

# BÖLÜM 14

## COVID-19 HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI

Sevda ONUK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kısaca “COVID-19” olarak bilinen Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından uluslararası bir acil sağlık durumu olarak kabul edilmiştir (1). COVID-19 öncelikle solunum sıkıntısı ile kendini göstermektedir, ancak böbrek hasarı histopatolojik belirtileriyle birlikte Akut Böbrek Hasarı (AKI), hematüri ve proteinüri başlangıcı ile böbrekler dahil olmak üzere çoklu organ sistemlerini kapsayabilir (2). COVID-19 ile hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan geniş bir gözlemsel çalışmada, hastaların %46’sında değişken şiddette AKI meydana gelmiştir (hastalığın evre 1, evre 2 ve evre 3’teki prevalansı sırasıyla %39, %19 ve %42 olmuştur) (3). AKI, Böbrek Hastalığı İyileştiren Küresel Sonuçlar Çalışma Grubu (KDIGO) kriterlerine göre tanımlanmış olup Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) yatan böbrek replasman tedavisi gerektiren COVID-19 hastalarının %45’inde saptanmıştır (4-7) ve bu durum hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir (8,9). Diabetes Mellitus, Kronik Böbrek Hastalığı (CKD) ve Kardio-Vasküler (KV) hastalık öyküsü gibi önceden var olan komorbiditeler ve yaş, AKI riskini artırmaktadır. CKD, şiddetli COVID-19 formlarının gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve mortalite ile ilişkilidir (10–13).

COVID-19 hastaları arasında Akut Tübüler Hasar (ATI), lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtlar ve endotelial ve pıhtılaşma işlev bozukluğu, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile ilişkili böbrek biyopsisinde saptanabilen en sık görülen histolojik bulgulardır (14,15). Bir sitokin fırtınası sendromunda pro - ve anti-inflamatuvar mediatörlerin arasındaki dengenin, COVID-19 şiddetinin derecesini belirlemede çok önemli bir role sahip olduğu bilinir (16,17).

Sürekli Renal Replasman Tedavisi (CRRT) ve immüno-adsorpsiyon gibi Ekstra-Korporeal (EC) prosedürler, mevcut bazı kılavuzlarda COVID-19 ve AKI’li

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım, sevdaonuk@gmail.com

hastalarda inflamasyonu azaltmak için terapötik bir strateji olarak önerilmiştir (18). Ancak bu Ekstra-Korporeal sitokin uzaklaştırma tekniklerinin, önemli klinik sonuçlar üzerindeki etkinlikleri kanıtlanamamıştır (19,20).

## **SARS-COV-2 BÖBREK ENFEKSİYONU**

SARS-CoV-2 virüsünün iyi tanımlanmış dört yapısal proteini vardır: başak glikoproteini (S), küçük zarf glikoproteini (E), zarf glikoproteini (M) ve nükleokapsid proteini (N). S proteini, S1 ve S2 olarak adlandırılan iki alt birime ayrılır ve viral yüzeyden çıkıntı yapan homotrimerler oluşturur. Dikkat çekici bir şekilde, S proteini, önce S1 alt biriminin bir parçası olan reseptör bağlama alanı (RBD) yoluyla anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak konakçı hücreye viral girişe aracılık eder ve daha sonra S2 alt birimi, virüsün ve konakçı hücrenin zarlarını birleştirir. Bu arada, N proteini virüsün RNA'sına bağlanır ve viral replikasyon döngüsü ve enfekte hücrenin tepkisi ile ilgili süreçlere katılır. M proteini, N proteini ile viral RNA arasındaki kompleksi stabilize eder ve viral montajın tamamlanmasını destekler. Son olarak, E proteini virüs üretimi ve olgunlaşmasında rol oynar (21). Böbreğin ACE2'yi en çok eksprese eden organlardan biri olduğu ve en yüksek ekspresyona sahip renal hücrelerin proksimal tübül hücreler ve daha az ölçüde podositler olduğu bildirilmiştir (22-24). SARS-CoV-2 protein S'nin ayrıca böbrek biyopsi örneklerinden alınan tübüllerde ve parietal hücrelerde ve idrar sediment hücrelerinde kısmen ACE2 ile birlikte lokalize olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca, COVID-19 hastalarının ölüm sonrası analizinde, COVID-19 olmayan kişilere göre böbreklerinde ACE2 upregülasyonu olduğunu bulunmuştur (24). Androjenler, virüsün girişinde işbirliği yapan TMPRSS2'nin ekspresyonunu teşvik ettiğinden, cinsiyet açısından farklılıklar da dikkate alınmalıdır (26). Bu bağlamda, bir kemirgen polikistik over sendromu (POCS) modelinde androjenlerin böbrekte ACE2 protein ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (27). Böbrekler büyük ölçüde enfekte olabilir ve aynı zamanda virüs için bir rezervuar görevi görebilir (22). 21 otopside alınan raporlarda, böbreklerin %66.6'sında viral RNA'nın olduğu bildirilmiştir (28).

## **COVID-19'DA AKI'NIN PATOFİZYOLOJİSİ**

COVID-19 AKI'nın patofizyolojisinin çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler komorbidite, virüsün böbrek üzerindeki doğrudan etkileri, lokal ve sistemik inflamatuvar ve immün yanıtlar, endotel hasarı ve pıhtılaşma yollarının ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunu içerir (29). Pan X. ve ark. (30) SARS-CoV-2'nin podositler ve proksimal tübül hücreleri üzerindeki sitopatik et-

kilerinin, özellikle sepsisli hastalarda COVID-19 AKI gelişimi ile ilişkili olabileceğinden bahsetmiştir. Benzer şekilde, renal endotel hücrelerinde viral partiküllerin varlığı rapor edilmiştir, bu da vireminin vazokonstriksiyonu, bir hiper pıhtılaşma durumunu ve mikrotrombüs oluşumuna ve renal mikrovasküler hasarına yol açan makrofaj aktivasyonunu teşvik eden endotel hasarına neden olabileceğini düşündürmektedir (24,30). Ayrıca, yaralanmadan sonra fonksiyonel nefronların kaybı, renal fibrozis gelişimini artırabilir. Bu arada, COVID-19 pnömonisi sağ ventrikül yetmezliği ve renal konjesyona yol açarken, sol ventrikül disfonksiyonu hipotansiyona, azalmış kalp debisine ve böbreklerin hipoperfüzyonuna neden olabilir (31). Şiddetli COVID-19, miyoglobulin salınımına yol açan iskelet kası hasarı yapar, bu da pigment dökümü oluşumu yoluyla böbrek hasarı yaparak demir salınımına bağlı olarak tübüler tıkanık ve tübüler toksisite yapabilir (32).

Klinik çalışmalarda, COVID-19 AKI ilk olarak sepsis (sitokin fırtınası) ve septik şok (hipoksi), ikinci olarak nefrotoksik ilaçların kullanımı ve üçüncü olarak SARS-CoV-2'nin neden olduğu doğrudan hücre hasarı ile ilişkilendirilmiştir (22,23). AKI ve COVID-19'un histopatolojik raporları azdır ve genellikle otopsi serileri veya bazı glomerülopatilerin izole raporlarıdır. Ancak, Su H. ve ark. (24) postmortem vakalarda patolojik renal anormallikler bildirerek, proksimal tübüler epitelde, podositlerde ve distal tübüllerde koronavirüs kümelerinin varlığını, ayrıca fırça kenarı kaybı ve izometrik olmayan vakuolizasyon olduğunu göstermiştir. İlginç bir şekilde, COVID-19 hastalarında AKI gelişimini düşündüren ana bulguların akut tübüler hasar (ATI) veya akut tübüler nekroz (ATN) ve collapsing glomerulopathy (CG) olduğu belirtilmiştir (33-38). Bu bulgular, böbrekteki viral partiküllerin elektron mikroskobu ile görüntülenmesinden veya idrarda viral mRNA'nın saptanmasından önce bile gözlemlenmiştir (33). CG için genetik bir risk faktörü olan yüksek riskli APOL1 alelleri de hastalık duyarlılığını etkileyebilir (35,39). Öte yandan, SARS ve MERS hastaları gibi şiddetli COVID-19 hastalarının, artan IL-2, IL-7, G-CSF ile karakterize, alevlenmiş viral hiperinflamasyonla sonuçlanan bir sitokin fırtınası sendromuna sahip olabileceği öne sürülmüştür. CXCL10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 (40). Sitokin fırtınası, renal yerleşik hücrelerle işbirliği yapar ve tübüler ve endotel disfonksiyonunu destekler. Bu bağlamda, aktive edilmiş lenfositler, enfekte böbrek hücrelerini yok etmek ve enflamatuar sitokinleri serbest bırakmak için böbrek dokularına göç ederek lokal iltihaplanma ve doku hasarına neden olur (41). Yaralı dokudan hasarla ilişkili moleküler patenlerin (DAMP'ler) salınması, organlar arası karışma ile bağlantılıdır ve ayrıca akut respiratuar distres sendromu (ARDS) bağlamında AKI'ye aracılık ettiği öne sürülmüştür (42). Benzer şekilde, kritik derecede hasta olan hastalar, tübüler hasara veya akut interstisyel nefrite neden olabilen antiviraller, antibiyo-

tikler, antifungaller ve diğer nefrotoksik ilaçlar gibi uygulanan tüm ilaçlara yanıt olarak ortaya çıkan nefrotoksinlere maruz kalabilir (43).

Mevcut veriler, ACE2 ve anjiyotensin II arasındaki ilişkinin COVID-19'da böbrek hasarına da katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (44). SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanması ardından, ACE2'nin downregula olduğu ve anjiyotensin II düzeylerinin artmasına ve Ang'ın azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu koşullar, endotel ve trombositlerin aktivasyonunu, vazokonstriksiyonu ve proinflatuar sitokinlerin salınmasını destekler (45).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) da venöz konjesyonu, sekonder enfeksiyon riskini, hemolizi, majör kanamayı ve inflamasyonu teşvik ederek AKI'ye katkıda bulunabilir (46). Ayrıca, COVID-19 hastalarına uygulanan aşırı pozitif basınçlı ventilasyon, potansiyel olarak azalmış kalp debisinin olumsuz hemodinamik etkilerine yol açarak renal hipoperfüzyonu artırır (47).

## **TEDAVİ**

COVID-19'da AKI'ye yönelik tedaviler; özellikle uygun sıvı dengesinin sağlanması, COVID'e özgü farmakoterapi, özellikle antiviraller ve immünosupresanlar ve EC tedavilerdir.

COVID-19'da sıvı tedavisi paradigması, pandeminin başlangıcından bu yana önemli ölçüde değişmiştir. Bazı gruplar başlangıçta, COVID-19 olmayan ARDS hastalarının tedavisine dayanan konservatif bir sıvı resüsitasyonu stratejisiyle erken bir negatif hacim dengesini savundu (48-50). Bununla birlikte, bu yaklaşım, COVID-19 hastalarının genellikle şok ve solunum dışı organ yetmezliği olmadan başvurdukları ve bu nedenle agresif sıvı resüsitasyonu alma olasılıklarının daha düşük olduğu gerçeğini göz ardı etti. Buna karşılık COVID-19 hastaları, oral sıvı alamama ve artan sıvı kayıpları nedeniyle dehidrasyona daha duyarlı olabilir. Bununla birlikte, aşırı sıvı yüklenmesi meydana geldiğinde COVID-19'da böbreğe zararlı olmaya devam ettiği ve bu riskin daha ağır olan hastalarda daha belirgin olabileceği vurgulanmalıdır, bu nedenle yoğun bakımda pozitif sıvı dengesi COVID-19 hastalarında AKI progresyonu dahil olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (51). Bu nedenle COVID-19'da sıvı tedavisine bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmiştir (52). Bunun dışında, aksini gösteren iyi bir kanıt olmadığı sürece, COVID-19 AKI'yi yönetme ilkeleri diğer ortamlarda AKI ile aynı kalır (52).

Antiviraller ve immünosupresanlar gibi COVID-19'un farmasötik yönetimi, hastalığın ilerlemesini azaltarak AKI riskini teorik olarak azaltmalıdır. Remdesivir'in AKI insidansında azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çok az kanıt vardır (48) ve bunun yerine son farmakovijilans çalışmaları insidansın arttığını öne sür-

müştür (53). Şu anda remdesivir, siklodekstrin türevi sülfobutileter-beta-siklodekstrinin teorik riski nedeniyle eGFR <30 olan hastalarda kullanılmamaktadır (54). Azitromisin, lopinavir/ritonavir ve hidroklorokin gibi pandemide daha önce kullanılmış olan antiviral etkileri olduğu varsayılan diğer farmasötikler, RRT'ye ilerlemede herhangi bir azalma göstermemiştir (55-57).

Tersine, RECOVERY çalışması, deksametazon kullanımının ve daha sonra evrensel deksametazon kullanımına karşı tocilizumab kullanımının her ikisinin de RRT alımını azalttığını göstermiştir (58-59).

## **COVID-19 HASTALIĞI OLAN HASTALARIN TEDAVİSİNDE DİYALİZİN ROLÜ**

COVID-19 hastalarında EC prosedürleri ve sitokin inhibitörleri sonuçları iyileştirmek için kullanılmıştır. Kan saflaştırma teknikleri sepsis hastalarında sitokinler ve DAMPS'ler gibi enflamatuar dolaşımdaki mediatörlerin uzaklaştırılması için daha önceleri bir strateji olarak kullanılmıştır. Ayrıca, Acute Disease Quality Initiative'in (60) yakın tarihli konsensüs konferansında kritik derecede hasta COVID-19 hastalarında olası terapötik araçlar olarak önerilmektedir (61-63). Sitokinleri uzaklaştırmak için kullanılacak dört EC tekniği bulunmaktadır: Adsorban Kartuşlu Hemoperfüzyon (HP), Adsorptif Filtreli Renal Replasman Tedavisi (RRT), Terapötik Plazma Değişimi (TPE) ve Orta-kesimli (MCO) RRT veya Yüksek-kesimli (HCO) RRT membranları (64,65) RRT, aralıklı ve sürekli prosedürleri (Sürekli Venovenöz Hemofiltrasyon CVVH, Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz CVVHD ve Sürekli Venovenöz Hemodiyafiltrasyon CVVHDF) kapsamaktadır.

### **Hemoperfüzyon**

Hemoperfüzyon (HP), DAMP'ler ve PAMPS gibi enflamatuar mediatörleri ortadan kaldırabilir ve sonuç olarak plazma sitokin/kemokin düzeylerini düşürür (66). Kan, bir adsorban kartuşunda bulunan aktif kömür tanecikleri veya reçine tanecikleri içine adsorpsiyon yoluyla plazma çözünenlerinin uzaklaştırılması yoluyla saflaştırılır (67,68). Hemoperfüzyon (HP), immün hiperaktivasyonun neden olduğu sistemik hasarı sınırlamak için hemodinamik instabilite ve sistemik enflamatuar sendromlu, yüksek plazma sitokin seviyelerine sahip seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Endotoksinleri veya sitokinleri hedef alan çeşitli hemoperfüzyon kartuş türleri mevcuttur ve kritik durumdaki COVID-19 hastalarında kullanılmıştır - CytoSorb, oXiris, Biosky filter, SeaStar CLR filter, HA280 ve HA330 Jafron (69). Performans testlerine ve klinik deneyime (70-73). dayalı olarak, Cytosorb

kartuşları COVID-19 hastalarında kullanım için FDA acil durum onayı almıştır (74). Cytosorb HP, polivinilpirolidon tanecikleri olan bir reçine içeren bir kartuştan oluşmaktadır ve diyalizör öncesi veya sonrası ekstrakorporeal devreye eklenebilir veya bağımsız olarak yapılandırılabilir. Cytosorb kartuşunun COVID-19 hastalarında oksijenasyon indeksinde iyileşme, CRP düşüşü ve hemodinamik stabilizasyon belirlediği gösterilmiştir (66,69).

Çok merkezli retrospektif bir kayıt çalışmasında, 52 COVID-19 hastasında Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonuna (ECMO) paralel olarak bir CytoSorb membranı kullanılmıştır ve HP tedavisinin uygulanmasını; her biri 12 saat 2 CytoSorb, ardından her biri 24 saat 2 CytoSorb ve tedavinin devamı için klinik yararı belirlemek için 72 saatte klinik yeniden değerlendirme şeklindeki FDA endikasyonlarını takip etmiştir. Tedavi sırasında, C-reaktif protein, ferritin ve D-Dimer azalmıştır. bu kayıt çalışmasında mortalite 30.ncu günde %17.3 (9/52), 90.ıncı günde %26.9 (14/52) ve takipte %30.8 (16/52) (maksimum 153 gün) olmuştur (75). Cytosorb ile iki CRRT seansı ile tedavi edilen 492 hastanın kaydediği bir başka retrospektif çalışmada, serum IL6, CRP, laktat dehidrojenaz ve SOFA skorunda bir düşüş görülmüştür (76). Bu sonuçlara göre CytoSorb membranı; enflamatuvar yanıtın modülasyonu, mikro dolaşımın iyileştirilmesi ve bunun sonucunda doku perfüzyonunun korunması sayesinde kritik COVID-19 için bir adjuvan tedaviyi temsil edebilir. Bununla birlikte, CytoSorb'un SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kullanımına ilişkin özgün bir bakış açısı bulunmamaktadır. Prospektif, randomize, kontrollü bir pilot çalışmada, norepinefrin gerektiren vazopresör şoklu 50 COVID-19 hastası, Cytosorb ile CVVHD (23 hasta) veya adsorban kartuşsuz CVVHD (26 hasta) olacak şekilde randomize edilmiştir. İnflamatuvar belirteçler, katekolamin gereksinimi ve yan etki oranları üzerindeki etkiler gruplar arasında benzer olmuştur, dolayısıyla HP grubunda hiçbir klinik fayda görülmemiştir (77). Devam eden daha büyük çeşitli çalışmalar başlatılmıştır (60). FDA ayrıca oXiris zarının COVID-19'da klinik kullanımı için acil durum kullanım izni vermiştir (78). oXiris membran, emici yüzeyi heparin ile aşılınmış polietilenimin ile işlenen yüksek-akışlı bir AkriloNitril 69 (AN69) Membrandır; AN69 filtreleri hidrofilik bir membran yapısına sahiptir ve hemoperfüzyon kolonu gibi proteinleri adsorbe etmektedir. AN69'un kandan sitokinleri, kemokinleri, endotoksinleri ve laktatı uzaklaştırma yeteneği hastaların hemodinamik durumunu ve sistemik perfüzyonunu iyileştirmektedir (79-81). oXiris membranının etkinliğini araştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamış olsa da, klinik uygulamada kullanımlarını destekleyen çok sayıda vaka serisi bulunmaktadır. Önceki çalışmalar, Toraymyxin ve CytoSorb gibi diğer iki ana adsorban kartuşuna kıyasla, oXiris zarının hem sitokinleri hem de endotoksinleri uzaklaştırmada daha büyük bir

etkinlik gösterdiğini göstermiştir (79-82). . Günümüzde COVID-19 hastalarında oXiris filtresini değerlendiren yalnızca birkaç çalışma bulunmaktadır. Kuzey Ma-kedonya'daki tek merkezli açık-etiketli tek-kollu bir çalışmanın (83). ve Mexico City'de COVID-19 hastalarında AN69 ile CRRT'yi oXiris'e karşı karşılaştıran çok merkezli bir çalışmanın (84) sonuçları merakla beklenmektedir. İlginç bir şekil-de, kritik seviyede hasta COVID-19 hastalarında Cytosorb ve oXiris kartuşunun kullanımı oksijenasyon indeksini iyileştirmektedir, CRP'yi azaltmaktadır ve daha önceki gözlemsel çalışmalardaki hemodinamik stabilizasyonu garanti etmektedir (85-89).

HA330, sepsis veya endotoksemi'li hastalarda sitokinleri kandan uzaklaştırmak için özel olarak geliştirilmiş polistiren divinilbenzen kopolimerlerinden olu-şan bir sentetik reçine hemofilterdir (90). HA330, sepsis şoku ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu olan hastalarda oksijenasyon, akciğer ödeminde azalma ve dolaşımdaki ve alveoler sitokin seviyeleri açısından (ARDS) sendromunda olum-lu sonuçlar göstermiştir (91). Spesifik olarak, COVID-19 hastalarında, tek mer-kezli prospektif bir kohort çalışması, standart tedaviye ilave olarak erken HA-330 hemoperfüzyon kullanımının organ yetmezliği sonuçlarını iyileştirdiğini (SOFA skoru, mekanik ventilatörsüz gün sayısı) ve ölüm oranını dolaylı olarak azaltabi-leceğini göstermiştir (92).

COVID-19'un şiddeti, COVID-19 hastalarında uzun yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalışları sırasında sıklıkla ortaya çıkan üst üste binen (superimposed) en-feksiyonlardan da etkilenebilir (93,94). Gram-negatif bakteriler, COVID-19 has-talarında en çok izole edilen bakterilerdir (95-97) Uluslararası, prospektif, göz-lemsel web tabanlı bir çalışmada (EUPHAS2 ), COVID-19 hastalarında art arda iki gün boyunca Polemiksin B-İmmobilize Polistiren Kolon Doğrudan Hemo-perfüzyon (PMXDHP) kullanımının etkili endotoksin adsorpsiyonu sağladığını ve hemodinamik stabilizasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (98). Polemiksin B-İmmobilize Polistiren Kolon, COVID-19 ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları olan hastalarda endotoksinin aktif merkezi olan lipit A'yı bağlamak ve nötralize etmek için antibiyotik Polemiksin B kullanan tıbbi bir cihazdır. Daha önceki çalış-malarda gösterildiği gibi (98). standart tedaviye yanıt vermeyen endotoksik şoklu seçilmiş hastalarda PMX-DHP kullanımı uygulanabilir.

### **Emici filtreli RRT**

AKI ve COVID-19 hastalarında RRT'nin erken uygulanması, asit bazının, elekt-rolitlerin ve su dengesinin ayarlanmasını kapsayan faydalar göstermektedir. Si-tokin absorbe eden bir hemofiltrenin kullanılması, inflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılması yoluyla faydalarda bir artış sağlamaktadır. İlave olarak, kronik

hemodiyalize giren Son-Dönem Böbrek Hastalığı (ESRD) olan COVID-19 hastaları, standart normal hemofiltreden sitokin-emici hemofiltreye geçişte faydalı etkiler görebilirler. Hemodiyafiltrasyon üzerindeki PoliMetilMetaAkrilat (PMMA) membran, kandan birçok sitokin türünü uzaklaştırması nedeniyle şiddetli sepsis tedavisinde oldukça etkilidir. PMMA membranı komplemanı aktive etmez ve orta-yüksek moleküler ağırlıklı moleküllerin (IL-6, IL-8 e, HMGB-1) konveksiyon/difüzyon mekanizması yoluyla çıkarılmasına izin vermektedir.

### **Terapötik plazma değişimi**

Terapötik Plazma Değişimi (TPE) işleminde kanın tümü, hücresel bileşenlere (eritrositler, lökositler, trombositler) ve plazmaya ayrılır; ikincisi atılır ve esas olarak albümin ve taze donmuş plazma olmak üzere bir plazma ikamesi ile değiştirilir (99) TPE; (IFN $\gamma$ , IL-3, IL-10, IL-1B, IL-6, IL-8 ve TNF ) gibi enflamatuar sitokinleri uzaklaştırma kabiliyeti sayesinde COVID-19 hastalarının [109,110] (100,101) tedavisi için önerilmektedir (102-105) TPE'nin yalnızca sitokini değil, ikincil enfeksiyonlara karşı koruma sağlayabilen proteinler, anti-enflamatuar araçlar, immünooglobulinler ve kompleman gibi diğer plazma bileşenlerini de ortadan kaldırdığı için, COVID-19'daki teorik faydaları sorgulanabilir (106-108)

Kritik seviyede COVID-19 hastalarında gerçekleştirilen randomize kontrollü bir klinik çalışmada; TPE artı standart tedavinin (yani, deksametazon, antikoagulan, ribavirin) kritik seviyede hasta COVID-19 hastalarında daha hızlı klinik iyileşme sağladığı ve 35- günlük mortalitede bir artış göstermediği belirtilmiştir. Aslında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TPE ile tedavi edilen hastalarda mortalite riskinde azalma eğilimi (%20.9'a karşı %34.1) gösterilmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte, TPE ile kombine tedavi, kontrollere kıyasla mekanik ventilasyonda (MV) daha az süre ve daha kısa YBÜ kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, müdahale grubunda (standart tedavi artı TPE), tüm enflamatuar bio-belirteçlerdeki azalmanın yanı sıra, COVID-19 ile ilişkili trombüs inflamasyon belirteçlerinde bir düzeltme bildirilmiştir. Özellikle, D-dimer ve IL-6'da önemli bir azalma ile birlikte ADAM-13 aktivitesinde bir artış gösterilmiştir (109,110)

TPE, şiddetli COVID-19 ve sitokin salınım sendromu ile patolojik inflamatuar yanıtı olan hastalarda endike olabilir; son-organ öncesinde TPE'nin erken başlatılması, toksik sitokinleri azaltır, koagülopatiyi düzeltir ve viral partikülleri uzaklaştırır, dolayısıyla klinik sonuçları iyileştirir (111).



## **Orta-Kesme (MCO) Membran ve Yüksek-Kesme (HCO) Membran**

RRT için membran teknolojisindeki en son gelişmelerden bazıları, MCO ve HCO membranları tarafından temsil edilmektedir. Bu membranlar; daha geniş gözenek boyutlarından dolayı, standart Yüksek Akışlı (HF) membranlara kıyasla önemli ölçüde artan bir eleme eğrisi ile karakterize edilirler. 20 kDa ila 50 kDa aralığındaki sitokinler dahil olmak üzere orta moleküler ağırlıklı moleküller, difüzyon ve konveksiyon yoluyla hem MCO hem de HCO hemofilterler ile başarıyla uzaklaştırılırlar. MCO ve HCO membranları arasındaki fark, daha dar bir gözenek boyutu aralığında bulunmaktadır (ortalama gözenek yarıçapı sırasıyla 5 nm ve 10 nm'dir), HCO filtrelerine kıyasla rutin olarak MCO kullanıldığında ihmal edilebilir serum albümin kayıplarıyla çözünenlerin daha seçici bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlarlar (112,113) Daha önceki denemeler, MCO membranları ile çözülebilir mediatörlerin daha fazla uzaklaştırılmasından dolayı hem inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerinde hem de pro-inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunda bir azalmayı belgelemiştir (114).

## **Ekstrakorporeal tedavileri kullanmanın dezavantajları**

EC tekniklerinin kullanımından elde edilen potansiyel faydalara rağmen, dezavantajlardan da bahsedilmesi gerekmektedir. Birincisi, EC tedavisi, kanın EC makine devresinden ve filtreden veya kartuştan akmasına izin vermek için (bir merkezi venöz kateter veya CVC) yeterli bir vasküler erişim gerektirmektedir. CVC uygulamasına, yerleştirme prosedürü sırasında kalp aritmileri, arter ponksiyonu, ven perforasyonu, kanama ve hematoma ve pnömotoraks dahil olmak üzere komplikasyon riski eşlik etmektedir (115). CVC'nin uzun süreli kullanımı, ucun yerleştirme yerinde yerleşik cilt florasında, uçta kolonizasyon riskini artırır, bu da CVC-ilişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonuna (CVC-BSI) ve çoklu organ yetmezliğine ve sepsise yol açabilir, yoğun bakımda kalış süresini ve COVID-19 hastalarının ölüm oranını artırır. Ayrıca mekanik problemler (kırılma, malpozisyon) veya trombotik komplikasyonlar (intrakateter ve perikateter tromboz, fibrin kılıf oluşumu), kateterin damar duvarına yapışması ve Santral Venöz Stenoz (CVS) nedeniyle kateter disfonksiyonu görülebilir (116).

İkincisi, EC tekniğinin kendisiyle ilgili dezavantajlar da bulunmamaktadır. HP'nin en sık görülen komplikasyonları arasında aritmi, trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları ile artan kanama riski yer almaktadır (117) TPE, kalsiyumu şelatlayan sitratın pıhtılaşma önleyicisi olarak kullanılması nedeniyle hipokalsemi riski; replasman sıvısına bağlı transfüzyon reaksiyonları riski (en yaygın olarak albümin kullanıldığında hipotansiyon ve plazma kullanıldığında ürtiker); ve pıhtı-

tılaşma faktörlerinin, ilaçların, endojen immünoğlobulinlerin, anti-enflamatuar mediatörlerin ve terapötik monoklonal antikorların önemli ölçüde uzaklaştırılması riskleri ile ilişkilidir (118). Yukarıda belirtildiği gibi, HCO membranları, MCO membranlarının kullanımıyla hafifletilen önemli serum albümin kayıpları ile de ilişkilidir (113).

Üçüncüsü, EC ile ilgili dezavantajlar, açık avantajlarla açıkça dengelenmez. Hastaların klinik sonuçları, hala net olmayan patofizyoloji, spesifik olmayan sitokin uzaklaştırılması ve tedavilerin zamanlaması ve dozu ile ilgili bilgilerin azlığı nedeniyle EC sitokin çıkarılmasıyla daha fazla iyileştirilmemiş gibi görünmektedir.

Ayrıca bir hasta bir EC tekniğine yönlendirildiğinde, daha sonraki günler için birden fazla seans planlanmalıdır. Yüksek maliyetli yük ve çok fazla sofistike ve karmaşık teknikler, birçok merkezde EC tedavisinin kullanımını sınırlayabilir; bu nedenle, COVID-19 hastalarında EC tekniklerinin doğru reçetelenmesine yol gösterecek özel kılavuzların sağlanması, maliyetleri ve israfı sınırlamak için son derece önemlidir.

## **SONUÇ**

AKI çok faktörlü bir durumdur ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastanede yatan hastalarda artan mortalite oranı (%54,2) ile ilişkilili COVID-19'un (3-7) yaygın bir komplikasyonudur (114).

AKI ve COVID-19 hastalarında EC teknikleriyle ilgili mevcut araştırmalar, küçük örneklem boyutu, heterojen hasta popülasyonları ve pandemi sırasında hastaların çalışıldığı farklı zaman noktaları gibi çeşitli sınırlamalardan etkilenmiştir. EC tekniklerini kullanmanın kesin klinik avantajına dair kanıtlar tartışmalıdır ve bu konuda geniş prospektif çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Her ne kadar COVID-19'da AKI ile ilgili araştırmalar son birkaç yılda önemli ölçüde ve hızlı bir şekilde gelişmiş olsa da , birçok belirsizlik devam etmektedir. Bunların en büyüğü, COVID-19'un gelecekteki böbrek sağlığı ve CKD gelişimi üzerindeki uzun vadeli etkisidir. COVID-19 başvurularının çok sayıda olması, hastane içi şiddetli AKI ataklarının sayısında büyük bir artışa yol açmıştır ve erken kanıtlar, bu hastaların çoğunun CKD geliştireceğini göstermektedir. Bu nedenle, COVID-19 pandemisinin bu yeterince tanınmayan sonuçlarının etkisini araştırmak için uzun vadeli sonuçlara ilişkin devam eden araştırmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, gelecekteki COVID-19 dalgaları muhtemeldir ve AKI'nin bu bağlamda daha iyi anlaşılması ve yönetilmesi, hem kısa hem de uzun vadeli sonuçları iyileştirmenin önemli bir parçası olacaktır.

## **KAYNAKLAR**

1. Ruan, Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 846–848.
2. Yarijani ZM, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 142: 111966.
3. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 32: 151–160.
4. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2021; 77: 204–215.
5. Gupta S, Coca SG, Chan L, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32: 161–176.
6. Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Pathophysiology of COVID-19 associated acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021; 17: 751–764.
7. Cantaluppi V, Guglielmetti G, Dellepiane S, et al. A call to action to evaluate renal functional reserve in patients with COVID-19. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2020; 319: 792–795.
8. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J. Investig. Med.* 2020; 68: 1261–1270.
9. Ouyang L, Gong Y, Zhu Y, et al. Association of acute kidney injury with the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 43: 149–157.
10. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, Regional, and National Estimates of the Population at Increased Risk of Severe COVID-19 Due to Underlying Health Conditions in 2020: A Modelling Study. *Lancet Glob. Health* 2020; 8:e1003–e1017.
11. Martino F, Fanton G, Zanetti, F, et al. Previous eGFR a Reliable Risk Factor for COVID-19 Death? Single Centre Analysis in Chronic Kidney Disease Patients in Northern Italy. *BioMed* 2022;2: 82–87.
12. Council EE., Ortiz A, Cozzolino M, et al. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: A call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 36: 87–94.
13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–436.
14. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31: 2158–2167.
15. Fukao Y, Nagasawa H, Nihei Y, et al. COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. *Clin. Exp. Nephrol.* 2021;25: 1240–1246.
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–1034.
17. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 80: 607–613.
18. National Health Commission of the People’s Republic of China: Guidelines for Novel Coronavirus Infection Prevention and Treatment (Trial 7th Edition). Available online: <https://www.chinalawtranslate.com/en/coronavirus-treatment-plan-7>
19. Alexander MP, Mangalparthi KK, Madugundu AK, et al. Acute Kidney Injury in Severe COVID-19 Has Similarities to Sepsis-Associated Kidney Injury: A multi-omics study. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96: 2561–2575.
20. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina* 2022; 58: 144.
21. Astuti I. Ysrafil Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An Overview of Viral Structure and Host Response. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020;14:407–

412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
22. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020;144:213–221. doi: 10.1159/000507305.
  23. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, et al. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*. 2020;97:824–828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
  24. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal Histopathological Analysis of 26 Postmortem Findings of Patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98:219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
  25. Caceres PS, Savickas G, Murray SL, et al. High SARS-CoV-2 Viral Load in Urine Sediment Correlates with Acute Kidney Injury and Poor COVID-19 Outcome. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021;32:2517–2528. doi: 10.1681/ASN.2021010059.
  26. Mjaess G, Karam A, Aoun F, et al. COVID-19 and the Male Susceptibility: The Role of ACE2, TMPRSS2 and the Androgen Receptor. *Prog. Urol*. 2020;30:484–487. doi: 10.1016/j.purol.2020.05.007.
  27. Rezaq S, Huffman AM, Basnet J, et al. Cardiac and Renal SARS-CoV-2 Viral Entry Protein Regulation by Androgens and Diet: Implications for Polycystic Ovary Syndrome and COVID-19. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:9746. doi: 10.3390/ijms22189746.
  28. Yadav J, Goel G, Purwar S, et al. Clinical, Virological, and Pathological Profile of Patients Who Died of COVID-19: An Autopsy-Based Study From India. *Cureus*. 2022;14:e23538. doi: 10.7759/cureus.23538.
  29. Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-Associated Acute Kidney Injury. *Nat. Rev. Nephrol*. 2021;17:751–764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.
  30. Pan X, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury during the COVID-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46:1114–1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
  31. Ronco C, Reis T. Kidney Involvement in COVID-19 and Rationale for Extracorporeal Therapies. *Nat. Rev. Nephrol*. 2020;16:308–310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7.
  32. Wishahi M., Kamal N.M. Multidisciplinary Basic and Clinical Research of Acute Kidney Injury with COVID-19: Pathophysiology, Mechanisms, Incidence, Management and Kidney Transplantation. *World J. Nephrol*. 2022;11:105–114. doi: 10.5527/wjn.v11.i3.105.
  33. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020;31:1948–1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
  34. Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020;31:1959–1968. doi: 10.1681/ASN.2020060802.
  35. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, et al. COVID-19–Associated Glomerular Disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021;32:33–40. doi: 10.1681/ASN.2020060804.
  36. Chávez-Valencia V, Orizaga-De-La-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases*. 2022;10:53. doi: 10.3390/diseases10030053.
  37. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  38. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020;31:1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
  39. Velez JCQ, Caza T, Larsen C.P. COVAN Is the New HIVAN: The Re-Emergence of Collapsing Glomerulopathy with COVID-19. *Nat. Rev. Nephrol*. 2020;16:565–567. doi: 10.1038/s41581-020-0332-3.
  40. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- $\gamma$  Ratio Could Be Associated with Severe Disease in COVID-19 Patients. *J. Med. Virol*. 2020;92:1789–1790. doi: 10.1002/jmv.25900.
  41. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S., et al. COVID-19 and Kidney Injury: Pathophysiology and Molecular Mechanisms. *Rev. Med. Virol*. 2021;31:e2176. doi: 10.1002/

- rmv.2176.
42. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung–Kidney Interactions in Critically Ill Patients: Consensus Report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020;46:654–672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
  43. Welch HK, Kellum JA, Kane-Gill SL. Drug-Associated Acute Kidney Injury Identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 2018;38:785–793. doi: 10.1002/phar.2152.
  44. Legrand M, Bokoch MP. The Yin and Yang of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Acute Kidney Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021;203:1053–1055. doi: 10.1164/rccm.202012-4419ED.
  45. Dudoignon E, Moreno N, Deniau B, et al. Activation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Is Associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 2020;39:453–455. doi: 10.1016/j.accpm.2020.06.006.
  46. Schmidt M., Hajage D., Lebreton G., Monsel A., Voiriot G., Levy D., Baron E., Beurton A., Chommeloux J., Meng P., et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:1121–1131. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3.
  47. Koyner J.L., Murray P.T. Mechanical Ventilation and the Kidney. *Blood Purif.* 2010;29:52–68. doi: 10.1159/000259585.
  48. Sullivan MK, Lees JS, Drake TM, et al.. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37:271–284. Largest cohort study to date describing kidney outcomes in patients hospitalised with COVID-19; 31.5% of inpatients had biochemical AKI.
  49. Matsumoto K, Prowle JR. COVID-19-associated AKI. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(6):630-637. doi:10.1097/mcc.0000000000000988
  50. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 [COVID-19]. *Intensive Care Med* 2020; 46:854–887.
  51. Lumlertgul N, Pironcini L, Cooney E, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care* 2021; 11:123.
  52. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative [ADQI] Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:747–764. Multinational expert consensus statement providing recommendations for diagnosis, prevention and management of COVID-19 associated AKI.
  53. Wu B, Luo M, Wu F, et al.. Acute kidney injury associated with remdesivir: a comprehensive pharmacovigilance analysis of COVID-19 reports in FAERS. *Front Pharmacol* 2022; 13:692828.
  54. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al.. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31:1384–1386.
  55. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397:605–612.
  56. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396:1345–1352.
  57. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al.. RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030–2040.
  58. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al.. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704.
  59. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 [RECOVERY]: a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397:1637–

1645.

60. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: Consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16: 747–764.
61. Memoli B. Cytokine production in haemodialysis. *Blood Purif.* 1999; 17: 149–158.
62. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, et al. Cytokine removal with high cut-off membrane: Review of literature. *Blood Purif.* 2014; 38: 167–173.
63. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: Si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020; 49: 255–258.
64. Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif.* 2021; 50: 17–27.
65. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16:308–310.
66. Peng Z-Y, Bishop JV, Wen X-Y et al. Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model. *Crit. Care* 2014;18.: R141.
67. Soleimani A, Taba SM, Taheri SH, et al. The effect of hemoperfusion on the outcome, clinical and laboratory findings of patients with severe COVID-19: A retrospective study. *New Microbes New Infect.* 2021; 44: 100937.
68. Akbar KSATA, Soleimanpour GH, Mahmoodpoora A. Hemoperfusion as a potential treatment for critically ill COVID-19 patients with cytokine storm. *Blood Purif.* 2021; 50: 407–409.
69. Koc S, Uysal H. Literature Review of Hemadsorption Therapy in Severe COVID-19 Cases: A Narrative Review. *Clin. Lab.* 2022, 68.
70. Song M, Winchester J, Albright RL, et al. Cytokine removal with a novel adsorbent polymer. *Blood Purif.* 2004; 22: 428–434.
71. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med.* 2018; 6: 12.
72. Gruda MC, Rugeberg KG, O'Sullivan P, et al. Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb® sorbent porous polymer beads. *PLoS ONE* 2018; 13: e0191676.
73. Hawchar F, László I, Öveges N, et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J. Crit. Care.* 2019; 49: 172–178.
74. FDA Has Authorized the Emergency Use of CytoSorb 300 mL Device: CytoSorb 300 mL Device is Manufactured under and ISO 13485 and CE Mark Approved 2020. Available online: <https://www.fda.gov/media/136866/download> (accessed on 10 April 2020).
75. Song T, Hayanga J, Durham L, et al. CytoSorb Therapy in COVID-19 (CTC) Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Multicenter, Retrospective Registry. *Front. Med.* 2021; 8: 773461.
76. Alharthy A, Faqih F, Memish ZA, et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series. *Artif. Organs* 2020; 45: E101–E112.
77. Stockmann H, Thelen P, Stroben F, et al. CytoSorb Rescue for COVID-19 Patients With Vasoplegic Shock and Multiple Organ Failure A Prospective, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Study. *Crit. Care Med.* 2022; 50: 964–976.
78. oXiris Emergency Use Authorization for the United States by FDA under EUA200164. Available online: <https://www.fda.gov/media/137266/download> (accessed on 23 April 2020).
79. Broman ME, Hansson F, Vincent J-L, et al. Endotoxin and Cytokine Reducing Properties of the oXiris Membrane in Patients with Septic Shock: A Randomized Crossover Double-Blind Study. *PLoS ONE.* 2019; 14: e0220444.
80. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, et al. oXiris® Use in Septic Shock: Experience of

- Two French Centres. *Blood Purif.* 2019;47: 29–35.
81. Turani F, Barchetta R, Falco M, et al. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purif.* 2019; 47: 54–58.
  82. Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: A meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 2209.
  83. Mitrev ZK, Ugurov PA. Clinical Efficacy and Safety of Extracorporeal Blood Purification to Control Hyperinflammation and Hypercoagulability in COVID-19 Patients. NCT04478539. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04478539> (accessed on 12 May 2021).
  84. Vega O. A Randomized, Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Highly Selective Semipermeable Membrane (AN-69 Oxiris) in Comparison with a Semi Selective Semipermeable Membrane (Standard AN-69) in COVID-19 Associated Acute Kidney Injury: oXAKI-COV Study. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04597034> (accessed on 12 May 2021).
  85. Mehta Y, Mehta C, Nanda S, et al. Use of CytoSorb therapy to treat critically ill coronavirus disease 2019 patients: A case series. *J. Med. Case Rep.* 2021;15: 476.
  86. Peng JY, Li L, Zhao X, et al. Hemoperfusion with CytoSorb® in Critically Ill COVID-19 Patients. *Blood Purif.* 2022;51: 410–416.
  87. Nassiri AA, Hakemi MS, Miri MM, et al. Blood purification with CytoSorb in critically ill COVID-19 patients: A case series of 26 patients. *Artif. Organs.* 2021;45:1338–1347.
  88. Zhang H, Zhu G, Yan L, et al. The absorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series. *Artif. Organs.* 2020;44:1296–1302.
  89. Hodgins S, Abdullin M, Tidswell MA, et al. Extracorporeal Cytokine Reduction Using Oxiris Blood Purification in COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:289.
  90. Xu X, Jia C, Luo S, et al. Effect of HA330 resin-directed hemoadsorption on a porcine acute respiratory distress syndrome model. *Ann Intensive Care.* 2017;7:84.
  91. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir. Res.* 2019;6: e000420.
  92. Surasit K, Srisawat N. The Efficacy of Early Additional Hemoperfusion Therapy for Severe COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *Blood Purif.* 2021;39:4185–4191,
  93. Rawson TM, Wilson, RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27: 9–11.
  94. Musuza JS. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021; 16: e0251170.
  95. Alqahtani A, Alamer E, Mir M, et al. Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients in Saudi Arabia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022;19:2424.
  96. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in O17. *JAMA.* 2020;323:1478–1487.
  97. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, et al. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units. *Emerg. Infect. Dis.* 2021;27:1234–1237.
  98. De Rosa S, Cutuli SL, Ferrer R, et al. on behalf of the COVID-19 EUPHAS2 Collaborative Group. Polymyxin B hemoperfusion in coronavirus disease 2019 patients with endotoxemic shock: Case series from EUPHAS2 registry. *Artif. Organs.* 2020;45: E187–E194.
  99. Kaplan, A.A. Therapeutic plasma exchange: A technical and operational review. *J. Clin. Apher.* 2013;28:3–10.
  100. Keith P, Day M, Perkins L, et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: An argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit. Care.* 2020;24:128.
  101. Zhang L, Zhai H, Ma S, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br. J. Haematol.* 2020;190:e181–e183.
  102. Patel P, Nandwani V, Vanchiere J, et al. Use of therapeutic plasma exchange as a rescue therapy

- in 2009 pH1N1 influenza A—An associated respiratory failure and hemodynamic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011;12:e87–e89.
103. Knaup H, Stahl K, Schmidt BM, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: A prospective open-label non-randomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit. Care.* 2018;22: 285.
104. Keith PD, Wells AH, Hodges J, et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single-center experience. *Crit. Care.* 2020;24:518.
105. Faqih F, Alharthy A, Alodat M, et al. Therapeutic plasma exchange in adult critically ill patients with life-threatening SARS-CoV-2 disease: A pilot study. *J. Crit. Care.* 2020; 60:328.
106. Daoud AM, Soliman KM, Ali, HK. Potential limitations of plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: How to overcome them? *Ther. Apher. Dial.* 2020;25:350.
107. Stahl K, Bode C, David S. First do no harm—beware the risk of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19. *Crit. Care.* 2020; 24:363.
108. Honore PM, Mugisha A, Kugener L, et al. Therapeutic plasma exchange as routine therapy in septic shock and as an experimental therapy for COVID-19: We are not sure. *Crit. Care.* 2020;24:226.
109. Faqih F, Alharthy A, Abdulaziz S, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: A randomised controlled clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2021;57:106334.
110. Napoli M, Provenzano M, Hu L, et al. Acute Kidney Injury and Blood Purification Techniques in Severe COVID-19 Patients. *J. Clin. Med.* 2022;11(21):6286.
111. Patidar GK, Land KJ, Vrielink H, et al. Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: Preliminary guidance and practices. *Vox Sang.* 2021;116:798–807.
112. Cegolon L, Einollahi B, Panahi Y, et al. On Therapeutic Plasma Exchange Against Severe COVID-19- Associated Pneumonia: An Observational Clinical Study. *Front. Nutr.* 2022; 9: 809823.
113. Reis T, Anwar S, Neves FDADR, et al.. Disruptive technologies for hemodialysis: Medium and high cutoff membranes. Is the future now? *J. Bras. Nefrol.* 2021;43:410–416.
114. Zickler D, Schindler R, Willy K, et al. Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients—a randomized controlled clinical trial. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0169024.
115. Hodzic S, Golic D, Smajic J, et al. Complications Related to Insertion and Use of Central Venous Catheters (CVC). *Med. Arch.* 2014;68:300–303.
116. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, et al. Catheter-related bloodstream infections. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2014;4:162–167.
117. Darban M, Yarmohamadi M, Mohammadkhani MM, et al. Outcome and Complications of Hemoperfusion in Patients with COVID-19 in Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2022, Epub ahead of print.
118. Henriksson MM, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus. Apher. Sci.* 2016;54: 2.
119. Alenezi FK, Almeshari MA, Mahida R, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury in COVID-19 patients with and without acute respiratory distress syndrome (ARDS) during the first wave of COVID-19: A systematic review and Meta-Analysis. *Ren. Fail.* 2021;43:1621–1633.