşma mekanizmasını tetikleyerek trombin ve fibrin pıhtısı oluşturan koagülasyon kaskadını aktifler. Aktive olan trombosit ve proteazlar ilgili reseptör sinyalleri sayesinde iltihabı daha da uyarır. Tromboz ve inflamasyon arasındaki etkileşim vücudu oldukça proinflamatuvar bir duruma sokar ve lokal pıhtılaşma lezyonlarına yol açar [36].

Başta DVT ve PE olmak üzere venöz tromboembolik olaylar Covid-19 pandemisinin erken döneminde daha sık karşılaştığımız bir durum olarak görülmektedir. Covid-19 erken dönem sonrası yapılan çalışmalar da net olarak saptanamadıysa da erken tanı, antikoagülan ilaç kullanımıyla sıklığı azalmaktadır. İspanya’da 1127 hasta üzerinden yapılan bir kohortta 69 hastada (%6,1) arteriyel ve venöz tromboz gelişmiş. Bu hastaların %62’si VTE, %26’sı arteriyel tromboemboli (ATE), %9’u ise hem ATE hem de VTE aynı anda geçirdiği görülmüştür. Çarpıcı olan ise tromboz gelişen hastaların %90’ının DMAH kullanımı altında tromboz geliştirdiği görülmüştür [35].

Covid-19 hastalığında tromboembolik olayların daha fazla ve ciddi klinik sonuçlar doğurmasına yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Covid-19’da mortaliteye katkı veren önemli bir faktör intravasküler pıhtılaşmaya neden olan koagülopatidir. Covid-19 nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsilerde mikrovasküler tromboz olduğu gösterilmiştir [37].

Şiddetli seyreden Covid-19 hastalarının yoğun bakım ünitelerinde yatalak olmaları nedeni derin ven trombozu dahil venöz tromboembolizm (VTE), DVT ve/veya PE riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [38].

Covid-19 hastalarında yüksek d-dimer, fibrinojen ve trombosit sayısı; uzamış protrombin süresi koagülopatinin karakteristik özellikleri arasında yer alır. Bunların tamamı kritik hastalarda gördüğümüz venöz tromboembolizmi destekler ve protrombotik durumları artırır [39].

2.1.7 Hastaneye Yatış Endikasyonları

Covid-19 hastalığına ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok ülkede hastaneye yatış kriterleri; hipoksi (oksijen saturasyonunun %94'ün altında olması) ve solunum desteğine ihtiyaç duyulması olarak belirlenmiştir. Bunun dışında takipne ve görüntüleme tetkiklerinde akciğerlerin %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi hastane yatış kriteri olarak değerlendirilmektedir. İmmünsüpresif hastalar içinde hipotansiyon gelişmesi, akut böbrek yetmezliği oluşması da yatış endikasyonu olarak tanımlanmıştır [40].

Hafif, orta, ağır ve kritik hastalık kriterlerine göre değerlendirildiğinde ağır ve kritik durumda olan hastalar için kesin yatış endikasyonu vardır. Orta derecede hastalık tablosunda ise solunum sıkıntısı varsa yatış endikasyonundan söz edilmektedir [40].

İmmünsüpresif hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış yönünden öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken grupta yer almaktadır [41].

2.1.8 Covid-19 ve Mortalite

Covid-19 ile enfekte olan hastaların yaklaşık %15'inde, daha sonra akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine (MOF) ve ayrıca ölüme doğru ilerleyebilecek ciddi bir pnömoni türü görülmüştür [33].

Salgın 30 Ocak 2020'de Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durum (27 ülkede 11.950 enfeksiyon vakası, 259 ölüm) ilan edilmiş ve 11 Mart 2020'de bir pandemi olarak kategorize edilmiştir (126 ülkede 126.214 enfeksiyon vakası 4.628

ölüm). 27 Nisan 2020 itibarıyla 185'ten fazla ülkede 3.013.803 vaka ve 207.894 ölüm saptanmıştır [12].

Ölümcül Covid-19'lu kişilerin akciğerlerinde en yaygın ölüm sonrası bulgular, yaygın alveolar hasar ve belirgin hiyalin membranlar ile inflamatuvar hücre infiltrasyonudur. Diğer kritik bulgular arasında miyokardiyal inflamasyon, karaciğerde lenfosit infiltrasyonu, beyinde makrofaj kümelenmesi, aksonal yaralanma ve glomerüllerde mikrotrombüs saptanması yer almaktadır. Bu bulgular Covid-19'da inflamatuvar bir patolojiye işaret etmektedir. Ek olarak, entegre bir analiz, şiddetli Covid-19'lu hastaların kanda düşük IFN-a aktivitesi ile yüksek düzeyde bozulmuş interferon tip I yanıtına sahip olduğunu göstermiştir. Bu da yüksek kan viral yükünü ve bozulmuş bir inflamatuvar yanıtı gösterir [42].

Mortalitede etkili olduğu düşünülen sitokin fırtınası, çeşitli bağışıklık hücrelerinin aşırı derecede aktive olduğu ve büyük miktarlarda sitokin ürettiği, ardından sırayla sistemik hiperinflamasyon sergilediği bağışıklık sisteminin bir durumudur. Genellikle çoklu organ yetmezliği ve yüksek ölüm oranı sağlar.

Son zamanlarda, sitokin fırtınasının, özellikle Makrofaj Aktivasyon Sendromu'nun, Covid-19 ile ilişkili pnömoni alevlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Covid-19 hastalarının büyük bir kısmı hiç ila hafif pulmoner semptomlar gösterse de, hastaların yaklaşık %20'si ciddi pulmoner disfonksiyon gösterir. Bunlar arasında, hastaların belirli bir yüzdesi, ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun gerekli olduğu, hayatı tehdit eden, kritik pnömoniye maruz kalmaktadır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 ile enfekte hastaların sadece bir kısmının bu kadar şiddetli inflamatuvar durum göstermesinin nedeni açıklığa kavuşturulmamıştır. Yine de Covid-19'a neden olan virüsün, akciğerlerdeki damar endotelini ve alveolar duvarını makrofajlar gibi belirli hücre tipleriyle enfekte etmesi mümkündür [43].

MAS, "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan proinflamatuvar sitokinlerin belirgin şekilde yukarı regüle edilmiş ekspresyonu ile tanımlanır. Herhangi bir terapötik müdahale olmadan, bu güçlü inflamasyon, ciddi doku hasarına ve nihayetinde hastanın ölümüne neden olur. Birkaç araştırma, özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi belirli sitokinlerin bu fenomene dahil olduğunu ortaya çıkarmıştır [43]. MAS

durumundaki makrofajlar, stimölasyon üzerine bu proinflatuar sitokinlerden yüksek miktarda üretir. Billio ve ark. [44] MAS'tan mustarip hastaların karaciğerindeki makrofajların TNF- α ve IL-6'yı eksprese ettiğine dair histopatolojik kanıtları bildirdiler. IL-1 ile birlikte, TNF- α ve IL-6, inflamasyonu sinerjistik olarak aktive eden ve artıran bir dizi inflamatuar yolakları tetikler. Bu nedenle, bu sitokinlerin serum seviyeleri MAS hastalarında sıklıkla yüksek seviyede saptanır [43].

Enflamasyonun pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki kesin dengeyi bozduğu bilinmektedir. TNF-a ve IL-1 gibi belirli inflamatuar sitokinler, monositlerden ve makrofajlardan doku faktörü üretimini başlatarak pıhtılaşmanın aktivasyonuna yol açarken, IL-1 ve IL-6, plazminojen aktivatör inhibitörünün üretimini artırır. Bu nedenle, MAS ile birlikte inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi de intravasküler pıhtılaşmayı teşvik eder [43].

Covid-19 hastalarında mortalitede etkili akut miyokard hasarının; akut koroner sendrom (AKS), miyokardit, kalp yetmezliği, hipotansiyon, şok ve sepsis gibi birçok olası nedeni vardır. Akut miyokard hasarı, Covid-19 hastalarında kardiyak troponinlerin asemptomatik yükselmesinden, fulminan miyokardit ve dolaşım şokuna kadar değişebilir. Miyokardit, kalp kasının (miyokard) inflamatuar bir hastalığıdır. Bu nedenle, kardiovasküler hastalığı ve hipertansiyonu bulunan Covid-19 hastalarının ciddi semptomlar geliştirmesi ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmesi muhtemeldir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve kalp yetmezliği mevcut Covid-19 hastası ölüm için daha büyük risk altındadır. Özellikle, akut miyokardit ve akut miyokard enfarktüsü (MI) geçiren Covid-19 hastalarında daha yüksek bir ölüm oranı gösterilmiştir [33].

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.1. Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin işlevinde ve/veya yapısındaki kesin değişikliğe sekonder bir klinik sendromdur. Üç ay ve daha uzun bir süre içinde 60 ml/dk/1.73 m²'den düşük glomerüler filtrasyon hızı veya GFR 60'tan büyük ml/dak/1.73 m², ancak kanıtlanmış böbrek hasarı varlığı Kronik Böbrek Hastalığı

olarak tanımlanır [16]. 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Kanıtlanmış böbrek hasarı; albüminüri (idrarla albümin atılımı ≥ 30 mg/24 saat; idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/gr), idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı elektrolit veya diğer anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler, görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler ve böbrek nakli öyküsü olması olarak sınıflandırılmıştır [45].

Tablo 2.1 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri [45]

Kriterlerin en az biri 3 aydan uzun süredir olmalı	
Böbrek hasarı belirtileri	Albüminüri (*AAH ≥ 30 mg/24 saat; **AKO ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ²

*AAH: Albümin Atılım Hızı, ** AKO: Albümin Kreatinin Oranı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı oldukça yaygın olan (nüfusun %10-13’ü), geri dönüşü olmayan, ilerleyici ve daha yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili bir hastalık grubudur. Bu patolojiye sahip hastalar çoğu uzun zaman asemptomatik kalır ve böbrek fonksiyon bozukluğuna özgü komplikasyonları yalnızca daha ileri aşamalarda ortaya çıkar. Tedavisi konservatif (diyaliz endikasyonu olmayan hastalar, genellikle glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dakika üzerinde olanlar) veya replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli) olabilir [46].

2.2.2. Epidemiyoloji

KBH (Kronik Böbrek Hastalığı) genel yetişkin popülasyonda çok yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan veriler, yetişkinler arasında zaman içinde artan %13,1'lik bir oran olduğunu tahmin etmektedir [16]. Yapılan çalışmalar sonucu böbrek hastalarında %74'e varan oranda dörtten fazla kronik hastalığa sahip olma oranları saptanmıştır [47]. Bu nedenle KBH morbiditesi ve mortalitesi yüksek, farkındalık ve erken tanı oranı düşük, önlenilen veya geciktirilebilen, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, büyük ekonomik yük getiren bir hastalıktır. Bir başka deyişle KBH bir halk sağlığı sorunudur [48].

Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından ülke çapında 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 10.748 erişkin ve 3.622 çocukta gerçekleştirilen Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans (CREDIT) çalışmasında, Türkiye'de erişkinlerde KBH prevalansı % 15.7 saptanmıştır. Bu oran, ülkemizde her 6-7 erişkinden birinde değişik düzeylerde KBH bulunduğu anlamına gelmekte ve sorunun boyutunun ülkemiz için çok daha ciddi olduğunu göstermektedir [49].

2013'teki küresel veriler, GFR'deki düşüşün dünya çapındaki ölümlerin %4'ü, yani 2,2 milyon ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler nedenlere bağlıken, 0,96 milyonu son dönem böbrek hastalığına bağlıydı [16].

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) evresine ulaşan hastalara böbrek yerine koyma tedavileri (dializ ve böbrek nakli) uygulanmaktadır. Bu tedaviler hastaların yaşam kalitesini bozmakta, aynı zamanda yüksek maliyetleri nedeniyle sağlık bütçesine de önemli bir yük getirmektedir. Öte yandan, KBH'nda erken evrelerden itibaren, başlıca kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak morbidite ve mortalite riskleri de artmaktadır. Hastalık ilerledikçe bu artış daha da belirginleşmekte ve hastaların çoğu son evreye ulaşmadan kaybedilmektedir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 2.5 milyon kişinin hastalığın yol açtığı sorunlar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir [49].

2.2.3 Sınıflandırma

Kronik Böbrek Hastalığı evrelendirmesinde; Glomerüler Filtrasyon Hızı(Gfr) ve Albuminüri düzeyleri kullanılır. KDIGO 2012 KBH evrelemesi Tablo 2.2’de gösterilmiştir [45].

Tablo 2.2 2012 KDIGO GFH Evrelemesi [45]

Evre	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Tanımlama
1	>90	Normal veya yüksek
2	60-89	Hafif azalmış
3a	45-59	Hafif – orta derecede azalmış
3b	30-44	Orta – ciddi derecede azalmış
4	15-29	Şiddetli azalmış
5	<15	Böbrek yetmezliği

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

KDIGO 2012 GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu

Albüminüri evreleri	Albümin Atılım Hızı (mg/24 saat)	Albümin/kreatinin oranı (mg/mmol)	Tanımlama
A1	<30	<3	Normal-hafif yüksek
A2	30-300	3-30	Orta derecede yüksek
A3	>300	>30	Çok yüksek

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Windov

Gfr (Glomerüler filtrasyon hızı)15 ml/dakika altında olanlar; Son dönem böbrek hastalığı olarak isimlendirilir. Son Dönem böbrek hastalığı(SDBH) sahip hastalar için seçenekler böbrek replasman tedavisi (diyaliz veya böbrek nakli şeklinde) veya konservatif bakımdır [50].

2.2.4 Etiyoloji

Bugün için hem Dünya’da, hem de ülkemizde erişkinlerde KBH’nın en önemli nedeni diabetes mellitustur. TND Kayıt Sistemi verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisine başlayan her 5 hastadan 2’si diyabet ilişkili böbrek hastasıdır [49]. Diyabetik hastaların takibi boyunca %20-40’ında diyabetik nefropati gelişmektedir. Hem tip 1 hem tip 2 DM’de KBY gelişebilmesine rağmen, bu oran tip 2 DM hastalarında genellikle daha fazladır [51]. Diyabetten sonra etyolojik dağılımda ikinci sırada hipertansiyon gelmektedir. Hipertansiyon olarak sınıflandırılan olguların bir kısmı, böbrek hastalığına ikincil hipertansiyon hastaları olsa bile, primer hipertansiyonun toplumdaki yaygınlık düzeyi, hipertansiyonu KBH nedenleri arasında önemli bir yerde tutmaktadır. Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan damar sorunları ve hipertansiyon iskemik nedenli böbrek hastalıklarının sıklığını artırmaktadır. Her yaş grubunda görülebilen glomerülonefritler, KBH’nın etyolojik dağılımında üçüncü sırada yer almaktadır.[49] Ancak gelişmiş ülkelerdeki aksine, bazı gelişmekte olan ülkelerde, daha genç hastalarda glomerülonefrit ve sebebi bilinmeyen durumlar etyolojide daha sık rol oynamaktadır. Örneğin, Çin, Moğolistan ve Nepal’i kapsayan bir çalışmada KBY’li hastaların %43’ünde etyolojide DM veya HT tespit edilememiştir [51]. KBH’nın etyolojisinde yer alan diğer nedenler arasında genetik böbrek hastalıkları (özellikle polistik böbrek hastalığı), ürolojik sorunlar ve tübülointerstisyel nefritler sayılabilir. Ailevi Akdeniz ateşine sekonder gelişen amiloidoz da ülkemiz için önemli bir KBH nedenidir [49]. Türkiye’de, Türk Nefroloji Derneği 2014 registry raporuna göre [51], hemodiyalize giren hastalarda etyolojide ilk üç neden sıra ile, DM, HT ve glomerülonefrit iken, periton diyalizi yapan hastalarda, ilk sırada HT, ikinci sırada DM ve üçüncü sırada glomerülonefrit yer almaktadır. Tüm dünyayı kapsayan bir registry ve rapor sistemi olmadığından net bir insidans ve prevalans verilememektedir [51].

2.2.5 Klinik

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Kronik böbrek yetmezliği hastaları

genellikle birkaç semptom ile başvuru yaparlar. En sık fiziksel performanslarında düşme olması yanısıra pozitif sodyum ve su dengesi nedenli ödem ve ilerlemiş vakalarda ise pulmoner konjesyon nedenli nefes darlığı şikayeti ile başvuru yaparlar. Böbrek ağrısı atipiktir, organomegali veya kapsül irritasyonu gelişmesi halinde ağrının meydana gelme olasılığı daha yüksektir. Bugün bile, ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastaların, uzun bir süre boyunca asemptomatik kalmaları sonucunda ilk kez bir doktora görünmeleri nadir değildir [52]. Hastaların ilk başvurularında görülen bir diğer semptomu ise idrarın konsantre yeteneğinin bozulmasına bağlı noktüridir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. KBH’da ortaya çıkan belirti ve bulgular Tablo 2.3’de gösterilmiştir. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar [53].

Tablo 2.3 Kronik Böbrek Hastalığının belirti ve bulguları [53]

Noktüri (>2 kez/gece)	Hıçkırık
Poliüri	Uyku güçlüğü
İdrar yapmada güçlük veya yanma	Cinsel işlevlerde azalma
Kanlı işeme, idrarda köpürme	Bacaklarda his bozukluğu ve huzursuzluk
Susama hissinde artış	Geceleri kas krampları
Bacaklarda ve göz çevresinde ödem	Kanama eğilimi
Hipertansiyon	Malnütrisyon
Halsizlik, güçsüzlük, çabuk yorulma	Nefes darlığı
Solukluk	Hipervolemi
İştah azalması	Perikardit
Bulantı ve kusma	Ruhsal bozukluklar
Ciltte kuruma ve kaşıntı	Konsantrasyon bozukluğu
Kirli-sarı cilt rengi	Letarji
Kemik ağrısı ve deformiteleri	Nöbet
Büyüme geriliği (çocuklarda)	Koma

Aterosklerotik süreçlerin KBH'nin erken evrelerinden itibaren başladığı gösterilmiştir. KBH'nin erken evrelerinde 2-3 kat artmış bir KAH riski mevcutken bu risk diyaliz hastalarında 10-100 kata kadar artmaktadır [54]. Diyaliz hastalarında KVH önde gelen ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Yakın tarihli, ileriye dönük bir popülasyona dayalı kohort çalışması, KBH'nin erken evrelerindeki hastaların, vasküler hastalık belirtileri olmasa bile, ileri evrelerde koroner kalp hastalığı riskinin arttığı sonucuna varmıştır. Bu nedenle, KBH'nin kendisi artık bağımsız bir KVH risk faktörü ve tüm nedenlere bağlı mortalite için bir Koroner Arter Hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak değerlendirilmektedir [55]. Anemi, KBH'nin sık görülen bir komplikasyonudur. Egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde azalmaya ek olarak sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği ile ilişkilidir [56]. Yetersiz böbrekler tarafından yetersiz eritropoietin üretimi, kemik iliğinin kırmızı kan hücreleri (RBC'ler) üretmek için uyarılmasının azalmasına yol açar. KBH anemisi erken gelişir ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile kötüleşir. KBH'li hastaların %40'ından fazlası anemik olmasına rağmen, bu popülasyondaki anemi yeterince tanınmamakta ve yetersiz tedavi edilmektedir. Anemi, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür ve daha yüksek hastaneye yatış ve mortalite oranları ile ilişkilidir. KBH hastalarında RBC üretimini uyarmak için eritropoezi uyarıcı proteinlerin (ESP'ler) mevcudiyetine rağmen, diyalize başlayan hastaların yaklaşık dörtte üçünde hemoglobin <11 g/dL'dir. KBH anemisinin tanınması, özellikle yetersiz beslenen yaşlılarda ve düşük kas kütlesi olanlarda normal serum kreatinininden çok daha düşük olabilen glomerüler filtrasyon hızının (GFR) tahmini ile başlar. GFR <60 mL/dk/1.73 m² ise hemoglobine bakılmalıdır. Anemi, bir erkekte veya menopoz sonrası bir kadında hemoglobin <12 g/dL veya menopoz öncesi bir kadında <11 g/dL olduğunda teşhis edilir. Bu bireylerde aneminin nedeni araştırılmalıdır. Bu KBH'a bağlı eritropoietin eksikliğinden, B12 vitamini, folat ve/veya demir eksikliğinden kaynaklanabilir. Aynı zamanda kan kaybı, inflamasyon, malignite ve alüminyum intoksikasyonu da anemi nedenleri arasında sayılır. Diğer anemi nedenleri dışlandıktan sonra, en olası etiyoloji KBH'dir ve ESP ile tedavi edilmelidir. Şu anda, epoetin alfa ve darbepoetin alfa, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onaylanmış tek 2 ESP'dir [57]. Kbh hastalarında

görülen anemi tipik olarak normositik, normokromiktir. Peritübüler kılcal damarlar ve proksimal kıvrımlı tübüller etrafındaki interstisyel fibroblastlar tarafından üretilen 34 kDa moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein hormonu olan eritropoietinin (EPO) ana kaynağı böbrektir. EPO, kemik iliğinde kırmızı kan hücresi üretimini uyarır ve hemoglobin homeostazını sağlar. Üreminin indüklediği eritropoez inhibitörleri, kısaltılmış kırmızı kan hücresi ömrü ve demir eksikliği de KBH anemisine katkıda bulunabilir. KBH'de anemi, yaşam kalitesinde azalma, kardiyovasküler hastalık insidansında artış, daha yüksek hastaneye yatış oranları, kognitif bozukluk ve mortalite dahil olmak üzere birçok kötü sonuçla ilişkilidir [50].

Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülü hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizyokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır [53]. KBH hastalarında kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse ($Ca \times P > 60$) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. D vitamini eksikliği malabsorbsiyon, epiteliyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır [53].

Kronik böbrek hastalığında dislipidemi de sıktır. GFR düzeyi, proteinürinin şiddeti, özellikle diyabet olmak üzere eşlik eden hastalıklar, beslenme durumu, kullanılan ilaçlar ve uygulanan böbrek yerine koyma tedavi yöntemi dislipideminin sıklığını etkiler [49]. KBH hastalarında daha çok trigliserit yüksekliği olmak üzere kolesterol düzeylerinde yükseklik gözlenir.

İlerlemiş böbrek hastalığında hiperglisemi kontrol etmek için seçeneklerin yokluğunda, GFR < 60 mL/dk olan tip 2 diyabetli hastalar önemli ölçüde daha yüksek ünite insülin kullanmaktadır. Artan böbrek yetmezliği ile böbreklerdeki glukoneogenez (toplamın yaklaşık %25'i) azalmaya devam eder. Terapötik yanıt, hipoglisemiden kaçınmak için insülin dozunu kademeli olarak azaltmak olmalıdır. Buna rağmen hipoglisemi oldukça yaygındır. Bu nedenle yeterli hasta güvenliğini temsil eden yeni tedavilere ihtiyaç artmaktadır [58].

Yetersiz kalori alımı, KBH ve SDBY popülasyonunda yaygındır ve protein malnütrisyonu için doğrudan bir risk oluşturur. Yetersiz beslenme durumu, metabolik asidoz, bağırsak florası değişikliği ve hormonal düzensizlik dahil olmak üzere, tümü böbrek hastalığının ilerlemesini destekleyebilen ve morbidite ve mortaliteyi artırabilen çoklu değişikliklerle ilişkilendirilmiştir [59].

2.2.6 Renal Replasman Tedavileri

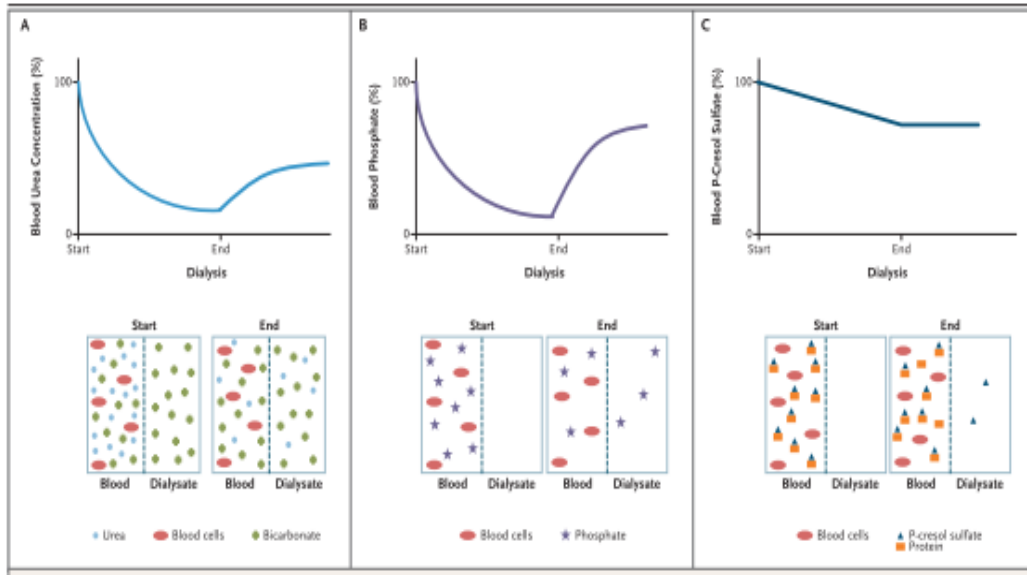
Son dönem böbrek hastalığı, böbrek fonksiyon kaybının ciddi şekilde azalmasıyla ortaya çıkar. SDBH'ına sahip hastalarda; Glomerüler Filtrasyon Hızı genellikle 30'un altındadır ve 15'in altına düşerse hasta evre 4'ten evre 5'e ilerlemiştir. Bu evredeki tedavi seçenekleri dramatik bir şekilde değişir ve hastaların yaşam kalitesini etkilemeye başlar. Bu seçenekler arasında böbrek transplantasyonu, periton diyalizi, hemodiyaliz (evde veya diyaliz merkezinde) ve destekleyici bakım yer alır [60].

Kronik böbrek hastalığının artan prevalansı, böbrek replasman tedavisinin başlatılmasını gerektiren son dönem böbrek hastalığına ulaşan hasta sayısındaki sürekli büyüme ile paraleldir. Çoğu ülkede hemodiyaliz “varsayılan” tedavi seçeneği olmaya devam etse de, hastaların önemli bir kısmı periton diyalizi gibi ev temelli tedavileri tercih etmektedir. Günümüzde, hemodiyaliz ve periton diyalizi, modalite seçiminin ağırlıklı olarak hasta tercihinin göre belirlendiği tamamlayıcı tedaviler olarak görülmektedir [61].

2.2.6.1 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hastanın kanının ekstrakorporeal dolaşımını kullanarak yapay bir böbrek (hemodiyalizör veya diyalizör) yoluyla kan değişimi sağlayan terapötik bir prosedürdür [62].

Diyaliz, bir elektrokimyasal konsantrasyon gradyanı boyunca yarı geçirgen bir zar boyunca çözeltideki moleküllerin difüzyonu olarak tanımlanır. Hemodiyalizin birincil amacı, normal böbrek fonksiyonunun özelliği olan hücre içi ve hücre dışı sıvı ortamını eski haline getirmektir. Bu, üre gibi çözünenlerin kandan diyalizata taşınması ve bikarbonat gibi çözünenlerin diyalizattan kana taşınmasıyla gerçekleştirilir. Üre gibi küçük moleküller hızla yayılırken, fosfat, β_2 -mikroglobulin, albümin gibi daha büyük moleküller ve p-kresol gibi proteine bağlı çözünenler çok daha yavaş yayılır (Şekil 2.2) [63]. Difüzyona ek olarak, çözünenler hidrostatik veya ozmotik basınç gradyent farkı ile membrandaki gözeneklerden geçebilirler. Bu sürece ultrafiltrasyon adı verilir. Ultrafiltrasyon sırasında, çözünen konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmaz. Ultrafiltrasyon'un birincil amacı, fazla sıvının vücuttan uzaklaştırılmasıdır.



Şekil 2.2 Patterns of Solute Removal with Hemodialysis [63]

Diyaliz, böbrek boşaltım fonksiyonunu değiştirerek, üremik sendrom olarak bilinen semptom kompleksini ortadan kaldırmayı amaçlar, ancak üremide spesifik solütlerin birikimine belirli hücrel veya organ fonksiyon bozukluğu atfetmenin zor olduğu kanıtlanmıştır [63].

Hemodiyalizin birincil amacı, üreminin klinik belirtilerini ve biyokimyasal sonuçlarını hafifletmektir. Hemodiyaliz, böbrek yetmezliğinin klinik sonuçları ve morbiditesi artık konservatif tıbbi tedavi ile hafifletilemediği zaman başlatılmalıdır [62]. Diyaliz yeterliliğinin kesin standartları ve hedefleri, protein katabolizmasının bir yan ürünü olan ve kolayca doğru bir şekilde ölçülebilen ürenin temizlenmesine dayanır. Ne lipofilik ne de yüksek oranda proteine bağlı olmayan üre dağılım hacmi toplam vücut suyunu yansıtır. Sonuç olarak, üre değişen kan konsantrasyonlarına dayalı matematiksel modelleme yoluyla diyaliz yeterliliğini ölçmek için kullanılan bir molekül haline gelir. Çıkarılacak üre miktarı, genellikle, üre klirensini hastadaki dağılım hacmiyle ilişkilendiren, hastanın vücut boyutuna göre hesaplanması ile bulunan Kt/V değeridir. Bu değer diyaliz dozunu hesaplamak için nefroloji topluluğu tarafından kolaylıkla benimsenmiştir [63].

Kırk yılı aşkın bir süredir, hemodiyaliz için standart program, büyük ölçüde lojistik ve maliyet kaygıları nedeniyle haftada üç seans olmaya devam etmiştir [63]. Hem Avrupa'da hem de Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygınlaşan ev hemodiyalizi daha basit diyaliz ekipmanının mevcudiyeti ile daha kolay uygulanabilir seçenek olarak yerini almıştır. Ev hemodiyalizinin; günlük ve uzun süreli diyaliz imkanı sağlaması nedeniyle hastane içi hemodiyalizden daha iyi sağkalım oranları mevcuttur [64]. Son 5 yılda, birçok merkezde ev hemodiyalizi kavramının artık uzun süreli diyaliz ile eş anlamlı olduğu kabul edilmiştir. Kayıt verileri, artan diyaliz sıklığı ve süresinin hasta sağkalımında iyileşme ve kardiyovasküler risk profilinde azalma ile sonuçlanabileceği kavramını desteklemektedir [65]. Çalışmaların çoğu, uzun süreli hemodiyaliz alan hastalarda sık görülen sol ventrikül hipertrofinin gerilemesinin yanında kan basıncı seviyelerinde düşüş ve anti-hipertansif ilaçlara duyulan ihtiyaçta azalma olduğunu göstermiştir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümleri daha sık diyaliz tedavileriyle iyileşirken, anemi kontrolü ve kalsiyum fosfat metabolizması ölçümleri için karışık sonuçlar bildirilmektedir [63].

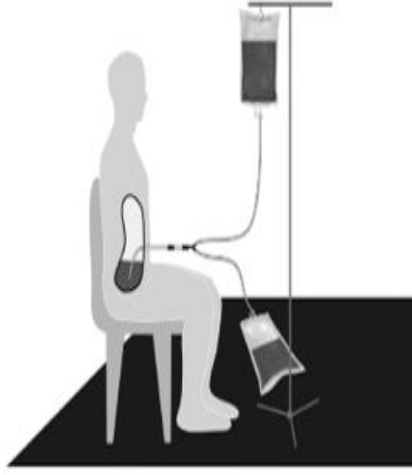
HD tedavisi sırasında çok çeşitli semptomlar yaygın olarak bildirilmektedir. Konvansiyonel HD tedavisi alan 550 hastayla yapılan bir ankette, en yaygın olarak bildirilen semptomlar yorgunluk (%82), IDH (İnradialitik Hipotansiyon) (%76), kramp (%76), diyaliz sonrası baş dönmesi (%63), baş ağrısı (%54), kaşıntı %52) ve sırt ağrısıydı (%51). Az sayıda hastada bulantı ve kusma da bildirilmiştir [66].

2.2.6.2 Periton Diyalizi

Periton diyalizi (PD), steril bir çözeltinin bir kateter aracılığıyla periton boşluğuna infüze edilmesine dayanan ve değişim yüzeyi olarak periton zarını kullanarak çözünenlerin ve suyun uzaklaştırılmasını sağlayan bir renal replasman tedavisidir. Peritondaki kılcal damarlarla yakın temas halinde olan bu çözelti, ozmotik ajanların (en yaygın olarak glikoz) eklenmesi nedeniyle plazmaya göre hiperozmolar olduğu için solüt taşınmasına ve su kaybına izin verir [67]. Bireysel periton diyalizi reçetesi (örn. dolum hacmi ve bekleme süresi) hastanın özelliklerine göre değişebilir [45]. Solüsyonun periton boşluğuna infüzyonu ve drenajı iki şekilde gerçekleştirilebilir: Hastanın genellikle gün boyunca dört solüsyon değişikliğinden geçtiği manuel (sürekli ayaktan PD) veya makine yardımlı PD (otomatik PD). Diyaliz, hasta uyurken gece boyunca değişiklik yapılmasına izin veren bir bisiklet makinesi yardımıyla gerçekleştirilir [67].

2.2.6.2.1 Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Bu yöntemde periton boşluğu her zaman diyaliz solüsyonu (genellikle 2 L solüsyon) ile doldurulur ve bu sıvı günde dört kez 4-8 saat aralıklarla değiştirilir. Bu değişiklik manuel olarak yapılır ve katetere bir Y-parçası ile bağlanan iki torbadan oluşan bir sistem aracılığıyla yerçekimi sayesinde gerçekleşir. Bu iki torbalı sistem, solüsyonu periton boşluğundan boşaltmak için yerde duran boş bir torbadan (toksine doymuş solüsyon) ve boşaltıldıktan hemen sonra infüze edilmek üzere kateter seviyesinin üzerinde bir standta asılı duran taze solüsyon torbasından oluşur. Sistemi katetere bağlarken hasta önce boşlukta birkaç saat kalan solüsyonu boşaltır ve ardından yeni solüsyonu infüze eder. Bu infüzyondan sonra hasta sistemin bağlantısını keser ve imha eder ve bir sonraki değişikliğe kadar aktivitelerini gerçekleştirmekte serbesttir (Şekil 2.3) [67].



Şekil 2.3 Scheme of Contionuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) [67]

2.2.6.2.2 Otomatik Periton Diyalizi (APD)

Hasta uyurken gece boyunca otomatik bir döngüleyici tarafından üç ila altı kere değişim yapılır. APD aşağıdaki tiplerden olabilir:

- Aralıklı Gece Periton Diyalizi
- Sürekli Bisikletli Periton Diyalizi

2.2.6.3 Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi

Hemodiyaliz ve periton diyalizi, diyalizin iki yaygın şeklidir. Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Periton Diyalizi veya Hemodiyaliz modalitesinin optimal seçimi hala bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Diyaliz hastalarının, yüksek komorbidite yükü ve komplikasyonları nedeniyle, aynı yaştaki genel popülasyona göre yaşam kalitesi daha kötüdür.

Hemodiyaliz uygulanan hastalar genellikle günde iki veya üç kez diyaliz merkezlerine giderler. Hem profesyonel hem de kişisel hayatlarını etkileyebilecek haftada üç/dört saati diyaliz merkezlerinde geçirirler. Aksine periton diyalizi evde, işte veya herhangi bir temiz yerde bağımsız olarak veya bir bakıcı yardımıyla yapılabilir. Bu tedavi günde birkaç kez 4-5 saatte bir ve geceleri daha fazla ara verilerek (CAPD manuel yöntemi kullanılarak) veya 8-10 saat ardışık değişim

yapan bir makine ile gece sürekli olarak yapılabilir. (APD otomatik yöntemiyle) [68].

Merkezi hipotez, periton diyalizi gibi bir ev diyalizi yöntemi almanın geleneksel bir merkez içi tedaviye göre daha iyi yaşam kalitesi sağladığıdır [68].

Birkaç gözlemsel çalışmada, daha önce SDBY popülasyonunda hemodiyaliz ve periton diyalizi karşılaştırılmıştır. Bugüne kadar, iki diyaliz yöntemi arasındaki ölüm riskini karşılaştırmaya çalışan yalnızca bir randomize kontrollü çalışma, ancak yetersiz kayıt nedeniyle erken durdurulmuştur. Bu çalışmalara göre, bir modalitenin diğerine göre hayatta kalma yararı henüz belirlenmemiştir [69]. Kore’li hastalar arasında yapılan bir meta-analizde, tüm ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, periton diyalizi grubu, genel çalışma süresi boyunca hemodiyaliz grubuna göre mortalite için daha yüksek bir orana sahip olmuştur [69]. Ayrıca bazı çalışmalar, altta yatan kalp hastalığı olan PD hastalarında daha yüksek mortalite bildirmiştir. Fakat yapılan bazı çalışmalarda ise, HD hastalarında hemorajik inme insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir USRDS analizinde ise PD hastalarında önceden var olan serebrovasküler hastalık prevalansının daha düşük olmasına rağmen felçten ölüm riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [70].

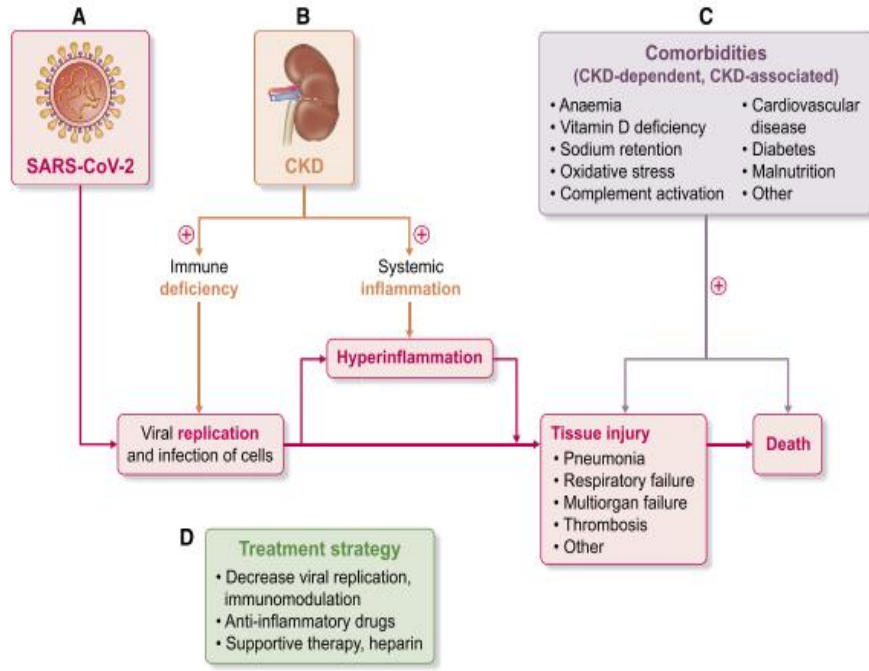
Periton diyalizi teknik, yeni değişim sistemleri ve yeni nesil çözümler açısından ilerlemektedir. Diyalizin başlamasından sonraki ilk 1-2 yıl boyunca PD hastaları için bir sağkalım avantajı kaydedilmiştir. Çoğu hasta zaman içinde her iki diyalitik modaliteye de ihtiyaç duyabilir ve bu nedenle tedavi seçeneklerinin sırası bu açıdan önemlidir. Tedavi süresince yaşam kalitesini değerlendiren çalışmaların çoğunda PD hastaları HD hastalarıyla karşılaştırıldığında çok daha memnun görünmektedir. Transplantasyon öncesi dönemde PD tercihi daha avantajlı olabilir. Ayrıca, PD hastaları için çok daha düşük dozlarda eritropoietin yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada PD'nin rezidüel böbrek fonksiyonlarını daha iyi koruduğu bildirilmiştir [71].

2.3.Covid-19 ve Böbrek

Covid-19 pandemisinin başlangıcından bu yana, SARS-CoV- ile enfeksiyonun seyri, organ tutulumu ve patofizyolojisi hakkında bilgiler hızla artmıştır. Solunum yolu ve pıhtılaşma sistemine ek olarak, diğer organlar özellikle de böbreklerin de etkilendiği gösterilmiştir [72].

Böbrek yetmezliği, doğuştan gelen veya adaptif bağışıklık ile karakterize edilen bağışıklık sistemi baskılanmış bir durum olarak kabul edilir. Sistemik bir proinflatuar durum bozulmuş bağışıklık yanıtı ve yüksek kardiyovasküler risk kombinasyonu, bu artan ciddi Covid-19 riskine katkıda bulunabilir. Covid-19 ile ilişkili mortalite raporları sıklıkla ilk hastaneye yatış sırasında veya tanıdan 28 gün sonra mortalite ile ilişkilendirilmiştir [5].

KBH, sistemik inflamasyon ve edinilmiş immünsüpresyon başta olmak üzere bağışıklık sisteminde belirgin değişikliklere neden olur (Şekil 2.4). KBH hastalarında bağışıklık sistemindeki en yaygın değişiklikler T ve B hücre fagositik bozukluğu ve artmış proinflatuar sitokinler ve inflamatuvar monositlerin konsantrasyonundan kaynaklanır. Bu değişiklikler böbrek fonksiyonlarındaki kayıp ile doğru orantılı olarak azalır. Diyalize giren ya da girmeyen KBH hastalarında nötrofil fonksiyonu azalır, bu da immün fonksiyon bozukluğuna neden olur. Yine KBH hastalarında B lenfositleri yüksek apoptoza meyilli olup lenfopeniye zemin hazırlayabilir. T hücrelerinde ise durum başkadır; erken aktive olan bu lenfositler ise hızlıca apoptoza uğrayıp ilerleyen bir şekilde immün yetmezlik ve enfeksiyon riskinde belirgin artışa sebebiyet verebilir. Tek başına kalıcı bir inflamasyon KBH'ın ilerlemesine neden olan bir faktördür. Hastayla ilgili faktörler, enfeksiyonlar, oksidatif stres ve diyalizat kalitesi gibi hemodiyaliz ile ilgili faktörler KBH'da kronik inflamasyona katkıda bulunabilir [73].



Şekil 2.4 SARS-CoV-2 ve KBH arasındaki etkileşim [8]

Covid-19'un böbrek üzerine etkisi çok faktörlüdür. Covid 19'un böbrekler üzerindeki doğrudan viral etkisi ve immün yanıt aracılı böbrek hasarı yaptığı saptanmıştır. Covid-19'un böbreklerde glomerüler yapılar, tubulointerstisyel ve vasküler sistem üzerinde etkisi vardır. Covid-19'un, renal ve mikrovasküler tromboza, trombotik mikroanjiyopatiye neden olan, ABH'nın şiddetine katkıda bulunan hiper pıhtılaşabilir bir durum ürettiği gösterilmiştir. Covid-19'un böbrek üzerindeki doğrudan etkisi, anjiyotensin dönüştürücü enzim II'ye (ACE-2) bağlanan spike (S) proteini ile olmaktadır. S proteini, TMPRSS ailesindeki proteazlar tarafından hazırlanır ve viral proteinin konak hücreye girmesine izin verir. ACE-2, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbreklerin epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir [1]. Renal tübüler hücreler ve podositlerde eksprese edilen ACE-2, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için bağlayıcı ortak olarak tanımlanmıştır. Anjiyotensin II sistemik vazokonstriksiyona neden olur ve ayrıca inflamasyonu, endotelial hücre disfonksiyonunu, oksidatif stresi, fibroblastlarda kollajen sentezini ve hedef organlarda fibrozisi artırır [74]. Bu nedenle Covid-19 aracılı anjiyotensin II birikimi, dengesiz bir RAAS aktivasyonunu destekleyerek

inflamasyon ve fibrozise yol açmaktadır [75]. ACE-2 ekspresyonu, Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda artış göstermiştir ve böbreklerdeki doğrudan viral hasarı güçlendirmiştir [1].

İnflamatuvar ve immün aşırı reaksiyon, dolaşımdaki mediatörlerin artan salınımı ile karakterize edilir. Kritik hastalığı olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek plazma TNF-alfa seviyeleri vardır. IP10, MIP1-A, G-CSF ve MCP-1 gibi faktörlerin artışı hastalığın ilerlemesinde ve şiddetinde yüksek oranda proinflamatuvar durumun olası rolünü düşündürmektedir. Dolaşımdaki zararlı mediatörlerin yüksek seviyeleri, endotel disfonksiyonuna, mikrodolaşım bozukluğuna ve tübüler hasara yol açmaktadır [75].

Bazı geçmişe ait raporlar; SARS ve Covid-19 ile enfekte hastaların kan ve idrarında koronavirüs PCR fragmanlarını gösterdiğinden, virüsün böbreklerdeki yerleşik hücrelere doğrudan sitopatik etkisi olabileceğini desteklemektedir [76].

Şiddetli Covid-19 enfeksiyonu, mikrovasküler tromboz, akut tübüler ve kortikal nekroza neden olur. Ardından fibrinoid nekroz, glomerüler iskemi ve geri dönüşü olmayan böbrek hasarı yaparak SARS-CoV-2'nin neden olduğu koagülopatinin belirgin vasküler sonuçlarıyla prokoagülan durumlara neden olur [75]. İnflamatuvar sitokinlerin salınımı ve anjiyotensin II'nin inhibe edilmemiş etkileri, muhtemelen pıhtılaşma kaskadını tetiklemekte ve koagülopatiyeye yatkınlık oluşturmaktadır. Profilaktik antikoagülasyon kullananlarda bile yüksek bir trombotik komplikasyon insidansı bildirilmiştir [74].

Şiddetli Covid-19 vakalarında yüksek ferritin, IL-6, crp, trombosit ve d-dimer seviyeleri görülür ve hastalığın şiddetini ölçmek için kullanılabilir. Bu bulgu, Covid-19 enfeksiyonlarının yol açtığı hasar ve ölümden inflamasyonun önemini ortaya koymaktadır [6]. Vasküler yaralanma, Covid-19'da böbrek hasarında mortalitenin bir başka önemli nedenidir. Yaygın viral partiküllerin ve inflamatuvar moleküllerin doğrudan neden olduğu hasar, nitroz oksit (NO) gibi vazodilatör ajanlarda azalmaya neden olur. Bu, vazopressör desteğine artan bir yanıt ve daralmaya karşı genişlemede bir dengesizliğe neden olur. Bu endotel hasarı pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna da neden olur. Vazokonstriksiyon ve artan trombüs oluşumunun birleşik etkisi, böbrek hasarının önemli bir bileşeni olan daha

fazla mikrovasküler hasara neden olur. Pıhtılaşma faktörlerinin bu aşırı tüketimi, hayatta kalanların %71'inde görülen yaygın intravasküler pıhtılaşmaya (DIC) yol açabilir [77]. Bunların yanında ek olarak, endotel disfonksiyonu, koagülopati ve kompleman aktivasyonunun Covid-19 enfeksiyonun böbrek hasarında rol oynaması muhtemel diğer etkenleridir. Bu nedenle, endotel disfonksiyonunun özellikleri olan yüksek D-dimer seviyeleri ve mikrovasküler hasar, Covid-19 ile ilişkili koagülopati için önemli risk faktörlerini temsil eder [1].

2.4 Covid-19 ve Dializ

Kronik böbrek hastalığı olan ve özellikle diyaliz alan Covid-19 pozitif hastaların, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu geçirdikten sonra karakteristik olarak viral klirenslerinin geciktiği saptanmıştır. Normal popülasyonda Covid Pcr test pozitifliği medyan süresi 11 gün olarak hesaplanmış fakat hemodiyaliz hastalarının üçte ikisinden fazlasında Covid Pcr testi 20 gün sonra bile pozitif saptanmıştır. Karantinayı kaldırma kararını bildirmek için mevcut semptom ve zamana dayalı stratejiler bu nedenle diyalizdeki popülasyon için geçerli olmayabilir [78].

Yapılan çalışmalar ile; hemodiyaliz alan hastaların Covid-19'a karşı daha hassas ve kırılgan oldukları saptanmıştır. İtalya'da 4 diyaliz merkezinin katıldığı bir çalışmada 746 hemodiyaliz hastanın 164 tanesinin SARS-CoV-2 için pozitif test edilmiş ve bunlardan semptomatik olan 148 hasta üzerinden değerlendirme yapılmış. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%82,4), kronik kalp hastalığı (%54,7) ve diyabetes mellitus' (%52,7) olarak saptanmış. Hastaların mortalite oranı %24,3 olarak görülmüştür. Mortalite ile ilişkili faktörler; lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranları (NLR), c-reaktif protein (CRP), bilirubin, ferritin, troponin daha yüksek saptanmış ve düşük serum albümin düzeyi görülmüştür. Lojistik regresyonda mortalite, ileri yaş ve yüksek CRP ile ilişkilendirilirken, yüksek NLR ve CRP seviyeleri hastaneye yatış ihtiyacı ile ilişkilendirilmiş. Hem klinik hem de biyokimyasal testler hemodiyaliz hastalarında daha kötü seyretmiş olup bu hasta profili daha mortal bir klinik seyir göstermiştir (13).

Yine Paris merkezli bir retrospektif bir kohort çalışmasında hemodiyaliz bağımlı KBH olan 44 hasta üzerinden bir çalışma yapılmış; yapılan çalışmalarda HD tedavisi alan hastaların da genel popülasyona benzer klinik semptomlar gösterdiği

ve Covid-19 enfeksiyonu ile uyumlu göğüs bilgisayarlı tomografi bulguları olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada Covid-19 tanısı nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %45.5'inin yoğun bakım ünitesine yatırıldığı, %75'ine oksijen tedavisi verildiği ve bu hastaların %27.3'ünün yaşamını kaybettiği belirtilmiştir. Çalışmada ana komorbiditeler; hipertansiyon (%97,7), dislipidemi (%59,1), diabetes mellitus (%50,0) ve obezite (%34,1) olarak görülmüş. En yaygın semptomlar ateş, titreme (%79,5) öksürük, nefes darlığı (%29,5) ve ishal (%13,6) olarak izlenmiş. Laboratuvar değerlendirmesi yapıldığında ise anemi (%77,3), hiperfibrinojenemi (%77,3), hiperferritinemi (%70,5), D-dimer düzeylerinde artış (%56,8), lenfopeni (%54,5) ve artan CRP seviyeleri (%52,3) saptanmıştır. Daha ciddi bir inflamatuvar ve trombotik profil ortaya çıkmış ayrıca Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle oksijen ihtiyacı ortaya çıkan hastalarda ise hematolojik ve inflamatuvar belirteçlerin alevlenmesinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca diyalize giren hastalarda Covid-19'un daha yüksek ölüm oranı, komplikasyonlar ve uzun süreli hastanede yatış ile ilişkili olduğu saptanmıştır [79].

Amerika Birleşik Devletleri'nde rapor edilen ilk vaka serisinde, 21 kritik hastanın 15'inin (%71) mekanik ventilasyona ihtiyacı olduğu, 11 ölüm meydana geldiği (%52,4) ve sekiz vakanın (%38,1) raporlama sırasında ventilatör desteği ile kritik olarak kaldığı saptanmıştır. Ayrıca yedi olguda (%33,3) kardiyomiyopati ve bir olguda nöbet geliştiği raporlanmıştır. Bu akut çoklu organ yetmezliğinin, virüsün neden olduğu doğrudan bir organ komplikasyonunu mu yansıttığı yoksa ezici kritik hastalıktan mı kaynaklandığı henüz belirlenmemiştir [80].

İspanya'da HD tedavisi alan hastalar (n=36) ile yapılan bir araştırmada ise, semptomların başlangıcından yedi gün sonra hastaların %85.7'sinde bilateral pnömoni gelişmiş olup bu hastaların da %61.1'inin yaşamını kaybettiği bildirilmiştir [81].

Cenevre Üniversitesi diyaliz merkezinde; 25 Şubat ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan başka bir çalışmada ise, 279 hastadan 82'si, iki farklı dalga sırasında SARS-CoV-2 pozitif tespit edilmiş. İlk dalga sırasında 100.000 kişide 73, ikinci dalga sırasında ise 100.000 kişide 342 vaka insidans oranı tespit edilmiş. Bu sonuçlar ise genel popülasyondan yaklaşık dört ila altı kat daha yüksek olarak

raporlanmış. Her iki dalga sırasındaki enfeksiyonların çoğu (%62) erkeklerde meydana gelmiş. On altı hasta (%34) Covid-19 ile ilgili komplikasyonlardan vefat etmiş. Ölen hastalar, enfeksiyondan kurtulan hastalara kıyasla daha yaşlı olup, vücut kitle indeksleri daha düşükmüş [82].

Japon Diyaliz Hekimleri Derneğinin yaptığı bir çalışmada ise; teyit edilmiş Covid-19 vakalarının erkek olma olasılığı daha yüksek saptanmış (69'a karşı 29 vaka). Bu da kısmen tüm diyaliz popülasyonunun cinsiyet oranının yansıması olarak değerlendirilmiş. Diyalizde ölüm oranı %16,2 (16/99 vaka); genel popülasyondan yüksek olarak saptanmış. Bununla birlikte, Covid-19'lu diyaliz hastalarındaki yüksek ölüm oranı, hastaların yaşlı olmasına da bağlanmış. Diyaliz hastalarındaki Covid-19 vakalarının çoğu 70 ila 90 yaşları arasındayken, genel popülasyonda bu oran 20 ila 60 yaş arasındaydı [83].

Periton diyalizi (PD) hemodiyaliz tedavisinin aksine, herhangi bir merkeze gitmeyi gerektirmeyen, evde izole olarak yapılan bir tedavi modelidir. Covid-19 enfeksiyonunun yayılmasında temasın çok önemli bir rol oynaması nedeni ile son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan hastalar için PD tedavisi en iyi renal replasman tedavisi olarak görülmektedir. Uluslararası Periton Diyalizi Derneği (International Society for Peritoneal Dialysis: ISPD) Covid-19 pandemi döneminde, bağışıklık sistemi baskılanmış bu hasta grubunda, diyalize yeni başlayan hastalarda PD tedavisini teşvik eden kılavuzlar yayınlamıştır [81].

Periton diyaliz hastaları ile yapılan bir çalışmada, periton diyaliz tedavisinin Covid-19 enfeksiyonundan korunmak için güvenli ve başarılı bir tedavi modeli olduğu, aynı zamanda hiçbir hastaya Covid-19 teşhisi konulmadığı belirtilmiştir. Çin'in Wuhan kentindeki dört büyük tıp kurumunda PD tedavisi alan hastalar (n=818) ile yapılan çalışmada, hastalardan sadece 14'ünün peritonit, kateter çıkış yeri enfeksiyonu, pnömoni gibi nedenlerle hastaneye yattığı ve bu hastaların sekizinde %57 pozitiflik oranı ile Covid-19 enfeksiyonu saptandığı ve genel popülasyonla benzer semptomlar, radyolojik değişiklikler ve laboratuvar bulguları görüldüğü belirtilmiştir. Pekin'de Mayıs 2020 tarihine kadar toplam 593 Covid-19 vakası bildirilmiş fakat PD tedavisi alan 2300'den fazla hasta içerisinde hiç vaka bildirilmemiştir [81].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Niteliği

Araştırma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Covid 19'a yakalanan hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları ile yapılmıştır. Araştırma ile Covid-19 için risk grubunda yer alan kronik hemodiyaliz ve periton diyalizi programındaki kronik böbrek hastalarında Covid-19 enfeksiyonuna yakalandıktan sonra hastalığın seyri, hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacı gereksinimi, enfeksiyona bağlı mortalite ve morbidite gelişmesi açısından hasta özelliklerinin incelenmesi ve risk faktörlerinin saptanması ve sonrası benzer durumlar için öngörü oluşturulması amacıyla tek merkezli olarak kesitsel ve tanımlayıcı özellikte yapılmıştır.

3.2 Etik Kurul Onayı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Etik kurul onayı 16.03.2022 tarihinde alınmıştır. Etik kurulu onayı alındıktan sonra; ilk 3 ay içerisinde veri toplama, 1 ay içerisinde istatistiksel analiz ve 2 ay boyunca tez yazımı şeklinde tamamlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Tarihi

Araştırma; 11 Mart 2020-28 Şubat 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne ayaktan başvuran ve rutin hemodiyaliz -periton diyalizi programında olan Covid-19 pozitif saptanan hastalar ile yapılmıştır.

3.4 Araştırmanın Özellikleri

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup 11 Mart 2020- 28 Şubat 2022 tarihleri arasında covid pozitif saptanan hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalar ile yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü, diyaliz tedavisi alan covid pozitif hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, mevcut komorbiditeleri (hipertansiyon,diabetes mellitus,koroner arter hastalığı,kalp yetmezliği,koah),vücut kitle indeksleri ve biyokimyasal verileri kayıt altına alınmıştır. Biyokimyasal veri olarak özellikle enfeksiyon belirteçleri (lökosit,nötrofil-lenfosit oranı,crp) ,nutrisyonel parametreler (kt/v oranı, albümin, ferritin) ve tromboz belirteçleri (trombosit, d-dimer, fibrinojen) kullanılmıştır.

Bunlar dışında kronik böbrek hastalarında rutin bakılan kalsiyum, fosfor, parathormon, d vitamini parametreleri ile böbrek çalışma yeterliliği gösterilmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5 Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü olmak
- Covid-19 a yakalanmış olmak
- Hemodiyaliz ve periton diyalizi almakta olan Kronik Böbrek Hastaları

3.6 Araştırmadan çıkarılma kriterleri

- 18 yaş altı olmak
- Diyalize ihtiyaç duymayan Kbh hastaları
- Diyalize ihtiyaç duyan Abh hastaları

3.7 Araştırmada kullanılan yöntemler ve araçlar

Araştırma; hasta dosyaları ve hastane veri tabanı yardımıyla, hasta verileri toplanarak retrospektif olarak yapılmıştır.

3.8 Etkinin ölçme ve değerlendirilmesi

Araştırma'da; Covid-19 geçirmiş hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulayan hastaları tanımladığımız parametreler (yaş, cinsiyet, komorbiditeler, kronik böbrek hastalığı ve covid-19 enfeksiyonunda tanımladığımız laboratuvar verileri) ile karşılaştırarak, hastane yatış oranlarını ve enfeksiyona bağlı ölüm oranlarını istatistiksel olarak saptadık.

3.9 Kullanılan istatistiksel yöntem

Kategorik frekans (n) ve yüzde (%) ile gösterilirken aralarındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve normal dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75.

persentil) değerleri ile özetlendi. COVID-19'a bağlı mortalite ve komplikasyon gelişme durumuna göre sürekli değişkenler arasındaki farkın analizinde Mann-Whitney U test ve Independent t-test kullanıldı.

Yatış durumuna göre sürekli değişkenlerin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda gruplar arasındaki farkın tespitinde tek yönlü ANOVA testi ve post-hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Mortalitenin belirlenmesinde CRP, Albümin ve KT/V oranı değerlerinin ayırt edici performansını ve kesim noktasını saptamak için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı.

Sonuçlar, Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Değişkenlerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile belirlendi. Mortalite ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0.1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile verildi. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=112) yaş ortalaması $54,88 \pm 17,29$ yıl ve VKİ ortalaması $25,53 \pm 5,22$ kg/m² bulundu. Hastaların 39'u (%34,8) kadın ve 73'ü (%65,2) erkekti. 88 hastanın (%78,6) sadece hemodiyaliz, 18 hastanın (%16,1) sadece periton diyalizi ve 6 hastanın (%5,4) hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi aldığı görüldü. Medyan hemodiyaliz süresi 12 (IQR: 3-36) ay ve periton diyalizi süresi 42 (IQR: 8-75) aydı. Medyan KT/V oranı 1,11 (IQR: 0,7-1,52) hesaplandı. Hastaların %73,2'sinde HT, %31,3'ünde DM, %34,8'inde koroner arter hastalığı, %18,8'inde kalp yetmezliği ve %8'inde KOAH mevcuttu.

Hastaların ortalama hemoglobin değeri $10,08 \pm 1,76$, albümin değeri $3,37 \pm 0,72$, kalsiyum değeri $8,3 \pm 0,89$ ve fosfor değeri $4,98 \pm 1,82$ 'ydi. Medyan lökosit değeri 6115 (IQR: 4665-9215), NLR değeri 3,7 (IQR: 2,17-6,95), trombosit değeri 190000 (IQR: -245500), CRP değeri 34,5 (IQR: 5,8-114), PTH intakt değeri 331,5 (IQR: 136,5-615,5), D vitamini düzeyi 16 (IQR: 10-23,9), D-dimer değeri 1,75 (IQR: 0,8-3,4), ferritin 1073 (IQR: 600-2000) ve fibrinojen değeri 495,5 (IQR: 359-598) olarak belirlendi.

47 hasta (%42) ayaktan tedavi alırken, 45 hastanın (%40,2) servise ve 20 hastanın (%17,9) yoğun bakıma yatırışı yapıldı. 8 hastada (%7,1) Covid-19'a bağlı komplikasyon görülürken, 1 hastada (%0,9) perikardit, 1 hastada (%0,9) intertisyel AC hastalığı, 2 hastada (%1,8) derin ven trombozu, 1 hasta (%0,9) infektif endokardit, 1 hastada (%0,9) iskemik serebrovasküler hastalık, 1 hastada (%0,9) pulmoner emboli ve 1 hastada (%0,9) sağ atrium içinde trombus olduğu belirlendi.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar	Mortalite yok	Mortalite var	p
Hasta sayısı (%)	112	97(86,6)	15(13,4)	-
Yaş (yıl)	54,88±17,29	53,01±17,05	66,93±14,02	0,003
Cinsiyet				
Kadın	39(34,8)	38(39,2)	1(6,7)	0,014
Erkek	73(65,2)	59(60,8)	14(93,3)	
VKİ	25,53±5,22	25,95±5,25	22,78±4,19	0,027
Diyaliz çeşidi				
Hemodiyaliz	88(78,6)	73(75,3)	15(100)	0,118
Periton diyalizi	18(16,1)	18(18,6)	0(0)	
Hemodiyaliz+periton diyalizi	6(5,4)	6(6,2)	0(0)	
HD süresi (ay)	12(3-36)	12(3-36)	6(3-36)	0,580
PD süresi (ay)	42(8-75)	42(8-75)	-	-
KT/V oranı	1,11(0,7-1,52)	1,21(0,74-1,58)	0,82(0,56-1,13)	0,038
Ek hastalıklar				
HT	82(73,2)	69(71,1)	13(86,7)	0,347
DM	35(31,3)	30(30,9)	5(33,3)	0,999
Koroner arter hastalığı	39(34,8)	33(34)	6(40)	0,651
Kalp yetmezliği	21(18,8)	16(16,5)	5(33,3)	0,153
KOA	9(8)	6(6,2)	3(20)	0,100
Laboratuvar bulguları				
Hemoglobin	10,08±1,76	10,2±1,77	9,29±1,49	0,063
Lökosit	6115(4665-9215)	6000(4650-7770)	11750(5720-17990)	0,007
NLR	3,7(2,17-6,95)	3,5(2,1-5)	12,5(5-34)	0,001
Trombosit	190000(137500-245500)	189000(139000-249000)	194000(106000-235000)	0,561
CRP	34,5(5,8-114)	22(5,5-86)	191(168-236)	<0,001

Tablo 4.1 Hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	Tüm hastalar	Mortalite yok	Mortalite var	p
<i>Albumin</i>	3,37±0,72	3,5±0,62	2,52±0,72	<0,001
<i>Kalsiyum</i>	8,3±0,89	8,32±0,92	8,18±0,72	0,572
<i>Fosfor</i>	4,98±1,82	4,9±1,74	5,51±2,29	0,228
<i>PTH intakt</i>	331,5(136,5-615,5)	338,5(164-676,5)	185,5(65-338)	0,066
<i>D-vit</i>	16(10-23,9)	16,5(10-23,9)	14(9,4-30)	0,991
<i>D-dimer</i>	1,75(0,8-3,4)	1,52(0,8-3,3)	3(1,35-6,11)	0,029
<i>Ferritin</i>	1073(600-2000)	956,5(481-1649)	2468(2077-5737)	<0,001
<i>Fibrinojen</i>	495,5(359-598)	463,5(358,5-562)	566,5(412-648)	0,236
Yatış durumu				
Ayaktan tedavi	47(42)	46(47,4) ^a	1(6,7) ^b	<0,001
Servis	45(40,2)	42(43,3) ^a	3(20) ^a	
Yoğun bakım	20(17,9)	9(9,3) ^a	11(73,3) ^b	
Komplikasyon	8(7,1)	6(6,2)	2(13,3)	0,291
<i>Perikardit geçirme</i>	1(0,9)	1(1)	0(0)	0,999
<i>İnterisyel AC hastalığı geçirme</i>	1(0,9)	1(1)	0(0)	0,999
<i>Diğer</i>	6(5,4)	4(4,1)	2(13,3)	0,183
Derin ven trombozu	2(1,8)	2(2,1)	0(0)	
İnfektif endokardit	1(0,9)	0(0)	1(6,7)	
İskemik serebrovasküler hasta	1(0,9)	1(1)	0(0)	
Pulmoner emboli	1(0,9)	0(0)	1(6,7)	
Sağ atrium içinde trombus	1(0,9)	1(1)	0(0)	

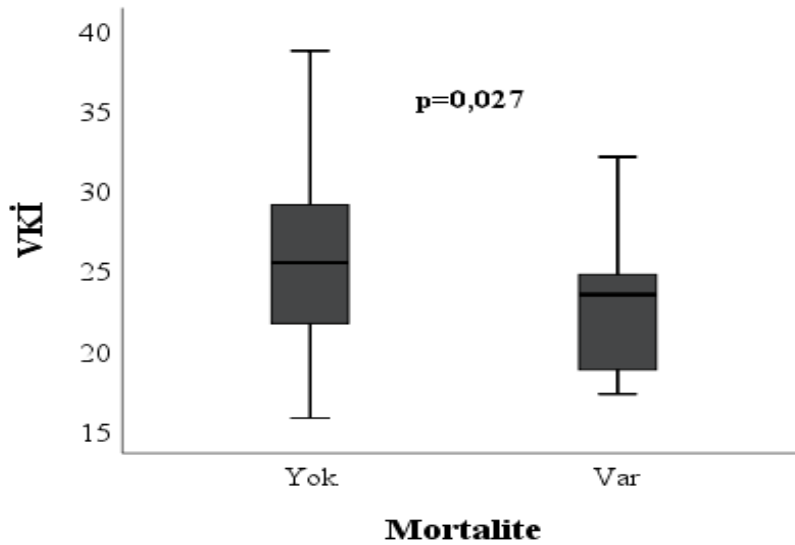
Bulgular ort±SS, medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

15 hasta (%13,4) ex oldu. Hastaların mortalite durumuna göre genel özellikleri karşılaştırıldığında, ex olan hastaların yaş ortalaması (66,93±14,02) olmayanlara göre (53,01±17,05) daha yüksek gözlendi (p=0,003). Erkek hasta oranı ex olan hastalarda daha yüksekti (%93,3 ve %60,8; p=0,014). Ex olan hastaların VKİ

ortalaması $22,78 \pm 4,19$ kg/m² ve olmayanların $25,95 \pm 5,25$ kg/m² olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$). Hemodiyaliz alan hasta oranı ex olan hastalarda yüksek olmakla birlikte diyaliz çeşidi ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0,118$). Medyan hemodiyaliz süresi iki grup arasında benzerdi ($p=0,580$).

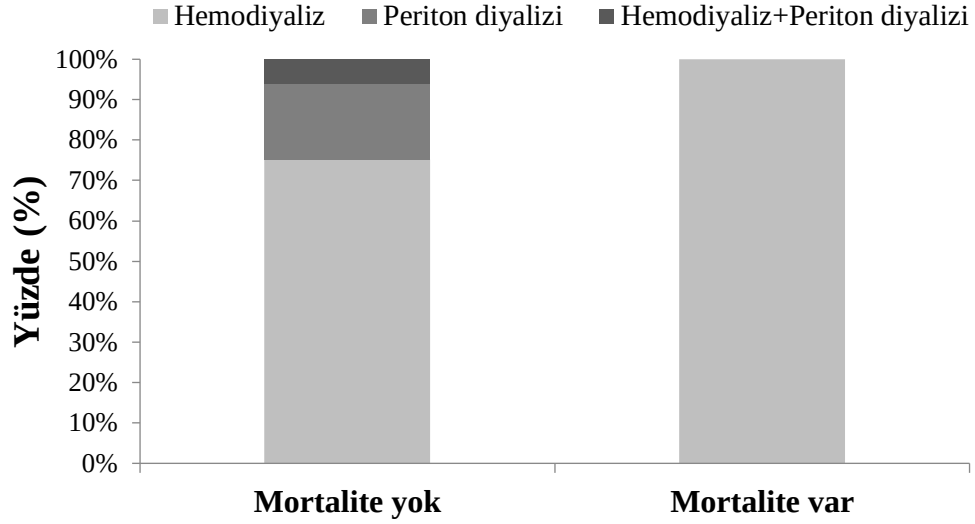
Medyan KT/V oranı ex olan grupta anlamlı düzeyde düşük izlendi ($p=0,038$). Ek hastalıklar ile mortalite istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı ($p>0,05$).

Ex olan hastaların lökosit ($p=0,007$), NLR ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$), D-dimer ($p=0,029$) ve ferritin ($p<0,001$) değerleri istatistiksel açıdan daha yüksek ve albümin değerleri ($p<0,001$) istatistiksel açıdan daha düşük bulundu. Ex olan hastaların hemoglobin ve PTH intakt değerleri daha düşük olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,063$ ve $p=0,066$). Sağ olan hastalarda ayaktan tedavi görme oranı (%47,4 ve %6,7) ve ex olan hastalarda yoğun bakıma yatış oranı (%73,3 ve %6,2) anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0,001$). Mortaliteye göre COVID-19'a bağlı komplikasyon geçirme oranları istatistiksel açıdan benzerdi ($p>0,05$). Tablo 4.1'de hastaların genel özelliklerine ilişkin bilgiler verilmiş ve mortaliteye göre hasta özellikleri karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.1. Mortaliteye göre hastaların VKİ değerleri

Şekil 4.1’de hastaların COVID-19’a bağlı mortaliteye göre VKİ değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Ex olan hastaların VKİ ortalaması $22,78 \pm 4,19$ ve ex olmayanların $25,95 \pm 5,25$ kg/m² hesaplandı. Ex olan hastaların VKİ değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. (p=0,027)



Şekil 4.2 Mortaliteye göre hastaların aldıkları diyaliz türlerinin dağılımı

Şekil 4.2’de hastaların COVID-19’a bağlı mortaliteye göre diyaliz türlerinin dağılımı gösterilmiştir. Sağ olan hastaların %75,3’ünün hemodiyaliz, %18,6’sının periton diyalizi ve %6,2’sinin hem hemodiyaliz hem de periton diyaliz aldığı; ex olan hastaların ise tamamının (%100) sadece hemodiyaliz aldığı görülmektedir. Ex olan hastalarda hemodiyaliz alan hasta oranı daha yüksek olup, bu fark anlamlı bulunmadı. (p=0,118)

Tablo 4.2. Yatış durumuna göre hasta özellikleri

Değişkenler	Ayaktan tedavi (n=47)	Servis (n=45)	Yoğun bakım (n=20)	p
Yaş (yıl)	49,45±16,73 ^a	57,44±18,83 ^b	61,85±10,38 ^b	0,011
Cinsiyet				
Kadın	20(42,6)	15(33,3)	4(20)	0,200
Erkek	27(57,4)	30(66,7)	16(80)	
VKİ	26,12±5,35	25,43±5,5	24,36±4,16	0,446
Diyaliz çeşidi				
Hemodiyaliz	29(61,7) ^a	39(86,7) ^b	20(100) ^b	0,002
Periton diyalizi	14(29,8) ^a	4(8,9) ^b	0(0) ^b	
Hemodiyaliz+periton diyalizi	4(8,5) ^a	2(4,4) ^a	0(0) ^a	
HD süresi (ay)	12(3-36)	12(4-36)	11(2,5-36)	0,772
PD süresi (ay)	48(15-78)	21(3,5-72)	-	0,463
KT/V oranı	1,5(1,12-1,69) ^a	0,87(0,58- 1,3) ^b	0,83(0,6-1,1) ^b	<0,001
Ek hastalıklar				
HT	33(70,2)	32 (71,1)	17(85)	0,420
DM	14(29,8)	13(28,9)	8(40)	0,645
Koroner arter hastalığı	10(21,3) ^a	21(46,7) ^b	8(40) ^{a,b}	0,033
Kalp yetmezliği	6(12,8)	10(22,2)	5(25)	0,373
KOAİ	2(4,3)	6(13,3)	1(5)	0,245

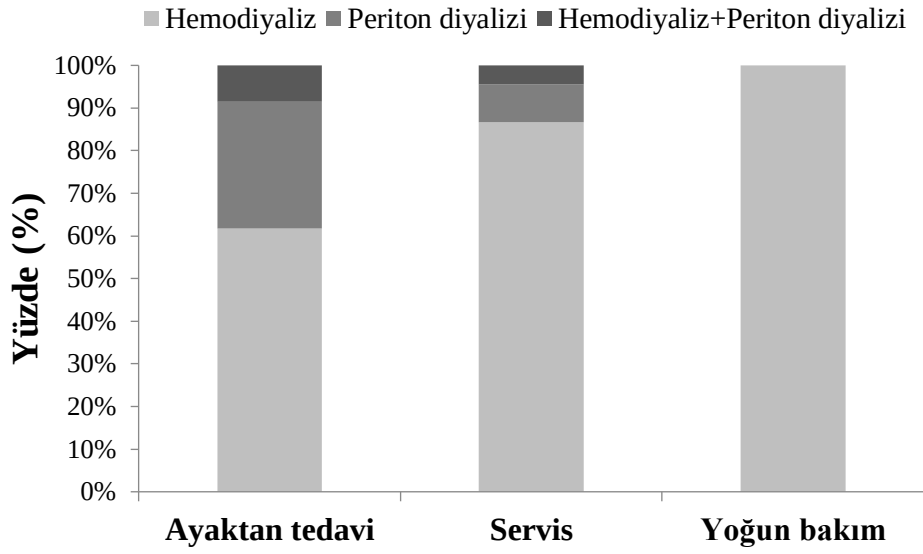
Tablo 4.2. Yatış durumuna göre hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	Ayaktan tedavi (n=47)	Servis (n=45)	Yoğun bakım (n=20)	p
Laboratuvar bulguları				
<i>Hemoglobin</i>	10,72±1,88 ^a	9,59±1,57 ^b	9,66±1,42 ^b	0,004
<i>Lökosit</i>	6110(4380-7800) ^a	5850(4680-7200) ^a	11035(5495-15525) ^b	0,020
<i>NLR</i>	2,6(1,9-3,8) ^a	4,4(2,5-7,8) ^b	13,25(3,85-29,5) ^c	<0,001
<i>Trombosit</i>	205000(155000-260000)	174000(139000-226000)	180500(122000-225500)	0,366
<i>CRP</i>	5,8(2,7-24) ^a	50(15-114) ^b	173(110,5-204) ^c	<0,001
<i>Albumin</i>	3,83±0,47 ^a	3,2±0,65 ^b	2,67±0,63 ^c	<0,001
<i>Kalsiyum</i>	8,68±0,74 ^a	8,11±0,88 ^b	7,85±0,95 ^c	<0,001
<i>Fosfor</i>	4,87±1,63	5,01±1,85	5,19±2,25	0,803
<i>PTH intakt</i>	358(159-700)	290(131-608)	373(77-507)	0,864
<i>D-vit</i>	18(10-26)	15(10,05-24)	15(7,5-17)	0,313
<i>D-dimer</i>	0,8(0,61-1,55) ^a	1,8(0,9-3,4) ^{a,b}	2,9(1,64-4,9) ^b	0,009
<i>Ferritin</i>	713(409-1155) ^a	1390(651-2518) ^b	2038,5(1060,5-3490) ^c	<0,001
<i>Fibrinojen</i>	456(311-615)	487,5(347,5-579)	505(423-634)	0,776
Komplikasyon	0(0) ^a	3(6,7) ^{a,b}	5(25) ^b	0,001
<i>Perikardit geçirme</i>	0(0)	0(0)	1(5)	0,179
<i>İntertisyel AC hastalığı geçirme</i>	0(0)	1(2,2)	0(0)	0,580
<i>Diğer</i>	0(0) ^a	2(4,4) ^{a,b}	4(20) ^b	0,003
Derin ven trombozu	0(0)	1(2,2)	1(5)	
İnfektif endokardit	0(0)	0(0)	1(5)	
İskemik serebrovasküler hasta	0(0)	0(0)	1(5)	
Pulmoner emboli	0(0)	0(0)	1(5)	
Sağ atrium içinde trombus	0(0)	1(2,2)	0(0)	

Hastaların yatış durumuna göre genel özellikleri Tablo 4.2’de karşılaştırılmıştır. Servis ve yoğun bakıma yatırılan hastaların yaş ortalaması ($57,44 \pm 18,83$ ve $61,85 \pm 10,38$) ayaktan tedavi olan hastalara göre ($49,45 \pm 16,73$) daha yüksekti ($p=0,011$). Yatış durumuna göre hastaların cinsiyet dağılımları ($p=0,200$), VKİ ortalaması ($p=0,446$), hemodiyaliz ($p=0,772$) ve periton diyaliz süresi ($p=0,463$) istatistiksel olarak benzerdi. Servise ve yoğun bakıma yatırılan hastalarda hemodiyaliz alma oranı (%86,7 ve %100) ayaktan tedavi olan hastalara göre (%61,7); ayaktan tedavi olan hastalarda ise periton diyalizi alma oranı (%29,8) servise ve yoğun bakıma yatırılan hastalara göre (%8,9 ve %0) daha yüksek izlendi. ($p=0,002$). Medyan KT/V oranının servise veya yoğun bakıma yatırılan hastalarda daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). HT ($p=0,420$), DM ($p=0,645$), Kalp yetmezliği ($p=0,373$) ve KOAH ($p=0,245$) sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Servise yatan hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığı (%46,7) ayaktan tedavi olan hastalara göre (%21,3) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,033$).

Servis ve yoğun bakım hastalarının hemoglobin ortalaması daha düşüktü ($p=0,004$). Yoğun bakım hastalarının lökosit değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,020$). En yüksek NLR, CRP ve ferritin değerleri yoğun bakım hastalarında ve en düşük değerler servise yatan hastalarda izlendi ($p<0,001$). Ayaktan tedavi gören hastaların albümin ve kalsiyum değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek ve yoğun bakım hastalarının değerlerinin daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). Yoğun bakıma yatırılan grubun D-Dimer değerleri ayaktan tedavi alan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p=0,009$). Hastaların gruplara göre diğer laboratuvar bulguları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Yoğun bakım grubunda COVID-19’a bağlı komplikasyon oranı (%25) ayaktan tedavi gören hastalara göre (%0) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Perikardit ve interstisyel AC hastalığı geçirme oranları bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmezken ($p=0,179$ ve $p=0,580$), diğer komplikasyonlar yoğun bakım hastalarında (%20) daha sık gözlemlendi ($p=0,001$).



Şekil 4.3. Yatış durumuna göre hastaların aldıkları diyaliz türlerinin dağılımı

Hastaların yatış durumuna göre aldıkları diyaliz türlerinin dağılımı Şekil 4.3’de sunulmuştur. Servise ve yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda hemodializ alma oranı (%86,7 ve %100) ayaktan tedavi olan hastalara göre (%61,7); ayaktan tedavi olan hastalarda ise periton diyalizi alma oranı (%29,8) servise ve yoğun bakıma yatışı yapılan hastalara göre (%8,9 ve %0) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,002$).

Tablo 4.3. Komplikasyon varlığına göre hasta özellikleri

Değişkenler	Yok (n=104)	Var (n=8)	p
Yaş (yıl)	55,5(40-68)	61,5(57,5-66,5)	0,256
Cinsiyet			
Kadın	36(34,6)	3(37,5)	0,999
Erkek	68(65,4)	5(62,5)	
VKİ	24,9(21,42-28,85)	26,3(23,05-34,6)	0,296

Tablo 4.3. Komplikasyon varlığına göre hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	Yok (n=104)	Var (n=8)	p
Diyaliz Çeşidi			
Hemodiyaliz	80(76,9)	8(100)	0,585
Periton diyalizi	18(17,3)	0(0)	
Hemodiyaliz+periton diyalizi	6(5,8)	0(0)	
HD süresi (ay)	12(3-36)	7(1,5-18)	0,243
PD süresi (ay)	42(8-75)	-	-
KT/V oranı	1,17(0,75-1,55)	0,63(0,47-0,82)	0,018
Ek hastalıklar			
<i>HT</i>	76(73,1)	6(75)	0,999
<i>DM</i>	35(33,7)	0(0)	0,055
<i>Koroner arter hastalığı</i>	37(35,6)	2(25)	0,711
<i>Kalp yetmezliği</i>	18(17,3)	3(37,5)	0,169
<i>KOAH</i>	8(7,7)	1(12,5)	0,500
Laboratuvar bulguları			
<i>Hemoglobin</i>	10,15(9-11,2)	8,7(7,95-9,55)	0,009
<i>Lökosit</i>	6115(4695-9075)	6385(3420-13005)	0,964
<i>NLR</i>	3,65(2,17-6,95)	4,05(2,55-9,6)	0,635
<i>Trombosit</i>	189000(137500-245500)	192500(132000-225000)	0,826
<i>CRP</i>	26,5(5,7-111)	104(62-159)	0,084
<i>Albumin</i>	3,5(3-3,9)	2,7(2,55-3,3)	0,027
<i>Kalsiyum</i>	8,3(7,7-8,9)	7,65(6,5-8,25)	0,022
<i>Fosfor</i>	4,7(3,7-5,9)	5,1(4,2-7,1)	0,394
<i>PTH intakt</i>	313(131-653)	354(332-385)	0,817
<i>D-vit</i>	16,5(10-23,45)	16(14-26)	0,809
<i>D-dimer</i>	1,53(0,8-3)	3,69(3,45-5,06)	0,005
<i>Ferritin</i>	1071(575-2077)	1243(883,5-1580)	0,677
<i>Fibrinojen</i>	504,5(371,5-597,5)	419(266-623)	0,563

Bulgular medyan(IQR) veya n(%) ile verildi. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.3’de COVID-19’a bağılı komplikasyon gelişme durumuna göre hasta özellikleri değerlendirilmiştir. İki grubun yaş değerleri ($p=0,256$), cinsiyet dağılımları ($p=0,999$), VKİ değerleri ($p=0,296$), diyaliz çeşidi ($p=0,585$), HT ($p=0,999$), koroner arter hastalığı ($p=0,711$), kalp yetmezliği ($p=0,169$) ve KOAH ($p=0,500$) görülme oranları istatistiksel açıdan benzer bulundu. Komplikasyon gelişmeyen hastaların %33,7’sinde DM olduğu görülürken, komplikasyon gelişen hastalarda DM olan hasta izlenmedi. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda DM oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ($p=0,055$). Komplikasyon gelişen hastalarda KT/V oranının daha düşük olduğu izlendi ($p=0,018$).

Komplikasyon gelişen grupta hemoglobin ($p=0,009$), albümin ($p=0,027$) ve kalsiyum ($p=0,022$) değerleri daha düşük ve D-dimer ($p=0,005$) değerleri ise istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Komplikasyon gelişen hastaların CRP değerlerinin de yüksek olduğu, fakat bu farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,084$). Diğer laboratuvar bulguları ile COVID-19’a bağılı komplikasyon gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Mortalite ile bağımsız olarak ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş	1,057(1,016-1,1)	0,006	1,002(0,94-1,067)	0,962
Erkek cinsiyet	9,017(1,139-71,409)	0,037	3,249(0,263-40,142)	0,358
VKİ	0,868(0,762-0,988)	0,033	0,868(0,692-1,091)	0,225
KT/V oranı	0,277(0,082-0,936)	0,039	2,087(0,269-16,221)	0,482
Hemoglobin	0,703(0,484-1,022)	0,065	1,199(0,628-2,289)	0,582
Lökosit	1,003(1,001-1,005)	0,064	1(0,995-1,005)	0,887
NLR	1,103(1,045-1,163)	<0,001	1,044(0,972-1,122)	0,240
CRP	1,022(1,012-1,032)	<0,001	1,012(1,001-1,024)	0,049
Albumin	0,103(0,034-0,312)	<0,001	0,132(0,02-0,872)	0,036
Ferritin	1,063(1,025-1,102)	0,001	1,017(0,97-1,067)	0,483

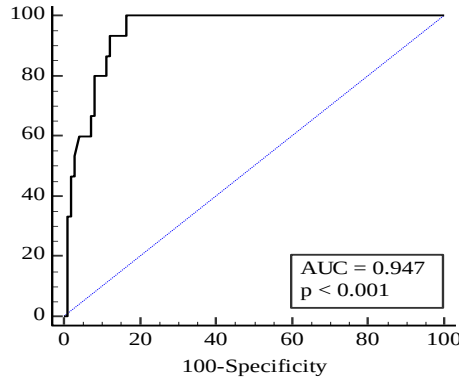
Hastalarda mortalite üzerine bağımsız etkisi olan faktörleri belirlemek amacıyla tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve Tablo 4.4’de elde edilen bulgular verilmiştir. Tek değişkenli analizlerde, mortalitenin yaş, cinsiyet, VKİ, KT/V oranı, NLR, CRP, albümin ve ferritin parametreleri ile ilişkili olduğu bulundu. Tek değişkenli analizlerde $p<0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. Artan CRP (OR: 1,012; %95 GA: 1,001-1,024; $p=0,049$) ve azalan albümin (OR: 0,132; %95 GA: 0,02-0,872; $p=0,036$) değerlerinin mortalite riskini diğer değişkenlerden bağımsız olarak arttırdığı tespit edildi.

Tablo 4.5. Hastalarda mortalitenin tahmininde CRP, Albümin ve KT/V oranı parametrelerinin ayırt edici performansı

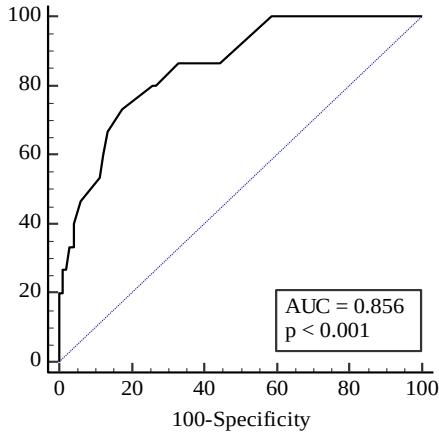
Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
CRP	0,947(0,887-0,980)	<0,001	>105	100	83,51
Albümin	0,856(0,777-0,915)	<0,001	$\leq 2,9$	73,33	82,47
KT/V oranı	0,667(0,571-0,753)	0,014	$\leq 1,13$	80	51,55

AUC; area under curve, GA; güven aralığı.

Hastalarda mortaliteyi ayırt etmede CRP, Albümin ve KT/V oranı için yapılan ROC analizi bulguları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. CRP (AUC=0,947 [%95 GA: 0,887-0,980]; $p<0,001$; Şekil 8), albümin (AUC=0,856; [%95 GA: 0,777-0,915]; $p<0,001$; Şekil 9) ve KT/V oranı (AUC=0,667; [%95 GA: 0,571-0,753]; $p=0,014$; Şekil 10) değişkenleri mortaliteyi öngörmede ayırt edici faktör olarak belirlendi.

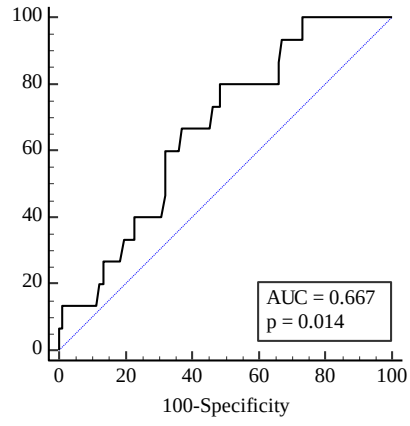


Şekil 4.4. Hastalarda COVID-19'a bağlı mortalitenin öngörülmesinde CRP için ROC eğrisi



Şekil 4.5. Hastalarda COVID-19'a bağlı mortalitenin öngörülmesinde Albümin için ROC eğrisi

Değişkenlerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplandı. CRP >105 kesim noktası için duyarlılık %100 ve seçicilik %83,51, albümin $\leq 2,9$ için duyarlılık %73,33 ve seçicilik % 82,67 ve KT/V oranı $\leq 1,13$ için duyarlılık %80 ve seçicilik %51,55 olarak belirlendi.



Şekil 4.6. Hastalarda COVID-19'a bağlı mortalitenin öngörülmesinde KT/V oranı için ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

İnsanoğlu 21. yüzyılda şimdiye kadar yeni koronavirüslerle ilişkili üç ölümcül pandemiye tanık oldu: SARS, MERS ve COVID-19. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktan sorumlu olan bu virüslerin tümü, doğası gereği oldukça bulaşıcıdır ve yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Yakın zamanda ortaya çıkan Covid-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adlı yeni bir koronavirüsün neden olduğu yüksek oranda bulaşıcı bir viral enfeksiyondur [84]. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) pandemisi ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde rapor edildi, dünya çapında benzeri görülmemiş bir hızla yayıldı [85]. Bir β -koronavirüs olan SARS-CoV-2, Covid-19 olarak adlandırıldı. Oldukça bulaşıcı solunum yolu patojeni olarak tanımlanan bu virüsün etkileri dünya genelinde hissedildi. Covid-19'un dünya çapında %3.4, mevsimsel gripten daha yüksek ölüm oranına sahip olduğu saptanmıştır [86]. 6 Şubat 2022 DSÖ verilerine göre Dünyada, 404.910.528 doğrulanmış vaka ve 5.783.776 doğrulanmış ölüm olduğu rapor edilmiştir [86].

Dünya genelinde birçok sayıda araştırma yapılmış, neredeyse her gün binlerce çalışma yayınlanmış olsa da, Covid-19 hakkında doğru ve kesin güvenilir bilgi edinmek zor bir iş olmaya devam etmektedir. Çakışan veriler ve tekrarlanabilir olmayan sonuçlar çok da nadir değildir [85]. Covid-19'a karşı koruyucu bir bağışıklığın olmadığı ve bunun daha sonra doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinden kaçabileceği ortaya çıkmıştır [87]. Bunun sonucunda ise virüsün immun sistem üzerine etkileri komplike olarak kabul edilmiştir. SARSCoV-2 enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan hafif, orta veya şiddetli Covid-19'a kadar oldukça heterojen seyir göstermektedir. Ek olarak, enfeksiyon farklı aşamalarda gelişebilmekte ve ardından iyileşme ve kötüleşme şeklinde her iki yönde de ilerleyebilmektedir.

Covid-19'un klinik belirtileri spesifik değildir ve birçok viral hastalığa benzemektedir. Yaklaşık 4-14 günlük bir kuluçka döneminden sonra, çoğu kişi hafif ile çok şiddetli ve hatta fulminan hastalık arasında değişebilen semptomlar geliştirir [88].

Daha büyük yaş grubu (65 yaş veya üstü), yerleşik komorbiditelerin yüksek oranı nedeniyle ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu geliştirme riski daha yüksektir. Bununla birlikte, daha genç yetişkinler de çok daha düşük sıklıkta da olsa ciddi hastalıklarla hastaneye kaldırılmaktadır [89]. Hastalığın kuluçka süresi yaklaşık 5 gün olup; şiddetli hastalık genellikle semptomların başlamasından 8 gün sonra gelişir ve kritik hastalık ve ölüm yaklaşık 16. günde meydana gelir [90]. Mortalitede etkili olası tüm risk faktörlerini kapsamlı bir şekilde incelemek mümkün olmayabilir [91]. COVID-19'da hastaya etki eden risk faktörlerinin ortaya konduğu binlerce çalışma bulunmaktadır. Kronik Böbrek Hastalığı da bu risk faktörlerinden biridir. Diyaliz ve böbrek transplant hastaları dahil Covid-19 pozitif olan böbrek hastalığı olan hastaların risk faktörleri ve sonuçları hakkında çok az veri bulunmaktadır [92]. Yapılan analizlerde artan kanıtlara göre, kronik böbrek hastalığı (KBH), Covid-19 için ana risk faktörü olarak işaret edilmekte ve ölüm riskini de artırdığı gösterilmektedir [93]. Diyalize giren SDBH'ına sahip hasta grubu ise COVID-19 için ciddi immunsupresyon durumlarından ötürü bu grup içinde yer alan risk faktörlerinin başında gelmektedir.

Bu çalışmamızda Covid-19 pozitif saptanmış 112 diyaliz hastası üzerinde mortalite ve morbiditeye etki eden faktörler incelenmiştir. Hastaların mortalite durumuna göre genel özellikleri karşılaştırıldığında, ex olan hastaların yaş ortalaması, olmayanlara göre daha yüksek gözlenmiştir. Erkek hasta oranı ex olan hastalarda daha yüksek saptanmış, ileri yaş ve erkek cinsiyet COVID-19'a bağlı mortalitede risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). Çalışmamızda yaş ortalaması 54,88 mortalite olmayan grupta; yaş ortalaması 53,01, mortalite olan grupta ise 66,93 saptanmıştır. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaptığı 44.672 vaka içeren en büyük Covid-19 vaka serisinde %2,3'lük bir genel ölüm oranı bildirilmiş. 50-59 yaş grubunda %1.3, 60-69 yaş grubunda %3.6, 70-79 yaş grubunda %8.0 ve 80 üstü yaş grubunda %14,8 mortalite oranları saptanmıştır [92]. İleri yaş ve erkek cinsiyet yoğun bakım ve servis yatışı yapılan hastalarda baskın olup; ileri yaş istatistiksel olarak anlamlı iken erkek cinsiyet bu grupta daha fazla olmasına karşın anlamlı bulunmamıştır.

Yayınlanmış veriler, obez bireylerin solunum yolu virüsü enfeksiyonlarına daha duyarlı olduklarını göstermiş, daha yüksek hastalık şiddetine ve enfeksiyona bağlı

ölüm oranları dahil olmak üzere olumsuz son noktalar ile ilişkili olduklarını göstermiştir. New York'ta Covid-19 ile hastaneye yatırılan 5.700 hastayı içeren vaka serisinde, diyabete (%33,8) kıyasla daha yüksek bir obezite prevalansı (%41,7) bulunmuştur [94]. Bunun aksine bizim çalışmamızda ex olan hastaların VKİ ortalaması 22,78 kg/m², ex olmayanların VKİ ortalaması 25,95 kg/m² olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,027). Bu özellikle obezite ile ilişkili riskin ABD'de yüksek olmasıyla açıklanabilir. Çünkü obezite prevalansı Çin'de %6.2, İtalya'da %20 ve İspanya'da %24 iken obezite prevalansı ABD'de yaklaşık %40'tır. [94] Ayrıca Çin'den yapılan araştırmalar sonucu obezitenin varlığının ciddi Covid-19 riskini yaklaşık üç kat artırdığını ve bunun sonucunda hastanede kalış süresinin daha uzun olduğunu göstermiştir [94]. Yaptığımız çalışma ise; mortalitede ve servis, yoğun bakım yatışında obezite risk faktörü olarak saptanmamıştır. Tam tersine VKİ düşük hastaların klinikleri daha mortal seyretmiş ve yoğun bakım ve servis yatışları daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç birden fazla nedenle açıklanabilir. Protein-enerji kaybı'nın kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda aynı anda sistemik vücut proteini ve enerji depoları kaybı ile karakterize beslenme ve metabolik düzensizliklerin bir durumu olarak değerlendirilebilir. Bunun meydana gelmesinin nedeni, üremi tarafından indüklenen hiperkatabolik durum, iştahsızlık nedeniyle gelişen anoreksi, sistemik durumlardan (diyabetes mellitus) kaynaklanan iltihaplanma ve genellikle aşağıdakilere yol açan otoimmünite ile ilgilidir [95]. SARS-CoV-2'nin neden olduğu agresif inflamasyondan sorumlu olan birkaç proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini tetikleyen büyük epitelyal, endotelyal hücre ölümü ve vasküler sızıntı bunu takiben C-reaktif protein, ferritin, TNFa, IL familyası faktörleri, NF- κ B, interferon- γ , fibroblast büyüme faktörü ve diğerleri gibi akut faz proteinleri sentezlenir. Tüm bu süreçler doğrudan doğruya kas proteolizi, albümin tüketimi, yetersiz beslenme ve kaşeksi başlangıcına katkıda bulunur [96]. Aynı zamanda solunum semptomlarına ek olarak, SARS-CoV-2'nin neden olduğu gastrointestinal semptomların da hastalarda yetersiz beslenmeyi şiddetlendirdiği görülmektedir. Bu nedenle bazı çalışmalarda Covid-19'un yetersiz beslenme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İshal, hafif karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve diğer semptomlar yaygın olarak rapor edilmiştir. Bunlar da gıda alımında ve/veya

emiliminde azalmaya ve sonuç olarak kilo kaybına neden olabilir [96]. Bu nedenlerden ötürü düşük VKİ çalışmamızda mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$). Yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki obezite, protein-enerji israfı ve malnütrisyon üzerindeki karşı etkilerinden dolayı, diyalize giren hastalarda koruyucu bir faktör olabilir [97]. Genel popülasyondakilerin aksine, SDBY hastalarında yapılan birçok çalışma, yüksek vücut kitle indeksinin (BMI) paradoksal olarak daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bir “obezite paradoksu” rapor etmiştir. Obezite paradoksu olarak bilinen bu fenomen kısmen PEW tarafından açıklanmaktadır; bu nedenle, obezite paradoksunun, KBH'lı hastalara ve özellikle nakil bekleme listesindeki diyaliz hastalarına uyarlanmış kilo yönetimi yaklaşımında önemli klinik etkileri vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tedavi edilen yaygın hemodiyaliz hastalarından oluşan bir kohortta, yüksek BMI'nin sağkalım üzerindeki yararı, hemodiyaliz vakalarında ve nispeten daha genç hemodiyaliz hastalarında (<65 yaş) daha belirgindi. Hemodiyaliz hastalarında yüksek kısa vadeli mortalite göz önüne alındığında, obezite veya daha doğru olması için yüksek BMI daha iyi beslenme durumu veya daha büyük kas kütlesi nedeniyle özellikle kısa sürede daha iyi hayatta kalma ile ilişkili olabilirken, daha uzun süre zararlı etkiler gösterebilir [98].

Hemodiyaliz alan hasta oranı ex olan hastalarda yüksek olmakla birlikte diyaliz çeşidi ile mortalite arasındaki ilişki çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır. .Lakin servise ve yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda hemodiyaliz alma oranı (%86,7 ve %100) ayaktan tedavi olan hastalara göre (%61,7); ayaktan tedavi olan hastalarda ise periton diyalizi alma oranı (%29,8) servise ve yoğun bakıma yatışı yapılan hastalara göre (%8,9 ve %0) daha yüksek izlendi. 107.922 vakalı ABD Medicare hastasından oluşan bir ulusal kohortta (HD=93.900 (%87); PD=14.022 (%13)) tedavi yönteminin 2 yıllık sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiştir. Tüm demografik, klinik ve laboratuvar değerleri için ayarlama yapılarak PD ve HD arasındaki sağkalım karşılaştırılmıştır. PD, HD'ye kıyasla önemli ölçüde daha düşük ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir [99]. Büyük bir Amerikan diyaliz vakası kohortunda (22.360 HD ve 1.358 PD) diyaliz tedavisi gören, 90. günde muayene edilen ve 24 ay boyunca takip edilen hastalar, diyabetes mellitus, yaş, cinsiyet ve ırk için düzeltme yapıldıktan sonra birbirleri arasında sağkalım farkı görülmemiştir

[100]. Çalışmamızda hemodiyaliz hastaların servis ve yoğun bakım yatışlarının daha yüksek izlenmesinin ve ex olan tüm hastaların hemodiyaliz almasının nedeni; PD hastalarının Covid-19'a yakalanma sıklığının daha az olması, Covid-19 açısından evde daha izole olmaları, haftada belirli günler için belli bir merkeze gitme zorunluluklarının olmamasıyla ilişkili olabilir. Aynı zamanda HD hastalarının daha yaşlı ve ek komorbiditelere sahip olması PD hastalarına oranla daha mortal seyir göstermelerine ve servis veya yoğun bakımlara daha sık yatış yapmalarına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda HT, DM, Kalp yetmezliği ve KOAH sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Servise yatan hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığı (%46,7) ayaktan tedavi olan hastalara göre (%21,3) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,033$). Covid-19 hastalarında kardiyovasküler olay riskinin artmakta ve hastalığın çeşitli yönlerinin KBH hastalarında önceden var olan kardiyovasküler risk faktörleriyle sinerji oluşturmakta olduğu çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir [97]. Buna karşın; KBH gelişimi ile ilişkili olan ve SDBY'ye ilerlemenin önemli belirleyicileri olan ileri yaş ve erkek cinsiyet gibi değiştirilemeyen risk faktörlerine ek olarak diyabet, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olan önemli başka bir kardiyovasküler risk faktörüdür. KBH hastalarında hipertansiyon prevalansı da son derece yüksektir [97]. Aksine çalışmamızda HT, DM, Kalp Yetmezliği gibi komorbiditelerin mortalite ve yoğun bakım yatışı ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Mortaliteye göre COVID-19'a bağlı komplikasyon geçirme oranları istatistiksel açıdan benzer saptanmıştır ($p>0,05$).

Medyan KT/V oranı ve albümin değerleri ($p<0,001$) ex olan grupta anlamlı düzeyde düşük izlendi. Medyan KT/V oranının servise veya yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Ayaktan tedavi gören hastaların albümin değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek ve yoğun bakım hastalarının değerlerinin daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). KT/V, albümin ve VKİ değerlerinin mortalite grubunda daha düşük izlenmesi nutrisyonel eksikliğin mortalite üzerinde anlamlı etkisi olduğunu göstermektedir. Protein enerji kaybı (PEW), KBH olan hastalarda yaygındır ve özellikle idame diyaliz tedavisi alan bireylerde olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir [101]. Birçok çalışma artık PEW'nin majör olumsuz klinik sonuçlarla yakından ilişkili olduğunu ve bu

hastalarda hastaneye yatış ve ölüm oranlarının artmasıyla sonuçlandığını göstermektedir. PEW'nin sık ve önemli bir nedeni, yetersiz protein ve enerji alımıdır. Bu hastalarda yetersiz kalori alımına katkıda bulunan ana faktör anoreksidir. Anoreksi, üremik toksinlerin tutulması, diyaliz prosedürü, araya giren hastalık, inflamasyon, asidemi ve/veya kardiyovasküler hastalığın bir sonucu olarak gelişebilir. Ayrıca gastrointestinal fonksiyonu etkileyen komorbid hastalıklara, depresyona, kötü sosyoekonomik duruma veya peritoneal sıvı infüzyonu ile erken tokluk hissine ve periton diyalizinde (PD) peritoneal glukoz emilimine bağlı olarak da ortaya çıkabilir [101]. Çalışmalar, SDBY geliştiren ve hemodiyaliz tedavisine başlayan hastaların beslenme parametrelerinde ilerleyici düşüşe eğilimli olduğunu göstermiştir. Ağırlık, vücut kitle indeksi ve yağ kütlesi azalma eğilimi gösterirken, C-reaktif protein ve interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokin belirteçleri zamanla kademeli olarak artar. Albümin, bir akut faz belirteci olarak inflamasyondan olumsuz etkilendiğinden, yüksek proinflamatuvar durumla birlikte şaşırtıcı olmayan bir şekilde azalma eğilimi gösterir [95].

Çalışmamızda en yüksek NLR, CRP ve ferritin değerleri yoğun bakım hastalarında ve en düşük değerler serviste yatan hastalarda izlendi ($p<0,001$). Yoğun bakım hastalarının lökosit değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,020$). İnflamasyonla ilişkili parametrelerin Covid-19 nedenli hastalığı daha şiddetli geçirme, yoğun bakım yatış ihtiyacı gerektirme durumlarında yükselme paterninde saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ex olan hastaların lökosit ($p=0,007$), NLR ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$), D-dimer ($p=0,029$) ve ferritin ($p<0,001$) değerleri istatistiksel açıdan daha yüksek bulundu.

Yoğun bakıma yatış yapılan grubun d-dimer değerleri ayaktan tedavi alan hastalara göre daha yüksek saptandı ($p=0,009$). D-Dimer, stabilize fibrin polimerinin (faktör XIII ile çapraz bağlı fibrin) plazmin tarafından bozunmasının bir sonucu olarak kanda üretilir. Yani vücutta pıhtılaşma aktivasyonu ile trombüs oluşur ve fibrinolitik aktivasyon ile ayrıştırılır. Birçok makale, yüksek d-dimer seviyelerinin hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, vücutta çok miktarda trombüs oluşur ancak çözülmezse (vücut için en ciddi durumu temsil eder), d-dimerdeki artış hafif olabilir. Spesifik olarak, sepsisin neden olduğu baskılanmış fibrinolitik tip DIC'de, d-dimerdeki artış ölüm gibi ağır

vakalarda bile nispeten hafif saptanabilir. Bu nedenle, d-dimerdeki artışın derecesinin, patolojik durumun ciddiyeti ile doğrudan ilişkili olmadığını savunan yayınlar bulunmaktadır [102]. Covid-19'un diğer solunum yolu enfeksiyonlarından daha yüksek trombotik komplikasyon riskine sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma ve sitokin fırtınası şiddetli ilerleme ve daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu ortamda trombotik olayların kısa vadeli ve uzun vadeli klinik etkileri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Covid-19 trombotik komplikasyonları, arteriyel ve venöz olayları içerir ve mikrovasküler tromboz, muhtemelen hastalarda görülen yaygın akciğer hasarına katkıda bulunur. Covid-19'da d-dimer konsantrasyonu bu popülasyonda hem trombotik hem de kanama olayları için bir belirteç olarak tanımlanmıştır ve daha yüksek riskli hastaları belirlediği düşünülmüştür [103]. Tromboembolik durumların ekartasyon tanısında d-dimer negatifliği beklenen bir laboratuvar belirteç görevini üstlenmiştir

Fibrinojen faz proteinleri, IL-1 ve IL-6 kaynaklı uyarıya yanıt olarak karaciğer tarafından yüksek miktarda sentezlenir ve ayrıca tetiklenen pıhtılaşma aktivitesinin son adımı olarak fibrin oluşumunda yer alır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'ne (ISTH) göre DIC tanısında puanlama parametrelerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle fibrinojen Covid-19 ve DIC arasındaki yakın ilişki nedeniyle Covid-19 pandemisinde araştırma konusu olmuştur. Covid-19 ile enfekte hastaların kan değerlerindeki değişiklikler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; fibrinojen seviyesinin sadece Covid-19 hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla (5.02'ye karşı 2.90 g/L, $p < 0.001$) ve aynı zamanda kritik Covid-19 hastalarında hafif hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir kohortta ise ex olan ve olmayan Covid-19 hastaları arasında fibrinojen değerinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, hastanede yatan hastalarda fibrinojenin normal düzeylerden daha yüksek olmasının beklendiği, ancak Covid-19 hastalarında mortalite için prediktif bir değeri olmadığı kabul edilmiştir. Fibrinojenin daha yüksek d-dimer seviyeleri ile birlikte kademeli olarak düşmesi sepsiste DIC durumunun mümkün olduğunca erken teşhis edilmesinde rol oynadığından, daha doğru prognostik varsayımlara sahip olmak için d-dimer seviyeleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Çalışmamızda

komplikasyon gelişen grupta d-dimer ($p=0,005$) istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmesine karşın fibrinojen yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Servis ve yoğun bakım hastalarının hemoglobin ortalaması daha düşüktü ($p=0,004$) ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Anemi, hastalar ve sağlık sistemleri için önemli bir yük oluşturan kronik böbrek hastalığının (KBH) sık görülen bir komplikasyonudur [104]. Anemi, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur. Gözlemsel veriler, aneminin düzeltilmesinin daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hemodiyaliz alan hastaları içeren ileriye dönük çalışmalarda hemoglobinin normalleştirilmesi, sol ventrikül indekslerini iyileştirdiği ve ölüm riskini azalttığı saptanmıştır [105]. Bununla birlikte, agresif demir tedavisi, iyatrojenik aşırı demir yüklenmesine neden olarak inflamasyona yol açar ve mortalite riskini artırır. Bu hipotezi destekler şekilde, inflamasyon ve hiperferritinemi (>500 ng/mL), HD alan erişkinlerinde kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, aşırı demir yükü olan diyaliz alan adolesanlarda, ferritin seviyeleri, inflamasyon belirteçleri (CRP ve IL-6) ve sol ventrikül kütlesi (LVM) ile pozitif bir korelasyon göstermiştir [106]. Ayrıca, şiddetli Covid-19, hiperinflamatuvar bir durum ile karakterize olup, KBH'da yakın zamanda ESA'ların artan inflamasyon nedeniyle Covid-19 hastalarında çok az fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür, ancak bunun tam kapsamı henüz belirlenmemiştir. Burada, HIF-PH inhibitörleri ve ev diyaliz modaliteleri gibi ESA'lara ağızdan uygulanan alternatifler, sonuçları iyileştirebilecek ve krizler sırasında KBH anemisi olan hastalar ve sağlık hizmetleri kaynakları üzerindeki yükü hafifletebilecek stratejiler sunmaktadır [107].

Kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozukluğu (CKD-MBD), kronik böbrek hastalığı ile ilişkili birçok komplikasyondan biridir. Anormal serum paratiroid hormonu [PTH], fosfor ve kalsiyum seviyeleri düzeltilmesinin standart klinik uygulamada yeri vardır. Kullanılan kalsimimetik ajanların, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı etkileri konusunda belirsizlik mevcuttur. Kohort çalışmalarında serum PTH, fosfor ve kalsiyum seviyeleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki incelenmiş. Güçlü ve tutarlı bir ilişki olduğuna dair

sağlam bir kanıt bulunamamıştır.[108] Çalışmamızda da; ayaktan tedavi gören hastaların kalsiyum değerlerinin anlamlı düzeyde daha yüksek ve yoğun bakım hastalarının değerlerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. ($p<0,001$). Kalsiyum, fosfor, pth ve d vitamin değerleri mortalitede ise anlamlı saptanmamıştır.

Covid-19'da hastaların çoğu tamamen iyileşmekle birlikte enfeksiyon, miyokard enfarktüsü (MI), diyabetes mellitus, hipertansiyon, inme ve immünosupresyon gibi ilişkili komorbiditeleri olan yaşlı hastalar kötü prognoza ve yüksek komplikasyon riskine sahiptir [109]. Hastaneye başvuru sırasında en sık görülen komplikasyon pnömoni (%79.1), ardından ARDS (%3.37) ve şok (%1) olmakla birlikte, akut böbrek hasarı, rabdomiyoliz, dissemine intravasküler koagülasyon daha az sıklıkla gözlenmiştir. Şiddetli pnömoni bağımsız olarak yoğun bakım takibi, mekanik ventilasyon ve ölüm ile ilişkilendirilmektedir. Koagülopati ve trombositopeni, Covid-19 enfeksiyonu için kanama ve tromboz riskini arttıran yaygın komplikasyonlardır. Kardiyak troponinlerin belirgin yükselmesi olarak tanımlanan akut kardiyak hasar, Covid-19'da en sık bildirilen kardiyak anormalliktir. Tüm hastaların yaklaşık %8-12'sinde görülür. Miyokard'ın viral tutulumu, sistemik inflamasyonun etkisine bağlı doğrudan miyokardial hasar, hipoksi, hipotansiyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 reseptörlerinin downregülasyonu, ilaç toksisitesi, endojen adrenerjik katekolamin artışı gibi nedenlere bağlı olarak kardiyak komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca günümüzde Covid-19'u tedavi etmek için kullanılan ilaçların QT aralığını uzattığı ve aritmik eğilim yarattığı da bilinmektedir. Sık görülen solunumsal ve kardiyak komplikasyonların yanı sıra Covid-19'dan etkilenen hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, miyalji ve anosmi gibi semptomlar ile ensefalit, nekrotizan hemorajik ensefalopati, inme, epileptik nöbetler, rabdomiyoliz ve Guillain-Barre sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar da bildirilmiştir [110].

Covid-19 hastalarında görülen; VTE, çeşitli risk faktörleri (hasta,hastane ve Covid-19 ile ilişkili) ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bu faktörler, VTE fenotipinin (izole veya eşzamanlı derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)) raporlanmasında heterojenliğe yol açabilir [109]. VTE komplikasyonları ilk olarak Çin ve Hollanda'da tıbbi yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen Covid-19 hastalarının %30'a kadarında rapor edilmiştir. ABD, İtalya ve Fransa'dan kritik

durumdaki Covid-19 hastalarında yapılan çalışmalarda intravenöz kateterlerde tromboz, akut MI, akut ekstremité iskemisi ve inme dahil arteriyel vasküler tıkalıcı olaylar yaşanmıştır [109]. Yoğun bakım ünitesindeki Covid-19 hastalarında DVT ve PE prevalansının %0-%54 arasında dalgalandığı saptanmıştır [110]. Öte yandan, Cattolica del Sacro Cuore Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nden bir grup İtalyan araştırmacı, Covid-19 hastaları için hastaneye yatırılan yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalarda DVT insidansının %11,9 olduğunu gözlemlemiştir [111]. Covid-19 hastalarında VTE riskini araştıran yakın tarihli bir meta-analizde, VTE insidansının %26, DVT ve PE'nin sırasıyla %12 ve %14 olduğu bulunmuştur [112]. Çalışmamızda; perikardit ve intertisyel akciğer hastalığı dışındaki tüm komplikasyonlar COVID-19'a bağılı tromboz ile ilişkilidir. Komplikasyon gelişiminde D-dimer $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Komplikasyon sıklığı yoğun bakıma yatan hastalarda daha sık olup tüm hastalar içinde %7 oran ile komplikasyon gelişme sıklığı görölmüştür.

6.SONUÇ

Çalışmamızda Covid-19 geçiren hemodiyaliz ve periton diyalizi alan Kronik Böbrek Hastalarının mortalite ve morbiditeye etki eden faktörler incelenmiştir.

İleri yaş, erkek cinsiyet ve laboratuvar bulgularından özellikle lökosit, crp, albümin, kt/v oranı ve ferritinin mortalitede anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda %13.4 mortalite oranı bildirilmiştir. Yoğun bakım ve hastane yatışı yapılan hastaların ileri yaş ve hemodiyaliz alan hastalar olduğu özellikle koroner arter hastalığı mevcut hastaların bu gruba dahil olduğu saptanmıştır. Komplikasyon gelişiminde D-dimer anlamlı bulunmuş, özellikle yoğun bakım yatışı yapılan hastalarda komplikasyon gelişim sıklığının arttığı izlenmiştir.

Sonuç olarak; COVID-19; diyaliz alan grupta mortalite oranı yüksek bir viral hastalıktır. Uzun vadede mortal olmayan grupta hangi komplikasyonlara neden olacağı hala bilinmemekte olup daha uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.ÖZET

GİRİŞ: Aralık 2019’da Çin’de başlayan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV-2) endişe verici bir hızla tüm dünyaya yayıldı. COVID-19 olarak adlandırılan salgın hastalık DSÖ tarafından 11 Mart 2020’de pandemi olarak kabul edildi. Covid-19 semptomlarının şiddeti, hafif şikayetlerden hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyona kadar değişmektedir. Covid-19 hasta kohortlarına dayalı çok değişkenli-ayarlanmış bir dizi analizde, daha yüksek hastalık ciddiyetinin ileri yaş ve erkek cinsiyet gibi demografik faktörlerle ve eşlik eden komorbiditelerle ilişkili olduğu bulundu. En yaygın komorbiditeler hastanede yatan hastalarda hipertansiyon (hastaların %48-57), diyabetes mellitus (%17-34), kardiyovasküler hastalık (%21-28), kronik akciğer hastalığı (%4-10), kronik böbrek hastalığı (%3-13), malignite (%6-8) ve kronik karaciğer hastalığı (<%5) olarak saptandı. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler de COVID-19 için yüksek risk grubunda sayıldı. Özellikle diyaliz hastaları mevcut immunsupresif durumları yanında,eşlik eden komorbiditelere sahip olmaları nedeniyle de COVID-19 için oldukça riskli grupların başında gelmektedir.

MATERYAL-METOD: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran ve rutin diyaliz programında olan 112 Covid-19 pozitif diyaliz hastası çalışmaya dahil edildi. 88 hasta hemodiyaliz, 18 hasta periton diyalizi, 6 hasta ise hem hemodiyaliz hem periton diyalizi almış gruptaydı. Hastalar yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbidite, vki, kt/v oranı, laboratuvar değerleri incelenerek Covid-19 enfeksiyonunu ayaktan geçirme, hastane yatışı veya yoğun bakım ihtiyacı gelişme ve ölüme neden olma açısından risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Mortalite yanında Covid-19 süresince gelişen komplikasyonlar ve komplikasyon gelişiminde etkili faktörlerin belirlenmesi hedeflendi. Covid-19’a bağlı mortalite ve komplikasyon gelişme durumuna göre sürekli değişkenler arasındaki fark analizinde Mann-Whitney U test ve Independent t-test kullanıldı. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı ile yapıldı. 0,05’ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Yapılan istatistik verilerine göre, 112 hastadan 47 hasta (%42) ayaktan tedavi alırken, 45 hastanın (%40,2) servise ve 20 hastanın (%17,9) yoğun

bakıma yatışı yapıldı. 15 hasta ex oldu. Mortalite’de ileri yaş, erkek cinsiyet, vki düşüklüğü, kt/v oranı, laboratuvar değerlerinden lökosit, nötrofil lenfosit oranı, crp, albümin, ferritin ve d-dimer istatistiksel olarak anlamlıydı. Yoğun bakım ve servis yatışında özellikle enfektif ve nutrisyonel parametrelerden; kt/v oranı, nötrofil lenfosit oranı, crp ve albümin istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Yoğun bakıma yatan ve ex olan hasta grubunda hiç periton diyalizi almış hasta yoktu. Komplikasyon özellikle yoğun bakım yatışı yapan hastalarda saptandı. D-dimer yüksekliği komplikasyon gelişimi için anlamlı bir değer olarak göze çarptı.

SONUÇ: Covid-19’un özellikle hemodiyaliz alan grupta daha mortal seyrettiği görüldü. İleri yaş, erkek cinsiyet ve laboratuvar bulgularından özellikle crp, albümin, kt/v oranı ve ferritin mortalitede anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler; Covid-19, Kronik Böbrek Hastalığı, Hemodiyaliz, Mortalite, Bulgular.

7.SUMMARY

INTRODUCTION: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2), which started in China in December 2019, has spread around the world at an alarming rate. The epidemic disease, called COVID-19, was recognized as a pandemic by WHO on March 11, 2020. The severity of COVID-19 symptoms ranges from mild complaints to life-threatening serious infection. In a multivariate-adjusted series of analyzes based on cohorts of COVID-19 patients, higher disease severity was found to be associated with demographic factors such as advanced age and male gender, and comorbidities. The most common comorbidities were hypertension in hospitalized patients (48-57% of patients), diabetes mellitus (17-34%), cardiovascular disease (21-28%), chronic lung disease (4-10%), chronic kidney disease (3-13%), malignancy (6-8%) and chronic liver disease (<5%). People with chronic kidney disease (CKD) were also counted in the high-risk group for COVID-19. In particular, dialysis patients are among the most risky groups for COVID-19 due to their current immunosuppressive status and comorbidities.

MATERIALS AND METHODS: 112 Covid-19 positive dialysis patients who applied to Akdeniz University Medical Faculty Hospital and were in the routine dialysis program were included in the study. 88 patients were in the hemodialysis group, 18 patients were in the peritoneal dialysis group, and 6 patients were in the group that received both hemodialysis and peritoneal dialysis. It was aimed to determine the risk factors in terms of outpatient Covid-19 infection, developing the need for hospitalization or intensive care, and causing death by examining the patients' age, gender, comorbidity, BMI, kt/v ratio, laboratory values. In addition to mortality, it was aimed to determine the complications that developed during Covid-19 and the factors affecting the development of complications. Mann-Whitney U test and Independent t-test were used to analyze the difference between continuous variables according to mortality and complication development status due to COVID-19. All analyzes were done with IBM SPSS 23.0 package program. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS: According to the statistical data, 47 patients (42%) of 112 patients received outpatient treatment, 45 patients (40.2%) were admitted to the service and

20 patients (17.9%) were admitted to the intensive care unit. 15 patients died. In mortality, advanced age, male gender, low body weight, kt/v ratio, laboratory values of leukocytes, neutrophil lymphocyte ratio, crp, albumin, ferritin and d-dimer were statistically significant. Especially infective and nutritional parameters in intensive care and service admission; Kt/v ratio, neutrophil lymphocyte ratio, crp, albumin were found to be statistically significant. In the group of patients who were admitted to the intensive care unit and died, there was no patient who underwent peritoneal dialysis. Complications were found especially in patients admitted to the intensive care unit. D-dimer elevation stood out as a significant value for the development of complications.

CONCLUSIONS: It was observed that Covid-19 was more mortal especially in the group receiving hemodialysis. Advanced age, male gender and laboratory findings, especially crp, albumin, kt/v ratio and ferritin were found to have a significant effect on mortality.

Key words; Covid-19, Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Mortality, Results

8.KAYNAKÇA

1. Sun, J., et al., *COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives*. Trends in molecular medicine, 2020. **26**(5): p. 483-495.
2. Smolander, J. and A. Bruchfeld, *The_COVID-19_Epidemic_Management_and_Outcomes_of_Hemodialysis_and_Peritoneal_Dialysis_Patients_in_Stockholm_Sweden*. Kidney and Blood Pressure Research 46(2):1-7, March 2021.
3. Henry, B.M. and G. Lippi, *Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection*. International urology and nephrology, 2020. **52**(6): p. 1193-1194.
4. Hilbrands, L.B., et al., *COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration*. Nephrol Dial Transplant, 2020. **35**(11): p. 1973-1983.
5. Carriazo, S., et al., *Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study*. Clin Kidney J, 2022. **15**(3): p. 432-441.
6. Sağlık Bakanlığı, B.K.Ç., *COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi*. Erişim (Erişim Tarihi: July 16, 2020), 2020: p. 4-7.
7. Üyeleri-TÜBA, T.G.A., *COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu*. Türkiye Bilimleri Akademisi, 2020: p. 189.
8. Harapan, H., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review*. J Infect Public Health, 2020. **13**(5): p. 667-673.
9. Ün, H., *Coronaviridae virus family: an overall assessment*. Journal of Advances in VetBio Science and Techniques, 2020: p. 2.
10. Sharma, A., I. Ahmad Farouk, and S.K. Lal, *COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention*. Viruses, 2021. **13**(2).
11. Kur.Üyeleri, B.D., *COVID-19 Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı*, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması 2020: p. 7-8.
12. Boban, M., *Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments*. Int J Clin Pract, 2021. **75**(4): p. e13868.
13. Su, S., et al., *Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses*. Trends Microbiol, 2016. **24**(6): p. 490-502.
14. Liu, T.S.F.a.D.X., *Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction*. Annu. Rev. Microbiol. 2019. 73:529–57, First published as a Review in Advance on June 21, 2019.
15. Kurtuluş Buruk, T.Ö., *Yeni Koronavirus: SARS-CoV-2*. Mucosa, official journal of the Society of the Eastern Black Sea Dermatology and Venereology, 2020. **March 2020, Volume 3, Number 1, 1-4**.
16. Naqvi, A.A.T., et al., *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020. **1866**(10): p. 165878.
17. Melda Türken, Ş.K., *COVID-19 Transmission and Prevention*.
18. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. N Engl J Med, 2020. **382**(16): p. 1564-1567.

19. Atzrodt, C.L., et al., *A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2*. Febs j, 2020. **287**(17): p. 3633-3650.
20. Kampf, G., et al., *Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents*. J Hosp Infect, 2020. **104**(3): p. 246-251.
21. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. Jama, 2020. **324**(8): p. 782-793.
22. Umakanthan, S., et al., *Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Postgrad Med J, 2020. **96**(1142): p. 753-758.
23. *COVID-19 Treatment Guidelines. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>.
24. Mohamadian, M., et al., *COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis*. J Gene Med, 2021. **23**(2): p. e3303.
25. Gao, Y.D., et al., *Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review*. Allergy, 2021. **76**(2): p. 428-455.
26. Matta, S., K.K. Chopra, and V.K. Arora, *Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries*. Indian J Tuberc, 2020. **67**(4s): p. S167-s172.
27. Alimohamadi, Y., et al., *Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. J Prev Med Hyg, 2021. **62**(2): p. E311-e320.
28. Ejaz, H., et al., *COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients*. J Infect Public Health, 2020. **13**(12): p. 1833-1839.
29. Petrakis, D., et al., *Obesity -a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review)*. Mol Med Rep, 2020. **22**(1): p. 9-19.
30. Rashedi, J., et al., *Risk Factors for COVID-19*. Infez Med, 2020. **28**(4): p. 469-474.
31. Iwata-Yoshikawa, N., et al., *TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection*. J Virol, 2019. **93**(6).
32. Halpin, D.M.G., et al., *Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2021. **203**(1): p. 24-36.
33. Tajbakhsh, A., et al., *COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021. **19**(3): p. 345-357.
34. Yong, S.J., *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*. Infect Dis (Lond), 2021. **53**(10): p. 737-754.
35. Fernando Sierra-Hidalgo^{1*}, E.A.R., Paz Arranz García², Eva Martínez-Acebes¹, Sonia Mayra Gómez-Moreno¹, Nuria Muñoz-Rivas³ and Alberto Esquivel López, *Increased Incidence of In-Hospital Ischemic Stroke During SARS-CoV-2 Outbreak: A Single-Center Study*. 2021 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and Neurocritical Care Society, 2021.
36. Schulman, S., Y. Hu, and S. Konstantinides, *Venous Thromboembolism in COVID-19*. Thromb Haemost, 2020. **120**(12): p. 1642-1653.
37. Fox, S.E., et al., *Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(7): p. 681-686.
38. Di Minno, A., et al., *COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies*. Semin Thromb Hemost, 2020. **46**(7): p. 763-771.

39. Tang, N., et al., *Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(4): p. 844-847.
40. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. ABD, COVID-19 Treatment Guidelines. Erişim tarihi: 13.08.2022. .
41. Tablo 5.1.2.T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberinde olgu tanımları.
42. Lim, S., et al., *COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management*. Nat Rev Endocrinol, 2021. **17**(1): p. 11-30.
43. Otsuka, R. and K.I. Seino, *Macrophage activation syndrome and COVID-19*. Inflamm Regen, 2020. **40**: p. 19.
44. Billiau, A.D., et al., *Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages*. Blood, 2005. **105**(4): p. 1648-51.
45. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 2013.
46. Ammirati, A.L., *Chronic Kidney Disease*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020. **66Suppl 1**(Suppl 1): p. s03-s09.
47. Mora-Gutiérrez, J.M., et al., *[Chronic kidney disease in the elderly patient]*. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2017. **52**(3): p. 152-158.
48. Yeniçerioglu, P.D.M.A.D.D.Ö.G.P.D.Y., *TEMEL NEFROLOJİ*. 2019.
49. Müdürlüğü', S.B.S.H.G., *Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Protokolü*. "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı", 2020.
50. Angela C Webster, E.V.N., Rachael L Morton, Philip Masson, *Chronic Kidney Disease*. Sydney School of Public Health, University of Sydney, NSW, Australia (A C Webster PhD); Centre for Transplant and Renal research, Westmead Hospital, Westmead, NSW, Australia (A C Webster); Renal Section, Department of Internal Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium (E V Nagler PhD); NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia (R L Morton PhD); and Department of Renal Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK.
51. Koçyiğit, P.D.T.A.D.D.Ö.G.D.D.İ., *Böbrek Fizyopatolojisi*.
52. Girndt, M., *[Diagnosis and treatment of chronic kidney disease]*. Internist (Berl), 2017. **58**(3): p. 243-256.
53. Ahmet Uğur YALÇIN, T.A., *KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ*.
54. disease, S.O.-T.A.G.A.P.M.B.J.R.r.o.a.i.p.w.c.k., *The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease*. Springerlink.com, 13 March 2013.
55. Vallianou, N.G., et al., *Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship?* Curr Cardiol Rev, 2019. **15**(1): p. 55-63.
56. Mikhail, A., et al., *Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease*. BMC Nephrol, 2017. **18**(1): p. 345.
57. Agarwal, A.K., *Practical approach to the diagnosis and treatment of anemia associated with CKD in elderly*. J Am Med Dir Assoc, 2006. **7**(9 Suppl): p. S7-S12; quiz S17-21.
58. Wanner, C. and M. Ketteler, *[Chronic Kidney Disease]*. Dtsch Med Wochenschr, 2017. **142**(3): p. 193-196.
59. Zha, Y. and Q. Qian, *Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD*. Nutrients, 2017. **9**(3).
60. Flagg, A.J., *Chronic Renal Therapy*.

61. Windpessl, M., et al., *Managing Hospitalized Peritoneal Dialysis Patients: Ten Practical Points for Non-Nephrologists*. Am J Med, 2021. **134**(7): p. 833-839.
62. Elliott, D.A., *Hemodialysis*. Clin Tech Small Anim Pract, 2000. **15**(3): p. 136-48.
63. Himmelfarb, J. and T.A. Ikizler, *Hemodialysis*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(19): p. 1833-1845.
64. Vanholder, R., G. Glorieux, and W. Van Biesen, *Advantages of new hemodialysis membranes and equipment*. Nephron Clin Pract, 2010. **114**(3): p. c165-72.
65. Masterson, R., *The advantages and disadvantages of home hemodialysis*. Hemodial Int, 2008. **12 Suppl 1**: p. S16-20.
66. Morfin, J.A., et al., *Intensive Hemodialysis and Treatment Complications and Tolerability*. Am J Kidney Dis, 2016. **68**(5s1): p. S43-s50.
67. Andreoli, M.C.C. and C. Totoli, *Peritoneal Dialysis*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020. **66 Suppl 1**(Suppl 1): p. s37-s44.
68. Zazzeroni, L., et al., *Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Kidney Blood Press Res, 2017. **42**(4): p. 717-727.
69. Han, S.S., et al., *Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A Meta-Analysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(6): p. 983-93.
70. Sinnakirouchenan, R. and J.L. Holley, *Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues*. Adv Chronic Kidney Dis, 2011. **18**(6): p. 428-32.
71. Tokgoz, B., *Clinical advantages of peritoneal dialysis*. Perit Dial Int, 2009. **29 Suppl 2**: p. S59-61.
72. Amann, K., P. Boor, and T. Wiech, *[COVID-19 and kidney involvement]*. Nephrologe, 2021. **16**(1): p. 14-19.
73. D'Marco, L., et al., *Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease*. Clin Kidney J, 2020. **13**(3): p. 297-306.
74. Hassanein, M., et al., *COVID-19 and the kidney*. Cleve Clin J Med, 2020. **87**(10): p. 619-631.
75. Soliman, N.A., *COVID-19 infection and the kidneys: Learning the lesson*. J Infect Public Health, 2021. **14**(7): p. 922-926.
76. Meena, P., et al., *COVID-19 and the kidney: A matter of concern*. Curr Med Res Pract, 2020. **10**(4): p. 165-168.
77. Kaye, A.D., et al., *COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2021. **35**(3): p. 449-459.
78. El Karoui, K. and A.S. De Vriese, *COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment*. Kidney Int, 2022. **101**(5): p. 883-894.
79. Sarah Tortonesi¹, Ivan Scriabine^{1,9}, Louis Anjou^{1,9}, Christopher Loens^{1,9}, Arthur Michon¹, Mohammed Benabdelhak¹, Sarah Ouali¹, Gabriel Morin¹, Marwa Laifi¹, Hélène Dobosziewicz^{1,2}, Matthieu Guillet^{1,2}, Manon Dekeyser^{1,2}, Liem Binh Luong Nguyen^{3,4}, Anne Grünenwald¹, Julien Dang¹, Geoffroy Desbuissons¹, Laurent Becquemont^{2,5}, Renaud Snanoudj^{1,2}, Christophe Legendre¹, Hadia Hebibi^{6,7}, *COVID-19 in Patients on Maintenance Dialysis in the Paris Region*. ⁹ 2020 International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BYNC-ND license
80. Lee, J.J., S.J. Hwang, and J.F. Huang, *Review of the present features and the infection control challenges of COVID-19 pandemic in dialysis facilities*. Kaohsiung J Med Sci, 2020. **36**(6): p. 393-398.
81. ÖZDEMİR, S.T., *Covid-19 Pandemisi ve Kronik Böbrek Hastalarına Etkisi/Covid-19 of Pandemic and Impact on Patients with Chronic Kidney Disease*. Nefroloji Hemşireliği Dergisi, 2021. **16**(2): p. 60-66.

82. Zamberg, I., et al., *Management and outcomes of patients on maintenance dialysis during the first and second wave of the COVID-19 pandemic in Geneva, Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2021. **151**(33-34).
83. Kikuchi, K., et al., *COVID-19 of dialysis patients in Japan: Current status and guidance on preventive measures*. Ther Apher Dial, 2020. **24**(4): p. 361-365.
84. Khan, M., et al., *COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far*. Molecules, 2020. **26**(1).
85. Chen, Y., et al., *Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention*. Ageing Res Rev, 2021. **65**: p. 101205.
86. Buğdaycı, M., E.O. Gültekin, and A. Coşkun, *COVID 19 Epidemiyoloji ve Tanısı*. Contemporary Trends in Human and Health Sciences Research: p. 473.
87. Anka, A.U., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management*. Scand J Immunol, 2021. **93**(4): p. e12998.
88. Salian, V.S., et al., *COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies*. Mol Pharm, 2021. **18**(3): p. 754-771.
89. Ochani, R., et al., *COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management*. Infez Med, 2021. **29**(1): p. 20-36.
90. Hu, B., et al., *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19*. Nat Rev Microbiol, 2021. **19**(3): p. 141-154.
91. Dessie, Z.G. and T. Zewotir, *Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 855.
92. Alberici, F., et al., *Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy*. Kidney Int Rep, 2020. **5**(5): p. 580-585.
93. Einollahi, B., et al., *Chronic Kidney Disease Major Risk Factor for COVID-19 Severity and Mortality, A Scoping Review*. Iran J Kidney Dis, 2021. **15**(5): p. 323-326.
94. Zhou, Y., et al., *Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19)*. Diabetes Metab Res Rev, 2021. **37**(2): p. e3377.
95. Hanna, R.M., et al., *A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease*. Blood Purif, 2020. **49**(1-2): p. 202-211.
96. Virgens, I.P.A., et al., *Can COVID-19 be a risk for cachexia for patients during intensive care? Narrative review and nutritional recommendations*. Br J Nutr, 2021. **126**(4): p. 552-560.
97. Podestà, M.A., et al., *COVID-19 in Chronic Kidney Disease: The Impact of Old and Novel Cardiovascular Risk Factors*. Blood Purif, 2021. **50**(6): p. 740-749.
98. Obi, Y., et al., *Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. **18**(3): p. 254-62.
99. Vonesh, E.F., et al., *Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us?* Kidney Int Suppl, 2006(103): p. S3-11.
100. Klinger, M. and K. Madziarska, *Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients*. Adv Clin Exp Med, 2019. **28**(1): p. 133-135.
101. Ikizler, T.A., et al., *Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism*. Kidney Int, 2013. **84**(6): p. 1096-107.
102. Asakura, H. and H. Ogawa, *COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation*. Int J Hematol, 2021. **113**(1): p. 45-57.

103. Lopes, R.D., et al., *Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial*. Lancet, 2021. **397**(10291): p. 2253-2263.
104. Hanna, R.M., E. Streja, and K. Kalantar-Zadeh, *Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin*. Adv Ther, 2021. **38**(1): p. 52-75.
105. Drüeke, T.B., et al., *Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2071-84.
106. Ueda, N. and K. Takasawa, *Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease*. Nutrients, 2018. **10**(9).
107. Weir, M.R., *Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents*. Am J Nephrol, 2021. **52**(6): p. 450-466.
108. Palmer, S.C., et al., *Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2015. **66**(6): p. 962-71.
109. Eljilany, I. and A.N. Elzouki, *D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review*. Vasc Health Risk Manag, 2020. **16**: p. 455-462.
110. Didem Çelik , Ş.K., *Erişkinlerde COVID-19: Klinik Bulgular, COVID-19 in Adults: Clinical Findings*. T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık 2020.
111. Santoliquido, A., et al., *Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(9): p. 2358-2363.
112. Porfida, A., et al., *Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis*. Thromb Res, 2020. **196**: p. 67-74.