T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

COVID 19 PNÖMONİSİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA AKCİĞER TUTULUMU İLE BÖBREK HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ece Gül KÖSE HAMİDİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kadriye ALTOK

ANKARA
EYLÜL, 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

COVID 19 PNÖMONİSİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA AKCİĞER TUTULUMU İLE BÖBREK HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ece Gül KÖSE HAMİDİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadriye ALTOK

ANKARA
EYLÜL, 2021

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ece Gül KÖSE HAMİDİ
Baba Adı	İbrahim
Doğum Yeri/Tarihi	Altındağ / 16.09.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2015/ 2015-09-0196
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	**Yıl: 4** **Ay:48**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: COVID-19 Pnömonisi ile Başvuran Hastalarda Akciğer Tutulumu ile Böbrek Hasarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Ece Gül KÖSE HAMİDİ'nin "COVID-19 Pnömonisi ile Başvuran Hastalarda Akciğer Tutulumu ile Böbrek Hasarı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr. Kadriye ALTOK

ÜYE
Prof. Dr. Galip GÜZ

ÜYE
Prof.Dr. Şule ŞENGÜL

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren, akademik çalışma yapma konusunda beni teşvik eden, tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Kadriye ALTOK'a,

Tez çalışmam sırasında araştırmaya katkı ve desteklerinden dolayı Radyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan Sayın Prof. Dr. Gonca ERBAŞ ve Sayın Dr. Ayça TAMER'e,

Hekimlik kimliğime olan çok değerli katkıları ve üzerimde olan sonsuz emekleri için Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan YETKİN ve Sayın Prof. Dr. Gülbin AYGENCEL başta olmak üzere Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim görevlilerine,

Tez konusu bulma sürecimde ve asistanlık sürecimde ne zaman ihtiyacım olsa yanımda olan Sayın Uzm. Dr. Zeynep URAL'a

Asistanlık eğitimimi keyifli kılan, bana çok şey katan Gazi Dahiliye ailesine, ağabeylerime, ablalarıma ve kardeşlerime,

Her şeyden önce iyi bir insan, sonrasında ise iyi bir hekim olma yolundaki en büyük destekçilerim, vizyon ve deneyimleriyle her konuda bana öncülük etmiş, ne olursa olsun her zaman yanımda olan anneme, babama ve canım kardeşime,

Bu tezin oluşmasında benimle birlikte en çok emeği olan, gerek asistanlık yolunda gerekse hayat yolunda bana her zaman destek olan değerli eşim Doç. Dr. Nurullah HAMİDİ'ye, enerjisi ve ışığıyla bana güç veren canım oğlum Aras HAMİDİ'ye varlığı için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ece Gül KÖSE HAMİDİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
ÖZET v
ABSTRACT vii
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ xii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. COVID-19'un Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.2. Koronavirüsler 3
2.3. COVID-19'un bulaş yolları 5
2.4. COVID-19'un viral yükü 5
2.5. COVID-19 tanısında laboratuvar testleri 6
2.6. COVID-19'un patogenezi 6
2.7. COVID-19 ile enfekte olmuş hastalarda görülen belirtiler 8
2.7.1. Solunum Sistemi Belirtileri 8
2.7.2. Kardiyovasküler Sistem Belirtileri 10
2.7.3. Gastrointestinal Sistem Belirtileri 12
2.7.4. Nörolojik sistem Belirtileri 12
2.7.5. Dermatolojik Sistem Belirtileri 13
2.7.6. Hematolojik Sistem Belirtileri 14

2.7.7. Kas-İskelet Sistemi Belirtileri 17
2.8. COVID-19 ve Böbrek Tutulumu 17
2.8.1. İnsidans ve böbrek tutulumunun belirtileri 17
2.8.2. COVID-19 hastalarında böbrek tutulumunun patofizyolojisi 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇ 55
KAYNAKLAR 56
ETİK KURUL FORMU 66

COVID-19 PNÖMONİSİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA AKCİĞER TUTULUMU İLE BÖBREK HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

İki bin on dokuz yılının sonlarında, Çin'in Wuhan kentinde akut solunum yetmezliğine sebep olabilecek derecede ağır pnömoni vakalarının etkeni olarak tespit edilen Koronavirüs (2019-nCoV), aylar içinde tüm Dünya'ya yayılarak milyonlarca insanda morbidite ve mortalitelere sebep olmuştur. COVID-19 özellikle akciğerlerde pnömonik infiltrasyonlara sebep olmanın yanında sistemik olarak pek çok organı etkilemektedir. Akciğerlerden sonra en sık tutulan organlardan biri de böbreklerdir.

COVID-19 hastalarında akut renal hasar gelişimi morbidite ve mortalite riski ile direkt ilişkili olduğu için böbrek tutulumunun tespiti ve risk faktörleri önem kazanmaktadır. Böbrek tutulumunun etiyolojisi halen netleştirilememekle beraber birden fazla (multifaktöryel) nedene bağlı olduğu düşünülmektedir. Virüsün ACE-2 reseptörü aracılığıyla direkt renal tübüler epitel ve podositlere sitopatik etkisi vardır ve bunun sonucunda kollapse glomerulopati ve bowman kapsülünden protein kaçağına sebep olur. Bir diğer akut böbrek hasarı sebebi, viral enfeksiyon sonrası gelişen glomerulopatilerdir. Ön planda fokal segmental glomerulosklerozve membranöz glomerulopatidir. Etiyolojide rolü olduğu düşünülen bir diğer faktör ise virüs kaynaklı spesifik immünolojik mekanizmalara ve immünkompleks birikimlerine bağlı böbreğin direkt hasara uğramasıdır.

Sınırlı birkaç çalışmada, COVID-19 pnömonisi derecesi ile akut böbrek hasarı gelişimi arasında ilişki kurulmuştur. Bu nedenle bu çalışmada, COVID-19 pnömonisi ile başvuran hastalarda akciğer tutulumu ile böbrek hasarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık. Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Nisan 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında PCR Assay

ile tanısı doğrulanmış COVID-19 pnömonisi tanısı ile hastanemize başvuran, uygun kriterleri karşılayan 341 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; 152 (%44,6) hastada KDIGO kriterlerine göre ABH'ın geliştiği, 149 (%43,7) hastada hematüri, 201 (%58,9) hastada ise proteinürinin var olduğu belirlenmiştir. İki yüz elli altı (%75,1) hastada ise bu üç (hematüri, proteinüri ve kreatinin yüksekliği) bulgudan en az birinin var olduğunu saptanmıştır. Hastanede yatış sırasında 38 (%11,1) hastanın hayatını kaybettiğini belirlenmiştir. Hastaları pnömoni şiddetine göre gruplara ayırdığımızda; akciğer BT'sine göre pnömonisi yaygın olan hastalarda ABH gelişim oranının daha yüksek olduğu, serum kreatinin ve BUN düzeylerinin daha yüksek olduğu, GFH'ın daha düşük olduğu, proteinüri ve ölüm insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca akciğerde pnömoni tutulum şiddeti ile ABH, serum kreatinin, BUN, GFH ve proteinüri ile korelasyon olduğu saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde de akciğer tutulum yüzdesinin yüksek olmasının, ABH gelişimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

COVID-19 nedeniyle hastanede takip edilen hastalarda hastaların yatışı sırasında yaygın olarak kullanılan akciğer tomografisi bulgularının ağırlığı ve yaygınlığının, ABH gelişmesi ve ABH'nın ağırlığı açısından bir öngörü oluşturabileceği düşünülmektedir. Olası renal tutulum veya ABH gelişimi açısından risk grubundaki hastalarda destekleyici tedavi ve ek nefrotoksik faktörler dikkate alınmalıdır. Hipovolemiden kaçınmak için kontrollü sıvı desteği, nefrotoksik ilaçlardan kaçınma, serum kreatinin ve idrar çıkışının düzenli takibi, hemodinamik monitorizasyonun hastaların kliniğinin daha da kötüye gitmesini engelleyebileceği düşünülmektedir.

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LUNG INVOLVEMENT AND KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS PRESENTING WITH COVID-19 PNEUMONIA

ABSTRACT

Coronavirus (2019-nCoV), which was detected in Wuhan,China, as the cause of severe pneumonia cases that could cause acute respiratory failure, spread all over the world within months, causing morbidity and mortality in millions of people at the end of 2019. In addition to causing pneumonic infiltrations, COVID-19 affects many organs systemically. After the lungs, one of the most frequently involved organs are the kidneys.

Since the development of acute renal damage in COVID-19 patients is directly related to the risk of morbidity and mortality, the detection of kidney involvement and risk factors gain importance. Although the etiology of kidney involvement is still not clear, it is thought to be multifactorial. The virus has a direct cytopathic effect on renal tubular epithelium and podocytes through the ACE-2 receptor, resulting in collapsing glomerulopathy and protein leakage from Bowman's capsule. Another cause of acute kidney injury is glomerulopathies that develop after viral infection. In the foreground are focal segmental glomerulosclerosis and membranous glomerulopathy. Another factor thought to have a role in the etiology is direct damage to the kidney due to virus-derived specific immunological mechanisms and immunocomplex accumulations.

It was established that a relationship between the degree of COVID-19 pneumonia and the development of acute kidney injury in several studies. Therefore, in this study, we aimed to evaluate the relationship between lung involvement and kidney damage in patients presenting with COVID-19 pneumonia. The study included 341 patients who met the appropriate criteria and applied to our hospital with the diagnosis of COVID-19 pneumonia, whose

diagnosis was confirmed by PCR Assay, between April 2020 and November 2020 at Gazi University Medical Faculty Hospital.

Based on our outcomes; it was determined that AKI developed according to the KDIGO criteria in 152 (44.6%) patients, hematuria was present in 149 (43.7%) patients, and proteinuria was present in 201 (58.9%) patients. In 256 (75.1%) patients, at least one of these three (hematuria, proteinuria, and elevated creatinine) findings was found to be present. It was determined that 38 (11.1%) patients died during hospitalization. When we divide the patients into groups according to the severity of pneumonia; according to lung CT, the rate of development of AKI is higher in patients with extensive pneumonia, serum creatinine and BUN levels are higher, GFR is lower, and the incidence of proteinuria and death is higher. In addition, a correlation was found between the severity of pneumonia involvement in the lung and AKI, serum creatinine, BUN, GFR and proteinuria. In the multivariate analysis, it was determined that a high percentage of lung involvement was associated with the development of AKI.

It was stated that the severity and prevalence of pulmonary tomography findings, which are widely used during hospitalization in patients followed up in the hospital due to COVID-19, may be a prediction for the development of AKI and the severity of AKI, supportive treatment and additional nephrotoxic factors in patients in the risk group in terms of possible renal involvement or development of AKI. It must be taken into attention. It is thought that controlled fluid support to avoid hypovolemia, avoidance of nephrotoxic drugs, regular monitoring of serum creatinine and urine output, and hemodynamic monitoring can prevent the clinical worsening of the patients.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. KDIGO Kriterleri Göre Akut Renal Hasarın Evreleri 25
Tablo 2. Hastaların Demografik Verileri 28
Tablo 3. Hastaların Serum Biyokimya Değerleri 30
Tablo 4. Hastaların Hematüri ve Proteinüri Verileri 31
Tablo 5. Akut Renal Hasar Gelişim Oranları ve Dereceleri 32
Tablo 6. Hayatını Kaybeden ve Kaybetmeyen Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Oranları 32
Tablo 7. Hayatını Kaybeden ve Kaybetmeyen Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Evreleri 33
Tablo 8. Diabetes Mellitus Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Oranları 33
Tablo 9. Hipertansiyon Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Oranları 34
Tablo 10. Tüm Hastalar İçerisinde ACEi-ARB Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Akut Renal Hasar Gelişim Oranları 34
Tablo 11. Hipertansiyon Öyküsü Olup ACEi-ARB Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Akut Renal Hasar Gelişim Oranları 35
Tablo 12. Hastaların Toraks BT'sine Göre Akciğer Tutulumu Yüzdelerine Göre Gruplara Ayrılması 35
Tablo 13. Grupların Akciğer Tutulum Derecesine Göre Kategorik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması 37
Tablo 14. Grupların Nitel (Numerik) Değişkenler Açısından Karşılaştırılması ... 38
Tablo 15. BUN Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması 40
Tablo 16. Kreatinin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması 40
Tablo 17. GFH Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması 41
Tablo 18. Düzeltilmiş Ca Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması 41
Tablo 19. Albumin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması 42
Tablo 20. Taburculuk Sırasındaki BUN Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması 42

Tablo 21. C-Reaktif Protein Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması ... 43
Tablo 22. Korelasyon İstatistikleri ... 43
Tablo 23. ABH Gelişim Riskini Öngören Faktörlerin Belirlenmesinde Tek Ve Çok Değişkenli Analizlerin Sonuçları ... 44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2'nin moleküler yapısı 4
Şekil 2. COVID-19 hastalarında renal tutulumun patofizyolojisi 19
Şekil 3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin farklı kolları ve metabolik etkileri 20
Şekil 4. Hastaların yaş dağılım histogramı 27
Şekil 5. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı 28

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim
ACEi	Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim İnhibitörü
ARB	Angiotensin II reseptör blokerleri
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
ATR	Anjiotensin reseptörü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Blood Urea Nitrogen- Kan Üre Azotu
CRP	C-Reaktif Protein
DİK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GFH	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmünglobulin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MAS-R	Mas reseptörü
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
TİT	Tam İdrar Tahlili
RAA	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome

1. GİRİŞ

İki bin on dokuz yılının sonlarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen akut solunum yetmezliğine sebep olabilecek derecede ağır pnömoni vakaları bildirmiştir. Ocak 2020 tarihinde etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) tipi olduğu tanımlanmıştır. Daha sonra bu hastalığın adı COVID-19 olarak isimlendirilmiştir.

COVID-19 özellikle akciğerlerde pnömonik infiltrasyonlara sebep olmanın yanında sistemik olarak pek çok organı etkilemektedir. Akciğerlerden sonra en sık tutulan organlardan biri de böbreklerdir. Yapılmış çalışmalarda COVID-19 pnömonisi vakalarında değişik derecelerde böbrek hasarının da eşlik edebileceği raporlanmıştır (1-3). Ayrıca böbrek hasarının akciğer tutulumunun şiddeti ile doğrudan korele olduğu da belirlenmiştir (2).

Geçmiş yıllarda yapılmış bir insidans çalışmasında COVID-19 hastalığının öncüsü olan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) virüsünün bulaştığı hastaların %6,7'sinde akut böbrek hasarı (ABH) geliştiği, ABH gelişen hastaların %91,7'sinde ise mortalite geliştiği raporlanmıştır (1). Güncel bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan, yatışı sırasındaki kreatinin düzeyi yüksek olan hastalardaki COVID-19 nedeni ile ölüm oranı %33,7 iken, kreatinin düzeyi normal olan hastalarda ise ölüm oranının %13,2 olduğu raporlanmıştır (2). Guangchang Pei ve ark. çalışmasında COVID-19 pnömonisi olan 333 hasta toraks bilgisayarlı tomografisine (BT) göre akciğer tutulumu baz alınarak orta, şiddetli

ve kritik olarak 3 gruba ayrılmış (2). Tüm gruplar serum kreatinin, BUN (Blood Urea Nitrogen- Kan Üre Azotu), proteinüri, hematüri, ABH ve ölüm oranları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre şiddetli ve kritik akciğer tutulumu olan gruplarda proteinüri (sırasıyla %81,2 ve %85,7) ve hematüri (sırasıyla %69,6 ve %39,1) oranlarının orta dereceli akciğer tutulumu olan gruba göre belirgin yüksek olduğu saptanmış. Ayrıca kritik akciğer tutulumu olan grupta %42,9 oranında ABH saptanırken orta dereceli akciğer tutulumu olan hastalarda ise bu oran %3,5 olduğu raporlanmış (3). Yine aynı çalışmada; serum kreatinin düzeyleri yüksek seyreden hastalardaki (%33,7) mortalite oranlarının, kreatinin düzeyi yükselmeyen hastalardaki (%13,7) mortalite oranlarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (3).

Bu veriler ışığında akciğer tutulumu şiddetli olan hastalarda böbrek tutulumu, akut böbrek yetmezliği ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu sonucu çıkarılabilir. Mevcut verilere göre ülkemizde bu verilerin incelendiği bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Araştırmamızda ülkemizde de Mart 2020 tarihinden itibaren tespit edilmeye başlanan COVID-19'un böbrek üzerine etkisi, COVID-19 pnömonisi ile başvuran hastalarda ABH oranını ve akciğer tutulumunun şiddeti ile ABH arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

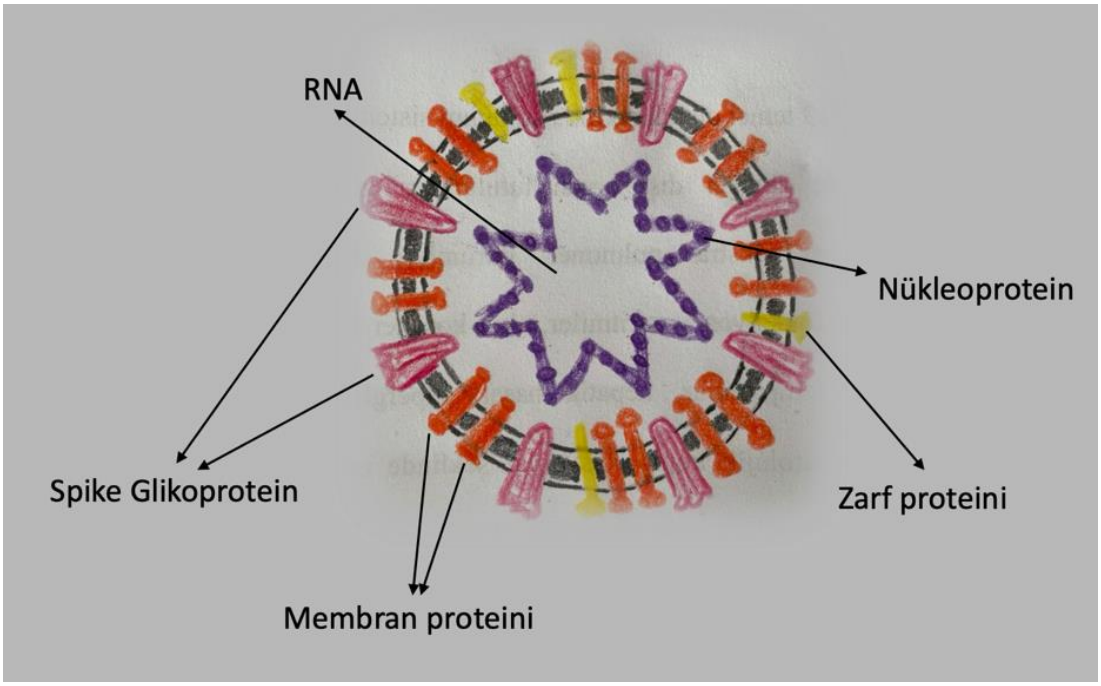
2.1. COVID-19'un Tanımı ve Epidemiyolojisi

İki bin on dokuz yılının sonlarında DSÖ, Çin'in Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen ve akut solunum yetmezliğine sebep olabilecek derecede ağır pnömoni vakaları bildirmiştir. Ocak 2020 tarihinde etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) tipi olduğu tanımlanmıştır. Daha sonra bu hastalığın adı COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. 2020 yılının başından itibaren vakaların giderek yaygınlaşması ve Çin dışındaki diğer ülkelerde de saptanması üzerine 30 Ocak tarihinde DSÖ tarafından "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırılmıştır. Ardından Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün şiddeti ve yayılım hızı nedeniyle 11 Mart 2020 tarihinde küresel salgın (pandemi) olarak tanımlanmıştır. Mevcut güncel verilere göre bugüne kadar dünyada yaklaşık 186 milyon kişi COVID-19 ile enfekte olmuş ve yaklaşık 4 milyon kişi COVID-19 sebebi ile hayatlarını kaybetmiştir (4). Ülkemizde ise yaklaşık 5,4 milyon kişi enfekte olmuş, 50 bin kişi ise hayatını kaybetmiştir (4).

2.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler, kendi kendini sınırlayan basit üst solunum yolu enfeksiyonu tablolarından daha ciddi ve ağır solunum yetmezliği tablolarına sebep

olabilen bir virüs ailesidir. Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeyinde bulunan taç şeklinde çubuksu uzantıları olması nedeniyle bu virüse Koronavirüs denilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin moleküler yapısı

İlk olarak 2003 yılında daha önceden tanımlanmamış ve ağır akut solunum yetersizliği sendromuna (Severe Acute Respiratory Syndrome- SARS) sebep olarak yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine sebep olmuştur. SARS-CoV virüsünün misk kedilerinden insana geçtiği anlaşılmıştır. Yaklaşık 10 yıl sonra Eylül 2012 tarihinde Arap Yarımadası'nda koronavirüs ailesinden daha önce insan ya da hayvanlarda varlığı gösterilememiş olan MERS (Middle East Respiratory Syndrome)-CoV tipi tanımlanmıştır. MERS-CoV tipinin ise insanlara tek hörgüçlü develerden bulaştığı tespit edilmiştir.

Koronavirüs, bazı insanlarda asemptomatik veya hafif derecede semptomlarla seyrederken bazı insanlarda şiddetli derecede semptomlara ve hatta ölüme yol açabilir. Özellikle ağır derecede solunum semptomlarına sebep olması nedeniyle bu virüs "Yeni Tip Ağır Akut Solunum Yetersizliği Sendromu Koronavirüsü 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SARS-COV-2) olarak adlandırıldı.

2.3. COVID-19'un bulaş yolları

SARS-COV-2 ilk olarak solunum sekresyonlarından izole edilmiştir. Sonrasında ise nazofarengeal sürüntü, idrar, serum, dışkı ve tükürük olmak üzere pek çok farklı sistemden izole edilmiştir. Asıl olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca kontamine yüzeylerden temasla bulaşı da mümkündür. İki metreden yakın mesafelerde direkt damlacık yoluyla bulaş gerçekleşebilmektedir. Plastik ve metal yüzeyler üzerinde yapılan çalışmalarda ise virüsün 72 saat boyunca canlı ve enfeksiyöz kalabildiği gösterilmiştir (5). Ortalama inkübasyon süresi 4,8 (2-14) gündür (6). COVID-19'un bulaştırıcılık süresi ise kesin olarak bilinmemekle beraber semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir (6).

2.4. COVID-19'un viral yükü

Viral bulaş genellikle hastalığa ait belirtileri başlamasından 1-2 gün önce görülmektedir. Yedinci güne kadar viral yük pik yapmakta ve sonrasında hızla düşüş eğilimine girmektedir. Bu süre 14 güne kadar uzayabilmektedir (6). Viral yük hastalığın şiddeti ve prognozu açısından önemli bir göstergedir (6).

2.5. COVID-19 tanısında laboratuvar testleri

COVID-19 tanısında tüm dünyada aktif olarak kullanılan iki laboratuvar testi mevcuttur. Bunlardan birincisi, aktif COVID-19 bulaşını saptayabilen genetik materyale dayanan moleküler bir tanı yöntemi olan PCR testleridir. PCR yöntemiyle viral genetik materyal tespitinde öne çıkan engeller; yeterli viral genom varlığı olmaması, testin yapılmasındaki hassasiyet ve yapan kişinin teknik uygulamasıdır. Tanı için kullanılan ikinci laboratuvar testi ise viral proteinlere karşı gelişen antikorlara dayalı serolojik testlerdir. Serolojik testler, aktif veya geçirilmiş enfeksiyonun göstergesi olarak kanda virüse karşı oluşturulan immünglobulinleri (Ig) saptamaktadır. Serolojik testlerde ise öne çıkan en büyük engel; immünglobulinlerin aktif enfeksiyon başlangıcından belirli bir zaman sonra oluşmasıdır. Bu sebeple IgM ve IgG gibi antikor testleri erken dönemde aktif hastalığı tespit etmede başarısızdır. Güncel yaklaşımlarda, laboratuvar testleri COVID-19'u desteklemeyen fakat klinik olarak ve görüntüleme yöntemleriyle COVID-19 olduğu düşünülen hastalara dahi COVID-19 tanısı koyulmakta ve bu hastaların tedavisi buna göre düzenlenmektedir (7).

2.6. COVID-19'un patogenezi

SARS-COV-2 ilk olarak konak hücreye bağlanır, konak hücreye bağlandıktan sonra viral hücrenin yüzeyinde bulunan glikoprotein yapıdaki S proteinleri proteazlar tarafından aktive edilir (8). Konak hücrede yer alan Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2), Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)-2 reseptörünü uyararak ve viral S (Spike) proteinini aktifleştirerek virüsün

konak hücreye girişini sağlar (9). Virüs hücreye girdikten sonra, viral RNA nükleusta replikasyon yapar ve viral proteinlerin sentezi sağlanır. Sonrasında olgunlaşan virüs konak hücreden salınır. Virüsün hücreye girmekte kullandığı ACE-2 reseptörlerinin hücre düzeyinde ekspresyonu en fazla akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanede olmaktadır (10). Akciğerlerde ACE-2 reseptörleri, yüksek oranda tip 2 alveoler epitelyal hücrelerden eksprese edilmektedir. COVID-19 hasta otopsilerinde incelenen akciğer, karaciğer ve kalp hücre örnekleri üzerinde yapılan patolojik değerlendirmeler akciğerlerde tip 2 pnömosit hiperplazisi, alveoler epitel hasarı ve yaygın alveoler hasar geliştiğini göstermiştir (11). Virüs, alveoler epitelin yanı sıra pulmoner kapiller endotel hücrelerinde de inflamatuar yanıta sebep olarak mononükleer hücre aracılı diffüz bir kalınlaşmaya sebep olur (12). Endoteliyal bariyer hasarı, alveoler-kapiller oksijen taşınmasında bozukluk, oksijen difüzyon kapasitesinin azalmasıyla sonlanır.

Trombotik mikroanjiopati, küçük damarlar etrafında gelişen mononükleer hücre infiltrasyonu ve kanama COVID-19 ile enfekte kişilerdeki en önemli ölüm nedenlerinden birkaçıdır. Bu süreçte akciğerde aktive olmuş megakaryositler, trombosit agregasyonu, fibrin tıkaç ve pıhtı oluşumu önemli rol oynamaktadır (13). Bu nedenle COVID-19 tedavisinde viral patojeni yok etmeyi hedeflemenin haricinde virüsün trombotik ve mikroanjiyopatik etkisini kontrol altına almanın da hastalığın yönetiminde ön planda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (14,15).

2.7. COVID-19 ile enfekte olmuş hastalarda görülen belirtiler

COVID-19 ile enfekte olmuş bir hastada en sık öksürük, ateş, nefes darlığı gibi solunum sistemi semptomlarının yanı sıra eklem ağrısı, kas ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, halsizlik, ishal, yeni ortaya çıkan tat alma duyusu kaybı ve koku kaybı gibi genel belirtiler görülebilir. Bazı kişiler hastalığı asemptomatik olarak da geçirebilmektedir. Ancak ciddi olgularda ağır pnömoni ve akut ağır solunum yolu enfeksiyonu gibi ciddi solunum sistemi yetmezlikleri gelişebilir. DSÖ'ne göre COVID-19 ile enfekte olmuş bir hastada ölüm oranı %3,8 olarak raporlanmıştır (6).

COVID-19 ile enfekte olmuş bir hastada başlıca solunum sistemi organları etkilense de diğer organlar da etkilendiği için belirtilerin tipi oldukça geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında görülebilen belirtileri ayrı ayrı sistemler halinde gruplandırmak daha uygun olacaktır.

2.7.1. Solunum Sistemi Belirtileri

COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların yaklaşık %80'inde enfeksiyon üst solunum yolu ile sınırlı kalırken geri kalan hastalarda pulmoner (pnömoni) ve plevral infiltrasyonlar görülebilir (16). COVID-19 pnömonisi bazı hastalarda hafif semptomlara sebep olabilirken bazı hastalarda ise Akut Respiratuar Yetmezlik Sendromu (ARDS) ve solunum yetmezliğiyle seyreden ağır tablolara sebep olabilir. Pnömoni sebebiyle hastaneye yatırılan hastaların %12-24'ünde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir (17,18). Mekanik ventilatöre bağlanan hastalardaki mortalite oranı yüksek (%65-88) seyretmektedir (19).

COVID-19'a bağlı pnömoni tanısında yapılacak olan birincil görüntüleme yöntemi yüksek rezolüsyonlu ve kontratsız olarak uygulanan toraks BT'dir (20-21). Toraks BT' nin COVID-19 tanısındaki pozitif prediktif değeri %92, negatif prediktif değeri ise %42 olarak raporlanmıştır (21). Negatif prediktif değerin düşük olması nedeniyle hastalığın erken evresinde BT bulgusu olmamasının COVID-19 hastalığını dışlayamayacağı vurgulanmaktadır (20,22,23). Pnömoniye ek olarak pulmoner emboli varlığı araştırılması isteniyor ise kontratsız çekilecek toraks BT'den sonra kontrast verilip arteriyal fazda görüntüler alınarak yapılan toraks BT anjiyografi de yapılmalıdır (21).

COVID-19 pnömonisinde gözlenen tipik radyolojik bulgular; buzlu cam opasiteleri (%90), konsolidasyonlar (%50), hava bronkogramları (%47), interlobüler septal kalınlaşmalar (%35) şeklindedir. Hastaların çoğunda bilateral tutulum mevcuttur (24,25). Bilateral (%87,5), periferal dağılımlı (%76), posterior bölgelerde (80,4) ve multilober (%78,8) buzlu cam opasiteleri, COVID-19 için karakteristik radyolojik bulgular olarak tanımlanmıştır (26).

Buzlu cam opasiteleri genellikle semptom başlangıcından sonraki ilk 4 günde oluşmaktadır. Buzlu cam opasiteleri ile birliktelik gösteren subsegmenter ve lober konsolidasyon özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören olgularda sık rastlanan bir bulgudur. COVID-19 hastalarının yoğun bakıma transferindeki en önemli etken ARDS gelişimidir ve hastaneye yatan hastaların yaklaşık %20'sinde ARDS gelişmektedir (27). COVID-19 ilişkili ARDS akciğerlerde kısa-orta dönemde diffüz alveolar hasara sebep olurken uzun dönemde pulmoner fibrozise sebep olabilir. COVID-19 ilişkili ARDS'nin kardiyovasküler

komplikasyonlarla da ilişkisi vardır. ARDS gelişen hastalarda ABH, karaciğer enzim yükseklikleri, kardiyomiyopati, perikardit, perikardiyal effüzyon ve aritmi gibi komplikasyonların gelişim riski daha yüksektir ve tüm bunlar kötü prognoz ile ilişkilidir (28).

2.7.2. Kardiyovasküler Sistem Belirtileri

Çin'de COVID-19 nedeniyle hastanede yatan 400 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık beşte birinde kardiyovasküler komplikasyonların da geliştiği bildirmiştir (29). COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların %5-25'inde miyokardial tutuluma ait bulgulara rastlanmıştır (16). Özellikle kliniği ağır olan hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların görülme oranı daha da yüksektir (30). En sık görülen COVID-19 ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar: miyokard enfarktüsü, miyokardit, kalp yetmezliği ve aritmilerdir (31).

COVID-19 ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Direkt viral hasar, hipoksemi, stabil olmayan hemodinamik durum ve hipoperfüzyon, aşırı sistemik inflamatuar cevap sendromu ve vücudun buna verdiği yanıt, endojen katekolaminlerin artışı ve ilaç ile ilişkili toksik durumlar bu mekanizmaların aydınlatılabilenlerinden birkaçıdır (31). Bu mekanizmalardan en çok üzerinde durulanı direkt viral hasardır. Direkt viral hasarın virüslerin kalpte bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanması ile gerçekleştiği düşünülmektedir. ACE-2 reseptör ekspresyonu yüksek oranda görülen hastaların viral yükü daha fazladır (32).

COVID-19 hastalarının çoğunda muhtemel miyokard tutulumu, sitokin fırtınası hipoksi, hipovolemi gibi sebeplere bağlı yükselmiş troponin düzeyleri saptanmaktadır. Özellikle klinik tablosu ağır seyreden COVID-19 hastalarının otopsi verilerinde miyokardit geliştiği ispatlanmıştır (33). COVID-19 miyokarditinde hastalar tipik olarak daha genç ve daha sağlıklıdır (kardiyak komorbidite öyküsü olmayan) (16). Bu hastalarda önemli nokta miyokardit ile akut koroner sendromun birbirinden ayırt edilebilmesidir (34). Hem miyokardit hem akut koroner sendrom geçiren hastalarda pozitif elektrokardiyogram bulguları vardır ve serum troponin düzeyleri yüksektir. Bu nedenle elektrokardiyogram bulguları ayırıcı tanıda çok faydalı olmamaktadır. Ekokardiyografi görüntülerinde ise miyokardit olan hastalarda diffüz miyokard disfonksiyonu izlenirken, akut koroner sendrom hastalarında sadece fokal disfonksiyon alanları saptanır. Bozulmuş ekokardiyografi ve elektrokardiyogram verileri COVID-19 hastalığının şiddeti ile doğru orantılıdır (16). Yüksek troponin düzeyleri artmış mortalite riski ile ilişkilidir (16). Kardiyak biyopsi, miyokardit tanısını kesin olarak koydurmaktadır. Ancak kardiyak biyopsi tedaviyi değiştirmeyeceği için önerilmemektedir.

Artmış inflamatuar yanıt ve artmış koagülabilite nedeniyle COVID-19 hastalarında akut miyokardiyal enfarktüs riski artmıştır. Bu nedenle bu hastaların standart tedavi protokolüne kardiyoprotektif ajanların eklenmesi de tartışılmaktadır (16). Yine hastalarda kardiyomiyopati ve akut kalp yetmezliği riskleri de yükselmiştir. Buna bağlı olarak bu hastalarda pulmoner ödem gelişim riski de yüksektir (16).

2.7.3. Gastrointestinal Sistem Belirtileri

Gastrointestinal sistemde en sık ortaya çıkan semptomlar; iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. COVID-19'lu hastaların gaita örneklerinde de virüs tespit edilmesi, virüsün insan gastrointestinal sistemine ulaşabildiğinin de göstergesidir. ACE-2 reseptörleri, gastrik glandüler hücrelerde, duodenal epitel, rektal epitel ve endotelyal hücrelere ek olarak ince barsak eritrositlerinde de bulunmaktadır (31). Bu nedenle gaita örneklerinin yanı sıra, virüs özefagial, gastrik, duodenal ve rektal örneklerde de saptanabilmektedir (35). COVID-19, bazı hastalarda solunum sistemi semptomları olmaksızın sadece gastrointestinal bulgularla da seyredebilmektedir (36).

COVID-19 hastalarının %15-78'inde hepatik hasar gelişebilmektedir (37). COVID-19 aracılı hepatik hasar, virüsün karaciğer hücreleri üzerindeki direkt sitopatik etkisinden kaynaklanmaktadır (31). Bu hastalarda gözlenen en sık bulgu anormal transaminaz düzeyleridir. Çoğu hastada gelişen karaciğer hasarı hafif ve geçicidir. Ancak ağır COVID-19 hastalarında görülen karaciğer hasarı şiddetli seviyelerde olabilir. Bu bağlamda bazı hastalarda akut viral hepatit de gelişebilmektedir (38,39).

2.7.4. Nörolojik sistem Belirtileri

COVID-19 hastalarının üçte birinde nörolojik bulgular saptanabilir (40). Nörolojik sistemdeki bulguların sebebi genellikle virüsün nörolojik dokulara olan direkt etkisi, artmış ve istenmeyen konakçı inflamatuar yanıta (Guillain Barre sendromu gibi) bağlıdır.

Sinir sisteminde ortaya çıkan semptomlar; santral, periferik sinir sistemi ve musküler semptomlar olmak üzere ayrılabilir. Başlıca santral sinir sistemi bulguları; baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, akut serebrovasküler olay ve ensefalopatidir (41). Periferik sinir sistemi bulguları ise tat ve koku duyusunda azalma ve nevralji olarak sayılabilir (41). Musküler semptomlar ise direk iskelet kas hasarına bağlı ortaya çıkan semptomlardır (41). Şiddetli COVID-19 vakalarında konvülziyon, inme (%80 iskemik, %20 hemorajik), akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, meningoensefalit ve Guillain Barre Sendromu geliştiği bildirilmiştir (42,43). COVID-19 hastalarında artmış hiperkoagulabilite prevelansı nörolojik organlarda tromboembolilere sebep olabilir (44).

2.7.5. Dermatolojik Sistem Belirtileri

COVID-19 hastalarının %36'sında dermatolojik bulgular saptanır (45). En sık cilt bulguları; eritematöz rash, makülopapüler döküntü, vezikül, jeneralize ürtiker ve akrokutanöz lezyonlar olarak bildirilmiştir (46). Bazı hastalarda görülen akrosiyanoz ve dudaklarda morarma daha çok ağır derecede hasta olan ve yüksek d-dimer, fibrinojen seviyeleri olan hastalarda görülür (47). Özellikle mikrotrombüslerin yaygın olduğu hastalarda livedo retikülaris benzeri lezyonların görülmesi durumunda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) açısından dikkatli olunmalıdır (48). Çeşitli cilt lezyonları görülebilmesine rağmen COVID-19 enfeksiyonu sırasında görülen cilt lezyonları genellikle kendini sınırlamaktadır (47). Ayrıca COVID-19 hastalığının şiddeti ile cilt tutulum şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (46,49). Ancak kutanöz lezyonları olan

hastalarda mikrotrombüs, hiperkoagulablite ve DİK gelişim riski açısından dikkatli olunmalıdır.

2.7.6. Hematolojik Sistem Belirtileri

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda karakteristik laboratuvar bulgusu lenfopenidir (46). Lenfopeninin prognostik önemi olduğu da bildirilmiştir (46). Bunun yanında lökositoz, nötrofili ve trombositopeni gibi bulgular kötü prognostik belirteçler olarak kabul edilmektedir (46). COVID-19 hastalarında koagülasyon bozuklukları da sık rastlanan hematolojik patolojilerdendir. COVID-19 hastalarında seri lenfosit sayısı değerlendirmelerinin prognoz açısından önemi vardır. Bununla birlikte diğer inflamatuvar parametrelerin (C-reaktif protein, laktat dehidrogenaz, IL-6, prokalsitonin ve ferritin) takibi de önemlidir (50).

COVID-19 hastalarında en sık görülen koagülopati bulgusu, yükselmiş fibrinojen ve d-dimer düzeyleridir (16). Birçok çalışmada d-dimer düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (16). Bunlara ek olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protombin zamanı başlıca değişen laboratuvar parametreleridir. Trombotik komplikasyonlar kritik durumdaki hastalarda daha sık gözlenmektedir. Bu nedenlerle tromboprofilaksi uygulaması COVID-19 hastalarında kritik önem arz etmektedir (46). Koagülasyon bozuklukları ve trombotik olaylar COVID-19 enfeksiyonunda kötü prognoz ile ilişkilidir (46). Buna rağmen koagulopatinin tüm COVID-19 hastalarında düzeltilmesi gerektiği tartışmalıdır. Mevcut bilgilere göre koagülopatinin sadece

aktif kanaması olan ve invaziv girişim gerektiren hastalarda düzeltilmesi gerekir (16).

COVID-19 hastalarında aynı zamanda venöz tromboemboli riski de yüksektir. Bu hastalarda görülen venöz tromboemboli tek bir nedenden ziyade sistemik inflamasyonlar, artmış koagulasyona yatkınlık ve çoklu organ disfonskiyonu gibi multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Yüksek d-dimer seviyeleri COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkili olabileceği gibi artmış venöz tromboemboli riski ile de ilişkilidir (16). Ayrıca d-dimer seviyeleri yüksek olan hastalarda mortalite riski de yüksektir (16). Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında venöz tromboemboli gelişim riski %31'dir (51). Bu nedenle tüm COVID-19 hastalarına venöz tromboemboli profilaksisi önerilmektedir.

2.7.1. Endokrinolojik Sistem Belirtileri

Endokrinolojik organlarla COVID-19 enfeksiyonu arasındaki ilişki net olarak bildirilmese de bu organlarda ACE-2 reseptörünün ekspresyonunun artışı COVID-19 enfeksiyonunda bu organların tutulum riskinin yüksek olacağını düşündürmektedir. COVID-19 hastalarında glisemik kontrol bozukluğu, kortizol metabolizma bozuklukları, adrenal bezde nekroz, reversible hipofiz enflamasyonu ve hipotalamik hasar gelişebilmektedir.

Diğer hastalıklarda da görüldüğü gibi glisemik kontrol bozukluğu, diyabetes mellitus ve obezitesi olan hastaların yoğun bakım ünitelerinde yatış olasılığının daha yüksek olduğu ve buna bağlı olarak mortalitenin de arttığı raporlanmıştır (46). Diyabetes mellitus hastalarında serum inflamatuvar

belirteçlerin seviyesi yüksektir. Bu durum artmış sitokin fırtınası ile ilişkilendirilebilir (52). SARS-Cov-2 hastalarında yapılmış çalışmalarda hastaneye yatışı sırasında hastaların %8'inde yeni başlamış diyabetes mellitus tanısı konulmuştur (53). Hatta bu hastaların bir kısmında virüs eradikasyonundan 3 yıl sonra bile hiperglisemik durumlarının devam ettiği raporlanmıştır (54). Pankreatit nadiren görülse de hastaların %17'sinde yükselmiş lipaz ve amilaz düzeyleri izlenebilmektedir (55).

Obez hastalarda COVID-19 hastalığı daha şiddetli seyredebilir. Bunun da sebebi yağ dokudaki artmış ACE-2 ekspresyonudur. Ayrıca cilt altı ve visseral yağ dokularda da inflamatuvar sitokinlerin üretimi olur. Bu nedenle obez hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı verilecek sitokin cevabının çok yüksek olması beklenmektedir (56).

Hipotalamus ve hipofiz dokuları ACE-2 eksprese eder ve nöral dokunun viral hasarı göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin hipotalamus-hipofizi de doğrudan veya immün aracılı hipofizit yoluyla etkileyebileceği düşünülmektedir. Buna göre, açıklanamayan hipotansiyon veya şoku olan kritik durumdaki COVID-19 hastalarında santral hipokortizolizmden şüphelenilmelidir. Diabetes insipidus da hipofizer-hipotalamik bozuklukları olan hastalarda yaygındır ve hipovolemi ve hipernatremiye neden olabilir.

COVID-19'un tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Son kılavuzlar, kontrolsüz tiroid hastalığı viral enfeksiyon ve komplikasyon riskini artırabileceğinden, altta yatan hipotiroidi veya

hipertiroidizmi olan hastaların mevcut ilaçlarına devam etmelerini tavsiye etmektedir.

2.7.7. Kas-İskelet Sistemi Belirtileri

Hastaların üçte birinde kas ağrısı en sık belirti olarak görülmektedir (16). Özellikle ağır klinik tabloya sahip COVID-19 hastalarında görülen yüksek kreatinin kinaz seviyeleri, kas ağrıları ile ilişkilidir (57). Şiddetli hastalıkta uzamış hareketsizlik, sistemik inflamasyon, kortikosteroid kullanımı ve nöromuskuler blokaj ilaçlarının kullanılmasına bağlı miyopati ve nöropati gelişmektedir (57). Erken mobilizasyon ve taburculuk sonrası fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği bu tür semptomların düzelmesini sağlar.

2.8. COVID-19 ve Böbrek Tutulumu

COVID-19 hastalarında akut renal hasar gelişimi morbidite ve mortalite riski ile direkt ilişkili olduğu için bunun tespiti oldukça önemlidir (3).

2.8.1. İnsidans ve böbrek tutulumunun belirtileri

COVID-19 ile renal tutulumunun ilişkisini değerlendiren 2020 yılında yayınlanmış bir çalışmada; COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan hastaların %75'inde yatışı sırasında en az bir renal tutulum bulgusunun (serum kreatinin, BUN yüksekliği, Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH) düşüklüğü, hematüri veya proteinüriden herhangi birinin bulunması) olduğu ve bu hastaların %10,5'inde

ABH geliştiği bildirilmiştir (2). Yapılmış başka bir çalışmada ise renal tutulumu işaret edecek bulgulardan en az birinin var olma oranının %40'tan daha fazla olduğu ancak hastaların sadece %5,1'inde yatışı esnasında ABH geliştiği raporlanmıştır (3). COVID-19 hastalarında ABH gelişim oranlarının görece olarak düşük olmasına rağmen şiddetli derecede pnömonisi olan COVID-19 hastalarında ise bu oranın %25-42,9 arasında olduğu bildirilmiştir (2,58).

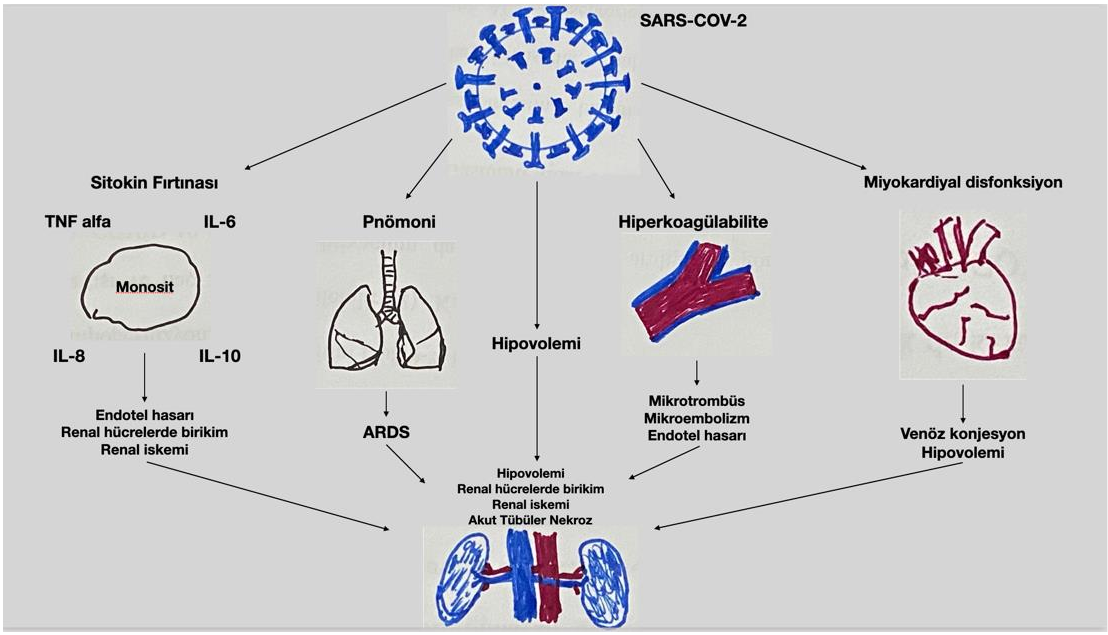
2.8.2. COVID-19 hastalarında böbrek tutulumunun patofizyolojisi

COVID-19 hastalarında böbrek tutulumunun etiyolojisi halen netleştirilememiştir. Ancak renal tutulumun birden fazla (multifaktöriyel) nedene bağlı olduğu düşünülmektedir (Şekil 2).

İlk olarak virüsün böbrek dokusu üzerinde direkt sitopatik etkisi olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2; ACE-2 reseptörü aracılığıyla direkt renal tübüler epiteli ve podositleri tutar. Bunu Viral S (Spike) proteini ile yapar. Bunun sonucunda mitokondriyal disfonksiyon, akut tübüler nekroz, protein reabsorbsiyon vakuollerinin gelişimi, collapsing glomerülopati ve bowman kapsülünden protein kaçağına sebep olur (59,60). COVID-19 hastalarında kan ve idrar örneklerinin her ikisinde SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon fragmanlarının saptanması bu teoriyi desteklemektedir (61). Yakın zamanda SARS-CoV-2 (Koronavirüs)'nin hücreye giriş reseptörü olarak ACE-2 reseptörünü kullandığı gösterilmiştir (62). Üriner sistem organlarındaki (özellikle böbreklerde) ACE-2 ekspresyonunun solunum sistemi organlarından 100 kat daha

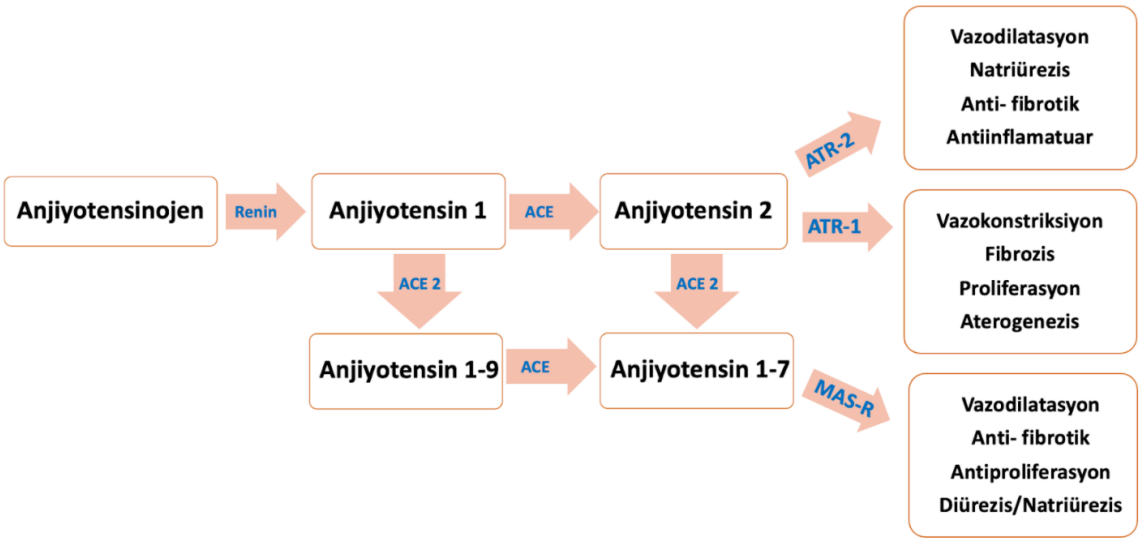
fazla olduğu bilinmektedir (63). Tüm bu kanıtlar SARS-CoV-2 virüsünün böbrek dokularını direkt tuttuğunu destekler niteliktedir. Ayrıca, 2005 yılında yapılmış bir çalışmada SARS hastalarından alınan böbrek biyopsi örneklerinin mikroskobik incelemesinde glomerüler yapıların normal olduğu ve bulguların immün aracılı glomerülonefriti desteklemediği gösterilmiştir (1).

SARS-CoV-2 virüsünün hücrelere girebilmesi için ACE-2 ekspresyonunun artması gerekir. Gerçekten de yapılmış çalışmalarda COVID-19 ile enfekte olmuş böbreklerde proksimal tübüler hücrelerde ve podositlerde ACE-2 ekspresyonun arttığı gösterilmiştir (59,64). Tüm bu bulgular SARS-CoV-2 virüsünün proksimal tübül hücreleri ile podositleri insan vücudunda konakçı hücre olarak kullandığına işaret eder. Bu hücrelerin direkt hasarı, bu hücrelerde makrofaj infiltrasyonu ve kompleman birikimi neticesinde proteinüriye sebep olur.



Şekil 2. COVID-19 hastalarında renal tutulumun patofizyolojisi

Anjiyotensinojen, renin enzimi ile Anjiyotensin 1'e dönüşür. Anjiyotensin 1 ise ACE ile Anjiyotensin 2'ye dönüşür. Anjiyotensin 2, Anjiyotensin reseptörü (ATR)-1 aracılığı ile vazokonstriksiyon, fibrozis ve inflamasyon artışına sebep olur. Anjiyotensin II tip 2 reseptörünün (AT2R) stimülasyonu ise, AT1R aracılı etkileri doğrudan veya AT1R sinyalini modüle ederek etkisiz hale getirebilir. ACE-2 enzimi ise Anjiyotensin 1'i Anjiyotensin 1-9'a, Anjiyotensin 2'yi ise Anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür. Anjiyotensin 1-7 ise mas reseptörü (MAS-R) aracılığı ile Anjiyotensin-2'nin aksine vazodilatasyona, antifibrozise ve antiproliferasyona sebep olur (Şekil 2).



Şekil 3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin farklı kolları ve metabolik etkileri

ACE-2'nin organizmada iki formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki; kanda daha az miktarda olan, eriyik halde dolaşan ACE-2, diğeri ise membrana bağlı halde olan ve daha yüksek miktarlarda olan ACE-2 dir (65). COVID-19 hastalığına sebep olan SARS-CoV-2 virüsü membrana bağlı olan ACE-2'ye

bağlanarak hücreden içeri girer. Dolayısıyla membranda bağlı haldeki ACE-2 miktarını azaltır. Membrandaki ACE-2 miktarının azalması ile ortamda Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAA) aktivasyonundan sorumlu olan Anjiotensin 2 miktarı artar. Bu da ATR-1 üzerinden vazokonstrüksiyon, fibrozis ve inflamasyonda artışa sebep olur.

COVID-19 hastalarında ABH gelişiminin bir diğer sebebi glomerulopatidir. Genellikle viral enfeksiyonlar sonrası gelişen glomerulopatiler fokal segmental glomerulosklerozve membranöz glomerulopatidir. Gerçekten de yapılmış çalışmalarda COVID-19 ile enfekte olmuş hastalarda fokal segmental glomerulosklerozgeliştiği gösterilmiştir (60, 66). Bu tip kollapsing glomerulopati gelişen hastalarda oligüri, proteinüri ve hematüri sıklıkla görülür (60, 66).

Diğer bir teori, virüs kaynaklı spesifik immünolojik cevap mekanizmalarının (spesifik T hücre lenfositi veya immün aracılı antikoru) veya viral antijenin immün komplekslerinin birikmesinin böbreğe direkt zarar verdiği teorisidir. Virüse bağlı gelişen sitokin ve diğer immün mediyatörlerin artışına bağlı renal dokularda hasar meydana gelir. SARS-COV-2 enfeksiyonu sırasında TNFalfa, IL-6, IL-8, IL-10 gibi sitokinlerin salınımı endotel hasarına yol açar (67, 68). Bu da proteinüri ve renal iskemiye yol açar. Bu sitokin fırtınası neticesinde sistemik endotelyal hasar, vasküler geçirgenlik artışı ve intrarenal inflamasyon ABH gelişimine sebep olabilir (69).

COVID-19 hastalarında sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, şok, kardiyak ve hepatik yetmezlik, hiperkoagulabilite (mikroemboli ve mikrotrombüs) ve çoklu organ yetmezliği sık görülmektedir (68). Tüm bu patolojiler hipovolemi

ve renal hipoperfüzyona sebep olmaktadır. Bunun sonucunda renal oksidatif stres artarak böbrek hasarını kolaylaştırır. Ayrıca COVID-19 hastalarında sağ ventrikül yetmezliğine bağlı renal konjesyon gelişimi (kardiyorenal sendrom) ve sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı renal hipoperfüzyon gelişimine bağlı ABH gelişebilir (68). Ayrıca ilaç ve hiperventilasyon bağımlı gelişen rabdomiyoliz (kreatinin kinaz artışı) de ABH'a gelişim riskini artırabilir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için etik kurul onamı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan alındı (No:812- Tarih:11.10.2020). COVİD-19 ile ilgili araştırma yapma izni T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan alındı (2020-10-08T23_07_24).

Nisan 2020 ile Kasım 2020 tarihleri arasında PCR Assay testi ile tanısı doğrulanmış COVID-19 pnömonisi tanısı ile hastanemize başvuran hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- PCR Assay testi ile COVID-19 tanısı doğrulanmış hastalar
- Toraks bilgisayarlı tomografide akciğerde tutulumu olan hastalar
- Son 6 ay içerisinde bazal kreatinin değerlerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Son 6 ay içerisinde COVID-19 ile enfekte olmadan önceki serum kreatinin düzeyi bilinmeyen hastalar
- COVID-19 ile enfekte olmasına rağmen toraks bilgisayarlı tomografisinde akciğerde tutulumu olmayan hastalar

- Daha önceden kronik böbrek hastalığı öyküsü veya şüphesi olan (son 3 ay içerisinde yapılmış en az 1 tam idrar tahlilinde proteinüri saptanması, GFH düşüklüğü)
- Böbrek transplantasyon öyküsü olan
- Serum kreatinin yüksekliğine sebep olabilecek patolojisi olan hastalar (üriner sistem obstrüksiyonu, ürolitiazis, hidronefroz, piyelonefrit)
- Proteinüriye sebep olabilecek kliniği olan (idrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı) hastalar çalışma dışında bırakılmıştır

Tüm olguların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, BT'deki akciğer tutulum yüzdesi, renal hasar gelişimi, renal hasar gelişmiş ise derecesi, bazal kreatinin, yatışı sırasındaki kreatinini, BUN, GFH, ürik asit, Na, K, albümin, düzeltilmiş Ca, P, hemoglobin (Hb), beyaz küre (WBC), nötrofil, lenfosit, platelet, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, tam idrar tahlili verileri, taburcu olurkenki kreatinin ve BUN değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) öyküleri, hastanede yatış süreleri ve sağ kalım durumları kaydedildi.

Akut renal hasar varlığını değerlendirmek için Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterleri kullanıldı. KDIGO kriterleri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. KDIGO Kriterleri Göre Akut Renal Hasarın Evreleri

Evre	Serum Kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
I	Bazal değerden 1,5-1,9 kat veya ≥0,3 mg/dL artış	6-12 saat süresince <0,5 ml/kg/saat
II	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	≥12 saat süresince <0,5 ml/kg/saat
III	Bazal değerden ≥3 kat artış veya Serum kreatinin düzeyinin ≥4,0 mg/dL olması Renal replasman tedavisi başlanması veya >18 yaş hastalarda GFH düzeyinin <35 ml/dk/1.73 m^2 olması	≥24 saat süresince <0,3 ml/kg veya ≥12 saat süresince anüri

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı

Hastaların Toraks BT'leri deneyimli bir radyolog tarafından tekrar değerlendirildi. Akciğerler ayrı ayrı loblara bölünerek lob içerisindeki anormal alanların (buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, nodül, retikülasyon, interlobüler septal kalınlaşma, lineer opasiteler, subplevral çizgi, bronşiyal duvar kalınlaşması, lenf nodunda genişleme, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyon) tutulum yüzdeleri hesaplandı.

Akciğer tutulum şiddetine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Buna göre; %1-25 arasında tutulum olan hastalar Grup 1, %26-49 arasında tutulum olan hastalar Grup 2, ≥%50 tutulumu olan hastalar ise Grup 3 olarak kaydedildi.

Araştırmamızdaki birincil amaç; akciğer tutulum şiddetine göre gruplar arasında ABH gelişimi, serum kreatinin, GFH, BUN, proteinüri ve hematüri açısından farklılık olup olmadığını değerlendirmek ve akciğer tutulum şiddet ile,

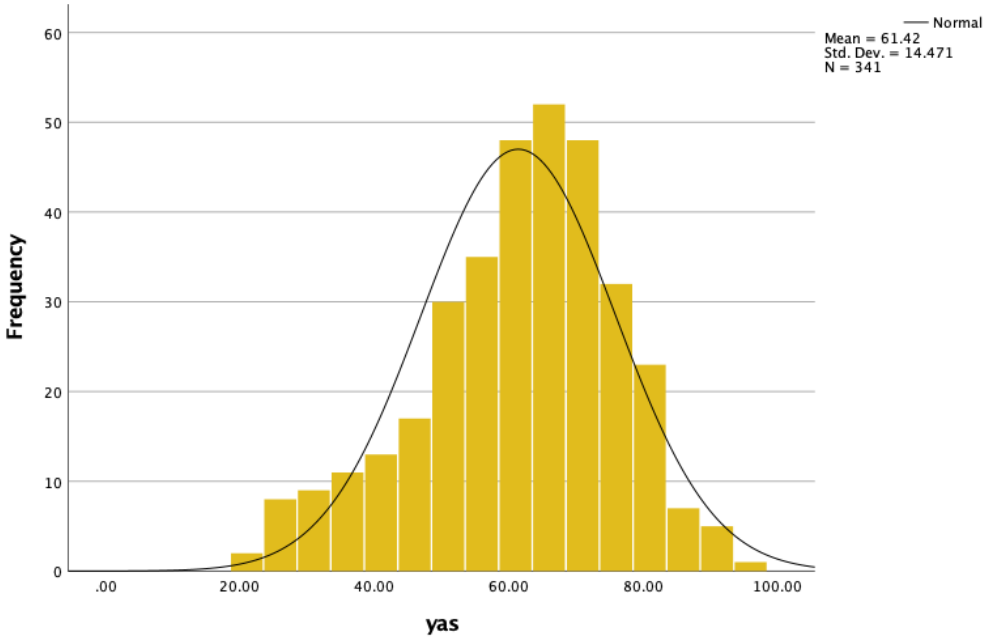
ABH gelişimi, kreatinin, GFH, BUN, proteinüri ve hematüri arasında korelasyon olup olmadığının belirlenmesidir.

İstatistiksel analiz

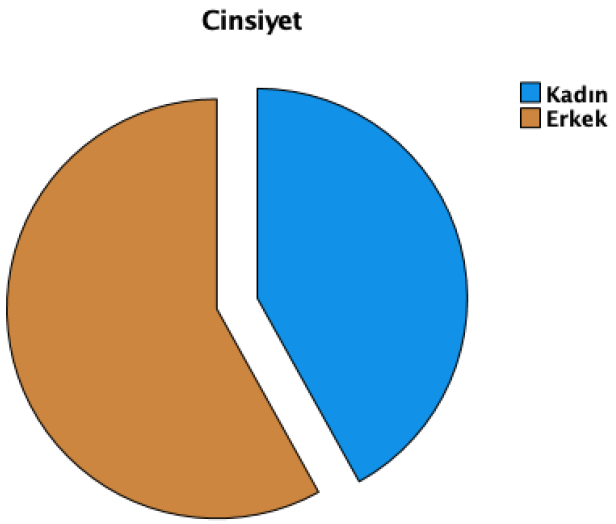
Tüm istatistiksel değerlendirmeler için "SPSS for IOS" 20.0 paket programı (IBM, Chicago, IL) ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımı Skewness (Çarpıklık), Kurtosis (Basıklık), varyasyon katsayısı, histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov ve Saphiro-Wilks testleri ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ortalama (minimum-maksimum) değerler dikkate alınırken, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırmasında ise ortanca ve standart sapma değerleri dikkate alındı. Nitel (kategorik) değişkenlerin karşılaştırmalarında Chi-square testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan nicel (numerik) değişkenlerin karşılaştırmalarında ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Üç grup karşılaştırılırken grupların ikili olarak kendi aralarındaki karşılaştırmalarında Post Hoc testi kullanıldı. Korelasyon için Spearmen ve Pearson testleri kullanıldı. Korelasyon derecesini belirlemede Rho katsayısı kullanıldı. Tek ve çok değişkenli analizler logistik regresyon analizi ile yapıldı. *p* değeri için <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 341 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 61,4±14,4 (Min-maks: 21-94) idi (Şekil 4). Hastaların 143'ü (%41,9) kadın iken, 198'i (%58,1) erkek idi (Şekil 5). Hastaların 135'inde (%39,6) HT öyküsü, 77'sinde (%22,6) DM öyküsü mevcut idi. 84 (%24,6) hasta ACEi-Anjiotensin Reseptör Blokeri (ARB) kullanıyordu. Hastaların tüm demografik verileri tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterildi.



Şekil 4. Hastaların yaş dağılım histogramı



Şekil 5. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı

Tablo 2. Hastaların Demografik Verileri

Değişkenler	n=341
Yaş, Ortalama (Min- Maks)	61,4 (21-94)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	143 (41,9)
Erkek	198 (58,11)
HT varlığı, n (%)	
Hayır	206 (60,4)
Evet	135 (39,6)
DM varlığı, n (%)	
Hayır	264 (77,4)
Evet	77 (22,6)
ACEi- ARB kullanımı	
Hayır	257 (75,4)
Evet	84 (24,6)

ACE: Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim İnhibitörü,
ARB:Angiotensin II reseptör blokerleri, DM: Diabates mellitus, HT: Hipertansiyon

Hastaların ortalama serum bazal kreatinin düzeyi 0,65 (Min-maks: 0,1-1,1) idi. Yatış sırasında ortalama serum kreatinin 1,19 (Min-maks: 0,3-6,15) iken, ortalama BUN düzeyi 29,9 (Min-maks: 5-127), ortalama GFH düzeyi 74,6 (Min-

maks: 2-130) ve ortalama düzeltilmiş Ca düzeyi 9,1 (Min-maks: 6,9-10,9) idi. Taburculuk sırasında ortalama serum kreatinin 1,2 (Min-maks: 0,4-5,7) iken, ortalama BUN düzeyi 22,6 (Min-maks: 5-139) idi. Ortalama Hb 12,8 (Min-maks: 5,5-17,7), beyaz küre sayısı 7436 (Min-maks: 620-26320), nötrofil sayısı 5671 (Min-maks:800-24460), lenfosit sayısı 1256 (Min-maks: 60-11260), platelet düzeyi 216046 (Min-maks: 17000-759000) idi. Ortalama CRP düzeyi 86,2 (Min-maks: 1-611) iken, ortalama prokalsitonin düzeyi 3,58 (Min-maks: 0,02-954) idi. Hastaların ortalama idrar dansitesi 1019,4 (Min-maks: 1002-1049), ortalama eritrosit sayısı 46,3 (Min-maks: 1-1687) idi. Hastalara ait tüm serum biyokimya, hemogram ve idrar verileri tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 3. Hastaların Serum Biyokimya Değerleri

Değişkenler, n=341	Ortalama (Mean)	Ortanca (Median)	Standart deviasyon	Minimum	Maksimum
BUN (mg/dL)	29,9	20	24,4	5	127
Bazal Kreatinin (mg/dL)	0,65	0,7	0,19	0,1	1,1
Kreatinin (mg/dL)	1,19	0,92	0,89	0,3	6,15
GFH (mL/dk)	74,6	78	26,9	2	130
Ürik asit (mg/dL)	6,1	5,3	8,1	0,9	133
Na (mEq/L)	136,1	136	4,36	121	147
K (mg/dL)	4,1	4,1	0,46	2,9	5,6
Düzeltilmiş Ca	9,1	9	0,51	6,9	10,9
P (mg/dL)	3,35	3,3	0,9	1,5	9,5
Albumin (g/dL)	3,63	3,7	0,57	1,3	4,9
Taburculuk BUN (mg/dL)	22,6	18	17,1	5	139
Taburculuk Kreatinin (mg/dL)	1,2	1,1	0,49	0,4	5,7
Hb (g/dL)	12,8	13,1	1,97	5,5	17,7
Beyaz küre (mcL)	7436	6270	4047	620	26320
Nötrofil	5671	4430	4458	800	24460
Lenfosit	1256	1070	865	60	11260
Platelet (mcL)	216046	200000	94559	17000	759000
CRP (mg/dL)	86,23	59	95,2	1	611
Procalcitonin (ng/mL)	3,58	0,11	51,7	0,02	954
İdrar dansitesi	1019,4	1019	9,9	1002	1049
TİT'de eritrosit sayısı	46,3	1	403	1	1687

BUN: Kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, CRP: C-Reaktif Protein, GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemoglobin, Na: Sodyum, K: Potasyum, P: Fosfor, TİT: Tam idrar tahlili

Hastaların 149'unda (%43,7) değişik düzeylerde hematüri saptandı. Hematüri saptanan hastaların 51'inde (%15) 4+, 47'sinde (%13,8) 3+, 23'ünde (%6,7) 2+ ve 28'inde (%8,2) 1+ hematüri mevcut idi. İki yüz bir (%58,9) hastada ise proteinüri saptandı. Proteinüri saptanan hastaların 64'ünde (%18,7) 4+, 7'sinde (%2,1) 3+, 43'ünde (%12,6) 2+ ve 87'sinde (%25,5) 1+ proteinüri mevcut idi. Hematüri ve proteinüri ile ilgili tüm veriler Tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 4. Hastaların Hematüri ve Proteinüri Verileri

Değişkenler, n=341	n (%)
TİT'de hematüri varlığı	
Hayır	192 (56,3)
Evet	149 (43,7)
1+	28 (8,2)
2+	23 (6,7)
3+	47 (13,8)
4+	51 (15)
TİT'de proteinüri varlığı	
Hayır	140 (41,1)
Evet	201 (58,9)
1+	87 (25,5)
2+	43 (12,6)
3+	7 (2,1)
4+	64 (18,7)

TİT: Tam idrar tahlili

Tüm hastaların 152'sinde (%44,6) KDIGO kriterlerine göre ABH geliştiği saptandı. Bu hastaların 88'inde (%25,8) evre 1, 31'inde (%9,1) evre 2, 33'ünde (%9,7) ise evre 3 ABH geliştiği saptandı. Bu veriler ayrıntılı olarak tablo 5'te gösterildi. Renal tutulum açısından değerlendirildiğinde 256 hastada (%75,1) hematüri, proteinüri veya kreatinin/BUN yüksekliğinden en az birinin olduğu belirlendi.

Tablo 5. Akut Renal Hasar Gelişim Oranları ve Dereceleri

Değişkenler	n (%)
ABH gelişimi	
Hayır	189 (55,4)
Evet	152 (44,6)
ABH derecesi	
Evre 1	88 (25,8)
Evre 2	31 (9,1)
Evre 3	33 (9,7)

ABH: Akut renal hasar

Hastaların ortalama yatış süresi 13,5 gün (Min-maks: 1-163) idi. Yatışı sırasında 38 (%11,1) hasta hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden 38 hastanın 28 (%73,6)'inde ABH mevcuttu. Hayatını kaybeden hastalar ile kaybetmeyen hastalar karşılaştırıldığında hayatını kaybeden hastalarda ABH olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (%73,7 ve %41, p<0,001) saptandı (Tablo 6). Diğer bir deyişle ABH gelişen 152 hastanın 28'i (%18,6) hayatını kaybederken, ABH gelişmeyen 189 hastanın sadece 10'u (%5,2) hayatını kaybetmiştir (p<0,001).

Tablo 6. Hayatını Kaybeden ve Kaybetmeyen Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Oranları

	Hayatını kaybeden hastalar (n=38)	Hayatını kaybetmeyen hastalar (n=303)	*p*
ABH gelişmeyen	10 (%26,3)	179 (%59)	<0,001
ABH gelişen	28 (%73,7)	124 (%41)	

ABH: Akut renal hasar

Hayatını kaybeden 28 hastanın 6'sında (%15,8) evre 1, 10'unda (%26,3) evre 2, 12'sinde (%31,6) evre 3 ABH geliştiği saptandı. Hayatını kaybeden hasta grubunda ABH evresinin daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Bu veriler Tablo 7'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 7. Hayatını Kaybeden ve Kaybetmeyen Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Evreleri

	Hayatını kaybeden hastalar (n=38)	Hayatını kaybetmeyen hastalar (n=303)	*p*
ABH gelişen	28 (%73,7)	124 (%41)	<0,001
Evre 1	6 (%15,8)	82 (%27)	
Evre 2	10 (%26,3)	21 (%6,9)	
Evre 3	12 (%31,6)	21 (%6,9)	

ABH: Akut renal hasar

Tüm hastalar, DM olan (n=77) ve olmayan (n=264) olmak üzere iki gruba ayrıldığında; iki grup arasında ABH gelişim oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p=0,2) saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Diabetes Mellitus Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Oranları

	DM olan hastalar (n=77)	DM olmayan hastalar (n=264)	*p*
ABH gelişmeyen	39 (%50,6)	150 (%56,8)	0,2
ABH gelişen	38 (%49,4)	114 (%43,2)	

ABH: Akut renal hasar, DM: Diabates mellitus

Tüm hastalar, HT olan (n=135) ve olmayan (n=206) olmak üzere iki gruba ayrıldığında; HT hastalığı olan hastalarda ABH gelişim oranı (%54,8) HT

hastalığı olmayan (%37,9) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (p=0,001) saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hipertansiyon Olan ve Olmayan Hasta Gruplarında Akut Renal Hasar Gelişim Oranları

	HT olan hastalar (n=135)	HT olmayan hastalar (n=206)	*p*
ABH gelişmeyen	61 (%45,2)	128 (%62,1)	0,001
ABH gelişen	74 (%54,8)	78 (%37,9)	

ABH: Akut renal hasar, HT: Hipertansiyon

Tüm hastalar, ACEi-ARB kullanan (n=84) ve kullanmayan (n=257) olmak üzere iki gruba ayrıldığında; ACEi-ARB kullanan hastalarda ABH gelişim oranı (%59,5) kullanmayanlara (%39,7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (p=0,001) olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm Hastalar İçerisinde ACEi-ARB Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Akut Renal Hasar Gelişim Oranları

	ACEi-ARB kullanan hastalar (n=84)	ACEi-ARB kullanmayan hastalar (n=257)	***p***
ABH gelişmeyen	34 (%40,5)	155 (%60,3)	0,001
ABH gelişen	50 (%59,5)	102 (%39,7)	

ABH: Akut renal hasar

Hipertansiyonu olan hastalarda ACEi-ARB kullanan (n=84) ve kullanmayan (n=51) olmak üzere iki gruba ayrıldığında; ACEi-ARB kullanan hastalarda ABH gelişim oranı (%58,4) ile ACEi-ARB kullanmayan hastalardaki ABH gelişim oranı (%49,1) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0,38) saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hipertansiyon Öyküsü Olup ACEi-ARB Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Akut Renal Hasar Gelişim Oranları

	ACEi-ARB kullanan hastalar (n=84)	ACEi-ARB kullanmayan hastalar (n=51)	*p*
ABH gelişmeyen	35 (%41,6)	26 (% 50,9)	0,38
ABH gelişen	49 (%58,4)	25 (%49,1)	

ABH: Akut renal hasar

Akciğer tutulumu olan hastaların toraks BT'sine göre akciğer parankiminin tutulum yüzdesi ortalama %25,1 (min-maks: 1-95) idi. Tüm hastalar, akciğer tutulum şiddetine göre 3 gruba ayrıldı. Buna göre;

- %1-25 arasında tutulum olan hastalar Grup 1 (199 hasta),
- %26-49 arasında tutulum olan hastalar Grup 2 (76 hasta),
- ≥%50 tutulumu olan hastalar ise Grup 3 (66 hasta) olarak kaydedildi.

Hastaların BT'ye göre akciğer tutulumu ile ilgili verileri tablo 12'de ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 12. Hastaların Toraks BT'sine Göre Akciğer Tutulumu Yüzdelerine Göre Gruplara Ayrılması

Değişkenler, n=341	n (%)
BT'ye göre pnömoni tutulum şiddeti	
Grup 1 (<%25)	199 (58,4)
Grup 2 (%26-49)	76 (22,3)
Grup 3 (> %50)	66 (19,3)

BT: Bilgisayarlı tomografi

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı (p=0,4), TİT'de hematüri varlığı (p=0,3), DM öyküsü varlığı (p=0,172), HT öyküsü varlığı (p=0,142) ve ACEi/ARB kullanımı (p=0,4) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı. ABH gelişim oranı grup 2 (%64,5) ve grup 3'te (%65,2) grup 1'e (%30,2) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,001). Ayrıca diğer gruplara ile karşılaştırıldığında grup 3'te evre 3 ABH gelişim oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi (p<0,001). Proteinüri oranı grup 2 (%72,4) ve grup 3'te (%72,7) grup 1'e (%49,2) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,001). Proteinüri dereceleri açısından gruplar arasından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,65). Hastanede yatışları sırasında toplam 38 (%11,1) hasta hayatını kaybetti. Gruplara ayrıldığında grup 2 (%17,1) ve grup 3'te (%19,7) hayatını kaybetme oranı, grup 1'e (%6,1) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p=0,002). Gruplar arasındaki kategorik (niteliksel) değişkenlerin karşılaştırmaları tablo 13'te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 13. Grupların Akciğer Tutulum Derecesine Göre Kategorik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler, n (%)	Tüm hastalar (n=341)	Grup 1 (n=199)	Grup 2 (n=76)	Grup 3 (n=66)	*p* değeri
Cinsiyet					0,4 [a]
Kadın	143 (41,9)	88 (44,2)	32 (42,1)	23 (34,8)	
Erkek	198 (58,1)	111 (55,8)	44 (57,9)	43 (65,2)	
ABH gelişimi					<0,001[a]
Hayır	189 (55,4)	139 (69,8)	27(35,5)	23(34,8)	
Evet	152 (44,6)	60 (30,2)	49(64,5)	43(65,2)	
ABH derecesi					<0,001[a]
Evre 1	88 (25,8)	50 (25,1)	23 (30,3)	15 (22,7)	
Evre 2	31 (9,1)	8 (4,1)	18 (23,7)	5 (7,6)	
Evre 3	33 (9,7)	2 (1)	8 (10,5)	23 (34,8)	
TİT'de hematüri varlığı					0,55 [a]
Hayır	192 (56,3)	116 (58,3)	41 (53,9)	35 (53)	
Evet	149 (43,7)	83 (41,7)	35 (46,1)	31 (47)	
TİT'de hematüri derecesi					0,3 [a]
Grade 1	28 (8,2)	13 (6,5)	10 (13,2)	5 (7,6)	
Grade 2	23 (6,7)	16 (8)	1 (1,3)	6 (9)	
Grade 3	47 (13,8)	24 (12,1)	13 (17,1)	10 (15,2)	
Grade 4	51 (15)	30 (15,1)	11 (14,5)	10 (15,2)	
TİT'de proteinüri varlığı					<0,001[a]
Hayır	140 (41,1)	101 (50,8)	21 (27,6)	18 (27,3)	
Evet	201 (58,9)	98 (49,2)	55 (72,4)	48 (72,7)	
TİT'de proteinüri derecesi					0,65 [b]
Grade 1	87 (25,5)	43 (21,6)	26 (34,2)	18 (27,3)	
Grade 2	43 (12,6)	19 (9,5)	10 (13,2)	14 (21,2)	
Grade 3	7 (2,1)	2 (1)	3 (3,9)	2 (3)	
Grade 4	64 (18,7)	34 (17,1)	16 (21,1)	14 (21,2)	
DM varlığı					0,172 [a]
Hayır	264 (77,4)	161 (80,9)	54 (71,1)	49 (74,2)	
Evet	77 (22,6)	38 (19,1)	22 (28,9)	17 (25,8)	
HT varlığı					0,142 [a]
Hayır	206 (60,4)	129 (64,8)	41 (53,9)	36 (54,5)	
Evet	135 (39,6)	70 (35,2)	35 (46,1)	30 (45,5)	
ACEi/ARB kullanımı					0,4 [a]
Hayır	257 (75,4)	155 (77,9)	54 (71,1)	48 (72,7)	
Evet	84 (24,6)	44 (22,1)	22 (28,9)	18 (27,3)	
Ex					0,002 [a]
Hayır	303 (88,9)	187 (93,9)	63 (82,9)	53 (80,3)	
Evet	38 (11,1)	12 (6,1)	13 (17,1)	13 (19,7)	

[a] Pearson Chi-Square Test
[b] Fisher's Exact Test
ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Angiotensin II reseptör blokerleri, ABH: Akut renal hasar, DM: Diabates mellitus, HT: Hipertansiyon, TİT: Tam idrar tahlili

Gruplar arasında ortalama yaş (p=0,06), bazal kreatinin (p=0,24), ürik asit (p=0,65), Na (p=0,11), K (p=0,76), P (p=0,19), taburculuk sırasında bakılan kreatinin (p=0,39), Hb (p=0,48), beyaz küre sayısı (p=0,18), Nötrofil sayısı (p=0,55), platelet sayısı (p=0,08), procalsitonin (p=0,06), idrar dansitesi (p=0,55) ve TİT'de eritrosit sayısı (p=0,51) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasındaki numerik değişkenlerin karşılaştırmaları tablo 14' te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 14. Grupların Nitel (Numerik) Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler, n (%)	Tüm hastalar (n=341)	Grup 1 (n=199)	Grup 2 (n=76)	Grup 3 (n=66)	*p* değeri
Yaş (Yıl) Ortalama ± SD (Min-maks)	61,4 ± 14,4 (21-94)	59,8 ± 15,5 (21-93)	63,3 ± 12 (33-94)	63,9 ± 12 (36-91)	0,06 [a]
BUN (mg/dL) Ortanca ± SD (Min-maks)	20 ± 24,4 (5-127)	19 ± 14,3 (5-83)	21 ± 23,8 (7-125)	26 ± 37,1 (5-127)	<0,001 [b]
Bazal Kreatinin (mg/dL) Ortalama ± SD (Min-maks)	0,65 ± 0,19 (0,1-1,1)	0,66 ± 0,18 (0,1-1,1)	0,66 ± 0,2 (0,2-1,1)	0,65 ± 0,19 (0,1-1,1)	0,24 [a]
Kreatinin (mg/dL) Ortanca ± SD (Min-maks)	0,92 ± 0,89 (0,3-6,15)	0,87 ± 0,32 (0,3-2,99)	1,08 ± 1,06 (0,39-6,15)	1,4 ± 1,3 (0,4-4,97)	<0,001 [b]
GFH (mL/dk) Ortalama ± SD (Min-maks)	74,6 ± 26,9 (2-130)	83,9 ± 24 (4-130)	68,6 ± 24,5 (9-130)	53,6 ± 24,3 (2-110)	<0,001 [a]
Ürik asit (mg/dL) Ortanca ± SD (Min-maks)	5,3 ± 8,1 (0,9-133)	5,3 ± 9,2 (0,9-133)	5,4 ± 2,4 (1,8-12,6)	4,7 ± 8,5 (1,6-72)	0,65 [b]
Na (mEq/L) Ortalama ± SD (Min-maks)	136 ± 4,36 (121-147)	136,4 ± 4,16 (124-146)	135,7 ± 4,56 (123-147)	135,2 ± 4,65 (121-145)	0,11 [a]
K (mg/dL) Ortalama ± SD (Min-maks)	4,1 ± 0,46 (2,9-5,6)	4,09 ± 0,47 (2,9-5,6)	4,13 ± 0,45 (3,3-5,2)	4,09 ± 0,47 (3,1-5,3)	0,76 [a]
Düzeltilmiş Ca Ortalama ± SD (Min-maks)	9,05 ± 0,5 (6,9-10,9)	9,1 ± 0,5 (7,5-10,9)	9,03 ± 0,5 (8,7-10,7)	8,91 ± 0,49 (6,9-10,3)	0,036 [a]
P (mg/dL) Ortanca ± SD (Min-maks)	3,3 ± 0,93 (1,5-9,5)	3,2 ± 0,79 (1,5-7,8)	3,3 ± 1,27 (1,5-9,5)	3,45 ± 0,83 (1,5-5,9)	0,19 [b]
Albumin (g/dL) Ortanca ± SD (Min-maks)	3,7 ± 0,57 (1,3-4,9)	3,8 ± 0,55 (1,7-4,8)	3,5 ± 0,56 (1,3-4,9)	3,4 ± 0,52 (1,9-4,8)	<0,001 [b]
LDH (U/L)	287 ± 257	281 ± 300	288 ± 158	305 ± 170	0,8

Ortanca ± SD (Min-maks)	(9-3212)	(9-3212)	(149-865)	(139-1079)	
Taburculuk BUN (mg/dL)	18 ± 17	17 ± 13	21 ± 24	19,5 ± 15,4	0,001 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(5-139)	(5-94)	(5-139)	(8-80)	
Taburculuk Kreatinin	1,1 ± 0,49	1,1 ±0,4	1 ± 0,77	1,1 ± 0,5	0,36 [b]
(mg/dL)	(0,4-5,7)	(0,4-4,9)	(0,4-5,7)	(0,4-2,6)	
Ortanca ± SD (Min-maks)					
Hb (g/dL)	12,8 ± 1,97	12,9 ± 1,93	12,6 ± 2,1	12,7 ± 1,99	0,48 [a]
Ortalama ± SD (Min-maks)	(5,5-17,7)	(7-16,8)	(6,8-17,7)	(5,5-17,1)	
Beyaz küre (mcL)	6270 ± 4047	5940 ± 3791	7035 ± 3719	6385 ± 5024	0,18 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(620-26320)	(980-21530)	(1320-21350)	(620-26320)	
Nötrofil	4410 ± 4258	4080 ± 3385	5185 ± 3479	4820 ± 6682	0,055 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(80-20000)	(80-184409	(800-19460)	(320-20000)	
Lenfosit	1070 ± 865	1140 ± 1003	1030 ± 650	1025 ± 550	0,1 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(60-11260)	(80-11260)	(350-3680)	(60-3300)	
Platelet (mcL) x1000	200 ± 94,5	205 ± 918,8	185 ± 88	220 ± 10,7	0,08 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(17-759)	(27-759)	(33-497)	(220-602)	
CRP (mg/dL)	59 ± 95	25 ± 81,5	96,5 ± 95,9	105 ± 110	<0,001 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(1-611)	(1-549)	(2,5-611)	(1-432)	
Procalcitonin (ng/mL)	0,11 ± 51,7	0,08 ± 3,04	0,14 ± 109	0,21 ± 4,8	0,06 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(0,02-954)	(0,02-39)	(0,02-954)	(0,02-36)	
D-Dimer (mg/L)	0,8 ± 3,01	0,8 ± 3,06	0,7 ± 3,04	0,8 ± 2,85	0,93
Ortanca ± SD (Min-maks)	(0,1-19,8)	(0,1-19,8)	(0,2-15,9)	(0,1-19)	
Fibrinojen (mg/dL)	485 ± 176	492 ± 180	489 ± 184	467 ± 157	0,21
Ortanca ± SD (Min-maks)	(40-1070)	(150-1070)	(232-1022)	(40-880)	
İdrar dansitesi	1019 ± 9,9	1018 ± 10	1019 ± 9,29	1020 ± 10,2	0,55 [a]
Ortalama ± SD (Min-maks)	(1002-1049)	(1002-1049)	(1004-1049)	(1003-1048)	
TİT'de eritrosit sayısı	1 ± 403	1 ± 449	1 ± 263	1,9 ± 289	0,49 [b]
Ortanca ± SD (Min-maks)	(1-1687)	(1-1687)	(1-954)	(1-873)	

[a] ANOVA
[b] Kruskal-Wallis
BUN: Kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, CRP: C-Reaktif Protein, GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemoglobin, Na: Sodyum, K: Potasyum, P: Fosfor, TİT: Tam idrar tahlili

Gruplar arasında; BUN (p<0,001), kreatinin (p<0,001), GFH (p<0,001), düzeltilmiş Ca (p=0,036), albumin (p<0,001), taburculuk sırasında bakılan BUN (p=0,001) ve CRP (p<0,001) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Bu değişkenleri ayrı ayrı ele aldığımızda;

Serum BUN düzeyi açısından karşılaştırıldığında; her 3 grubun birbirinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı BUN düzeylerine sahip olduğu saptandı (Tablo 14 ve 15).

Tablo 15. BUN Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (19 ± 14,3) ve Grup 2 (21 ± 23,8)	0,033 [a]
Grup 1 (19 ± 14,3) ve Grup 3 (26 ± 37,1)	<0,001 [a]
Grup 2 (21 ± 23,8) ve Grup 3 (26 ± 37,1)	0,006 [a]

[a] Post-Hoc test (Games-Howell)

Serum kreatinin düzeyi açısından karşılaştırıldığında; her 3 grubun birbirinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı kreatinin düzeylerine sahip olduğu saptandı (Tablo 14 ve 16).

Tablo 16. Kreatinin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (0,87 ± 0,32) ve Grup 2 (1,08 ± 1,06)	0,001 [a]
Grup 1 (0,87 ± 0,32) ve Grup 3 (1,4 ± 1,3)	<0,001 [a]
Grup 2 (1,08 ± 1,06) ve Grup 3 (1,4 ± 1,3)	0,017 [a]

[a] Post-Hoc test (Games-Howell)

Serum GFH düzeyi açısından karşılaştırıldığında; her 3 grubun birbirinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı düzeylere sahip olduğu saptandı (Tablo 14 ve 17).

Tablo 17. GFH Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (83,9 ± 24) ve Grup 2 (68,6 ± 24,5)	<0,001 [a]
Grup 1 (83,9 ± 24) ve Grup 3 (53,6 ± 24,3)	<0,001 [a]
Grup 2 (68,6 ± 24,5) ve Grup 3 (53,6 ± 24,3)	<0,001 [a]

[a] Post-Hoc test (Tukey)

Serum düzeltilmiş Ca düzeyi açısından karşılaştırıldığında; grup 3'teki (8,91 ± 0,49 mg/dL) düzeltilmiş Ca düzeylerinin grup 1'deki (9,1 ± 0,5 mg/dL) düzeylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük (p=0,029) olduğu saptandı. (Tablo 14 ve 18).

Tablo 18. Düzeltilmiş Ca Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (9,1 ± 0,5) ve Grup 2 (9,03 ± 0,5)	0,52 [a]
Grup 1 (9,1 ± 0,5) ve Grup 3 (8,91 ± 0,49)	0,029 [a]
Grup 2 (9,03 ± 0,5) ve Grup 3 (8,91 ± 0,49)	0,39 [a]

[a] Post-Hoc test (Tukey)

Serum albumin düzeyi açısından karşılaştırıldığında; grup 2 (3,5 ± 0,56 g/dL) ve grup 3'teki (3,4 ± 0,52 g/dL) albumin düzeylerinin grup 1'deki (3,8 ± 0,55 g/dL) albumin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu (p<0,001) ancak, grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık olmadığı (p=0,31) saptandı. (Tablo 14 ve 19)

Tablo 19. Albumin Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (3,8 ± 0,55) ve Grup 2 (3,5 ± 0,56)	0,001 [a]
Grup 1 (3,8 ± 0,55) ve Grup 3 (3,4 ± 0,52)	<0,001 [a]
Grup 2 (3,5 ± 0,56) ve Grup 3 (3,4 ± 0,52)	0,31 [a]

[a] Post-Hoc test (Games-Howell)

Taburculuk sırasındaki BUN düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; grup 2'deki (21 ± 24 mg/dL) BUN düzeylerinin grup 1'deki (17 ± 13 mg/dL) BUN düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p=0,015) saptandı. Ancak, grup 2 ve grup 3 arasında (p=0,37) ve grup 1 ve grup 3 arasında (p=0,17) anlamlı farklılık olmadığı saptandı. (Tablo 14 ve 20).

Tablo 20. Taburculuk Sırasındaki BUN Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (17 ± 13) ve Grup 2 (21 ± 24)	0,015 [a]
Grup 1 (17 ± 13) ve Grup 3 (19,5 ± 15,4)	0,17 [a]
Grup 2 (21 ± 24) ve Grup 3 (19,5 ± 15,4)	0,37 [a]

[a] Post-Hoc test (Games-Howell)

C-reaktif protein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; grup 2'deki (96,5 ± 95 mg/dL) ve grup 3'teki (105 ± 110mg/dL) CRP düzeylerinin grup 1'deki (25 ± 81,5 mg/dL) düzeylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p<0,001) saptandı. Ancak, grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık olmadığı (p=0,54) saptandı (Tablo 14 ve 21).

Tablo 21. C-Reaktif Protein Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Karşılaştırması

	p değeri
Grup 1 (25 ± 81,5) ve Grup 2 (96,5 ± 95)	<0,001 [a]
Grup 1 (25 ± 81,5) ve Grup 3 (105 ± 110)	<0,001 [a]
Grup 2 (96,5 ± 95) ve Grup 3 (105 ± 110)	0,54 [a]

[a] Post-Hoc test (Games-Howell)

Akciğer tutulum yüzdeleri ile diğer değişkenler arasında ilişkinin varlığının değerlendirilmesi için korelasyon analizleri uygulandı. Buna göre akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile ABH gelişimi ($p<0,001$, $r=0,336$) arasında, akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile ABH evresi ($p<0,001$, $r=0,441$) arasında, akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile kreatinin ($p<0,001$, $r=0,355$) arasında, akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile BUN ($p<0,001$, $r=0,2$) arasında ve akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile proteinüri ($p<0,001$, $r=0,247$) arasında pozitif korelasyon saptanırken akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile GFH ($p<0,001$, $r=0,42$) arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi. Tüm korelasyon verileri Tablo 22'de gösterildi.

Tablo 22. Korelasyon İstatistikleri

Korelasyon değerlendirmesinin yapıldığı değişkenler	*p* değeri	Korelasyon katsayısı (r^2)	Korelasyon yönü
Akciğer tutulum yüzdesi ile ABH gelişimi	<0,001	0,336	+
Akciğer tutulum yüzdesi ile ABH evresi	<0,001	0,441	+
Akciğer tutulum yüzdesi ile serum kreatinin	<0,001	0,355	+
Akciğer tutulum yüzdesi ile BUN	<0,001	0,2	+
Akciğer tutulum yüzdesi ile proteinüri	<0,001	0,247	+
Akciğer tutulum yüzdesi ile GFH	<0,001	0,42	-

ABH: Akut renal hasar, BUN: Kan üre azotu, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

ABH gelişimini öngören faktörlerin belirlenmesinde logistik regresyon analizi kullanıldı. Logistik regresyon analizine yaş, cinsiyet, HT ve DM öyküsü,

ACEi/ARB kullanım öyküsü, akciğer tutulum yüzdesi, serum kreatinin, BUN, GFH, düzeltilmiş Ca, albumin, CRP, hematüri ve proteinüri varlığı gibi değişkenler alındı. Tek değişkenli analizlerde ABH gelişimi ile ilişkili olduğu belirlenen akciğer tutulum yüzdesi serum kreatinin, BUN, GFH, CRP ve proteinüri gibi değişkenler, çok değişkenli analize dahil edildi. Çok değişkenli analizde akciğer tutulum yüzdesinin yüksek olması, serum kreatinin ve BUN'un yüksek olması, GFH'ın ise düşük olmasının ABH gelişimi ile ilişkili olduğu belirlendi. Tek ve çok değişkenli analizler tablo 23'te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 23. ABH Gelişim Riskini Öngören Faktörlerin Belirlenmesinde Tek Ve Çok Değişkenli Analizlerin Sonuçları

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
Değişkenler	ODDS	%95 CI	*p*	ODDS	%95 CI	*p*
Yaş (İleri)	1,1	0,584-3,243	0,4			
Cinsiyet (K)	0,6	0,416-2,964	0,7			
HT (+)	1,3	0,908-4,276	0,55			
DM (+)	1,2	0,872-1,932	0,61			
ACEi/ARB (+)	1,4	0,674-2,034	0,09			
Akciğer tutulum yüzdesi (Yüksek)	2,9	1,426-4,056	***0,001***	2,8	1,364-3,780	***0,001***
Kreatinin (Yüksek)	2,5	1,548-3,632	***0,001***	2,1	1,012-2,806	***0,001***
BUN (Yüksek)	2,1	1,298-4,568	***0,001***	1,9	1,592-2,854	***0,001***
GFH (Düşük)	2,8	1,714-3,862	***0,001***	2,4	1,631-2,946	***0,001***
DüzeltilmişCa (Yüksek)	0,8	0,462-2,054	0,34			
Albumin (Düşük)	1,1	0,856-1,826	0,89			
CRP (Yüksek)	1,4	1,204-4,046	***0,01***	1,2	0,718- 2,124	0,42
Hematüri (+)	1,8	0,738-5,412	0,07			
Proteinüri (+)	1,6	1,012-3,466	***0,03***	1,3	0,814-3,058	0,33

ACEi: Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim İnhibitörü, ARB: Angiotensin reseptör blokerleri, BUN: Kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, CI: Confidence Interaval (Güven Aralığı), CRP: C-Reaktif Protein, DM: Diabetes mellitus, GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, HT: Hipertansiyon, K: Kadın

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde 152 (%44,6) hastada KDIGO kriterlerine göre ABH'ın geliştiği, 149 (%43,7) hastada hematüri, 201 (%58,9) hastada proteinürinin var olduğu belirlendi. 256 (%75,1) hastada ise bu üç (hematüri, proteinüri ve kreatinin yüksekliği) bulgudan en az birinin var olduğunu saptadık. Hastanede yatış sırasında 38 (%11,1) hastanın hayatını kaybettiğini belirledik. Hastaları pnömoni şiddetine göre gruplara ayırdığımızda; akciğer BT'sine göre pnömonisi yaygın olan hastalarda ABH gelişim oranının daha yüksek olduğu, serum kreatinin ve BUN düzeylerinin daha yüksek olduğu, GFH daha düşük olduğu, proteinüri ve ölüm insidansının daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca akciğerde pnömoni tutulum şiddeti ile ABH, serum kreatinin, BUN, GFH ve proteinüri ile korelasyon olduğunu saptadık.

COVID-19 hastalığına sebep olan SARS-CoV-2 virüsü, yine koronavirüs ailesinden olan MERS ve SARS virüsleri gibi böbrekleri tutabilmektedir. COVID-19 hastalığında değişik oranlarda renal tutulum görülebilir. Literatürdeki yayınlara göre serum kreatinin yüksekliği, hematüri veya proteinüriden herhangi birinin varlığı, renal tutulum olduğuna işaret eder (2,3). Renal tutulum olan hastaların bir kısmında da ABH geliştiği gösterilmiştir (2,3,58). COVID-19 hastalarında renal tutulum varlığını değerlendiren çalışmaların çoğu bu hastalığın ilk görüldüğü Uzak Doğu ülkelerinde yayınlanmıştır. Ülkemizde ise bu çalışmayı yaptığımız dönemde henüz benzer çalışma yayınlanmamış olup bu yayın ülkemizdeki ilk araştırma olacaktır.

Bilindiği üzere COVID-19 hastalarında ABH gelişimi multifaktöriyeldir. Otopsi ve biyopsi verilerine göre ABH'ın etiyolojisindeki en sık neden lenfositik infiltrasyonların eşlik ettiği akut tübüler hasar gelişimidir (2, 59, 60, 71). COVID-19 hastalarında proksimal tübül disfonskiyonu sık görülür (72). Otopsi serilerinde gözlenen diğer bulgu mikroanjiopatik hasardır (71). COVID-19 hastalarında hiperkoagülabilite yaygındır. Artan koagülasyona yatkınlık özellikle akciğer ve böbreklerde mikroanjiopati, venöz tromboemboli ve iskemiye yol açar. Tüm bunların neticesinde proteinüri, serum kreatinin ve BUN yüksekliği, GFH düşüklüğü ve daha şiddetli durumlarda ABH gelişimi gerçekleşir.

Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede; literatürde mevcut olan çalışmalardaki COVID-19 hastalarında, ABH görülme oranının %0,5 ile %57 arasında olduğunu raporlanmıştır (73). Literatürdeki ABH oranlarının bu denli farklı olmasının birden fazla nedeni bulunmaktadır. Başlıca nedenler; hastaların COVID-19 enfeksiyonu öncesinde var olan komorbiditeleri (HT, DM, kardiyovasküler hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar gibi), çalışmalardaki hastaların ABH grubuna dahil edilme kriterlerinin farklı olması, çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarının değişik şiddette (hafif ve orta şiddette, ağır ve ciddi pnömonili hastalar) hastalığa sahip olması ve çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarının hangi serviste yatan (sadece yoğun bakımda yatan veya hastaneye yatan tüm hastalar) hastalardan çalışmaya dahil edildiğidir. Örneğin, Pei ve ark. çalışmasında 333 hastanın 35'inde (%10,5) ABH geliştiği raporlanmıştır (2). Ancak bu çalışmada ABH gelişim kriteri olarak KDIGO'nun kriterleri yerine Yang ve ark.(74) tarafından tanımlanmış olan genişletilmiş (expanded) kriterler

uygulanmıştır. Bu çalışmada, KDIGO kriterlerine ek olarak oligüri olup olmadığına bakılmaksızın hastanın "hastanede yattığı esnadaki herhangi bir kreatinin düzeyinin başvuru sırasındaki (bazal) kreatinin düzeyinden %50 oranında daha yüksek veya daha düşük olması" kriteri de ABH gelişim kriteri olarak kabul edilmiştir (2). Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunun COVID-19 hastalığını şiddetli geçiren ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardan oluştuğu çalışmalarda ABH insidansı daha yüksektir. Bu çalışmalardan birinde Hirsh ve arkadaşları, ABH gelişim oranının %36,5 olduğunu bildirmişlerdir (75). Diğer çalışmada ise Fisher ve ark. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 3345 hastanın 1903'ünde (%56,7) ABH geliştiğini raporlamışlardır (76). Fisher ve ark. çalışmasında ABH gelişim insidansının yüksek olmasının bir diğer sebebi de ABH gelişim kriteri olarak bazal kreatinin düzeyinden 0,3 mg/dl artışa ek olarak "kreatinin düzeyinin %50 artmasını" da ABH gelişim kriteri olarak kabul etmeleridir (76). Bizim çalışmamızda ise ABH gelişim oranını %44,6 olarak saptadık ve bu oran literatürdeki pek çok çalışmadaki verilerle benzer aralıktadır. Çalışmamıza dahil edilen COVID-19 hastalarının tamamı pnömonisi olan hastalar olduğundan hasta grubumuz ABH gelişmesi açısından daha riskli olabilir. Bunun daha önceden de belirttiğimiz gibi farklı sebepleri olabilir.

Alt grup analizlerimizde HT hastalığı olan hastalarımızdaki ABH gelişim oranının (%54,8), HT hastalığı olmayan (%37,9) hastalara göre daha yüksek oranlarda görüldüğünü ve ACEi-ARB kullanan hastalarda ABH gelişim oranının (%59,5) kullanmayanlara (%39,7) göre daha yüksek olduğu belirledik. HT hastalığının renal fonksiyonlar üzerine olan negatif etkisi iyi bilinmektedir.

Buradaki diğer bir konu ise ACEi-ARB gibi ilaçların kullanımının COVID-19 hastalığının seyrini nasıl etkilediği sorusudur.

COVID-19 hastalığı ilk kez tanımlandığında RAA sistemi blokeri (ACEi veya ARB) kullanan hastalarda COVID-19 hastalığının daha ağır seyretmesi araştırmacıların dikkatini çekmiştir (77). Güncel bilgilere göre SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girmesini sağlayan bir membran reseptörü olan ACE-2 aslında RAA sisteminde Anjiyotensin 2'yi Anjiyotensin 1-7'ye dönüştüren bir enzimdir (Şekil 2). Anjiyotensin 1-7, menşei olan Anjiyotensin 2'nin aksine MAS reseptörüne bağlanarak vazodilatasyona ve anti-inflamasyona sebep olur. Geçmiş yıllarda yapılmış çalışmada ACE-2 miktarı düşük olan farelerde artmış vasküler geçirgenlik, artmış akciğer ödemi ve artmış nötrofil infiltrasyonuna bağlı olarak ARDS'nin daha şiddetli gerçekleştiği gösterilmiştir (78). Aynı çalışmada rekombinant ACE-2 proteini verilen farelerde akciğer hasarının belirtilerinin düzeldiği gösterilmiştir (78). Akciğerlerdeki etkilerine benzer olarak ACE-2'nin, Anjiyotensin 1-7 üzerinden gösterdiği vazodilatasyon, anti-inflamasyon ve kan basıncı düşürücü etkilerinden dolayı ABH gibi çeşitli böbrek hastalıklarında da böbreği koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (79).

RAA sistemine göre ACEi veya ARB kullanan hastalarda Anjiyotensin 1 ve Anjiyotensin 2 miktarının azalıp yolağın ACE-2'ye kayması neticesinde ortamda Anjiyotensin 1-7 miktarının artması beklenmektedir. SARS-CoV-2 virüsü hücrelere ACE-2 aracılığıyla girdiği için ACE-2 düzeyi düşük olan hastalarda virüs ile bulaşın ve virüsün hücreye girişinin daha zor olması

beklenmektedir (80). Ancak gariptir ki ACE-2 düzeyi az olan bireylerde bulaş riski daha düşük olmasına rağmen COVID-19 hastalığının daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (81). Bu durum, hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2 virüsünün ACE-2 ekspresyonunu baskılaması neticesinde Anjiyotensin 2'nin Anjiyotensin 1-7'ye dönüşmesi yerine Anjiyotensin 2 olarak kalması ve dolayısıyla inflamasyonun daha şiddetli olması ile açıklanmıştır (81).

RAAS blokerleri ve ACE-2 arasındaki ilişkiye dair veriler oldukça kafa karıştırıcıdır, başlangıçta gözlenen negatif etkiyi daha sonraki çalışmalar desteklememiştir. Tüm dünyada kardiyovasküler hastalıkların tedavisinden yaygın kullanılan ACEi ve ARB gibi ilaçların COVID-19 hastalarının yaşamını kötü yönde etkileyeceğine dair kanıt oluşturan veri yoktur. Bu konudaki çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Çeşitli ülkelerden verilerin toplandığı 11 adet gözlemsel çalışmanın hiçbirinde ACEi ve ARB kullanımının COVID-19 bulaşma sıklığını ve hastalığın şiddetini arttırdığına dair bir kanıta ulaşılamamıştır (82). Hatta geçmiş yıllardaki çalışmalarda diğer solunum yolu ile bulaşan virüslerin hayvanlardaki etkilerinin incelendiği çalışmalardan yola çıkarak ACE-2 miktarını artıran ACEi ve ARB'lerin faydası olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur (78).

Çalışmamızı, yakın zamanda yayınlanan diğer çalışmalardan metodolojik olarak farklı kılan özelliği; bu çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları BT'deki pnömoni tutulum şiddeti (oranlarına) gibi objektif bir kritere göre gruplara ayırıp karşılaştırma yapmamızdır. BT'deki pnömoni tutulum alanları %25'in altında

olan (Grup 1) hastalarda ABH gelişim oranı %30,2 iken, pnömoni tutulum alanı %26-49 arasında olan (Grup 2) hastalarda bu oran %64,5, pnömoni tutulum alanı %50'den fazla olan (Grup 3) hastalarda ABH gelişim oranının %65,2 olduğunu saptadık. Literatürde çalışmamıza en benzer metodolojik nitelikteki çalışma Pei ve ark. yayınladığı çalışmadır (2). Bu çalışmada tüm hastaları BT'deki bulgulardan ziyade COVID-19 kliniğine (hastanın oksijen satürasyonu, solunum sayısı/dk, arteryel kan gazındaki parsiyel oksijen basıncı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, organ yetmezliği ve şok gelişimi gibi klinik durumlar) göre orta derece, ciddi derece ve kritik hasta gruplarına ayırıp tüm karşılaştırmalarını yapmışlardır (2). Bu çalışmada kritik ciddiyete sahip COVID-19 hastalarında ABH gelişim oranı %42,9 iken, orta ve şiddetli derecede kliniğe sahip hasta gruplarında bu oran sırasıyla %3,5 ve %4,5 olarak raporlanmıştır (2).

COVID-19 hastalarında ABH gelişim oranları çeşitli nedenlerle birbirinden farklı raporlansa da tüm çalışmaların ortak sonucu ABH gelişen COVID-19 hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğudur. Fisher ve ark. yayınladığı çalışmada ABH gelişen COVID-19 hastalarında yatış sırasındaki mortalite oranının %33,7 olduğu, ABH gelişmeyen hastalarda ise bu oranın %9,3 olduğu raporlanmış (76). Cheng ve ark. yayınladığı çalışmada ise yatışı sırasında ABH gelişen COVID-19 hastalarında mortalite oranı %16,1 olarak raporlanırken kreatinin düzeyi yüksek (%33,7) olan hastalarda mortalite oranının kreatinin düzeyi düşük (%13,2) olan hastalara göre daha yüksek olduğu da bildirilmiştir($p<0,001$) (83). Pei ve ark. çalışmasında ABH gelişen hastalarda mortalite oranı %57 iken, gelişmeyen hastalarda %3 olduğu belirtilmiş (2). Pei ve

ark. çalışmasında ayrıca hayatını kaybeden hastaların yarısından fazlasının (%57,9) evre 3 ABH olduğu bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada, ABH gelişmeyen hastalarda mortalite oranının %10 olduğu, buna karşılık evre 1 ABH olan hastalarda bu oranın %62, evre 2 ve evre 3 ABH olan hastalarda bu oranın sırasıyla %77 ve %80 olduğu raporlanmıştır (83). Bizim çalışmamızda ABH gelişen 152 hastanın 28'i (%18,6) hayatını kaybederken, ABH gelişmeyen 189 hastanın sadece 10'u (%5,2) hayatını kaybetmiştir ($p<0,001$). ABH'ı olup hayatını kaybeden 28 hastamızın 6'sında(%21,4) KDIGO sınıflamasına göre evre 1, 10'unda(%35,7) evre 2 ve 12'sinde(%42) evre 3 ABH geliştiğini belirledik.

Renal tutulumun, kreatinin yüksekliği ve GFH düşüklüğü haricindeki diğer göstergeleri proteinüri veya hematüri varlığıdır. COVID-19 hastalarının otopsi çalışmasında (59, 67) virüsün endotel hücrelerini direkt etkilemesi ile renal endotel hücrelerinin hasarlandığı ayrıca SARS-COV-2'nin ACE-2 reseptörleri üzerinden etkisi ile renal epitel hücreleri ve bowman kapsülündeki podositlerin hasarlandığı bildirilmiştir (60). Tüm bunların neticesinde COVID-19 hastalarının renal hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon gelişmesi sonucu akut tübüler nekroz, bowman kapsülünün hasarlanması sonucu ise glomerülopati, proteinüri ve hematüri gelişmektedir (59, 60).

Wuhan'da yayınlanmış bir çalışmada Cheng ve ark. tarafından COVID-19 pnömonisi olan 701 hastanın verileri değerlendirilmiştir (3). Bu çalışmada hastaların %43,9'unda proteinüri, %26,7'sinde hematüri olduğu raporlanmıştır (3). Literatürdeki en geniş serilerden biri olan Pei ve ark. çalışmasında Çin'in

Wuhan kentinde yaşayan COVID-19 pnömonisi olan 333 hastanın verileri raporlanmıştır (2). Bu çalışmaya göre hastaların 219'unda (%65,8) proteinüri saptanırken 139'unda (%41,7) hematüri saptanmıştır (2). Hastaların %75,4'ünde renal tutulum göstergelerinden (hematüri, proteinüri ve kreatinin yüksekliği) en az birinin varlığı saptanırken yatışı sırasında 29 hasta (%8,7) hayatını kaybettiği raporlanmış (2). Bu çalışmada şiddetli akciğer tutulumu (%81,2) ve kritik (%85,7) akciğer tutulumu olan COVID-19 hastalarındaki proteinüri oranlarının orta dereceli akciğer tutulumu olan gruba göre (%43,8) daha yüksek olduğu raporlanmıştır (2). Yine benzer olarak şiddetli akciğer tutulumu (%39,1) ve kritik (%69,6) durumdaki COVID-19 hastalarındaki hematüri oranlarının orta dereceli gruptaki hastalara (%33,3) göre daha yüksek olduğu da raporlanmıştır (2). Bizim çalışmamızdaki proteinüri (%58,9) ve hematüri (%43,7) oranlarının literatürdeki geniş serilerdeki oranlara benzer olduğu izlendi. Çalışmamızdaki verileri incelediğimizde yaygın pnömonisi (BT'deki pnömoni tutulum alanın %25'ten fazla olduğu Grup 2 ve 3'te) olan hastalarda proteinüri oranının (Grup 3'te %72,4, Grup 2'de %65,2) hafif pnömonisi olan BT'deki pnömoni tutulum alanları %25'in altında olan (Grup 1'de %49,2) hastalardan daha yüksek olduğunu belirledik. Elde ettiğimiz bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Pei ve ark. çalışmasında klinik durumu kritik olan COVID-19 hastalarında serum BUN (5,9 mmol/L), serum kreatinin (77 mmol/L) ve CRP (69,7 mg/L) düzeylerinin orta şiddetli hastalığı olan hastalardaki serum BUN (3,9 mmol/L), serum kreatinin (66,5 mmol/L) ve CRP (22,1 mg/L) düzeylerine göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır (2). Çalışmamızdaki grupların bazal kreatinin düzeyleri

birbirine benzer (p=0,24) olduğu halde pnömoni şiddeti yüksek olan hasta grubunda serum BUN, serum kreatinin ve CRP düzeylerinin diğer gruplara göre daha yüksek (p<0,001) olduğunu saptadık.

KDIGO kriterlerine göre ABH gelişen hastalarda serum kreatinin düzeyleri yüksek buna bağlı olarak GFH düşük olacaktır. Bizim sonuçlarımızda da gruplar arasındaki ABH gelişim oranları ile serum kreatinin ve GFH düzeyleri arasındaki farkların birbirine paralel olduğunu saptadık.

Çalışmamızda incelediğimiz diğer bir değişken olan CRP ise inflamatuar hastalıklarda dünyada en sık kullanılan akut faz reaktanıdır. CRP düzeyi tüm inflamatuar hastalıklarda hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak yükselir. Hatta hastalığın şiddeti ve iyileşme dönemine geçilip geçilmediği hakkında fikir verdiği için hastanede yatırılan hastalarda seri ölçümler yapılır. Pei ve ark. ve bizim çalışmamızda, COVID-19 hastalığı şiddetli olan veya yaygın pnömonisi olan hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (2).

Çalışmamızın literatürdeki diğer yayınlardan farkı, akciğer pnömoni tutulum yüzdeleri ile diğer değişkenler arasında ilişkinin olup olmadığını incelememizdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile ABH gelişimi (p<0,001, r=0,336) arasında, akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile ABH evresi (p<0,001, r=0,441) arasında, akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile kreatinin (p<0,001, r=0,355) arasında, akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile BUN (p<0,001, r=0,2) arasında ve akciğer tutulum şiddeti (yüzdesi) ile proteinüri (p<0,001, r=0,247) arasında pozitif korelasyon saptanırken akciğer tutulum şiddeti

(yüzdesi) ile GFH ($p<0,001$, $r=-0,42$) arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle çalışmayı yaptığımız dönemde ülkemizde ve bölgede COVID-19 hasta sayısı yüksek olmasına rağmen çalışmaya dahil edilen hasta sayısı göreceli olarak daha düşüktür. Bunun sebebi çalışmamızın metodolojik açıdan daha sağlıklı ve daha homojen hasta grubuna sahip olması için dışlama kriterlerinin fazla olmasıdır. Diğer kısıtlayıcı faktör, bu çalışmanın verilerinin retrospektif olarak toplanması ve bunun sonucunda hastaların bazı verilerine (IL-6 gibi) ulaşamayışımızdır. Ayrıca uzun dönem takip sonuçlarımız mevcut değildir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre akciğer tutulumu (pnömoni) şiddetli olan COVID-19 hastalarında renal fonksiyonların daha kötü olduğunu dolayısıyla ABH gelişim riskinin daha yüksek olacağını söyleyebiliriz. Literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızın ışığında ABH gelişen hastalarda morbidite ve mortalite oranının daha yüksek olduğu aşikardır. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hastanede takip edilen hastalarda hastaların yatışı sırasında yaygın olarak kullanılan akciğer tomografi bulgularının ağırlığı ve yaygınlığının ABH gelişmesi ve ABH'nın ağrılığı açısından bir öngörü oluşturabileceği dikkate alınmalıdır. Yine ABH gelişen veya yatışı sırasında takiplerde serum kreatinin/BUN düzeylerinin arttığı hastalarda mortalite riski daha yüksek olacağı için takiplerde daha dikkatli olunmalıdır. Olası renal tutulum veya ABH gelişimi açısından risk grubundaki hastalarda destekleyici tedavi ve ek nefrotoksik faktörler dikkate alınmalıdır. Hipovolemiden kaçınmak için kontrollü sıvı desteği, nefrotoksik ilaçlardan kaçınma, serum kreatinin ve idrar çıkışının düzenli takibi, hemodinamik monitorizasyonun hastaların kliniğinin daha da kötüye gitmesini engelleyebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005; 67(2): 698–705.

2. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J *Am Soc Nephrol* 2020; 31(6): 1157-65.

3. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al.Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97(5): 829-38.

4. WHO Official Updates- Coronavirus Disease 2020. *www.who.int/covid-19 (Materyale ulaşım tarihi: 15/09/2021).*

5. Hammett E. How long does Coronavirus survive on different surfaces? *BDJ Team* 2020:7;14-5.

6. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. *www.covid19.saglik.gov.tr (Materyale ulaşım tarihi: 15/09/2021).*

7. Adapaa S, Aeddulab NR, Konalac VM. COVID-19 and Renal Failure: Challenges in the Delivery of Renal Replacement Therapy. *J Clin Med Res* 2020; 12(5): 276-285.

9. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215:108427.

10. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs. *Front Med* 2020; 14(2): 185-92.

11. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020; 33(6): 1007-14.

12. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome (Case reports). *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420-22.

13. Belen-Apak FB, Sarıalioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID- 19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombotic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(2): 278-80.

14. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020; 215:108448.

15. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(1): 54-67.

16. White-Dzuro G, Gibson LE, Zazzeron L, White-Dzuro C, Sullivan Z, Diiorio DA, et al. Multisystem effects of COVID-19: a concise review for practitioners. *Postgrad Med* 2021;133(1):20-7 .

17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323 (20): 2052-9.

18. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors

associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.

19. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(1): 1-4.

20. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5:536–544.

21. Kwee TC, Kwee RM. Chest ct in covid-19: What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2020; 40(7): 1848-65.

22. O' Neill SB, Byrne D, Müller NL, Jalal S, Parker W, Nicolaou S, et al. Radiological Society of North America (RSNA) Expert Consensus Statement Related to Chest CT Findings in COVID-19 Versus CO-RADS: Comparison of Reporting System Performance Among Chest Radiologists and End-User Preference. *Can Assoc Radiol J* 2020 Nov 3;846537120968919. doi: 10.1177/0846537120968919. Online ahead of print.

23. Wen Z, Chi Y, Zhang L, Liu H, Du K, Li Z, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Patients. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020 Apr 6;2(2):e200092. doi: 10.1148/ryct.2020200092.

24. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(6): 105948.

25. Awulachew E, Diriba K, Anja A, Getu E, Belayneh F. Computed Tomography (CT) Imaging Features of Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiol Res Pract* 2020; 2020:1023506.

26. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol* 2020;30(9):4930-4942.

27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061-1069.

28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5) :475-481.

29. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7):802-810.

30. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, et al. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis* 2004; 8(4):223-6.

31. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Aug;56(2):106024.

32. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3):364-74.

33. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 819-24.

34. Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38(7):1504–1507.

35. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus infected pneumania. *J Med Virol* 2020; 92(6) :680-2.

36. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 81-95.

37. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020; 73(3): 566-74.

38. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1518-9.

39. Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal-Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 53-61.

40. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6):683-5.

41. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol* 2021; 93(1):323-35.

42. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang HL. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 792578. doi: 10.1155/2015/792578.

43. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel SC, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. R*adiology* 2020; 296(2):E119-E120.

44. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-51.

45. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci* 2020; 98(2):75–81.

46. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020 Jul;26(7):1017-1032.

47. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0):E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.

48. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient Livedo Reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(2): 700.

49. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F, et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy (Cse report). *Acta Derm Venereol* 2020; 100(8): adv00124. doi: 10.2340/00015555-3490.

50. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 ve 395(10229):1054–1062.

51. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of throm- botic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-147.

52. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, et al. High-volume hemofil- tration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18(1):R7.

53. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti J, Bornstein S, et al. New-Onset Diabetes in Covid- 19. N Engl J Med 2020; 383(8): 789-80.

54. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47(3):193–199.

55. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4):420-42.

56. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 142(1):4-6.

57. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497-506.

58. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46(7):1339-1348.

59. Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 5(6): 935-9.

60. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep* 2020. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.002., published online April 9.

61. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.

62. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.

63. Li Z, Wu M, Guo J, Liao X, Song S, Li J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients 2020. *MedRxiv* preprint. Available at: https://doi.org/10.1101/2020.02. 08.20021212. Accessed March 14, 2020;

64. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020: 46(6): 1114-6.

65. Serfozo, Peter, Gulua G, et al. Ang II (angiotensin II) conver- sion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (proly- loligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)-independent. *Hypertension* 2020; 75(1): 173-82.

66. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Kisselev S, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulop- athy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep* 2020; 5(6): 940-5.

67. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417-8.

68. Ronco C, Reis T, Faeq HS. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7): 738-42.

69. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol 2020; 16: 308-10.

70. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks* 2020; 68(4): 407-18.

71. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID- 19–Associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9):1948–58.

72. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020; 98(5): 1296-1307.

73. Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol* 2020; 21(1):449.

74. Yang L, Xing G,Wang L,Wu Y,Li S,Xu G, et al. ISN AKF 0by25 China Consortiums: Acute kidney injury in China: A cross- sectional survey. *Lancet* 2015;386: 1465–71.

75. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98(1): 209-18.

76. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(9): 2145–7.

77. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94:e00127-20.

78. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436(7047): 112-6.

79. Choi HS, Kim IJ, Kim CS, Ma SK, Scholey JW, Kim SW, et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Sci Rep* 2020; 10(1):4225.

80. Backhaus A. (2020). Coronavirus: why it's so deadly in Italy. Retrieved fromhttps://medium.com/@andreasbackhausab/coronavirus-why-its-so-deadly-in-italy-c4200a15a7bf.

81. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascu- lar Disease: Insights From Cardiovascular Aging Science. *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 747-8.

82. WHO, COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers, Scintific Brief, 07 MAY 2020, Avaliable from: https://www.who. int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibito.

83. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(10):1394-1402.

ETİK KURUL FORMU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**COVİD 19 pnömonisi ile başvuran hastalarda akciğer tutulumu ile böbrek hasarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Kadriye ALTOK**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.11.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 812 **Toplantı tarihi: 07.12.2020**

COVİD 19 pnömonisi ile başvuran hastalarda akciğer tutulumu ile böbrek hasarı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☒	H☐	E☒	H☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	