

Severe Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease are Paramount Risk Factors for Mortality in Hospitalized Cases with COVID-19

Atieh Makhloogh¹
Narges Mirzaei Ilali²
David Darvishnia³
Hadi Darvishi-Khezri⁴
Ali Sharifipour^{5,6}
Hossein Mehravaran⁷
Masoud Aliyali⁵
Sepideh Safanavaiee⁵
Siavash Abedi⁵
Babak Eslami⁸

¹ Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Infection Diseases, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Thalassemia Research Center (TRC), Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Pulmonary and Critical Care Division, Imam Khomeini Hospital, Iranian National Registry Center for Lophomoniasis (INRCL), Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁸ Assistant Professor Department of Anesthesiology and Intensive Care, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received August 6, 2023; Accepted October 28, 2023)

Abstract

Background and purpose: Novel coronavirus (COVID-19) can cause acute kidney injury (AKI), and underlying kidney diseases worsen the prognosis of COVID-19 patients.

Materials and methods: This observational study examined the clinical and laboratory outcomes of patients with COVID-19 and assessed the major risk factors for death and intensive care unit (ICU) hospitalization in COVID-19 patients. The sample consisted of 296 COVID-19 patients with or without underlying kidney diseases. In total, 37 patients died (mean age: 66.6 ± 17.6).

Results: Most patients who passed away initially suffered from shortness of breath (37.8%), cough (21.6%), old age, insulin use, central nervous system (CNS) disease, septic shock, hypoalbuminemia ($P < 0.0001$), and high international normalized ratio ($P < 0.0001$). Median time to death was higher in patients hospitalized in the ICU than in those without chronic kidney disease ($OR = 3.08$; $P = 0.006$). The use of azithromycin and ceftriaxone was lower than the use of Recigen and meropenem in deceased people ($P < 0.0001$).

Conclusion: The risk of mortality and ICU hospitalization was higher in patients with CKD than in those without CKD. The results revealed the therapeutic effects of azithromycin and ceftriaxone and the side effects of Recigen and meropenem in deceased COVID-19 patients. In addition, low albumin level, high INR, neutrophil count, white blood cell (WBC) significantly increased the risk of death in these patients.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, acute kidney injury, chronic kidney disease

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 1):86-96 (Persian).

Corresponding Author: Narges Mirzaei Ilali Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: nargessmirzaei@yahoo.com)

آسیب کلیوی حاد و بیماری مزمن کلیوی اصلی‌ترین عامل خطر مرگ‌ومیر بیماران بستری‌شده به علت COVID-19

عطیه مخلوق¹
نرگس میرزائی ایلالی²
داوید درویش نیا³
هادی درویشی خضری⁴
علی شریف پور^{5,6}
حسین مهرآوران⁷
مسعود علیالی⁵
سپیده صفانوابی⁵
سیاوش عابدی⁵
بابک اسلامی⁸

چکیده

سابقه و هدف: گونه جدید ویروس کرونا (COVID-19) می‌تواند موجب آسیب حاد کلیه (AKI) شود و بیماران دارای بیماری زمینه‌ای کلیه پروگنوز بدتری دارند. در این مطالعه، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به کووید-19 و عوامل خطر مرگ و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) ارزیابی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مشاهده‌ای بر روی 296 بیمار مبتلا به کووید-19 با و بدون بیماری زمینه‌ای کلیوی انجام شده است. از مجموع 296 مورد بیمار بستری‌شده، 37 نفر فوت کردند (میانگین سنی: $66/6 \pm 17/6$).

یافته‌ها: شایع‌ترین علائم اولیه بیماران فوت‌شده این موارد بود: تنگی نفس (37/8 درصد)، سرفه (21/6 درصد)، سن بالا، استفاده از انسولین، بیماری دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، شوک عفونی، هیپوآلبومینمی ($P < 0/0001$) و میزان بالای INR ($P < 0/0001$). میانه زمان مرگ موارد بستری‌شده در ICU بیش‌تر از بیماران فاقد بیماری مزمن کلیه (CKD) بود (3/08 OR، $P = 0/006$). در افراد فوت‌شده از آزیترومايسين و سفتریاکسون به میزان کم‌تر و بیش‌تر از مروپنم استفاده شده بود ($P < 0/0001$).

استنتاج: این مطالعه نشان می‌دهد که خطر مرگ‌ومیر و بستری در ICU در بیماران دارای CKD بیش‌تر از بیماران فاقد CKD است. ارزیابی اثرات درمانی آزیترومايسين و سفتریاکسون و عوارض جانبی رسیژن و مروپنم در بیماران فوت‌شده مبتلا به کووید نشان داده شد. اضافه بر این، نشان داده شد که آلبومین پایین، INR، نوتروفیل و گلبول‌های سفید (WBC) بالا به‌طور قابل توجهی خطر مرگ‌ومیر این بیماران را افزایش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: کووید-19، سارس-کووید-2، آسیب حاد کلیه، بیماری مزمن کلیه

مقدمه

از زمان اعلام همه‌گیری ویروس کرونا توسط مقامات وزارت بهداشت چین تاکنون، مردم سراسر جهان درگیر عوارض تنفسی حاد ناشی از این بیماری بوده‌اند (1).
ازمنظر ژنتیکی، این ویروس حاوی تک‌رشته‌ای RNA

E-mail: Nargessmirzaei@yahoo.com

مؤلف مسئول: نرگس میرزائی ایلالی - ساری: بلوار امیر مازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، بخش داخلی

1. استاد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. استادیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
6. مرکز ثبت ملی لوفومونازیس (INRCL)، بخش ریوی و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
7. استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
8. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1402/5/15 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1402/6/19 تاریخ تصویب: 1402/8/6

هیپوولمی و دهیدراتاسیون یا رابدومبولیز. نکته قابل توجه این است که بیش تر مطالعات انجام شده نشان داده اند که وجود سارس کووید-19 به ویژه در بیماران مسن، با AKI و افزایش مرگ و میر ارتباط دارند (7). آخرین مطالعه انجام شده در این خصوص نشان داده شیوع اختلال عملکرد اندام به همراه کووید-19 حدود 33 درصد است که 3 درصد تا 7 درصد آن را آسیب حاد کلیه تشکیل می دهد. اختلال عملکرد کلیه ممکن است منجر به توقف ترشح متابولیت ها و سموم موجود در بدن شود که بر تعادل الکترولیت ها، اسیدها و بازهای بدن انسان اثر منفی می گذارد. مشخصه دیگر این آسیب افزایش غلظت اوره، کراتینین، اسیداوریک و D-dimer در خون و پروتئینوری و همآچوری است. بنابراین، شناسایی زودهنگام شواهد آسیب کلیوی و انجام مداخلات موثر جهت کاهش عوارض و بهبود پیش آگهی بیماری اهمیت بالایی دارد (7, 8). در مطالعه حاضر، خصوصیات بیوشیمیایی و بالینی بیماران مبتلا به کووید-19 و اثرات داروهای استفاده شده در بیماران فوت شده در مقایسه با بیماران بهبود یافته و نیاز به تعدیل دوز داروها ارزیابی شده است. علاوه بر این، میزان مرگ و میر و بستری در ICU در بیماران با و بدون بیماری کلیوی بررسی و مقایسه گردیده است.

مواد و روش ها

طرح مطالعه

مطالعه ای آینده نگر و مشاهده ای بر روی 296 بیمار با نتیجه مثبت تست فوری PCR (واکنش زنجیره ای پلی مرز) کووید-19 انجام شد. افراد مورد مطالعه از ماه فوریه تا آگوست سال 2020 در بیمارستان امام خمینی (ره) ساری پذیرش شده بودند. بیماران به چند گروه تقسیم شدند: دارای آسیب حاد کلیه (AKI)، بیماری مزمن کلیه (CKD)، بیماری انتهایی کلیه (ESRD) و فاقد بیماری زمینه ای کلیه. فرم رضایت آگاهانه توسط تمامی بیماران مورد مطالعه امضا شد. این مطالعه تأییدیه کمیته اخلاق

است که با ترکیبات گلیکوپروتئینی دارای ساختار کروی و پلئومورفیک پوشیده شده است (2). همه گیری کنونی کووید-19 سومین و مرگ بارترین همه گیری ویروس کرونا در قرن 21 بوده است. میزان ابتلا به ویروس کرونا و مرگ و میر ناشی از آن طی مدت کوتاهی از همه گیری گونه MERS در خاورمیانه پیشی گرفته است. سندرم تنفسی حاد ناشی از کروناویروس 2 (سارس کووید-2) بیش تر ریه را تحت تأثیر قرار می دهد؛ با این حال، اندام های دیگری مثل روده ها، مغز، قلب و کلیه می توانند درگیر این ویروس شوند (3). تظاهرات بالینی این بیماری شامل تب، سرفه، تنگی نفس، علائم گوارشی، درد عضلانی (میالژی)، خستگی مفرط، تعداد طبیعی یا کاهش یافته گلبول های سفید و شواهد تصویربرداری مشابه پنومونی است (4). کووید-19 تهدید بزرگی برای بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه محسوب می شود (5). این ویروس پس از عفونت اولیه ریه، ممکن است وارد جریان خون شده و در کلیه تجمع پیدا کند و به سلول های آن آسیب بزند. در یکی از مطالعات انجام شده، RNA کروناویروس 2019 (کووید-19) در پلاسما 15 درصد بیماران دچار آسیب حاد کلیه (Acute Kidney Injury: AKI) یافت شد. مطالعات نشان داده اند که مرگ و میر بیماران مبتلا به سارس 6/7 درصد و بیماران دارای AKI همراه 91/7 درصد است (6). نارسایی ناگهانی کلیه یا اختلال عملکرد مداوم آن با مرگ سلول ها و نفرون ها ارتباط دارد و می تواند منجر به ابتلای طولانی مدت به بیماری مزمن کلیه (Chronic Kidney Injury: CKD) شوند. در کشورهای دارای درآمد کم و متوسط، عفونت و شوک هیپوولمیک اصلی ترین عوامل ابتلا به AKI هستند. این آسیب در نهایت به کاهش عملکرد کلیه منجر می شود. عوامل خطر AKI شامل این موارد است: میزان ویرمی (viremia)، زجر تنفسی، درگیری اندام هایی به جز ریه، لوکوسیتوز، لنفوپنی، میزان بالای پروتئین واکنشی C (CRP)، فریتین و D-dimer،

دانشگاه علوم پزشکی مازندران را دریافت کرده است
(IR.MAZUMS.REC.1399.024).

معیارهای ورود:

1. رضایت جهت شرکت در مطالعه
2. در دسترس بودن بیمار

معیارهای خروج:

1. راضی نبودن از حضور در مطالعه
2. دسترسی نداشتن به بیماران
3. مرگ

تعاریف و مقادیر

تعریف AKI: از دست دادن ناگهانی عملکرد کلیه و افزایش کراتینین سرم (sCr) به میزان $0/3$ میلی گرم بر دسی لیتر طی 48 ساعت یا افزایش غلظت $1/5$ برابری کراتینین سرم نسبت به مقدار پایه آن طی 7 هفت روز. شدت AKI بدین صورت مرحله بندی شده است:

مرحله 1: افزایش کراتینین سرم به میزان $0/3$ میلی گرم بر دسی لیتر یا بیش تر طی کم تر از 48 ساعت یا بیش از 150 درصد افزایش غلظت کراتینین سرم نسبت به مقدار پایه آن طی کم تر از هفت روز یا خروجی ادراری کم تر از $0/5$ میلی لیتر بر کیلوگرم بر ساعت به مدت بیش از شش ساعت.

مرحله 2: بیش از 200 درصد افزایش غلظت کراتینین سرم یا خروجی ادراری کم تر از $0/5$ میلی لیتر بر کیلوگرم بر ساعت به مدت بیش از 12 ساعت.

مرحله 3: بیش از 300 درصد افزایش غلظت کراتینین سرم یا خروجی ادراری کم تر از $0/3$ میلی لیتر بر کیلوگرم بر ساعت به مدت بیش از 24 ساعت یا عدم ادرار برای مدتی بیش از 12 ساعت یا درمان جایگزینی کلیه (Kidney replacement therapy) برای AKI.

تعریف CKD: eGFR کم تر از 60 میلی لیتر بر دقیقه در هر $1/73$ مترمربع (اندازه گیری آن باید طی 180 روز قبل از بستری انجام شده باشد) یا تشخیص پروتئینوری در آنالیز ادراری قبل از بستری شدن (7).

جمع آوری اطلاعات

اطلاعات بیماران بستری شده شامل مشخصات جمعیت شناختی (سن، جنس، BMI، گروه خونی)، خصوصیات بیوشیمیایی و بالینی (RBC، Hb، WBC؛ ALT؛ AST؛ BS، FBS؛ CPK؛ LDH؛ CRP؛ ESR؛ ALP؛ BUN؛ INR)، آنتی بیوتیک ها، درمان های ضد التهابی و علائم مختلف (شامل تب، لرز، سرفه، تنگی نفس، سردرد، خستگی مفرط، گلودرد، کاهش هوشیاری، گیجی، درد عضلانی، اسهال، درد قفسه سینه، شکم درد و بی اشتها) از سیستم اطلاعات بیمارستان جمع آوری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام اقدامات آماری با استفاده از STATA نسخه 13 (شرکت استاتا، کالج استیشن، تگزاس، آمریکا) و نرم افزار Minitab نسخه 13/0 (شرکت مینی تب، استیت کالج، پنسیلوانیا، آمریکا) انجام شده اند. داده ها به صورت میانه یا میانگین \pm انحراف معیار (SD) یا عدد (درصد) ارائه شده اند. از آن جا که متغیرهای عددی دو گروه فوت شده و غیر فوت شده از توزیع نرمال تجاوز می کرد، آزمون یو من ویتنی (Mann-Whitney U test) انجام شد. توزیع داده ها با استفاده از نمودار هسیستوگرام و آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk test) ارزیابی شد. برای مقایسه متغیرهای دو حالتی بین این دو گروه از آزمون مربع کای (Chi-square test) استفاده گردید. زمان باقی مانده تا مرگ بیماران با استفاده از منحنی بقای کاپلان-مایر (Kaplan-Meier survival curve) و آزمون رتبه لگاریتمی (Log-rank test) برآورد شد. شیوع (با بازه اطمینان 95 درصد) مرگ و میر درون بیمارستانی و بستری در ICU نیز با استفاده از روش دو جمله ای دقیق (Exact binominal method) تخمین زده شدند. علاوه بر این، رگرسیون لجستیک و رگرسیون کاکس به منظور محاسبه نسبت مخاطره (HR) و نسبت شانس (OR) خام و تعدیل شده (با بازه اطمینان CI) 95 درصد مورد استفاده قرار گرفتند. سن، جنس و استفاده خانگی از

انسولین در مدل 2 رگرسیون کاکس به عنوان متغیر ثابت در نظر گرفته شدند. در مدل نهایی (مدل 3)، به منظور محاسبه نسبت مخاطره تعدیل شده، تمام عوامل مخدوش گر (شامل سن، مصرف سفتریاکسون، آزیترومایسین، رسیژن، مروپنم، مهارکننده آنزیم مبدل آنتیوتانسین (ACEI)، مهارکننده گیرنده آنتیوتانسین (ARB)، هیدروکسی کلروکین، کالترا، تامیفلو و هیدروکورتیزون) کنترل شدند. در پایان، فرض خطرات متناسب (Proportional-hazards assumption) برای مدل رگرسیون کاکس به وسیله دستور EASTAT PHTEST ارزیابی شد. علاوه بر این، همراستی چندگانه متغیرهای موجود در مدل نهایی نیز ارزیابی شد. در رگرسیون لجستیک، نیکویی برازش (Goodness of fit) مدل تعدیل شده با استفاده از آزمون هاسمر-لمشو (Hosmer and Lemeshow test) بررسی شد.

P کم تر از 0/05 به عنوان آستانه معنی داری آماری این مطالعه در نظر گرفته شد. پاور مطالعه برای پیامد اولیه مرگ و میر درون بیمارستانی برای عامل خطر CKD با دستور SAMPSI و برنامه STATA، برابر با 99 درصد به دست آمد.

یافته‌ها

در این مطالعه 296 بیمار بستری شده با کووید شرکت داده شدند که 37 نفر (12/5 درصد) از آن‌ها فوت کردند (بازه اطمینان 95 درصد از 8/71 تا 16/28). میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه $57/7 \pm 8$ بود. جمعیت مورد مطالعه از 52/4 درصد مرد (163 نفر) و 47/6 درصد زن (148 نفر) تشکیل شده بود. دو گروه از نظر سن، RH+، سابقه بیماری CNS، شوک عفونی، بستری در ICU، استفاده از انسولین، سفتریاکسون، آزیترومایسین، رسیژن و مروپنم تفاوت معنی دار با یکدیگر داشتند. شایع ترین علائم اولیه بیمارانی فوت شده تنگی نفس (37/8 درصد) و سرفه (21/6 درصد) بود. خصوصیات پایه، بیوشیمیایی و بالینی بیمارانی مبتلا به کووید-19 در جدول شماره 1 ارائه شده‌اند.

زمان باقی مانده تا مرگ

زمان مرگ و میر درون بیمارستانی بین 1 تا 67 روز پس از آغاز بستری بود (با میانه هفت روز، بازه اطمینان 95 درصد از شش تا هفت روز). در بیمارانی بستری در ICU، زمان مرگ و میر درون بیمارستانی بین 1 تا 67 روز پس از آغاز بستری بود (با میانه 14 روز، بازه اطمینان 95 درصد از 10 تا 19 روز).

پیامدهای اولیه: مرگ و میر در بیمارانی دارای CKD
میانه زمان مرگ و میر درون بیمارستانی در بیمارانی دارای CKD، 19 روز و در بیمارانی فاقد CKD، 38 روز بود ($P=0/01$). در عین حال، میانه زمان مرگ بیمارانی دارای CKD و بستری شده در ICU 11 روز و در بیمارانی فاقد سابقه CKD، 37 روز بود ($P=0/0002$). (تصویر شماره 1 و جدول شماره 2).

خطر مرگ و میر درون بیمارستانی بیمارانی دارای CKD پس از کنترل همه عوامل مخدوش گر، 3/01 محاسبه شد (بازه اطمینان 95 درصد از 0/42 تا 21/6؛ $P=0/27$). شیوع مرگ و میر درون بیمارستانی در بیمارانی دارای CKD، 27/3 درصد (بازه اطمینان 95 درصد از 11/2 تا 43/3 درصد (تعداد=9) و در بیمارانی فاقد CKD، 10/64 درصد (بازه اطمینان 95 درصد از 6/89 تا 14/39 درصد (تعداد=28) بود ($P=0/009$). نسبت شانس خام مرگ و میر درون بیمارستانی در بیمارانی دارای CKD، 3/15 (بازه اطمینان 95 درصد از 1/33 تا 7/44؛ $P=0/009$) برآورد شد (جدول شماره 3 و 4).

مرگ و میر در بیمارانی دارای AKI

در مرحله 1 AKI، مرگ و میری رخ نداد. میانه زمان مرگ و میر درون بیمارستانی برای بیمارانی مبتلا و غیرمبتلا به مراحل 2 و 3 AKI به ترتیب 23 و 30 روز در مقایسه با 27 و 27 روز بود (به ترتیب $P=0/34$ و $P=0/90$). نسبت مخاطره تعدیل شده برای مرگ و میر درون بیمارستانی بیمارانی مرحله 2 AKI با در نظر گرفتن

جدول شماره 1: مشخصات اولیه، بیوشیمیایی و بالینی بیماران مبتلابه کووید-19

سطح معنی داری	In-hospital mortality		Clinical and basic
	No n= 259	Yes n= 37	
<0.0005	164 ± 56/5	17/6 ± 66/6	Age, year
<0.89	122/137	17/20	Male/female
<0.92	26/5 ± 27/4	5/15 ± 27/7	BMI, kg/m2
	(27/27)27	(18/9)17	A
<18.0	(20/20)20	(2/4)3/9	B
	(6/0)6	(10/8)4	AB
	(46/46)46	(21/62)8	O
<0.3.0	(94/85)92	(62/16)23	RH+
<95.0	(19/3)50	(18/9)7	CVD
<10.0	(0/39)1	(2/70)1	ARDS
<18.0	(3/47)90	(45/9)17	HTN
<14.0	(31/3)81	(43/2)16	DM
<0.1.0	(70/4)31	(18/9)7	Insulin
<59.0	(0/77)2	-	GI disease
<32.0	(0/14)7	-	RTX
<47.0	(3/0)9	(5/4)12	Respiratory disease
<18.0	(3/4)99	(8/1)13	Endocrine System Disease
<24.0	(5/7)915	(10/8)4	Malignancy
<0.0001<	(2/32)6	(18/9)7	CNS disease
<61.0	(1/5)4	(2/7)1	Immunosuppression Condition
Treatment			
<45.0	(1/5)4	-	Immunosuppressive Drug
<11.0	(31/9)79	(45/7)16	HTN medicine consumption
<40.0	(1/9)35	-	ACEI use
<33.0	(28/2)73	(36/1)13	ARB use
<0.0001<	-	(5/4)17	Septic Shock
<0.0001<	(8/49)22	(67/6)25	ICU admission
<50.0	(9/4)230	(97/1)33	HCQ
<54.0	(86/8)204	(90/6)29	Kaleta
<0.0001<	(84/3)172	(58/3)14	Ceftriaxone
<0.0001<	(77/1)145	(31/8)7	Azithromycin
<97.0	(10/3)18	(10)2	Tavanex
<47.0	(16/2)30	(10)2	Tamiflu
<44.0	(3/38)8	(6/0)2	Hydrocortisone
<0.0001<	(13/6)32	(42/42)14	Recigen
<71.0	(0/42)1	-	Favipiravir
<0.0001<	(21/5)51	(63/6)21	Meropenem
<51.0	(1/27)3	-	Clindamycin
Sign/symptom			
	(5/77)12	(7/1)42	Fever
	(0/48)1	(2/5)71	Chills
	(53/3)111	(21/6)8	Cough
	(15/3)22	(37/8)14	Dyspnea
	(1/44)3	-	Headache
	(8/65)18	-	Fatigue
	(0/96)2	-	Sorthraod
<02.0	(2/40)5	(2/5)71	Loss of consciousness
	(0/48)1	-	Dizziness
	(2/88)6	-	Myalgia
	(0/48)1	-	Diarrhea
	(0/48)1	(2/5)71	Chest pain
	(0/96)2	-	Nausea
	(2/40)5	-	Abdominal pain
	(0/96)2	-	Anorexia
	(0/48)1	-	N/V
<20.0	(0/25)11	-	N/V
<9.0	(45/2)117	(17/45)9)17	Fever
<60.0	(33/9)88	(29/7)11	Chills
<57.0	(48/3)125	(43/2)16	Cough
<22.0	(3/86)10	-	Sputum
<51.0	(1/16)3	-	Rhinorrhea

Laboratory findings			
<02.0	4/90 ± 8/78	5/2 ± 11/5	WBC, 10 ³ /ml
<01.0	12/9 ± 20/7	12/3 ± 15/6	Lymphocyte percentage, %
<01.0	14/3 ± 69/4	13 ± 7/6	Neutrophil percentage, %
<0001.0<	2/43 ± 11	1/78 ± 10	Hb, g/dl
<02.0	0/85 ± 3/99	0/66 ± 3/53	RBC, 10 ⁶ /μl
<03.0	12/6 ± 25/91	9/23 ± 19/4,9	Platelets, 10 ³ /L
<72.0	20/9 ± 52/2	17/8 ± 51,5	ESR, mm/hours
<24.0	(52/17)24	(33/33)4	Positive PCR
<06.0	30/7 ± 45/3	62/1 ± 71/02	CRP mg/dl
<54.0	32/97 ± 60/61	1/96 ± 622/3	LDH IU/L
<18.0	181 ± 158/4	828/6 ± 606/3	CPK, U/L
<58.0	64/2 ± 146/2	62/7 ± 151/8	FBS, mg/dl
<15.0	64/2 ± 163/3	73/2 ± 185/6	BS, mg/dl
<27.0	68/11 ± 58/4	21/6 ± 51/4	AST, U/L
<86.0	30.1 ± 39,9	167 ± 33/5	ALT, U/L
<50.0	192/4 ± 251/5	124/5 ± 26/0	ALP, U/L
<24.0	39/3 ± 48/6	38 ± 54/6	BUN, mg/dl
<48.0	4/71 ± 136/3	4/74 ± 136/2	Na, mEq/L
<33.0	0/41 ± 42/1	0/7 ± 44/0	K, mEq/L
<92.0	0/38 ± 21/8	0/37 ± 21/8	Mg, mEq/L
<28.0	0/80 ± 37/6	1/21 ± 37/0	P, mg/dL
<0001.0<	18 ± 32/8	0/50 ± 32/4	Alb, g/dl
<02.0	0/91 ± 82/7	0/58 ± 78/3	Ca, mg/dL
<06.0	0/44 ± 20/2	0/52 ± 16/7	Urine protein
<00.1	2/39 ± 22/7	0/00 ± 2	Urine Creatinine
<0001.0<	0/11 ± 10/5	0/32 ± 12/7	INR

a: P-value was computed by the chi-square test.

b: P-value was computed by the Mann-Whitney U test.

BG: blood group;

CVD: Cardiovascular disease;

ARDS: Acute Respiratory Distress;

HTN: Hypertension; Diabetes Mellitus: DM;

GI: Gastrointestinal;

RTX: Renal transplantation;

CNS: Central Nervous System;

ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor;

ARB: Angiotensin II Receptor Blocker;

WBC: White Blood Cell; Hb: Hemoglobin;

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate;

PCR: Polymerase Chain Reaction;

CRP: C-Reactive Protein;

LDH: Lactate Dehydrogenase;

CPK: Creatine PhosphoKinase;

FBS: Fasting Blood Sugar;

BS: Blood Sugar;

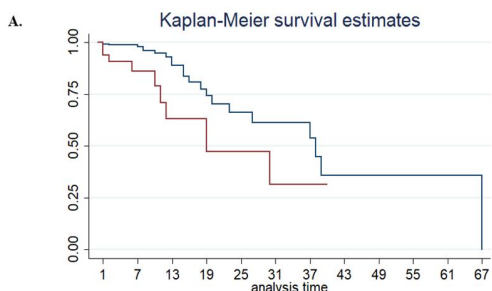
AST: Aspartate Aminotransferase;

ALT: Alanine Aminotransferase;

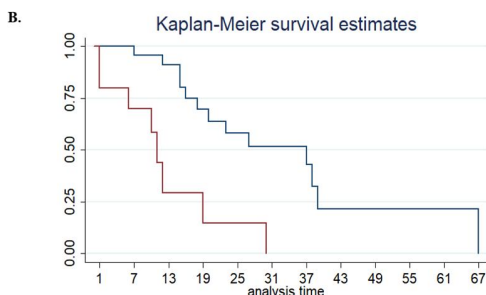
ALP: Alkaline phosphatase;

BUN: Blood Urea Nitrogen;

INR: International Normalized Ratio



Number at risk		1	7	13	19	25	31	37	43	49	55	61	67
CKD = No	240	123	46	23	16	11	8	4	2	2	2	2	1
CKD = Yes	33	17	7	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0



Number at risk		1	7	13	19	25	31	37	43	49	55	61	67
CKD = No	28	24	19	12	10	8	6	2	1	1	1	1	1
CKD = Yes	10	7	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

تصویر شماره 1: منحنی بقای Kaplan-Meier بر اساس بیماری مزمن کلیوی (CKD) در بیماران بستری با کووید-19. شکل A: مرگ و میر در بیمارستان B: بستری در ICU

همه متغیرهای مخدوش گر احتمالی برابر با 2/89 بود (95 درصد CI 0/06 تا 139/5؛ P=0/59)، هر چند خطر مرگ و میر درون بیمارستانی برای بیماران بستری در ICU به 1/03 کاهش یافت (95 درصد CI 0/06 تا 16/6؛ P=0/98). برای بیماران مرحله 2 و 3 AKI، شیوع مرگ و میر درون بیمارستانی به ترتیب برابر 28/6 درصد (95 درصد CI 16/5 تا 73/7 درصد) (دو مورد مرگ میان هفت بیمار) و 36/4 درصد (95 درصد CI 2/47 تا 70/2 درصد) (چهار مورد مرگ میان 11 بیمار) بود (به ترتیب P=0/21 و P=0/02). پس از تثبیت همه متغیرهای مخدوش گر احتمالی، نسبت مخاطره تعدیل شده به میزان 3/83 برای مرگ و میر درون بیمارستانی بیماران مرحله 3 AKI (95 درصد CI 0/05 تا 298/5) محاسبه شد. با این حال، نسبت خام تخمین زده شده برای شانس برابر 4/08 (95 درصد CI 1/10 تا 15/1) (جدول شماره 3 و 4) بود.

جدول شماره 2: زمان بقای صدک 50 و 75 تا مرگ و بستری در بخش مراقبت های ویژه در بیماران (تعداد بیماران=296)

سطح معنی داری	75th percentile	Median	25th percentile	Outcomes
0,34	39 vs. 67	27 vs. 23	16 vs. 23	In-hospital mortality 2AKI stage
0,90	39- vs.	27 vs. 30	16 vs. 19	3AKI stage
0,01	67- vs.	38 vs. 19	19 vs. 11	CKD
0,27	37 vs. 67	20 vs. 23	15 vs. 23	ICU admission 2AKI stage
0,44	37 vs. 30	20 vs. 19	15 vs. 1	3AKI stage
0,0002	39 vs. 19	37 vs. 11	16 vs. 6	CKD

ICU: intensive care unit;
P-values were calculated by Log-rank test
Times are presented according to cases with positive outcomes versus negative outcomes

جدول شماره 3: نتیجه رگرسیون لوجستیک تک متغیره و چند متغیره برای موارد بستری شده با کووید-19 (تعداد بیماران=296)

% CI 95% HR			Outcome
Model ¹	Model ²	Model ³	
			In-hospital mortality
			All cases
5/139 to 06/0 .89/2	4/72 to 04/0 .31/0	05/3 to 50/0 .38/0	2AKI stage
5/298 to 05/0 .83/3	5/14 to 13/0 .38/1	3/73 to 34/0 .07/1	3AKI stage
6/21 to 42/0 .01/3	1/17 to 38/0 .55/2	765 to 20/1 .63/2	CKD
31 to 03/1 .3/16	9/19 to 35/0 .64/2	7/22 to 40/0 .01/3	ESRD
			ICU cases
6/16 to 06/0 .03/1	-	66/2 to 04/0 .33/0	2AKI stage
-	-	92/5 to 45/0 .64/1	3AKI stage
-	-	94/13 to 97/1 .24/5	CKD
4/69 to 13/0 .99/2	-	7/16 to 28/0 .16/2	ESRD

HR: hazard ratio; CI: confidence interval;
BUN: blood urea nitrogen; CrCl: creatinine clearance;
AKI: acute kidney disease; CKD: chronic kidney disease;
ESRD: end-stage renal disease;
ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor;
ARB: Angiotensin II Receptor Blocker
Model¹: Crude, Model²: Adjusted according to at-home insulin usage, age, and gender, Model³: Adjusted according to age, using Ceftriaxone, Azithromycin, Recigen, Meropenem ACEI, ARB, Hydroxyurea, Kaletra, Tami

جدول شماره 4: نتیجه رگرسیون لوجستیک تک متغیره و چند متغیره برای موارد بستری شده با کووید-19 (تعداد بیماران=296)

CI-% 95OR		Outcomes
Model ²	Model ¹	
		In-hospital mortality
		In all cases
7/14 to 41/0 .47/2	6/15 to 52/0 .85/2	2AKI stage
7/12 to 87/0 .32/3	1/15 to 10/1 .8/4	3AKI stage
22/5 to 86/0 .12/2	44/7 to 33/1 .15/3	CKD
9/6 to 30/0 .41/1	23/5 to 25/0 .15/1	ESRD
		In ICU cases
-	6/16 to 52/0 .85/2	2AKI stage
7/32 to 13/3 .08/2	6/20 to 17/0 .87/1	3AKI stage
70/8 to 36/0 .77/1	1/13 to 68/0 .98/2	CKD
9/16 to 04/0 .87/0	4/19 to 07/0 .14/1	ESRD
		ICU admission
8/11 to 35/0 .05/2	4/12 to 42/0 .28/2	2AKI stage
4/10 to 75/0 .80/2	9/11 to 89/0 .26/3	3AKI stage
70/0 to 06/1 .46/2	88/6 to 38/1 .08/3	CKD
33/8 to 40/0 .82/1	07/7 to 35/0 .57/1	ESRD

OR: odds ratio; CI: confidence interval;
AKI: acute kidney disease; CKD: chronic kidney disease;
ESRD: end-stage renal disease
Model¹: Crude, Model²: Adjusted according to age gender flu, and Hydrocortisone

مرگ‌ومیر در بیماران ESRD

ارتباط بین عفونت کرونا و بیماری کلیوی در تحقیقات علمی روشن شده است (9) در مطالعه فعلی، بروز AKI و CKD در 296 بیمار کرونایی بستری شده در بیمارستان مورد بررسی قرار گرفت و تأثیرات آن بر نتایج بالینی بیماران ارزیابی شد. این مطالعه نشان داد که خطر مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به CKD به میزان قابل توجهی بیش تر از بیماران بدون CKD است. نسبت مخاطره در AKI پیشرونده (مرحله 3 AKI) نسبت به مرحله 1 AKI بالاتر بود؛ با این حال، نسبت‌های شانس مرگ‌ومیر هیچ گونه تفاوتی نداشتند. AKI در بیماران بستری شده با عفونت کرونا بین 0/5 تا 27 درصد متغیر بود. در بیماران دارای AKI ناشی از عفونت کرونا، درگیری سایر اندام‌ها نیز مشاهده می‌شود (10).

عوامل پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به CKD باعث نقص در سیستم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌شود. عفونت‌های دستگاه تنفسی و پنومونی نیز بیش تر در میان بیماران CKD مشاهده می‌شود (6). در این مطالعه پس از تجزیه و تحلیل مشاهده شد که در بیماران فوت شده به علت کرونا، سطح آلبومین کم تر از افرادی بود که زنده مانده بودند. نخست، Joseph A. Eustace و همکارانش CKD را به عنوان عامل خطر در مرگ‌ومیر بیماران کرونایی گزارش کردند. هایپوآلبومینوری، یکی از نشانه‌های رایج CKD است که میزان مرگ‌ومیر در ایالات متحده را به 22 درصد افزایش می‌دهد (11). سطح پایین آلبومین سرم که در نتیجه اختلال عملکرد کبد و کلیه ظاهر می‌شود، میزان مرگ‌ومیر در بیماران CKD را به طور مستقل پیش‌بینی می‌کند. پیگیری بیماران کرونایی با سابقه اختلال کلیوی، کاهش سطح آلبومین در بیماران مرحله پایانی را نشان می‌دهد. هم‌چنین نسبت آلبومین به کراتینین بالا به عنوان عامل خطری برای مرگ درون‌بیمارستانی بیماران تحت دیالیز تشخیص داده شد (12). تجزیه و تحلیل چندمتغیره نشان داد که پیری، مصرف انسولین، بیماری CNS، شوک عفونی و سطح بالاتر INR به عنوان عوامل خطر مرگ‌ومیر

دو بیمار ESRD فوت کردند (11/1 درصد، 95 درصد CI 4/97 تا 27/2 درصد)، درحالی که در میان بیماران غیر ESRD، 16 نفر فوت کردند (12/6 درصد، 95 درصد CI 8/67 تا 16/5 درصد) (P=0/85). پس از کنترل همه متغیرهای مخدوش‌گر احتمالی، نسبت مخاطره 3/16 محاسبه شد (95 درصد CI 0/31 تا 31/9، P=0/33). این مقدار برای بیماران ICU به 2/99 تغییر یافت (95 درصد CI 0/13 تا 69/4؛ P=0/49). شانس‌های تعدیل‌شده برای مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی بیماران با ESRD، 1/41 (95 درصد CI 0/30 تا 6/59) (P=0/66) محاسبه شد (جدول شماره 3 و 4).

سطح کراتینین سرم و GFR

سطح کراتینین سرم در زمان بستری بیماران مرخص شده و فوت شده به ترتیب $1/57 \pm 1/58$ و $1/83 \pm 0/25$ میلی گرم در دسی لیتر بود (P=0/38). میانگین کراتینین سرم در بیماران مرخص شده و فوت شده به ترتیب $5/04 \pm 4/72$ و $5/22 \pm 4/13$ میلی گرم در دسی لیتر بود (P=0/98). مقادیر GFR در زمان بستری شدن بیماران مرخص شده و فوت شده، تفاوت معنی‌داری نداشت (65/3 \pm 31/01 میلی لیتر در دقیقه در مقایسه با 61/18 \pm 39/2 میلی لیتر در دقیقه) (P=0/24).

خطر بستری شدن در ICU

شانس‌های خام بستری شدن در ICU برای بیماران مرحله 3 AKI، 3/26 بود (درصد 95 CI 0/89 تا 11/9، P=0/07)، درحالی که این خطر برای بیماران با CKD معنی دار بود، نسبت شانس برابر با 3/08 بود (95 درصد CI، 1/38 تا 6/88؛ P=0/006) (جدول شماره 3).

بحث

عفونت کرونا بیش تر ریه و سایر اندام‌ها مانند کلیه، دستگاه گوارش و قلب را درگیر می‌کند. به تازگی

مه‌ار سیتوکین‌هایی که طی عفونت‌های شدید به فراوانی تولید می‌شوند، خواص تعدیل‌کنندگی خود در سیستم ایمنی را اعمال می‌کنند. در واقع، آزیترومایسین می‌تواند تولید واسطه‌های التهابی مانند فاکتور نکروز توموری آلفا، اینترلوکین 1 بتا و اینترلوکین 6 را تنظیم کاهشی کند (18).

یک مطالعه متاآنالیز که AKI بیماران بستری شده را ارزیابی می‌کرد، بروز AKI با عفونت کرونا را نشان داد. اختلال کلیوی و CKD با عفونت شدید کرونا مرتبط است (19). در مطالعه پیش‌رو، میزان بالای مرگ‌ومیر و هم‌چنین زمان کوتاه‌تر بستری در بیماران گروه CKD ممکن است اختلال مزمن کلیه را به عنوان عامل خطر احتمالی در بیماران بستری مبتلابه کرونا مطرح کند. تجزیه و تحلیل نسبت شانس، خطر مرگ‌ومیر بیماران با سابقه CKD را که در ICU بستری شده بودند، روشن کرد. با این حال، این خطر برای بیماران AKI قابل توجه نبود. مطالعه Portolés و همکارانش نشان داد که در بیماران با CKD قبلی و کسانی که علائم AKI را هنگام بستری شدن در بیمارستان نشان دادند، میزان مرگ‌ومیر بیمارستانی بالاتر از افراد با عملکرد کلیوی طبیعی بود (20). در یک تحقیق هم‌گروهی با 10,000 شرکت‌کننده، کاهش eGFR و نسبت آلبومین به کراتینین بالا با افزایش خطر بستری شدن به دلیل عفونت و مرگ‌ومیر ناشی از آن همراه بود (21). با این حال، شاخص‌های کراتینین و GFR تفاوت قابل توجهی نداشتند.

در مجموع، خطر بالای مرگ‌ومیر و مخاطره در بین بیماران کرونایی با سابقه CKD، نقش مهم عملکرد کلیه در برابر عفونت کرونا را نشان داد. علاوه بر این، بروز AKI در بیماران کرونایی و افزایش نسبت‌های شانس در این گروه، نقش عفونت کرونا در ایجاد اختلالات کلیوی را توجیه می‌کند. مطالعه حاضر نقش CKD در مرگ و میر بیماران مبتلابه عفونت کووید-19 را نشان داد. علاوه بر پیری، سابقه بیماری CNS و

درون‌بیمارستانی به شمار می‌روند. سیستم ایمنی نقش مهمی در حفاظت در برابر عفونت‌های ویروسی دارد. بیماران مسن به علت نقص سیستم ایمنی بدن، در برابر عفونت کرونا آسیب‌پذیرتر هستند. Raina و همکارانش گزارش کرده‌اند که پیری به طور قابل توجهی با مرگ‌ومیر درون‌بیمارستانی ارتباط دارد. افزایش سطح سیتوکین در سالمندان ممکن است میزان مرگ‌ومیر بیماران کرونایی را افزایش دهد (13). شمار نوتروفیل‌ها در خون، نشانگر اصلی وضعیت التهابی بیماران است. افزایش نوتروفیل‌ها یک عامل خطر برای مرگ‌ومیر و پیش‌بینی کننده بیماری شدید در بیماران کرونایی است. یافته‌های این پژوهش، افزایش قابل توجه نوتروفیل‌ها و گلبول‌های سفید خون را در بیماران فوت شده در بیمارستان‌ها نشان می‌دهد. علاوه بر ذرات ویروسی، نکروز توبولار حاد و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی نیز منعکس کننده اختلال عملکرد کلیه در بیماران عفونی است (14). هم‌زمانی نارسایی کلیه و شوک سپتیک در عفونت کرونا، آسیب کلیوی را تشدید می‌کند. پودوسیت‌های ریه و کلیه، یک طوفان سیتوکینی را برای ریشه‌کنی ویروس تولید می‌کنند. اثرات سیستمیک سیتوکین‌های التهابی، سلول‌های اندوتلیال کلیه را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد که منجر به کاهش مایع در فضای سوم و افت فشار خون می‌شود و این‌ها نیز خود مسئول بروز AKI طی عفونت کرونا هستند (15). سطح شاخص INR (زمان پروترومبین) در بیماران فوت شده به دلیل کرونا، بالاتر از آن‌هایی بود که بهبود یافته بودند. مصرف مواد انعقادی هنگام فعال شدن سیستم کمپلمان در ریه و کلیه ممکن است عامل اصلی افزایش شاخص INR بیماران باشد (16).

ارزیابی این مقاله، اثرات مطلوب آزیترومایسین و سفتریاکسون و اثرات نامطلوب رسیژن و مروپنم در بیماران کرونایی فوت شده را نشان داد. مطالعات گوناگون، اثرات ضدالتهابی آزیترومایسین در بیماری‌های ریه را نشان داده‌اند (17). آزیترومایسین با

اطلاعات حاصل از پیگیری در خصوص پیشرفت یا طبیعی شدن احتمالی عملکرد کلیه در بیماران کلیوی. یکی از مواردی که در مطالعات بعدی می‌تواند مورد توجه باشد این است که بیماران پس از ترخیص از بیمارستان فالوآپ شوند و این فالوآپ برای مدت طولانی‌تری حتی تا شش ماه انجام شود؛ به این علت که عوارض طولانی‌تری ناشی از کووید-19 بر کلیه در بیماران دیده شده است.

دیابت، چندین شاخص آزمایشگاهی مانند کاهش آلبومین و افزایش INR، نوتروفیل و گلبول‌های سفید خونی نیز خطر مرگ و میر را به طور قابل توجهی افزایش می‌دادند؛ با این حال، رابطه مستقلی بین AKI و میزان مرگ و میر وجود دارد.

محدودیت‌های مطالعه

اطلاعات ناکافی در مورد علل CKD و نبود

References

1. Bajgain KT BS, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *American journal of infection control*. 2021; 49(2): 238-246.
2. Thompson CN BJ, Pichardo C, Toro B, Li L, Arciuolo R, et al. COVID-19 Outbreak—New York City, February 29–June 1, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(46): 1725.
3. Chen S LJ, Liu Z, Chen D, Zhou L, Hu D, et al. Comparing the Value of Cystatin C and Serum Creatinine for Evaluating the Renal Function and Predicting the Prognosis of COVID-19 Patients. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 202.
4. Nobel YR PM, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 373-5. e2.
5. Diao B FZ, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv*. 2020.
6. Cheng Y LR, 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): 829-838.
7. Kellum JA RP, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nature Reviews Disease Primers* 2021; 7(1):1-17.
8. Patel SK SR, Rana J, Tiwari R, Natesan S, Harapan H, et al. The kidney and COVID-19 patients—Important considerations. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020; 37: 101831.
9. Paek JH KY, Park WY, Jin K, Hyun M, Lee JY, et al. Severe acute kidney injury in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *PLoS One* 2020; 15(12): e0243528.
10. Kudose S BI, 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* 2020; 31(9): 1959-1968.
11. Eustace JA AB, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney International* 2004; 65(3): 103-401.
12. Wang D HB, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan,

- China. *Jama* 2020; 323(11): 1061-1069.
13. Raina R CR, Sethi SK, Bunchman T. Kidney replacement therapy in COVID-19 induced kidney failure and septic shock: a pediatric continuous renal replacement therapy [PCRRT] position on emergency preparedness with resource allocation. *Frontiers in pediatrics*. 2020; 8: 413.
 14. Liu Y DX, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020; 81(1):e6-e12.
 15. Kaçar CK UO, Kandemir D, Yektaş A. Efficacy of HA330 hemoperfusion adsorbent in patients followed in the intensive care unit for septic shock and acute kidney injury and treated with continuous venovenous hemodiafiltration as renal replacement therapy. *Blood Purification* 2020; 49(4): 448-456.
 16. Sekimoto M IT, Hidaka S, Chiba N, Sakurai A, Hata M, et al. Elevated INR in a COVID-19 patient after concomitant administration of favipiravir and warfarin: A case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021.
 17. Kawamura K IK, Yasuda Y, Anan K, Suga M. Azithromycin for idiopathic acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective single-center study. *BMC Pulmonary Medicine* 2017; 17(1): 1-8.
 18. Cai M BF, Dai H, Sarria R, Guzman J, Costabel U. Macrolides inhibit cytokine production by alveolar macrophages in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Immunobiology* 2013; 218(6): 930-937.
 19. Pranata R SR, Huang I, Permana H, Lim MA, Yonas E, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2020; 14: 1179 548420959165.
 20. Portolés J MM, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020; 35(8): 1353-1361.
 21. Nimkar A NA, Hasan A, Pant S, Durdevic M, Suarez CN, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury and its effect on mortality in patients hospitalized from Covid-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2020; 4(6): 687-695.