

Profil Fungsi Ginjal Pasien Covid-19 Derajat Berat dengan Acute Kidney Injury terhadap Mortalitas di Unit Perawatan Intensif

Bernard Jonathan Christian Yong¹, Kenneth Dermawan²

¹ Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanegara, RS UKRIDA, Jakarta. Indonesia

² Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Ukrida, RS Ukrida, Jakarta. Indonesia
e-mail: bernardyong10@gmail.com¹, kennethdermawan@gmail.com²

Abstrak

Peningkatan kasus Covid-19 menjadikan perawatan di unit perawatan intensif sebagai upaya dalam penanganan kasus Covid-19 dengan derajat berat dan kritis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa reseptor ACE-2 tidak hanya terdapat di paru-paru melainkan ditemukan juga di ginjal. Infeksi virus Covid-19 dapat menyebabkan gagal ginjal akut yang ditandai dengan adanya peningkatan nilai ureum dan kreatinin. Beberapa studi menunjukkan insiden *Acute Kidney Injury* (AKI) pada pasien Covid-19 yang dirawat di ruang perawatan intensif cukup tinggi yaitu 2.9% - 29%. Tujuan penelitian ini memberikan gambaran fungsi ginjal pasien Covid-19 derajat berat dan kritis saat masuk ke unit perawatan intensif serta melihat persentase yang mengalami AKI terhadap mortalitas. Penelitian deskriptif retrospektif dilakukan di RS UKRIDA terhadap 168 pasien Covid-19 derajat berat dan kritis yang dirawat di Unit Perawatan Intensif dengan periode bulan Desember 2020 - September 2021. Data penelitian diambil dari rekam medis elektronik dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Analisis data menggunakan *Microsoft Excel* dan *SPSS MacOS* versi 23. Hasil penelitian menunjukkan usia rata-rata 59.74 ± 12.46 tahun, laki-laki sebanyak 93 pasien (55.3%) dengan rerata IMT adalah 27.24 ± 4.73 . Komorbid paling sering ditemukan adalah hipertensi dengan jumlah 94 pasien (55.9%). Kadar kreatinin baseline (1.08 ± 0.63), kadar ureum ($55.82 \pm 43,15$) dan kreatinin (1.12 ± 0.74) saat admisi di unit perawatan intensif. Prevalensi AKI adalah 10.7% dengan tingkat mortalitas AKI berdasarkan GFR adalah 63.6% dan berdasarkan serum kreatinin adalah 77.8%. Badai sitokin yang terjadi akibat infeksi virus Covid-19 dapat berdampak langsung maupun tidak langsung pada ginjal sehingga pasien AKI yang berat dapat meningkat mortalitas pasien Covid-19. Deteksi dini AKI dan intervensi terapi pengganti ginjal yang dilakukan secara cepat dan tepat dapat meningkatkan luaran yang baik.

Kata kunci: *Acute Kidney Injury*, Covid-19, Mortalitas, Unit Perawatan Intensif

Abstract

The increase in Covid-19 cases has made treatment in the intensive care unit an effort to deal with severe and critical Covid-19 cases. Several studies have shown that ACE-2 receptors are not only found in the lungs but also in the kidneys. Covid-19 virus infection can cause acute kidney failure which is characterized by an increase in urea and creatinine values. Several studies show the incidence of Acute Kidney Injury (AKI) in Covid-19 patients treated in intensive care is quite high, namely 2.9% - 29%. The purpose of this study was to provide an overview of the kidney function of severe and critical COVID-19 patients when entering the intensive care unit and to see the percentage who experienced AKI in terms of mortality. A retrospective descriptive study was conducted at UKRIDA Hospital on 168 severe and critical Covid-19 patients treated in the Intensive Care Unit for the period December 2020 - September 2021. The research data were taken from electronic medical records and presented in the form of tables and graphs. Data analysis used Microsoft Excel and SPSS MacOS version 23. The results showed the mean age was 59.74 ± 12.46 years, male as many as 93 patients (55.3%) with the mean BMI was 27.24 ± 4.73 . The most

common comorbid found was hypertension with a total of 94 patients (55.9%). Baseline creatinine levels (1.08 ± 0.63), urea (55.82 ± 43.15) and creatinine levels (1.12 ± 0.74) on admission to the intensive care unit. The prevalence of AKI is 10.7% with AKI mortality rate based on GFR is 63.6% and based on serum creatinine is 77.8% Cytokine storms that occur due to Covid-19 virus infection can have a direct or indirect impact on the kidneys so that patients with severe AKI can increase mortality in Covid-19 patients. 19. Early detection of AKI and intervention of kidney replacement therapy that is carried out quickly and accurately can improve good outcomes.

Keywords : *Acute Kidney Injury, Covid-19, Mortalitas, Unit Perawatan Intensif*

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), adalah penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, dan telah ditetapkan oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai pandemi di dunia pada tanggal 11 Maret 2020.¹ Kasus Covid-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020, sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Tiongkok¹, dimana peningkatan kasus terus meningkat hingga saat ini tanggal 29 September 2021 terdapat 4.213.414 kasus positif, 4.034.176 sudah sembuh, 141.826 meninggal, dengan jumlah kasus aktif 37.412 orang. Peningkatan kasus Covid-19 di seluruh dunia membuat perawatan di unit perawatan intensif menjadi salah satu upaya dalam penanganan kasus COVID-19 berat dan kritis. Virus SARS-CoV-2 umumnya mengenai saluran pernapasan atas yang bermanifestasi gejala akut pernapasan seperti batuk dan sesak nafas, sedangkan gejala di luar sistem pernapasan seperti demam, nyeri kepala, mual, muntah, diare dan rasa lemah.² Penyakit Covid-19 telah dikenal memiliki beberapa tingkat gejala, dimulai dari asimtomatis hingga bergejala berat maupun *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.² Mekanisme jalannya virus Covid-19, diperantarai oleh masuknya virus melalui reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)*. Awalnya reseptor ini diketahui banyak terdapat di bagian paru-paru, namun banyak penelitian menunjukkan bahwa reseptor ACE-2 juga banyak ditemukan di bagian jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih.² Virus yang masuk ke dalam sel tersebut akan berakhir dengan terjadinya apoptosis sel, baik yang disebabkan oleh infeksi dari virus, maupun yang disebabkan oleh adanya reaksi inflamasi yang diperantarai oleh sistem kekebalan tubuh manusia, dimana proses apoptosis ini akan berujung dengan terjadinya kerusakan pada organ tubuh terkait.² Hal ini dapat menyebabkan terjadinya penyakit lain diluar sistem pernapasan, seperti miokarditis, gangguan fungsi hati, gagal ginjal akut, maupun gastroenteritis.³⁻⁶ Setelah menginfeksi paru-paru, virus kemudian memasuki sirkulasi darah dan mencapai ke ginjal yang menyebabkan kerusakan pada sel nefron, kerusakan sel ginjal ini berpotensi untuk mempersulit pemberian terapi yang tepat pada pasien Covid-19.⁷ Beberapa studi menunjukkan insidens *Acute Kidney Injury (AKI)* pada pasien Covid-19 memberikan hasil yang tidak konsisten.⁸⁻¹⁰ Seperti studi yang dilakukan oleh Dawei Wang et al, dari 138 pasien (36 diantaranya dirawat di ruangan *Intensive Care Unit (ICU)*), didapatkan adanya insidens AKI sebanyak 8.3% pada pasien yang dirawat di ICU, sedangkan di ruangan perawatan standar didapatkan sebesar 2%.⁸ Studi Xiaobo Yang et al, menunjukkan dari 58 pasien kritis yang dirawat di ICU karena Covid-19 didapatkan terjadinya insiden AKI sebanyak 29%.⁹ Studi yang dilakukan oleh tim Zhong Nanshan yang melakukan investigasi terhadap 552 rumah sakit di 30 provinsi, dengan jumlah pasien sebanyak 1099, dimana 926 mengalami gejala ringan, dan 173 mengalami gejala berat, insiden terjadinya AKI pada pasien yang mengalami gejala berat sebanyak 2.9%, sedangkan pada pasien yang mengalami gejala ringan hanya 0,1%.¹⁰ Kerusakan ginjal karena infeksi virus Covid-19 biasanya bermanifestasi sebagai cedera tubulus ginjal, yang ditandai dengan adanya kelainan pada hasil urinalisis yaitu proteinuria.⁷ Gangguan filtrasi glomerulus juga sering terjadi yang ditandai dengan adanya peningkatan nilai ureum dan kreatinin.⁷ Kerusakan organ ginjal tidak hanya terjadi dari proses infeksi virus namun banyak faktor-faktor lain yang mempengaruhi seperti terjadinya badai sitokin yang merupakan reaksi

peradangan luas akibat sistem kekebalan tubuh manusia. Hipoksemia, gangguan respirasi, syok, maupun hipotensi dapat menyebabkan insufisiensi pasokan oksigen ke sel miokardium, dimana hal ini akan berujung dengan ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dan kebutuhan dalam tubuh, yang akhirnya menyebabkan kematian sel.⁷ Penggunaan obat-obatan antivirus dan antibiotik juga berpotensi untuk mempercepat kerusakan pada sel ginjal.⁷ Tujuan penelitian adalah memberikan gambaran fungsi ginjal pasien Covid-19 derajat berat dan kritis saat masuk ke unit perawatan intensif serta melihat persentase yang mengalami AKI terhadap mortalitas.

METODE PENELITIAN

Penelitian deskriptif retrospektif ini dilakukan di RS UKRIDA. Sampel penelitian adalah data pasien COVID-19 derajat berat dan kritis yang dirawat di Unit Perawatan Intensif pada bulan Desember 2020-September 2021. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis COVID-19 konfirmasi dengan pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) dan pasien berusia di atas 18 tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang tidak lengkap. Pemilihan subjek dilakukan dengan metode *purposive* sampling. Data kreatinin baseline diambil saat admisi di IGD sedangkan kadar ureum dan kreatinin diambil saat admisi di Unit Perawatan Intensif yang berasal dari rekam medis elektronik. Data disajikan dalam bentuk tabel berupa nilai minimal, maksimal dan rerata (standar deviasi) dan grafik.

Definisi Operasional

Definisi operasional dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Definisi Operasional

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	CARA PENGUKURAN	SKALA	INTERPRETASI
AKI (<i>Acute Kidney Injury</i>)	Peningkatan kreatinin sebesar ≥ 0.3 mg/dL dalam waktu 48 jam atau serum kreatinin ≥ 1.5 kali lipat dari referensi yang telah terjadi 1 minggu.	Pengukuran dilakukan dengan melihat hasil pemeriksaan yang tertera dalam rekam medis elektronik.	Ordinal	AKI Grade I AKI Grade II AKI Grade III
Gangguan Ginjal Kronik (GGK)	Kelainan struktur atau fungsi ginjal yang terjadi selama 3 bulan.	Pengukuran dilakukan dengan melihat hasil pemeriksaan yang tertera dalam rekam medis elektronik.	Ordinal	GGK derajat 1 GGK derajat 2 GGK derajat 3a GGK derajat 3b GGK derajat 4 GGK derajat 5

Analisis Data

Analisis data menggunakan program *Microsoft Excel* dan *Statistical Package for The Social Sciences (SPSS) MacOS* versi 23. Data disajikan dalam bentuk tabel yang terdiri dari frekuensi, persentase, nilai minimal, maksimal dan rerata (standar deviasi) dan grafik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan secara deskriptif terhadap 168 pasien COVID-19 derajat berat dan kritis di Unit Perawatan Intensif RS UKRIDA. Karakteristik sampel penelitian ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian

VARIABEL	N (%)	RERATA (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	93 (55.3%)	
Perempuan	75 (44.7%)	
Umur (tahun)		59.74 ± 12.46
IMT (Indeks Massa Tubuh)		27.24 ± 4.73
Komorbid		
Hipertensi	94 (55.9%)	
Diabetes Melitus	50 (29.8%)	
Penyakit Jantung Koroner	16 (9.5%)	
Stroke	11 (6.5%)	
Gagal Ginjal Kronik	2 (1.2%)	

Tabel 2 menunjukkan usia rerata subjek penelitian adalah 59.74 ± 12.46 tahun yang terdiri dari 93 pasien (55.3%) laki-laki dan 75 pasien (44.7%) perempuan dengan rerata IMT adalah 27.24 ± 4.73. Komorbid paling sering ditemukan adalah hipertensi sebanyak 94 pasien (55.9%). Kadar ureum dan kreatinin pasien Covid-19 derajat berat dan kritis saat perawatan ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Kadar ureum dan kreatinin baseline dan saat admisi di Unit Perawatan Intensif

VARIABEL	N	RERATA (SD)	MINIMUM	MAXIMUM
Kreatinin baseline (mg/dl)	168	1.08 ± 0.63	0.4	4.49
Ureum (mg/dl)	168	55.82 ± 43,15	11.3	300.5
Kreatinin (mg/dl)	168	1.12 ± 0.74	0.3	5.91
GFR	168	77.25 ± 30.31	9	131

Nilai *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) berdasarkan derajat KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) ditampilkan pada Tabel 4.

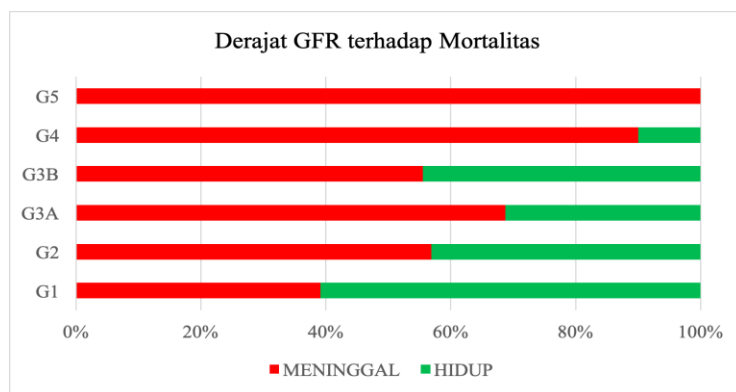
Tabel 4. Nilai GFR berdasarkan derajat KDIGO

DERAJAT	GFR (ML/MIN/1.73M ²)	N (%)
1	≥90	69 (41.1)
2	60-90	51 (30.4)
3a	45-59	16 (9.5)
3b	30-44	18 (10.7)
4	15-29	10 (6)
5	<15	4 (2.4)

Derajat AKI berdasarkan serum kreatinin sesuai dengan kriteria KDIGO ditampilkan pada Tabel 5. Prevalensi kejadian AKI pada penelitian ini adalah 10.7% yang terdiri dari derajat 1 sebanyak 55.6%, derajat 2 sebanyak 38.8% dan derajat 3 sebanyak 5.6%.

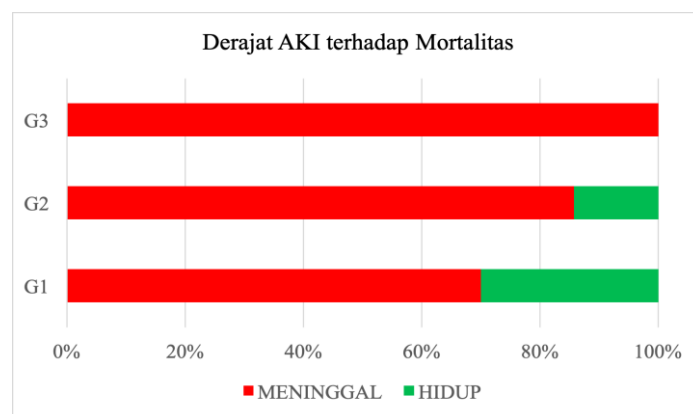
Tabel 5. Derajat AKI sesuai dengan kriteria KDIGO

DERAJAT	SERUM KREATININ (MG/DL)	N (%)
1	1.5-1.9 kali baseline / ≥ 0.3	10 (55.6)
2	2-2.9 kali baseline	7 (38.8)
3	3 kali baseline / ≥ 4.0	1 (5.6)



Gambar 1. Derajat Nilai GFR terhadap Mortalitas

Gambar 1 menunjukkan mortalitas pasien dengan GFR derajat 4 adalah 90% (9 dari 10 pasien), GFR derajat 3B adalah 55.6% (10 dari 18 pasien), GFR derajat 3A adalah 68.8% (11 dari 16 pasien), GFR derajat 2 adalah 56.9% (29 dari 51 pasien) dan GFR derajat 1 adalah 39.1% (27 dari 69 pasien). Mortalitas pasien AKI berdasarkan GFR adalah 63.6% (63 dari 99 pasien).



Gambar 2. Derajat AKI berdasarkan Serum Kreatinin terhadap Mortalitas

Gambar 2 menunjukkan mortalitas pasien AKI derajat 1 adalah 70% (7 dari 10 pasien), AKI derajat 2 adalah 85.7% (6 dari 7 pasien) dan AKI derajat 3 adalah 100% (1 pasien). Mortalitas pasien AKI berdasarkan serum kreatinin adalah 77.8% (14 dari 18 pasien).

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata usia pasien dengan Covid-19 yang memerlukan perawatan intensif adalah 59.74 tahun. Hasil ini sesuai oleh penelitian yang dilakukan oleh Lindsay Kim et al, bahwa usia sangat berpengaruh pada pasien yang terinfeksi Covid-19, dimana pasien usia lanjut mempunyai resiko yang lebih tinggi untuk dirawat di ruangan intensif dan mengalami kematian.¹¹ Bahkan pasien yang berusia > 85 tahun mempunyai risiko kematian 11 kali lebih besar ketimbang pada pasien dengan usia 18 hingga 49 tahun.¹¹ Penelitian ini menunjukkan terdapat 93 orang (55.3%) laki-laki dan 75 orang (44.7%) perempuan, hal ini menunjukkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak membutuhkan ruang perawatan intensif. Hal ini sesuai dengan studi yang menyebutkan bahwa selain faktor usia, suku, dan penyakit komorbid, pasien dengan jenis kelamin laki-laki mempunyai risiko untuk memerlukan perawatan intensif yang lebih tinggi dibanding dengan perempuan.¹¹ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pasien dengan jenis laki-laki mempunyai hubungan yang bermakna dengan rawat inap terkait Covid-19, perawatan

intensif, dan kebutuhan akan ventilator.¹²⁻¹⁴ Data tentang komorbid pada penelitian ini didapatkan sebanyak 94 pasien (55.9%) mempunyai hipertensi, 50 pasien (29.8%) mempunyai diabetes melitus, 16 pasien (19.5%) mempunyai penyakit jantung koroner, 11 pasien (6.5%) mempunyai riwayat stroke dan 2 pasien (1.2%) mempunyai riwayat gagal ginjal kronik. Pasien dengan komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, stroke, dan penyakit jantung koroner memang sudah diketahui dapat memperburuk keadaan pasien dengan Covid-19, sebuah studi juga menyebutkan pasien yang mempunyai lebih dari 1 komorbid, maka mempunyai risiko yang tinggi untuk membutuhkan perawatan intensif.¹¹

Hasil pemeriksaan ureum dan kreatinin pada penelitian ini didapatkan, hasil ureum saat admisi di unit perawatan intensif dengan rata-rata dan standar deviasi $55,82 \pm 43,15$, dengan nilai minimal 11,3 dan nilai maksimal 300,5, sedangkan untuk nilai kreatinin didapatkan nilai rerata dan standar deviasi $1,12 \pm 0,74$, dengan nilai minimal 0,3 dan nilai maksimal 5,91. Pada penelitian ini didapatkan pasien juga dilakukan perhitungan GFR seperti yang tertera pada tabel 3 didapatkan sebanyak 69 pasien (41.1%) mempunyai GFR yang baik yaitu diatas 90, dimana sebanyak 99 pasien (58.9%) sudah menunjukkan adanya penurunan GFR yang merupakan sebuah tanda adanya penurunan fungsi ginjal atau AKI. Prevalensi kejadian AKI berdasarkan serum kreatinin pada penelitian ini adalah 10.7%. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah reseptor ACE-2 yang banyak terdeteksi adanya di ginjal, khususnya di bagian tubulus proksimal yang bisa menyebabkan adanya kerusakan sel podosit langsung yang disebabkan oleh infeksi dari virus Covid-19, bahkan ada sebuah studi juga menampilkan bahwa ekspresi reseptor ACE-2 ditemukan lebih banyak di ginjal dibandingkan dengan paru-paru.⁷ Hal ini tentu dapat menyebabkan terjadinya AKI, namun ada studi yang mengatakan bahwa Fanconi Syndrome dapat mendahului terjadinya AKI pada pasien dengan Covid-19.¹⁵ Fanconi Syndrome adalah penyakit asidosis tubular ginjal tipe 2, yang menyebabkan gangguan absorpsi elektrolit dan beberapa substrat seperti bikarbonat, protein, fosfat, asam urat, dan asam amino, dimana seharusnya elektrolit dan substrat tersebut di absorpsi di tubulus proksimal ginjal, namun pada keadaan Fanconi Syndrome terjadi adanya defek pada tubulus proksimal ginjal, sehingga reabsorpsi tidak terjadi.¹⁶ Faktor lain yang mempengaruhi fungsi ginjal adalah badai sitokin yang terjadi setelah adanya infeksi virus Covid-19, yang dapat berdampak bisa secara langsung maupun secara tidak langsung pada ginjal dan bisa secara tidak langsung oleh karena mekanisme dari sepsis, syok, hipoksia dan rhabdomyolisis. Selain itu penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik juga dapat menyebabkan terjadinya AKI.¹⁷ Hasil penelitian ini juga menunjukkan tingkat mortalitas pada berbagai derajat AKI berdasarkan GFR dan serum kreatinin menurut KDIGO seperti pada grafik yang menunjukkan bahwa semakin kecil nilai GFR pasien atau semakin tinggi serum kreatinin semakin tinggi mortalitas. Hal ini sesuai seperti studi yang dilakukan oleh Hakki Arrikan et al, yang mengatakan bahwa kejadian AKI tahap akhir mempunyai hubungan yang bermakna dengan tingkat kematian pasien.¹⁸ Jin Hyuk Paek et al, juga mengatakan bahwa keterlibatan ginjal mempunyai hubungan yang bermakna dengan luaran yang buruk, termasuk kebutuhan perawatan intensif dan pasien dengan AKI yang berat berhubungan dengan tingkat kematian pasien.¹⁹

Terapi AKI pasien COVID 19 derajat berat dan kritis pada ruang perawatan intensif dapat dilakukan dengan *renal replacement therapy* (RRT). RRT bekerja dengan cara membuang cairan yang berlebih di dalam darah dan menukar zat-zat terlarut yang masih dibutuhkan dan yang tidak dibutuhkan seperti fungsi normal ginjal. Hal ini sesuai seperti penelitian yang dilakukan oleh Nuttha Lumlertgul et al, yang melakukan terapi RRT pada pasien di ruang intensif. Setelah keluar dari rumah sakit, 8 dari 222 pasien (4%) membutuhkan terapi dialisis yang dependen dan 81.6% pasien lainnya yang sembuh total. Kemudian dilakukan 90 hari *follow up* dan ditemukan 9 dari 197 pasien (5%) membutuhkan dialisis secara dependen. Selain itu AKI dapat meningkatkan tingkat mortalitas pasien, ditemukan bahwa tingkat mortalitas selama perawatan di ICU adalah 28% yakni 33% pasien dengan AKI dan 14% pasien tanpa AKI. Kemudian dilakukan 90 hari *follow up* dan ditemukan tingkat mortalitas 29% yakni 34% pasien dengan AKI dan 14% pasien tanpa

AKI.²⁰ Hal ini menunjukkan bahwa diagnosa AKI secara dini menjadi sangat penting sehingga dapat diterapi dengan segera karena bila derajat AKI semakin berat maka pasien dapat sembuh namun tetap membutuhkan terapi dialisis secara dependen bahkan meyebabkan kematian.

SIMPULAN

Pasien Covid-19 yang membutuhkan perawatan ruangan intensif berpotensi untuk mengalami gangguan ginjal, oleh karena itu penanganan pada pasien Covid-19 gejala berat atau kritis membutuhkan pendekatan yang holistik dan komprehensif dengan memperhatikan fungsi ginjal untuk mencegah terjadinya AKI. Deteksi dini penyakit AKI dan intervensi terapi pengganti ginjal yang dilakukan secara cepat dan tepat dapat meningkatkan luaran yang baik pada pasien Covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Kementrian Kesehatan RI (KEMENKES RI). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19. 2020; Edisi 5. Kemenkes RI
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020;215:108427.doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
- Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji M et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-1471. Doi : 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
- Fabrizi F, Alfieri C, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2020;9(12):1052. Doi : 10.3390/pathogens9121052
- Feng G, Zheng K, Yan Q, Rios R, Targher G, Byrne C et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020;8(1):1-7. Doi : 10.14218/JCTH.2020.00018
- Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020;226:57-69. doi : 10.1016/j.trsl.2020.08.004
- Han X, Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *Journal of Medical Virology*. 2020;93(3):1387-1395. Doi : doi.org/10.1002/jmv.26653
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. Doi : doi.org/10.1001/jama.2020.1585
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson E et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases*. 2020;72(9):e206-e214.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052–9. Doi : 10.1001/jama.2020.6775
- Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 2020; 323:2195–8. Doi : 10.1001/jama.2020.7202

- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372–4. Doi: 10.1056/NEJMc2010419
- Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clinical Kidney Journal*. 2020;. Doi : 10.1093/ckj/sfaa109
- Keefe P, Bokhari S. Fanconi Syndrome [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [cited 6 October 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534872/>
13. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi S, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja M, Ardalan M et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in Medical Virology*. 2020;31(3). Doi : 10.1002/rmv.2176
- Arikan H, Ozturk S, Tokgoz B, Dursun B, Seyahi N, Trabulus S et al. Characteristics and outcomes of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter study by the Turkish society of nephrology. *PLOS ONE*. 2021;16(8):e0256023. Doi : doi.org/10.1371/journal.pone.0256023
- Paek J, Kim Y, Park W, Jin K, Hyun M, Lee J et al. Severe acute kidney injury in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *PLOS ONE*. 2020;15(12):e0243528. Doi : doi.org/10.1371/journal.pone.0243528
- Lumlertgul, N., Pirondini, 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* 11, 123 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00914-5>