T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat DİZBAY

ANKARA
EYLÜL 2020

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 ENFEKSİYONUNUN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat DİZBAY

ANKARA
EYLÜL 2020

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	ÇİĞDEM YILDIRIM
Baba Adı	ÖMER
Doğum Yeri/Tarihi	NİĞDE-10.01.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2014 / 872-173845
Mezun Olduğu Fakülte	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
İhtisas Süresi	**Yıl: 4 Ay: 11**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

JÜRİ KARARI: ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'NA TESLİM EDİLEN TEZİ, TEZ JÜRİ ÜYELERİ TARAFINDAN İNCELENMİŞ VE OY BİRLİĞİ İLE UZMANLIK TEZİ OLABİLECEĞİNE KARAR VERİLMİŞTİR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. MURAT DİZBAY

ÜYE
Doç. Dr. ÖZLEM GÜZEL TUNÇCAN

ÜYE
Prof. Dr. ÖZLEM KURT AZAP

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübelerini paylaşan sayın tez danışman hocam Prof. Murat Dizbay'a; asistanlığımın son yılında tanıma fırsatı bulduğum, ilgi ve desteğini esirgemeyip, değerli zamanını ayırarak, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle bu zorlu süreçte bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi H. Selçuk Özger'e; mesleki deneyim, öneri ve katkılarını benimle paylaşmış olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Esin Şenol, Prof. Dr. Kenan Hızel, Doç. Dr. Özlem GÜZEL Tunçcan'a; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitim hayatımda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve zor zamanlarımda yanımda olan Prof. Dr. Meltem Taşbakan'a ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin diğer öğretim görevlilerine; hayatım boyunca hep yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerime; çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen değerli eşim Hasan Çağrı Yıldırım'a; enerjisi ve ışığıyla bana güç veren sevgili oğlum Çınar Yıldırım'a teşekkür ederim.

Çiğdem Yıldırım

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... İ

TEŞEKKÜR ..... İİ

İÇİNDEKİLER ..... İİİ

ŞEKİLLER LİSTESİ V

TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİ

KISALTMALAR ..... Vİİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Koronavirüsler 3

2.2. Covid-19 7

2.2.1.Epidemiyoloji 8

2.2.1.1 Bulaşma 8

2.2.1.2 Vaka fatalite hızı 10

2.2.1.3 Mortalite- prognoz 11

2.2.2 Patogenez 11

2.2.3.Klinik Özellikler 13

2.2.3.1.Pulmoner tutulum 14

2.2.3.2.Ekstra pulmoner tutulum 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM 32

3.1.Çalışma tasarımı 32

3.2.Çalışma Populasyonu 32

3.3.Verilerin toplanması 32

3.4.Tanımlamalar 33

3.5. Sonuç 34

3.6. Çalışma protokolü 34

3.7. İstatistiksel analiz 35

4.BULGULAR 36

5. TARTIŞMA 42

6. SONUÇ 48

7. KAYNAKLAR 49

8. ÖZET 57

9. SUMMARY 58

10. ÖZGEÇMİŞ 59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı 3
Şekil 2. Koronavirüslerin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri 4
Şekil 3. SARS-CoV-2'nin hücreye girişi 12
Şekil 4.Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi(RAAS) 23
Şekil 5. Akut böbrek yetmezliği olan ve olmayan COVİD-19 hastalarını karşılaştırmak için ROC analizi 39

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Albuminüri ve proteinüri sınıflandırması 27
Tablo 2. ABH evrelemesi..... 29
Tablo 3. COVİD-19 hastalarının demografik ve klinik özellikleri..... 37
Tablo 4. COVİD-19 hastalarının laboratuar bulguları, Median (IQR 25-75)..... 38
Tablo 5. COVİD-19 hastalarında akut renal hasarı tahmin etmek için; sistatin C, albumin kreatinin oranı, protein kreatinin oranı, CRP, D-dimer, fibrinojen, ferritin ve LDH değerleri* 40
Tablo 6. Hastane başvurusundaki böbrek fonksiyon göstergelerinin 14-28. günler arasındaki değerler ile karşılaştırılması..... 41

KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
ACE-2	Angiotensin dönüştürücü enzim-2
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ALT	Alanin aminotransferaz
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre nitrojeni
CK	Kreatin kinaz
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COVID-19	Coronavirus disease 2019
Cr	Kreatinin
CRP	C reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E protein	Envelope-zarf proteini
EAA	Eğri altındaki alan
FiO_2	İnspire edilen oksijen fraksiyonu
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HE	Hemaglütinin esteraz
HQ	Hidroksiklorakin
ICD	International Classification of Diseases
IQR	Çeyrekler arası dilim
kb	kilobaz
kDa	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDH	Laktat dehidrogenaz
M protein	Membran proteini

Mas-R	Mas reseptörü
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MERS-CoV	Ortadoğu solunum sıkıntısı sendromu koronavirüsü
N protein	Nükleokapsid proteini
NSAID	Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
NSP	Yapısal olmayan protein
ORF	Open reading frames
PaO_2	Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PT	Protrombin zamanı
PTE	Pulmoner tromboemboli
R_0	Basic reproduction number
RAAS	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RNA	Ribonükleik asit
RNP	Ribonükleoprotein
ROC	Receiver-operating characteristic
S protein	Spike-çıkıntı protein
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu koronavirüsü
TMPRSS2	Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Coronavirus disease 2019 (COVİD-19), Ağustos 2020 tarihi itibariyle, 18 milyon üzerinde bildirilmiş vaka ve 700.000 üzerinde bildirilen ölüm ile dünya çapında ciddi bir salgın haline gelmiştir (1). Aynı tarih itibariyle Türkiye' de bildirilen konfirme vaka sayısı 230 000'in üzerindedir. COVİD-19, hastaların yaklaşık %20'sinde hastane yatışı, %5'inde ise yoğun bakım yatışına neden olmaktadır. Hastane yatışının ön planda akut solunum yetmezliği nedeniyle olması başlangıçta COVID-19 hastalarında akciğer ilişkili komplikasyonlara odaklanılmasına yol açmıştır. Ancak giderek artan sıklıkta ekstra-respiratuvar sistem tutulumları bildirilmektedir (2). Güncel çalışmalar ile COVİD-19 hastalarında kardiyak, gastrointestinal, hepatik, renal, nörolojik, okuler, kutanöz, hematolojik belirti ve bulgular tanımlanmıştır (2). Başlangıçta COVİD-19 ilişkili akut böbrek hasarı (ABH) insidansı az ve ihmal edilebilir olarak değerlendirilmiştir (3). Ancak, güncel meta-analiz sonuçları COVİD-19 hastalık şiddeti ile paralel olarak ABH insidansının %0.5 ile %37 arasında değiştiğini göstermektedir (4-6). Bu hastalarda ABH'nın gelişme zamanı hastalık süresi ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Ağır COVİD-19 gelişiminde rol oynayan sitokin salınım sendromu ve bunun sonucu ortaya çıkan akut solunum sıkıntısı sendromu(ARDS) gelişimi ile birlikte ABH gelişimi sıklığında artış olduğu olduğu gösterilmiştir (5). Özellikle yoğun bakım desteği gereken bu hastalarda ABH'nın kötü prognoz ve artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (4, 5, 7). Bu nedenle COVİD-19 ilişkili renal disfonksiyonun hastane yatışında öngörülmesinin klinik ABH riskinin azaltılması ile beraber prognoza da etki edeceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, COVİD-19 ile ilişkili böbrek disfonksiyonlarının insidansını belirlemeyi ve ABH'nın erken öngörülmesinde sistatin C ve diğer biyobelirteçlerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

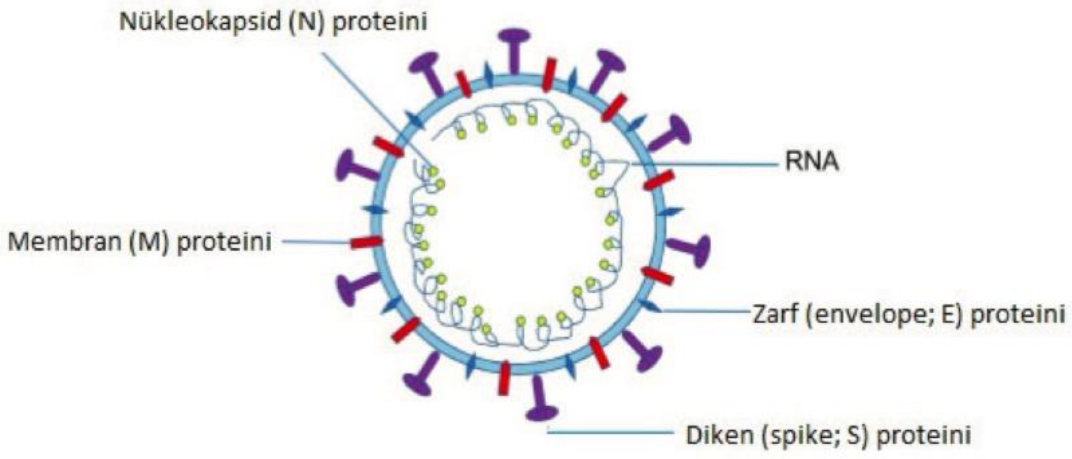
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, Nidovirales takımı içinde yer alan Coronaviridae ailesinden alfa-coronavirus, beta-coronavirus, delta-coronavirus ve gama-coronavirus'u içeren Orthocoronavirinae alt ailesine aittir (8). Alfacoronavirus ve betacoronavirus'ler memelileri enfekte ederken, deltacoronavirus ve gamacoronavirus'lerin kuşları enfekte ettiği bilinmektedir (8).

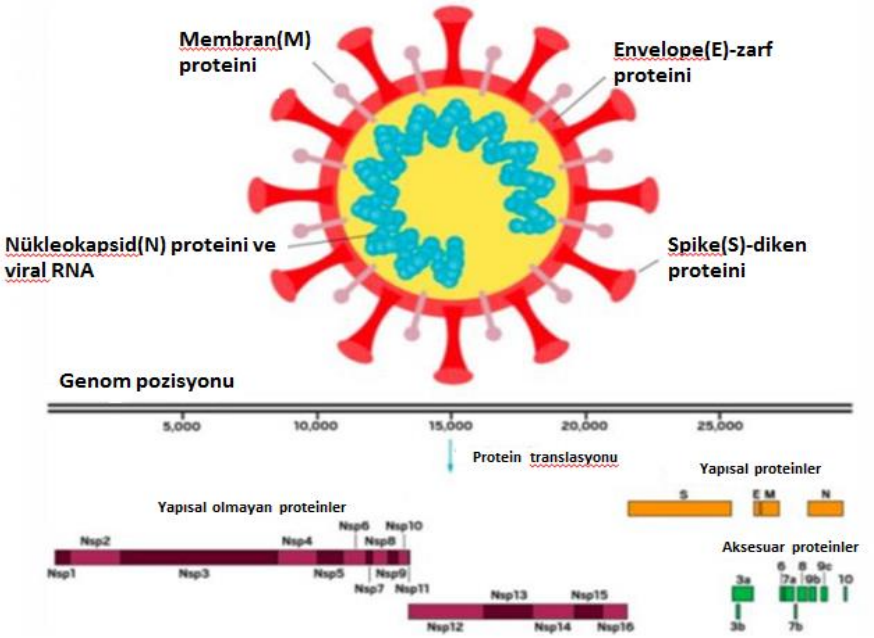
Koronavirüsler sferik yapıda, zarflı, yaklaşık olarak 125 nm çapında olup, bu virüslere yüzeyinde çubuksu uzantıları olması nedeniyle latincede taç anlamına gelen coronavirus (taçlı virüs) adı verilmiştir(9).(Şekil-1)

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı



Koronavirüsler en büyük RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Koronavirüslerin genomu pozitif polariteli, tek zincirli olup büyüklüğü 26-33 kb arasında değişmektedir. Genomun büyük olması nedeniyle virüs replikasyon esnasında konak hücreye daha az bağımlıdır. Virüsün replikasyonu daha çok gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşmektedir (10). Koronavirüslerin RNA'sının kodladığı ORF1a (Open reading frames) ve ORF1b bölgelerinden iyi korunan 16 adet yapısal olmayan (nsp1-nsp16) protein kodlanır. Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden ise spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinlerinden oluşan dört adet yapısal protein kodlanır. Ayrıca, farklı koronavirüslerde bu esas yapısal proteinlerden başka o virüse özgü, HE (Hemaglütinin esteraz) proteini, 3a/b proteini, 4a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler kodlanır (11). (Şekil 2)

Şekil 2. Koronavirüslerin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri



S proteini:

Viral hücrenin yüzeyinde glikoprotein yapıda olan S proteini; S1 (reseptöre bağlanan subunit) ve S2 (membran füzyon subuniti) olmak üzere 2 alt üniteden oluşur. Koronavirüslerin yaşam döngüsünde reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ilk ve en önemli basamaktır. Aynı zamanda bu protein, konak seçimi ve doku tropizminde de rol oynamaktadır; nötralizan antikorların ve antiviral peptitlerin ana hedefidir (12).

M proteini:

Yapısal proteinler içinde en fazla bulunan ve viral zarfın şekillenmesinde önemli rolü olan bir proteindir. Aynı zamanda virüsün salınımını ve diğer majör yapısal proteinlerle olan ilişkileri yönetir. Virüsün hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir. Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile Interferon beta(IFN-beta) yolağının aktive olmasını sağlar (13).

E proteini:

Major yapısal proteinler içinde en küçük ama en gizemli olan yapıdır. Replikasyon döngüsü sırasında, enfekte olmuş hücrenin içinde bolca eksprese edilir, ancak virion zarfına sadece küçük bir kısmı dahil olur. Proteinin büyük bir kısmı intraselüler tarafta olup; virüs parçalarının bir araya getirilmesi (assembly), maturasyonu ve tomurcuklanmasında görev alır. E proteininin eksik olduğu rekombinant koronavirüslerde viral yükün daha düşük, virüs maturasyonunun ve

yeni virüs oluşumunun yetersiz olması; bu proteinin, virüsün çoğalması ve olgunlaşmasındaki önemini göstermektedir (13).

N proteini:

Virüsle enfekte hücrede en fazla bulunan protein olup primer görevi yaklaşık 30 kb büyüklüğünde tek zincirli, pozitif polariteli, viral genom RNA'yı ribonükleoprotein (RNP) kompleksi adı verilen kapsid içine paketlemektir. Bu olay virüsün kendi kendine tomurcuklanmasında esas rolü oynar. RNP kompleksi replikasyon için gerekli olan RNA bağımlı RNA polimeraz kompleksinin temel şablonunun oluşmasına katkı sağlar. Aynı zamanda N proteini konak hücresel yanıtını modüle ederek, virüsün immun sistem tarafından yok edilmeye çalışılmasını önler (13, 14). Viral N proteini; gen sekansında en az varyasyon gösteren ve genetik olarak stabil bir protein olup, bu özelliği sayesinde virüse karşı geliştirilebilecek etkili ilaçlar için önemli bir aday olabilir. Bir çok konak hücre proteini (B23 fosfoprotein, Smad3, kemokin Cxcl16, translasyon elongasyon faktör 1-alfa, pirüvat kinaz ve 14-3-3 vb.) ile N proteininin etkileşimi gösterilmiş olup; gelecekte bu etkileşimleri hedef alabilecek antiviral ajanların geliştirilmesi ve bu yönde araştırmalar planlanması açısından önemli olabilir (14).

Koronavirüsler, rinovirüslerden sonra soğuk algınlığının ikinci en sık etkeni olarak dünya genelinde %10-30 oranında görülmektedir. Son yıllara kadar koronavirüslerin soğuk algınlığından daha ciddi hastalık tablolarına nadiren sebep olduğu düşünülmekteydi. İlk koronavirüs 1937'de izole edilmiş olup, 1960'larda ilk defa soğuk algınlığı olan bir kişinin nazal kavitesinden kültürü yapılmıştır (15). İnsanları enfekte ettiği bilinen 7 adet koronavirüs mevcuttur. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 düşük patojenitesi olan ve hafif solunum yolu semptomlarına sebep olurken, SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome),

MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome), SARS-CoV-2 ise ciddi ve ölümcül olabilecek solunum yolu hastalığı oluşturabilen alt tipleridir (15).

2.2. Covid-19

12 aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde; deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarı ile ilişkili olduğu düşünülen sebebi bilinmeyen akut solunum yolu enfeksiyonlarında artış olduğu tespit edilmiştir. Genom sekanslama ile 7 Ocak 2020'de bu pnömoninin etkeninin yeni bir koronavirüs olduğu gösterilmiş ve SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (8).

COVİD-19 çok hızlı bir şekilde tüm dünya genelinde yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (16).

Son 20 yılda 2 koronavirüs salgını yaşanmıştır. 2002-2003 yılları arasında SARS-CoV'un neden olduğu ve fatalite oranı %10.8 olan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) salgını gerçekleşmiştir. Ardından 2012-2019 yılları arasında toplamda 2502 konfirme vaka ile birlikte 861 kişinin ölümüne sebep olan fatalite oranı %34.4 ile MERS-CoV'un neden olduğu Middle East Respiratory Syndrome (MERS) salgını gerçekleşmiştir. Bu iki viral pnömoni salgınınına neden olan SARS ve MERS CoV'lar SARS-CoV-2 virüsü gibi beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır (8).

Nükleotid sekanslama ile SARS-CoV-2'nin; SARS CoV ile %79, MERS CoV ile %51 oranında benzerlik gösterdiği saptanmış olup; yarasa kökenli SARS benzeri koronavirüs (bat-SL-CoVZC45) ile %87.6-%89 oranında benzerliği gösterilmiştir. Genom sekanslama verilerine dayanarak; yarasaların SARS-CoV-

2’nin rezervuarı olduğu ön görülmüştür fakat ara konağın ne olduğu henüz bilinmemektedir (16).

2.2.1.Epidemiyoloji

Dünya genelinde 06.08.2020 itibari ile toplam konfirme vaka sayısı 18. 614. 177, ölüm sayısı 702.642 olarak bildirilmiştir. Bölgelere göre bakıldığında en yüksek vaka sayısı Amerika kıtasında olup 06.08.2020 itibariyle 9.981.204’tür ve bu rakamlar dünyadaki toplam vakaların yarısını oluşturmaktadır (17). Avrupa ise toplam vaka sayısı 3.477.225, ölüm sayısı 215.168 olup Amerika’dan sonra vaka ve ölüm sayılarında ikinci sırada yer almaktadır (23). Türkiyede aynı tarihte toplamda 239.622 vaka, 5829 ölüm sayısı bildirilmiştir (23).

Her yaş grubundan hastada COVİD-19 bildirimleri yapılmasına rağmen en çok etkilenen yaş grubu 30 yaş üzerindekilerdir ve yaş ilerledikçe hastalığın daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (18, 19). Çocuklarda ve genç erişkinlerde ise enfeksiyon oranının daha düşük olduğu (%0.8-%0.04) ve vakaların genellikle asemptomatik olduğu bildirilmiştir (18, 20).

Kadın ve erkek vaka sayıları benzer saptanmıştır (21).

2.2.1.1 Bulaşma

SARS-CoV-2 ilk olarak solunum sekresyonlarında izole edilmiş olup; sonrasında virüsün RNA’sı nazofarengeal sürüntü örneğinde, idrarda, serumda, dışkıda ve tükrükte gösterilmiştir (16). Virüs esasen damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Kontamine yüzeylere temas yoluyla da bulaşabilmektedir (8).

Koronavirüsler genellikle dış ortama dayanıksızdırlar. Ortamın sıcaklığı ve nem içeriği, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi bir çok faktör ile değişebilen

bulaştırıcılık süresi söz konusudur (22). Tek bir öksürükle yaklaşık olarak 3000 damlacık üretilir ve havadaki damlacıklarda koronavirüsün aktif ve muhtemel enfeksiyoz olarak ortalama 3 saat boyunca kaldığı tahmin edilmektedir. İnsandan insana bulaşma, 2 metreden daha yakın mesafelerde direkt damlacık yoluyla veya kontamine yüzeyler ile indirekt olarak gerçekleşmektedir. Koronavirüslerin plastik ve metal yüzeylerde yaklaşık 72 saat canlı ve enfeksiyoz kalabildiği gösterilmiştir (23).

Kan ve gaita örneklerinde virüs tespit edilmiştir fakat DSÖ tarafından bu yolla bulaştırıcılığın ihmal edilebileceği belirtilmiştir (24). Ayrıca testiküler örnekler ve semen örneklerinden yapılan analizlerde virüs tespit edilmemiş olup cinsel yolla bulaşmanın olmadığı öne sürülmüştür (25).

Asemptomatik ve pre-semptomatik kişiler, solunum yollarında virüs taşıyabildiklerinden dolayı bulaştırıcı kabul edilmektedir. Pre-semptomatik kişilerden bulaşma, semptomlar gelişmeden yaklaşık 1-3 gün önce gerçekleşmektedir (26). Çin' de yapılmış bir çalışmada asemptomatik kişilerin bulaştırma oranı %12.6 olarak saptanmış (27).

Semptomların çıkış döneminde viral yükün pik yaptığı, bunu izleyen 7-14. günlerde hızla düştüğü gösterilmiştir. Hastalığın ağır seyrettiği vakalarda hafif veya asemptomatik kişilere göre viral yükün 60 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (22). Nadiren 14. günden sonra, sıklıkla daha ağır vakalarda viral atılımın nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde devam ettiği saptanmıştır (22). Retrospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında ortalama viral atılım süresi 20 gün; en uzun süren viral atılım 37 gün olarak saptanmıştır(28).

Bulaşmada önemli bir faktör R_0 değeridir. R_0:Basic reproduction number; hastalığın bulaştırma katsayısı olarak tanımlanmıştır. Tamamı duyarlı olan bir

toplumda, hastanın bulaştırıcı olduğu dönemde etkeni kaç kişiye bulaştıracağını gösteren değerdir. R_0 değeri 1'den ne kadar büyükse salgının yayılma potansiyeli o kadar fazladır (18). 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde SARS-CoV-2'nin R_0 değerinin 1.44-6.49 arasında değişebildiği saptanmıştır (29). Diamond Princess Gemisindeki COVİD-19 salgınında yapılan hesaplamalarda R_0 değerinin 14 olduğu saptanmıştır. Türkiye içi yapılan hesaplamalarda, R_0 değeri pandeminin başında 9.6 iken, 45.gününde 1.30 bulunmuştur (18). R_0 değeri; yapılan modellemelerin farklılığı, hastalığın toplumsal farkındalığı ve etkili müdahelelerin yapılıp yapılmaması ile ilişkili olarak değişkenlik gösterebilir. Salgının sonraki aşamalarında yapılan R_0 tahminlerinin; daha fazla veriye dayandıkları, farkındalık ve etkili müdahelelerin etkisini içerdikleri için daha güvenilir olduğu söylenebilir (29). Bu değerin salgın dönemlerinde aralıklı olarak hesaplanması salgının kontrolünde ve takibinde önemlidir (18).

2.2.1.2 Vaka fatalite hızı

Fatalite hızı hesaplamaları ülkeler arası farklılık göstermektedir. Çünkü vaka fatalite hızı; yapılan test sayısı ve asemptomatik vakaların yakalanabilmesi ile ilişkili olup ayrıca altta yatan kronik hastalıkları olan populasyonun ve yaşlı nüfusun yoğunluğundan da etkilenmektedir (30).

Gerçek vaka fatalite oranlarına daha yakın bir değer elde etmek için asemptomatik vakaları da gözden kaçırmamak maksadıyda daha fazla test yapılması gerekmektedir. Böylelikle fatalite oranları daha doğru hesaplanabilir (30).

Türkiye'de fatalite hızı %2 civarında olup Avrupa ve Amerika ortalamasının altındadır (23). Bu oranın düşüklüğünün, yaşlı nüfüsun daha az olmasından kaynaklanabileceği gibi yapılan test sayısı ile de ilişkili olabilir.

2.2.1.3 Mortalite- prognoz

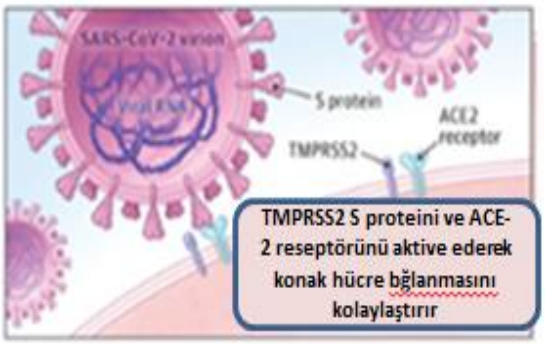
Hastalık prognozunu etkileyen pek çok faktör tanımlanmıştır. Erkek cinsiyet, 65 yaş üstü olmak, sigara içmek hastalık progresyonu açısından önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Altta yatan hastalıklara bakıldığında; diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve solunum sistemi hastalıklarının, hastalığın ciddi ve mortal seyrettiği hastalarda, daha hafif semptomlarla geçiren hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (31).

Gebelerde COVİD-19'un seyrinde belirgin mortalite artışı görülmemekle birlikte, COVİD-19 ilişkili yoğun bakımda yatış ihtiyacı ve fetal ölümler bildirilmiştir (32).

2.2.2 Patogenez

Virüsün konakçı hücredeki hayat döngüsü 5 adımdan oluşmaktadır: Bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salınım. İlk aşamada virüs konakçı hücresine bağlanır, SARS-CoV-2'nin konak hücreye bağlanmasının ardından S proteinleri proteazlar tarafından bir takım değişikliklere uğratılır ve aktive edilir (33). Koronavirüslerin S proteinleri diğer virüslerden farklı olarak birçok farklı proteaz tarafından aktive edilebilir (31). Konak hücrede yer alan Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2), anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünü yararak ve SARS-CoV-2 S proteinini aktifleştirerek virüsün konak hücresine girişine aracılık eder (34). (Şekil 3)

Şekil 3. SARS-CoV-2'nin hücreye girişi



Virüs hücreye girdikten sonra virüs RNA'sı replikasyon için konakçının nükleusuna gider. Virüsün mRNA'sı viral proteinlerin sentezi için kullanılır (biyosentez). Sonrasında olgunlaşan virüsün salınımı gerçekleşir (35).

Virüsün hücreye girerken kullandığı ve patogenezde önemli olan ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonu en fazla; akciğerler, kalp, ileum, böbrek ve mesanede gerçekleşmektedir (36). Akciğerlerde ACE-2 reseptörleri, yüksek oranda tip 2 alveoler epitelial hücrelerde eksprese edilir. ACE-2 reseptörünün ekspresyonunda yaş, cinsiyet, ırk ile ilişkili olarak bir farklılık gösterilememiştir (37). Ancak ACE inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokerlerinin kullanımının, ACE-2 reseptörlerinin up regüle olarak SARS-CoV-2 virüsüne karşı duyarlılığı arttırabileceği varsayılmaktadır (38, 39). Benzer şekilde, sigara kullanımının inflamasyona neden olarak akciğerlerdeki ACE-2 reseptör ekspresyonunu çoğaltarak hastalık duyarlılığını artırabileceği düşünülmektedir (40). Bunların yanında pek çok faktörün patojenitede etkili olabileceği düşünülmektedir. Örneğin erkeklerde ölüm oranlarının ve daha şiddetli hastalık gelişimi kadınlardan daha yüksektir. Bunun sebebi hormonal yapı farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Erkeklerde prostattaki androjenler, S

proteinin aktifleşmesi için SARS-CoV-2 tarafından kullanılan serin proteaz TMPRSS2'nin ekspresyonunu indükler (34).

Diğer solunum yolu virüslerindeki gibi COVİD-19 hastalarında da SARS-CoV-2, T lenfositleri enfekte edip derin lenfopeniye yol açabilir. Ayrıca doğal ve kazanılmış immun yanıtın oluşturduğu viral inflamatuar cevap, lenfopoezi bozar ve lenfosit apopitozisini arttırır (38, 39).

Enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında, viral replikasyon hızlandığında, epitel-endotelyal bariyer bütünlüğü tehlikeye girer. SARS-CoV-2 epitelyal hücrelere ek olarak pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte eder ve inflamatuar yanıt oluşturarak monosit ve nötrofillerin akışını tetikler. Otopsi çalışmalarında endotelite ek olarak alveol duvarında mononükleer lenfosit ve makrofajların neden olduğu diffüz bir kalınlaşma olduğu görülmüş (41). İnterstisyel mononükleer inflamatuar infiltrasyonlar ve ödem gelişimi gerçekleşir. Sonuç olarak endotelyal bariyer hasarı, alveoler-kapiller oksijen taşınmasında bozukluk, oksijen difüzyon kapasitesinin azalması gerçekleşir (42).

2.2.3.Klinik Özellikler

COVİD-19; asemptomatik enfeksiyondan, ARDS(Acute respiratory distress syndrom), septik şok ve multipl organ disfonksiyonuna kadar gidebilen şiddetli klinik tablolara neden olabilir (43).

Asemptomatik vakalar COVİD-19 hastalarının yaklaşık olarak %20'den fazlasını oluşturmaktadır. Farklı tahmin modellemelerinin sonuçlarını içeren çalışmalar; tanı almamış ve asemptomatik vakaların yüzdesinin %9.2 -%69 arasında değiştiğini göstermiştir. Asemptomatik vakalarla semptomatik vakaların üst solunum yollarındaki viral yüklerinin benzer olduğu ve bu vakaların COVİD-19'un yayılımı

için primer kaynak oluşturduğu belirtilmektedir (44, 45). Ayrıca, asemptomatik vakaların yaklaşık %50'sinde akciğer tutulumu olduğu toraks BT (bilgisayarlı tomografi) değerlendirmeleri ile gösterilmiştir (44, 45).

COVİD-19 ilişkili en sık saptanan semptomlar ateş ve solunumsal semptomlardır. En sık saptanan klinik semptomlar sırasıyla; ateş (%83), öksürük (%61), halsizlik (%37.9), balgam (%28.7), kas ağrısı (%18.6), dispne (%14.5), boğaz ağrısı (%14)'dır. Daha seyrek olarak ise; baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar (ishal, bulantı, kusma, iştahsızlık) ve üst solunum yolu semptomları (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık) görülebilmektedir (43).

Hastalık seyrinde pulmoner tutulum ön planda olmak üzere pek çok organ tutulumu tanımlanmıştır. Hastalık klinik şiddeti ve organ tutulumlarına göre 3 farklı grupta sınıflandırılmaktadır.

- Hafif hastalık: Pnömoni yok veya hafif pnömoni; vakaların %81'ini oluşturmaktadır.
- Şiddetli hastalık: Dispne, solunum sayısı >30/dakika, kan oksijen saturasyonu(SpO2)<%93, PaO2/FiO2 < 300 ve/veya akciğerlerdeki infiltrasyonun >%50'den fazla olması; vakaların % 14'ünü oluşturmaktadır.
- Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multipl organ disfonksiyonu; vakaların %5'ini oluşturmaktadır (19).

2.2.3.1.Pulmoner tutulum

COVİD-19, birçok organ tutulumu yapabilmekle birlikte ön planda pulmoner tutulum ile seyreder. Akciğer tutulumu gelişen hastalar asemptomatik olabileceği gibi ateş, öksürük, dispne gibi semptomlarla da kendini gösterebilir (44). COVİD-19 vakalarının %25'inde pnömoni gelişmektedir (46). COVİD-19 pnömonisinin

pulmoner komplikasyonları ARDS ve solunum yetmezliğidir (47). COVİD-19 pnömonisi tanısı alan hospitalize hastaların ise %12-%24'ünde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır (48, 49). İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı genellikle hastalık başlangıcından ortalama 14 gün sonra gelişmektedir (28). Mekanik ventilatördeki hastalarda mortalite oranı %65-%88 arasında değişmektedir (50). İleri yaş ile birlikte mekanik ventilatördeki hastaların mortalitesi artmaktadır. New York'da geniş bir seride invaziv mekanik ventilatör desteğindeki 18-65 yaş arası grupta mortalite %76 iken 65 yaş üstü grupta %97 olduğu bildirilmiştir (48).

Pnömoninin tanısında yüksek duyarlılık ile BT primer görüntüleme yöntemidir. Hastalık seyrinde SARS-CoV-2'nin akciğerdeki radyolojik bulguları diğer toplum kökenli pnömoni etkenlerinin bulguları ile benzerlik gösterebilir. Toraks BT'nin, pnömoniyi saptamada duyarlılığı %97 olarak bildirilmiştir. COVİD-19 pnömonisinde gözlenen tipik görüntüleme bulguları sıklıkla periferik ve alt lob yerleşimli olarak ortaya çıkan; buzlu cam dansiteleri (%65), konsolidasyonlar (%50), hava bronkogramları (%47), interlobüler septal kalınlaşmalar (%35), plevral komşuluğunda kalınlaşmalar (%32) şeklindedir ve hastaların %80-90'ında bilateral tutulum mevcuttur (51, 52).

COVİD-19 pnömonisi tanısı alan hospitalize hastalarda yaklaşık %20 oranında ARDS gelişmektedir (53). COVİD-19 ilişkili ARDS semptomların başlangıcından yaklaşık 8-9 gün sonra gelişebilmektedir. Ek olarak CRP yüksekliği, nötrofil yüksekliği ve lenfopeni invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ARDS hastalarında daha sık görülmektedir (54).

COVİD-19 ARDS'si akciğerlerde diffüz alveolar hasar ile seyreden tipik patolojik değişiklerle karakterizedir. Uzun dönem izlemde akciğerlerde fibrozis ile karakterize bulgular görülebilmektedir (54). Tipik ARDS'de vasküler tutulum

nadiren görülebilmekle birlikte COVİD-19'lu hastaların bir çoğunda saptanmaktadır (55).

COVİD-19 ilişkili ARDS diğer nedenlerle gelişen ARDS'lerden daha kötü prognoza sahiptir. Tipik ARDS mortalitesi %35-%40 arasında iken, COVİD-19 ARDS'si ile ilişkili mortalite %65-%94 arasında değişmektedir (56). COVİD-19 ilişkili ARDS SARS-CoV-2'nin diğer ekstrapulmoner komplikasyonları ile de doğrudan bağlantılıdır. ARDS hastalarında izlemde ABH, karaciğer enzim yüksekliği ile birlikte kardiyomiyopati, perikardit, perikardiyal efüzyon, aritmi gibi ciddi kardiyak komplikasyonları da içine alan akciğer dışı organ komplikasyonları daha sık görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (57).

İmmobilizasyon, sistemik inflamatuar yanıt, koagülasyon aktivasyonu ve fibrinolizde baskılanma gibi durumlar nedeniyle COVİD-19 hastalığı seyrinde yaklaşık %15 oranında pulmoner tromboemboli (PTE) görülebilmektedir (58). Bu oran mevsimsel influenza ve pandemik influenza seyrinde görülen orandan (%3) oldukça yüksektir. Ayrıca COVİD-19 hastalarındaki pulmoner embolide mortalite oranı %45 olup diğer vakalarda görülen pulmoner emboli mortalite oranı (%4) ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (58). PTE gelişen grupta yoğun bakımda yatış oranı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu ve PTE gelişmeyen gruba göre D-dimer seviyelerinde belirgin fark olduğu gösterilmiştir (59). Bu nedenle D-dimer yüksekliği pnömoni şiddetinin yanında PTE riskini öngörebilen bir marker olarak değerlendirilebilir (59). Yüksek mortalitesi ve prognoz üzerine olumsuz etkileri nedeni ile klinisyenler COVİD-19 hastalığı seyrinde gelişebilecek PTE açısından uyanık olmalı ve gerekli proflaksi yaklaşımlarına titizlikle uymalıdırlar.

2.2.3.2.Ekstra pulmoner tutulum

COVİD-19 temel olarak sıklıkla solunum sistemi patolojilerine yol açar, fakat hastalık seyrinde akciğer dışı organ tutulumları görülebilmektedir. COVİD-19 seyrinde görülen ekstra pulmoner durumlar; trombotik komplikasyonlar, miyokardiyal disfonksiyon ve aritmiler, akut koroner sendrom, akut böbrek hasarı, gastrointestinal semptomlar, hepatik hasar, hiperglisemi ve ketozis, nörolojik bulgular ve dermatolojik komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu durumlar akciğer tutulumu olmaksızın da görülebilmektedir (6).

2.2.3.2.1.Kardiyak tutulum

COVİD-19 ilişkili kardiyak komplikasyonlar %8.9-%52 arasında görülmektedir. Kardiyak tutulum, birçok farklı mekanizma ile ilişkilidir. Direkt viral hasar, hipoksemi, stabil olmayan hemodinamik durum ve hipoperfüzyon, aşırı sistemik inflamatuar cevap, endojen katekolamin üretiminin artışı ve ilaç ilişkili toksik durumlar kardiyak hasar üzerine etkili olabilmektedir (2). COVİD-19 ilişkili kardiyak komplikasyonlar sırasıyla; kalp yetmezliği (%23-%52), akut kardiyak hasar (%8-%12), aritmi (%8.9-%16.7) daha az olarak da kardiyojenik şok, akut miyokardit şeklinde görülebilir (2). Kardiyak tutulumu olan COVİD-19 hastalarında mekanik ventilasyon ihtiyacının daha fazla olduğu ve kardiyak hasar olmayanlara göre mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

2.2.3.2.2.Gastointestinal Tutulum

Gastrointestinal bulgular %9.2-%26.8 aralığında görülmekte olup en sık semptomlar; iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. ACE-2 reseptörleri gastrik glandular hücrelerde, duedonal epitel, rektal

epitel ve endotelyal hücrelere ek olarak ince barsakta enterositlerde bol miktarda bulunmaktadır (2). Bu nedenle, SARS-COV-2 solunum yolu örneklerinin yanı sıra fekal materyalde, özefageal, gastrik, duedonal ve rektal örneklerde de saptanabilmektedir (60). Daha ciddi COVİD-19 vakalarında, ciddi olmayan vakalara göre gastrointestinal semptom bulunma oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (61). Ek olarak fekal materyalde SARS-CoV-2'nin solunum yolları materyalinde negatifleştikten sonra da saptanabileceği bildirilmiş olup hastalık başlangıcından itibaren 33 güne kadar pozitiflik görüldüğü belirtilmiş (61). COVİD-19 seyrinde, ateş yüksekliği ve solunum sistemi bulguları olmaksızın yalnızca gastrointestinal semptomlarda görülebilmektedir (61). Bu nedenle klinisyenler COVİD-19'un yaygın nonspesifik gastrointestinal semptomlarla da seyredebildiğini ve hastalık seyri boyunca dışkı ile bulaşın gerçekleşebileceğini göz önünde bulundurmalıdırlar.

2.2.3.2.3.Hepatik Tutulum

COVİD-19 seyrinde %16.1-%53.1 oranında anormal karaciğer fonksiyon testleri, aspartat aminotansferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış görülmektedir. Karaciğerdeki hasar SARS-CoV-2'nin karaciğer hücreleri üzerindeki direkt sitopatik etkisinden kaynaklanmaktadır (2). Buna ek olarak immun aracılı inflamasyon, pnömoni ilişkili hipoksi de karaciğer hasarına katkı sağlayarak kritik hastalarda karaciğer yetmezliği gibi durumların gelişimine neden olabilir (62). Hafif seyirli vakalarda COVİD-19 ilişkili karaciğer hasarı herhangi bir tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelmektedir. COVİD-19 ilişkili hepatik tutulumun kronik karaciğer hasarı gibi durumlar varlığında prognoz üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri yoktur (62).

2.2.3.2.4.Nörolojik Tutulum

Şiddetli COVİD-19 vakalarının %36'sında nörolojik bulgular olduğu bildirilmiştir (50). COVİD-19 seyrinde görülen nöromuskuler hasarın iskelet kasında ve sinir sistemindeki ACE-2 reseptörleri ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak diğer organ tutulumlarında olduğu gibi direkt viral hasarın yanı sıra, iskemik hasar ve aşırı inflamatuar yanıt da nörolomuskuler sistem hasarı üzerine etkili olabilmektedir. SARS-CoV-2'nin nörolojik bulgu ve semptomları 3 temel klinik şekilde görülebilir (63);

- Santral sinir sistemi bulguları; baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, akut serebrovasküler olay, nöbet, ensefalopati
- Periferik sinir sistemi bulguları; tat ve koku duyusunda azalma, nevralji
- İskelet kas hasarı

Hastalık şiddetinin nörolojik komplikasyon sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Ciddi COVİD-19 hastalarında; akut serebrovasküler olay, bilinç bulanıklığı ve iskelet kas hasarı gibi nörolojik tutulumların görülme sıklığı daha fazladır (64). Ayrıca COVİD-19 ilişkili Guillain–Barré sendromu ve meningoensefalit olguları da bildirilmiştir (65, 66).

2.2.3.2.5. Dermatolojik tutulum

COVİD-19 seyrinde cilt bulguları görülebilmektedir. Dermatolojik bulgular ilk olarak İtalya'da tek merkezli bir çalışmada, 2 hafta içinde ilaç maruziyeti olmayan hospitalize hastalarda %20 oranında bildirilmiştir (67). En sık cilt bulguları; makülopapüler döküntü, vezikül, ürtiker benzeri lezyonlar ve akrokutanöz lezyonlar olarak bildirilmiştir. Hastalık seyrinde görülen çoğu cilt lezyonu kendi kendini

sınırlamıştır ve hastalık şiddeti ile cilt tutulumu arasında bir korelasyon saptanmamıştır (6, 67).

2.2.3.2.6. Hematolojik Tutulum

COVİD-19 hastalarında laboratuvar anormallikleri ve tromboembolik komplikasyonlar görülebilmektedir. Lenfopeni majör laboratuvar bulgusu olup % 67-%90 oranında ortaya çıkmaktadır ve şimdiye kadar yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğunda prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (6). Ayrıca lökositoz ve nötrofili de negatif prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir fakat lenfopeniye göre daha az görülmektedir (6). Trombositopeni ise %5-%36 oranında görülmektedir ve varlığı kötü prognoz ilişkilidir (6).

Koagülasyon bozuklukları da sık görülen komplikasyonlardır. COVİD-19 pnömonili hastalarının %36'sında D-dimer seviyelerinde, %6'sında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), % 5 inde protrombin zamanında (PT) artış olduğu görülmüştür (68). Trombotik komplikasyonlar özellikle kritik hastalarda daha sık görülmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda trombotik komplikasyon görülme sıklığı %36 olup bunların %27 si venöz tromboembolizm, %3.7 si arteryel trombotik olay şeklinde görülmektedir (69). Virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanması ile ilişkili olarak endotelyal hücre hasarı venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır. Ayrıca ciddi hastalarda artmış inflamatuar mediatörlerin salınımı, immunglobulin uygulamaları gibi durumlar kanın viskozitesini arttırarak bu duruma zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle tromboprofilaksi uygulamaları COVİD-19 hastalarında kritik önem taşımaktadır (70). Fakat COVİD 19 seyrinde ciddi hastalarda antikoagülan tedaviye rağmen tromboembolik olaylar %19-%22 gibi yüksek

oranlarda görülebilmektedir (6). Koagülasyon bozuklukları ve trombotik komplikasyonların kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

2.2.3.2.7. Endokrinolojik bulgular

COVİD-19 hastalarında altta yatan endokrinolojik hastalıkların varlığından bağımsız olarak bir takım hormonal bozukluklar görülebilmektedir. Hiperglisemik kontrolün bozulması, öglisemik ketozis veya klasik diyabetik ketozis gibi glukoz metabolizmasında bozukluklar ortaya çıkabilir. Hastalık seyrinde altta yatan diyabet olmaksızın da ketozis gelişebilmektedir (71). Diyabet ve obezitesi olan hastaların yoğun bakım ünitelerinde yatış oranının daha yüksek olduğu ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (6).

Glisemik kontrol bozukluğunun dışında kortizol metabolizmasında da bir takım bozukluklar gerçekleşebilir. SARS CoV-2 ACTH'a bağlanan antikorları taklit eden bir takım aminoasitlerin sentezlenmesine sebep olarak göreceli olarak kortizol eksikliğine yol açabilir. Ayrıca ACE-2 reseptör ekspresyonu ile ilişkili olarak; adrenal bezde nekroz, geri dönüşümlü hipofizit veya direkt hipotalamik hasar ile hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın bozulmasına neden olur ve kortizolün dinamiğini etkileyebilir. COVİD-19 hastalarında serum kortizol ve ACTH düzeyleri ile ilgili prospektif çalışmalar yürütülmektedir (72).

2.2.3.2.8.Renal Tutulum

Şiddetli COVİD-19 hastalarında böbrek disfonksiyonu sıklıkla görülmektedir. En sık klinik ortaya çıkış şekilleri; sırasıyla proteinüri, hematüri, akut böbrek hasarı (ABH), elektrolit bozuklukları (hiperkalemi,hiponatremi vb.), metabolik asidoz şeklindedir.

2.2.3.2.8.1 Patogenez

Tübüler epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve podositlerde eksprese edilen ACE-2 böbrekleri de SARS-CoV-2 virüsü için bir hedef haline getirebilmektedir. COVİD-19 nedeniyle hayatını kaybetmiş hastalarda yapılan post-mortem incelemelerde böbrekte, ışık mikroskop, elektron mikroskop ve immunohistokimyasal incelemeler ile bir takım değişiklikler olduğu gösterilmiştir (3).

- Proksimal tübüler epitelinin direkt viral enfeksiyonu ile ilişkili olabilecek sitoplazmik vakuollerin bulunduğu diffüz proksimal tübül hasarı
- Elektron mikroskobik incelemelerde; renal proksimal tübül epiteli ve podositlerde virüs partikülleri
- İndirekt floresan incelemede tübül epitelinde SARS CoV-2 nükleoprotein ekspresyonu gibi bulgular SARS-CoV-2'nin direkt renal invazyon yaptığını göstermektedir (3).

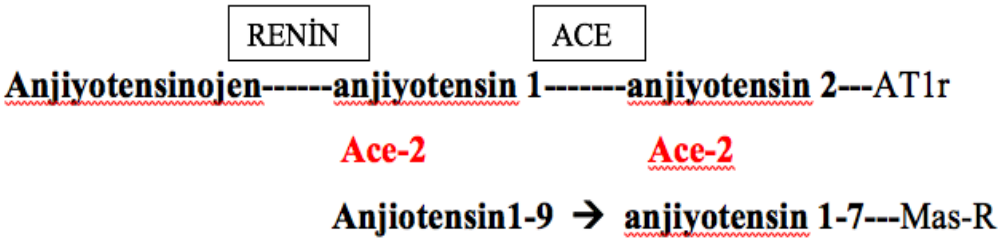
Diğer sık görülen morfolojik bulgular; glomerül ve peritübüler kapillerlerde trombosit olmaksızın diffüz eritrositlerin agregasyonu ve obstrüksiyon, fibrin trombüsleri ve fibrinoid nekroz şeklindedir. Bazı hastalarda da koagülasyon aktivasyonu ile ilgili olarak glomerüler iskemi ve endotelyal hücre hasarı, ek olarak rabdomiyoliz ilişkili myoglobin ve hücre debrisleri gözlenmiştir (3, 73).

Böbreklerde ACE-2 proksimal tübüllerde ve podositlerde ekprese edilir. Böbreklerdeki ACE-2'nin akciğer dokusundan yaklaşık 100 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (3).

Anjiyotensinojen, renin ile anjiyotensin 1'e; anjiyotensin 1 ise ACE ile anjiyotensin 2'ye dönüştürülür. Anjiyotensin 2 reseptörü AT1r'dir ve RAAS

aktivasyonundan sorumludur. RAAS aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon, fibrozis ve inflamasyonda artış meydana gelir. ACE-2 ise; anjiyotensin 1'i anjiyotensin 1-9'a anjiyotensin 2'yi Mas-R'ye bağlanan vazodilatasyon ve antiinflamatuar etkileri olan anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür (3). (Şekil 4)

Şekil 4. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)



ACE-2'nin 2 formu bulunmaktadır: Dolaşan ACE-2 ve membrana bağlı ACE-2.

SARS-CoV-2 membrandaki ACE-2'ye bağlanarak hücreden içeri girer ve membrandaki ACE-2'yi azaltır. ACE-2'nin azalması ile RAAS aktivasyonundan sorumlu anjiotensin 2 birikimi olur. Sonuç olarak vazokonstrüksiyon, fibrozis ve inflamasyonda artış meydana gelir (3).

İnflamatuar sitokinler de intrarenal inflamasyon ve vasküler geçirgenlik artışı ile COVİD-19 hastalarında epitelyal ve tübüler disfonksiyonu indükleyerek ABH gelişimine katkıda bulunur(3, 74). Glomerüler hasar ise viral antijenlerin immunkompleksleri veya virüs ile indüklenen bir takım immünolojik mekanizmalar aracılığı ile oluşmaktadır.

Plazma proteinlerinin sadece küçük bir kısmı böbrek glomerüllerinden filtrelenir ve bunların çoğu proksimal tübülden etkili bir şekilde geri emilir, böylece

temelde normal idrarda protein saptanmaz. Glomerüler filtrasyon bariyerinin fonksiyonu 3 temel bileşeninin yeterli görev yapmasına bağlıdır; endotel hücreleri, glomerüler bazal membran ve podositler (75). Spesifik ACE-2 ekspresyonu ve ortaya çıkan anjiotensin 1-7'nin fazlalığı nedeniyle özellikle podositler RAAS homestazına en duyarlı bölgedir (76). SARS-COV-2'nin podositlere olan tropizmi yakın zamanda tespit edilmiştir. Proteinürinin; kısmen direkt podositlerin enfekte olması ve potansiyel RAAS değişikliklerinin gerçekleşmesi sonucu glomerüler filtrasyon bariyerinin etkilenmesi ve plazma proteinlerinin artmış filtrasyonunun gerçekleşmesi ile ortaya çıktığı söylenebilir (77). Ayrıca tübüler hasar durumunda da hafif derecede idrarda protein atılımı gerçekleşebilir (77).

COVİD-19 seyrinde görülen böbrek hasarının en önemli nedenleri; virüsün böbreklerde yüksek miktarda ekprese edilen ACE-2 aracılığı ile hücreye girerek direkt viral hasara yol açması, RAAS'da bozulma, proinflamatuar sitokinler ve mikrovasküler tromboz olarak özetlenebilir (3). ABH gelişiminde diğer muhtemel etyolojik mekanizmalar; ARDS, rabdomiyoliz, volüm açığı, interstisyel nefrit gibi durumlardır (6).

ABH'nın şiddeti; ileri yaş, yüksek beden kitle indeksi, diyabet, kalp yetmezliği öyküsü ve yüksek SOFA skoru ile ilişkili bulunmuştur (74).

2.2.3.2.8.2 Klinik

2.2.3.2.8.2.1 Proteinüri-hematüri

COVİD-19 seyrinde en sık rastlanan böbrek disfonksiyonu hafif-orta derecede proteinüridir (78). Proteinüri COVİD-19 vakalarının %7-%63'ü arasında, hematüri ise %26'sında saptanmıştır (3, 72, 79). COVİD-19 pnömonisi tanılı 333 hasta ile yapılan bir çalışmada tanı anında hastaların %75.4'ünde renal

komplikasyon (ABH, proteinüri, hematüri) saptanmış. Yaklaşık 3 haftalık izlemde proteinüri ve hematürinin büyük çoğunlukla düzeldiği görülmüştür. Fakat proteinüri ve hematürininde ABH'da olduğu gibi hospitalize hastalarda mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3, 7).

SARS-CoV-2 ile benzer şekilde; SARS-CoV enfeksiyonlarında yürütülen çalışmalarda idrar filtrasyonu, reabsorbsiyon ve atılımda görev alan podositlerin hasarının ağır proteinüri ile sonuçlandığı ve proteinürinin SARS-CoV ile ilişkili ABH gelişiminde tipik bulgu olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (80).

2.2.3.2.8.2.2 Akut böbrek hasarı (ABH)

ABH, COVİD-19'un sık görülen bir komplikasyonu olup mortaliteyi arttıran bir faktördür. Hospitalize hastalarda ABH insidansı %0.5-%37 arasında değişmektedir (4-6). Kritik hastalarda %78-%90 gibi çok yüksek oranlara ulaşabilen ABH oranları bildirilmiştir.

Bir diğer önemli nokta ise ABH'nın başlangıç zamanıdır ve hastaneye yatışta görülebilmekle birlikte ortalama gelişme zamanı yatıştan itibaren 5-9. günler arasında olmaktadır (3). ABH sıklıkla kritik hastalarda (ARDS, invaziv mekanik ventilasyon gereği vb.), ileri yaş grubunda, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditesi olanlarda gelişmektedir (81, 82).

ABH gelişiminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Ek olarak, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ve renal transplant alıcılarında normal popülasyona göre COVİD-19'un mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

Renal bozuklukların erken saptanması ile uygun hemodinamik destek ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak COVİD-19 prognozu üzerinde pozitif katkı sağlayabilir.

2.2.3.2.8.2.3 Artmış Kaliürez

RAAS aktivasyonu yoğun bakım yatışı gerektiren şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olup idrarla artmış potasyum atılımı ve hipokalemi ile seyretmektedir (83).

2.2.3.2.8.3 Tanısal yaklaşım

2.2.3.2.8.3.1.Proteinüri

Proteinüri idrarda artmış protein atılımının genel terminolojisidir ve progresif böbrek hasarını gösteren markerlardan birisidir. Patolojik proteinüri iki ana mekanizma sonucu meydana gelir. Bunlar; glomerüler bariyerdeki artmış geçirgenlik veya proksimal tübülden geri emilimde bozulma nedeni ile gerçekleşir (84).

Glomerüler proteinüri: Albumin gibi makromoleküllerin filtrasyonunda artış ile idrarda albümin saptanması ile karakterizedir. Diyabet ve diğer glomerüler patolojilerde görülebilir. Ek olarak ağır egzersiz ile indüklenen veya ortostotik proteinüri gibi geçici proteinürilerde bu kategoriye girmektedir (85).

Tübüler proteinüri: Albumin dışı proteinüriler; özellikle albüminden daha az molekül ağırlığı olanlar, tübüler hasar durumlarında filtrelenmiş proteinlerin geri emilimi esnasında bozukluk nedeni ile gerçekleşebilir ve sıklıkla tübüler patolojileri yansıtır (85).

Sağlıklı bir kişide idrarda günlük 30 mg'dan az miktarda albümin atılımı normal kabul edilmektedir. 24 saatlik idrarda 30-300 mg albümin saptanması

mikroalbüminüri olarak tanımlanmıştır ve erken dönem glomerüler böbrek hasarını gösterir (85). >300 mg/gün albüminüri şiddetli glomerüler hasarı göstermektedir ve makroalbüminüri olarak adlandırılmaktadır (86).

Proteinüri ise; 24 saatlik idrarda 150 mg'ın üzerinde protein varlığı olarak tanımlanmıştır(86). Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) sınıflamasına göre proteinüri ve albuminüri sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir (86).

Tablo 1. Albuminüri ve proteinüri sınıflandırması

	Kategoriler		
	A1(Normal veya hafif)	A2 (Ilımlı)	A3(Şiddetli)
Albumin atılım oranı	<30	30-300	>300
Protein atılım oranı	<150	150-500	>500
Albumin/Kreatinin oranı			
mg/mmol	<3	3-30	>30
mg/g	<30	30-300	>300
Protein/kreatinin oranı			
mg/mmol	<15	15-50	>50
mg/g	<150	150-500	>500
Dipstik test	negatif	+	+ veya daha fazla

Proteinüri geçici veya persistan olabilir. Geçici proteinüri nedenleri; üriner sistem enfeksiyonları, ateş yüksekliği, ağır egzersiz, gebelik; persistan proteinüri nedenleri ise tübüler veya glomerüler primer böbrek patolojileri, hipertansiyon, diyabet, bağ doku hastalıkları, vaskülit, amiloidoz, myelom ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlardır (87).

Proteinüriyi ölçen idrar dipstick testi idrardaki bütün proteinleri saptar, albüminin kantitatif ölçümleri için yeterince duyarlı değildir (85). Hem albümin hem de toplam proteinin idrardaki konsantrasyonlarının kantitatif olarak ölçülmesi (iki

farklı test veya serum protein elektroforezi ile) proteinürinin tipinin belirlenmesinde önemlidir (88).

İdrar dipstick testinde mikroalbüminüri saptanamaz ancak albüminüri >300 mg/gün olduğunda (makroalbuminüri, aşikar albuminüri veya dipstick pozitif albüminüri) standart dipstick testi pozitifleşir (89). Ayrıca dipstick testi konsantre idrarda veya alkali (ph>8) idrarda, ateşli ve oligürik hastalarda yanlış pozitif sonuç verebilir (3, 90).

Geçici proteinüriyi dışlamak için özellikle dipstick test pozitifliklerinde testin 3 ay içinde, postural proteinüriyi dışlamak amacıyla sabah ilk idrar ile konfirme edilmelidir. Proteinüri persiste ediyor ise kantitatif testler ile değerlendirme önerilmektedir (90).

Proteinüriyi saptamada en güvenilir testler 24 saatlik idrar toplanması ile yapılan kantitatif ölçümlerdir fakat bu testler hasta için çok zahmetlidir. Bu nedenle spot idrarda albümin/kreatinin veya proteinin/kreatinin oranı ile elde edilen sonuçlar da bu testlere alternatif olarak kullanılabilmektedir (90). 24 saat boyunca idrarda kreatinin atılımı oldukça stabildir ve albumin/kreatinin veya protein/kreatinin oranları ölçümü idrar konsantrasyonlarındaki değişikliklerin düzeltilmesine izin verir. Ayrıca bu oranlamalar kullanıldığında kişiler arasındaki değişkenlerin albümin ve protein konsantrasyonu hesaplamalarına göre azaltıldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (86).

2.2.3.2.8.3.2. Kreatinin

Kreatinin kastaki kreatinin fosfatın parçalanma ürünüdür ve genellikle kas kitlesine bağlı olarak sabit bir şekilde üretilir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılır. Kas kitlesi dışında diyet, aktivite, yaş,

cinsiyet gibi birçok faktörden etkilenebilir. Anemi, lösemi, hipertiroidi gibi durumlarda artış gösterebilirken; glomerülonefrit, konjestif kalp yetmezliği, akut tübüler nekroz, şok, dehidratasyon durumlarında seviyesinde azalmalar gözlenebilir (91).

Glomerüler filtrasyon hızı'nı (GFR) hesaplamak için çeşitli eşitlikler oluşturulmuştur. Pratikte kullanılan en yaygın yöntemler kreatinin klerensi hesaplamaları ve serum kreatinine dayanarak Cockcroft-Gault formülü, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemi ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemleri ile yapılan tahminlerdir.

Erkeklerde normal kreatinin klerensi aralığı 110-150 ml/dakika, kadınlarda ise 110-130 ml/dakikadır (91). Kompansatuar hiperfiltrasyon ile böbrekler aktif nefron kaybını telafi eder ve kreatininde ölçülebilir bir artış olması için aktif nefronların <%50'den fazlasının hasar görmesi gerekmektedir (92). Bu nedenle kreatinin ölçümleri hafif şiddetli hasarlanmalara duyarlı değildir.

Serum kreatinini ve idrar çıkışına göre KDİGO'nun ABH kriterleri tablo 2'de belirtilmiştir (93).

Tablo 2. ABH evrelemesi

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazale göre 1.5-1.9 kat artış veya 0.3 mg/dl artış	<0.5 ml/kg/saat (6-12 saat içinde)
2	Bazale göre 2.0-2.9 kat artış	<0.5 ml/kg/saat(>12 saat)
3	Bazale göre 3.0 kat artış veya Serum kreatinin >4 mg/dl olması veya Renal replasman tedavisine başlanması	<0.3 ml/kg/saat (>24 saat) veya Anüri (>12 saat)

2.2.3.2.8.3.3. Sistatin C

Sistatin C vücutta tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen bir sistein proteaz inhibitörüdür (94). Düşük molekül ağırlığına (13kDa) sahip olduğu için glomerüllerden kolaylıkla filtre edilir. Kreatininden farklı olarak tübüller tarafından salgılanmaz, proksimal tübüllerden geri emilir ve metabolize edilir bu nedenle üriner konsantrasyonları düşüktür (94). GFR hesaplamalarında kreatinine potansiyel bir alternatif olduğu kabul edilmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi ve diyetten daha az etkilendiği için kreatinine göre daha doğru bir GFR hesabı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte sistatin C'nin kreatinin ile birlikte kullanıldığında en doğru sonuçların alınabileceği de bildirilmiştir (95). Sigara içme, CRP düzeyi ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı ile sistatin C seviyeleri de değişkenlik göstebilir (96).

Sistatin C'nin özellikle erken dönem böbrek fonksiyon değişikliklerine kreatinine göre daha duyarlı olduğu ve serum kreatininden daha erken yükseldiği gösterilmiştir (97, 98).

2.2.3.2.8.3.4. Üre

Üre karaciğer tarafından üretilir ve protein ve aminoasit katabolizmasının azotlu son ürünüdür. Böbreklerde kandan glomerüller tarafından süzülür ve kısmen su ile birlikte geri emilimi gerçekleşir (99). Akut böbrek yetmezliği ve kan üre nitrojen (BUN)/ kreatinin oranının arttığı prerenal böbrek yetmezliği durumlarının ayırıcı tanısında faydalıdır (100).

Üre üretim hızı sabit değildir, yüksek proteinli bir diyetle, kanama, travma veya glukokortikoid tedavisine bağlı olarak artan doku yıkımı ile plazma seviyeleri artar. Düşük proteinli diyet ve karaciğer hastalığı(üre sentezinin azalmasına bağlı)

gibi durumlarda GFR ve kreatinin düzeyleri değişmeksizin üre seviyeleri azalma gösterir (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma tasarımı

Çalışma tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışma olarak 24 Mart 2020 ile 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında COVİD-19 tanısı ile hastanede takip edilen hastalarda yürütülmüştür. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.06.2020 tarihinde onaylanmıştır (08.06.2020 Karar No:360).

3.2.Çalışma Populasyonu

Çalışmaya en az bir orofarengeal ve nazofarengeal örnekte SARS CoV-2 PCR pozitifliği veya serum örneğinde SARS CoV-2 için antikor pozitifliği (Anti-SARS CoV-2 ELISA IgG, Euroimmun, Germany) saptanan ≥ 18 yaş hastalar dahil edilmiştir. Tekrarlayan hastane yatışları olan hastalarda sadece ilk yatış değerlendirilmeye alınmıştır. On sekiz yaşından küçük, son dönem böbrek yetmezliği ve renal transplant öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği KDIGO kriterlerine G4-G5 kategorileri olarak tanımlanmıştır (86).

3.3.Verilerin toplanması

Hastaların elektronik sağlık kayıtları yukarıda belirtilen dahil edilme ve dışlama kriterleri açısından taranmış, son dönem böbrek yetmezliği için ICD: N.18 anahtar kodu, renal transplantasyon için ise ICD: Z.94.9 anahtar kodu kullanılmıştır.

Elektronik kayıtların değerlendirilmesi çalışma ekibinde yer alan enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından gerçekleştirilmiş, elde edilen veriler analiz öncesinde nefroloji uzmanı tarafından kontrol edilmiştir.

3.4.Tanımlamalar

ABH tanımlanmasında KDIGO kriterleri kullanılmıştır (93). Başlangıç serum kreatinin değeri için hastane yatış öncesindeki 8 gün ile 365 gün arasındaki en yüksek kreatinin değeri alınmıştır. Hastane yatış öncesinde serum kreatinin kayıtlarına ulaşılamayan hastalarda yatış anındaki ilk serum kreatinin değeri başlangıç değer olarak alınmış ve yatış süresince saptanan en yüksek kreatinin değeri ile karşılaştırılarak ABH değerlendirilmesi yapılmıştır. ABH tanımlanmasında idrar çıkış kriterleri kullanılmamıştır.

Çalışmada serum kreatinin örnekleri ile birlikte 24 saat içerisinde alınmış idrar örneğinden çalışılan tam idrar analizi, spot idrarda albümin, protein ve kreatinin değerleri ile serum sistatin C değerleri kayıt altına alınmıştır. Proteinüri değerlendirilmesi idrar dipstick, spot idrarda protein/kreatinin ve albümin/ kreatinin oranları ile yapılmıştır. Albuminüri ve proteinürinin tanımlanması ve sınıflandırılmasında KDIGO kriterleri kullanılmıştır (102).

Çalışmada ek olarak ilk idrar ve serum örneklerinden 14-28 gün sonra alınan serum kreatinin, BUN, sistatin C ve idrar analiz sonuçları (dipstick, albümin, protein, albümin/kreatinin, protein/kretainin) için elektronik sağlık kayıt sistemleri taranmış ve ulaşılan veriler kayıt altına alınmıştır. Başlangıç albümin/kreatinin ve protein/kreatinin değerleri geçici proteinürinin ekarte edilebilmesi amacıyla en az 14 gün arayla alınmış olan 2. idrar örneği sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Geçici

proteinüri başlangıçta proteinüri saptanan hastalarda en az 14 gün arayla alınan 2. idrar örneğinde proteinürinin saptanmaması olarak tanımlamıştır.

Çalışma kapsamında COVİD-19 tanısı konulan hastalar, hastalık şiddeti ve ABH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, hafif, orta ve ağır hastalık olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde DSÖ kriterleri kullanılmıştır (103).

3.5. Sonuç

Çalışmadaki primer sonuç ABH gelişimidir. COVİD-19 hastalarında gelişen proteinürinin tespit edilmesi, ciddiyetinin saptanması ve persistan proteinüri sıklığının belirlenmesi sekonder sonuçlar olarak belirlenmiştir.

3.6. Çalışma protokolü

Çalışma süresi boyunca, tüm uygun katılımcılar ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların başlangıç demografik-klinik özellikleri, komorbiditeleri, kullanmakta oldukları medikal tedavileri, rutin laboratuvar sonuçları ve radyolojik bulguları çalışma formuna kaydedilmiştir. Başlangıç verilerine ek olarak COVİD-19'a yönelik kullanılan antiviral ve anti-inflamatuvar tedaviler, hastane yatış süresi, yoğun bakım destek gereksinimi ve 28. gün mortalite gelişimi kayıt altına alınmıştır.

3.7. İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS-20 paket programı (IBM Corp., Armonk, N.Y. USA) ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama ±SD veya ortanca ile çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenler normal dağılım gösterip göstermemesine göre Student-t test veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kreatinin, BUN, Sistatin C, albümin/kreatinin ve protein/kreatinin oranlarının başlangıç ve 14-28 günler arasındaki karşılaştırmaları normal dağılım gösteren değişkenler için bağımlı gruplar Student-t test, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bazı biyomarkerların COVİD-19 ilişkili akut renal hasar gelişimini öngörmedeki faydasının değerlendirilmesi için, hastane yatışında ABH'sı olan hastalar dışlanarak receiver-operating characteristic (ROC) eğrisi oluşturulmuş ve eğri altında kalan alanlar (EAA) hesaplanmıştır. P değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma için 444 hasta değerlendirilmiştir. Yedi hasta son dönem kronik renal yetmezliği olması, 89 hasta ise elektronik sağlık kayıtlarında son 1 yıl içerisinde en az 2 kreatinin değeri olmaması nedeniyle dışlanmış, analizlere 348 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 17 (%4.9)'sinde akut böbrek hasarı gelişimi saptanmıştır. Bunların 12'sinde (%3.45) 1. evre, 3'ünde (%0.86) 2. evre ve 2' sinde (%0.57) 3. evre akut böbrek hasar gelişmiştir. Hafif, orta ve ağır COVİD-19 olgularında ABH sıklığı sırasıyla; %1.3, %9.0 ve %76.9'dur. Akut böbrek hasarının semptomların başlamasından sonra ortalama 7 ± 10.2 günde geliştiği saptanmıştır. Hastaların 7'sinde (%41.2) hastane yatışında ABH saptanmıştır. Yatışta ABH saptanmayan grupta ise ortalama 9.2 ± 9.1 günde ABH geliştiği saptanmıştır. Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar renal hasar gelişimi için zemin hazırlayıcı faktörlerin saptanması amacıyla karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. COVİD-19 hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	**ABH var (n=17)**	**ABH yok (n=331)**	**P değeri**
Yaş, median (IQR %25-75)	72 (66-76.5)	37 (29-45)	<0.001
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	12 (70.6)	146 (44.1)	0.032
Komorbit durumlar, n (%)			
Kronik hipertansiyon	13 (76.5)	21 (6.3)	<0.001
Diabetes mellitus	5 (29.4)	17 (5.1)	<0.001
Malignite	2 (11.8)	6 (1.8)	0.053
Kronik kalp hastalığı	7 (41.7)	9 (2.7)	<0.001
Kronik akciğer hastalığı	3 (17.6)	17 (5.1)	0.6
En az bir komorbiditesi olan hastalar, n(%)	12 (70.6)	47 (14.2)	<0.001
En az 2 komorbiditesi olan hastalar, n(%)	11 (64.7)	15 (4.5)	<0.001
Kullanılan ilaç tedavileri, n (%)			
ACE inhibitörü veya ARB	9 (52.9)	14 (4.2)	<0.001
Diğer antihipertansifler	4 (23.5)	5 (1.5)	<0.001
Statinler	3 (17.6)	9 (2.7)	0.016
İmmunsupresif ajanlar	1 (5.9)	8 (2.4)	0.3
NSAID	1 (5.9)	0	N/A
Aktif içici, n (%)	5 (29.4)	78 (23.6)	0.51
Başvuru esnasındaki semptomlar n (%)			
Ateş>38^0C	9 (52.9)	39 (11.8)	<0.001
Öksürük	6 (35.3)	51 (15.4)	0.031
Dispne	11 (64.7)	32 (9.7)	<0.001
Balgam	5 (29.4)	4 (1.2)	<0.001
Baş ağrısı	1 (5.9)	19 (5.7)	1.0
Boğaz ağrısı	1 (5.9)	31 (9.4)	0.524
Miyalji ve artralji	3 (17.6)	31 (9.4)	0.3
İshal	3 (17.6)	10 (3.0)	0.020
Hastalık şiddeti			
Hafif COVİD-19	4 (23.5)	298 (90)	<0.001
Orta COVİD-19	3 (17.6)	30 (9.1)	
Şiddetli COVİD-19	10 (58.8)	3 (0.9)	
Tedavi, n(%)			
Tedavi yok	1(5.9)	17(5.1)	<0.001
Favipiravir	3(17.6)	1(0.3)	
HQ	6(35.3)	307(92.7)	
HQ+favipiravir	7 (41.2)	6 (1.8)	
Tociluzumab,n (%)	5 (29.4)	0	N/A
Sonuç, n (%)			
Hastanede yatış süresi(gün) median (IQR 25-75)	9(4-18.5)	2(1-4)	0.01
YBÜ	9(52.9)	3(0.9)	<0.001
Mortalite	5(29.4)	0	N/A

Kısaltmalar: **ABH**, Akut böbrek hasarı; **IQR**, Çeyrekler arası aralık; **ACE**, Anjiotensin dönüştürücü enzim; **ARB**, Angiotensin reseptor blokeri; **NSAID**, Non-steroid anti-inflamatuar ilaç; **HQ**, Hidroksiklorakin; **YBÜ**, Yoğun bakım ünitesi

Akut böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen gruplar hastane başvurusundaki laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. COVİD-19 hastalarının laboratuar bulguları, Median (IQR 25-75)

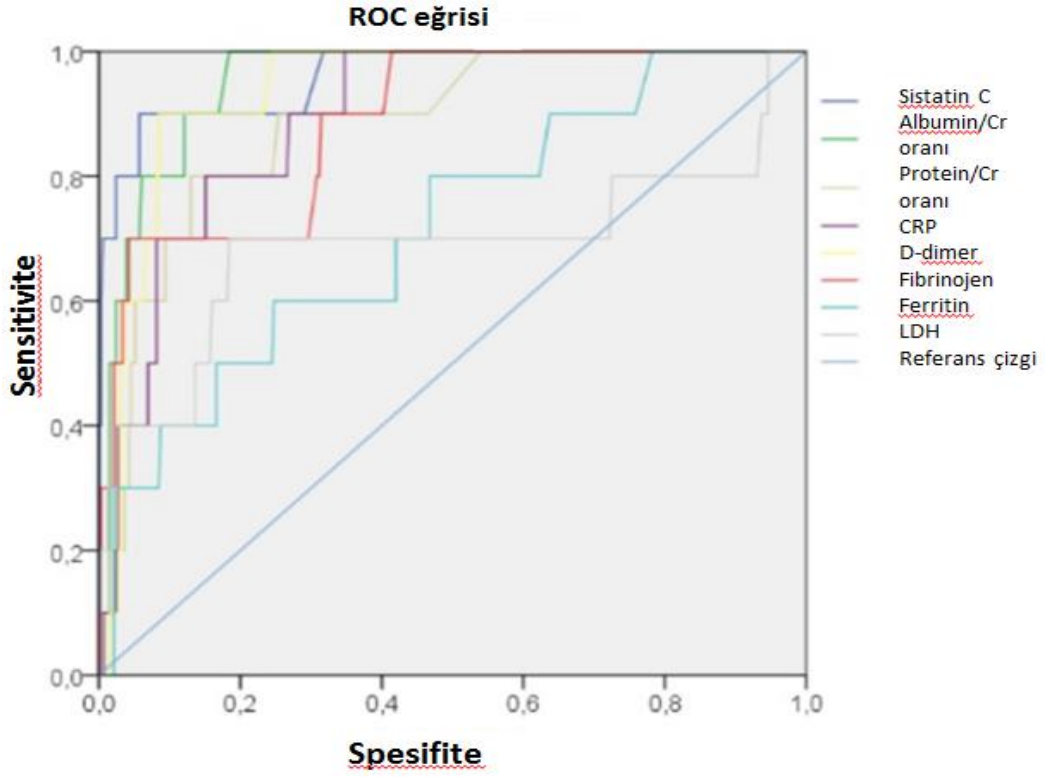
Değişkenler	**ABH (n=17)**	**ABH yok (n=331)**	**P değeri**
Beyaz küre, mm^3	6.1(5.1-8.1)	7.1(5.8-8.7)	0.1
Nötrofil, mm^3	4.3(3.3-5.8)	4.3(3.2-5.6)	0.7
Lenfosit, mm^3	0.9(0.6-1.3)	1.95(1.46-2.47)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	11.7(11-13.1)	13.9(12.9-15.0)	<0.001
Trombosit, x $10^3/mm^3$	209(156-256)	247(210-287)	0.03
ALT, U/L	23(14.5-31.5)	20(14-29)	0.503
AST, U/L	33(21.5-46)	22(18-27)	0.003
Sodyum, mmol/L	135(132.5-136.5)	139(138-140)	<0.001
Potasyum, mmol/L	4.06(3.7-4.4)	4.1(3.9-4.3)	0.6
Klor, mmol/L	101(99-103)	105(103-106)	<0.001
D-dimer > 0.5 µg/mL, n(%)	14(82.4)	44(13.3)	<0.01
Fibrinojen, mg/dL	554(337-735)	293(249-342)	<0.001
Ferritin, ng/mL	180(41-680)	34(14.2-99)	<0.001
LDH, U/L	407(219-629)	201(174-236)	<0.001
CK, U/L	146(73-293	96(69-138)	0.093
CRP, mg/dL	67 (20.2-106.7)	2.96 (1.74-5.70)	<0.001
Serum kreatinin,mg/dL	1.2(1.08-1.81)	0.74(0.62-0.86)	<0.001
GFR, ml/min/1.73 m2	51(37-77)	90(90-90)	<0.001
Sistatin C, mg/L	1.64(1.17-2.07)	0.78(0.72-0.87)	<0.001
Proteinüri, n(%)			
Negatif	6(35.3)	315(95.2)	<0.001
1 +	6(35.3)	7(2.1)	
2-3 +	5(29.4)	9(2.7)	
Albumin/kreatinin oranı (mg/g), n(%)			
<30	4(23.5)	291(87.9)	<0.001
30-300	8(47.1)	35(10.6)	
>300	5(29.4)	5(1.5)	
Protein/kreatinin oranı (mg/g)			
<150	3(17.6)	275(83.1)	<0.001
150-500	7(41.2)	41(12.4)	
>500	7(41.2)	15(4.5)	
Hematüri	11(64.7)	143(43.2)	0.08

Kısaltmalar: **ABH**, Akut böbrek hasarı; **IQR**, Çeyrekler arası aralık; **ALT,** Alanine aminotransferaz; **AST,** Aspartat aminotransferaz, **LDH**, Laktat dehidrogenaz; **CK**, Kreatin kinaz; **CRP**, C-reaktif protein, **GFR**, Glomerüler filtrasyon hızı

Akut böbrek hasarı gelişiminin öngörülmesinde hastane yatışında değerlendirilen bazı parametrelerin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla ROC eğrisi oluşturulmuş ve eğri altında kalan hesaplanmıştır. Sistatin C, albümin/kreatinin

oranı, protein/kreatinin oranı, CRP, D-Dimer, fibrinojen, ferritin ve LDH'nın eğri altında kalan alan değerleri sırasıyla; 0.96 (0.90-1.0), 0.95 (0.91-0.98), 0.88 (0.72-0.95), 0.89 (0.82-0.96), 0.94 (0.89-0.98), 0.88 (0.79-0.98), 0.72 (0.55-0.88) ve 0.68 (0.45-0.92) şeklinde bulunmuştur. (Şekil 5). Belirlenen sınır değerler için sensitivite , spesifite , pozitif likelihood(olasılık) oranı(POO), negatif olasılık oranı(NOO) ve doğruluk yüzdesi hesaplanmıştır (Tablo 5).

Şekil 5. Akut böbrek yetmezliği olan ve olmayan COVİD-19 hastalarını karşılaştırmak için ROC analizi



Tablo 5. COVİD-19 hastalarında akut renal hasarı tahmin etmek için; sistatin C, albumin kreatinin oranı, protein kreatinin oranı, CRP, D-dimer, fibrinojen, ferritin ve LDH değerleri*

	EAA *95%CI*	**Sınır değeri**	**Sensitivite** *(%) 95%CI*	**Spesifite** *95%CI*	**POO** *95%CI*	**NOO** *95%CI*	**Doğruluk** *95%CI*
Sistatin C	**0.96** (0.90-1.0)	**1.00**	**90.0** (55.5-99.75)	**88.5** (84.6-91.7)	**7.84** (5.45-11.2)	**0.11** (0.02-0.71)	**88.56** (84.7-91.7)
Albumin/ Cr oranı	**0.95** (0.91-0.98)	**30**	**90.0** (55.5-99.7)	**87.9** (83.9-91.2)	**7.45** (5.22-10.6)	**0.11** (0.02-0.71)	**87.9** (84.0-91.2)
Protein / Cr oranı	**0.88** (0.72-0.95)	**150**	**80.0** (44.3-97.4)	**83.0** (78.6-86.9)	**4.73** (3.2-6.9)	**0.24** (0.07-0.83)	**82.9** (78.5-86.8)
CRP	**0.89** (0.82-0.96)	**5**	**90.0** (55.5- 99.7)	**69.7** (64.5- 74.6)	**2.98** (2.29-3.88)	**0.14** (0.02-0.90)	**70.3** (65.1-75.1)
D-dimer	**0.94** (0.89-0.98)	**0.5**	**90.0** (55.5-99.75)	**86.7** (82.6-90.2)	**6.77** (4.8-9.55)	**0.12** (0.02-0.77)	**86.8** (82.7-90.2)
Fibrinojen	**0.88** (0.79-0.98)	**328**	**90.0** (55.5-97.5)	**67.9** (62.5-72.9)	**2.81** (2.17-3.64)	**0.15** (0.02-0.96)	**68.6** (63.4-73.5)
Ferritin	**0.72** (0.55-0.88)	**36.5**	**80** (44.3- 97.5)	**53.1** (47.6-58.6)	**1.71** (1.23-2.38)	**0.38** (0.11-1.32)	**53.9** (48.5-59.3)
LDH	**0.68** (0.45-0.92)	**260**	**70.0** (34.7- 93.3)	**81.2** (76.6-85.3)	**3.74** (2.35-5.95)	**0.37** (0.14-0.95)	**76.3** (76.3-85.0)

*** Hastane başvurusunda ABH olmayan 10 hasta dahil edildi.**
EAA, Eğri altındaki alan; **POO**, Positif olasılık oranı; **NOO**, Negatif olasılık oranı; **CRP,** C-reaktif protein; **Cr**; kreatinin; **LDH**, Laktat dehidrogenaz

Hastane başvurusunda hastaların 27'sinde (%7.8) idrar dipstick testi ile proteinüri saptanmıştır. Bunların 14 (%4.0)'ünde ++ ve üzerinde proteinüri tespit edilmiştir. Spot idrarda analizlerinde hastaların 70'inde (%20.1) proteinüri (> 150 mg/g), 51'inde (%14.7) albuminüri saptanmıştır. Proteinüri'nin %68.6 'sı hafif-orta proteinüridir. On hastada (%2.87) ise 300 mg/g ve üzerinde albuminüri saptanmıştır.

Toplam 163 hastada hastane yatışından 14-28 gün sonra yeniden değerlendirme yapıldığı saptanmıştır. Aynı hastalarda 14-28 gün arayla yapılan değerlendirme sonucunda elde edilen veriler Cr, GFR, Sistatin C, albümin/Cr ve Protein/Cr açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 6).

Hastane başvurusunda spot idrarda proteinüri (> 150 mg/gr) saptanan 70 hastanın 52'sinde (%74.3) proteinürinin, albuminüri saptanan 51 hastanın ise 37 'sinde (%72.5) albuminürinin gerilediği saptanmıştır. Persistan proteinüri sıklığı %5.2'dir.

Tablo 6. Hastane başvurusundaki böbrek fonksiyon göstergelerinin 14-28. günler arasındaki değerler ile karşılaştırılması

	Hastane başvuru anı	14-28. günler	P değeri
Akut böbrek hasarı gelişen hastalar, n=16			
Cr, ortalama±SD [1,a]	1.3 ± 0.50	1.4 ± 1.1	0. 278
BUN, ortalama ±SD[1, a]	27.6 ± 14.6	39.9 ± 29.7	0.109
eGFR, ml/min 1.73 m2, ortalama ±SD [2,a]	56.3 ±21.0	58.8 ±22.4 [a]	0.111
Sistatin C, ortalama ±SD [1,a]	1.46 ± 0.5	1.51 ± 0.45	0.929
Albumin/kreatinin oranı (mg/gr), ortalama ±SD [1,b]	185 ± 177.9	97 ± 108.9	0.075
Protein/kreatinin oranı (mg/g), ortalama ±SD [1,b]	486.2 ± 375.5	611.0 ± 544.6	0.286
Akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalar, n=147			
Cr, ortalama ±SD [2,d]	0.74 ± 0.16	0.77 ± 0.48	0.419
BUN, ortalama ±SD [1,d]	12.7± 3.70	12.8 ± 3.40	0.605
eGFR, ml/min per 1.73 m2, ortalama ±SD [1,d]	88.7 ± 5.25	88.8 ± 4.9	0.852
Sistatin C ortalama ±SD [1,e]	0.84 ± 0.19	0.82 ± 0.21	0.284
Albumin/kreatinin oranı (mg/gr), ortalama ±SD [1,f]	39.8 ± 119.2	26.5 ± 10.1	<0.001
Protein/kreatinin oranı (mg/g), ortalama ±SD[1,f]	222.5 ± 475.5	124.2 ± 178.4	<0.001

[1] The wilcoxon testi kullanıldı
[2] Paired student's t-test kullanıldı
[a] 16 hasta dahil edildi
[b] 11 hasta dahil edildi
[c] 8 hasta dahil edildi
[d] 147 hasta dahil edildi
[e] 122 hasta dahil edildi
f 132 hasta dahil edildi
Kısaltmalar; **Cr**, Kreatinin; **GFR**, Glomerüler filtrasyon hızı; **BUN**,Kan üre nitrojeni

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda COVİD-19 hastalarında ABH gelişiminin yaygın olduğu, klinik şiddet ile paralel olarak artış gösterdiği, en yaygın saptanan böbrek fonksiyon bozukluğunun proteinüri olduğu saptanmıştır. COVİD-19 ilişkili renal hasarın hastane yatış anındaki serum sistatin C, albümin/kreatinin oranı ve D-dimer düzeyleri ile erken dönemde öngörülebileceği gösterilmiştir.

COVİD-19 ilişkili böbrek hasarı gelişimi anormal idrar analiz sonuçlarından renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik spektrumlarda gelişebilmektedir (4). Bunlar içerisinde en sık saptanan böbrek disfonksiyonu hafif-orta proteinüridir (77). COVİD-19 hastalarında 7 % ila 63 % sıklığında proteinüri saptandığı belirtilmektedir (4, 104). Cheng ve arkadaşları hastane başvurusunda idrar dipstick testi ile proteinüri sıklığını 43.9% olarak saptamışlardır (78). Bu oran bizim dipstick testi sonuçlarımıza göre oldukça yüksektir. Bu durum hasta popülasyonumuzun büyük çoğunluğunun hafif COVİD-19 vakalarından oluşmasından kaynaklanıyor olabilir. Zhou ve arkadaşları da dipstick testi ile saptanan proteinüri, hematüri ve lökositüri gibi anormalliklerin COVİD-19'un şiddetiyle korele olduğunu ve bu hastalarda hastalık şiddetini predikte edebileceğini belirtmişlerdir (105). Ancak idrar dipstick testi, idrardaki protein konsantrasyonuna bağlı olan proteinüri şiddetinin sadece yarı kantitatif bir tahminini vermekte ve protein atılım oranını yansıtmamaktadır (85). Ayrıca, dipstick testin mikroalbuminüriyi tespit edecek kadar duyarlı olmadığı gösterilmiştir (85). Dipstick yöntemi ile proteinüri değerlendirilmesinin ateşli, oligürik ve kritik COVID-19 hastalarında yanıltıcı olabileceği belirtilmektedir (3). Çalışmamızda proteinüri insidansı dipstick ile değerlendirildiğinde %7.8 olarak saptanmıştır. Ancak eş

zamanlı kantitatif yöntemler ile değerlendirildiğinde proteinüri %20.1 ve albuminüri %14.7 olarak bulunmuştur. Dipstick testinin COVİD-19 hastalarında proteinürinin doğru tanımlanmasında yetersiz olduğu görülmektedir. Saptanan proteinürinin COVİD-19 ile ilişkisinin gösterilmesi ise diğer bir sorundur. Bunun en önemli nedeni hastaların daha önceki proteinüri ve/veya albuminüri değerlendirilmesinin bilinmiyor olmasıdır (78). Özellikle proteinüriye neden olabilecek diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi komorbiditelerin varlığı proteinürinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızın güçlü yönü ise hastane yatışında saptanan proteinürinin 14-28 gün sonra yeniden değerlendirilmesidir. ABH olmayan grupta hastaların büyük çoğunluğunda proteinürinin ve albuminürinin 28 gün içinde gerilediği gösterilmiştir. Bu veri COVİD-19 ile renal disfonksiyon gelişimi arasındaki ilişkinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. *Pei* ve arkadaşlarının çalışmasında 3 haftalık izlemde proteinüri saptanan hastalarda % 67.5 oranında, ABH saptanan hastalarda ise % 45.7 oranında rezolüsyon saptanmıştır (7). Bu çalışmada proteinüri kantitatif yöntemlerle değerlendirilmemiştir. Ayrıca bizimkinden farklı olarak hastaların tamamı pnömoni ile takip edilmiştir.

ABH grubunda albüminüri ve proteinüri değerlerinde anlamlı bir azalma görülmemiştir. Ek olarak bu hastalarda 28. gün değerlendirmesinde; serum kreatinin, BUN, sistatin C ve GFR değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. ABH hastalarında tam iyileşme 3.aya kadar uzayabilmektedir ve bu nedenle sağlıklı sonuçlar almak için bu hastaların 3. ayda tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

COVİD-19 hastalarında proteinüri sıklıkla proksimal tübüler hasar sonucu gelişmektedir(106). SARS-CoV-2 virüsünün direkt sitopatik etkisi sonucu podositler ve proksimal tübüllerdeki vakuolar dejenerasyon ve nekroz gelişimi histopatolojik çalışmalarla gösterilmiştir (107-109). Bu hastalarda genellikle hafif-orta bir

proteinüri saptanmasına karşın bazı hastalarda glomerüler hasarı düşündüren ve ABH gelişimi ile ilişkili albuminüri saptandığı bildirilmiştir (3). Bu hastalarda histopatolojik olarak COVİD-19 ilişkili kollapsing glomerulopati gelişimi tanımlanmıştır (3, 110). Önceki çalışmalarda albuminürinin glomerüler kapiller geçirgenlikte akut değişiklikler, inflamasyon proksimal tübüler emilimde bozulma ve myojenik otoregülasyonda bozulma nedeni ile ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (111).

COVİD-19 hastalarında proteinürinin ve albuminürinin subklinik ABH'nın erken dönem bir bulgusu olduğu belirtilmektedir (112). Çalışmamızda hastane yatışında proteinüri ve albuminüri insidansının özellikle ABH gelişen grupta daha sık saptanması da bu veriyi desteklemektedir. Hastane yatışında ABH kriterlerini karşılamayan hastalarda özellikle albuminüri (>30 mg/g) varlığının yüksek duyarlılık ve özgüllük ile klinik ABH gelişimini öngörmede erken belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar COVİD-19 hastalarında proteinüri ve albuminürinin hastane yatışında idrar örneklerinde albümin/kreatinin ve protein / kreatinin oranları ile değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kohort çalışmalarda COVİD-19 ilişkili ABH sıklığı %3-15 aralığında değişmektedir(113). ABH sıklığını belirleyen en önemli etkenin COVİD-19'un klinik şiddeti olduğu gösterilmiştir (113). Ağır COVİD-19 olgularında ABH inisidansı belirgin olarak artmaktadır (114). Yang ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde ortalama ABH insidansı % 4.5 iken, yoğun bakım desteği gerektiren ağır olgularda insidansın % 36.4 'e kadar yükseldiği saptanmıştır (3, 4). Chan ve arkadaşları ise yoğun bakım desteği gerektiren COVİD-19 hastalarında ABH insidansını, büyük çoğunluğu evre 3 olmak üzere % 68 olarak saptamışlardır (115). Benzer şekilde, çalışmamızda ortalama ABH insidansı %4.9 saptanmış, hafif grupta

% 1.3 olan insidansın çoğunluğu yoğun bakım desteği gerektiren ağır olgularda %76.7'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir.

Hirsh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVİD-19 hastalarında ABH sıklığının ilk 48 saat ve 8.günde olmak üzere 2 pik yaptığını göstermişlerdir (5). Çalışmamızda da ABH gelişiminin ortalama 9. günde 2. piki yaptığı görülmektedir. Bu durumun COVİD-19 olgularındaki farklı ABH gelişim patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

COVİD-19 böbrek tutulumunun mekanizması multifaktöriyeldir. SARS-COV-2'nin böbreklerde ve idrarda gösterilmiş olması virüsün direkt sitopatik etki ile böbrek hasarına sebep olduğu teorisini desteklemektedir (78). Erken ABH gelişimindeki mekanizma, direkt viral hasar ile ilişkili olabilir. Şiddetli hastalık seyrinde ortaya çıkan bir takım komplikasyonlar ise dolaylı olarak ABH'ya zemin hazırlıyor olabilir. Yapılan çalışmalar ağır COVİD-19 olgularının ARDS ile sonuçlanan sitokin salınım sendromu ile karakterize olduğunu göstermektedir (116). ARDS gelişimin hastalık başlangıcından itibaren 8-12 gün aralığında geliştiği belirtilmektedir (117). Sitokin salınım sendromu ve ARDS varlığının özellikle ABH gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (5). Direkt sitokin hasarı, diğer organ tutulumları (kardiyomiyopati, alveolar hemoraji, ARDS, rabdomiyoliz vb.) ile ilişkili medüller iskemi ve sistemik etkilerin (pozitif sıvı dengesi, endotelyal hasar, rabdomiyoliz, endotoksinler vb.) ABH patogenezinde etkili olduğu önceki çalışmalarda tanımlanmıştır. Bu patogenez mekanizmaların aktivasyonu ile gelişen ABH COVİD-19 hastalarında kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir (114, 118).

Özellikle ABH gelişen yoğun bakım hastalarında mortalite riskinin belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir(115). *Pei* ve arkadaşlarının çalışmasında ABH gelişen grupta mortalite %11 iken gelişmeyen grupta %1.2 olduğu gösterilmiştir (7). Hirsh

ve arkadaşlarının çalışmasında ise ABH gelişen grupta mortalite %35, gelişmeyen grupta % 16 olarak saptanmıştır (5). Bu nedenle COVİD-19 ilişkili ABH' nın erken dönemde öngörülebilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca ABH gelişen grupta daha önce kötü prognoz ile ilişkisi bildirilmiş komorbiditeler, erkek cinsiyet, ileri yaş daha sık gözlenmiş olup ABH gelişiminin pnömoninin şiddetiyle de doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (113, 119).

Daha önce yapılan çok sayıda çalışma ile sistatin C'nin böbrek fonksiyonunun endojen bir biyomarkerı olarak renal disfonksiyon tanımlanmasında serum kreatinine üstün olduğu gösterilmiştir (120-122). Özellikle serum kreatinini ile karşılaştırıldığında hafif ve erken dönem renal fonksiyon değişikliklerine duyarlı olması nedeniyle erken dönem bir marker olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (97). Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda da sistatin C düzeylerindeki artışın serum kreatinin düzeylerinden daha erken yükseldiği gösterilmiştir (98). Çalışmamızda da sistatin C düzeyi ve COVİD-19 ilişkili ABH gelişimi arasında benzer bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hastane yatışında serum kreatinin değerleri normal olan hastalarda 1 mg / L sınır değeri ile serum sistatin C düzeyleri kullanılarak ABH gelişiminin erken dönemde %90.0 duyarlılık, %88.5 özgüllük ile predikte edilebileceği saptanmıştır. Xihang ve arkadaşlarının yaptığı yalnızca 28 hastanın dahil edildiği bir çalışmada COVİD-19'un şiddeti ile sistatin C değerinin korele olduğu belirtilmiştir (123). Fakat sistatin C'nin COVİD-19 seyrinde ABH gelişimini öngörmesi ile ilgili literatür verisi sınırlıdır.

Çalışmamızda ek olarak COVİD-19 hastalarında CRP, LDH, D-dimer, fibrinojen, ferritin gibi prognoz ile ilişkisi tanımlanmış biyomarkerların ABH'nın öngörülmesindeki yeri değerlendirilmiştir (117). Diğer markerlar ile karşılaştırıldığında D-dimer yüksekliğinin COVİD-19 ilişkili ABH'nın

öngörülmesinde kullanılabileceği saptanmıştır. Bu sonuç COVİD-19 patogenezi ile uyumlu olduğu değerlendirilmiştir (124). COVİD-19 hastalarında yapılmış otopsi çalışmalarında küçük damar trombozu ile seyreden DIC ilişkili organ enfarktları tanımlanmıştır(124). COVİD-19 ilişkili ABH patogenezinde hiperkoagülaopati ilişkili mikrotromboz ve emboliler renal enfarktlar gelişebilmektedir (107, 108). ACE-2 aşırı aktivasyonu, innate/adaptif immun yanıt, kompleman ve koagülasyon sistemi arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan endotelit ve mikrooanjiopatinin ABH şiddetini ve hastalık prognozunu etkilediği gösterilmiştir (108, 124, 125). Bu aktivasyonun göstergesi olan D-dimer yüksekliklerinin kötü prognoz ile ilişkisi daha önce tanımlanmıştır (124, 126).

Çalışmamızın pek çok kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Tip II hata düzeyi olduğundan daha yüksektir. Bu nedenle tek değişkenli analizde elde edilen ve istatistiksel anlamlılık gösteren parametreler çok değişkenli analizlerle değerlendirilmemiştir. İkinci olarak, çalışmamızın retrospektif karakteri nedeniyle dahil edilen tüm hastaların 14-28 gün değerlendirme sonuçlarına ulaşılamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda yaş, hipertansiyon, vücut kitle indeksi, sigara öyküsü, malignite varlığı, kolesterol düzeyi gibi pek çok faktörün serum sistatin C düzeylerini etkileyebildiği gösterilmiştir (120). Çalışmamızda serum sistatin C düzeyini etkileyebilecek bu faktörlerin çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle değerlendirilememesi çalışmamızın üçüncü kısıtlılığıdır. Son olarak; ikinci değerlendirme zamanı sağ kalım analizleri ve uzun vadede renal hasarın tamamen remisyon olasılığını öngörmek için yeterli değildir. Bunun için 3.ayda aynı hastaların tekrar değerlendirilmesi ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, COVİD-19 ilişkili renal disfonksiyon gelişimi oldukça yaygın olarak saptanmaktadır. En sık saptanan bulgu olan proteinürinin genellikle geçiçi karakterde olduğu gösterilmiştir. Proteinüri ve özellikle glomeruler hasar ile ilişkili olabilecek albuminüri ABH gelişen COVİD-19 hastalarında daha sıklıkla saptanmış ve ABH gelişiminin subklinik bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Serum sistatin C yüksekliğinin serum kreatinin değerlerinden daha erken yükselerek ABH'nın erken dönemde predikte edilmesinde kullanılabileceği saptanmıştır. Benzer şekilde COVİD-19 patogenezinde rol oynayan hiperkoagülopati ile ilişkili D-dimer yüksekliklerinin de ABH gelişimi ile ilişkisi tanımlanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report. 177. 2020.
2. Lai C-C, Ko W-C, Lee P-I, Jean S-S, Hsueh P-R. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020:106024.
3. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Medicine. 2020:1-10.
4. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Critical Care. 2020;24(1):1-8.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney International. 2020.
6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine. 2020;26(7):1017-32.
7. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Journal of the American Society of Nephrology. 2020;31(6):1157-65.
8. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. International journal of antimicrobial agents. 2020:105951.
9. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. Viruses. 2019;11(1):60.
10. Doç. Dr. Ebru Evren PDEU. COVİD-19 etkeni. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVİD-19. 2020:10-1.
11. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019;11(1):59.
12. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clinical microbiology reviews. 2007;20(4):660-94.
13. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology journal. 2019;16(1):1-22.
14. Chang C-k, Hou M-H, Chang C-F, Hsiao C-D, Huang T-h. The SARS coronavirus nucleocapsid protein‐forms and functions. Antiviral research. 2014;103:39-50.
15. Rocte R. American Society for Microbiology. 2019 Novel Coronavirus (2019- nCoV) Update: Uncoating the Virus. . American Society for Microbiology. 2020.
16. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clinical and experimental pediatrics. 2020;63(4):119.
17. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report 199. 2020.

18. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(SI-1):563-70.

19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-42.

20. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020;145(6).

21. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 2020;41(2):145.

22. Müdürlüğü TCSBHSG. COVİD-19; Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. 2020.

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

24. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. Feb; 2020.

25. Liu W-jW, Yuan C, Yu M-l, Li P, Yan J-b. Detection of novel coronavirus by rt-pcr in stool specimen from asymptomatic child, china. Emerging Infectious Diseases. 2020;26(7).

26. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23‑March 16, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(14):411.

27. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. Emerging infectious diseases. 2020;26(6):1341.

28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020.

29. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Journal of travel medicine. 2020.

30. He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. Journal of Medical Virology. 2020.

31. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Journal of Infection. 2020.

32. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2020.

33. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clinical immunology. 2020:108427.

34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020.

35. Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. Journal of virology. 2003;77(16):8801-11.

36. 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 vulnerable to 2019-nCoV infection. Frontiers of medicine. 2020:1-8.

37. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infectious diseases of poverty. 2020;9:1-7.

38. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin‐angiotensin‐aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020.

39. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. Jama. 2020;324(2):168-77.

40. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. Developmental Cell. 2020.

41. 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. The Lancet respiratory medicine. 2020;8(4):420-2.

42. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. Jama. 2020.

43. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, Zhong N, et al. Clinical characteristics of 2019 coronavirus pneumonia (COVID-19): an updated systematic review. MedRxiv. 2020.

44. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020.

45. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. New England Journal of Medicine. 2020;382(12):1177-9.

46. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Carducci FIC, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2020;4(9):653-61.

47. Shi Y, Wang G, Cai X-p, Deng J-w, Zheng L, Zhu H-h, et al. An overview of COVID-19. Journal of Zhejiang University Science B. 2020:1.

48. 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.

49. 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.

50. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020(ja).

51. Wang L, Wang Y, Ye D. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current. International Journal of Antimicrobial Agents. 2019.

52. 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. Radiology Research and Practice. 2020;2020.

53. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus‐infected pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.

54. Gibson PG, Qin L, Puah S. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Med J Aust. 2020.

55. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. European radiology. 2020:1-9.

56. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine. 2020.

57. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine. 2020.

58. Liao S-C, Shao S-C, Chen Y-T, Chen Y-C, Hung M-J. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Critical Care. 2020;24(1):1-5.

59. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. European Respiratory Journal. 2020.

60. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus‐infected pneumonia. Journal of medical virology. 2020;92(6):680-2.

61. 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 the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2020.

62. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(5):428-30.

63. Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extra-pulmonary complications of COVID-19: a multi-system disease? Journal of Medical Virology. 2020.

64. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 10: 15. 2020.

65. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? The Lancet Neurology. 2020;19(5):383-4.

66. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel SC, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. Radiology. 2020;296(2):119.

67. 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. Acta Dermato-Venereologica. 2020;100(6-7):1-2.

68. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet Infectious Diseases. 2020.

69. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2020;58(7):1021-8.

70. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. American journal of hematology. 2020.

71. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020.

72. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. Clinical and experimental medicine. 2020:1-14.

73. Jin M, Tong Q. Early Release-Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19.

74. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nature Reviews Nephrology. 2020:1-3.

75. Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, Garin EH. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. Pediatric nephrology. 2016;31(12):2179-89.

76. Velez JCQ, Bland AM, Arthur JM, Raymond JR, Janech MG. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2007;293(1):F398-F407.

77. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2020;318(6):F1454-F62.

78. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney international. 2020.

79. Meena P, Bhargava V, Rana DS, Bhalla AK, Gupta A. COVID-19 and the kidney: A matter of concern. Current Medicine Research and Practice. 2020.

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

81. Wen C, Yali Q, Zirui G, Shuo L, Chaoyang L, Wenjuan X, et al. Prevalence of acute kidney injury in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China. China (3/13/2020). 2020.

82. Xu S, Fu L, Fei J, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. medRxiv. 2020.

83. Li X, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). MedRxiv. 2020.

84. van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk JA, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. Pediatric nephrology. 2017;32(10):1851-9.

85. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. American Journal of Kidney Diseases. 2009;54(2):205-26.

86. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;3(1):5-14.

87. Haynes J, Haynes R. Proteinuria. Bmj. 2006;332(7536):284.

88. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(4):1534-41.

89. Decreased G. Definition and classification of CKD. Kidney International. 2013;3:19-62.

90. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. American Journal of Kidney Diseases. 1999;33(5):1004-10.

91. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. North American journal of medical sciences. 2010;2(4):170.

92. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. Advances in clinical chemistry. 68: Elsevier; 2015. p. 57-69.

93. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clinical Practice. 2012;120(4):c179-c84.

94. Pasala S, Carmody JB. How to use… serum creatinine, cystatin C and GFR. Archives of Disease in Childhood-Education and Practice. 2017;102(1):37-43.

95. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. New England Journal of Medicine. 2012;367(1):20-9.

96. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney international. 2004;65(4):1416-21.

97. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. American journal of kidney diseases. 2000;36(1):29-34.

98. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(10):3283-9.

99. Corbett JV. Laboratory tests and diagnostic procedures: Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall Health; 2000.

100. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. American Journal of Kidney Diseases. 2006;47(1):174-83.

101. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. American journal of kidney diseases. 2003;41(2):269-78.

102. Garabed Eknoyan NL, Kai-Uwe Eckardt,. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. . 2012;2(5).

103. Organization WH. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020:30.

104. Yang XH, Jin YY, Li RN, Zhang ZH, Sun RH, Chen DC. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020;24(1).

105. Zhou H, Zhang Z, Fan H, Li J, Li M, Dong Y, et al. Urinalysis, but not blood biochemistry, detects the early renal-impairment in patients with COVID-19. 2020.

106. Pan X-w, Da Xu HZ, Zhou W, Wang L-h, Cui X-g. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive care medicine. 2020:1.

107. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney international. 2020.

108. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. The Lancet Respiratory Medicine. 2020.

109. Soleimani M. Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infection: Direct Effect of Virus on Kidney Proximal Tubule Cells. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(9):3275.

110. Peleg Y, Kudose S, D' Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. Kidney international reports. 2020;5(6):940-5.

111. Parr SK, Matheny ME, Abdel-Kader K, Greevy Jr RA, Bian A, Fly J, et al. Acute kidney injury is a risk factor for subsequent proteinuria. Kidney international. 2018;93(2):460-9.

112. Sun D-Q, Wang T-Y, Zheng KI, Targher G, Byrne CD, Chen Y-P, et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Nephron Clinical Practice. 2020:1.

113. Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu GP, Koduri NM, Daggubati SR, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. Journal of Clinical Medicine Research. 2020;12(6):352-61.

114. Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, Tritapepe L. Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. Blood Purification. 2020:1-7.

115. Chan L, et al.,. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. . MedRxiv. 2020.

116. Tufan A, GÜLER AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. Turkish Journal of Medical Sciences. 2020;50(SI-1):620-32.

117. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic‐A focused review for clinicians. Clinical Microbiology and Infection. 2020.

118. Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Aparisi A, Becerra-Muñoz VM, Feltes G, Trabattoni D, et al. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID 19) Registry. Journal of nephrology. 2020;33(4):737-45.

119. Xiao G, Hu H, Wu F, Sha T, Huang Q, Li H, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A single-center retrospective observational study. medRxiv. 2020.

120. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. Current opinion in critical care. 2010;16(6):533-9.

121. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. American Journal of Kidney Diseases. 2002;40(2):221-6.

122. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. Clinical biochemistry. 2007;40(5-6):383-91.

123. XIANG J, Wen J, Yuan X, Xiong S, Zhou X, Liu C, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. medRxiv. 2020.

124. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. Journal of the American Society of Nephrology. 2020.

125. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2020;395(10234):1417-8.

126. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020;18(4):844-7.

8. ÖZET

COVİD-19 (Coronavirus disease 2019) ilişkili ABH (akut böbrek hasarı) kötü prognoz göstergesidir ve mortaliteyi arttırmaktadır.COVİD-19 ilişkili renal disfonksiyonun erken öngörülmesi COVİD-19 prognozunu etkileyerek ABH gelişme oranını azaltabilir.

COVİD-19 vakaları hastane başvurusunda ve hospitalizasyondan ortalama 4 hafta sonra idrar dipstick testi, albumin/kreatinin oranı, protein/ kreatinin oranı, serum sistatin C ve kreatinin değerleri ile renal disfonksiyon açısından değerlendirildi.Bu parametrelerin ABH'yı öngörmedeki yararlılığını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver-operating characteristic) eğrisi oluşturuldu ve eğri altında kalan alan hesaplandı.

Çalışmaya 348 hasta dahil edildi. Ortalama ABH insidansı %4.9 olarak saptandı. ABH'nın hafif, orta ve şiddetli COVİD-19 vakalarındaki insidansı sırasıyla; %1.3, %9, %76.9 olarak bulundu. İdrar dipstick testi ile proteinüri %7.8 hastada tespit edildi. Spot idrar analizlerinde hastaların %20.1'inde proteinüri varlığı görüldü ve bu hastaların % 68.6'sında hafif-orta düzeyde (150-500 mg/g) proteinüri saptandı. Persistan proteinüri sıklığı %5.2 idi. Serum sistatin C, D-dimer, albumin/kreatininin COVİD-19 ilişkili ABH'yı tahmin etmek için hesaplanan EAA değerleri sırasıyla; 0.96 (0.90-1.0), 0.94 (0.89-0.98) ve 0.95 (0.91-0.98) olarak bulundu.

Sonuç olarak; serum kreatinin seviyesi normal olan hastalarda albuminürinin saptanması COVİD-19 ilişkili ABH için erken gösterge olabilir ve bu hastalar yakın takip edilmelidir. Benzer şekilde serum sistatin C seviyeleri ve D-dimer de COVİD-19 ilişkili ABH'da erken bir gösterge olarak bulunmuştur.

9. SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) related to acute kidney injury (AKI) is associated with poor prognosis and an increased risk of mortality. Early predicting COVID-19 related renal dysfunction may affect the prognosis of COVID-19 as well as reducing the risk of AKI.

COVID-19 confirmed patients were evaluated for renal dysfunctions with urine dipstick, protein/creatinine ratio, albümin/creatinine ratio in spot urine, serum cystatin C, serum creatinine level in hospital admission and at about 4 weeks after hospitalization. To assess the utility of these parameters to predict AKI a receiver-operating characteristic curve was generated and the area under the curve) was calculated.

348 patients were included. The average incidence of AKI was 4.9 %. The incidence of AKI in mild, moderate and severe COVID-19 cases was 1.3%, 9.0% and 76.9% respectively. Proteinuria was detected in 7.8 % of patients with a urine dipstick test. In spot urine analysis, proteinuria was found in 20.1% of patients and 68.6% of them were moderate (150 to 500 mg/g) proteinuria. The frequency of persistent proteinuria was 5.2 %. The AUC value of serum cystatin C, D-dimer and albumin/creatinine ratio to predict COVID-19 related AKI were 0.96 (0.90 to 1.0), 0.94 (0.89 to 0.98) and 0.95 (0.91 to 0.98).

As a result; in patients with serum creatinine levels within normal limits, the detection of albuminuria should be a indicator for COVID-19 related AKI and these patients should be followed closely. Similarly, serum cystatin C levels and D-dimer are also an early predictor of COVID-19 related AKI.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Çiğdem Yıldırım

Doğum Yeri: Niğde

Doğum Tarihi:10.01.1990

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Ankara 2008-2014

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı/İzmir 2015-2019

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı/Ankara 2019-2020

Yabancı Dili:İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

1.Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği(EKMUD)

2.Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği(Klimik)

3.Türk Toraks Derneği

Dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Yıldırım Ç, Bilgin A, İlhan U, Mehmet U, Ersel M, Yamazhan T, et al. Wars do not kill only with guns: A case of rabies in a Syrian refugee. Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials. 2017;6.
2. Mermut G., Erdem H.A., Yıldırım Ç., Yamazhan T., Taşbakan, M.I., Altuğlu, İ., Pullukçu, H. (2020). Diş Hekimliği Fakültesi çalışanlarının hepatit A, hepatit B, hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi, 59*(1), 22-27.
3. Önal U., Akyol D., Uyan A., Bulut C., Akdağ D., Yıldırım Ç. et al., Respiratory Viruses: Vaccine Preventable Influenza Is Among Us. ANKEM Derg 2020;34(1):1-5
4. Akyol, D., Yıldırım, Ç., Taşbakan, M.I., Yamazhan, T., Tünger, A., Eraslan, C., & Sipahi, O. R. (2018). A Case of Polymicrobial Brain Abscess Caused By a Rare Bacterium: Granulicatella elegans. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, 7.,*
5. Yildirim, Ç., Akat, E. O., Taşbakan M.I., Sipahi, O. R., Pullukçu, H., & Yamazhan, T. (2018). Brucella Melitensis' in Neden Olduğu Akut Kolesistit ve Granülomatöz Hepatit Olgusu. *Türkiye Klinikleri. Tip Bilimleri Dergisi, 38*(1), 79-83.
6. Bulut Avsar, C., Yildirim, C., Tasbakan, M.I., Midilli, R., Veral, A., Metin, D. Y.,et al. (2017). Extranodal NK/T Cell Lymphoma the Nasal Type on Invasive Fungal Sinusitis. Flora - İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi, *22*(3), 126-131.

Ulusal ve Uluslararası toplantılarda sunulan poster bildiriler:

1. Yıldırım Ç., Gökengin D.,Progresif Multifokal Lökoensefalopati ve eşlik eden diğer fırsatçı enfeksiyonların olduğu bir HIV/AIDS olgusu- Antimikrobiyal Yönetim Sempozyumu 2016, İstanbul, Türkiye
2. Akyol D.,Yıldırım Ç.,Taşbakan M.I.,Yamazhan T., Tünger A, Eraslan C., Sipahi O.R., Pullukçu H.,Polimikrobiyal Etkenli Bir Beyin Apsesi: Nadir Bir Bakteri Olarak; Granulicatella elegance-6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2017,Antalya,Türkiye
3. Bulut Avşar C, Yıldırım Ç.,Taşbakan M.I.,Midilli R., Veral A.,Hekimgil M., Metin D.Y., Erarslan C.,Pullukçu H., Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip Zemininde İnvaziv Fungal Sinüzit-6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2017,Antalya,Türkiye
4. Yıldırım Ç., Taşbakan M.I., Sipahi O.R., Yamazhan T., Aydemir Ş., Pullukçu H., Çok İlaca Dirençli Klebsiella pneumoniae'da Kolistin Dışı Tedavi Seçenekleri - 6. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu 2017, Antalya, Türkiye
5. Pullukçu H., Yıldırım Ç., Zihni F.Y., Yıldırım H.Ç., Taşbakan M.I., İmmünosüpresif veya Biyolojik Ajan Kullanan Hastalarda Hepatit B Aşılamasına Yanıt -7. Türkiye Ekmud Bilimsel Platformu 2019, Antalya, Türkiye
6. Pullukcu H.,Zihni F.Y.,Memetali S.,Yildirim C.,Erdem A.,Tasbakan M.I.,Response to Hepatitis B Vaccination in Patients Receiving Immunosuppressive or Biological Agents- 29th Asian Pacific for The Study of Liver (APASL) 2020,Bali,Indonesia

Ulusal ve Uluslararası toplantılarda sunulan sözlü bildiriler:

1. Yıldırım Ç., Erdem H.A., Sertöz Ş.R., Taşbakan M.I., Gökengin D., Pullukçu H.. HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B Aşısını Çift Doz mu Yapmalı? -7. Türkiye Ekmud Bilimsel Platformu 2019, Antalya, Türkiye
2. Pullukçu H., Yıldırım Ç., Zeytinoğlu A., Taşbakan M.I., Gökengin A.D. Pnömokok Aşısı için Önemli Bir Risk Grubu Olan HIV/AIDS Hastalarını Ne Zaman Aşılayalım? -7. Türkiye Ekmud Bilimsel Platformu 2019,Antalya,Türkiye
3. Yıldırım Ç., Ekren P.K., Akyol D., Taşbakan M.I., Taşbakan M.S., Pullukçu H., Bacakoğlu F. Kolistin Nefrotoksisitesi Nasıl Önleyebiliriz?- 7. Türkiye Ekmud Uluslararası Kongrese 2018, Antalya,Türkiye