

# BÖLÜM 1

## COVID-19 VE AKUT BÖBREK HASARI

Ersin KULOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) , COVID-19 hastalığı etkeni olarak Aralık 2019'da tanımlanmıştır. COVID-19 hastalığı pandemi halinde gelerek, günümüze kadar devam etmektedir. COVID-19 hastalığı sıklıkla pulmoner tutulumla seyretmekle birlikte akut böbrek hasarı da özellikle hospitalize olan hastalarda sıklıkla görülen komplikasyon olarak izlenmektedir(1). Hastanede yatan COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı gelişen hastalarda mortalite oranının, böbrek hasarı gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(2). COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarı gelişip eşlik eden multi-organ yetmezliği olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacının gerektiği, mortalite gelişen hastalarda renal replasman tedavisi ihtiyacının daha fazla olduğu gözlenmiştir(3). COVID-19 pozitif olan yüksek yaşlı, hipertansiyon ve diyabet öyküsü olan hastalarda akut böbrek hasar görülme sıklığı artmıştır(3).

### EPİDEMİYOLOJİ

COVID-19'a bağlı akut böbrek hasarı şiddeti ve insidansı hastanın klinik tablosuna göre değişmektedir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılıp yapılan hastalarda, yoğun bakım ihtiyacı gerekenlerde artmakla birlikte %30-50 oranlarında akut böbrek hasarı görülmüştür(4). 2020 yılında yapılmış bir meta-analizde COVID-19 nedeniyle hospitalize edilmiş hastalarda akut böbrek hasarı birleştirilmiş insidans oranı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupada %28.6 olarak, Çin'de ise %5.5 olarak tespit edilmiştir(5).

COVID-19 tanısı olan 1000 hastayı içeren bir çalışmada; COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerin yaklaşık %29'unda akut böbrek hasarı görülmüşken, entübasyon ihtiyacı olan hastalarda bu oranın %78'lere kadar çıktığı görülmüştür(6). Yapılan başka bir çalışmada COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinin renal replasman tedavisine ihtiyaç duyduğu saptanmıştır(7). New York'ta yapılan geniş bir

<sup>1</sup> Uzm. Dr. ,İç Hastalıkları, Dereli İlçe Devlet Hastanesi/Giresun, ersinkuloglu.28@hotmail.com,

gözlemsel kohort çalışmasında COVID-19 tanısıyla hastanede yatırılan 3993 hastanın %46'sında akut böbrek hasarı geliştiği görülmüştür. Bu hastalarda KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) evrelemesine göre evre 1, evre 2, evre 3 akut böbrek hasarı görülme oranları sırasıyla %39, %19, %42 olarak tespit edilmiştir(8).

Çin'in Wuhan kentinde COVID-19 pnömonisi tanısı olan 710 hastadan oluşan retrospektif tek merkezli bir çalışmada ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu)'den sonra mortalitenin en sık nedeni akut böbrek hasarı olarak saptanmıştır(9).

## **PATOFİZYOLOJİ**

COVID-19 hastalığında görülen akut böbrek hasarı patofizyolojisinde; lokal-sistemik inflamatuvar ve immün yanıt, endotelial hasar, koagülasyon yolağı ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir(10). Virüsün renal tropizm göstererek renal hasara yol açtığı düşünülmüş olsa da bu durum tartışmaya açıktır(11).

COVID-19 ilişkili akut böbrek hasarına neden olabilecek faktörler arasında;

- Akut Tübüler Hasar: bölgesel inflamasyon, direk viral enfeksiyon, renal kompartman sendromu, doku hiposisi, hipovolemi, hipotansiyon, kalp yetmezliği, nefrotoksik ajan ilişkili hasar, rabdomiyoliz
- Vasküler Hasar: endotel hasarı, mikrotrombüs, trombotik mikroangiopati
- Glomerüler Hasar: kollapşe glomerulopati ( interferon ilişkili podosit hasarına bağlı olarak), glomerulonefrit
- İnterstisyel Hasar: akut interstisyel nefrit (immün hücrelerin infiltrasyonuna bağlı), interstisyel ödem bulunmaktadır(12).

### **Kollapşe glomerulopati:**

Kollapşe glomerulopati sıklıkla şiddetli respiratuar semptomu olmayan, izole akut böbrek hasarı ve glomerüler proteinüri ile seyreden COVID-19 pozitif hastalarda gözlenmektedir(13).

COVID-19 ilişkili nefropatinin sıklıkla siyahi ırkta görülen APOL1 genotipi ile birliktelik gösterdiği gösterilmiştir. COVID-19 ilişkili glomerulopatinin patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte; HIV ilişkili nefropati de görülen podosit hasarıyla birlikte mitokondriyal hemostaz ve otofajide bozulma mekanizmalarıyla benzer patofizyolojik mekanizmalar gösterdiği düşünülmektedir(10).

### **Endotelial disfonksiyon ve koagülasyon:**

Koagülasyon ve fibrinolitik aktivasyon biyomarkırları olan fibrinojen ve D-dimer artışı, ölümlle sonuçlanan COVID-19 hastalığı ile ilişkilidir. Yapılan otopsi çalışmaları sonucunda COVID-19 pozitif hastaların akciğerlerinde, influenza pnömonisi olan hastalara kıyasla 9 kat daha fazla mikrovasküler ve makrovasküler tromboz görüldüğü saptanmıştır(14).

Birçok ağır hastalığın mikrovasküler ve endotelial hasarla ilişkili olduğu bilirse de, SARS-CoV-2 etkeninin özellikle endotel üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında COVID-19 tanılı hastalarda vasküler endotelit olduğu gösterilmiştir(15). Endotelial hasarın biyomarkırlarından olan E-selektin, P-selektin, ANG2, sICAM1, von Willebrand faktör antijen ve platelet aktivasyon göstergesi olan trombomodulin değerlerinin plazmadaki artışı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(16). Mikrovasküler inflamasyon endotelial aktivasyonu tetikleyerek; vazodilatasyon, artan vasküler permeabilite ve protombotik duruma neden olmaktadır(17).

Kompleman aktivasyonu ile serbest dolaşımında düzeyleri artan C5b-9 ve C5a ve akciğer-böbrek dokularında biriken C5b-9 ve C4d kompleman bileşenlerinin, COVID-19 hastalarında inflamasyon ve koagülasyon yollarını tetiklediği düşünülmektedir(18). SARS-CoV2 virüsü trombositlerdeki ACE-2 reseptörlerine bağlanarak platelet aktivasyonuna ve tromboza neden olmaktadır(19). Gelişen platelet aktivasyonunun COVID-19 hastalarında gelişen akut böbrek hasarının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir(20).

### **İmmun ve inflamatuvar yanıt:**

COVID-19 hastalarında plazma inflamatuvar belirteçlerinin ve kompleman ürünlerinin artışı ile makrofajlar ve nötrofiller aşırı aktive olmaktadır. CD4+ ve CD8+ T lenfosit hücreleri ve NK (Naturel Killer) hücrelerindeki bozukluklar gelişen immün yanıttan sorumlu tutulmaktadır. COVID-19 hastalarında gelişen anormal immün yanıt, gelişen akut böbrek hasarı için olası bir patofizyolojik mekanizma olarak görülmektedir(21).

COVID-19 ve akut böbrek hasarı görülen hastaların çoğunda lökosit, nötrofil ve İnterloklin-6 (IL-6) düzeylerinde artış, lenfosit düzeylerinde ise azalma görülmüştür(22).

### **ACE2 ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi:**

SARS-Cov2, ACE-2 enzimi ekspresyon eden bağırsak, kalp hücreleri, solunum yolu, böbrek hücrelerine tropizm göstermektedir. ACE-2, böbrekte proksimal tübülde, Bowman kapsülünde, mezangiyal hücrelerde, podositlerde bulunmaktadır(23).

Virüs, ACE-2 enziminin reseptörüne bağlanmasını engellemekte, ayrıca akut hasarlanma olan bölgelerdeki salınımını azaltmaktadır. ACE-2 enzimi; anjiotensin 2 – anjiotensin 1-7 dönüşümünü gerçekleştirmektedir. Virüs etkisi ile ACE-2 ekspresyonu azalır; bu nedenle anjiotensin 2 yıkılamaz, renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin dengesi bozulur. Anjiotensin 2 proteini proinflamatuvar, profibrotik, antiüretik, vazokonstriktör özellik göstermektedir. Anjiotensin 1-7 ise tam tersi anti-inflamatuvar, vazodilatör, anti-fibrotik, natriüretik aktivitededir. Virüsün renal sitopatik etkisi ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemini anjiotensin 2 lehine bozması nedeniyle COVID-19 seyirinde akut böbrek hasarı gelişebilmektedir(24).

## **KLİNİK ÖZELLİKLER**

Geniş serilerle yapılan çalışmalar sonucunda yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, siyah ırk, mekanik ventilasyon, vazoaktif ilaç gereksinimi COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı gelişimi için anlamlı risk faktörü olarak tespit edilmiştir(25). Yapılan çalışmalarda COVID-19 pozitif hastaların %34'ünde ilk başvuruda, %63'ünde yatış sırasında masif proteinüri saptanmıştır. Hastalarda görülen hematüri sıklığı ise yapılan çalışmalarda yaklaşık %25 oranında tespit edilmiştir. Daha öncesinde akut böbrek hasarı bulunan, bazal kreatinin değerleri yüksek olan kişilerde; COVID-19 hastalığı seyirinde daha şiddetli böbrek yetmezliği geliştiği görülmüştür(22). COVID-19 hastalarında kreatinin yüksekliği olmadan, sadece idrar testlerinde bozukluk olması böbrek hasarı varlığını desteklemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda COVID-19 hastaların idrar örneklerinde viral RNA tespit edilmiştir(26).

## **TEDAVİ**

COVID-19'a bağlı akut böbrek hasarının spesifik bir tedavisi yoktur. Tedavide nefrotoksik ajanlardan kaçınılması, hastaların serum kreatinin, üriner çıkış, volem durum değerlerinin takibi, hemodinamik destek tedavisi, elektrolit ve asit-baz kontrolü, enfeksiyon kontrolü esastır(27).

Konservatif tedavilerin başarısız olduğu, hipervolemi ve refrakter hipoksi ile seyreden hastalarda renal replasman tedavisi uygulanmaktadır. COVID-19 ve akut böbrek hasarının birlikte olduğu hastalarda erken başlanan renal replasman tedavisi ve ardışık ekstrakorporal organ desteğinin, organ yetmezliğini ve hastalığın progresyonunu önlediği tespit edilmiştir. Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda sürekli renal replasman tedavisi önerilen tedavi modalitesidir(27).

Ağır klinik tabloda seyreden hastalarda eşlik eden hiperkoagülasyon olduğundan, antikoagülan tedavi tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır(28).

Hiperinflamatuvar yanıtla bağılı gelişen sitokin fırtınası sendromu ile karakterize makrofaj aktivasyon sendromu gelişen COVID-19 hastalarının anti-sitokin tedavilerden yararlanabildiği bildirilmiştir. IL-6 reseptörüne karşı antikor olan tosilizumab şiddetli COVID-19 hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır(29).

Antiviral ilaçlardan remdesivir, eşlik eden karaciğer hastalığı olmayan ve GFR'si 30 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda akut renal yetmezliğin başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır. Favipravirin COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı tedavisinde etkinliği gösterilememiştir(26).

Seçilmiş hastalarda intravenöz immunglobulin tedavisi, immün plazma tedavisi kullanılmaktadır(27).

COVID-19 hastalığında gelişen akut böbrek hasarının patofizyolojisinde ACE2 enzim eksikliği, Anjiotensin 1-7 eksikliği rol oynamaktadır. Renin-anjiotensin-aldosteron (RAS) inhibitörlerinin akciğer başta olmak üzere birçok dokuda ACE2 reseptörlerinin arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ilaçların, ACE2 reseptörünü upregüle ederek SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında koruyucu olabileceği öne sürülmüştür. ACE-2, virüsün invazyonu için gerekli olsa da ACE inhibitörlerinin veya ARB ilaçların hastalığın prognozunu kötüleştirdiğine dair kanıt yoktur(30). Yapılan bir derleme çalışmasında hipertansif COVID-19 hastalarında RAS inhibitörü ilaçların (ACE inhibitörü, ARB blokörü) kesilmesinin, kontrolsüz hipertansiyon ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olacağı belirtilmiştir(31).

## **SONUÇ**

SARS-Cov2 virüsü, böbrek dahil birçok organda komplikasyonlara neden olmaktadır. Sıklıkla hospitalize edilen COVID-19 hastalarında gelişen akut böbrek hasarı, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Hastaneye yatan hastaların serum kreatinin değerlerinin, volüm durumlarının yakın takibi yapılmalıdır. Hastalar hematüri, proteinüri yönünden izlenmeli, gelişebilecek olası böbrek hasarı açısından dikkatli olunmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
2. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2021;77(2):204-15.e1.
3. Carlson N, Nelveg-Kristensen KE, Freese Ballegaard E, Feldt-Rasmussen B, Hornum M, Kamper AL, et al. Increased vulnerability to COVID-19 in chronic kidney disease. *Journal of internal medicine*. 2021;290(1):166-78.
4. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2021;32(1):161-76.
5. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, van der Endt VHW, Milders J, van der Willik EM, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clinical kidney journal*. 2020;13(4):550-63.
6. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369:m1996.
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 : JASN*. 2020;31(6):1157-65.
8. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2021;32(1):151-60.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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;8(5):475-81.
10. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(9):1948-58.
11. Miller SE, Brealey JK. Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney international*. 2020;98(1):231-2.
12. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology*. 2021;17(11):751-64.
13. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(9):1959-68.
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;383(2):120-8.
15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10234):1417-8.
16. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, Gallos P, Dimopoulou I, Kotanidou A, et al. ICU Admission Levels of Endothelial Biomarkers as Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *Cells*. 2021;10(1).
17. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis research*. 2020;190:62.
18. Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G, et al. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;11:594849.
19. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):120.

20. Taha M, Sano D, Hanoudi S, Esber Z, Elahi M, Gabali A, et al. Platelets and renal failure in the SARS-CoV-2 syndrome. *Platelets*. 2021;32(1):130-7.
21. Mishra KP, Singh AK, Singh SB. Hyperinflammation and Immune Response Generation in COVID-19. *Neuroimmunomodulation*. 2020;27(2):80-6.
22. 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;97(5):829-38.
23. Khan S, Chen L, Yang CR, Raghuram V, Khundmiri SJ, Knepper MA. Does SARS-CoV-2 Infect the Kidney? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(12):2746-8.
24. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological reviews*. 2018;98(1):505-53.
25. 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;98(1):209-18.
26. Atan Uçar Z ET. İç hastalıkları ve COVID-19. *Türkiye Klinikleri*. 2021:92-6.
27. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(7):738-42.
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. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62.
29. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? *The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. Nephron*. 2020;144(5):213-21.
30. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-9.
31. Tadic M, Cuspidi C, Mancina G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological research*. 2020;158:104906.