



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 PNÖMONİSİ İLE HASTANEYE BAŞVURAN HASTALARDA
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurlan HUSEYNOV

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Hakkı KÖKER

İSTANBUL - EYLÜL 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Nurlan HUSEYNOV, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “COVID-19 pnömonisi ile hastaneye başvuran hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Hakkı KÖKER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri :

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 17/09/2021

Savunma Tarihi : 20/09/2021

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “COVID-19 pn6monisi ile hastaneye başvuran hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Dr. 6đr. 6yesi İbrahim Hakkı K6KER’in sorumluluğuunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki b6t6n bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen b6t6n bilgi ve yorumlara kaynak g6sterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz g6sterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her t6rl6 yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Nurlan HUSEYNOV

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başından beri engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, tez sürecimi kolaylaştıran Sayın Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Hakkı KÖKER'e teşekkür ederim.

Bizlere her zaman destek olan ve ufukumuzu açan Bezmialem Vakıf Üniversitesi rektörü Sayın Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, asistanlık sürecinde teorik ve klinik yaklaşımlarıyla bizlere yol gösteren ve bu mesleği sevdiren değerli hocalarım; Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK, Prof. Dr. Mesut ŞEKER, Prof. Dr. Güven ÇETİN, Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK, Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof. Dr. Meltem GÜRSU, Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU, Doç. Dr. Pınar SOYSAL, Dr. Öğr. Üyesi Ali ESER ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI'ya teşekkürü borç bilirim.

Uzun ve zorlu nöbetlerde eğitimime klinik yaklaşımları ile katkı sağlamış olan, nöbetlerimizde güzel anılarla yer edinmiş olan bütün uzmanlarımıza, kıdemli asistan abilerime ve ablalarımın eşkıdemlilerime ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, asistanlık sürecimde her daim yanımda olan kıymetli anneme, babama, ablam ve kardeşime her zaman gösterdikleri anlayış ve sabırları için teşekkürü borç bilirim.

Dr Nurlan HUSEYNOV

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	3
TEŞEKKÜR	4
İÇİNDEKİLER	5
KISALTMALAR	7
TABLO LİSTESİ	8
RESİMLER LİSTESİ	9
ÖZET	10
1. GİRİŞ ve AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER	15
2.2 Epidemiyoloji	15
2.3 Covid-19 Virolojisi	17
2.4 COVID 19 Tanısı ve Kliniği	21
2.5 Laboratuvar	22
2.6 Görüntüleme Yöntemleri:	24
2.6.1 Göğüs radyografileri	24
2.6.2 Toraks BT'si	24
2.7 Karaciğer anatomisi	25
2.8 Karaciğer fizyolojisi	27
2.9 Karaciğer Patolojisi	28
2.10 Karaciğer Fonksiyonu Değerlendirilmesi	29
3. . GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri	33
3.2 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği	33
3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemleri	33
4. BULGULAR	35

5. . TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKÇA	50



KISALTMALAR

ACE	ANGİOTENSİN-CONVERTİNG ENZYME
ALT	ALANİN AMİNOTRANSFERAZ
AST	ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ
APN	AMİNO PEPTİDAZ N
BT	BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
CDC	CENTERS FOR DİSEASE CONTROL
CHİCTR	ÇİN KLİNİK ÇALIŞMA KAYIT DEFTERİNE
CRP	C-REAKTİF PROTEİN
DM	DİABETUS MELLUTUS
DMAH	DÜŞÜK MALEKUL AĞIRLIKLİ HEPARİN
DSÖ	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
KCFT	KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ
TMPRSS2	TRANSMEMBRAN SERİN PROTEAZ 2
UHF	ULTRAFRAKSİYONE HEPARİN
VTE	VENOZ TROMBOEMBOLİ
WHO ICTRP	ULUSLARARASI KLİNİK ARAŞTIRMALAR KAYIT PLATFORMU

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 : COVID-19 Hastalarında Semptomların Görülme Sıklığı	22
Tablo 1.2 : Şiddetli COVID-19 ile İlişkili Laboratuvar Değerler ve Olası Eşik Değerler	23
Tablo 1.3: COVID-19 Hastalarında BT Bulguları ve Görülme Sıklığı	24
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri	36
Tablo 4.2: Hastaların Laboratuvar Sonuçları	37
Tablo 4.3. COVID-19 pnömonik infiltrasyonu olan 100 hastada başvuruda karaciğer testlerinin özellikleri	39
Tablo 4.4: Yaşayan ve Hastanede Kaybedilen Hastalarda İlk Başvuru Sırasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 4.5. Univaryet analizde anlamlı çıkan sonuçların klinik sonuç (mortalite) ile ilişkileri.	41
Tablo 4.6. Yaşayanlarda yaş, cinsiyet ve bazı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.	42
Tablo 4.7. Hastanede ölenlerde yaş, cinsiyet ve bazı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.	43

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 : Coronavirus ailesi	18
Resim 2 : Coronavirus yapısının modeli: virion yapısının şematik diyagramı	19
Resim 3 : SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü	20
Resim 4 : Hepatosit Histo Anatomisi	27
Resim 5 : Hepatosit Hasarının Etiolojisi	28



COVID-19 PNÖMONİSİ İLE HASTANEYE BAŞVURAN HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç:

2019 sonbaharında ortaya çıkan bir SARS-CoV-2 hibrit virüs enfeksiyonu olan COVID-19 salgını şiddetli akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olarak mortal seyretmektedir. Bu çalışmada yeni ortaya çıkan bu hibrit virüsün tanı anında karaciğer testlerinde oluşturabileceği anormallikleri incelemeyi amaçladık.

Hasta ve Yöntemler:

Retrospektif tasarımlı çalışmamıza COVID-19 enfeksiyonunun ilk dalgasında Şubat 2020-Nisan 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu şüphesi ile toraks BT çekilerek COVID-19 pnömonisi tanısı alan, bilinen karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı ya da COVID-19 enfeksiyonu dışında mortaliteye yol açabilecek komorbid hastalığı olmayan ardışık 100 hastayı çalışmaya aldık. Bu hastalarda karaciğer enzim anormallik sıklığını belirledikten sonra yaşayanlarla hastanede ölenleri 2 gruba ayırdık ve gruplar arasındaki farklılıkları araştırdık.

Bulgular:

Hastaların 59'u (%59) erkekti. Yaş median 59, (range 16-88) yılı. Hastaneye başvuru sonrası 83 (%83) hasta yaşamına devam ederken, 17'si (%17) hastanede öldü. Yaşayanların 47'si (%56.6) hastanede ölenlerin ise 10'u (%58.8) erkekti. Median yaş yaşayanlarda 57 yıl (range 16-85), hastanede ölenlerde 70 y (range 48-88)'di. Hastaların %33'ünde AST, %2'sinde ALT, %3.7'sinde ALP, %46.2'sinde GGT yüksekti. Yaşayanlarla hastanede ölenler arasında univaryet analizde yaş ($p=0.003$), AST ($p<0.001$), ALT ($p=0.016$), GGT ($p=0.006$), albümin ($p=0.001$), INR ($p=0.024$), Crp ($p<0.001$), ve ferritini ($p<0.001$) anlamlı olarak farklı saptadık. Multivaryet analizde ise sadece ferritin anlamlıydı (Rölatif Risk (%95 Güven Aralığında 1.003 (1.000-1.005, $p=0.037$)). Korelasyon testlerinde yaşayanlarda AST; ALT ($r=0.593$, $p<0.001$), ferritin ($r=0.585$, $p<0.001$) ve crp ($r=0.528$, $p<0.001$) ile iyi derecede, CK ile orta derecede ilişkiliydi ($r=0.410$, $p<0.001$). Hastanede ölenlerde AST; ALT ile çok iyi derecede ($r=0.905$,

$p<0.001$), lökositle iyi derecede ($r=0.673$, $p=0.003$), CK ($r=0.341$) ve trombosit ($r=0.345$) ile zayıf bağıntı gösterirken albümin ile orta derecede ters bağıntılıydı ($r=-0.448$).

Sonuçlar:

COVID-19 infeksiyonunda başlangıçta AST ve GGT'nin yükseldiğini fakat mortalite ile ilişkili olmadıklarını belirledik. Bu iki enzim yüksekliğinin karaciğer yağlanması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle hepatosteatoz gelişiminin patoloji temelli çalışmalarla aydınlatılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler; COVID-19, karaciğer, AST, GGT, SARS-CoV-2, hepatosteatoz

EVALUATION OF LIVER FUNCTION TESTS IN PATIENTS APPLIED TO THE HOSPITAL WITH COVID-19 PNEUMONIA

Introduction

The COVID-19 outbreak, a SARS-CoV-2 hybrid virus infection that emerged in the autumn of 2019, causes severe acute lower respiratory tract infection and is fatal. In this study, we aimed to examine the abnormalities that this newly emerged hybrid virus may cause in liver tests at the time of diagnosis.

Patients and Methods:

In our retrospective designed study, we included 100 consecutive patients who applied to Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital between February 2020 and April 2020 in the first wave of COVID-19 infection and were diagnosed with COVID-19 pneumonia by thoracic computed tomography with the suspicion of COVID-19 infection, with no known liver disease, hepatotoxic drug use or any comorbid disease that could lead to mortality except for COVID-19 infection. After determining the frequency of liver enzyme abnormalities in these patients, we divided those who survived and those who died in the hospital into 2 groups and investigated the differences between the groups.

Results

59 (59%) of the patients were male. The median age was 59 years (range 16-88). While 83 (83%) patients continued to live after admission to the hospital, 17 (17%) died in the hospital. 47 (56.6%) of the survivors were male, and 10 (58.8%) of those who died in the hospital. The median age was 57 years (range 16-85) for those who survived and 70 years (range 48-88) for those who died in hospital. AST was

elevated in 33%, ALT in 2%, ALP in 3.7%, and GGT in 46.2% of the patients. In the univariate analysis, age ($p=0.003$), AST ($p<0.001$), ALT ($p=0.016$), GGT ($p=0.006$), albumin ($p=0.001$), INR ($p=0.024$), Crp ($p<0.001$) and ferritin ($p<0.001$) were found to be significantly different between those who survived and those who died in hospital. In the multivariate analysis, only ferritin was significant (Relative Risk 1.003 at 95% Confidence Interval (1.000-1.005, $p=0.037$)). In correlation tests; in those surviving AST; was well correlated with ALT ($r=0.593$, $p<0.001$), ferritin ($r=0.585$, $p<0.001$) and crp ($r=0.528$, $p<0.001$) and moderately associated with CK ($r=0.410$, $p<0.001$). In hospital deaths; AST correlated very well with ALT ($r=0.905$, $p<0.001$), good with leukocyte count ($r=0.673$, $p=0.003$), weakly with creatin kinase ($r=0.341$) and platelet number ($r=0.345$), while inversely correlated moderately with albumin ($r=-0.448$).

Conclusions:

We determined that AST and GGT were elevated on admission to hospital in COVID-19 infection, but they were not associated with mortality. We think that the elevation of these two enzymes may be associated with fatty liver. Therefore, we think that the development of hepatosteatosi s should be clarified with pathology-based studies.

Keywords; COVID-19, liver, AST, GGT, SARS-CoV-2, hepatosteatosi s

GİRİŞ ve AMAÇ

Aralık 2019’da Wuhan’da ortaya çıkan SARS-CoV-2 hibrit virüsü şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu ile ölüme neden olabilmektedir [1] Virüs damlacık yoluyla ve fiziksel temasla yayılabilmektedir [2]

COVID-19’un karaciğer üzerindeki etkileri hakkında daha önce yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Buna göre altta yatan karaciğer hasarı, diğer komorbiditeler, hepatotoksik ilaç kullanımı, pnömoni sırasında gelişebilen iskemik karaciğer hastalığı olan hastaların bulunduğu heterojen gruplarla yapılan çalışmalar SARS-CoV-2 virüsünün doğrudan karaciğere etkisi ile ilgili olarak bilgi verememektedir [3-4] [6] Heterojen gruplarla yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ile infekte hepatositlerle veya virüs ilişkili karaciğer hasarı ile ilgili olarak toplanabilen kanıtlar yetersizdir [5]

Buna göre amacımız COVID-19 dışında kalan diğer etyolojik faktörleri dışarıda bırakarak doğrudan COVID-19 pnömonisi tanısı alanlarda başvuru anındaki SARS-CoV-2’nin karaciğere doğrudan olabilecek etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Tanım

COVID-19 hastalığı hem insanları hem de bazı hayvanları etkileyen, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir alt solunum yolu hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanmış olan bu hastalık, tanımlandıktan bu yana tüm dünyada koronavirüs pandemisine yol açmıştır [7]. COVID-19 hastalığının etkeni, koronavirüs ailesine mensup olan bir RNA virüs: SARS-CoV-2'dir. İnsandan insana bulaş olduğu birçok çalışmada doğrulanmıştır [8]. Solunum damlacıkları ve yakın temas ana bulaş yoludur ancak son çalışmalarda fekal-oral bulaşma yolunun varlığı da ispatlanmıştır [9].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 salgınını dünya çapında COVID-19 vakalarının yaygın olarak görülmesi ve virüsün hızlı yayılması ve şiddeti nedeniyle Mart 2020'de küresel salgın (pandemi) olarak adlandırmıştır [10].

Hastalık oldukça bulaşıcıdır ve sık görülen semptomları arasında ateş, kuru öksürük, tat koku duyusu kaybı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı vardır [11].

1.2 Epidemiyoloji

İlk dalga DSÖ tanımını karşılayan ilk SARS vakası, 16 Kasım 2002'de Guangzhou'ya yaklaşık 20 km mesafedeki Foshan'da bildirildi. 17 Aralık 2002'de, Shenzhen'deki bir restoranda çalışan Heyuan'dan bir şefin atipik zatürre olduğu bildirildi ve ikinci SARS vakası tespit edildi. Heyuan'daki salgından kısa bir süre sonra, 26 Aralık 2002'de Guangzhou'ya yaklaşık 90 km uzaklıkta bir şehir olan Zhongshan'da da benzer vakalar kaydedildi. İkinci dalga 12 Ocak 2003'te bazı karmaşık SARS vakaları, Guangzhou'da bildirildi [12].

2019 Aralık'ta nedeni bilinmeyen bir alt solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni) salgını Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Wuhan şehri sağlık birimleri

tarafından bildirilmiştir. Ocak 2020’de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi daha önce insanlarda belirtilmemiş yeni bir koronavirus (2019- nCoV) tanımladı. Bu yeni koronavirus şiddetli seyrettiğinden daha sonra DSÖ tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı. DSÖ, 2019’da tanımlanan SARS-CoV-2’nin neden olduğu bu enfeksiyon durumunu COVID-19 olarak adlandırdı [13-14].

Antarktika hariç 5 diğer kıtada vakalar bildirilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden 44.500 civarında doğrulanmış COVID-19 hastası olan bir raporda, hastaların ortalama % 87'si 30 ile 79 yaş arasındaydı [15].

Johns Hopkins Üniversitesi'nin yaptığı istatistiklere göre, 24 Nisan 2020 itibariyle tüm dünyada mortalite oranı %7,0 idi (190,872 / 2,709,483) [16]. Mortalite rakamları farklı kıtalarda farklı ülkelerde bölgesel bazda incelendiğinde genellikle heterojen bir yapı ile karşımıza çıkmaktadır [17].

COVID-19 mortalitesi farklı ülkelerde farklı oranda karşımıza çıkmakta örneğin Almanya'da %0.2 iken İtalya'da %7.7'ler olarak görmekteyiz. Salgının ilk dönemlerinde Wuhan şehrinde yapılan epidemiyolojik araştırma, hastaların çoğunun canlı hayvan satan insanların çalıştığı veya ziyaret ettiği bir deniz ürünleri pazarı ile bir teması olduğunu kanıtlamıştır [18].

SARS-CoV-2'nin insanlar arasında bulaşması esasen hastalar veya inkübasyon sürecindeki taşıyıcı kişilerin kapalı alanda yakın arkadaşları veya aile bireyleri arasında daha fazla bulaş olduğu bildirilmiştir. Wuhan’da yapılan 191 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada verilerinin incelendiğinde hastalığa yakalananların medyan yaşının 56 (18 yaş-87 yaş) olduğu bildirilmiştir [19].

Çocuklarda şiddetli COVID-19 enfeksiyonu vakaları nispeten az görülür; görüldüğünde ise ciddi vakalar bildirilirse de genellikle vakaların şiddeti hafiftir [20].

COVID-19 enfeksiyonu olan hasta veya asemptomatik taşıyıcı olan bir kişiden diğerlerine bulaşma riski, genellikle maruziyetin tipi ve temas süresine, hangi önleyici tedbirlerin kullanımına ve kişilerin olası bireysel faktörlere (örnek. Solunum salgılarındaki virüs yükü) göre değişmektedir. Sekonder enfeksiyonlar sıklıkla hem ev hem de iş ortamında kişisel koruyucu ekipman kullanılmadığında

görülmektedir. Özellikle daha fazla kişinin olduğu seminer veya toplantılardan sonra vaka sayında bariz yükselmelerin olduğu kanıtlanmıştır [21].

COVID-19 hastaları ve taşıyıcılar tarafından havayolundan damlacık ve ya fekal yol ile önemli sayılabilecek çevresel kontaminasyon riski oluşabilir [22].

SARS-CoV-2 bulaş riski semptomların gelişmesinden önce başlar. Hastalığın erken döneminde bulaş riski en yüksektir; sonrasında bulaşma riski azalır. Çin’de yapılan bir çalışmada semptomların başlangıcından 2,3 gün önce bulaşıcılığın başladığını, semptomların başlangıcından 0,7 gün önce tepe noktaya vardığı ve yedi gün içinde bulaşıcılığın azaldığını öne sürülmüştür [23].

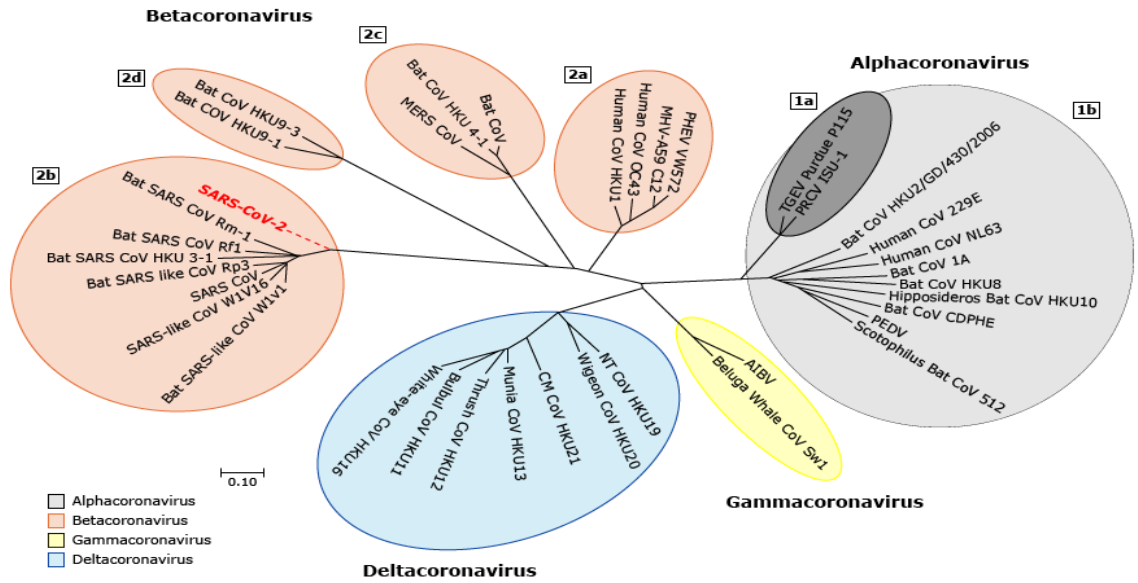
Daha önce yapılan 28 çalışmanın değerlendirmesi viral RNA tespitinin medyan süresi 18 gün olarak saptanmış ve bazı kişilerde ise viral RNA’nın ilk enfeksiyondan birkaç ay sonra bile solunum yolundan tespit edilebildiği gösterilmiştir [24].

SARS-CoV için yapılan çalışmalar, yüksek bir başlangıç viral yükünün ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir [25]. Çevresel kontaminasyon: Virüsün bulaşması için kontamine yüzeye temas sonrası virüsün partüküllerinin göz, ağız ve burun mukozasına aktarılması gerekmektedir [26]. Koronavirüsler ile ilgili yapılan birkaç laboratuvar testte virüsün herhangi bir dezenfeksiyon işlemi yapılmadan cansız yüzeylerde altı ile dokuz güne kadar canlılığını koruduğu bildirilmiştir [27].

1.3 COVID-19 Virolojisi

Koronavirüsler, sarmal pozitif zincirli RNA virüsleridir. Virüsün tam genom dizilimi ve ayrıntılı filogenetik analizi, COVID-19’a neden olan koronavirüs ile SARS virüsünün aynı alt cins içinde olduğunu ama farklı bir klanda yer aldığı bir beta koronavirüs ailesine mensup olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Coronavirus Çalışma Grubu, bu virüsün ciddi akut solunum sendromu coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önermektedir [28].

Resim 1 : Coronavirus ailesi

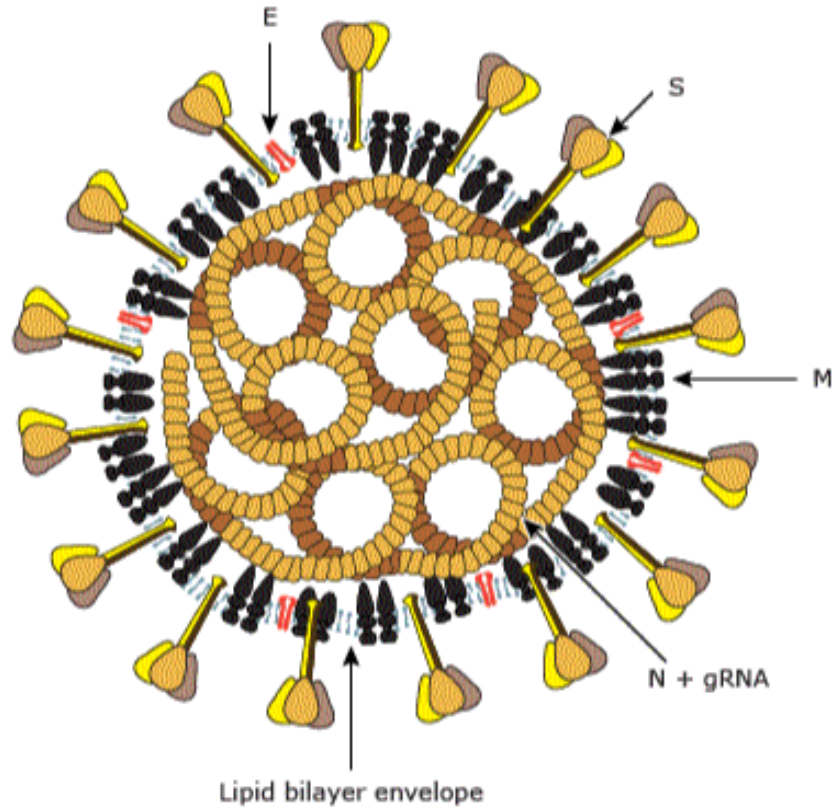


Coronavirus başka bir beta coronavirüs ailesinden olan Ortadoğu solunum sendromu (MERS) virüsü ile SARS virüsüne kıyasla daha uzak ilişkili olduğu görünmektedir [29-30].

Virüsün en yakın RNA dizisi benzerliği yapılan çalışmalarda iki yaras corona virüsüne ait olduğu saptanmış ve bundan dolayı yarasaların birincil kaynak olduğu ihtimaller arasındadır; COVID-19 virüsünün insanlara doğrudan yarasalardan veya daha belirtilmemiş başka bir mekanizma yoluyla bulaşıp bulaşmadığı daha bilinmemektedir [31].

1968'de ortaya çıkan “koronavirüs” adı, bu virüsler için elektron mikroskopunda gözlemlenen “korona” benzeri veya taç benzeri morfolojiden türemiştir [32].

Resim 2 : Coronavirus yapısının modeli: virion yapısının şematik diyagramı



Koronavirüsler kuşlar ve memeliler arasında yaygındır ve yarasalar en geniş genotip çeşitliliğine ev sahipliği yapar [34]. Hayvan ve insan koronavirüsleri dört farklı cinse ayrılır. Yedi coronavirus serotipi insanlarda hastalıkla ilişkilendirilmiştir: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV [39]. Alfa Koronavirüs cinsi, iki insan virüs türü, HCoV-229E ve HCoV-NL63 içerir. HCoV-229E, birkaç hayvan alfa koronavirüs gibi, ana reseptörü olarak aminopeptidaz N yi (APN) kullanır [35].

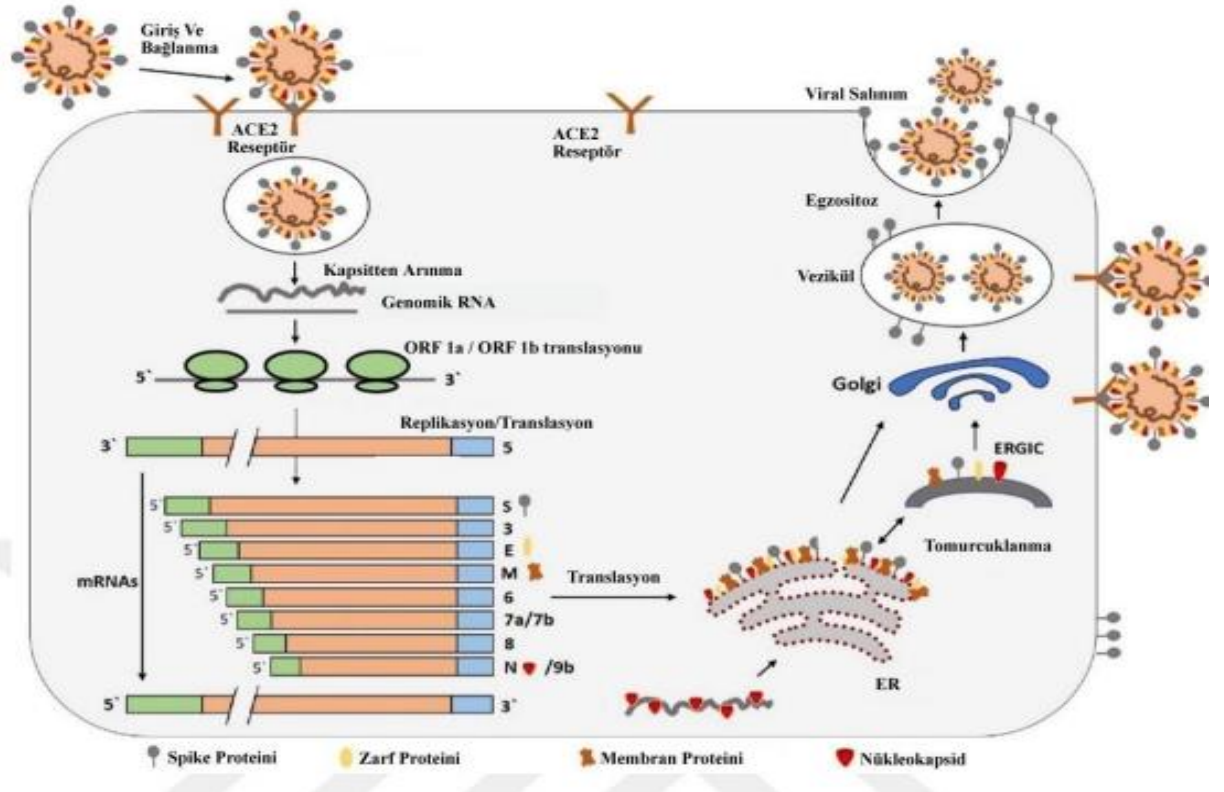
SARS-CoV ve SARS-CoV-2 (beta koronavirüsler) gibi HCoV-NL63 de, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) kullanır [36].

Bunlara bakmayarak SARS-CoV-2 ile SARS-CoV arasında aminoasit düzeyinde birçok benzerlikler olmasına rağmen bazı çok önemli farklılıklar da vardır. Örneğin SARS-CoV-2'de bulunmayan 8a proteini SARS-CoV de bulunmaktadır. 8b proteini ise SARS-CoV de 84, SARS-CoV-2 'de 121 aminoasit uzunluğundadır. 3b proteini SARS-CoV de 154, SARS-CoV-2'de 22 aminoasit

uzunluğunda olduğu saptanmıştır. SARS CoV-2 ile MERS-CoV ler aralarında daha az ilişki saptanmıştır [37].

Virüsün konak hücre reseptörüne bağlanmasından S proteini sorumludur. Virüs S proteini ile önce konak hücre reseptörüne bağlanır sonra viral ve konakçı membranları birleştirilerek konak hücreye bağlanmayı gerçekleştirir [38].

Resim 3 : SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü



SARS-CoV-2 virüsünün gen analizinin yapıldığı bir çalışmada S protein yapısının ACE 2 reseptörü ile bağlanma gücü diğer koronavirüslerden dört kat daha güçlüdür. Başka bir çalışmada ise SARS CoV-2'nin diğer koronavirüs reseptörleri olan S aminopeptidaz N (APN) ve dipeptidil peptidaz 4 (DPP 4)'ü kullanmadığı gösterilmiştir [39].

COVID-19 hastalık şiddeti kan daki bazı sitokinlerin özellikle proinflamatuvar faktörlerdeki (granülosit-koloni uyarıcı faktör, IL-6, IL-1, IL-2, IL-7, IL 10, makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa ve TNF-a, interferon- γ -indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1,) artışa bağlıdır [40-41].

Virüsün bulaşmasında hayvanların rolü: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk vakasının bir hayvandan bulaştığı söylense de temas yolu ile ister vahşi ister evcil hayvanların insanlar için enfeksiyon kaynağı olup olmadığı belirsizliğini hala korumaktadır [42-43].

1.4 COVID 19 Tanısı ve Kliniği

Yeni başlayan yüksek ateş, öksürük, nefes darlığı (solunum yolu enfeksiyonu bulguları), olan ve başka türlü açıklanamayan durumlarda ilk akla COVID-19 hastalığı gelmelidir. Bunlarla beraber daha az görülen terleme, tat ve koku kaybı, miyalji, ishal gibi durumlarda diğer viral ve bakteriyel hastalıklarda görülse bile COVID-19 açısından tetkik edilmesi gerekmektedir.

COVID 19 tanısı için ilk yapılacak test üst solunum yolundan (orofarenks veya burun) SARS CoV-2 RNA sını saptamak için RT-PCR (Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyon) testi ile nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), di[44].

Bir inceleme, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin yüzde 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmediğini gösterdi [45].

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafiften kritike kadar değişir; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir [46].

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonları içeren ve hastalık ciddiyetinin tahmin edildiği bir raporda [47].

- Hastaların yüzde 81'inde hafif hastalık (hiç veya hafif pnömoni) bildirildi.
- Şiddetli hastalık (örneğin, nefes darlığı, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntüleme> yüzde 50 akciğer tutulumu) yüzde 14 olarak bildirildi.
- Kritik hastalık (örneğin, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) yüzde 5 olarak rapor edildi.
- Genel vaka ölüm oranı yüzde 2.3 idi; kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmedi.
- Hastanede yatan hastalar arasında kritik veya ölümcül hastalık oranı daha yüksektir [48].

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla doğrulanmış COVID-19 vakasının raporunda gösterildi semptomların görülme sıklığı aşağıdaki gibi sıralandı.

Tablo 1 : COVID-19 Hastalarında Semptomların Görülme Sıklığı

Semptom	Görülme sıklığı
Öksürük	% 50
Ateş	% 43
Miyalji	% 36
Baş ağrısı	% 34
Dispne	% 29
Boğaz ağrısı	% 20
İshal	% 19
Bulantı	% 10
Kusma	% 10
Koku kaybı	< % 10
Tat kaybı	< % 10
Karın ağrısı	< % 10
Burun akıntısı	< % 10

1.5 Laboratuvar

COVID 19 hastalarında virüsün kan ve organlara etkisini bazı laboratuvar testlerden görebiliriz. COVID-19 ile hastanede yatan hastalar arasında yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. Ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler daha sık görülmektedir [49].

Toplam beyaz kan hücresi sayısının değişmesine rağmen özellikle lenfopeni yaygındır [50].

Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar özellikleri kritik hastalık veya mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Başvuru sırasında, pnömonili birçok hastanın serum prokalsitonin seviyeleri normaldir; ancak, YBÜ bakımına ihtiyaç duyanlarda, yüksek olma olasılığı daha yüksektir [51].

Tablo 2 : Şiddetli COVID-19 ile İlişkili Laboratuvar Değerler ve Olası Eşik Değerler

COVID-19 ile ilişkili laboratuvar değerler	Olası eşik değerler
D-dimer	> 1000 ng / mL (normal aralık: <500 ng / mL)
Crp	> 100 mg / L (normal aralık: <8.0 mg / L)
LDH	> 245 birim / L (normal aralık: 110 ila 210 birim / L)
Troponin	> 2 × normalin üst sınırı (yüksek troponin T için normal aralık: kadınlar 0 ila 9 ng / L; erkekler 0 ila 14 ng / L)
Ferritin	> 500 mcg / L (normal aralık: dişiler 10 ila 200 mcg / L; erkekler 30 ila 300 mcg / L)
CK	> 2 × normalin üst sınırı (normal aralık: 40-150 birim / L)
Mutlak lenfosit sayısı	<800 / microL (≥21 yaş için normal aralık: 1800 ila 7700 / microL)

CDC'nin şiddetli COVID-19 için risk faktörleri olarak sınıflandırdığı komorbiditeler: Malignite, serebrovasküler hastalık, altta yatan belirli koşulları olan çocuklar, kronik böbrek hastalığı KOAH ve diğer akciğer hastalığı (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon dahil), Diabetes mellitus, tip 1 ve tip 2 (DM), Down Sendromu, kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi), HIV, Demans dahil nörolojik durumlar, Obezite (BMI ≥ 30 kg / 2 (29 kg / BMI 25) ve aşırı kilolu 2) ,Gebelik, Sigara (şimdiki ve eski) ,Orak hücre hastalığı, Solid organ veya kan kök hücre nakli Madde kullanım bozuklukları, Kortikosteroidlerin veya diğer immünosüpresif ilaçların kullanımı, Kistik fibrozis, Talasemi, Astım, Hipertansiyon, Bağışıklık yetersizlikleri, Karaciğer hastalığı[52-53].

1.6 Görüntüleme Yöntemleri:

1.6.1 Göğüs radyografileri

Erken veya hafif hastalıkta göğüs radyografileri normal olabilir. COVID-19 pnömoni tanısı almış 64 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların yüzde 20'si de hastalık sırasında göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik yoktu. Yaygın anormal radyografi bulguları konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri, sıklıkla bilateral, periferik ve akciğerin alt loblarında görülür; akciğer tutulumu hastalığın seyri boyunca artar ve semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra üst düzeye ulaşır [54].

1.6.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha hassastır. 2700'den fazla COVID-19 hastasında göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde aşağıdaki anormallikler kaydedildi. [54].

Tablo 3: COVID-19 Hastalarında BT Bulguları ve Görülme Sıklığı [54].

COVID-19 hastalarında BT bulguları	Görülme sıklığı
Buzlu cam opaklaşmaları	83 %
Komşu plevral kalınlaşma	52 %
İnterlobüler septal kalınlaşma	48 %
Hava bronkogramları	46 %
Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasifikasyonları	58 %

1.7 Karaciğer anatomisi

Vücudumuzun en büyük salgı bezi olan karaciğer, çocuklarda vücut ağırlığının 1/20'ini, erişkinlerde ise 1/50'ini oluşturur. Batında diyafragmanın hemen altında sağ üst kadranın tümü ve epigastrik bölgenin büyük bölümünde yerleşim gösteren karaciğerin sol ucu sol midklaviküler hatta uzanır. Ağırlığı 1200-1400 gr olan karaciğerin boyutları; genişliği 25-30 cm, yüksekliği 14- 16 cm ve ön-arka uzunluğu 8-10 cm arasında değişmektedir.

Cerrahi anatomi portal pediküllerin dağılımı ve bunların hepatik venler ile olan ilişkisi, safra yolları ve arteriyel anatomi göz önüne alınarak karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır.

Segmental anatomi kalan segmentlerin biliyer ve vasküler devamlılığını sağlamada, segmenter veya birkaç segmentin birlikte çıkarıldığı rezeksiyonlarda önem kazanır. Sağ lob V-VIII. segmentlerden, sol lob I-IV. segmentlerden oluşur. Lig. falciforme ve Lig. Teres IV. segmenti II. ve III. segmentlerden ayırır [55].

Karaciğer, hepatositler, biliyer epitel hücreleri (kolanjiyositler), yıldız hücreleri, Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal endotelial hücreleri dahil olmak üzere farklı embriyolojik kökenli birkaç hücre tipinden oluşur.

Hepatositler, karaciğerin en sık görülen hücre grubudur. Karaciğer hacminin çoğunu oluştururlar ve karaciğere atfedilen işlevlerin çoğunu yerine getirirler.

Kolanjiyositler, karaciğerin ikinci en sık görülen hücre grubudur ve safra kanallarının lümenini kaplayan hücreler olarak daha geleneksel bir epitel fonksiyonuna sahiptir.

Yıldız şeklinde hücreler, hareketsiz veya etkinleştirilmiş bir durumda var olabilen dinamik bir hücre popülasyonunu temsil eder. Hareketsiz durumda yıldız hücreleri, A vitaminini lipid damlacıklarında depolar; ancak bu hareketsiz durumdaki diğer işlevler belirsizliğini koruyor. Karaciğere verilen hasar, yıldız hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Aktivasyon üzerine yıldız hücreleri çoğalır ve giderek A vitamini depolarını kaybeder.

Kupffer hücreleri, karaciğerin yerleşik makrofaj popülasyonudur. Bu hücreler, portal dolaşım yoluyla getirilen birçok patojenik uyararı tanır ve katkıda bulunan bir dizi faktöre bağlı olarak karaciğer yara iyileşmesinde pro- veya anti-enflamatuar roller kazanabilir.

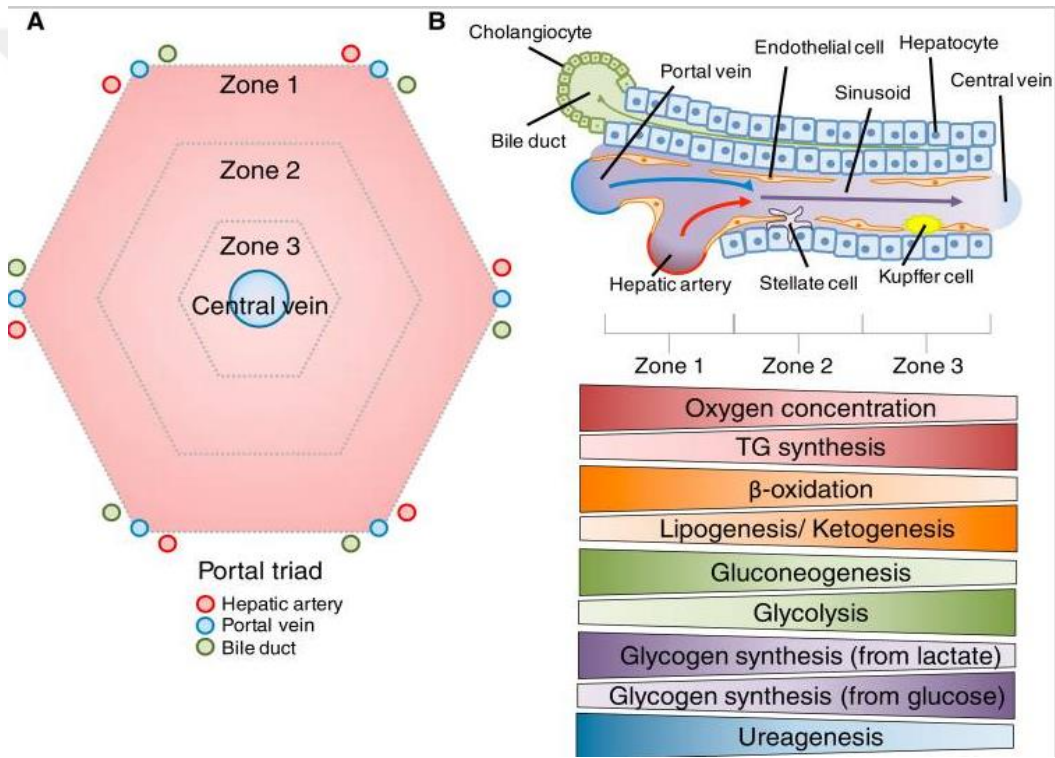
Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri, benzersiz özelliklere sahip özel bir endotel popülasyonudur. Bu hücreler sinüzoidal lümende pencereci elek plakaları oluşturur. Bu yapı, boyut olarak insanlarda 50-180 nm veya fare ve sıçanlarda 50-280 nm arasında değişen gözenekler oluşturur. Bu organizasyon, belirli bariyer işlevlerini korurken, plazma ve karaciğerin hücre tipleri arasında bu boyut sınırları içinde protein ve partikül değişimi için kritik öneme sahiptir.

Karaciğer hücreleri, karaciğerin fonksiyonel yapısal birimi - lobül olarak adlanır. Bu, merkezi damar çevresinde tipik olarak altıgen bir şekilde organize edilmiş

hepatosit akorlarından oluşur. Bu altıgenin köşelerinde, hepatik arter, portal ven ve safra kanallarının yakından gruplanmış dallarından oluşan portal triadlar bulunur.

Hepatik arterden gelen oksijen bakımından zengin kan, lobül hücreleri üzerinden akmadan ve merkezi vene akmadan önce sinüzoid deki portal dolaşımdan besleyici zengin kanla karışır. Bu organizasyon, lobül den çıkan kan bileşiminin, lobüle giren kandan farklı özelliklere sahip olmasına neden olur. Kan, lobül boyunca ilerledikçe, hücreler oksijeni kullanır ve besinleri işlerken, metabolitler ve atık ürünler üretir. Kan oksijensiz hale gelir ve metabolik yan ürünler sinüzoid boyunca hücrelerden salgılanır [56].

Resim 4 : Hepatosit Histo Anatomisi



1.8 Karaciğer fizyolojisi

Karaciğer, çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir merkezdir. Bunlar arasında makro besin metabolizması, kan hacmi regülasyonu, bağışıklık sistemi desteği, büyüme sinyal yollarının endokrin kontrolü, lipid ve kolesterol homeostazı ve mevcut birçok ilaç dahil olmak üzere ksenobiyotik bileşiklerin parçalanması yer alır.

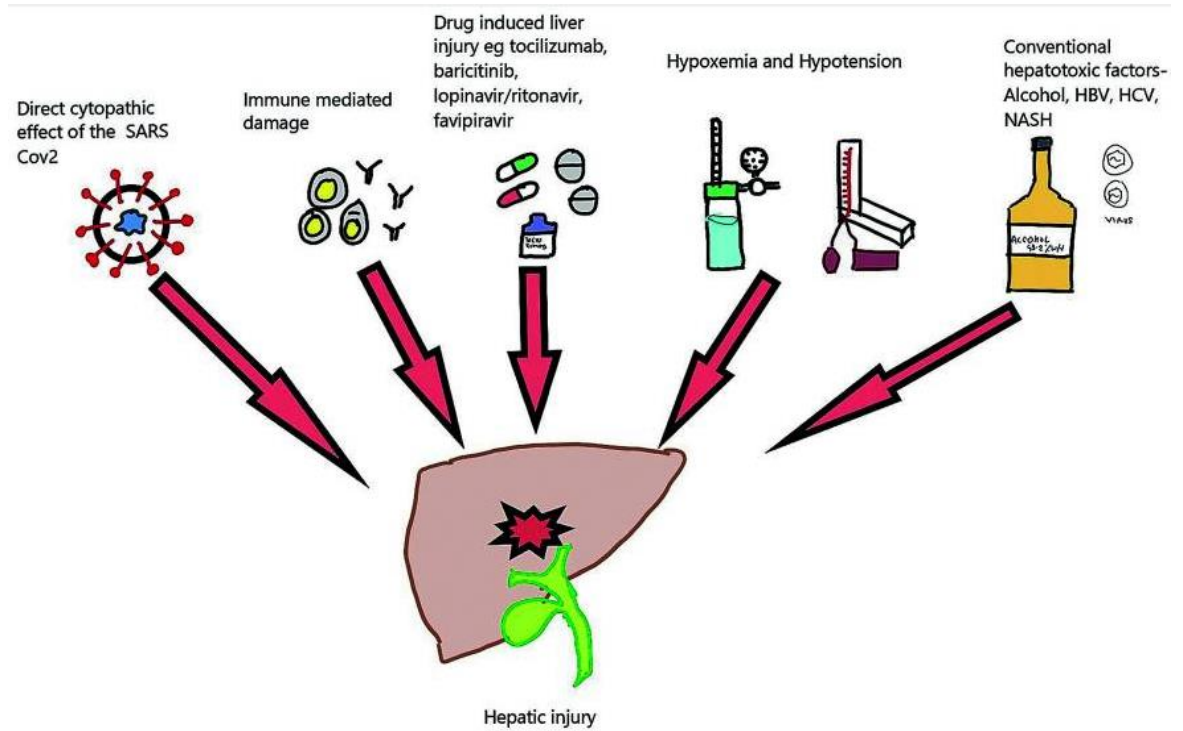
Ayrıca, karaciğerin beslenmeyle birlikte glikojen formunda glikoz depolaması ve açlığa yanıt olarak glikoneojenik yolla glikozu bir araya getirme kapasitesi kritiktir. Aynı zamanda karaciğer, kanda salgılanan proteinlerin çoğundan enerji için aminoasitlerin işlenmesinden ve protein yıkımından kaynaklanan azotlu atıkların üre metabolizması şeklinde atılmasından sorumlu olduğu için, protein ve aminoasit metabolizmasının önemli bir işleyicisidir.

Tam olarak olgun karaciğerde gelişen bu süreçler yaşam için zorunludur. Herhangi bir nedenden kaynaklanan karaciğer yetmezliği (örn. Viral enfeksiyon, aşırı beslenme, alkol veya onkolojik yük) küresel bir sağlık sorunudur.

1.9 Karaciğer Patolojisi

COVID-19'daki karaciğer hasarının modelini bilmek ilgi çekicidir. COVID-19'da karaciğer tutulumu, virüsün doğrudan sitopatik etkisi, kontrolsüz bir bağışıklık reaksiyonu, sepsis veya ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir. Kolanjiyositlerde ACE 2 reseptörlerinin daha yüksek ekspresyonu göz önüne alındığında, karaciğer SARS-CoV-2 için potansiyel bir hedeftir [58].

Resim 5 : Hepatosit Hasarının Etiyolojisi



Kolanjiyositler, yalnızca ACE-2 reseptörünü değil, aynı zamanda, hücrelere girmeden önce virüsün S proteinini parçalayan transmembran serin proteaz 2'yi (TMPRSS2) de eksprese ederek, kolanjiyositlerin SARS-CoV-2 hasarına karşı oldukça savunmasız olmasını sağlar [60].

Ölüm sonrası biyopsiler yakın zamanda ölmüş COVID-19 hastasında gerçekleştirildi ve sonuçlar orta derecede mikrovasküler steatoz ve hafif lobüler ve portal aktivite gösterdi, bu da yaralanmanın SARS-CoV-2 enfeksiyonundan veya ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklanmış olabileceğini gösteriyor [61].

COVID-19 ile ilişkili komplikasyonların (solunum sıkıntısı sendromu, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve çoklu organ yetmezliği gibi) neden olduğu hipoksi ve şok da hepatik iskemiye ve hipoksi-reperfüzyon'a bağlı karaciğer hasarına neden olabilir [62].

1.10 Karaciğer Fonksiyonu Değerlendirilmesi

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz ve bilirubin, karaciğer hasarının biyokimyasal belirteçleridir.

Albumin, bilirubin ve protrombin zamanı, hepatosellüler fonksiyonun belirteçleridir.

Aminotransferazlar - Yetişkinlerde normal ALT seviyeleri erkekler için 29 ila 33 ünite / L ve kadınlar için 19 ila 25 ünite / L arasında değişir. Bu değerlerin üzerindeki seviyeler, altta yatan karaciğer hastalığı için değerlendirilmelidir [63].

Serum ALT'nin, karaciğer hastalığı olanları karaciğer hastalığı olmayanlardan ayırt etmek için duyarlılığı ve özgüllüğü diğer testlerden daha yüksektir [64].

Aspartat aminotransferaz (AST): AST, karaciğerde ve kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyin dahil diğer organlarda mevcuttur. Yetişkinlerde normal AST seviyeleri erkeklerde 10 ila 40 birim / L kadınlarda 9 ila 32 birim / L arasında değişiyor.

Alkali fosfataz (ALP) - Serum alkalın fosfataz, ağırlıklı olarak karaciğer ve kemiklerden elde edilir. Yüksek bir alkalın fosfataz, karaciğerden mi yoksa kemiklerden mi kaynaklandığını belirlemek için fraksiyonlara ayrılabilir, ancak pratikte diğer karaciğer kolestatik enzim ölçümlerinin (örneğin, gama-glutamil

transpeptidaz) eşzamanlı yükselmesi ALP yüksekliğini düşündürür. Yetişkinlerde normal ALP seviyeleri erkeklerde 45 ila 115 birim / L kadınlarda 30 ila 100 birim / L arasında değişmektedir.

Gama-glutamil transpeptidaz - GGT, hepatositlerde ve safra epitel hücrelerinde, ayrıca böbrekte, seminal veziküllerde, pankreasta, dalakta, kalpte ve beyinde bulunur. Gama-glutamil transpeptidaz (GGT): Yetişkinlerde normal GGT seviyeleri erkeklerde 8-61 birim / L kadınlarda 5 ila 36 birim / L normal aralık olarak belirlenmiştir.

Albümin - Albümin, kantitatif olarak en önemli plazma proteindir. Vücut sıvılarına yaklaşık 300 ila 500 g albümin dağıtılır ve ortalama yetişkin karaciğeri günde yaklaşık 15 g (günde 200 mg / kg) sentezler. Yetişkinlerde normal albumin seviyeleri 3,3 - 5,0 g / dL (33 - 50 g / L) dir.

Klinik önemi - Hipoalbüminemi her zaman hepatik sentetik disfonksiyonun varlığını yansıtmaz çünkü sistemik inflamasyon, nefrotik sendrom ve malnütrisyon dahil olmak üzere çeşitli başka durumlar sorumlu olabilir [63].

Karaciğer, 11 kan pıhtılaşma proteininin ana sentez bölgesidir:

- Faktör I (fibrinojen)
- Faktör II (protrombin)
- Faktör V
- Faktör VII
- Faktör IX
- Faktör x
- Faktör XII
- Faktör XIII

Uzamış bir protrombin zamanı, pıhtılaşma faktörlerinin (yaygın intravasküler pıhtılaşma veya şiddetli gastrointestinal kanama gibi) ve belirli ilaçların tüketimi dahil olmak üzere çeşitli doğumsal ve edinilmiş durumlardan kaynaklanabileceğinden, karaciğer hastalığına özgü değildir. Normal Protrombin zamanı (PT) aralığı 11.0 - 13.7 saniyedir.

Laktat dehidrogenaz - LDH, vücuttaki dokularda bulunan sitoplazmik bir enzimdir. Bu test, karaciğer hastalığında serum aminotransferazlar kadar duyarlı değildir ve izoenzim analizi kullanıldığında bile zayıf tanısal özgüllüğü vardır [62].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmamıza retrospektif tasarımlı olarak Şubat 2020 - Nisan 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil polikliniğine COVID-19 şüphesi ile başvuran ve Acil serviste yapılan laboratuvar teslere ilave olarak çekilen toraks BT'sinde COVID-19 viral pnömoni tutulumu ile uyumlu bulgular saptanan 18 yaş ve üzeri randomize 100 hasta aldık. Olguların 57'si erkek, 43'ü kadındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri: 1.Yağlı karaciğer, viral ya da otoimmün karaciğer hastalığı veya siroz gibi daha önceden bilinen karaciğer hastalığı olanlar, 2. İleri evre malignite, 3. Dekompanse kalp yetmezliği gibi karaciğer enzimlerinin etkilenebilme riski olan ek morbid hastalığı olanlar, 4. Karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanımı olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan tüm olguların yaş ve cinsiyetleri, komorbid hastalıkları, kaydedilmiş olan ilaç kullanım durumları, viral seroloji sonuçları, laboratuvar sonuçları elektronik veritabanından kaydedildi.

Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemlerinin gözden geçirilmesi sonucunda; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak tasarlandığına ilişkin olarak Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 08.09.2020 tarihinde onaylanmıştır (Karar no: 15/318, Ek I). Çalışmamız retrospektif tasarımlı olması nedeniyle hastalardan “Bilgilendirilmiş Onay Formu” alınmadı ve ek bütçe talebinde bulunulmadı.

Hastalarda COVID-19 kesin tanısının konulması

Başvuruda COVID-19 şüphesi olan hastalar TOSHİBA AQUİLİON CX 128 bilgisayarlı tomografi cihazı ile 120 kV 200 mA dozda Toraks BT çekimleri yapıldı. Bilgisayarlı toraks tomografilerinde Radyoloji uzmanı tarafından yapılan değerlendirmede konsolidasyon, buzlu cam opasitesi, interlobüler septal kalınlaşma, retiküler patern, “crazy paving”, hava bronkogramı, bronşiyal duvar kalınlaşması, plevral efüzyon gibi bulguları izlenen hastalar COVID-19 pnömonisi tanısı aldılar. [65].

Laboratuvar Testleri ve veri toplanması

İlk başvuru sırasında toraks BT’sinde COVID-19 pnömoni bulguları saptanan hastaların demografik verileri ve diğer laboratuvar sonuçları hastanenin elektronik veri tabanından kaydedildi. Hastaların biyokimya testleri Abbott Architect c16000-Fotometrik yöntemle, Ferritin; Abbott Architect i2000-kemoilüminesans yöntemi, hemogramları Cell Dyn Ruby-lazer empedans yöntemi, INR; Trinity Biotech Amax 200-Manyetik yöntem ile çalışıldı.

Karaciğer testleri ve anormallikleri:

COVID-19 hastalığı ortaya yeni çıkan bir salgın olduğundan karaciğer hasarı konusunda yol gösteren rehber ya da sınıflamalar henüz açık değildir. Buna göre karaciğer enzim anormalliklerini hepatosellüler, kolestatik veya karışık (mikst) olarak sınıfladık. Buna göre ALT ya da AST’nin normal sınırın üst sınırının (NSU) 3 kat üzerinde yükseldiği hastalarda hepatosit tipi, ALP ya da GGT nin NSU’nun iki katı yükselmesini kolanjiyosit tipi, ve hem ALT/AST’nin NSU’nun 3 x yükseldiği hem de ALP/ GGT’nin NSU’nun 2 kat yükseldiği durumu da mikst tip olarak sınıfladık. [66].

Karaciğer test anormalliklerini sırasıyla şunların serumda yükselmesi olarak tanımladık: ALT>55 U/L, AST >34 U/L, ALP >150 U/L, GGT >36 U/L, total bilirubin (T.Bil) >1.1 mg/dL, direkt bilirubin (D.Bil) >0.4 mg/dL.

Hastaların hastalık şiddetine göre gruplanması

Retrospektif olarak oluşturduğumuz hasta gruplarını hastaneye ilk başvuru sonrası hastalığı atlatarak yaşamaya devam edenlerle hastaneye başvuru sonrasında hastanede ölen hastalar olarak ikiye ayırdık. Buna göre bu iki hasta gurubu arasında hastaneye başvuruda yapılan laboratuvar testlerinde karaciğer hepatosellüler ve kolestatik enzimlerini grup içinde ve gruplar arasında değerlendirerek karşılaştırmayı planladık.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS İstatistik Programı 25. Versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk testleri nonparametrik veri dağılımını değerlendirmek için kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde verilerin non-parametrik dağılım göstermesi nedeniyle median (min-maks) kullanılarak ordinal değişkenler için frekans tabloları verildi. Yaşayan hastalarla hastanede ölenler arasında karaciğer enzimlerinin artış kat sayıları arasındaki karşılaştırma çapraz tablolar kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Yaşayan hastalarla hastanede ölenler arasında univaryet analizlerde sonuçları değerlendirmede Mann-Whitney Testi kullanıldı. Daha sonra en az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Bu testleri yaparken 2. Gurupta sayı az olduğundan (n=17) bağıntı (korelasyon) katsayısı

anlamalı olan verileri de tabloya alarak tartıştık. Çünkü bağıntı istatistiğinde p değerinden daha önemli olan korelasyon katsayısıdır.

Bağıntı katsayısı (r) aralıkları aşağıdaki gibidir:

0-0.25: Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişkisi

0.25-0.50: Zayıf-orta derecede ilişki

0.50-0.75: İyi derecede ilişki

0.75-1.00: Çok iyi derecede ilişkili

P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 polikliniğine ilk dalgada başvuran ve toraks BT'sinde COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu bulgular izlenen, ilave morbidite, hepatotoksik ilaç kullanımı ya da bilinen karaciğer hastalığı olmayan ardışık 100 hasta aldık. Hastaların 59'u (%59) erkekti. Yaş ortalaması 56.2±16 yıld. Tablo 1'de hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Hastalar, n	100
Yaş, y, median, min-maks	59, 16-88
Cinsiyet, E, %	57, 57
Yaşayan / Hastanede ölen, n (%)	83 (83) / 17 (17)
İlave morbidite	Yaşayan / Hastanede ölen, n (%)
1. Yok	31/6
2. Diabetes mellitus	21/3
3. Hipertansiyon	9/2
4. CABG öyküsü	4/1
5. KOAH	5/2
6. KKY	2/0
7. Kalp Kapak Hastalığı	1/0
8. KBY	1/0
9. Ritim bozukluğu	1/0
10. Epilepsi	1/0
11. Alzheimer hastalığı	1/0
12. Serviks Ca	1/0
13. Psöriazis	1/0
14. Bilinmiyor	6/1

CABG, koroner arter by-pass greftleme; **KBY**, kronik böbrek yetmezliği; **KKY**, konjestif kalp yetmezliği; **KOAH**, kronik obstruktif akciğer hastalığı; **min-max**: minimum-maksimum.

Guruplar arasında komorbiditesi daha fazla olanlar yaşayanlar gurubuna aitti. Daha sonra tüm hastaların laboratuvar sonuçlarını referans değerleri ile karşılaştırarak değerlendirdik (Tablo 2).

Tablo 4. 2. Tüm hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar Parametresi	Hastaların Sonuçları	Referans Değer
Glukoz mg/dL, n, median (Range)	100, 119.5 (77-700)	70-105
ACE, IU/mL, n, median (Range)	56, 17 (2-64)	8-52
CK, U/L, n, median (Range)	94, 89.5 (11-3092)	30-200
AST, U/L, n, median (Range)	100, 27.5 (13-98)	5-34
ALT, U/L, n, median (Range)	100, 23 (7-92)	0-55
ALP, U/L, n, median (Range)	81, 62 (25-225)	40-150
GGT, U/L, n, median (Range)	78, 35.5 (10-241)	12-64
T.Bil, mg/dL, n, median (Range)	84, 0.5 (0.1-1.3)	0.3-1.2
D.Bil, mg/dL, n, median (Range)	84, 0.2 (0-0.9)	0-0.5
Albumin, g/dL, n, median (Range)	79, 3.6 (2.7-5)	3.4-4.8
INR, n, median (Range)	92, 1.1 (0.9-3.3)	0.8-1.2
CRP, mg/dL, n, median (Range)	100, 56.1 (0.2-304)	0-5
Ferritin, ng/mL, n, median (Range)	83, 344.8 (16-21130)	21.8-274.6
D-dimer, ng/mL, n, median (Range)	96, 292 (140-3940)	0-300
Wbc, adet/mm ³ , n, median (Range)	100, 6785 (1000-24850)	4.500-11.000
Hg, g/dL, n, median (Range)	100, 13.4 (9.2-17.2)	14.1-17.5
Trombosit, adet/mm ³ ,n, median (Range)	100, 200.5 (80-480)	142-424

ACE; anjiotensin konverting enzim, **ALP**; alkalen fosfataz, **ALT**; alanin aminotransferaz, **AST**; aspartat aminotransferaz, **CK**; Kreatin kinaz, **CRP**; C-reaktif protein, , **D.Bil**; direkt bilirubin, **GGT**; gamaglutamiltranspeptidaz, **Hg**; hemoglobin **INR**; international normalization ratio, **T.Bil**; total bilirubin **Wbc**; lökosit.

Buna göre hastaların tamamı ele alındığında median değerlerin referans değere göre yüksek olduğu testler sadece glukoz, crp ve ferritin'di.

Çalışmamızda başvuruda karaciğer testlerinden en az birinin anormallik sıklığını hastaların %48'inde mevcutken, sırasıyla AST yüksekliği %33, ALT yüksekliği %2, ALP yüksekliği % 4, GGT yüksekliği % 46 hastada mevcuttu. En sık saptadığımız yükselen enzim GGT idi. Yaşayan ve hastanede ölen hastalarda başvuruda karaciğer enzim anormalliklerinin özellikleri ise Tablo 3'te gösterilmiştir.



Tablo 4.3. COVID-19 pnömonik infiltrasyonu olan 100 hastada başvuruda karaciğer testlerinin özellikleri.

Testin Adı	Yaşayanlar (n=83)	Hastanede ölenler (n=17)	Tümü (n=100)	P	Tüm hastalar içinde oranı (%)
AST, U/L, median (Range)	25 (13-85)	43 (22-98)	27.5 (13-98)		
1. Normal, n (%)	61 (73.5)	6 (35.3)	67 (67)	<0.001	33
2. 1-2 U/L, n (%)	21 (25.3)	6 (35.3)	27 (27)		
3. 2-3 U/L, n (%)	1 (1.2)	5 (29.4)	6 (6)		
4. >3 U/L, n (%)	0	0	0		
ALT, U/L, median (Range)	22 (7-70)	30 (13-92)	23 (7-92)		
1. Normal	82 (98.8)	16 (94.1)	98 (98)	0.313	2
2. 1-2 U/L, n (%)	1 (1.2)	1 (5.9)	2 (2)		
3. 2-3 U/L, n (%)	0	0	0		
4. >3 U/L, n (%)	0	0	0		
ALP, U/L, median (Range)	62 (25-225)	60 (33-108)	62 (25-225)		
1. Normal	65 (95.6)	13 (76.5)	78 (96.3)	0.440	3.7
2. 1-2 U/L, n (%)	3 (4.4)	0	3 (3.7)		
3. 2-3 U/L, n (%)	0	0	0		
4. >3 U/L, n (%)	0	0	0		
GGT, U/L, median (Range)	28 (10-241)	59 (22-121)	35.5 (10-241)		
1. Normal	40 (61.5)	2 (15.4)	42 (53.8)	0.016	46.2
2. 1-2 U/L, n (%)	16 (24.6)	8 (61.5)	24 (30.8)		
3. 2-3 U/L, n (%)	5 (7.7)	1 (5.9)	6 (7.7)		
4. >3 U/L, n (%)	4 (6.2)	2 (15.4)	6 (7.7)		
T.bil, U/L, median (Range)	0.5 (0.1-1.3)	0.6 (0.3-1)	0.5 (0.1-1.3)		
1. Normal	67 (98.5)	16 (100)	83 (98.8)	0.626	1.2
2. 1-2 U/L, n (%)	1 (1.5)	0	1 (1.2)		
3. 2-3 U/L, n (%)	0	0	0		
4. >3 U/L, n (%)	0	0	0		
D.bil, U/L, median (Range)	0.23 (0.1-0.9)	0.3 (0-0.5)	0.25 (0-0.9)		
1. Normal	67 (98.5)	16 (100)	83 (98.8)	0.626	1.2
2. 1-2 U/L, n (%)	1 (1.5)	0	1 (1.2)		
3. 2-3 U/L, n (%)	0	0	0		
4. >3 U/L, n (%)	0	0	0		

AST; aspartat aminotransferaz, **ALT**; alanin aminotransferaz, **ALP**; alkalin fosfataz, **GGT**; gamaglutamiltranspeptidaz, **T.Bil**; total bilirubin, **D.Bil**; direkt bilirubin.

Daha sonra karaciğer enzim anormalliklerini ve diğer parametreleri tedavi sonrasında yaşayanlarla (n=83) hastanede yatışı sırasında ölen hastalar arasında karşılaştırdık (Tablo 4).

Tablo 4.4. Yaşayan ve hastanede ölen hastalarda başvuru sırasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Yaşayanlar (n=83, %83)	Hastanede ölen (n=17, %17)	P
Cinsiyet, K/E (%)	36 (43.4)/ 47 (56.6)	7 (41.2)/10 (58.8)	0.868
Yaş, y, median (Range)	57 (16-85)	70 (48-88)	0.003
Glukoz, mg/dL, median (Range)	115 (77-700)	126 (92-449)	0.277
ACE, IU/mL, median (Range)	17 (2-64)	16.5 (9-41)	0.692
CK, U/L, median (Range)	80 (11-1823)	161 (32-3092)	0.09
AST, U/L, median (Range)	25 (13-85)	43 (22-98)	<0.001
ALT, U/L, median (Range)	22 (7-70)	30 (13-92)	0.016
ALP, U/L, median (Range)	62 (25-225)	60 (33-108)	0.852
GGT, U/L, median (Range)	28 (10-241)	59 (22-121)	0.006
T.Bil, mg/dL, median (Range)	0.5 (0.1-1.3)	0.6 (0.3-1.0)	0.239
D.Bil, mg/dL, median (Range)	0.23 (0.1-0.9)	0.3 (0-0.5)	0.146
Albumin, g/dL, median (Range)	3.8 (2.7-5.0)	3.3 (2.9-3.6)	0.001
INR	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (1.1-3.3)	0.024
CRP, mg/dL, median (Range)	41.6 (0.2-255)	131 (17.7-304)	<0.001
Ferritin, ng/mL, median (Range)	268 (16-1456.4)	1156.5 (290-21130)	<0.001
D-dimer, ng/mL, median (Range)	282 (140-2616)	319 (217-3940)	0.058
wbc, /mm ³ , median (Range)	6670 (2280-24850)	7450 (1000-15670)	0.155
Hg, g/dL, median (Range)	13.3 (9.2-17.2)	14 (10.8-16.1)	0.967
Plt, (x10 ³ mm ³), median (Range)	201 (80-480)	181 (123-390)	0.660

ACE; anjiotensin konverting enzim, **ALP**; alkalen fosfataz, **ALT**; alanin aminotransferaz, **AST**; aspartat aminotransferaz, **CK**; Kreatin kinaz, **Crp**; C-reaktif protein, **D.Bil**; direkt bilirubin, **GGT**; gamaglutamiltranspeptidaz, **INR**; international normalization ratio, **T.Bil**; total bilirubin, **Plt**; trombosit, **wbc**; lökosit.

COVID-19 pnmoni tanılı hastalarda bozulmuş karaciğer testleri ve mortalite ilişkisi

Univaryet analizde anlamlı çıkan parametreleri multivaryet analizde karşılaştırdık (Tablo 5).

Tablo 4.5. Univaryet analizde anlamlı çıkan sonuçların klinik sonuç (mortalite) ile ilişkileri.

Risk Faktörü	RR (%95 GA)*	P
Yaş	1.04 (0.944-1,580)	0.394
AST	1.048 (0.990-1.109)	0.109
GGT	1.003 (1000-1.005)	0.480
Albümin	0.132 (0.003- 6,386)	0.307
CRP	1.009 (0.992-1.027)	0.299
Ferritin	1.003(1.000-1.005)	0.037

*RR: ods oranı ile gösterilen tahmini relatif risk ve %95 güven aralığı.

AST; aspartat aminotransferaz, **Crp**, C-reaktif protein, **GGT**; gamaglutamil-transpeptidaz,

Çalışmamızda karaciğer enzim anormalliklerinden univariate değerlendirmemizde anlamlı olarak saptadığımız AST ve GGT'nin (Tablo 4) multivariate değerlendirmede mortalite ile ilişkili olmadığını saptadık. Bununla birlikte başvuruda ferritin düzeyinin mortalite prediksyonunda anlamlı olduğunu saptadık (Tablo 5).

GGT ise hastaların neredeyse %50'sine yakınında yüksek olmasına ve yaşayanlarla hastanede ölenler arasında anlamlı farklılık göstermelerine rağmen mortalite prediksyonunda anlamlılık saptamadık (Tablo 5).

COVID-19 pnömoni hastalarda yaş, cinsiyet ve bazı laboratuvar parametrelerinin birbirleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Son olarak COVID-19 pnömoni tanılı hastaların başvurularında yaş, cinsiyet ve diğer laboratuvar parametrelerinin birbirleriyle olan bağıntısını yaşayanlar ve hastanede ölenlerde ayrı ayrı inceledik (Tablolar 6 ve 7).

Tablo 4.6. Yaşayanlarda yaş, cinsiyet ve bazı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.

	Ferritin	d-dimer	crp	AST	ALT	T.BİL	D.Bil	wbc	plt
Yaş	0.286 0.019	-0.050 0.661	0.240 0.029	0.099 0.375	-0.308 0.005	-0.039 0.755	0.017 0.891	0.078 0.483	-0.106 0.339
Cins	0.125 0.315	0.072 0.529	-0.144 0.195	-0.016 0.888	0.100 0.371	0.255 0.036	0.189 0.123	-0.012 0.913	-0.169 0.127
CK	0.273 0.028	0.086 0.461	0.151 0.185	0.410 <0.001	0.253 0.025	0.003 0.978	0.159 0.210	-0.310 0.005	-0.132 0.245
AST	0.585 <0.001	0.153 0.178	0.528 <0.001		0.593 <0.001	0.110 0.370	0.322 0.007	-0.161 0.146	-0.098 0.378
ALT	0.188 0.127	0.100 0.381	0.139 0.210	0.593 <0.001		0.106 0.390	0.289 0.017	0.025 0.825	0.111 0.319
ALP	0.014 0.914	-0.150 0.232	0.053 0.666	-0.082 0.508	-0.110 0.374	-0.103 0.414	-0.05 0.679	0.270 0.026	0.317 0.009
GGT	0.306 0.020	-0.062 0.634	0.287 0.020	0.346 0.005	0.353 0.004	-0.145 0.252	0.049 0.698	0.186 0.139	0.085 0.498
T.Bil	0.113 0.398	0.133 0.296	0.015 0.903	0.110 0.370	0.106 0.390		0.789 <0.001	-0.070 0.572	-0.084 0.494
D.Bil	0.233 0.079	0.107 0.399	0.160 0.192	0.322 0.007	0.289 0.017	0.789 <0.001		-0.024 0.846	-0.014 0.907
Alb	-0.322 0.013	0.257 0.046	-0.480 <0.001	-0.215 0.09	0.042 0.744	0.079 0.553	-0.117 0.378	-0.200 0.115	0.228 0.073
Plt	-0.336 0.006	0.124 0.276	-0.111 0.317	-0.098 0.378	0.111 0.319	-0.084 0.494	-0.014 0.907	0.404 <0.001	

Üstteki değer r korelasyon katsayısını, alttaki değerlerse p değerini göstermektedir. **ACE**; anjiyotensin konvertan enzim, **ALP**; alkalen fosfataz, **ALT**; alanin aminotransferaz, **AST**; aspartat aminotransferaz, **CK**; Kreatin kinaz, **D.Bil**; direkt bilirubin, **GGT**; gamma glutamiltranspeptidaz, **T.Bil**; total bilirubin, **Plt**; trombosit, **wbc**: lökosit

Tablo 4.7. Hastanede ölenlerde yaş, cinsiyet ve bazı laboratuvar paramereleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi.

	Ferritin	d-dimer	crp	AST	ALT	T.Bil	D.Bil	wbc	plt
Yaş	-0.521 0.039	-0.010 0.968	0.221 0.395	0.177 0.498	0.069 0.793	-0.283 0.288	-0.438 0.090	0.259 0.316	0.150 0.567
Cins	0.112 0.680	-0.037 0.889	0.000 1.000	0.354 0.163	0.391 0.121	0.383 0.144	0.409 0.116	-0.073 0.780	0.098 0.709
CK	-0.108 0.714	0.064 0.820	0.046 0.869	0.341 0.213	0.118 0.675	-0.367 0.197	-0.084 0.775	+0.375 0.168	0.125 0.657
AST	0.056 0.837	0.103 0.694	0.090 0.733		0.905 <0.001	0.070 0.797	0.218 0.417	0.673 0.003	0.345 0.176
ALT	0.343 0.193	0.155 0.553	0.156 0.550	0.905 <0.001		0.233 0.386	0.470 0.066	0.563 0.019	0.204 0.433
ALP	0.346 0.247	-0.517 0.070	0.247 0.415	0.022 0.943	0.253 0.403	-0.222 0.467	-0.006 0.986	-0.368 0.493	-0.445 0.128
GGT	0.225 0.459	-0.399 0.177	0.143 0.642	0.102 0.741	0.174 0.571	-0.306 0.310	-0.132 0.666	-0.335 0.263	-0.544 0.055
T.Bil	0.304 0.253	0.385 0.141	-0.170 0.530	0.070 0.797	0.233 0.386		0.747 0.001	0.128 0.637	0.030 0.913
D.Bil	0.492 0.053	0.159 0.557	-0.166 0.539	0.218 0.417	0.470 0.066	0.747 0.001		0.086 0.752	-0.034 0.900
Alb	-0.074 0.784	0.436 0.092	-0.632 0.009	-0.448 0.082	-0.274 0.305	0.162 0.550	0.088 0.745	-0.260 0.331	-0.401 0.124
plt	-0.462 0.072	0.048 0.855	0.400 0.112	0.345 0.176	0.204 0.433	0.030 0.913	-0.034 0.900	0.471 0.057	

Üstteki değer r korelasyon katsayısını, alttaki değerlerse p değerini göstermektedir. ACE; anjiotensin konverting enzim, ALP; alkalin fosfataz, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, CK; Kreatin kinaz, D.Bil; direkt bilirubin, GGT; gamaglutamiltranspeptidaz, T.Bil; total bilirubin, Plt; trombosit, wbc: lökosit

Korelasyon analizlerinde saptadığımız bazı anlamlı ilişkiler Tablo 6 ve 7’de koyu olarak gösterilmiştir. Buna göre;

AST; yaşayanlarda ALT, ferritin ve crp ile iyi derecede, d.bil ve CK ile orta derecede bağıntılı saptadık. Hastanede ölenlerde AST; ALT ile çok iyi derecede, lökosit ile iyi derecede ilişkili fakat CK ve plt ile zayıf ilişki göstermekteydi. Ölenlerde AST’nin t.bil ve d.bil ile anlamlı bağıntısını saptamadık. AST ölenlerde albümin ile orta derecede ters bağıntılıydı.

ALT; yaşıyanlarda AST ile iyi derecede, d.bil ile zayıf derecede, ölenlerde ise AST ve d.bil v ile orta düzeyde, lökosit ile iyi derecede ilişkiliydi.

ALP; yaşıyanlarda lökosit ve plt ile zayıf ilişkili iken, d-dimer ve plt ile orta derecede ters ilişkiliydi.

GGT; yaşıyanlarda ferritin, crp, AST, ALT ile zayıf bağıntılı iken ölenlerde d-dimer, t.bil ve lökosit ile zayıf ters bağıntılı iken, plt ile de iyi derecede ters bağıntılıydı.

T.bil; yaşıyanlarda sadece d.bil ile güçlü bağıntı gösterirken ölenlerde d-dimer ile orta derecede d.bil ile güçlü derecede bağıntılı saptadık.

D.bil; yaşıyanlarda AST, ALT, zayıf bağıntılıydı. Ölenlerde ise ferritin ve ALT ile orta derceede bağıntılıydı.

Kreatin kinaz; yaşıyanlarda ferritin, AST ve ALT ile zayıf ilişkili iken, wbc ile ters bağıntı göstermekteydi. Ölenlerde ise sadece AST ile zayıf ilişkili, wbc ile de zayıf ters bağıntılıydı.

Yaşıyan ve ölenlerde diğer zayıf bağıntılar Tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

COVID-19 infeksiyonu şiddetli alt solunum yolu tutulumu ile giden mortal seyirli bir hibrid virüs hastalığıdır. SARS-CoV-2 alt solunum yolları dışında gastrointestinal ve musküler sistemi de etkileyebilir. Hastalık oldukça bulaşıcıdır ve sık görülen semptomları arasında ateş, kuru öksürük, tat koku duyusu kaybı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı vardır [12].

COVID-19'da karaciğerin etkilenim durumu ise açık değildir. Bu konuda sonuçları birbiri ile çelişen pek çok çalışma vardır. Bu çelişkinin ana nedeni ise çalışmalara alınan hasta gruplarının altta yatan karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı ya da karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilen COVID-19 dışı ilave mortalitesi olan hastaların seçimi konusundaki heterojeniteye bağlı olduğu düşünülebilir. Bu nedenle çalışmamıza aldığımız hastalarda bilinen karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı ya da karaciğeri etkileyebilecek ilave bir morbidite faktörünün bulunmamasına dikkat ettik.

Çalışmamıza COVID-19 pandemisinin ilk dalgasında hastaneye başvuran ve toraks BT sinde COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulgularla kesin tanı konulan ve mortaliteye yol açabilecek belirgin ek hastalığı olmayan ardışık 100 hastada başvuru anında yapılan laboratuvar test sonuçlarını değerlendirdik (Tablo 2). Daha sonra COVID-19 infeksiyonunu atlatacak yaşıyanlar ve COVID-19 infeksiyonuna bağlı hastanede ölenler olarak 2 grup oluşturduk ve gruplar arasında hastaneye başvuruda yapılan laboratuvar sonuçlarını karşılaştırdık.

Karaciğer testlerindeki anormallikler pek çok çalışmada değerlendirilmekle birlikte maalesef çalışma gruplarına alınan hastalarda seçim kriterleri heterojen olduğundan varılan sonuçlar da heterojendir. Kaushik et al kesitsel çalışmalarında karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu prevalansını %59.04 olarak tespit etmiştir. [67]. Wu et al'in çalışmasında ise havuzlanmış insidans %27.2 olarak saptamıştır. [68] Çalışmamızda ise başvuruda karaciğer

testlerinden en az birindeki anormallik sıklığını %48.5 olarak tespit ettik. Karaciğer testlerindeki anormallikler sırasıyla AST yüksekliği %33, ALT %2, ALP % 3.7, GGT % 46.2 saptadık. Cholankeril et al de 116 hastalık retrospektif çalışmalarında anormal karaciğer fonksiyon bozukluğu sıklığını %40 olarak saptanmışlardır. [69] Schattenberg et al un 44 hastanın olgu serisinde de hastaneye başvuru sırasında yapılan testlerde COVID-19’lu hastalarda %70’inde AST yüksekliği, %15’inde ALT yüksekliği tespit etmişlerdir. [70]. Hospitalize 10 890 hastalık 47 makaleyi içeren derlemelerinde Sultan et al ise havuzlanmış AST %15, ALT’ yüksekliğini %15 olarak tespit etmişlerdir. [71] Huang et al 675 hastanede yatan hasta aldıkları çalışmalarında hospitalizasyon sırasında %37.5’inde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptamışlardır ve buna göre artmış karaciğer hasarının mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. [72] Yapılan bir meta-analizde daha önceden var olan karaciğer hasarının yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. [73] .Bizim çalışma grubumuzdaki farklılık başvuru sırasında bilinen karaciğer enzim yüksekliği yapabilecek bir faktörün bulunmamasıydı. Buna göre hastaneye başvuru sırasında yaşayanlar ve hastanede ölenler arasında AST ve GGT yüksekliğinin univaryet analizde anlamlı düzeyde farklı olduğunu tespit ettik. Fakat mortalite prediksyonunda heriki enzimde de anlamlılık saptamadık (Tablo 5). Bununla birlikte yaşayanlar ve hastanede ölenler arasında ALT’den ziyade AST yüksekliğini anlamlı olarak saptadık. ALT normal sınırları içinde oransal olarak (ölen/yaşayan) yükselmişti.

AST yüksekliğinin kaynağını hepatosellüler mi yoksa miyosit kaynaklı mı olacağı konusunda ve neden ALT yüksekliği olmadığı konusunda yaptığımız değerlendirmede univaryet karşılaştırmaların yanında korelasyon tablolarını da göz önüne aldığımızda hastanede ölenlerde AST ve GGT yüksekliği olması, ayrıca yaşayan ve hastanede ölenlerde AST’nin ALT ile de güçlü bağıntı göstermesi nedeniyle AST’nin hepatositlerden kaynaklandığını düşünüyoruz. Kreatin kinaz da AST ile zayıf bağıntı göstermektedir fakat

yukarıda sayılan nedenlerden dolayı COVID-19’da AST’nin ön planda hepatosellüler olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte ASTnin ve GGT’nin mortalite prediksyonunda bir rolünün bulunmadığını saptadık. Buna karşın Lei et al de AST yüksekliğinin hospitalize hastalarda yüksek mortaliteye neden olduğunu belirtmiştir. [74] Bernal –Monterde et al, de artmış AST ve GGT’nin mortalitede etkili olmadığını belirtmişlerdir. [75] Bizim çalışmamızda da AST ve GGT mortalite konusunda belirleyicilik göstermedi (Tablo 5). Başka bir retrospektif çalışmada da AST ve direkt bilirubin bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. [76]Ayrıca GGT ve total bilirubin de şiddetli hastalık durumunda belirgin olarak arttığını ifade eden çalışmalar vardır. [76-79]Fakat bu çalışmalar içerdikleri hastaların bilinen karaciğer patolojileri açısından heterojendirler.

Xu et al, tarafından yapılan bir olgu sunumunda COVID-19 ilişkili pnömoni nedeniyle ölen bir hastada yapılan karaciğer biyopsisinde hepatositler içinde mikroveziküler steatoz varlığı bildirilmiştir. [80] Bu histopatolojik bulgu bizim COVID-19 hastalarında hastanede ölenlerde anlamlı olarak saptadığımız AST ve GGT yüksekliği bulgumuzu açık olarak desteklemektedir. Mikroveziküler yağlanma basit yağlanmada görülen makroveziküler yağlanmanın aksine Reye sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğer gibi kötü prognozlu bazı hastalıklarda görülebilmektedir ve belki de daha fazla hastanın karaciğer biyopsi verilerini değerlendirecek çalışmalarla COVID-19 enfeksiyonu da ileride bu guruba dahil edilebilecektir.

Çalışmamızda ALP yaşayanlar gurubunda diğer parametrelerle belirgin ilişki göstermedi fakat ölenlerde d-dimer ve trombosit sayısı ile orta derecede ters bağıntı saptadık. Bir meta-analizde de çalışmamızı destekler şekilde ALP’in mortalitede belirleyici bir biyomarker olmadığı gösterilmiştir. [81]

Bunun dışında karaciğer hasarında tedaviye başlandıktan sonra lopinavir, ritonavir, remdesivir, hidroksiklorokin ve azitromisine bağlı oluşan karaciğer hasarı da

antiretroviraller ile [82] ya da yüksek dozda asetaminofen içeren antipretiklerle oluşabilmektedir fakat bu durum çalışmamızın kapsamı dışındadır. McGrowder et al. [83] derlemelerinde COVID-19'lu hastaların hastaneye başvuru da özellikle AST ve ALT de yükseklik saptanması durumunda hastaların dikkatli takiplerini önermektedir. Bunun nedeni COVID-19'un doğrudan karaciğer hasarı vermesinden ziyade zeminde karaciğer hastalığı bulunanlarda kullanılacak antiviral, ateş düşürücü ve diğer tedavi yöntemlerinin karaciğeri etkilemesidir.

Çalışmamızın limitasyonları arasında tek merkezli olması ve ikili karşılaştırmalarda hastanede ölenlerin gurubunun sayıca az olması sayılabilir fakat karaciğer enzim anormalliklerinin dar bir dağılım alanının olması daha fazla hastanın çalışmaya alınmasının daha farklı sonuçlar getirmeyeceğini düşündürmektedir. Son olarak da çalışmamızın retrospektif tasarımı uyarınca çalışmaya aldığımız hastaların hastalık öyküleri ve laboratuvar sonuçları doğrudan elektronik veri bankasından aldık. Buna bağlı olarak değerlendirdiğimiz testler hastaların geliş anında yapılmış olduğundan bazı testler hastaların tamamında yapılmış değildi.

SONUÇ

COVID-19 pnömonisinde hastaneye başvuru sonrasında ölenlerde karaciğer enzimlerinden AST ve GGT'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu durum COVID-19'a bağlı gelişebilen hepatosteatozun bir sonucu olabilir. COVID-19'a bağlı hepatosteatoz gelişiminin patoloji temelli çalışmalarla aydınlatılması gerektiğini düşünüyoruz.



KAYNAKÇA

1. Wu J, Song s, Cao HC, Li LC. Liver diseases in COVID-19. Etiology, treatment and prognosis World J Gastroenterol. 2020 May 21; 26(19): 2286–2293.
3. Ridruejoa E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. Annals of Hepatology 19 (2020) 353-358.
2. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. Li Q, Guan X, Wu P, et al. N Engl J Med. 2020;382:1199–1207.
3. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. J Clin Transl Hepatol. 2020;8:13-17
4. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2020;159:81-95.
5. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. Liver Int. 2020;40:2095-2103.
6. Pirola CJ, Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. Liver Int. 2020;40:2038-2040.
7. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. International Journal of Infectious Diseases. 2020.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;
9. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020;
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı,” T.C. Sağlık Bakanl. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, vol. 19, pp. 1–32, 2020.

11. C. Lai, C. Wang, Y. Wang, S. Hsueh, and W. Ko, “Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status,” no. January, 2020.
12. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;
13. T. Singhal, “Review on COVID-19 disease so far,” *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, no. April, pp. 281–286, 2020.
14. Q. Li et al., “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001316.
15. Cai S., Sun W., Li M., Dong L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clin. Rheumatol*. 2020;39(9):2797–2802.
16. Kutlu Ö., Metin A. Relative changes in the pattern of diseases presenting in dermatology outpatient clinic in the era of the COVID-19 pandemic. *Dermatol. Ther*. 2020;33(6) doi: 10.1111/dth.14096.
17. Elbeddini A., To A., Tayefehchamani Y., Wen C. Potential impact and challenges associated with Parkinson’s disease patient care amidst the COVID-19 global pandemic. *J. Clin. Mov. Disord*. 2020;7:7. doi: 10.1186/s40734-020-00089-4.
18. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther*. 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
19. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2020;31(5):1003–1008. doi: 10.1111/jce.14479.
20. Salehi S., Reddy S., Gholamrezanezhad A. Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): what we know and what to expect. *J. Thorac Imaging*. 2020;
21. W87–W89. doi: 10.1097/RTI.0000000000000534.

22. X. He et al., “Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 672–675, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
23. L. Fontana, A. H. Villamagna, M. K. Sikka, and J. C. McGregor, “Understanding Viral Shedding of SARS-CoV-2: Review of Current Literature,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, pp. 1–35, 2020, doi: 10.1017/ice.2020.1273
24. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020;
25. Cai S., Sun W., Li M., Dong L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clin. Rheumatol*. 2020;39(9):2797–2802.
26. Kutlu Ö., Metin A. Relative changes in the pattern of diseases presenting in dermatology outpatient clinic in the era of the COVID-19 pandemic. *Dermatol. Ther*. 2020;33(6) doi: 10.1111/dth.14096.
27. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2,” *Nat. Microbiol.*, vol. 5, no. 4, pp. 536–544, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
28. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24:91.
29. N. Zhu et al., “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
30. R. Lu et al., “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding,” *Lancet* (London, England), vol. 395, no. 10224, pp. 565–574, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
31. S. Perlman, “Another Decade, Another Coronavirus,” *The New England journal of medicine*, vol. 382, no. 8, pp. 760–762, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMe2001126.
32. Tyrrel, D. A. J., J. D. Almedia, D. M. Berry, C. H. Cunningham, D. Hamre, M. S. Hofstad, L. Malluci, and K. McIntosh. 1968. Coronavirus. *Nature* 220:650

33. Reproduced with permission from: Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Fields Virology, 6th edition, Knipe DM, Howley PM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013. Copyright © 2013 Lippincott Williams & Wilkins.
34. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* 2017; 3:vex012.
35. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:465.
36. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:7988.
37. A. Wu et al., “Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China,” *Cell Host Microbe*, vol. 27, no. 3, pp. 325–328, 2020, doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
38. O. Amit Kumar Mandal , Paulami Dam , Octavio L. Franco , Hanen Sellami , Sukhendu 44 Mandal , Gulden Can Sezgin , Kinkar Biswas , Partha Sarathi Nandi, “Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19- 19 Virus Graphical,” *Ann Oncol*, no. January, pp. 19–21, 2020
39. P. Zhou et al., “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin,” *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;
41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;
42. T. Yamagishi et al., “Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship,” *J. Infect. Dis.*, Jul. 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa437.
43. H. F. Rabenau, J. Cinatl, B. Morgenstern, G. Bauer, W. Preiser, and H. W. Doerr, “Stability and inactivation of SARS coronavirus.,” *Med*.

- Microbiol. Immunol., vol. 194, no. 1–2, pp. 1–6, Jan. 2005, doi: 10.1007/s00430-004-0219-0.
44. A. Patel and D. B. Jernigan, “Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019–February 4, 2020.,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 5, pp. 140–146, Feb. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.
 45. Oran DP, Topol EJ *Ann Intern Med.* 2021;
 46. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY *Lancet.* 2020;395(10223):514. Epub 2020 Jan 24.
 47. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Wu Z, McGoogan JM *JAMA.* 2020;323(13):1239.
 48. Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052.
 49. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708. Epub 2020 Feb 28.
 50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B *Lancet.* 2020;395(10223):497. Epub 2020 Jan 24.
 51. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L *Lancet.* 2020;395(10223):507. Epub 2020 Jan 30.
 52. Deng, G., Yin, M., Chen, X. & Zeng, F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit. Care* 24, 179 (2020).

53. Docherty, A. B. et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. Preprint at medRxiv 2020.04.23. 20076042
54. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1061–1069.
55. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. Bismuth H *World J Surg*. 1982 Jan; 6(1):3-9.
56. Gerber MA, Thung SN. Histology of the liver. *Am J Surg Pathol*. 1987 Sep;11(9):709-22. doi: 10.1097/00000478-198709000-00007. PMID: 3631384.
57. *Curr Biol*. 2017 Nov 6; 27(21): R1147–R1151.
58. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020:2020.02.03.931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
59. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*. 2020;11(10):771–775. doi: 10.1007/s13238-020-00718-6.
60. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 5:420–422.
61. Yang L, Wang W, Wang X, Zhao J, Xiao L, Gui W, et al. Creg in hepatocytes ameliorates liver ischemia/reperfusion injury in a TAK1-dependent manner in mice. *Hepatology*. 2019; 69:294–313.
62. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18.
63. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. Ruhl CE, Everhart JE *Hepatology*. 2012;55(2):447.
64. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. *Science*. 2020;367:1444–1448.
65. ..(Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology* (2020) 30:4381–4389.)
66. (Cai, Q.; Huang, D.; Yu, H.; Zhu, Z.; Xia, Z.; Su, Y.; Li, Z.; Zhou, G.; Gou, J.;

- Qu, J.; Sun, Y.; Liu, Y.; He, Q.; Chen, J.; Liu, L.; Xu, L. COVID-19: Abnormal Liver function tests. *Journal of Hepatology* 2020, 73(3), 566-574.
doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006)
- 67 (Kaushik A1, Wani SN2, Baba MA2, Agarwal AK3. Prevalence of Abnormal Liver Function Tests in COVID-19 Patients at a Tertiary Care Centre. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 01 Aug 2020, 68(8):73-75)
68. (Wu, Y.; Li, H.; Guo, X.; Yoshida, E.M.; Mendez-Sanchez, N.; Levi Sandri, G.B.; Teschke, R.; Romeiro, F.G.; Shukla, A.; Qi, X. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis. *Hepatol Int.* 2020, 14, 621-637.)
69. (Cholankeril, G.; Podboy, A.; Aivaliotis, V.I.; Tarlow, B.; Pham, E.A.; Spencer, S.; Kim, D.; Hsing, A.; Ahmed, A. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California. *Gastroenterology* 2020, doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.008.)
70. (Schattenberg, J.M.; Labenz, C.; Wörns, M.A.; Menge, P.; Weinmann, A.; Galle, P.R.; Sprinzl, M.F. Patterns of liver injury in COVID-19 - a German case series. *United European Gastroenterol. J.* 2020, 8, 814-819).
71. (Sultan, S.; Altayar, O.; Siddique, S.M.; Davitkov, P.; Feuerstein, J.D.; Lim, J.K.; Falck-Ytter, Y.; El-Serag, H.B.; AGA Institute. AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020, doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001.)
72. (Huang, H.; Chen, S.; Li, H.; Zhou, X.L.; Dai, Y.; Wu, J.; Zhang, J.; Shao, L.; Yan, R.; Wang, M.; Wang, J.; Tu, Y.; Ge, M. The association between markers of liver injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Wuhan. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020, 52, 1051-1059.)
73. (Vancsa, S.; Hegyi, P.J.; Zádori, N.; Szakó, L.; Vörhendi, N.; Ocskay, K.; Földi,

- M.; Dembrovsky, F.; Dömötör, Z.R.; Jánosi, K.; Rakonczay, Z. Jr. et al. Pre-existing liver diseases and on-admission liver-related laboratory tests in COVID-19: A prognostic accuracy meta-analysis with systematic review. *Frontiers in Medicine* 2020, 7, 572115.)
74. (Lei, F.; Liu, Y.M.; Zhou, F.; Qin, J.J.; Zhang, P.; Zhu, L.; Zhang, X.J.; Cai, J.; Lin, L.; Ouyang, S.; Wang, X.; Yang, C.; Cheng, X.; Liu, W.; Li, H.; Xie, J.; Wu, B.; Luo, H. et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020, 72, 389-398. doi: 10.1002/hep.31301).
75. (Bernal-Monterde, V.; Casas-Deza, D.; Letona-Giménez, L.; de la Llama-Celis N.; Calmarza, P.; Sierra-Gabarda, O.; Betoré-Glaria, E.; Martínez-de Lagos, M.; Martínez-Barredo, L.; Espinosa-Pérez, M.M.; Arbones-Mainar, J. SARS-CoV-2 infection induces a dual response in liver function tests: Association with mortality during hospitalization. *Biomedicine* 2020, 8, 328. doi: 10.3390/biomedicine8090328.)
76. (Ding, Z.Y.; Li, G.X.; Chen, L.; Shu, C.; Song, J.; Wang, W.; Wang, Y.W.; Chen, Q.; Jin, G.N.; Liu, T.T.; Liang, J.N.; Zhu, P.; Zhu, W.; Li, Y.; Zhang, B.H.; Feng, H. et al.; Multidisciplinary Team for Treating COVID-19 (TTTC). Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 2020, 74, 1295-302. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.012.).
77. (Lin, L., Zhong, C., Rao, S., Lin, H., Huang, R., Chen, F. Clinical characteristics of 78 cases of patients infected with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Exp. Ther. Med.* 2021, 21, 7. doi: 10.3892/etm.2020.9439)
78. (Wang, M.; Yan, W.; Qi, W.; Wu, D.; Zhu, L.; Li, W.; Wang, X.; Ma, K.; Ni, M.; Xu, D.; Wang, H. et al. Clinical characteristics and risk factors of liver injury in COVID-19: a retrospective cohort study from Wuhan, China. *Hepatol. Int.* 2020, 14, 723-732. doi:10.1007/s12072-020-10075-5.)
79. (Zhang, C.; Shi, L.; Wang, F.S. Liver injury in COVID-19: management and

- challenges. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 5, 428-430.)
80. (Bernal-Monterde, V.; Casas-Deza, D.; Letona-Giménez, L.; de la Llama-Celis N.; Calmarza, P.; Sierra-Gabarda, O.; Betoré-Glaria, E.; Martínez-de Lagos, M.; Martínez-Barredo, L.; Espinosa-Pérez, M.M.; Arbones-Mainar, J. SARS-CoV-2 infection induces a dual response in liver function tests: Association with mortality during hospitalization. *Biomedicines* 2020, 8, 328. doi: 10.3390/biomedicines8090328).
81. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8:420-22.
82. (Vancsa, S.; Hegyi, P.J.; Zádori, N.; Szakó, L.; Vörhendi, N.; Ocskay, K.; Földi, M.; Dembrovsky, F.; Dömötör, Z.R.; Jánosi, K.; Rakonczay, Z. Jr. et al. Pre-existing liver diseases and on-admission liver-related laboratory tests in COVID-19: A prognostic accuracy meta-analysis with systematic review. *Frontiers in Medicine* 2020, 7, 572115. doi.org/10.3389/fmed.2020.572115)
83. (Lan, N.T.; Thu, N.T.; Barrail-Tran, A.; Duc, N.H.; Lan, N.N.; Laureillard, D.; Lien, T.T.; Borand, L.; Quillet, C.; Connolly, C.; Lagarde, D. et al. Randomized pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. *PLoS One* 2014, 9, e84866.)
84. (Donovan A McGrowder 1, Fabian Miller 2 3, Melisa Anderson Cross 4, Lennox Anderson-Jackson 1, Sophia Bryan 5, Lowell Dilworth 1. Abnormal Liver Biochemistry Tests and Acute Liver Injury in COVID-19 Patients: Current Evidence and Potential Pathogenesis Diseases. 2021 Jul 1;9(3):50).