



**MİSAN VALİLİĞİ'NDEKİ AL-MAYMOUNA GENEL
HASTANESİ'NDE COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ
VE BAZI BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Wael SAAD TAHER AL-HRAISHAW

Kütahya-2024

T.C.
KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**MİSAN VALİLİĞİ'NDEKİ AL-MAYMOUNA GENEL
HASTANESİ'NDE COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ VE BAZI
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Danışman:
Prof. Dr. Fatih ŞEN

Hazırlayan:
Wael SAAD TAHER AL-HRAISHAW

Kütahya - 2024

Kabul ve Onay

KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Biyokimya Ana bilim dalında 202185000356 öğrenci numaralı, Wael SAAD TAHER AL-HRAISHAW, hazırlamış olduğu “MİSAN VALİLİĞİNDEKİ AL-MAYMOUNA GENEL HASTANESİNDE COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ VE BAZI BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili tez savunma sınavı jüri tarafından yapılmış ve adayın tezinin OY BİRLİĞİ ile kabul edilmesine karar verilmiştir.

12/02/2024

Tez Jürisi	İmza	
	Kabul	Ret
Prof. Dr. Fatih ŞEN (Danışman)		
Doç. Dr. Tuğba KARAHAN		
Doç. Dr. İsmet MEYDAN		

Onay

Doç. Dr. Eray ACAR

Enstitü Müdürü

Bilimsel Etik Beyanı

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “*Misan Valiliği'ndeki Al-Maymouna Genel Hastanesi'nde Covid-19 Enfeksiyonu Olan Hastalarda Karaciğer Fonksiyonlarının ve Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi*” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim

12/02/2024

Wael SAAD TAHER AL-HRAISHAW

Özgeçmiş

Lise eğitimini Irak Cumhuriyeti'nin Maysan şehrinin El-Maimouna bölgesindeki El-Maimouna İlkokulu'nda, ortaokulu Işık Okulu'nda ve liseyi El-Hayat Ortaokulu'nda tamamladı. Üniversite eğitimini Al-Safwa Üniversitesi Laboratuvar analiz Bölümü'nde tamamladı. Daha sonra yüksek öğrenimini Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nde tamamladı.



ÖZET

MİSAN VALİLİĞİ'NDEKİ AL-MAYMOUNA GENEL HASTANESİ'NDE COVID-19 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ VE BAZI BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SAAD TAHER AL-HRAISHAW, Wael
Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatih ŞEN
Şubat, 2024, 69 sayfa

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), solunum yolu hastalıklarının ötesine uzanan çeşitli belirtilerle küresel bir sağlık krizi olarak ortaya çıktı. Amaç, klinik gözlemleri ve patofizyolojik mekanizmaları kapsayan, COVID-19'un karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkisine ilişkin kapsamlı bir genel bakış sunmaktır. Vaka kontrol tasarımına sahip çalışma, Misan Valiliği'ndeki Al-Maymouna Genel Hastanesi'nde kaldırılacak fonksiyonları parametresine göre covid-19 enfeksiyonu tanısı alan 60 hastaya ve 60 sağlıklı katılımcıya bölünmüş, 120 katılımcıyı içeriyordu. COVID-19 pozitif durumu, Viroloji Departmanında nazal sürüntü örneklerinin RT-PCR analizi ile standart çalışma prosedürlerini takip eden ana sonuçlarla doğrulandı. Çalışma, erkek covid-19 hastası ile erkek sağlıklı kontrol grupları arasındaki P.değeri <0,05 karşılaştırmasında, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Kovid-19 hastalarında karaciğer enzimindeki anlamlı artışın olduğunu ileri sürmektedir. Çalışma, covid-19 hastalarında karaciğer enzimindeki anlamlı artışın, P.değeri <0,05'te sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etti. Çalışma, COVID-19 ile AST, ALT ve GGT arasında p.değeri <0,05'te pozitif korelasyon olduğunu, COVID-19 ile Total protein ve Albümin arasında p.değeri <0,05'te negatif korelasyon olduğunu buldu.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Karaciğer Hasarı, Karaciğer Hastalığı, Korona Virüsü, Sars-Covid 2

ABSTRACT

THE EVALUATION OF LIVER FUNCTION AND SOME BIOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION IN AL-MAYMOUNA GENERAL HOSPITAL IN MISAN GOVERNORATE

SAAD TAHER AL-HRAISHAW, Wael
Master Thesis, Department of Biochemistry
Supervisor: Prof. Dr. Fatih SEN
February, 2024, 69 pages

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has emerged as a global health crisis, with diverse manifestations extending beyond respiratory illness. The aim is to provide a comprehensive overview of the effect of COVID-19 on liver function, encompassing clinical observations, and pathophysiological mechanisms. The study was a case-control design that included 130 participants divided into 60 patients diagnosed covid-19 infections compared to 60 healthy participants according to lever functions parameter in Al-Maymouna General Hospital In Misan Governorate. The COVID-19 positive status was confirmed by RT-PCR analysis of nasal swab samples in the Department of Virology, following standard operating procedures the main results The study suggests that their significant increase in liver enzyme among covid-19 patients compared to the healthy control group at P.value <0.05 comparison between male's patient of covid-19 with males healthy control groups the study found their significant increase in liver enzyme among covid-19 patient higher than the healthy control group at P.value <0.05 the study found that there was a positive correlation between COVID-19and AST, ALT, and GGT at p.value <0.05 while the negative correlation between COVID-19with Total protein and Albumin at p. value <0.05

Keywords: Corona Virüs, Covid-19, Liver Damage, Liver Disease, Sars-Covid 2

ÖNSÖZ

Değerli danışmanım Prof. Dr. Fatih ŞEN'e, tezimin her aşamasında sorularıyla tezimin şekillenmesinde ve sonuçlandırılmasında emeği geçen değerli jüri üyelerime teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
KISALTMALAR.....	xii
GİRİŞ	1

BİRİNCİ BÖLÜM

KORONAVİRÜSE GİRİŞ

1.1. KORONAVİRÜSE GİRİŞ	3
1.1.1. COVID-19 Tanımı	3
1.1.2. Korona Virüsünün Tarihi	3
1.1.3. Korona Virüsünün Epidemiyolojisi	6
1.1.4. Korona Virüsünün Yapısı	7
1.1.5. Korona Virüsü Enfeksiyon Mekanizması	8
1.1.6. Koronavirüs Komplikasyonu	10

İKİNCİ BÖLÜM

İNSAN KARACİĞERİ VE YAPISI

2.1. İNSAN KARACİĞERİ VE YAPISI	14
2.1.1. Karaciğer Yapısı ve Enzimler	15
2.1.1.1. Karaciğerin Yapısı	15
2.1.1.2. Karaciğer Enzimleri	15
2.1.2. Karaciğer Hastalığı	17
2.1.3. Korona Virüsünün Karaciğer Fonksiyonuna Etkisi	19
2.1.4. Aspartat Aminotransferaz (AST)	20
2.1.5. Alanin Aminotransferaz (ALT)	21
2.1.6. Covid-19'un AST ve ALT Düzeylerine Etkisi	22

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	25
3.2. ÇALIŞMA ORTAMI	25
3.3. ETİK TARAFI	25
3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE PROSEDÜRLERİ.....	26

3.5. ATIK YÖNETİMİ	26
3.6. ARAŞTIRMA LABORATUVARLARINDA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER	26
3.7. KULLANILAN KİTLER VE MALZEMELER	27
3.7.1. (ALT) ELISA Kiti	27
3.7.2. AST ELISA Kiti	29
3.7.3. İnsan ALP Elisa Kiti	31
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. BİYOGRAFİK ÖZELLİKLER	35
4.2. KLİNİK BİYOKİMYASAL İŞARETLEYİCİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	37
4.3. COVID-19 ENFEKSİYONU İLE KARACİĞER FONKSİYONLARI ARASINDAKİ KORELASYON	41
4.4. SONUÇLAR	46
KAYNAKÇA	47
DİZİN	55

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1: Bu Araştırma İçin Laboratuvarı Kullanılan Aletler	26
Tablo 3.2: Çalışmada Kullanılan Kitler	27
Tablo 4.1: Covid-19 Hastasının Sağlıklı Grupla Karşılaştırıldığında Klinik Biyokimyasal Belirteci	37
Tablo 4.2: Erkek Covid-19 Hastası İle Erkek Sağlıklı Kontrol Grupları Karşılaştırması	38
Tablo 4.3: Kadın Covid-19 Hastası İle Kadın Sağlıklı Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması	40
Tablo 4.4: Covid-19 Enfeksiyonu İle Karaciğer Fonksiyonları Parametresi Arasındaki Korelasyon	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1: Koronavirüs Yapısı	8
Şekil 1.2: Koronavirüs Enfeksiyon Mekanizması	9
Şekil 2.1: Karaciğerin Anatomisi	17
Şekil 3.1: Vaka Kontrol Çalışması	25
Şekil 3.2: Standart Hazırlama ALT	28
Şekil 3.3: Standart Eğri ALT	29
Şekil 3.4: Standart Eğri (AST)	31
Şekil 4.1: Çalışma Gruplarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	35
Şekil 4.2: Çalışma Gruplarının Meslek Durumuna Göre Dağılımı	36
Şekil 4.3: Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	36
Şekil 4.4: Karaciğer Fonksiyon Parametreleri (AST), (ALT) İle Covid-19 Enfeksiyonu Arasındaki Korelasyon	42
Şekil 4.5: Covid-19 Enfeksiyonu İle Karaciğer Fonksiyon Parametresi (AST), (GGT) Arasındaki Korelasyon	42
Şekil 4.6: Covid-19 Enfeksiyonu İle Karaciğer Fonksiyon Parametresi (AST), (ALP) Arasındaki Korelasyon	44

KISALTMALAR

ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	Alanin Aminotransferaz
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna
AST	Aspartat Aminotransferaz
CFR	Vaka Ölüm Oranı
COVID-19	CORONA Virus Disease 2019





TEZ METNİ

GİRİŞ

Koronavirüs olarak da bilinen COVID-19, yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu oldukça bulaşıcı bir solunum hastalığıdır. Virüs, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlandı ve o zamandan beri hızla dünyaya yayıldı. Bu durum küresel bir salgına yol açtı. COVID-19'un semptomları hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve tat veya koku kaybını içerebilir. Şiddetli vakalarda virüs zatürreye, akut solunum sıkıntısı sendromuna, organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Virüs öncelikle enfekte bir kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında ortaya çıkan solunum damlacıkları yoluyla yayılır. Ayrıca; virüsle kontamine olmuş yüzeylere dokunup ardından yüze dokunarak da bulaşabilir. COVID-19'un yayılmasıyla mücadele etmek için dünya çapında sosyal mesafe, maske takma ve sık sık el yıkama gibi halk sağlığı önlemleri uygulandı. Ayrıca; enfeksiyonu önlemeye ve hastalığın şiddetini azaltmaya yardımcı olmak için aşılar geliştirilmiş ve dağıtılmıştır. Ancak virüsün yeni varyantlarının ortaya çıkması, salgının kontrol edilmesinde zorluklar yarattı. Milyonlarca kişinin hayatını kaybetmesiyle, ekonomilerin bozulmasıyla ve sağlık sistemlerinin çökmesiyle, COVID-19'un etkisi çok derin oldu. Pandemi, aynı zamanda mevcut sosyal ve ekonomik eşitsizlikleri de şiddetlendirerek halk sağlığı krizlerini ele almada küresel işbirliği ve dayanışma ihtiyacını ortaya çıkardı. Dünya, COVID-19'un yarattığı zorluklarla mücadele etmeye devam ederken, bireylerin bilgi sahibi olması, halk sağlığı yönergelerini takip etmesi, kendilerini ve başkalarını virüsten korumaya yardımcı olmak için aşı yaptırmaları büyük önem taşıdı. COVID-19 salgınının küresel sağlık üzerinde derin bir etkisi oldu; yalnızca solunum sistemini değil aynı zamanda karaciğer de dahil olmak üzere vücuttaki diğer çeşitli organları da etkiledi.

Çalışmanın Amaçları

- Covid-19'un karaciğer fonksiyon parametreleri üzerindeki etkisini bulmak
- Covid-19 ile karaciğer fonksiyon parametreleri (AST, ALT) arasındaki ilişkiyi bulmak
- Covid -19 ile karaciğer enzimi arasındaki ilişkiyi bulmak
- Covid -19 karaciğer fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyonu bulmak



BİRİNCİ BÖLÜM
KORONAVİRÜSE GİRİŞ

1.1. KORONAVİRÜSE GİRİŞ

1.1.1. COVID-19 Tanımı

COVID-19 olarak da bilinen koronavirüs, küresel bir salgına neden olan oldukça bulaşıcı bir virüstür. İnsanlarda ve hayvanlarda solunum yolu hastalıklarına neden olabilen bir virüs türüdür. Virüs ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlandı. O zamandan beri dünyadaki neredeyse her ülkeye yayıldı. Koronavirüs öncelikle enfekte bir kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında solunum damlacıkları yoluyla yayılır. Ayrıca; üzerinde virüs bulunan yüzeylere veya nesnelere dokunup ardından yüze dokunarak da bulaşabilir. Koronavirüsün semptomları hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve ateş, öksürük içerebilir (Med, 2019).

Nefes darlığı, yorgunluk, kas veya vücut ağrıları ve tat veya koku kaybı diğer semptomlardandır. Şiddetli vakalarda virüs zatürreye, organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Şu an itibarıyla koronavirüse yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak; virüsün yayılmasını önlemeye yardımcı olmak için aşılar geliştirilmiş ve dünya çapında dağıtılmıştır. Bu süreçte enfeksiyon riskini azaltmak için maske takmak, sosyal mesafeyi korumak ve sık sık el yıkamak gibi halk sağlığı önlemleri tavsiye edilmiştir. Koronavirüsün etkisi ciddi oldu; yaygın hastalıklara, ekonomik bozulmaya ve sosyal çalkantılara yol açtı. Virüsün yayılmasını kontrol altına alma çabaları halen devam etmektedir. Araştırmacılar virüsü daha iyi anlamak, etkili tedaviler ve önleyici tedbirler geliştirmek için çalışmaktadır (Gorbalenya, 2020).

1.1.2. Korona Virüsünün Tarihi

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) acil bir halk sağlığı krizi olmaya devam ediyor. Haziran 2023 itibarıyla yaklaşık 690 milyon vaka ve 6,89 milyon ölümlerle sonuçlanmıştır (WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing On COVID-19, 2020). COVID-19'un etken maddesi olan SARS-CoV-2, Coronaviridae familyasına ait olup, pozitif anlamda, tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. Bu virüs öncelikle insan üst solunum yolu ve gastrointestinal yollarındaki hafif enfeksiyonlarla ilişkilidir (dashboard.). Bununla birlikte, genel olarak düşük bir ölüm oranına rağmen, yaşlılar ve önceden mevcut rahatsızlıkları olanlar gibi belirli demografik gruplar, daha yüksek ciddi hastalık, komplikasyon ve artan ölüm riskiyle karşı karşıyadır (Jin, 2020). COVID-19'dan kaynaklanan ciddi komplikasyonlardan biri,

karaciğer hasarının özellikle endişe verici olduğu çoklu organ yetmezliğini içermektedir (To, 2004). Bağışıklık homeostazisi için hayati öneme sahip olan karaciğer, çok sayıda küresel çalışmanın da vurguladığı gibi, COVID-19 vakalarında sıklıkla hasar görmektedir. Araştırmalarda enfekte bireylerin karaciğer hücrelerinde SARS-CoV proteinlerini saptandı ve bu bulgu daha sonra otopsi sonuçlarında da tekrarlandı (Peiris, 2003). Bu proteinler, karaciğer hasarının arkasında iki yönlü bir mekanizma olduğunu öne sürmektedir: ya karaciğer hücrelerinin doğrudan viral istilası yoluyla ya da kontrolsüz inflamasyonun teşvik ettiği immünopatolojik bir yanıt yoluyla (Ding, 2003). Buna karmaşıklık katan araştırmalar, SARS-CoV-2'nin karaciğer sağlığının önemli bir yönü olan safra kanalı fonksiyonlarını bozma yeteneğine ışık tuttu. Bu bozulma, virüsün Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri aracılığıyla safra kanalı hücrelerine bağlanmasına bağlanmaktadır (KV, 2003). Bu reseptörler sadece karaciğer rejenerasyonu için önemli değildir, aynı zamanda bağışıklık tepkilerinin modüle edilmesinde de kritik bir rol oynar. Daha da önemlisi, virüs tarafından aşırı uyarılmaları hastalığın şiddetini artırabilir. Aynı zamanda, virüsün neden olduğu bir sitokin fırtınası potansiyel olarak kalp, karaciğer ve böbrekler de dahil olmak üzere çeşitli organlara zarar verebilir (Farcas, 2005). Klinik sonuçları vurgulayan Lu ve ark. COVID-19 vakalarında azalmış lenfosit sayısı, yüksek Creaktif protein seviyeleri ve karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi aydınlatmıştır (Chau, 2004). İlki 1960'larda tanımlandıktan sonra, koronavirüslerin var olduğu onlarca yıldır biliniyor. “Koronavirüs” adı, virüs parçacıklarının elektron mikroskobu altında karakteristik görünümü nedeniyle Latince “taç” veya “halo” anlamına gelen korona kelimesinden gelmektedir.

Kraliyet tacını veya güneş tacını anımsatan bir görüntü oluşturan geniş, soğanlı yüzey çıkıntılarından oluşan bir saçak ile (Huang, 2020) bilinen ilk insan koronavirüsleri 1960'ların ortalarında keşfedildi. Bu virüsler insanlarda hafif bir solunum yolu hastalığından sorumluydu. Ancak 2002 yılına kadar daha şiddetli ve ölümcül bir koronavirüs ortaya çıkmadı. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) olarak bilinen bu virüs, Çin'de ortaya çıkan ve diğer birçok ülkeye yayılan küresel bir salgına neden oldu ve 8.000'den fazla vaka ve yaklaşık 800 ölümle sonuçlandı (Guan, 2020).

2012 yılında Suudi Arabistan'da Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) olarak bilinen başka bir ölümcül koronavirüs tespit edildi. MERS-CoV,

%35 civarında ölüm oranıyla ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olmuştur (Xu, 2020).

SARS-CoV-2 olarak bilinen en yeni koronavirüs, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlandı. Bu virüs, küresel halk sağlığı, ekonomiler ve toplumlar üzerinde yıkıcı bir etkiye sahip olan COVID-19 salgınının sorumlusudur (Cai, 2020).

SARS-CoV-2'nin yarasalardan kaynaklandığına ve Wuhan'daki bir deniz ürünleri pazarındaki bir ara hayvan konakçısı aracılığıyla insanlara bulaşmış olabileceğine inanılıyor. Virüs hızla dünyaya yayıldı; yaygın hastalıklara, ölümlere ve günlük yaşamda önemli aksamalara yol açtı (Zhang, 2020).

Koronavirüslerin geçmişi, bu virüslerin ciddi hastalık salgınlarına neden olma potansiyelini ortaya koyuyor ve gelecekteki salgınları önlemek ve kontrol etmek için sürekli araştırma, gözetim ve hazırlıklı olmanın önemini vurguluyor (Yang, 2020.).

Yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık olan COVID-19, ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlandığından bu yana dünya üzerinde derin bir etki yarattı. Virüs hızla küresel olarak yayıldı. Neredeyse her ülkeyi ve bölgeyi etkileyen bir salgına yol açtı. İşte COVID-19'un tarihine kısa bir genel bakış (Yan, 2020):

- Aralık 2019: Çin'in Wuhan kentinde ilk gizemli zatürre benzeri hastalık vakaları bildirildi. Nedeni daha sonra yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2 olduğu belirlendi (Zhou, 2020)- Ocak 2020: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diğer ülkelerde vakalar görülmeye başladığında salgını Uluslararası Önem Arz Eden Halk Sağlığı Acil Durumu ilan etti (Doghish, 2021). - 11 Mart 2020: Dünya çapında vaka ve ölüm sayısı artmaya devam ederken, DSÖ, COVID-19'u küresel bir salgın ilan etti (Forni, 2017).
- 2020: Dünyanın dört bir yanındaki ülkeler, virüsün yayılmasını yavaşlatmak ve sağlık sistemlerinin aşırı yüklenmesini önlemek için tecrit, seyahat kısıtlamaları ve sosyal mesafe gibi katı önlemleri uygulamaya koydu (Lai, 2020).
- ✓ 2021: Birçok ülkede aşılama kampanyaları başlatıldı ve virüsün yayılmasının kontrol altına alınması ve sonunda salgının sona erdirilmesi için umut verildi.

Ancak virüsün yeni varyantları ortaya çıktı ve bu da salgının yönetilmesinde devam eden zorluklara yol açtı (Malik, 2020).

- ✓ 2022: Tüm ülkeler için aşılarla eşit erişimin sağlanmasına odaklanılarak, küresel çapta toplumların aşılmasına yönelik çabalar devam etti (Giri, 2020).
- COVID-19'un tarihi hâlâ gelişmeye devam ediyor ve virüs; halk sağlığı, ekonomiler ve toplumlar için önemli zorluklar yaratmaya devam ediyor. Virüsün yayılmasını kontrol altına alma, etkili tedaviler geliştirme ve gelecekteki salgınları önleme çabaları küresel toplumun öncelikleri olmaya devam ediyor (Xu, 2020).

1.1.3. Korona Virüsünün Epidemiyolojisi

Koronavirüsün, özellikle de COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2'nin epidemiyolojisi, pandeminin başlangıcından bu yana yoğun bir çalışma ve gözetim konusu olmuştur.

SARS-CoV-2'nin bulaşması öncelikle enfekte bir kişinin öksürmesi, hapşırması, konuşması veya nefes alması sırasında solunum damlacıkları yoluyla bulaşır. Virüsün bulaştığı yüzeylere veya nesnelere dokunup ardından yüze dokunarak da yayılabilir. Kuluçka Dönemi: COVID-19'un kuluçka süresi, yani virüse maruz kalma anından semptomların başlangıcına kadar geçen süre, genellikle 2 ila 14 gün arasındadır; çoğu vakada 4-5 gün içinde semptomlar gelişir. Asemptomatik ve Semptom Öncesi Bulaşma: Virüsün önemli bir özelliği, asemptomatik ve semptom öncesi bulaşma potansiyelidir; enfekte olan ancak semptom göstermeyen bireylerin virüsü başkalarına yaymaya devam etmesi mümkündür (Lorusso, 2020).

Vaka Ölüm Oranı: COVID-19'un vaka ölüm oranı (CFR) bölgeye, yaşa ve altta yatan sağlık koşullarına göre değişiklik gösterir. Genel CFR'nin %2 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak; yaşlı yetişkinlerde ve altta yatan sağlık sorunları olanlarda çok daha yüksek olabilir. Virüs zamanla mutasyona uğradı ve yeni varyantların ortaya çıkmasına yol açtı. Bazı varyantlar artan bulaşıcılık, değişen hastalık şiddeti ve aşı etkinliği üzerindeki potansiyel etkilerle ilişkilendirilmiştir (Ji, 2020).

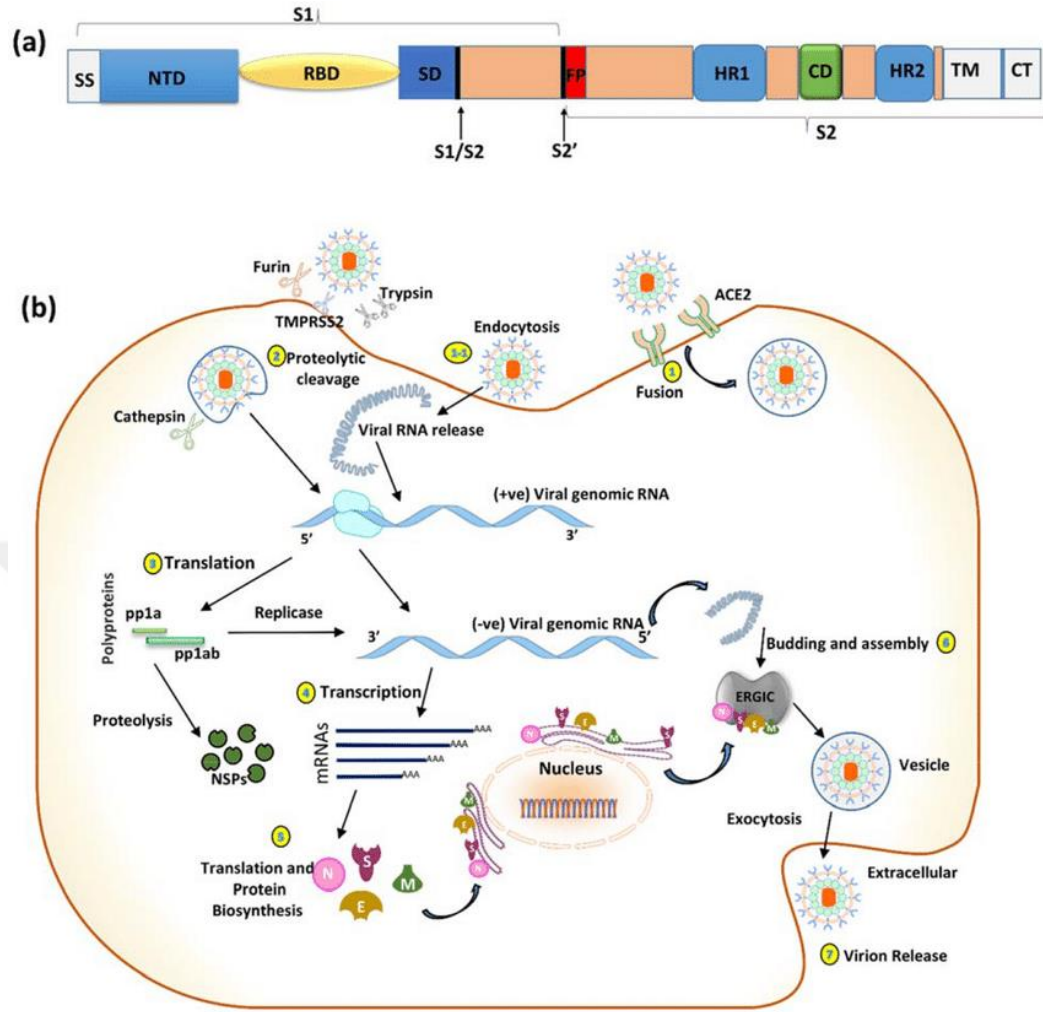
Küresel Etki: COVID-19 hemen hemen her ülke ve bölgeyi etkileyerek yaygın hastalıklara, ölümlere, ekonomik bozulmalara ve sosyal çalkantılara yol açtı. Aşılama: Aşılama kampanyaları, virüsün yayılmasını kontrol etmede ve hastalığın ciddiyetini azaltmada çok önemli olmuştur. Ancak aşı dağıtımı ve erişimindeki eşitsizlikler,

salgının küresel kontrolünün sağlanmasında zorluk teşkil ediyor. Epidemiyolojik çalışmalar, virüsün yayılmasının anlaşılmasında, ciddi hastalıklar için risk faktörlerinin belirlenmesinde ve bulaşmayı kontrol altına alacak halk sağlığı önlemlerine rehberlik etmede etkili olmuştur. Devam eden gözetim ve araştırma, virüsün gelişimini izlemek ve etkisini azaltmak için etkili stratejiler geliştirmek için gereklidir (Yi, 2020).

1.1.4. Korona Virüsünün Yapısı

Koronavirüs, aralarında COVID-19'dan sorumlu SARS-CoV-2 virüsünün de bulunduğu, kendine has yapıya sahip bir virüs türüdür. Koronavirüsün yapısına genel bir bakış: (Meskini, 2021) Viral Zarf Koronavirüsler zarflı virüslerdir, yani viral parçacığı çevreleyen çift katmanlı lipid bir membrana sahiptirler. Bu zarf, virüse elektron mikroskobu altında karakteristik görünümünü veren spike proteinleriyle süslenmiştir. Spike Proteinleri S proteinleri olarak da bilinen spike proteinleri, viral zarfın yüzeyinden çıkıntı yapar. Bu spike proteinleri, konakçı hücre reseptörlerine bağlanmaktan sorumludur ve virüsün konakçı hücrelere girişini kolaylaştırır. Bunlar aynı zamanda nötralize edici antikorların birincil hedefidir ve birçok aşı stratejisinin odak noktasıdır. ****Genetik Materyal****: Koronavirüslerin genetik materyali, tek sarmallı, pozitif anlamda bir RNA genomundan oluşur. Bu RNA, viral replikasyon ve viral proteinlerin üretimine ilişkin talimatlar da dahil olmak üzere virüsün genetik bilgisini kodlar. ****Nükleokapsid****: Viral zarf içinde, RNA genomu nükleokapsid proteinlerine bağlanarak bir ribonükleoprotein kompleksi oluşturur. Bu kompleks, viral genomun korunmasında ve konakçı hücreler içinde replikasyonunu ve transkripsiyonunu kolaylaştırmada çok önemli bir rol oynar. ****Membran Proteinleri****: Viral zarf ayrıca yeni viral partiküllerin bir araya getirilmesinde ve salınmasında rol oynayan membran proteinlerini de içerir. Bu proteinler viral zarfın yapısının şekillenmesine yardımcı olur ve virüsün yaşam döngüsü için gereklidir. Koronavirüsün benzersiz yapısı, özellikle de spike proteinleri ve RNA genomu, virüsün konakçı hücreleri enfekte etme, çoğalma, çoğalma, çoğalma ve çoğalma yeteneğinde kritik bir rol oynar ve hastalığa neden olur. Virüsün yapısal bileşenlerini anlamak, COVID-19 ve diğer koronavirüsle ilgili hastalıklarla mücadeleye yönelik antiviral ilaçlar, aşılar ve teşhis araçları geliştirmek için gereklidir (Lakshmi Priyadarsini, 2020) (Şekil 1.1).

Şekil 1.1: Koronavirüs Yapısı



Kaynak: (Lakshmi Priyadarsini, 2020).

1.1.5. Korona Virüsü Enfeksiyon Mekanizması

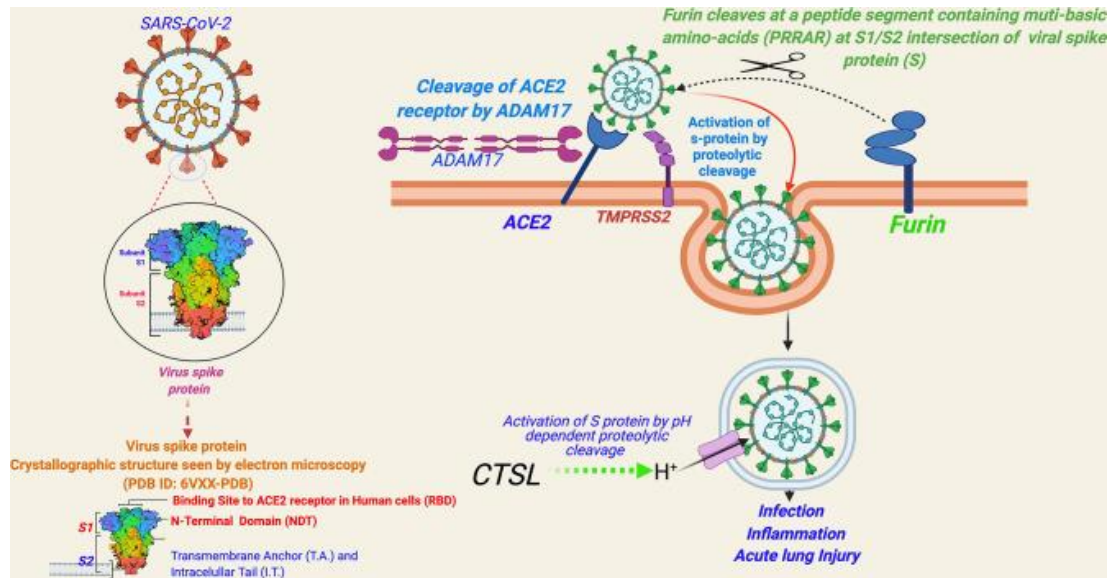
Coronavirüs, özellikle de COVID-19'dan sorumlu SARS-CoV-2 virüsü, konakçı hücreleri enfekte etmek ve vücutta çoğalmak için spesifik bir mekanizma kullanır. Şekil 1.3'te koronavirüsün genel mekanizmasına genel bir bakış verilmiştir.

****Bağlanma ve Giriş**:** Süreç, koronavirüsün yüzeyindeki spike proteinlerinin, konakçı hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanmasıyla başlar. SARS-CoV-2 için birincil reseptör; solunum yolu, kan damarları ve diğer dokulardaki hücrelerin yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüdür. Bu bağlanma, virüsün konakçı hücreye girmesine izin veren bir dizi olayı tetikler. ****Membran Füzyonu ve Giriş**:** Spike proteini reseptöre bağlandığında virüs, viral zarfın konakçı hücre zarıyla kaynaştığı bir membran füzyonu sürecine girer. Bu

füzyon, viral genetik materyalin (RNA) konakçı hücre sitoplazmasına girmesine izin verir. ****Çoğaltma ve Transkripsiyon****: Konakçı hücreye girdikten sonra viral RNA salınır ve yeni viral RNA ve viral proteinlerin üretimi için bir şablon görevi görür. Konakçı hücrenin mekanizması, viral genomun replikasyonu ve viral proteinlerin sentezi de dahil olmak üzere viral bileşenler üretmek üzere ele geçirilir. ****Birleşme ve Salınım****: Yeni sentezlenen viral RNA ve proteinler, konakçı hücre içinde yeni viral parçacıklar halinde birleştirilir. Bu viral parçacıklar daha sonra hücre yüzeyine hareket eder ve genellikle ekzositoz adı verilen ve viral parçacıkların kesecikler halinde hücreden salındığı bir süreç yoluyla konakçı hücreden salınır. ****İnflamatuvar Yanıt ve Patogenez****: Virüs vücutta çoğalıp yayıldıkça, iltihaplanmaya ve konakçı dokularda hasara yol açabilecek bir bağışıklık tepkisini tetikler. Şiddetli COVID-19 vakalarında bu inflamatuvar yanıt akciğer hasarına, solunum sıkıntısına ve sistemik komplikasyonlara yol açabilir (Clarke, 2012).

Koronavirüsün mekanizmasını anlamak, antiviral ilaçların, aşıların ve diğer terapötik müdahalelerin geliştirilmesi de dahil olmak üzere virüsle mücadele stratejileri geliştirmek için çok önemlidir. Virüsün yaşam döngüsündeki belirli adımları hedeflemek, virüsün girişini, çoğalmasını ve yayılmasını önlemeye yardımcı olabilir. Sonuçta COVID-19'un ciddiyetini ve etkisini azaltabilir (Clarke, 2012).

Şekil 1.2: Koronavirüs Enfeksiyon Mekanizması



Kaynak: (Clarke, 2012).

1.1.6. Koronavirüs Komplikasyonu

COVID-19 olarak da bilinen koronavirüs, virüsle enfekte olan bireylerde çok çeşitli komplikasyonlara yol açtı. Birçok kişi hafif semptomlar yaşarken veya tamamen asemptomatik olsa da, diğerlerinde yaşamı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlar gelişebilir (Clarke , 2012). COVID-19 ile ilişkili en yaygın komplikasyonlardan bazıları şunlardır:

- *Solunum sorunları:* COVID-19 öncelikle solunum sistemini etkiler ve ciddi vakalarda zatürreye, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve nefes alma zorluğuna yol açabilir. Bu durum mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacını doğurabilir.
- *Kanın pıhtılaşması:* COVID-19, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve felç gibi ciddi durumlara yol açabilen kan pıhtılaşması riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.
- *Organ hasarı:* Virüs, kalp, böbrekler ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli organlara zarar verebilir. Bazı kişiler, COVID-19'un bir sonucu olarak miyokardit, böbrek yetmezliği veya karaciğer iltihabı yaşayabilir.
- *Uzun süreli COVID:* Bazı bireyler, ilk enfeksiyondan çok sonra bile semptomlar yaşamaya devam eder. Bu durum, uzun COVID veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunun (PASC) akut sonrası sekeli olarak bilinir. Bu, kalıcı yorgunluk, bilinç bulanıklığı, nefes darlığı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek diğer semptomları içerebilir.
- *İkincil enfeksiyonlar:* COVID-19 bağışıklık sistemini zayıflatabilir, bireyleri ikincil bakteri veya mantar enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı hale getirebilir ve bu da iyileşme sürecini daha da karmaşık hale getirebilir.
- *Solunum komplikasyonları:* COVID-19 öncelikle solunum sistemini etkiler ve ciddi vakalarda zatürreye ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) yol açabilir. ARDS, ciddi iltihaplanma ve akciğerlerde sıvı birikmesi ile karakterize, solunum güçlüklerine ve düşük oksijen seviyelerine neden olan yaşamı tehdit eden bir durumdur. Şiddetli COVID-19 hastasının çoğu, nefes almasını desteklemek için mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar.
- *Kardiyovasküler komplikasyonlar:* COVID-19, miyokardit (kalp kası iltihabı), aritmiler (düzensiz kalp atışları) ve miyokard hasarı dahil olmak üzere kardiyovasküler sorunlara yol açabilir. COVID-19'lu bazı hastalarda kan

pıhtıları gelişebilir ve bu da kalp krizi, felç ve pulmoner emboli gibi komplikasyonlara yol açabilir.

- *Nörolojik komplikasyonlar:* COVID-19, baş ağrıları, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı ve tat veya koku kaybı gibi çeşitli nörolojik semptomlar ve komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bazı durumlarda hastalar ensefalit, felç ve Guillain-Barré sendromu gibi daha ciddi nörolojik sorunlar yaşamıştır.
- *Böbrek komplikasyonları:* Şiddetli COVID-19 hastalarında, özellikle yoğun bakım ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda akut böbrek hasarı meydana gelebilir. Virüs böbrekleri doğrudan etkileyerek böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir.
- *Gastrointestinal komplikasyonlar:* COVID-19'lu bazı bireylerde bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Ciddi vakalarda virüs gastrointestinal kanamaya ve diğer komplikasyonlara neden olabilir.
- *Uzun süreli KOVİD:* Bazı bireyler, uzun KOVİ veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunun (PASC) akut sonrası sekeli olarak bilinen bir durum olan, ilk enfeksiyondan çok sonra semptomlar yaşamaya devam eder. Bu, kalıcı yorgunluk, bilinç bulanıklığı, nefes darlığı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek diğer semptomları içerebilir.

Komplikasyonların şiddetinin büyük ölçüde değişebileceğini ve bazı kişilerin altta yatan sağlık koşulları veya diğer faktörler nedeniyle daha yüksek risk altında olabileceğini unutmamak önemlidir. Ek olarak; COVID-19'un uzun vadeli etkileri hâlâ araştırılıyor ve araştırmacılar virüsle ilişkili komplikasyonların tüm kapsamını daha iyi anlamak için çalışıyor.

Koronavirüs ten rengi, COVID-19 salgınının insanların cildi üzerindeki etkisini ifade eder. Pandeminin getirdiği stres, kaygı ve yaşam tarzı değişiklikleri birçok bireyde çeşitli cilt sorunlarına yol açtı. Koronavirüs teninin yaygın bir etkisi sivilcelerin ve sivilcelerin artmasıdır. Küresel bir salgınla yaşamının getirdiği stres ve kaygı, hormonal dengesizliklere ve artan yağ üretimine yol açarak daha sık ve ciddi salgınlara neden olabilir.

Ayrıca virüse karşı koruyucu önlem olarak yüz maskelerinin kullanılması “maskne” olarak bilinen yeni bir olgunun ortaya çıkmasına neden oldu. Maskne, uzun süre maske takmaktan kaynaklanabilecek sivilce ve cilt tahrişini ifade eder. Maskenin altındaki sürtünme ve nem, özellikle ağız ve burun bölgesinde gözeneklerin ve

çatlakların tıkanmasına neden olabilir. Ayrıca düzenli cilt bakımı rutinlerinin bozulması ve sert dezenfektanların ve el dezenfektanlarının kullanımının artması da cilt sorunlarına katkıda bulunabilir. Birçok kişi; bu değişikliklerin sonucunda cildinde kuruluk, tahriş ve hassasiyet yaşadı. Öte yandan bazı kişiler de pandemi sırasında ciltlerinde iyileşmeler olduğunu bildirdi. Evde geçirilen zamanın artmasıyla bazı insanlar kişisel bakımlarına odaklanabildi ve tutarlı bir cilt bakımı rutini oluşturabildi. Bazıları için çevresel kirleticilere maruz kalmanın azalması ve makyaj kullanımının azalması da daha sağlıklı bir cilde katkıda bulunan faktörler olarak gösterildi. Genel olarak, koronavirüsün cildi, insanları farklı şekillerde etkileyen karmaşık ve çeşitli bir konudur. Fiziksel ve zihinsel sağlığımızın birbiriyle bağlantılı olduğunu ve zorlu zamanlarda kendimize bakmanın önemini hatırlatır.





İKİNCİ BÖLÜM
İNSAN KARACİĞERİ VE YAPISI

2.1. İNSAN KARACİĞERİ VE YAPISI

İnsan karaciğeri, karnın sağ üst kısmında, diyaframın altında bulunan önemli bir organdır. Vücudun en büyük iç organıdır ve birçok fizyolojik süreçte önemli bir rol oynar. Karaciğer, kendine özgü şekli ve yapısı olan kırmızımsı kahverengi bir organdır. Sağ ve sol lob olmak üzere iki ana loba bölünmüştür ve ayrıca lobül adı verilen daha küçük loblara bölünmüştür. Karaciğer, hepatik arterden oksijenli kan ve portal damardan besin açısından zengin, oksijeni giderilmiş kan alan ikili bir kan kaynağıyla beslenir.

Metabolik Fonksiyonlar: Karaciğer, karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin sentezi, depolanması ve parçalanması dahil olmak üzere çok çeşitli metabolik süreçlerde rol oynar. Ayrıca kan şekeri seviyelerinin ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar.

Detoksifikasyon: Karaciğer, ilaçlar, alkol ve metabolik yan ürünler dahil olmak üzere zararlı maddelerin detoksifikasyonundan sorumludur. Vücuda zarar vermelerini önlemek için toksinleri işler ve nötralize eder.

Safra Üretimi: Karaciğer, yağların sindirimine ve emilimine yardımcı olan yeşilimsi sarı bir sıvı olan safrayı üretir. Safra, safra kesesinde depolanır ve yağları emülsifiye etmek ve sindirimi kolaylaştırmak için ince bağırsağa salınır.

Depolama: Karaciğer, glikojen (vücudun birincil enerji rezervi), vitaminler ve mineraller dahil olmak üzere temel besin maddeleri için bir depolama organı görevi görür. Ayrıca kan şekeri seviyelerini korumak için gerektiği kadar glikozu depolar ve serbest bırakır.

Protein Sentezi: Karaciğer, kandaki onkotik basıncı korumaya yardımcı olan albümin ve kan pıhtılaşması için gerekli olan pıhtılaşma faktörleri dahil olmak üzere çeşitli proteinleri sentezler.

Klinik Önemi: -Karaciğer Hastalıkları: Karaciğer, viral hepatit, yağlı karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli hastalık ve durumlara karşı hassastır. Bu durumlar karaciğer fonksiyonlarını bozabilir ve tedavi edilmezse ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. - Karaciğer Nakli: Ciddi karaciğer hastalığı veya yetmezliği durumlarında, hastalıklı bir karaciğerin sağlıklı bir donör karaciğeriyle değiştirilmesi için karaciğer nakli gerekli olabilir. Karaciğerin çok yönlü işlevleri ve metabolik homeostazın sürdürülmesindeki rolü, onu genel sağlık ve refah için hayati bir

organ haline getirir. Karaciğer sağlığını dengeli beslenme, düzenli egzersiz ve zararlı maddelerden uzak durma yoluyla korumak, karaciğer hastalıklarını önlemek ve optimal fizyolojik işlevi sağlamak için gereklidir (Alessandrino, 2019).

2.1.1. Karaciğer Yapısı ve Enzimler

Karaciğer, oldukça organize bir yapıya ve metabolizma, detoksifikasyon ve diğer fizyolojik süreçlerde önemli rol oynayan çeşitli enzimlere sahip karmaşık bir organdır (Nota, 2019).

2.1.1.1. Karaciğerin Yapısı

- Karaciğer, karaciğerin birincil fonksiyonel hücreleri olan hepatositlerin yanı sıra kupffer hücreleri, yıldız hücreleri ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinden oluşur (Abdel-Misih, 2010).
- Karaciğer, karaciğerin fonksiyonel birimleri olan lobüller halinde düzenlenmiştir. Her lobül altıgen şeklindedir ve merkezi bir damardan dışarıya doğru yayılan hepatosit plakalarından oluşur (Tani, 2016).
- Karaciğerdeki kan akışı oldukça organize'dir. Hepatik arterden gelen oksijenli kan ve portal damardan gelen besin açısından zengin, oksijeni giderilmiş kan, karaciğer lobüllerine girer ve hepatosit plakaları arasında uzanan sinüzoidler, özel kılcal damarlar içinde karışır. Bu düzenleme karaciğerin kandaki maddeleri işlemesine ve detoksifiye etmesine olanak tanır (Ortale, 2004).

2.1.1.2. Karaciğer Enzimleri

Sitokrom P450 Enzimleri: Bu enzimler, ilaç metabolizmasında ve çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin detoksifikasyonunda merkezi bir rol oynayan, hem içeren bir grup enzimdir. İlaçlar, toksinler ve çevresel kirleticiler de dahil olmak üzere çok çeşitli maddelerin oksidasyonunda rol oynarlar (Bageacu, 2011).

Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST): Bu enzimler amino asit metabolizmasında rol oynar ve yaygın olarak karaciğer hasarı veya hastalığının belirteçleri olarak kullanılır. Kandaki yüksek ALT ve AST seviyeleri karaciğer hasarını gösterebilir (Strunk, 2018).

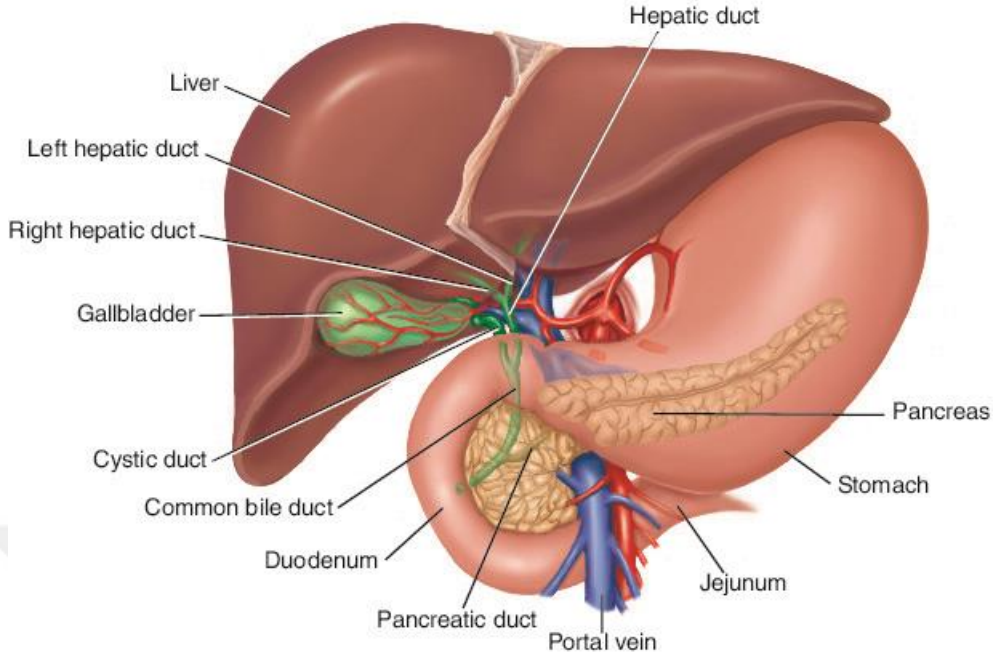
Alkalen Fosfataz: Bu enzim, çeşitli moleküllerin fosforilasyonunda rol oynar ve karaciğer, safra kanalları ve kemikler de dahil olmak üzere vücuttaki birçok dokuda bulunur. Kandaki yüksek alkalın fosfataz seviyeleri karaciğer veya kemik hastalığına işaret edebilir (Song, 2018).

Glutasyon S-Transferazlar: Bu enzimler, elektrofilik bileşikler kritik bir antioksidan olan glutasyon ile birleştirerek detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar. Hücreleri oksidatif strese karşı korumak ve reaktif bileşiklerin neden olduğu hasarı önlemek için gereklidirler (Van Wettter, 2018).

Glukokinaz: Bu enzim glikoz metabolizmasında rol oynar ve hepatositlerde metabolizmayı başlatmak için glikozun fosforile edilmesinden sorumludur. Kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.

Bunlar, karaciğerde bulunan ve her biri metabolizma, detoksifikasyon ve vücutta homeostazın sürdürülmesiyle ilgili spesifik işlevlere sahip birçok enzimin sadece birkaç örneğidir. Karaciğerin çeşitli enzimatik repertuarı, genel metabolik ve fizyolojik dengenin korunmasındaki merkezi rolünü yansıtmaktadır (Grus, 2017). Karaciğerde dört lob, beş bağ ve beş fissür bulunur ve enine fissürde en kalın olan sert fibröz bir membran olan glisson kapsülü ile kaplıdır. Bu noktada kapsül, organa hilustan giren kan damarlarını ve hepatik kanalı taşır. Kapsülden çıkan bağ dokusu şeritleri karaciğer parankimine girer, organın destek ağını oluşturur ve karaciğerin fonksiyonel birimleri olan hepatik lobülleri ayırır. Birçok intrahepatik safra kanalı birleşir ve anastomoz yapar. Sonunda karaciğerin salgı kanalını, safra kesesinden sistik kanalla birleşerek ortak safra kanalını veya vater papillasından duodenuma giren duktus koledokusu oluşturan hepatik kanalı oluşturur. Oddi sfinkteri olan koledokun terminal kısmındaki düz kas halkası, safranın gevşeyerek duodenuma geçişine izin verir. Karaciğerden çıkan safra; safra kesesine girer ve burada esas olarak safra kesesi mukozası tarafından emilen suyun kaybı yoluyla yoğunlaşmaya uğrar. Sindirim amacıyla ince bağırsakta safraya ihtiyaç duyulduğunda safra kesesi kasılır ve sfinkter gevşer. Böylece yapışkan safra kesesi safrasının kaçmasına izin verilir. Normalde oddi sfinkteri kasılır, duodenum girişini kapatır ve safranın karaciğeri terk ettikten sonra safra kesesine girmesine neden olur. Karaciğerin işlevsel birimleri, sinüzoidler adı verilen kılcal damarların nüfuz ettiği altı taraflı hepatosit kümeleri olan karaciğer lobülleridir. Bu sinüzoidleri astarlayan, karaciğerin makrofajları olan kupffer hücreleridir (Heidelbaugh, 2006).

Şekil 2.1: Karaciğerin Anatomisi



Kaynak: (Heidelbaugh, 2006).

2.1.2. Karaciğer Hastalığı

Karaciğer hastalığı, hafif, geri dönüşümlü karaciğer yaralanmalarından ciddi, yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliğine kadar karaciğeri etkileyen geniş bir yelpazedeki durumları kapsar. En yaygın karaciğer hastalıklarından bazıları şunlardır (Poynard, 2003 Mar):

- *Hepatit:* Hepatit, genellikle viral enfeksiyonların (hepatit A, B, C, D ve E virüsleri) neden olduğu karaciğer iltihabı ile karakterizedir. Kronik hepatit, karaciğer fibrozuna, siroza ve karaciğer kanseri riskinde artışa yol açabilir. (Bataller, 2003).
- *Yağlı Karaciğer Hastalığı:* Hepatik steatoz olarak da bilinen yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde aşırı yağın birikmesiyle ortaya çıkar. Alkol tüketimi (alkolik yağlı karaciğer hastalığı) veya obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, NAFLD) gibi alkolsüz faktörlerden kaynaklanabilir (Bataller, 2003)
- *Siroz:* Siroz, kronik alkol kullanımı, viral hepatit veya yağlı karaciğer hastalığı gibi uzun vadeli karaciğer hasarının neden olduğu, karaciğerde meydana gelen geç evre bir yara izidir. Karaciğer fonksiyonunu bozar; portal hipertansiyon,

asit (karın bölgesinde sıvı birikmesi) ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlara yol açabilir (RC, 2017).

- *Karaciğer Kanseri:* Hepatoselüler karsinom ve kolanjiyokarsinomu da içeren primer karaciğer kanseri, karaciğerde ortaya çıkabilir. Ayrıca diğer organlardan metastatik kanser karaciğere yayılarak ikincil karaciğer kanserine yol açabilir. (Vilstrup, 2014).
- *Karaciğer Yetmezliği:* Karaciğerin hayati fonksiyonlarını yerine getirme yeteneğinin ciddi şekilde bozulması durumunda karaciğer yetmezliği ortaya çıkar. Akut (akut karaciğer yetmezliği) olabileceği gibi zamanla gelişebilir (kronik karaciğer yetmezliği) ve hayatta kalmak için karaciğer nakli gerektirebilir (Tsuchida, 2017).
- *Otoimmün Karaciğer Hastalıkları:* Otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit ve primer sklerozan kolanjit gibi durumlar, bağışıklık sisteminin karaciğere saldırmasını içerir. Bu da iltihaplanma, safra kanalı hasarı ve karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açar. Karaciğer hastalığının belirti ve semptomları çok çeşitli olabilir. Ancak; yorgunluk, sarılık (cildin ve gözlerin sararması), karın ağrısı ve şişliği, bulantı, kusma ve dışkı renginde değişiklikleri içerebilir. Kan testleri, görüntüleme çalışmaları (ultrason, CT taraması, MRI) ve karaciğer biyopsisi gibi tanısal testler, karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek ve karaciğer hastalığının altında yatan nedeni belirlemek için kullanılır. Karaciğer hastalığının tedavisi spesifik duruma ve ciddiyetine bağlıdır. Yaşam tarzı değişikliklerini (örneğin diyet değişiklikleri, kilo kaybı, alkolün bırakılması) semptomları yönetmek ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılan ilaçları ve bazı durumlarda son dönem karaciğer hastalığı için karaciğer naklini içerebilir. Karaciğer hastalığı riskini azaltmaya yönelik önleyici tedbirler arasında sağlıklı kiloyu korumak, alkol tüketimini sınırlamak, hepatite karşı aşı olmak ve toksik maddelere maruz kalmaktan kaçınmak yer alır. Karaciğer hastalığının erken tespiti ve tedavisi komplikasyonları önlemeye ve karaciğer fonksiyonunu korumaya yardımcı olabilir (Dissegna, 2019).

2.1.3. Korona Virüsünün Karaciğer Fonksiyonuna Etkisi

Şiddetli akut solunum sendromu, koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), öncelikle solunum sistemini etkiler. Ancak ortaya çıkan kanıtlar, COVID-19'un bazı hastalarda karaciğer fonksiyonlarını da etkileyebileceğini göstermektedir. COVID-19'un karaciğer üzerindeki etkileri, karaciğer enzimlerindeki hafif anormalliklerden daha ciddi karaciğer hasarına kadar değişebilir.

Karaciğer Enzim Anormallikleri: COVID-19'lu birçok kişi, özellikle alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) olmak üzere karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler sergileyebilir. Bu yükselmeler genellikle geçicidir ve önemli karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olmayabilir. Bununla birlikte, karaciğer enzimlerindeki kalıcı veya şiddetli yükselmeler, daha ciddi karaciğer hasarının göstergesi olabilir.

Akut Hepatit: Bazı durumlarda, COVID-19, daha belirgin karaciğer enzim yükselmeleri, sarılık ve hepatoselüler hasarla karakterize akut hepatite yol açabilir. Bu, ciddi COVID-19 vakalarında ortaya çıkabilir ve daha kötü prognozla ilişkilendirilebilir (Zhou, 2020).

Önceden Mevcut Karaciğer Durumlarının Alevlenmesi: Kronik viral hepatit, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) veya siroz gibi önceden mevcut karaciğer rahatsızlıkları olan kişiler, bir COVID-19 enfeksiyonu sırasında karaciğer hastalıklarının alevlenmesiyle karşılaşabilirler.

İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı: Remdesivir ve bazı kortikosteroidler gibi COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, potansiyel karaciğer toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu, bazı hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselmesine ve karaciğer hasarına katkıda bulunabilir. COVID-19'un karaciğeri etkilediği kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır ancak çeşitli faktörler COVID-19'da karaciğer tutulumuna katkıda bulunabilir:

Doğrudan Viral Etki: SARS-CoV-2, karaciğer hücrelerini doğrudan enfekte ederek karaciğer iltihabına ve yaralanmaya yol açabilir. Virüsün hücrelere girmek için kullandığı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü, karaciğer hücrelerinde eksprese edilerek viral giriş için potansiyel bir yol sağlar.

- *Sistemik Enflamasyon:* COVID-19, sistemik bir inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir, bu da sitokin salınımına ve immün aracılı karaciğer hasarına yol

açabilir. Bu sistemik inflamasyon, özellikle şiddetli COVID-19 vakalarında karaciğer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir.

- *İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı:* COVID-19 tedavisinde belirli ilaçların kullanımı ve kritik hastalarda ilaç etkileşimi potansiyeli karaciğer hasarına katkıda bulunabilir. COVID-19 karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilirken, COVID-19 hastalarının çoğunluğunun ciddi karaciğer komplikasyonları yaşamadığını unutmamak önemlidir. Bununla birlikte, altta yatan karaciğer hastalığı olan veya COVID-19 enfeksiyonu sırasında karaciğer enzimlerinde anlamlı yükselmeler gelişen kişiler, yakın takip ve özel bakım gerektirebilir (Bertolini, 2020).

2.1.4. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) olarak da bilinen aspartat aminotransferaz (AST), vücutta çeşitli dokularda bulunan, özellikle karaciğer ve kalpte yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir. AST, hücresel metabolizmada çok önemli bir rol oynar ve bir amino grubunun aspartattan α -ketoglutarata transferinde rol oynayarak oksaloasetat ve glutamat üretir (Jothimani, 2020).

Doku Dağılımı: AST, karaciğer, kalp, iskelet kası, böbrekler, beyin ve kırmızı kan hücreleri dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunur. En yüksek konsantrasyonlar karaciğer ve kalpte bulunsada, kan dolaşımındaki yüksek AST seviyeleri bu organlardaki hasara veya hastalığa işaret edebilir (Bloom, 2020).

Tanısal Belirteç: AST genellikle karaciğer ve kalbin sağlığını değerlendirmek için bir kan testi yoluyla ölçülür. Kandaki yüksek AST seviyeleri, viral hepatit, alkole bağlı karaciğer hastalığı veya ilaca bağlı karaciğer hasarı vakalarında olduğu gibi karaciğer hasarını gösterebilir. AST seviyeleri, miyokard enfarktüsü (kalp krizi) veya miyokardit gibi kalbi etkileyen durumlarda da yükselebilir.

Karaciğer Fonksiyonu: Karaciğer fonksiyon testleri bağlamında, karaciğer sağlığını değerlendirmek için AST sıklıkla alanin aminotransferaz (ALT) ile birlikte ölçülür. AST karaciğerde bulunmasına rağmen diğer dokularda da mevcuttur, bu nedenle tek başına AST seviyelerindeki artış spesifik olarak karaciğer hasarını göstermez. Bununla birlikte, AST seviyeleri ALT seviyelerinden önemli ölçüde yüksek olduğunda, özellikle akut karaciğer hasarı veya inflamasyon durumlarında karaciğer hasarını işaret edebilir (Hao, 2020).

Klinik Yorum: AST düzeyleri kan testlerinde litre başına birim (U/L) cinsinden ifade edilir. AST düzeylerine ilişkin referans aralıkları farklı laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir ve normal değerler de yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Karaciğer ve kalp sağlığını doğru bir şekilde değerlendirmek için AST düzeylerinin yorumlanması diğer karaciğer fonksiyon testleri ve klinik bulgularla birlikte yapılmalıdır (Yip, 2020).

Sınırlamalar ve Dikkat Edilmesi Gerekenler: AST, karaciğer ve kalp sağlığı için değerli bir belirteç olsa da, AST'deki yükselmelerin kas yaralanması, hemoliz veya bazı ilaçlar gibi bu organlarla ilgisi olmayan durumlarda da meydana gelebileceğini dikkate almak önemlidir. Bu nedenle, AST düzeylerinin doğru yorumlanması için klinik öykünün, fizik muayenenin ve diğer laboratuvar testlerinin kapsamlı bir değerlendirmesi esastır (Iavarone, 2020).

2.1.5. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Serum glutamik-piruvik transaminaz (SGPT) olarak da bilinen alanin aminotransferaz (ALT), öncelikle karaciğerde ve daha az ölçüde böbreklerde ve diğer dokularda bulunan bir enzimdir. ALT, amino asit metabolizmasında, özellikle alanin ve α -ketoglutaratın piruvat ve glutamata dönüşümünde önemli bir rol oynar (Jiang, 2020).

Doku Dağılımı: ALT ağırlıklı olarak karaciğerde bulunur; böbrekler, kalp ve iskelet kası gibi diğer dokularda daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek ALT seviyeleri karaciğerde bulunur ve bu da onu karaciğer sağlığı ve fonksiyonu için spesifik bir belirteç haline getirir (Xu, 2020).

Tanısal Belirteç: ALT, karaciğer sağlığını ve fonksiyonunu değerlendirmek için genellikle kan testlerinde ölçülür. Kan dolaşımındaki yüksek ALT seviyeleri, karaciğer hasarı veya hastalığına işaret edebilir; çünkü karaciğer hücreleri yaralandığında veya nekroza uğradığında ALT kan dolaşımına salınır (Verelst, 2020).

Karaciğer Fonksiyonu: ALT, karaciğer sağlığını değerlendirmek için karaciğer fonksiyon testlerinde kullanılan birincil bir belirteçtir. Karaciğer hücreleri hasar gördüğünde ALT kan dolaşımına salınır ve kan testlerinde ALT düzeylerinin artmasına neden olur. ALT seviyeleri özellikle viral hepatit, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkolik karaciğer hastalığı ve ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi karaciğer durumlarının teşhisinde faydalıdır (Mannelli, 2020).

Klinik Yorum: ALT seviyeleri genellikle kan testlerinde litre başına birim (U/L) cinsinden ifade edilir. ALT düzeylerine ilişkin referans aralıkları farklı laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir ve normal değerler de yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. Yüksek ALT seviyeleri sıklıkla diğer karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte karaciğer hastalıklarının tanı ve takibine yardımcı olabilir. Sınırlamalar ve Dikkat Edilmesi Gerekenler: ALT, karaciğer sağlığı için değerli bir belirteç olsa da, ALT'deki yükselmelerin kas yaralanması, hemoliz veya bazı ilaçlar gibi karaciğerle ilgisi olmayan durumlarda da meydana gelebileceğini dikkate almak önemlidir. Bu nedenle, ALT düzeylerinin doğru yorumlanması için klinik öykünün, fizik muayenenin ve diğer laboratuvar testlerinin kapsamlı bir değerlendirmesi önemlidir (Albano, 2020).

2.1.6. Covid-19'un AST ve ALT Düzeylerine Etkisi

Yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19'un aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) gibi karaciğer enzimleri üzerindeki etkisi ilgi ve çalışma konusu olmuştur. COVID-19, karaciğer fonksiyonu üzerinde çeşitli etkilerle ilişkilendirilmiştir ve enfeksiyonu olan bazı bireylerde AST ve ALT düzeylerinde değişiklikler gözlemlenmiştir.

AST ve ALT yükselmesi: Çalışmalar, COVID-19 hastalarının bir kısmının, karaciğer hasarı veya hasarını gösteren yüksek AST ve ALT seviyeleri sergilediğini bildirmiştir. Bu karaciğer enzimlerinin yükselmesi, viral enfeksiyonun kendisinden veya vücudun enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen hepatoselüler hasarın göstergesi olabilir.

COVID-19'un Şiddeti: Yüksek AST ve ALT düzeyleri, COVID-19'un şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, bu karaciğer enzimlerinin daha yüksek seviyelerinin, hafif veya orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla şiddetli veya kritik COVID-19 hastalığı olan hastalarda daha yaygın olarak gözlemlendiğini öne sürmektedir. Bu ilişki, karaciğer enzimlerinin COVID-19 şiddetinin prognostik belirteçleri olarak potansiyel kullanımına ilişkin daha fazla araştırmaya yol açtı.

Karaciğer Hasarının Mekanizmaları: COVID-19'da karaciğer hasarının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Virüsün doğrudan karaciğer hücrelerini enfekte ederek hücresel hasara yol açabileceğine inanılıyor. Ek olarak, COVID-19 ile ilişkili sistemik inflamatuvar yanıt ve sitokin salınımı, karaciğer iltihabına

ve hasarına katkıda bulunarak potansiyel olarak AST ve ALT seviyelerinin yükselmesine yol açabilir.

Yönetim Etkileri: COVID-19 hastalarında yüksek AST ve ALT seviyelerinin varlığı, klinik yönetim açısından bazı sonuçlara sahiptir. Karaciğer enzimlerinin izlenmesi, sağlık hizmeti sağlayıcılarının karaciğer fonksiyonunu değerlendirmesine ve karaciğer hasarı riski taşıyan kişileri belirlemesine yardımcı olabilir. Klinisyenlerin, COVID-19 hastalarının genel değerlendirmesi ve yönetiminin bir parçası olarak AST ve ALT düzeyleri de dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerini dikkate alması önemlidir.

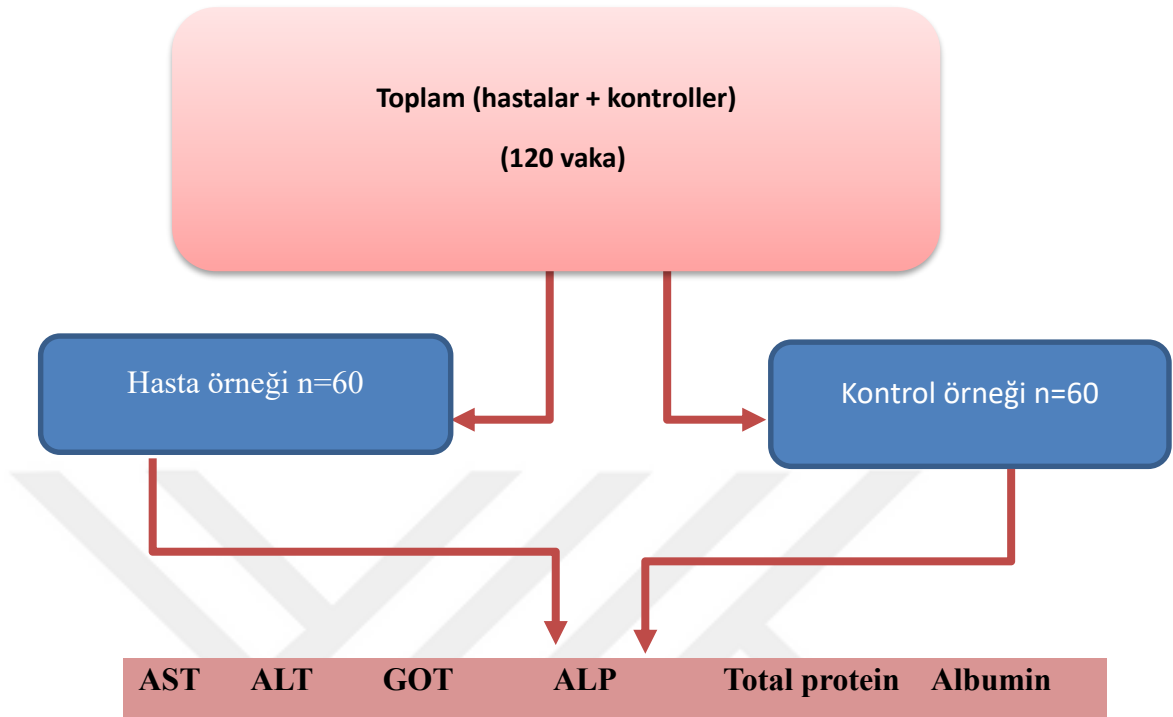
Önceden Mevcut Karaciğer Sorunları: Önceden var olan karaciğer rahatsızlıkları veya komorbiditeleri olan kişiler, COVID-19 enfeksiyonu sırasında artan karaciğer hasarı riski altında olabilir. Bu nedenle, AST ve ALT dahil olmak üzere karaciğer enzimlerinin izlenmesi, bu hasta popülasyonunda, COVID-19'un karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek ve klinik yönetime rehberlik etmek için özellikle önemlidir (Gandhi, 2020).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM
MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Şekil 3.1: Vaka Kontrol Çalışması



3.2. ÇALIŞMA ORTAMI

Veriler 1 / Mart / 2022 ile 22 Aralık 2023 tarihleri arasındaki dönemde Provence, Misan'daki ALSHADER Ulusal Eğitim Hastanesi'nden Toplanmıştır. Çalışmaya her iki cinsiyet için de 18 ile 65 yaş arasındaki kişiler dahil edildi. Çalışmaya PCR ile Kovid-19 virüsü tanısı konulan 60 sağlıklı kişi ve 60 hastadan oluşan 120 örnek dahil edildi.

3.3. ETİK TARAFI

Örnek alınmadan önce uygun bir etik kurul tarafından hastaların sözlü onamları alındı. Her hastanın bilgileri etik konular dikkate alınarak toplandı. Kan örneği alabilmek için hastalara kanlarının ve dışıklarının araştırmada kullanılacağını bildirildi. Hastalar; çoğunlukla uyumlu ve yardımseverdiler. Çalışmaya, Orta Fırat Kanser Hastanesi izin vermiştir.

3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE PROSEDÜRLERİ

Hem hastalara hem de kontrollere kan örnekleri almak için ven ponksiyonu uygulandı. Toplamda beş mililitre venöz kan alındı. Bir serum tüpüne 5.0 mL primer yerleştirildi, serumun oda sıcaklığında 10 dakika pıhtılaşması sağlandı. Ayırmak için 3000 g'de on dakika süreyle döndürüldü. Serum daha sonra yeni, tek kullanımlık tüplere konuldu ve 120 katılımcı için analize kadar (-70 C)'de saklandı.

3.5. ATIK YÖNETİMİ

Şırıngalar, eldivenler, tüpler, biyolojik bileşenler, kimyasallar ve mikropalakalar prosedürden arta kalanlar olarak kabul edilir ve Al-Sadder Medical City'nin laboratuvar imha politikası uyarınca atılmalıdır.

3.6. ARAŞTIRMA LABORATUVARLARINDA KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

Hasta serumundaki çeşitli maddelerin miktarları alet ve ekipmanlar kullanılarak tespit edildi.

Tablo 3.1: Bu Araştırma İçin Laboratuvarda Kullanılan Aletler

NO	Enstrüman	Ülke
1	Mikro pipet (çeşitli hacimlerde)	Japonya
2	Mikro pipetler (farklı hacim)	Almanya
3	(Mavi ve Sarı) İpuçları	Irak
4	Çok kanallı pipet(250-50 mikron)	Çin
5	Düzlem tüpü	Almanya
6	Buzdolabı	Japonya
7	Su banyosu	Çin
8	Tahta çubuklar	Lübnan
9	Santrifüj	Malezya
10	Tek kullanımlık steril şırıngalar 5ml	Almanya
11	Pamuk ve bardaklar	Japonya
12	Elisa sistemi (Okuyucu ve yıkayıcı)	Almanya
13	Spektrofotometre	Çin
14	Derin dondurucu	Çin
15	Swelab alfa	Lübnan
16	Jel tüpü	Almanya
17	Eldivenler	Çin

3.7. KULLANILAN KİTLER VE MALZEMELER

Tablo 3.2: Çalışmada Kullanılan Kitler

NO	Kitler	Üretim yeri
1	AST Kits	Almanya
2	ALT Kits	Almanya
3	ALP Kits	Almanya
4	ALBUMIN Kits	Almanya
5	GOT KIT	Almanya
6	TOTAL PROTİN Kits	Almanya
7	TSB KIT	Almanya

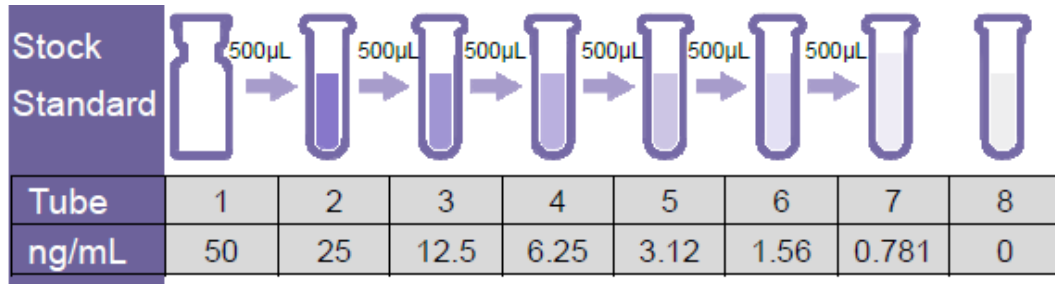
3.7.1. (ALT) ELISA Kiti

ALT'yi in vitro niceliksel olarak değerlendirmek için sandviç enzim immünolojik tahlilini kullanan test gerçekleştirilir. Kitin mikrotitre plakaları, ALT'ye özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Daha sonra, (HRP) solüsyonu ve İnsan AST'ye özgü biyotinlenmiş bir tespit antikoru her bir mikroplakaya eklenir. Serbest elemanlar yıkama ile uzaklaştırılır. Tüm kuyucukları substrat sıvısıyla doldurulur. Sadece İnsan ALT'ı olan kuyucuklar, Biyotinlenmiş tespit antikorunun ve Avidin-HRP konjugatının rengi mavidir. Solüsyonu durdurduğunuzda renk ortaya çıkar. (OD)'nin spektrofotometrik ölçülür.

Reaktifi Hazırlayın:

- Kullanmadan önce kit parçalarını ve numune malzemesini oda sıcaklığına (18 ila 25 °C) getirin.
- Standart: Standart çözeltiye bir mililitre standart seyreltme ekleyin, yavaşça döndürün (köpüklenmeyi önlemek için) ve ardından standardı on dakika boyunca kendi haline bırakın. Stok solüsyonda 50ng/mL'lik standart bir konsantrasyon mevcuttur. Seyreltilmiş standardı ve yarım mililitre standart seyrelticiyi kullanarak, iki kat seyreltme serisini kullanarak yedi tüp oluşturun. Aşağıdaki çizim bunu göstermektedir. Sonraki transferden önce her tüpü iyice birleştirin.

Şekil 3.2: Standart Hazırlama ALT



Kaynak: (Gandhi, 2020).

- Saptama Çözümü A ve B'nin doğru konsantrasyonlarına zaten ulaşılmıştır; ilave seyreltme gerekli değildir.
- 600 mL yıkama tamponu oluşturmak için 20 mililitre konsantre yıkama tamponu ve damıtılmış veya deiyonize edilmiş 580 mL su kullanılabilir.
- Sterilize edilmiş uçları kullanarak, (TMB) substratlardan gerekli miktarda solüsyonu aspire edin. Şişenin daha fazla sıvı ile doldurulması tavsiye edilmemektedir.

Test yöntemi

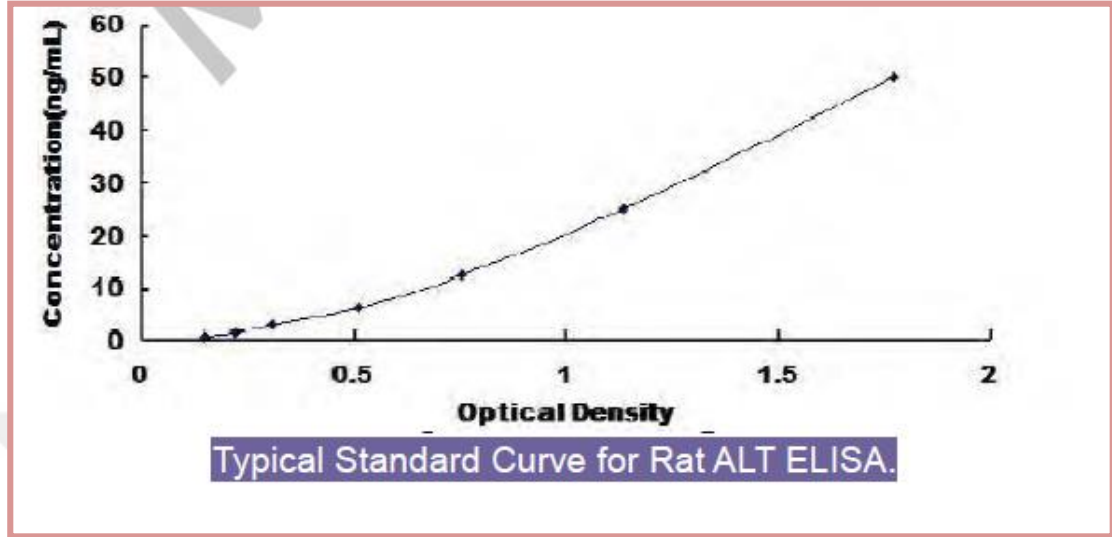
- Tüm reaktifler, testler ve standartlar solüsyonu hazır olmalıdır.
- Her kuyucuğa 100 mikrolitre standart çözelti veya test ekleyin. 37 °C'de (90) dakika inkübe edin.
- Aspire ettikten sonra 100 mikrolitre saptama A çözeltisi ekleyin, 37 °C'de (45) dakika inkübe edin.
- Üç defa yıkayın.
- 37 °C'de yüz mikrolitre saptama reaktifi B ekleyin, (45) dakika inkübe edin.
- Aspirasyon ve beş defa yıkayın.
- Substratlar Çözelti, Doksan mikro mililitre L, eklendi. 37 °C'de 15–25 dakika inkübasyon gözlemlendi.
- Elli mikro mililitre Durdurma Solüsyonu ekleyin.
- Optik yoğunluk sonucunu hesaplayın: Aralık: 0,7-50ng/ml (Lo, 2017).

Sonucun Hesaplanması

Her standardın ortalama O.D ve konsantrasyonunun yatay ekseninde (X) çizilmesi standart bir eğri ile sonuçlanacaktır. Daha sonra grafik kağıdı veya bir istatistik programı kullanarak doğrusal regresyonu, dört parametrelili lojistik eğri

uyumunu veya ikinci derece kavisli regresyonu yapın. Numunelerin konsantrasyonları tipik eğrinin ortalama absorbansına göre hesaplanmalıdır.

Şekil 3.3: Standart Eğri ALT



3.7.2. AST ELISA Kiti

AST'yi in vitro niceliksel olarak değerlendirmek için hangi enzim immünoanalizinin kullanıldığı testi gerçekleştirilir. Kitin mikrolitre plakaları, AST'ye özgü bir antikorla önceden kaplanmışır. Daha sonra, (HRP) solüsyonu ve İnsan AST'ye özgü biyotinlenmiş tespit antikorunu her bir mikropalakaya eklenir. Serbest elemanlar yıkama ile uzaklaştırılır. Tüm kuyucukları substrat sıvısıyla doldurulur. Yalnızca İnsan AST'sine sahip kuyucuklar, biyotinlenmiş tespit antikorunun ve Avidin-HRP konjugatının rengi mavidir. Solüsyona stop eklediğinizde renk ortaya çıkar. (OD)'nin spektrofotometrik ölçümü.

Reaktifin ve numunenin hazırlanması:

- Mükemmel bir biyotin tespit antikorunu, her bir kuyucukta toplam 0,1 ml çalışma solüsyonu hacmine artı toplam hacmin (0,1 ila 0,2 ml) ekstra kuyucuk miktarına sahiptir. Biyotin tespit antikorunun antikor seyreltme çözeltisinde 1:100 oranında seyreltilmesinden sonra iyice birleştirin.
- Toplam hacmi belirlemek için 0,1 ila 0,2 ml 0,1 ml/kuyu HRP-Streptavidin Konjugat (SABC) çalışma solüsyonu içeren taze kuyucukların sayısını sayın. SABC seyreltme tamponunu kullanarak SABC'yi 1:100 oranında seyreltin. Dikkatlice birleştirin.

- Yıkama Tamponu, otuz mililitre Konsantre Yıkama Tamponunun 750mL'de deiyonize olarak birleştirilmesiyle oluşturulur. Kullanılmayan çözeltiyi 4°C'ye kadar yeniden ısıtın. Kristalleri tamamen çözmek için karıştırarak çözeltiyi 40°C'de su banyosunda yavaşça yeniden ısıtın.
- Standart: Standart çözeltiye bir mililitre standart seyreltme ekleyin, yavaşça döndürün (köpüklenmeyi önlemek için) ve ardından standardı on dakika boyunca kendi haline bırakın. Stok solüsyonda 50ng/mL'lik standart bir konsantrasyon mevcuttur. Seyreltilmiş standardı ve 0,3 mililitre standart seyrelticiyi kullanarak, iki katlı seyreltme serisini kullanarak yedi tüp oluşturun. Aşağıdaki çizim bunu göstermektedir. Sonraki transferden önce her tüpü iyice birleştirin.

Test Protokolü:

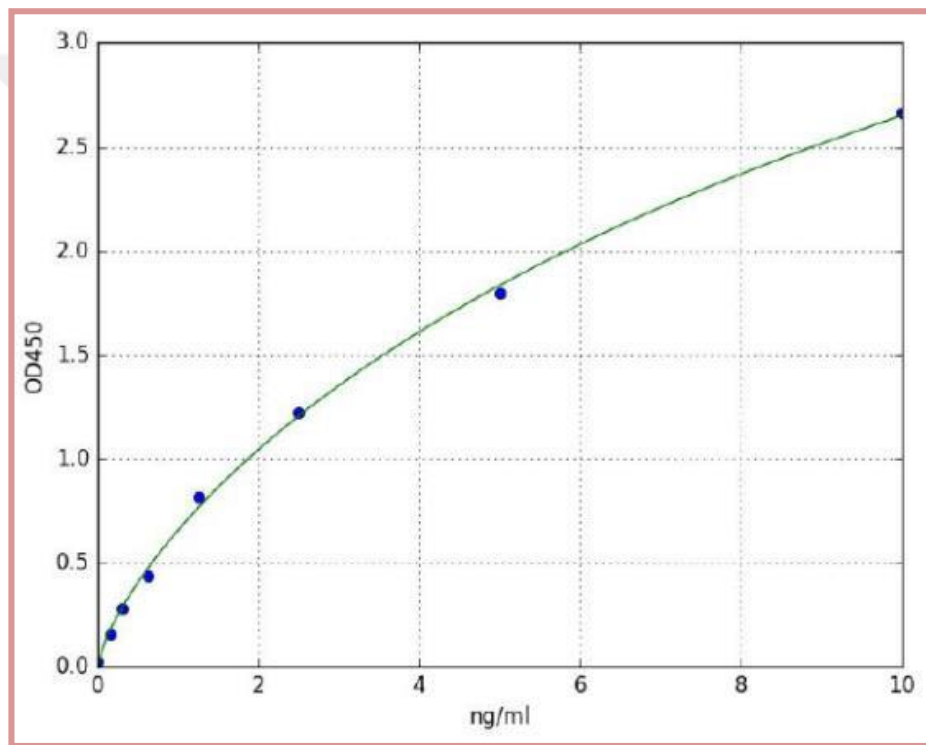
- Tüm reaktifler, testler ve standart solüsyon hazır olmalıdır.
- Standardı, numuneleri ve kontrol kuyucuklarını dökmeden önce plakayı iki kez iyice yıkamak için 1X Yıkama Solüsyonunu (3) kullanın.
- Her standarttan veya numuneden yüz mililitreyi doğru kuyucuğa dökün. Sıkı bir kapakla 37°C'de 1,5 saatlik inkübasyon gereklidir.
- Kuyucukları tamamen dezenfekte etmeden veya kurutmadan Kapağı çıkarın.
- Uygun kuyucuklara her Biotin'e yüz mikrolitre eklenmelidir. Plakanın üzerine kaptaki kapatıcıyı uygulayın. 37 °C'de bir saat boyunca inkübe edin.
- 6-3 yıkamadan sonra 1X Yıkama Solüsyonu atılmalıdır. Her kuyucuk otomatik yıkayıcı ve çok kanallı pipet ile temizlenmeden önce içerisine (350l) Yıkama Tamponu eklenmelidir. Kuyucuklardan kalan yıkama solüsyonunu çekmeden önce, bir ila iki dakika suda bekletin. Son yıkamadan sonra kalan Yıkama Tamponunu aspire edin veya boşaltın.
- SABC çalışma solüsyonu her kuyucuğa 0,1 ml miktarında eklenmelidir. Daha sonra karışım 37°C'de 30 dakika inkübe edin.
- 1X Yıkama Solüsyonu ile beş kez yıkadıktan sonra 6. adımdaki solüsyonu çıkarın.
- Her kuyucuğa 90 mikro mililitre (TMB) substrat yerleştirilmelidir. Daha sonra plaka kapatılmalı ve 15 ila 30 dakika güneş ışığı olmadan (37°C) sıcaklıkta bekletilmelidir. İnkübasyondan sonra ilk üç ila dört kuyu mavi olmalıdır.

- Her kuyucuğa (50µl) Durdurma Solüsyonu eklenmelidir. 20 dakika sonra bulguları 450 nm'de okuyun. Aralık: 0,1-10ng/ml

Hesaplama:

Her standardın ortalama O.D'sinin grafiğini çizmek yatay eksendeki (X) konsantrasyona karşı standart bir eğri elde edilecektir. Daha sonra grafik kağıdı veya bir istatistik programı kullanarak doğrusal regresyonu, dört parametrelili lojistik eğri uyumunu veya ikinci derece kavisli regresyonu yapın. Numunelerin konsantrasyonları tipik eğrinin ortalama absorbansına göre hesaplanmalıdır.

Şekil 3.4: Standart Eğri (AST)



3.7.3. İnsan ALP Elisa Kiti

Test a, ALP'yi in vitro niceliksel olarak değerlendirmek için sandviç enzim immünoanalizini kullanır ve gerçekleştirilir. Kitin Mikrotitre plakaları, ALP'ye özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Daha sonra, (HRP) solüsyonu ve İnsan ALP'sine özgü biyotinlenmiş bir tespit antikorunu her bir mikrotitre plakaya eklenir. Serbest elemanlar yıkama ile uzaklaştırılır. Tüm kuyucukları substrat sıvısıyla dolduruyorsunuz. Yalnızca İnsan ALP'sine sahip kuyucuklar, Biyotinlenmiş tespit antikorunun ve Avidin-HRP

konjugatının rengi mavidir. Çözümüne stop eklediğinizde renk ortaya çıkar. (OD)'nin spektrofotometrik ölçümü.

Reaktifi Hazırlayın

- Kullanmadan önce kit parçalarını ve numune malzemesini oda sıcaklığına (20 ila 25 OC) getirin.
- Numuneler: Lütfen testten önce konsantrasyonu tahmin edin. Konsantrasyonların bilinmediği veya tespit limitinin ötesinde olduğu durumlarda, uygun seyreltmenin belirlenmesi için bir test yapılması tavsiye edilir.
- 10 mililitre konsantre yıkama tamponu ve damıtılmış veya deiyonize edilmiş 990 mL su, 1000 mL yıkama tamponu oluşturmak için kullanılabilir
- Konsantre kristalleşmeye başladığında karışımı tekrar oda sıcaklığına getirin ve tüm kristaller kaybolana kadar yavaşça çırpın.
- Kullanıma hazır diğer bileşenleri su ile karıştırmayınız.

Test protokolü:

- Standart veya test için her dilüsyonun 1-elli mikrolitresi uygun kuyucuklara eklenmelidir.
- 50uL numune ve çözeltinin geri kalanından 5uL eklenmeli, ardından iyice karıştırılmalıdır.
- Her kuyucuğa 100uL konjugat verilmelidir, şimdi iyice birleştirme zamanıdır. Bir saat boyunca plaka kapatılmalı ve (37 °C) sıcaklıkta muhafaza edilmelidir.
- Mikrotitre plakasını temizlemek için önerilen tekniklerden birini kullanın.
- Boşaltılmış kontrol kuyucuğu da dahil olmak üzere her kuyucuğa 50µL Durdurma Solüsyonu verilmelidir.
- Bulguları hızla 450nm'de okuyun.

Hesaplama

Her standardın ortalama O.D'sinin grafiğini çizmek yatay eksenindeki (X) konsantrasyona karşı standart bir eğri elde edilecektir. Daha sonra grafik kağıdı veya bir istatistik programı kullanarak doğrusal regresyonu, dört parametrelili lojistik eğri uyumunu veya ikinci derece kavisli regresyonu yapın. Numunelerin konsantrasyonları tipik eğrinin ortalama absorbansına göre hesaplanmalıdır.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Ölçülen parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması, ortalama ve standart sapma kullanılarak bağımsız t-testi kullanılarak yapıldı. Parametreler arasındaki korelasyonu belirlemek için korelasyon katsayıları üretildi. Microsoft Co P-değeri $< 0,05$ 'ten SPSS V 26 Excel 2016, fark anlamlı kabul edilecektir.

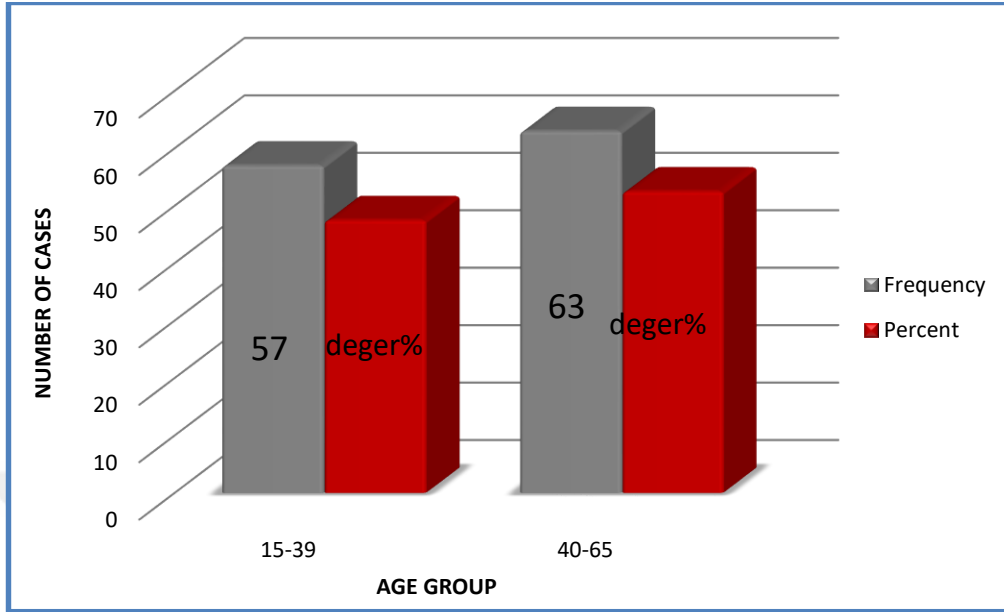




DÖRDÜNCÜ BÖLÜM
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. BİYOGRAFİK ÖZELLİKLER

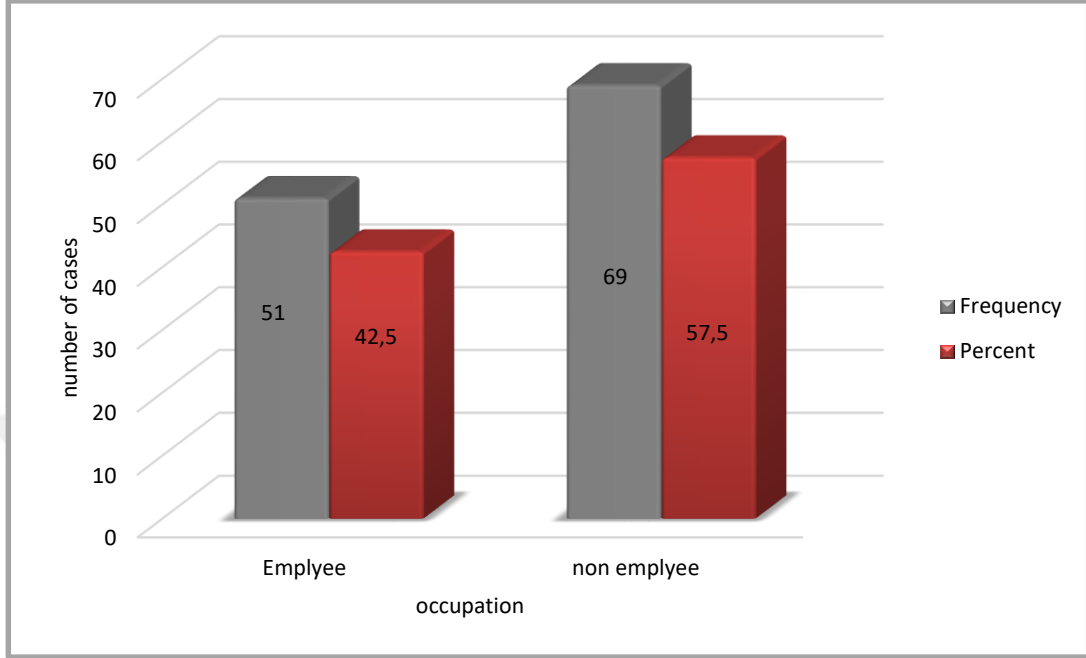
Şekil 4.1: Çalışma Gruplarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı



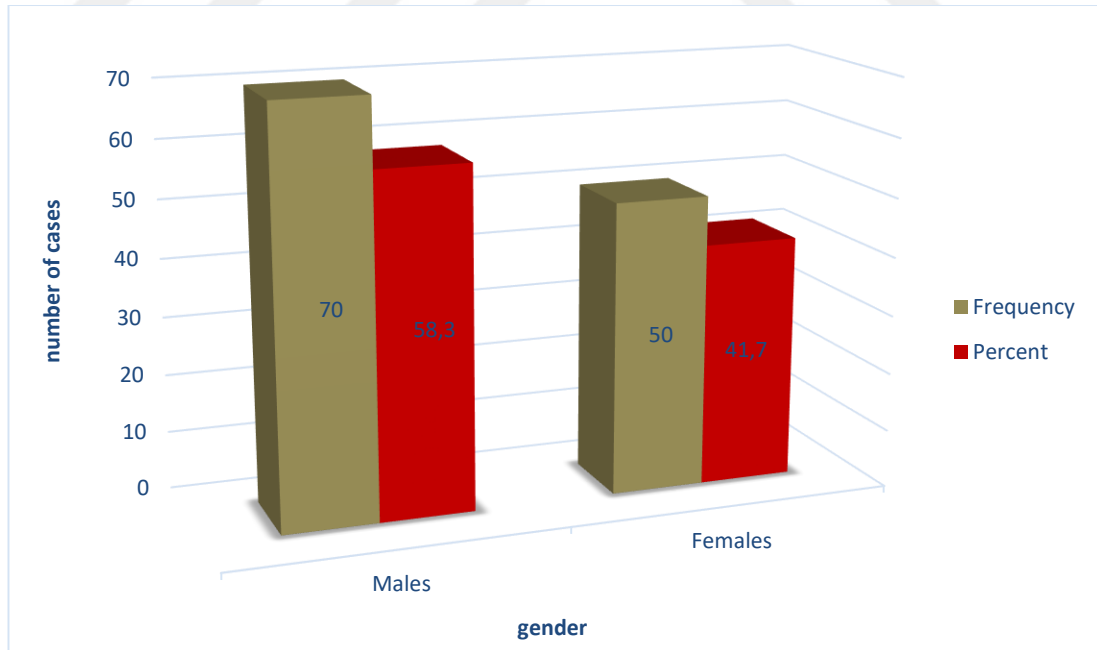
Kovid-19 hastasının demografik özelliklerinin sağlıklı grupla karşılaştırılması: Çalışma, Şekil 1'de çalışma popülasyonunun temel özelliklerini ortaya koymuştur. Şekil 2'de görüldüğü gibi 40-65 yaş arası yaş grubunun, çalışmayanlar arasında mesleğin daha yüksek olduğu, buna karşılık şekilde erkek cinsiyetinin kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmalar, COVID-19'un karaciğer enzimleri üzerindeki etkisinde yaşa bağlı olarak farklılıklar olabileceğini göstermiştir (Arons, 2020). COVID-19 her yaş grubundaki bireyleri etkileyebilirken, enfeksiyonun şiddeti ve karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri farklı yaş aralıklarında farklılık gösterebilir. (Siddiqi, 2020). COVID-19 enfeksiyonu açısından yaşlı bireylerin, özellikle de 60 veya 65 yaş üstü kişilerin, genç yaş gruplarına kıyasla virüsten dolayı ciddi hastalık ve komplikasyon geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yaşlı yetişkinlerde şiddetli COVID-19'a karşı bu artan duyarlılık, bağışıklık sistemindeki yaşa bağlı değişikliklere, eşlik eden hastalıkların daha yüksek prevalansına ve azalan fizyolojik rezerv bağlanabilir. Konu COVID-19'un karaciğer enzimleri üzerindeki etkisine gelince, (Wang, 2020) çalışmalar, ileri yaşın, COVID-19 hastalarında daha yüksek karaciğer hasarı olasılığı ve yüksek karaciğer enzim seviyeleri ile ilişkili olabileceğini öne sürdü. COVID-19'lu yaşlı yetişkinler, önceden var olan karaciğer rahatsızlıkları, azalmış karaciğer rejeneratif kapasitesi ve virüse yanıt olarak ciddi sistemik

inflamasyon gelişme olasılığının daha yüksek olması gibi faktörler nedeniyle karaciğer fonksiyon bozukluğuna daha duyarlı olabilir (Gu, 2020).

Şekil 4.2: Çalışma Gruplarının Meslek Durumuna Göre Dağılımı



Şekil 4.3: Çalışma Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılımı



Yaşlı COVID-19 hastalarında yüksek karaciğer enzim seviyeleri, hastalığın genel ciddiyeti ve vücudun inflamatuvar tepkisi ile ilişkili olabilecek daha ciddi karaciğer hasarının göstergesi olabilir. Ek olarak, COVID-19 hastası yaşlı bireylerde alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi altta yatan karaciğer hastalıklarının prevalansı daha yüksek

olabilir. Bu da karaciğer enzimi anormalliklerine daha fazla katkıda bulunabilir. COVID-19 enfeksiyonunda ve karaciğer enzimi etkisinde yaşa bağlı farklılıklar gözlenirken, bireysel değişkenliklerin mevcut olduğunu ve tüm yaşlı yetişkinlerin virüs nedeniyle ciddi karaciğer komplikasyonları yaşamayacağını unutmamak önemlidir. Ayrıca, COVID-19'lu genç bireylerde, özellikle önceden var olan karaciğer rahatsızlıkları veya ciddi hastalık vakalarında karaciğer enzim anormallikleri gelişebilir. Sonuç olarak yaş, COVID-19 enfeksiyonu ve karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri açısından önemli bir faktördür. Yaşlı yetişkinler, COVID-19 ortamında ciddi hastalık geliştirme ve karaciğer enzim anormallikleri yaşama riski daha yüksek olabilir. Bu nedenle sağlık hizmeti sağlayıcıları, özellikle ileri yaş gruplarında, virüslü hastaları yönetirken, COVID-19 sonuçlarında ve karaciğer fonksiyonlarında yaşa bağlı farklılıklar konusunda dikkatli olmalıdır. Farklı yaş aralıklarında hasta bakımını ve sonuçlarını optimize etmek amacıyla yaş, COVID-19 ve karaciğer enzim anormallikleri arasındaki ilişkiyi daha fazla aydınlatmak için devam eden araştırmalar önemlidir (Gao, 2020).

4.2. KLİNİK BİYOKİMYASAL İŞARETLEYİCİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.1: Covid-19 Hastasının Sağlıklı Grupla Karşılaştırıldığında Klinik Biyokimyasal Belirteci

No	Klinik Biyokimyasal test	Gruplar		P.value
		Covid-19 Hastaları N=60	Sağlıklı Kontrol N=60	
		MEAN $\pm$ SD	MEAN $\pm$ SD	
1	AST (u/L)	78.58 $\pm$ 10.64	29.43 $\pm$ 11.69	0.001
2	ALT(u/L)	76.73 $\pm$ 10.806	36.22 $\pm$ 10.6	0.001
4	ALP(u/L)	309.87 $\pm$ 43.18	64.23 $\pm$ 38.05	0.001
3	GGT(u/L)	77.43 $\pm$ 10.95	33.43 $\pm$ 11.05	<0.001
5	Total protein (g/dl)	7.15 $\pm$ 0.71	6.58 $\pm$ 1.01	0.006
6	Albumin (g/dl)	4.30 $\pm$ 0.47	4.05 $\pm$ 1.08	0.152

Covid-19 hastasının Klinik Biyokimyasal belirtecinin sağlıklı grupla karşılaştırmasını gösteren Tablo 4.1'e ilişkin çalışma, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Covid-19 hastalarında karaciğer enzimlerinde P.değeri <0,05 düzeyinde anlamlı artış olduğunu, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) dahil olmak üzere karaciğer enzimlerinin karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak ölçüldüğünü öne sürüyor. COVID19 enfeksiyonu olan kişiler ile sağlıklı kişiler arasındaki karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırıldığında çeşitli farklılıklar gözlemlenebilir.

COVID-19 Enfeksiyonunda Yüksek Karaciğer Enzimleri: (Bangash, 2020). Çalışmalar, COVID-19'lu bireylerin önemli bir kısmında, özellikle ALT ve AST olmak üzere yüksek düzeyde karaciğer enzimleri sergilediğini göstermiştir. Bu yükselme genellikle karaciğer hasarının veya iltihabının göstergesidir ve COVID-19 hastalarında yaygın bir özellik olabilir.

Potansiyel Karaciğer Disfonksiyonu: COVID-19, anormal karaciğer enzim düzeyleriyle kanıtlandığı gibi, karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Virüs doğrudan karaciğer hücrelerini enfekte edebilir, sistemik inflamasyona neden olabilir veya ilaca bağlı karaciğer hasarına neden olarak karaciğer enzim anormalliklerine katkıda bulunabilir.

Değişken Şiddet: COVID-19 hastalarında karaciğer enzimindeki yükselmenin derecesi, hafiften şiddetliye kadar değişebilir. Şiddetli COVID-19 vakaları, daha belirgin karaciğer enzimi anormallikleriyle ilişkili olabilir ve bu da daha ciddi karaciğer hasarını yansıtır.

Sağlıklı İnsanlarda Normal Karaciğer Enzimleri: Sağlıklı bireylerde tipik olarak normal düzeyde karaciğer enzimleri bulunur, bu da karaciğer hasarı veya fonksiyon bozukluğunun olmadığını gösterir (Li, 2020).

Tablo 4.2: Erkek Covid-19 Hastası İle Erkek Sağlıklı Kontrol Grupları Karşılaştırması

No	Klinik Biyokimyasal test	COVID-19 Erkek Hastalar	Sağlıklı Kontrol Erkek	P Value
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
1	AST (u/L)	78.54+10.470	29.48+13.186	0.001
2	ALT(u/L)	75.64+11.027	37.48+12.347	0.009
3	ALP(u/L)	313.54+38.785	68.19+52.123	0.00
4	GGT(u/L)	79.51+10.563	34.61+12.821	0.001
5	Total protein (g/dl)	6.574+1.1546	7.065+0.7255	0.044
6	Albumin (g/dl)	4.023+1.2321	4.277+0.6756	0.001

Tablo 4.2, erkek Covid-19 hastası ile erkek sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmayı göstermektedir. Çalışma, Covid-19 hastalarında karaciğer enzimindeki anlamlı artışın, P.değeri <0.05'te sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuştur. COVID-19'lu erkek hastaları sağlıklı erkek kontrol gruplarıyla karşılaştırırken klinik özellikler, laboratuvar parametreleri ve sonuçlar dahil olmak üzere çeşitli yönlerde çeşitli farklılıklar gözlemlenebilir.

Bu karşılaştırmada dikkate alınması gereken bazı önemli noktalar şunlardır:

- *Erkek COVID-19 Hastaları:* Erkek COVID-19 hastalarındaki laboratuvar bulguları arasında yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., C-reaktif protein, ferritin), lenfopeni ve bazı durumlarda yüksek karaciğer enzimleri (ALT, AST) bulunabilir. Ek olarak, özellikle ciddi vakalarda pıhtılaşma anormallikleri ve yüksek D-dimer seviyeleri gözlemlenebilir.
- *Sağlıklı Erkek Kontrol Grupları:* Sağlıklı erkek kontrol gruplarındaki laboratuvar parametreleri genellikle normal aralıklarda kalır ve bu normal fizyolojik fonksiyonları yansıtır (Rismanbaf, 2020). Rutin kan testleri genellikle önemli bir anormallik göstermez.
- *Erkek COVID-19 Hastaları:* COVID-19'lu erkek hastalarda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve solunum rahatsızlıkları gibi hastalığın ciddiyetine katkıda bulunabilecek altta yatan komorbiditeler bulunabilir. İleri yaş aynı zamanda ciddi hastalık ve komplikasyon riskinin artmasıyla da ilişkilidir.
- *Sağlıklı Erkek Kontrol Grupları:* Sağlıklı erkek kontrol grupları, önemli yandaş hastalıklar ve risk faktörlerinden arınmış olacak şekilde seçilir. Kendileri, şiddetli COVID-19'a yatkın hale getirebilecek önceden mevcut sağlık sorunları olmayan bireyleri temsil ediyorlar.
- *Erkek COVID-19 Hastaları:* Erkek COVID-19 hastalarına yönelik sonuçlar büyük ölçüde farklılık gösterebilir; bazılarında hastalık hafif seyrederken, bazılarında hastaneye kaldırılmayı, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gerektiren ciddi solunum komplikasyonları gelişebilir. Erkek hastalarda, özellikle ileri yaş gruplarında ve eşlik eden hastalıkları olanlarda ölüm oranları daha yüksek olabilir.
- *Sağlıklı Erkek Kontrol Grupları:* (Xu, 2020) Sağlıklı erkek kontrol gruplarının, COVID-19'dan etkilenmedikleri için olumlu sonuçlara sahip olmaları bekleniyor. Genel sağlık durumları ve ölüm oranları, virüsün etkisi olmayan genel nüfusu yansıtıyor. COVID-19'lu erkek hastalar, sağlıklı erkek kontrol gruplarından önemli ölçüde farklı olan bir dizi klinik semptom, laboratuvar anormalliği ve sonuç sergiliyor. Bu farklılıkları anlamak, COVID-19'un erkek hastalar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve hastalığın şiddeti ve sonuçlarıyla ilişkili faktörleri belirlemek için çok önemlidir (Garrido I).

Tablo 4.3: Kadın Covid-19 Hastası İle Kadın Sağlıklı Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

No	Klinik Biyokimyasal test	COVID-19 Kadın Hastalar	Sağlıklı Kontrol kadınları	P Value
		Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
1	AST (u/L)	78.67 $\pm$ 11.218	29.38 $\pm$ 10.090	<0.001
2	ALT(u/L)	78.76 $\pm$ 10.334	34.86 $\pm$ 8.446	<0.001
3	ALP(u/L)	303.05 $\pm$ 50.675	59.79 $\pm$ 9.741	<0.001
4	GGT(u/L)	73.67 $\pm$ 10.896	32.17 $\pm$ 8.792	<0.001
5	Total protein (g/dl)	6.605 $\pm$ 0.7103	7.241 $\pm$ 0.7089	0.007
6	Albumin (g/dl)	4.457 $\pm$ 1.3655	4.324 $\pm$ 0.6266	0.12

Tablo 4.3 kadın Covid-19 hastası ile kadın sağlıklı kontrol grupları arasındaki karşılaştırmayı göstermektedir. çalışma, covid-19 hastalarında karaciğer enzimindeki anlamlı artışın sağlıklı kontrol grubuna göre P.değeri <0,05'te daha yüksek olduğunu buldu. Covid-19'lu kadın hastalarla sağlıklı kadın kontrol grupları arasındaki karşılaştırma, Covid-19'lularda karaciğer enzimlerinde anlamlı bir artış olduğunu ortaya çıkardı. Düzeyleri sağlıklı kontrol grubundakilerden daha yüksek olan ve istatistiksel olarak anlamlı P değeri 0,05'in altında olan hastalar vardı. Bu bulgu, iki grup arasında karaciğer fonksiyonunda kayda değer bir fark olduğunu ortaya koymaktadır; bu da kadın hastalarda potansiyel karaciğer hasarına veya COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili fonksiyon bozukluğuna işaret ediyor. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi karaciğer enzimlerinde anlamlı artış), erkek COVID-19 hastalarında viral enfeksiyonun potansiyel bir komplikasyonu olarak karaciğer hasarını veya fonksiyon bozukluğunu gösterir. Yüksek karaciğer enzimleri genellikle hepatoselüler hasarın göstergesidir. Doğrudan viral etkiler, sistemik inflamasyon, ilaca bağlı karaciğer hasarı veya ciddi vakalarda hipoksik karaciğer hasarı dahil olmak üzere çeşitli altta yatan mekanizmaların bir belirtisi olabilir (Wu, 2020).

Kadın COVID-19 hastalarında karaciğer enzimlerinde gözlemlenen yükselme, enfeksiyonu olan bireylerde, özellikle hastalığın ilerlemesi ve tedavisi bağlamında karaciğer fonksiyonunun izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının, COVID-19'lu erkek hastaları yönetirken karaciğer sağlığını değerlendirmeleri ve karaciğerle ilişkili potansiyel komplikasyonları dikkate almaları gerektiğinin altını çiziyor. Sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında erkek COVID-19 hastalarında karaciğer enzimlerinde 0,05'ten düşük bir P değerindeki anlamlı artış, viral enfeksiyonun karaciğer fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisini ve etkilenen hastalarda karaciğer sağlığının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yönetimi ihtiyacını vurgulamaktadır bireyler (Yadav, 2020).

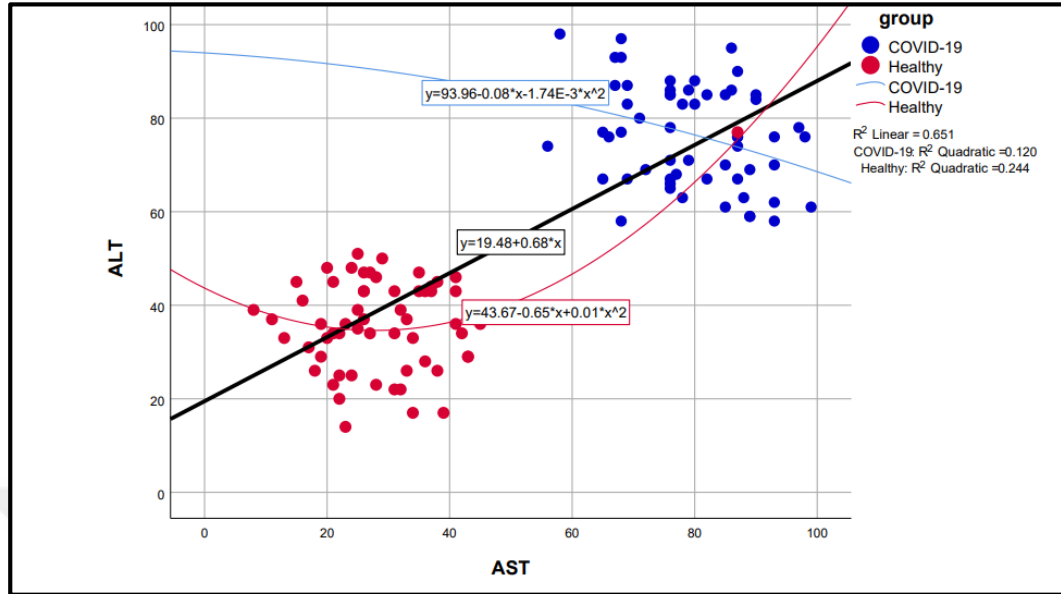
4.3. COVID-19 ENFEKSİYONU İLE KARACİĞER FONKSİYONLARI ARASINDAKİ KORELASYON

Tablo 4.4: Covid-19 Enfeksiyonu İle Karaciğer Fonksiyonları Parametresi Arasındaki Korelasyon

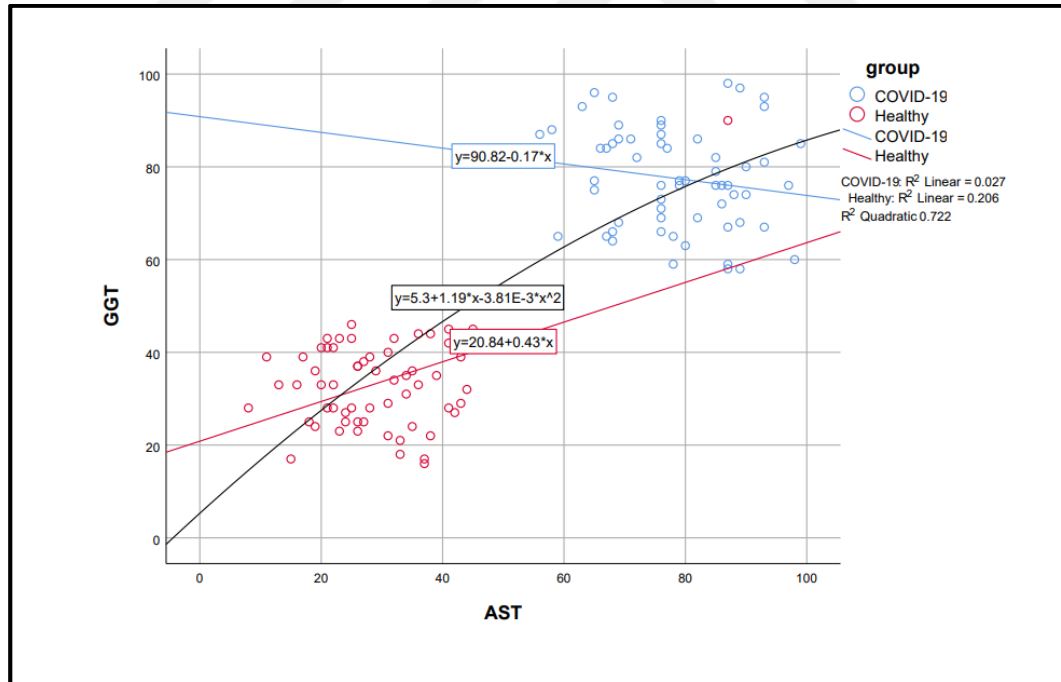
Korelasyonlar		Cinsiyet	yaş	AST	ALT	ALP	GGT	Toplam protein
Yaş	Pearson Korelasyonu	0.098						
	Sig. (2-tailed)	0.288						
AST	Pearson Korelasyonu	-0.123	-.236- ^{**}					
	Sig. (2-tailed)	0.180	0.010					
ALT	Pearson Korelasyonu	-0.117	-.285- ^{**}	.807 ^{**}				
	Sig. (2-tailed)	0.202	0.002	0.000				
ALP	Pearson Korelasyonu	-0.164	-.269- ^{**}	.910 ^{**}	.882 ^{**}			
	Sig. (2-tailed)	0.074	0.003	0.000	0.000			
GGT	Pearson Korelasyonu	-.201- [*]	-.279- ^{**}	.846 ^{**}	.805 ^{**}	.886 ^{**}		
	Sig. (2-tailed)	0.028	0.002	0.000	0.000	0.000		
Toplam protein	Pearson Korelasyonu	0.098	0.055	-.196- [*]	-.281- ^{**}	-.266- ^{**}	-.220- [*]	
	Sig. (2-tailed)	0.286	0.550	0.032	0.002	0.003	0.016	
Albumin	Pearson Korelasyonu	0.037	.279 ^{**}	-0.131	-.213- [*]	-.186- [*]	-0.072	0.157
	Sig. (2-tailed)	0.686	0.002	0.152	0.020	0.042	0.435	0.087

Tablo 4.4’de COVID-19 ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyon görülmektedir. Çalışma, COVID-19 ile AST, ALT ve GGT arasında p.değeri <0,05’te pozitif korelasyon olduğunu, p.değerinde ise COVID-19 ile Total protein ve Albümin arasında negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (değer <0,05)

Şekil 4.4: Karaciğer Fonksiyon Parametreleri (AST), (ALT) İle Covid-19 Enfeksiyonu Arasındaki Korelasyon



Şekil 4.5: Covid-19 Enfeksiyonu İle Karaciğer Fonksiyon Parametresi (AST),(GGT) Arasındaki Korelasyon

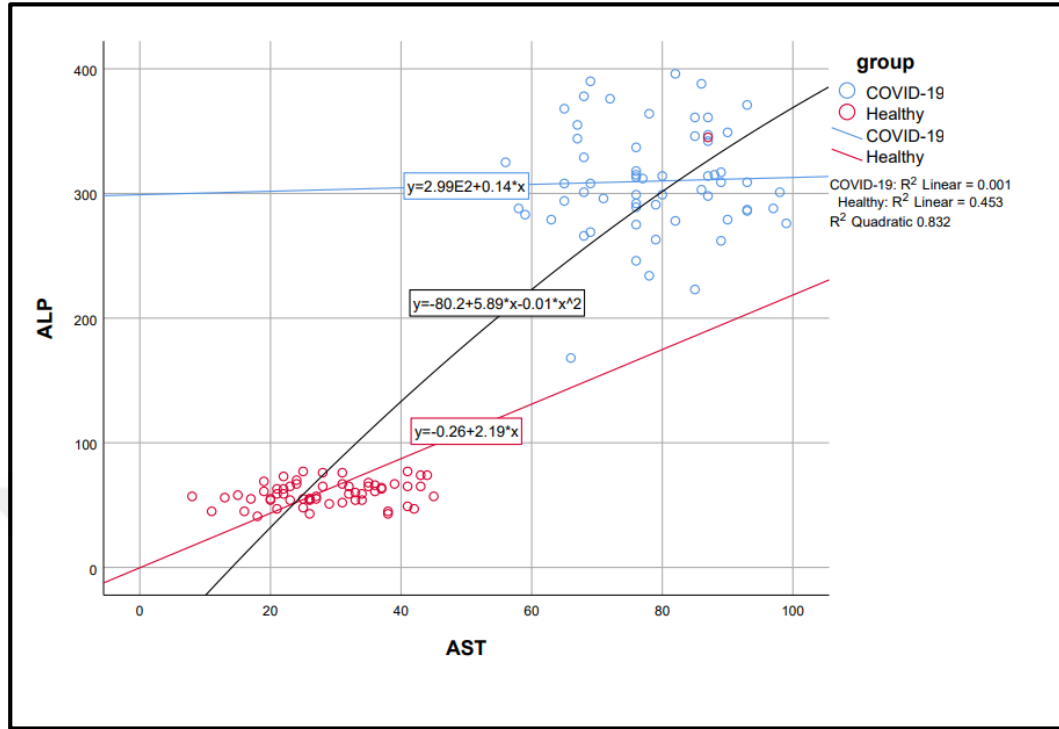


Covid-19 enfeksiyonu ile AST (aspartat aminotransferaz) ve GGT (gama-glutamil transferaz) gibi karaciğer fonksiyon parametreleri arasında bir korelasyon olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar olmuştur. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 öncelikle solunum sistemini etkiliyor ancak karaciğer dahil diğer organları da etkileyebilir (Wang, 2020). Bazı Covid-19 hastalarında yüksek AST ve GGT düzeyleri

rapor edilmiştir, bu da potansiyel karaciğer hasarı veya fonksiyon bozukluğunu düşündürmektedir. Covid-19 hastalarındaki karaciğer anormallikleri, karaciğer hücrelerinde doğrudan viral hasara, sistemik inflamasyona, ilaca bağlı karaciğer hasarına veya bu faktörlerin bir kombinasyonuna bağlı olabilir (Wang 2020).

AST ve GGT, karaciğer hücrelerinde bulunan enzimlerdir ve bunların kanda yükselmesi karaciğer hasarına veya hastalığına işaret edebilir. Bununla birlikte, tüm Covid-19 hastalarının karaciğer fonksiyon anormallikleri yaşamadığını ve karaciğer tutulumunun ciddiyetinin bireyler arasında büyük ölçüde değişebileceğini unutmamak önemlidir. Çeşitli çalışmalar, şiddetli Covid-19 hastalığı olan hastaların, hafif veya orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla karaciğer fonksiyon anormalliklerine sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ek olarak önceden karaciğer rahatsızlığı olan kişiler, Covid-19'a yakalanmaları halinde karaciğer komplikasyonları açısından daha yüksek risk altında olabilir. Covid-19 hastalarında, özellikle önceden karaciğer rahatsızlıkları olan veya potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlar alan hastalarda karaciğer fonksiyonunun izlenmesi önemlidir. Karaciğer anormalliklerinin erken tespiti, uygun yönetim ve tedavinin sağlanmasına yardımcı olabilir. Covid-19 enfeksiyonu ile karaciğer fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkinin yanı sıra, Covid-19'da karaciğer tutulumuna katkıda bulunan altta yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca Covid-19'un karaciğer sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Zhao, 2020).

Şekil 4.6: Covid-19 Enfeksiyonu İle Karaciğer Fonksiyon Parametresi (AST), (ALP) Arasındaki Korelasyon



COVID-19 ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyon, pandeminin başlangıcından bu yana büyük ilgi ve araştırma konusu olmuştur. Önemli sayıda COVID-19 hastasının anormal karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi karaciğer enzimlerinin yüksek seviyeleri yaşadığı gözlemlenmiştir (Zhou, 2020). Çeşitli çalışmalar, karaciğer hasarının COVID-19 hastalarında yaygın bir özellik olduğunu ve bireylerin önemli bir kısmında karaciğer enzimlerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu korelasyonun nedenleri çok faktörlüdür ve doğrudan viral etkileri, sistemik inflamasyonu, ilaca bağlı karaciğer hasarını ve hipoksik hepatiti içerebilir.

Doğrudan Viral Etkiler: COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün, karaciğer hücrelerini doğrudan enfekte etme potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur (Bangash, 2020). Bu, karaciğer iltihabına ve hasarına yol açarak karaciğer enzimlerinin kan dolaşımına salınmasına neden olabilir.

Sistemik Enflamasyon: COVID-19, genellikle sitokin fırtınası olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Bu artan bağışıklık tepkisi, karaciğer iltihabına ve hasarına yol açarak karaciğer enzim seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunabilir (Liu, 2020).

İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı: COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar ve bazı antibiyotikler gibi bazı ilaçlar, karaciğer toksisitesine neden olarak karaciğer enzim seviyelerinin yükselmesine neden olma potansiyeline sahiptir.

Hipoksik Hepatit: Şiddetli COVID-19 vakaları hipoksiye veya kanda düşük oksijen seviyelerine neden olabilir ve bu da karaciğer fonksiyonunu etkileyebilir. Hipoksik hepatit veya iskemik hepatit olarak bilinen bu durum, karaciğer hasarına ve karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olabilir. Yüksek karaciğer enzimleri, COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülse de, vakaların çoğunluğunun hafif ve geçici olduğunu belirtmek önemlidir. Ancak bazı kişilerde, özellikle önceden karaciğer rahatsızlığı olanlarda, ciddi karaciğer hasarı ve akut karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

COVID-19 ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyonun hasta yönetimi ve bakımı üzerinde etkileri vardır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarına, özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olan COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyonlarını izlemeleri tavsiye ediliyor. Bu, karaciğer hasarının boyutunu değerlendirmek ve tedavi kararlarına rehberlik etmek için karaciğer enzimlerinin ve diğer karaciğer fonksiyonu belirteçlerinin düzenli olarak test edilmesini içerebilir. COVID-19 ile karaciğer enzimleri arasındaki korelasyon, virüsün karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkilerinin anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır. Devam eden araştırmalar, COVID-19'da karaciğer hasarının altında yatan mekanizmaları açıklamaya ve karaciğer komplikasyonlarını hafifletmeye yönelik hedefe yönelik müdahaleler geliştirmeye odaklanmaktadır. COVID-19 hakkındaki anlayışımız gelişmeye devam ederken, virüsün karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkisinin ele alınması hasta bakımı ve yönetiminin kritik bir yönü olmayı sürdürmektedir. Pek çok çalışma, hafif, geçici ve klinik olarak anlamlı olmayan karaciğer düzensizliğinin, COVID-19 sonuçları üzerinde minimum etki gösterdiğini bildirmiştir (Wang, 2020). Ancak başvuru sırasında hepatoselüler tip veya mikst tip karaciğer hasarı olan hastaların hastaneye yatış sırasında ciddi hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bizim çalışmamızda da gözlenmiştir. Karaciğer enzimleri ve inflamatuvar belirteçlerdeki seri değişiklikler incelendiğinde, karaciğer enzim düzeyi anormal olan hastalarda ALT ve GGT'nin 7. günde pik yaptığı, CRP ve ferritinin ise 2. ve 3. günde maksimum düzeye çıktığı görüldü (Guo, 2008).

Sırasıyla, inflamatuvar belirteç seviyelerindeki artışın, karaciğer enzim seviyelerindeki artıştan önce geldiğini gösterir (Channappanavar, 2017) Karaciğer

fonksiyon testleri başvuru sırasında yapılan rutin araştırmalar olduğundan, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri bu nedenle hastalığın ciddiyeti için bir belirleyici olarak kullanılabilir. CRP ve ferritin seviyelerindeki önemli artış, COVID-19 enfeksiyonunu takiben şiddetli inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak karaciğerde immün aracılı hasarın göstergesidir.

Bu, CRP, LDH, serum ferritin, D-dimer, IL-2 ve IL-6 dahil inflamatuvar biyobelirteçlerin şiddetli COVID-19 hastalarında önemli lde yükseldiğini gösteren başka bir çalışmayla uyumludur. Anormal karaciğer enzim düzeyine sahip hastalarda, potansiyel virüs replikasyonunun indüklediği bağışıklık tepkisini gösteren, inflamatuvar indeksler CRP, (Heurich, 2014) ferritin ile karaciğer fonksiyon parametreleri arasında pozitif bir korelasyon gözlendi. şiddetli pnömonili hastalarda yüksek transaminaz düzeylerinin inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Değişen inflamatuvar sitokin ekspresyon profili aynı şekilde SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında da bu durum hastalığın ciddiyeti ve kötü prognozla birlikte görüldü. Karaciğerin yağlı dejenerasyon ve merkezi lobüler nekrozdan etkilendiği şiddetli akut SARS-CoV solunum sendromundan ölen hastaların otopsi analizinde kanıtlandığı gibi, SARS-CoV2 ve SARS-CoV salgınları arasında makul paralellikler vardır (Aizarani, 2019).

4.4. SONUÇLAR

Sonuç olarak COVID-19 hastalarında anormal karaciğer profili mevcuttur. SARS-CoV-2 muhtemelen anormal karaciğer fonksiyonu, yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçlerle ilişkilidir.

Anormal karaciğer fonksiyonu olan yaşlı ve erkek hastalarda ciddi hastalık gelişme riski daha yüksekti. Bu bulgular, karaciğer fonksiyon testlerinin COVID-19 prognozu üzerindeki rolünü aydınlatmaya yardımcı olabilir ve bu mevcut pandemi sırasında hastaların klinik tedavisinde iyileşme için bir alan sağlayabilir. COVID-19'un albümin düzeyine etkisi yoktu. AST, ALP, ALT ve COVID-19 enfeksiyonu arasında pozitif korelasyon vardı. GGT ile COVID-19 enfeksiyonu arasında pozitif korelasyon vardı.

KAYNAKÇA

- Aizarani, N., Saviano, A., Sagar, N., Mailly, L., Durand, S., Herman, J. S., ... & Grün, D. (2019). A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors. *Nature*, 572(7768), 199-204.
- Albano, D., Bertagna, F., Bertoli, M., Bosio, G., Lucchini, S., Motta, F., ... & Giubbini, R. (2020). Incidental findings suggestive of COVID-19 in asymptomatic patients undergoing nuclear medicine procedures in a high-prevalence region. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(5), 632-636.
- Alessandrino, F., Ivanovic, A. M., Souza, D., Chaoui, A. S., Djokic-Kovac, J., & Mortelet, K. J. (2019). The hepatoduodenal ligament revisited: Cross-sectional imaging spectrum of non-neoplastic conditions. *Abdominal Radiology*, 44, 1269-1294.
- Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., Kimball, A., James, A., Jacobs, J. R., ... & Jernigan, J. A. (2020). Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine*, 382(22), 2081-2090.
- Attal, M., Harousseau, J. L., & Facon, T. (2003). Bibliography current world literature. *N Engl J Med*, 349, 2495-2502.
- Bageacu, S., Abdelaal, A., Ficarelli, S., ElMeteni, M., & Boillot, O. (2011). Anatomy of the right liver lobe: A surgical analysis in 124 consecutive living donors. *Clinical Transplantation*, 25(4), 447-454.
- Bangash, M. N., Patel, J., & Parekh, D. (2020). COVID-19 and the liver: Little cause for concern. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(6), 529-530.
- Bataller, R., North, K. E., & Brenner, D. A. (2003). Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: A critical appraisal. *Hepatology*, 37(3), 493-503.
- Bloom, P. P., Meyerowitz, E. A., Reinus, Z., Daidone, M., Gustafson, J., Kim, A. Y., ... & Chung, R. T. (2021). Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology*, 73(3), 890-900.
- Cai, Q., Huang, D., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., Su, Y., ... & Xu, L. (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*, 73(3), 566-574.

- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *In Seminars in Immunopathology*, 39, 529-539.
- Chau, T. N., Lee, K. C., Yao, H., Tsang, T. Y., Chow, T. C., Yeung, Y. C., ... & Lai, C. L. (2004). SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases. *Hepatology*, 39(2), 302-310.
- Clarke, N. E., & Turner, A. J. (2012, 20 April). *Angiotensin-converting enzyme 2: The first decade*. Retrieved from : <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2012/307315>
- Dissegna, D., Sponza, M., Falleti, E., Fabris, C., Vit, A., Angeli, P., ... & Toniutto, P. (2019). Morbidity and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(5), 626-632..
- Doghish, A. S., Elkhatib, W. F., Hassan, E. A., Elkhateeb, A. F., Mahmoud, E. E., Ahmed, M. I., & Khalil, M. A. (2021). Clinical characteristics of Egyptian male patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Plos One*, 16(4), 24-34.
- Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017). Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends in Microbiology*, 25(1), 35-48.
- Gandhi, M., Yokoe, D. S., & Havlir, D. V. (2020). Asymptomatic transmission, the Achilles' heel of current strategies to control Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2158-2160..
- Giri, R., Bhardwaj, T., Shegane, M., Gehi, B. R., Kumar, P., Gadhave, K., ... & Uversky, V. N. (2020, 1 April). *When darkness becomes a ray of light in the dark times: understanding the COVID-19 via the comparative analysis of the dark proteomes of SARS-CoV-2, human SARS and bat SARS-like coronaviruses*. Retrieved from : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990598v2.full>.
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020, 3 March). *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the coronavirus study*

- group. Retrieved from : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.
- Grus, T., Lambert, L., Grusová, G., Banerjee, R., & Burgetová, A. (2017). Budd-chiari syndrome. *Prague Medical Report*, 118(2), 69-80.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Guo, Y., Korteweg, C., McNutt, M. A., & Gu, J. (2008). Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Research*, 133(1), 4-12.
- Hao, S. R., Zhang, S. Y., Lian, J. S., Jin, X., Ye, C. Y., Cai, H., ... & Yang, Y. D. (2020). Liver enzyme elevation in coronavirus disease 2019: A multicenter, retrospective, cross-sectional study. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*, 115(7), 1075-1083.
- Hegmann, K. T., Cowl, C. T., Harber, P., Hyman, M. H., Pacheco, K. A., Winters, T., ... & Tallman, M. N. (2003). Coronavirus (COVID-19). *Goup*, 28(12), 1290-1299.
- Heurich, A., Hofmann-Winkler, H., Gierer, S., Liepold, T., Jahn, O., & Pöhlmann, S. (2014). TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of Virology*, 88(2), 1293-1307..
- Holmes, K. V. (2003). SARS coronavirus: A new challenge for prevention and therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(11), 1605-1609.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433-440.
- Jiang, S., Wang, R., Li, L., Hong, D., Ru, R., Rao, Y., ... & Liang, T. (2020). Liver injury in critically ill and non-critically ill COVID-19 patients: A multicenter, retrospective, observational study. *Frontiers in Medicine*, 7, 347-365.

- Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., ... & Wang, X. H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7(1), 1-23.
- Joel, H. (2006). Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*, 74, 756-762.
- Jothimani, D., Venugopal, R., Abedin, M. F., Kaliamoorthy, I., & Rela, M. (2020). COVID-19 and the liver. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1231-1240.
- Lai, C. C. (2020, 13 May). *Hsueh severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges* *Int J. Antimicrob.* Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081636/>
- Lakshmi Priyadarsini, S., & Suresh, M. (2020). Factors influencing the epidemiological characteristics of pandemic COVID 19: A TISM approach. *International Journal of Healthcare Management*, 13(2), 89-98.
- Li, J., & Fan, J. G. (2020). Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 8(1), 13-28.
- Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., ... & Zheng, X. (2020, 15 April). *Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients*. Retrieved from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361250/>.
- Lo, R. C., & Kim, H. (2017). Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clinical and Molecular Hepatology*, 23(4), 302-325.
- Lorusso, A., Calistri, P., Petrini, A., Savini, G., & Decaro, N. (2020). Novel coronavirus (SARS-CoV-2) epidemic: A veterinary perspective. *Veterinaria Italiana*, 56(1), 5-10.
- Malik, Y. S., Sircar, S., Bhat, S., Sharun, K., Dhama, K., Dadar, M., ... & Chaicumpa, W. (2020). Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 68-76.

- Mannelli, C. (2020). Whose life to save? Scarce resources allocation in the COVID-19 outbreak. *Journal of Medical Ethics*, 46(6), 364-366.
- Mendizabal, M., Ridruejo, E., Pinero, F., Anders, M., Scapellato, J., Manchego, A. U., ... & Silva, M. O. (2020). *Abnormal liver function tests in patients with*. Retrieved from : https://repositorio.uchile.cl/browse?rpp=20&offset=1219&etal=-1&sort_by=1&type=title&starts_with=T&order=ASC.
- Meskini, M., Rami, M. R., Maroofi, P., Ghosh, S., Siadat, S. D., & Sheikhpour, M. (2021). An overview on the epidemiology and immunology of COVID-19. *Journal of Infection and Public Health*, 14(10), 1284-1298.
- Nota, C. L., Hagendoorn, J., & Fong, Y. (2019). ASO author reflections: The role of robotic surgery in liver resection. *Annals of Surgical Oncology*, 26, 591-592.
- Ortale, J. R., & Borges Keiralla, L. C. (2004). Anatomy of the portal branches and the hepatic veins in the caudate lobe of the liver. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 26, 384-391.
- Peiris, J. S. M., Lai, S. T., Poon, L. L. M., Guan, Y., Yam, L. Y. C., Lim, W., ... & Yuen, K. Y. (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 361(9366), 1319-1325.
- Poutanen, S., & Low, D. E. (2003, 20 February). *Severe acute respiratory syndrome (SARS)*. Retrieved from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149687/>.
- Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C. L., Guyader, D., Poupon, R., Tainturier, M. H., ... & Panfibrosis Group. (2003). A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 38(3), 257-265..
- Ramadori, G. (2020). Hypoalbuminemia: An underestimated, vital characteristic of hospitalized COVID-19 positive patients. *Hepatoma Res*, 6(28), 10-20517.
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405-407.
- Song, T., Rössle, M., He, F., Liu, F., Guo, X., & Qi, X. (2018). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, 50(4), 323-330.

- Strunk, H., & Marinova, M. (2018). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Pathophysiologic basics, actual indications and results with review of the literature. *In RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*, 190(8), 701-711.
- Tani, K., Shindoh, J., Akamatsu, N., Arita, J., Kaneko, J., Sakamoto, Y., ... & Kokudo, N. (2016). Venous drainage map of the liver for complex hepatobiliary surgery and liver transplantation. *Hpb*, 18(12), 1031-1038.
- To, K. F., Tong, J. H., Chan, P. K., Au, F. W., Chim, S. S., Allen Chan, K. C., ... & Ng, H. K. (2004). Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: An in-situ hybridization study of fatal cases. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 202(2), 157-163.
- Tsuchida, T., & Friedman, S. L. (2017). Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(7), 397-411.
- Van Wettere, M., Bruno, O., Rautou, P. E., Vilgrain, V., & Ronot, M. (2018). Diagnosis of budd–chiari syndrome. *Abdominal Radiology*, 43, 1896-1907.
- Varyani, F., Fleming, J. O., & Maizels, R. M. (2017). Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(6), 537-549.
- Verelst, F., Kuylen, E., & Beutels, P. (2020). Indications for healthcare surge capacity in European countries facing an exponential increase in coronavirus disease (COVID-19) cases, March 2020. *Eurosurveillance*, 25(13), 203-223.
- Vilstrup, H. A. P. (2014). The American association for the study of liver diseases, the European Association for the study of liver diseases and the European Association for the study of the liver. *Hepatology*, 60(2), 715-735.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.
- Wang, W., Pei, T., Chen, J., Song, C., Wang, X., Shu, H., ... & Du, Y. (2019). Population distributions of age groups and their influencing factors based on mobile phone location data: A case study of Beijing, China. *Sustainability*, 11(24), 7033-7045.

- Wang, Y., Liu, S., Liu, H., Li, W., Lin, F., Jiang, L., ... & Zhao, J. (2020). SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*, 73(4), 807-816.
- WHO, T. (2020, 11 March). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. Retrieved from : <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Wu, J., Song, S., Cao, H. C., & Li, L. J. (2020). Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World Journal of Gastroenterology*, 26(19), 22-36.
- Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40(5), 998-1004.
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., ... & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63, 457-460.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422.
- Yadav, D. K., Singh, A., Zhang, Q., Bai, X., Zhang, W., Yadav, R. K., ... & Liang, T. (2021). Involvement of liver in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Gut*, 70(4), 807-809.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448.
- Yang, Y., Lu, Q. B., Liu, M. J., Wang, Y. X., Zhang, A. R., Jalali, N., ... & Fang, L. Q. (2020, 4 May). *Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China*. Retrieved from : <https://europepmc.org/article/ppr/ppr112338>
- Yi, Y., Lagniton, P. N., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753-1766.

- Yip, T. C. F., Lui, G. C. Y., Wong, V. W. S., Chow, V. C. Y., Ho, T. H. Y., Li, T. C. M., ... & Wong, G. L. H. (2021). Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 733-742.
- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020). Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 428-430.
- Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., Le Pen, J., Moncada-Velez, M., Chen, J., ... & Casanova, J. L. (2020). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515), 45-70.
- Zhao, S., Lin, Q., Ran, J., Musa, S. S., Yang, G., Wang, W., ... & Wang, M. H. (2020). Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, 214-217.
- Zhou, C. (2020, 13 March). *Evaluating new evidence in the early dynamics of the novel coronavirus COVID-19 outbreak in Wuhan, China with real time domestic traffic and potential asymptomatic transmissions*. Retrieved from : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.15.20023440v2>.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.
- Zhou, X., Wang, Y., Gong, C., Liu, B., & Wei, G. (2020). Production, structural design, functional control, and broad applications of carbon nanofiber-based nanomaterials: A comprehensive review. *Chemical Engineering Journal*, 402, 126-189.

DİZİN**-A-**

Aminotransferaz, viii, xii, 15, 20, 21
Aspartat, viii, xii, 15, 20

-C-

Covid-19, 4, vi

-D-

Depolama, 14

-E-

Elisa Kiti, ix, 31

-G-

Giriş, 8

-İ-

İnsan, ix, 14, 27, 29, 31

-K-

Karaciğer, 4, v, viii, x, xi, 14, 15, 17, 18,
19, 20, 21, 22, 23, 38, 41, 42, 43, 44,
45

Karaciğer Hastalığı, v, viii, 17

Korona Virüs, v, viii, 3, 6, 7, 8, 19

-P-

Patogenez, 9

-S-

Sars-Covid 2, v, vi