

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA KORONA VİRÜSÜN (COVID-19) ETKİSİ

EFFECT OF CORONA VIRUS (COVID-19) IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Esma SELÇUK¹, Hanan Waleed Muhamed AL-SAMMARRAIE¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Cite this article as: Selçuk E, Al-Sammarraie HWM. Effect of Corona Virus (COVID-19) in Kidney Transplant Recipients. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):73-78.

Öz

Koronavirüs hastalığı (Covid-19), ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde bildirilen, sistemik bir solunum yolu hastalığıdır. Covid-19, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir pandemi ilan edilmiş ve dünya çapında yüz binlerce insanın ölümüne neden olmuştur. Covid-19, Wuhan şehrindeki hayvan pazarlarında ortaya çıkan, RNA beta koronavirüsü olan yeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'den (SARS-COV-2) kaynaklanmaktadır. İnsanlarda Covid-19, hava yoluyla kişiden kişiye bulaşan son derece bulaşıcı bir hastalıktır. Yaş kriteri olmaksızın insanları enfekte etme kabiliyetine sahip olan Covid-19, kronik rahatsızlıkları olan hastaların morbidite ve mortalitesinde ciddi bir etkiye sahiptir. Kronik olarak bağışıklık sistemi baskılanması nedeniyle genel popülasyona kıyasla böbrek nakli alıcılarında (KTR), Covid-19 ciddi komplikasyon riskini artırmaktadır. Covid-19'lu KTR'ler genel popülasyona benzer şekilde hafif, orta ve şiddetli olarak klinik belirtiler göstermektedir. Fakat daha ağır seyrinin olabileceği de literatürde mevcuttur. Covid-19'lu KTR'lerde immünsüpresif (IS) ilaçların kullanımının azaltılmasının yarar sağladığı görülmüştür. Antiviral kullanım etkisi ise kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Literatür verilerine göre Covid-19'lu KTR'lerde lenfopeni görülürken; IL-6 seviyesinde önemli ölçüde yükselme kaydedilmiştir. Aşı ve deney hayvanları çalışması ise literatürde henüz mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, KTR, ACE2 Enzimi

Abstract

Coronavirus disease (Covid-19) is a systemic respiratory illness first reported in Hubei province of China in December 2019. Covid-19 was declared a global pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020, causing the deaths of hundreds of thousands of people worldwide. Covid-19 is caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2), the RNA beta coronavirus, that appears in animal markets in Wuhan city. In humans, Covid-19 is a highly contagious disease that is transmitted from person to person by air. Covid-19, which has the ability to infect humans without age criteria, has a serious impact on the morbidity and mortality of patients with chronic diseases. Due to chronic immune system suppression In kidney transplant recipients (CTR) compared to the general population, Covid-19 increases the risk of serious complications. CTRs with Covid-19 show clinical symptoms such as mild, moderate and severe similar to the general population. However, it is also available in the literature that it may have a more severe course. It has been observed that it is beneficial in reducing the use of immunosuppressive (IS) drugs in CTRs with Covid-19. The use of antiviral effects varies from person to person. According to the literature data, while lymphopenia was seen in CTRs with Covid-19, a significant increase in IL-6 level was recorded. Vaccine and experimental animal studies are not yet available in the literature.

Keywords: Covid-19, CTR, ACE2 Enzyme

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: esmaselcuk@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 18.01.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.03.2021

ORCID IDs of the authors: E.Ş. 0000-0002-1481-7834; H.W.M.A. 0000-0002-9687-1067

Giriş

Covid-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral suşun enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Küresel bir salgına neden olmakta olan tek iplikçikli RNA virüsü SARS-CoV-2, genellikle solunum yoluyla kişiden kişiye bulaşmaktadır (1). SARS-CoV-2 viral zarfı, sivri uçlu spike adı verilen glikoproteinler içermektedir. Hedef hücreye girişte rol alan spike glikoproteinler S1 ve S2 olarak iki alt birimden oluşmaktadır. S1 proteini hedef hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanırken; alt birim S2 ise hücre zarı ile birleşir ve viral RNA'nın hedef hücre içine endositoz yoluyla alınımını sağlar (2-4).

Covid-19 enfeksiyonu tüm vücut sistemlerini güçlü bir şekilde etkilemektedir. Özellikle kronik hastalıkları olan bireylerde virüsün prognozunun çok daha kötü olduğu ve yüksek mortalite riski taşıdığı vurgulanmaktadır. Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu mevcut kronik durumların şiddetlenmesine veya sistemlerde akut ve kronik komplikasyonlara da neden olmaktadır (2).

Covid-19'un ilk olarak akciğerlerle bağlantısı kurulmuş olsa da böbrekte bol miktarda bulunan ACE2 proteini, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun temel hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Ayrıca ACE2 böbrekte akciğerde olduğundan çok daha yüksek düzeyde ifade edilmektedir (5).

Vücudumuzda hayati öneme sahip olan böbreklerimiz çeşitli sebeplerden dolayı fonksiyonlarını yerine getiremez bir duruma gelebilmektedir. Dünyada her yıl çok sayıda böbrek yetmezliği tanısı konulan hastaya, hastalığının son döneminde canlı vericiden veya kadavradan böbrek nakli gerçekleştirilmektedir. Nakil olan hastalarda böbreğin vücut tarafından reddedilmemesi için hastalara immün repressif (IS) ilaçlar verilmektedir. IS ilaçların kullanımı nedeniyle, ileri yaş (> 65 yaş), diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi önceden var olan komorbiditeler ve günümüz pandemisi Covid-19 böbrek nakli alıcıları (KTR'ler) dahil olmak üzere solid organ nakli (SOT) hastalarda ciddi komplikasyonlara ilişkin benzersiz bir risk oluşturmaktadır (6,7).

Derlememizde, mevcut literatürden yararlanarak KTR üzerine Covid-19 etkisinin genel popülasyona göre değerlendirilmesi gerçekleştirilecektir.

KTR'lerde Epidemiyoloji

Covid-19'lu KTR'ler genel popülasyona benzer olarak hafif, orta ve şiddetli klinik belirtiler göstermektedir (6,7). KTR'ler ile ilgili yapılan bir çalışmada genel po-

pülasyonla karşılaştırıldığında ateşin daha az yaygın olduğu (%58) görülmüştür (8).

KTR'ler ile ilgili literatürün az olması nedeniyle, KTR'lerde Covid-19'un kuluçka dönemi ve üreme sayısı tam olarak bilinmemekte fakat genel popülasyona benzer olabileceği düşünülmektedir (9). Genel popülasyonda viral replikasyon tipik olarak semptomlardan 24-48 saat önce başlamakta ve semptom başlangıcından 3-5 gün sonra pik yapmaktadır (10,11). KTR'lerde ise genel popülasyonla karşılaştırıldığında viral yayılmanın 28 güne kadar uzayabileceği öne sürülmüştür (12).

Vaka tanımlarının heterojenliğine rağmen, çeşitli çalışmalarda KTR'lerde ciddi Covid-19 komplikasyonlarının insidansının genel popülasyona göre daha yüksek olabileceği görülmektedir (6,7,12,13). Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda teste tabi tutulan Covid-19 hastalarında %1-5 ölüm oranı görülürken, KTR'lerde erken ölüm oranı 3 haftada %28 olarak rapor edilmiştir (8). (Tablo1)

Tanı ve Klinik Bulgular

Covid-19 hastaları için genellikle bir nazofaringeal çubukla toplanan üst solunum sekresyonlarının ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizi, tercih edilen mevcut tanı testidir. Bu test >% 99 spesifiktir, ancak duyarlılık hastalığın şiddetine, numune türüne ve test türüne göre değişiklik gösterebilir (17,18). Pereira ve ark. tarafından 2020 yılında ABD'de, 90 SOT alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %8'inde başlangıçta üst solunum RT-PCR sonucunun negatif olduğu görülmüştür (6). Alt solunum yolu kanal örneklerinin ise pozitiflik oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen bu durum KTR hastaları için de geçerlidir (17,19).

Serokonversiyon, gelecekte yeniden geçirecek enfeksiyonlara karşı kesin bağışıklık kazandırmaktır (10,11) Serokonversiyon verileri bağışıklık sistemi baskılanmış böbrek nakli hastaları için şu anda mevcut değildir.

Böbrek Tutulumu

Covid-19'lu genel popülasyonundan elde edilen veriler hastaların böbreklerinde çeşitli değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir. Bu değişikliklerden biri de nefrit ve Covid-19'lu hayatta olan ve vefat eden bireylerin böbreklerinde rastlanılmıştır (20,21). Covid-19'lu kritik hastalarda akut böbrek hasarının (AKI) yaygın olduğu ve hastaların yaklaşık %20 -40'ının bu nedenle yoğun bakıma kaldırıldığı bildirilmiştir (22). Genel popülasyondan bir vaka serisinde, vakaların >%40'ının proteinüri olduğu bildirmiştir (23).

Tablo 1

Böbrek Nakli Alıcılarında Covid-19 Hakkında Yayınlanmış Literatür Verileri

Çalışmalar	Akalin et al(8).	Columbia University Experience(9)	Nair et al (14).	Alberici et al(15).	Montagud-Marrahi et al(16)	Pereira et al(6).	Banerjee et al (7)
KTR sayı	36	15	10	20	33	46	7
Yaş	32-77	21-78	47-67	51-64	57±17	46-68	45-69
Erkek %	72	65	60	80	58	59	57.14
(DDKT) ler %	75	80	40	N/A	N/A	N/A	N/A
Medyan süre nakli	N/A	49 AY	1272-4592 gün	13 yıl	10.7yıl	6.64 yıl	1-31 yıl
Diyabet (%)	69	N/A	60	15	46	46	yok
Hipertansiyon (%)	94	N/A	100	85	64	N/A	14.28
Kardiyovasküler hastalık (%)	17	N/A	20	15	N/A	N/A	yok
Lenfosit tüketen indüksiyonu (%)	42	N/A	30±	N/A	N/A	N/A	14.28
Belirtiler							
Ateş (%)	58	87	70	100	N/A	70	42.85
Öksürük (%)	N/A	60	N/A	50	N/A	59	42.85
Dispne (%)	N/A	27	N/A	5	N/A	43	28.57
GI semptomları / ishal (%)	22	20	N/A	15	N/A	31	N/A
Miyalji (%)	36	13	N/A	5	N/A	24	N/A
Radyolojik kanıt pnömoni (%)	75	6	70	85	N/A	N/A	
Hastanede kalmayı gerektiren (%)	78	100	90	100	79	76	28.57
MV Gerektiren (%)	31	27	30	50	6	35	yok
AKI (%)	N/A	40	50	30	N/A	N/A	28.57
RRT gerektiren (%)	17	13	10	5	N/A	N/A	N/A
Tedavi							
IS yönetimi	Ant azaldığı (67%) Cnl azaldığı (17%)	Ant azaldığı (71%)	Ant azaldığı 100% 3-5ng / mL), prednizon devam etti.	IS iptal etti MP'nin başlangıcı Günlük 16 mg	MMF ve m-TORi tüm hastalarda azaldı lopinavir/ritonavir kullanıldığı prednizon 12-20 mg günlük	Ant azaldığı (% 88), veya Cnl azalma (% 18)	Aza75 mg günlük ve Pre 5 mg Tac/MMF/ Pred MMF durdu 28.57% Tac/Aza durdu Tac dozu azaldığı
Hidroksiklorokin (%)	67	87	90	95	14	91	N/A
Azitromisin (%)	36	60	90	N/A	43	66	N/A
Antiviraller (%)	N/A	N/A	N/A	95	64	3	N/A
Tocilizumab (%)	6	7	N/A	30	36	21	N/A
Mortalite (%)	28	13	30	25	6	18	yok
Medan zamanı ölüm oranı (d)	14-18	N/A	N/A	15-19	N/A	N/A	yok

Ölen donör böbrek nakilleri (DDKT) ler, veri mevcut değil (N/A), Akut böbrek hasarı (AKI), Renal replasman terapi (RRT), immüno-supresyon (IS), kalsinörin inhibitörü (Cnl), tacrolimus (Tac), Mycophenolate mofetil (MMF), prednisolone(Pred) azathioprine(Aza), Antimetabolite(Ant), rapamisininin memeli hedefi (m-TOR), mechanical ventilation (MV)

Covid-19'lu KTR'lerde, proteinürinin de AKI'ya benzer veya daha yüksek bir insidansa sahip olduğu görülmüştür (7). Bu verilerde, proteinürinin yeni olup olmadığı hakkında yeterli bilgi mevcut değilken, AKI'nın da hemodinamik değişikliklerde ikincil olarak mı yoksa SARSCoV-2'nin neden olduğu doğrudan enfeksiyon mu olduğu belirsizdir.

Covid-19'lu KTR'lerle ilgili bir vaka raporunda, ilginç olarak nakledilen böbrekte endotel hücrelerinin iltihaplandığı bildirilmiştir (24). Covid-19'un immünomodülatör olup olmadığı ve akut reddi tetikleyip tetiklemediği ise bilinmemektedir. Bununla birlikte, Covid-19 ile ilişkili gelişen sitokin salınım sendromu (CRS) tedavisinde kullanılan IS ilaçlarındaki bir azalma ile birlikte, KTR'lilerin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'ye yatkın bir hale getirebileceği savunulmaktadır (25).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem (RAAS) İnhibitörleri

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin-reseptör blokerleri (ARB'ler)'nin ACE2 protein ifade düzeyini artırabileceğini ve böylece SARS-CoV-2 için hedef moleküllerin kullanılabilirliğini artırabileceğini ileri sürmektedir (26). Covid-19'lu hastalarda ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin zararlı olabileceğine dair düşünceler mevcuttur (27). Fakat bu durumun aksine RAAS ablukasının bazı faydalarının olabileceği de savunulmaktadır ve bu konuda çeşitli veriler geliştirilmektedir (28). Böylelikle, Covid-19 hastalarında RAAS blokajının durdurulması tavsiye edilmemektedir.

İmmünsüpresyon Yönetimi

Solid organ nakli alıcılarında IS yönetiminin birincil amacı, vücut tarafından reddedilme riskini ortadan kaldırmaktır. KTR'lerde, ajanların uygun seçimi veya optimum dozajı çoğunlukla belirsiz kaldığı için IS ajanlarının yönetimi karmaşıktır.

Nakil klinisyenleri, KTR'lerdeki yaşamı tehdit eden diğer enfeksiyonların Covid-19'un yönetilmesini kanıtlar nitelikte olduğunu ve bu durumun genel olarak IS'de bir azalmayı içerdiği tahmin etmektedir (29).

Covid-19 komplikasyonlarının ve süper enfeksiyonların bağışıklığı aşırı bastırması, Covid-19'lu KTR'lerin IS yönetimlerini azaltmaları gerektiğini desteklemektedir.

Minimum O₂ gereksinimi olan veya hiç olmayan hafif Covid-19'lu olan hastalar, hedef Cnl konsantrasyonlarının önceki hedeflerinin ~%75'ine düşürülmesinden ve mikofenolat veya azatioprin gibi antimetabolitlerin

de %50 oranında azaltılmasından faydalanabilirler. Orta-şiddetli hastalığı olanlar ise daha fazla azaltmadan yararlanabilir.

Hedef Cnl düzeyleri önceki değerlerin ~%25-%50'dir ve antimetabolitlerinin geçici olarak kesilmesinden yararlanabilmektedirler (6,7,13,14,30,3,32). Hafif-orta şiddette hastalığı olanlar ise steroid dozajı ideal olarak değiştirilmeden bırakılmalıdır.

ARDS veya mekanik ventilasyon gerektiren kritik hasta grubunda, bu uygulamayı destekleyecek yetersiz kanıt olmasına rağmen, CRS'yi baskılamak için intravenöz metilprednizolon veya hidrokortizon verilmesi düşünülmektedir (6,33).

Spesifik Antiviral Önlemlerin Yönetimi

Genel popülasyondan elde edilen verilere göre ciddi Covid-19 enfeksiyonu olan hastalara, hastalığı geçirecek iyileşen bireylerin serum transfüzyonlarının verilmesi ile etkin bir tedavinin gerçekleştiği görülmektedir. Ancak KTR'ler veya diğer bağışıklığı baskılanmış hastalar için henüz böyle bir veri bulunmamaktadır (34).

Genel popülasyonda bir IL-6 antagonisti olan Tocilizumab, CRS'yi baskılamak amacıyla Covid-19'lu hastalarda kullanılmaktadır (35). Kontrolsüz şiddetli Covid-19 pnömonisi olan 21 hastada, tek doz 400 mg tosilizumab uygulanmasını takiben ateş, hipoksi ve erken ekstübasyonun daha hızlı çözülmesi ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (36). Orta-şiddetli hastalığı ve yüksek IL-6 düzeyleri olan KTR'lerde, Tocilizumab ve diğer IL-6 blokerlerinin kullanılması ile değişken düzeyde tedavi başarısı elde edildiği göstermiştir (33).

KTR'lerde intravenöz immüno globulin, interferon, HCQ ve azitromisin gibi diğer ajanların kanıtlanmış bir yararı (ve potansiyel zararı) görülmemiş ve rutin kullanımları önerilmemiştir (37). Enfeksiyonla mücadelede işlevsel bir bağışıklık sistemi gerekli olsa da, bağışıklık tepkisini artırma rolü hala belirsizdir. Çeşitli vitaminler, besinler ve yardımcı faktörler bağışıklık fonksiyonunu artırmak için kullanılması önerilmektedir. Örneğin, çinko eksikliği olan hastalarda viral enfeksiyon riski daha yüksek olabilmektedir (38).

Gelecekteki Denemeler ve Aşılar

KTR'lerde Covid-19 için klinik deneyler mevcut değildir. ABD ve Avrupa klinik araştırma veri tabanlarında (www.clinicaltrials.gov ve <https://eudract.ema.europa.eu>) yapılan incelemede ise tümü gözlemsel olan yalnızca 10 adet çalışma yer almaktadır (39).

Sonuç

Covid-19'lu KTR'ler genel popülasyona benzer şekilde hafif, orta ve şiddetli olarak klinik belirtiler göstermektedir. Fakat daha ağır seyrinin olabileceği de literatürde mevcuttur. Covid-19'lu KTR'lerde IS ilaçların kullanımının azaltılmasında yarar sağladığı görülmüştür. Antiviral kullanım etkisi ise kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Literatür verilerine göre Covid-19'lu KTR'lerde lenfopeni görülürken IL-6 seviyesinde önemli ölçüde yükselme kaydedilmiştir. Aşı ve deney hayvanları çalışması ise literatürde mevcut değildir.

Kaynaklar

- Zhan Y Z. "Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome". GenBank Bethesda MD.2020.
- Gülbahar M, Gök Metin Z, Koronavirüs-19'un Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri, Türkiye Klinikleri Hemsirelik Bilimleri. 2020; 12:2,305-314.
- Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell.2020;4:S0092-8674.(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. Proc Natl Acad Sci . 2020.
- Hassanein Mohamed, Radhakrishnan Yeshwanter, Sedor John, Vachharajani Tushar, Vachharajani Vidula T, Augustine Joshua, Demirjian Sevag, Thomas George. COVID-19 and the kidney. Cleveland klinik journal of medicine. 2020;87:10.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. Am J Transplant. 2020;20:1800–1808. doi:10.1111/ajt.15941
- Banerjee D, Popoola J, Shah S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2020;97:1076–1082. doi:10.1016/j.kint.2020.03.018.
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med. 2020;382(25):2475-2477.
- Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1150–1156. doi:10.1681/ASN.2020030375.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26:672–675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:565–574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. Eur Urol. 2020;77:748–754. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.039.
- Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loínaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. Am J Transplant. 2020;20:1849–1858. doi:10.1111/ajt.15929.
- Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. Am J Transpl. 2020;20(7):1819-1825.
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. Kidney Int. 2020;97(6):1083-1088.
- Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single centre cohort of kidney recipients. Am J Transpl. 2020;May 5. https://doi.org/10.1111/ajt.15970.
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020;382:1177–1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
- Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1443. doi:10.1136/bmj.m1443.
- Wang X, Tan L, Wang X, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. Int J Infect Dis. 2020;94:107–109. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.023.
- Fontana F, Alfano G, Mori G, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. Am J Transplant. 2020;20:1902–1906. doi:10.1111/ajt.15935.
- 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.
- 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;323:2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97:829–838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task - Authors' reply. Lancet. 2020;395:e100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31185-5
- Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med. 2020;217:e20200678. doi:10.1084/jem.20200678.
- Soler MJ, Barrios C, Oliva R, et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. Curr Hypertens Rep. 2008;10:410–414. doi:10.1007/s11906-008-0076-0.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020;8:e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:1653–1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760.
- Fishman JA. The immunocompromised transplant recipient and SARSCoV-2 infection. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1147–1149. doi:10.1681/ASN.2020040416.
- Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2020;20:1916–1921. doi:10.1111/ajt.15928.
- Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: a focus on pharmacokinetics. Am J Transplant. 2020;20:1896–1901. doi:10.1111/ajt.15943.
- Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. Am J Transplant. 2020;20:1944–1946. doi:10.1111/ajt.15919.
- Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, et al. Managing COVID-19 in renal transplant recipients: a review of recent literature and case supporting corticosteroid-sparing immunosuppression. Pharmacotherapy. 2020;40:517–524. doi:10.1002/phar.2410
- Zhang L, Pang R, Xue X, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020;12:6536–6542. doi:10.18632/aging.103102

35. Zhang S, Li L, Shen A, et al. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020;1–8. doi:10.1007/s40261-020-00917-3.
36. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970–10975. doi:10.1073/pnas.2005615117.
37. Gleeson SE, Formica RN, Marin EP. Outpatient management of the kidney transplant recipient during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:892–895. doi:10.2215/CJN.04510420
38. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019;10:696–710. doi:10.1093/advances/nmz013.
39. Kataria Ashish, Yakubu Idris, Winstead Ryan, Gowda Madan, and Gupta Gaurav. MD2COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice Transplantation DIRECT. 2020. ISSN: 2373-8731 DOI: 10.1097/TXD.0000000000001031

