

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 TANISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA VAROLAN
KARACİĞER YAĞLANMASININ HASTALARIN GELİŞLERİNDEKİ
KARACİĞER TESTLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gunduz ABİSHOV

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 TANISI İLE BAŞVURAN HASTALARDA VAROLAN
KARACİĞER YAĞLANMASININ HASTALARIN GELİŞLERİNDEKİ
KARACİĞER TESTLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gunduz ABİSHOV

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Taylan KAV

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Çalışma sürecinin başından sonuna kadar bilgi ve tecrübesi ile çok büyük destek veren Prof. Dr.Taylan Kav’a teşekkür ederim.

Hastaların Toraks BT’lerinin değerlendirilmesini yapan Radyoloji ABD öğretim üyesi Prof.Dr. Muşturay Karçalatıncaba’ya teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen, sürekli motive eden sevgili anneme, babama, eşime, kızıma ve oğluma teşekkür ederim.



ÖZET

Gunduz Abishov. COVID-19 Tanılı Hastalarda Varolan Karaciğer Yağlanması Başvuru Sırasındaki Karaciğer Testlerine Etkisinin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları. Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020

Giriş ve Amaç: 2019 Aralık ayı sonunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından Vuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının olduğu rapor edilmiştir. Ocak 2020 tarihinde bu pnömoni vakalarının etkeni yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak isimlendirilmiştir. 2019- nCoV'un neden olduğu hastalık COVID-19 olarak tanımlanmıştır. Bu yeni virüs ile SARS CoV arasında yakın benzerlik olduğu bulunmuş ve bu benzerlikten dolayı 2019- nCoV ismi değiştirilerek SARS-CoV-2 ismi verilmiştir. COVID-19'un sistemik etkilerine dair farklı görüşler vardır; bazı raporlarda COVID-19'lu hastaların yarısından fazlasında, değişen seviyelerde karaciğer hastalığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda anormal karaciğer test sonuçlarına sahip hastalarda şiddetli hastalığa progresyon riskinin yüksek olduğu öne sürülmüştür. Ancak altta yatan karaciğer hastalığı varlığı ile hastaların gelişindeki prezentasyonları hakkında kesin bir bilgi yoktur. Toplumda sık görülen Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) bu hastaların gelişlerindeki karaciğer testlerini ne oranda değiştirdiği konusunda belirli bir bilgi olmadığını gördük. Muhtemelen COVID 19 ile yatırılan hastaların bir kısmında NAYKH da bulunmakta, belki de hastalığın prezentasyonu ve seyrini etkilemektedir. Biz çalışmamızda varolan karaciğer yağlanmasının hastaların geliş anındaki karaciğer testlerine etkisini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma 11 Mart 2020- 15 Haziran 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi pandemi kliniklerinde yatan ve ya COVID-19 polikliniğinde takip edilen hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Başvuru sırasında karaciğer testi veya torakal tomografisi olmayanlar, hepatit B ve alkolik siroz tanısı olan hastalar dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan RT-PCR sonucu ve ya ELISA ya da hızlı antikör testleri gibi serolojik testlerinin sonucu pozitif olanlar, RT-PCR sonucu negatif ve BT sonucu COVID-19 için tipik ve ya COVID-19 ekarte edilemez şeklinde raporlananlara COVID-19 tanısı kondu. RT-PCR sonucu negatif ve BT sonucu COVID-19 ile uyumsuz ve ya pnömoni bulgusu yok şeklinde raporlanan hastalarda COVID-19 tanısı dışlandı ve kontrol grupuna dahil edildi. Hastaların toraks tomografisindeki en alt segmentlerde karaciğer ve dalak dokusu karaciğer yağlanması açısından değerlendirildi. COVID-19 tanılı hastaların BT sonuçlarına göre karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastaların başvuru sırasındaki karaciğer testleri karşılaştırıldı. COVID-19 tanılı ve karaciğer yağlanması olan hastaların başvuru sırasındaki

karaciğer testlerinin COVID-19' dan bağımsız olarak yüksek olacağı varsayıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 23 programı kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmada toplam 517 hastanın verisi değerlendirildi. Başvuru sırasında karaciğer testi ve ya torakal tomografisi olmaması nedeniyle 84 hasta, hepatit B tanılı 8 hasta ve alkolik sirozlu 1 hastanın dışlanması ile COVID-19 tanısı şüphesi ile poliklinik başvurusu olan ve servis ve ya yoğun bakıma interne edilen toplam 424 hasta dahil edilmiştir. Araştırmada yer alan hastaların %53,1'i erkek, %46,9'u kadındı. Ayrıca hastaların yaş ortalaması $45,61 \pm 16,82$ (Min.: 18 – max.: 96)dir. Hastaların 196'sının takipte kronik hastalığı vardı. Bu hastaların 70 hastanın (35.71 %) HT, 53 hastanın(%27.04) tip2 DM ve 14 hastanın (%7.14) Hiperlipidemi tanısı vardı . 176 hasta başvuru sırasında kronik hastalıkları için düzenli ilaç kullanmaktaydı. USG ve BT ile daha önceden karaciğer yağlanması tanısı alan 16 hasta vardı. Hastaların 321'ine (% 75.7) COVID-19 tanısı kondu. 400 hastanın VKİ verisi mevcutdu. Hastaların %51.1'i fazla kilolu (%34.8) ve obezdi (%16.3). Hastaların % 27.1'ne BT görüntülemesine dayanarak karaciğer yağlanması tanısı kondu. K/D oranı 0.8 altında olan hastalar ağır steatoz olarak kabul edildi ve ağır steatoz hastaların %10.6'sında mevcutdu. Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer test değerlerinin ortancası : ALT 19.0, AST 24.0 , ALP 75.0, GGT 24.0, bilirubin total 0.51, indirekt bilirubin 0.40, direkt bilirubin 0.11. COVID-19 tanılı ve karaciğer yağlanması olmayan hastalarda karaciğer testlerinin ortancası: ALT 18.0 , AST 23.0, ALP 73.0, GGT 19.0, total bilirubin 0.48, indirekt bilirubin 0.37, direkt bilirubin 0.11. COVID-19 tanılı ve karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer testlerinin ortancası : ALT 29.0 ,AST 29.0 ,ALP 78.0,GGT 38.0 ,total bilirubin 0.60, indirekt bilirubin 0.45 ,direkt bilirubin 0.13. COVID-19 tanılı ve steatozu olan hastalarda ALT, AST, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ($P<0.05$). Biz hipotezimizi doğruladık. COVID-19 tanılı hastalarda NAYKH'nın başvuru sırasındaki karaciğer testlerini etkilediğini gösterdik.

Şu ana kadar NCov-19' un karaciğeri yoğun bir şekilde etkilediği gösterilememiştir.

Hastaların gelişinde COVID-19 şiddeti karaciğer prezentasyonunu etkilemekte ve seyir sırasında ise verilen antivirallere bağlı olarak değerler bozulmaktaydı. Toplumda sık görülen NAYKH üzerine etkisi tam olarak bilinmemekteydi. Literatüre benzer şekilde karaciğer yağlanması olan hastalarda geliş sırasında karaciğer testlerinin yüksek çıktığını gösterdik. Belki de bu çalışmanın önemli yönlerinden birisi ise BT segmentlerinin değerlendirilerek yağlanmanın objektif olarak değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır. Ayrıca hastane yatışı sırasında yapılan detaylı değerlendirme sayesinde Türk toplumunda kilo dağılımı hakkında içimizi birazda olsa rahatlatan bilgilere sahip olduk. Bu seçilmemiş COVID -19 hasta

grubunun ÷lkemizdeki Karaciğer yağlanması prevalansını tam olarak yansıttığını düşün÷yoruz. Farklı merkezlerle verilerin birleştirilmesi NAYKH konusunda daha daha değerli bilgiler verecektir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, NAYKH, Karaciğer testleri



ABSTRACT

Abishov Gunduz. Investigation of the Effect of Existing Fatty Liver in Patients with COVID-19 on Liver Tests During Admission. Hacettepe University School of Medicine. Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2020

Introduction: At the end of December 2019, the World Health Organization (WHO) China Country Office reported cases of pneumonia of unknown cause in the city of Wuhan. In January 2020, the causative agent of these pneumonia cases was named as a new coronavirus (2019-nCoV). The disease caused by 2019- nCoV has been defined as COVID-19. It was found that there is a close similarity between this new virus and SARS CoV, and due to this similarity, the name 2019-nCoV was changed to SARS-CoV-2. There are different views on the systemic effects of COVID-19; In some reports, varying levels of liver disease have been reported in more than half of patients with COVID-19. Studies have suggested that patients with abnormal liver test results have a high risk of progression to severe disease . However, there is no definite information about the presence of underlying liver disease and the presentations of the patients. We have seen that there is no specific information on how much nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is common in the community, changes the liver tests at their arrival. Probably, some of the patients hospitalized with COVID 19 also have NAFLD, and it may affect the presentation and course of the disease. In our study, we investigated the effect of existing fatty liver on liver tests at the time of admission.

Patients and Methods: This study was conducted retrospectively in patients hospitalized in Hacettepe University Hospital pandemic clinics or followed up in COVID-19 outpatient clinics between March 11, 2020 and June 15, 2020. Patients who did not have a liver test or thoracic tomography at the time of admission, patients with a diagnosis of hepatitis B and alcoholic cirrhosis were excluded. Among the patients included in the study, those who had positive results of RT-PCR and serological tests such as ELISA or rapid antibody tests, those whose RT-PCR result was negative and whose CT result was typical for COVID-19 or COVID-19 could not be ruled out, were diagnosed with COVID-19. COVID-19 diagnosis was excluded and included in the control group in patients whose RT-PCR results were negative and CT results were reported to be incompatible with COVID-19 or as no sign of pneumonia. Liver and spleen tissues in the lowest segments of the patients on thoracic tomography were evaluated in terms of fatty liver. Liver tests of the patients with and without fatty liver diagnosed with COVID-19 were compared. It was assumed that liver tests of

patients with COVID-19 diagnosis and fatty liver at the time of admission would be high regardless of COVID-19. SPSS 23 program was used for statistical analysis.

Results: Data of a total of 517 patients were evaluated in the study. 84 patients without liver test or thoracic tomography at admission, 8 patients a diagnosis of hepatitis B and 1 patient with alcoholic cirrhosis were excluded. A total of 424 patients who applied to an outpatient clinic with suspicion of COVID-19 diagnosis and were interned to the service or intensive care unit were included in the study. 53.1% of the patients in the study were men and 46.9% were women. In addition, the average age of the patients is 45.61 ± 16.82 (Min.: 18 - max.: 96). 196 of the patients had chronic disease at follow-up. Of these patients, 70 patients (35.71%) had HT, 53 patients (27.04%) type 2 DM, and 14 patients (7.14%) had hyperlipidemia. 176 patients were using regular medication for their chronic diseases at the time of admission. There were 16 patients who were previously diagnosed with fatty liver by USG and CT. A diagnosis of COVID-19 was made in 321 (75.7%) of the patients. BMI data of 400 patients were available. 51.1% of the patients were overweight (34.8%) and obese (16.3%). Based on CT imaging, 27.1% of the patients were diagnosed with fatty liver. Patients with a L / S ratio of less than 0.8 were considered as severe steatosis and severe steatosis was present in 10.6% of the patients. The median of liver test values of the patients included in the study: ALT 19.0, AST 24.0, ALP 75.0, GGT 24.0, bilirubin total 0.51, indirect bilirubin 0.40, direct bilirubin 0.11. The median of liver tests in patients with COVID-19 and without fatty liver: ALT 18.0, AST 23.0, ALP 73.0, GGT 19.0, total bilirubin 0.48, indirect bilirubin 0.37, direct bilirubin 0.11. Median of liver tests in patients with COVID-19 diagnosis and fatty liver: ALT 29.0, AST 29.0, ALP 78.0, GGT 38.0, total bilirubin 0.60, indirect bilirubin 0.45, direct bilirubin 0.13. We found that ALT, AST, GGT, total bilirubin, direct bilirubin values were statistically significantly higher in patients with COVID-19 diagnosis and steatosis ($P < 0.05$). We validated our hypothesis and showed that NAFLD affects liver tests during admission in patients with a diagnosis of COVID-19.

Until now, NCov-19 has not been shown to affect the liver intensively. The severity of COVID-19 affected the liver presentation on arrival and the values deteriorated due to the antivirals administered during the course. Its effect on NAFLD, which is common in the society, was not known exactly. Similar to the literature, we showed that patients with fatty liver had high liver tests on arrival. Perhaps one of the important aspects of this study is that it is the first study in which CT segments are evaluated and lubrication is evaluated objectively. In addition, thanks to the detailed evaluation made during the hospitalization, we have learned

information about weight distribution in Turkish society that relieved us a little. We think that this unselected COVID-19 patient group fully reflects the prevalence of fatty liver in our country. Combining data with different centers will provide more valuable information on NAFLD.

Keywords: NAFLD, COVID-19, Liver tests



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.i
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALARI DİZİNİ	XIIii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. COVID-19 Tanımı	3
2.1.2. Koronavirüsler	3
2.1.3. Yeni Koronavirüs	4
2.1.4. Epidemiyoloji	5
2.1.5. Patogenez ve Patoloji	6
2.1.6. Klinik Özellikler	9
2.1.7. Laboratuvar Bulgular	11
2.1.8. Radyolojik Bulgular	12
2.1.9. Tanı	14
2.1.10. COVID-19 Tedavisi	15
2.1.10.1. Klorokin ve Hidroksiklorokin	15
2.1.10.2. Favipravir	16
2.1.10.3. Remdesivir	18
2.1.10.4. Lopinavir/ritonavir	19
2.1.10.5. Glukokortikoidler	20
2.1.10.6. Tosilizumab	20
2.1.10.7. İntavenöz immunoglobulin	21
2.1.10.8. Konvalesan plazma	21
2.1.11. COVID-19 ve Karaciğer	21
2.2. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	24
2.2.1. NAYKH Tanımı ve Epidemiyolojisi	24
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	24

2.2.2.1. Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diabetes Mellitus	25
2.2.2.2. Etnik Farklılıklar	25
2.2.2.3. Cins ve Yaş	26
2.2.2.4. Diyet,Sigara ve Yaşam Tarzı	27
2.2.2.5. Polikistik Over Sendromu	28
2.2.2.6.Obstüktif Uyku Apnesi Sendromu	28
2.2.2.7 Genetik	29
2.2.3. Patogenez	30
2.2.4. Histopatoloji	31
2.5.3. NAYKH'nın Klinik ve Laboratuvar bulguları	33
2.5.4. NAYKH Görüntüleme Yöntemleri	34
2.5.5. NAYKH Tedavi	37
3. HASTALAR VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR	44
Bookmark not defined.	Error!
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALARI DİZİNİ

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
NAYKH	:Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	:Nonaloklik Steatohepatit
USG	:Ultrasonografi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
COVID-19	:Coronavirus disease 2019
2019- nCoV	:Novel Coronavirus 2019
ACE-2	: Angiotensin-converting enzyme 2
MAS	:Makrofaj Aktivasyon sendromu
sHLH	: Sekonder hemofagositik lenfositosis
GCSF	: Granulocyte colony-stimulating factors
TNF- α	:Tumor Necrosis Factor alfa
İL-6	:İnterlökin 6
ARDS	:Acute Respiratory Distress Syndrome
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
CRP	: C reaktiv protein
NLR	: Neutrophil-Lymphocytes Ratio
LPV/r	: Lopinavir/ritonavir
ECMO	: Extra-corporeal membrane oxygenation
ESİCM	:European Society of Intensive Care Medicine
FDA	:Food and Drug Administration
ALT	: Alanin aminotransferaz

AST	:Aspartat Aminotransferaz
ALP	:Alkalen Fosfataz
GGT	:Gama Glutamil Transferaz
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
INR	:Internationel Normalized Ratio
NAYK	:Nonalkolik Yağlı Karaciğer
T2DM	:Tip 2 Diabetes Mellitus
HDL	:High-density lipoprotein
LDL	:Low-density lipoprotein
PNPLA3	: patatin benzeri fosfolipaz domaini içeren protein 3
GD	:Gestasyonel Diyabet
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
OSAS	:Obstrüktif uyku apnesi sendromu
HTAG	:Hepatik Triasilgliserol
HCC	:Hepatocellular Carcinoma
HU	:Hounsfield unit
K/D oranı	:Karaciğer-dalak oranı
KCFT	:Karaciğer Fonksiyon Testi
ESH	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TURDEP-I	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji alışması –I
TUIK	: Türkiye İstatistik Kurumu
ADNKS	: Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
OECD	: Organisation for Economic Co-operation and Development
İVİG:	İntravenöz İmmunglobulin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı	4
Şekil 2. S proteini ile hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörüne tutunduktan sonra virüsün hücre içine girmesinin şematik gösterimi	8
Şekil 3. NAYKH’da steatoz.Ağırlıklı olarak zon 3’ de dağılmış makroveziküler steatoz görülmektedir	33
Şekil 4. Karaciğer yağlanması olan hastanın kontrastsız BT görüntüsü	37
Şekil 5. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatoz grupları arasında ALT ortancasının karşılaştırılması	50
Şekil 6. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatoz grupları arasında AST ortancasının karşılaştırılması	50
Şekil 7. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre COVID-19 tanılı hastalarda steatoz grupları arasında AST ortancasının karşılaştırılması.	54

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. COVID-19 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	13
Tablo 2. Hidroksiklorokin ve Favipiravir Tedavi Protokolü	17
Tablo 3. Hastaların laboratuvar,karaciğer-dalak dansite ölçümleri, VKİ ölçüm sonuçlarının sıklık ve yüzdesi	46
Tablo 4. Parametrelerin dağılımları	47
Tablo 5. Steatozu olan ve olmayan hastalarda karaciğer testleri ve VKİ karşılaştırılması	48
Tablo 6. Steatoz grupları arasında hastaların karaciğer testleri ve VKİ sonuçlarının karşılaştırılması	49
Tablo 7. Steatozu olan ve olmayan hastaların INR,trombosit, LDL değerlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 8. COVID-19 tanısı konan ve dışlanan hastaların INR,trombosit ve LDL değerlerinin karşılaştırılması.	51
Tablo 9. COVID-19 tanılı ve kontrol grupundaki hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının ortanca değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 10. COVID-19 tanılı hastalarda steatoz olup olmamasına göre karaciğer testleri ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 11. COVID-19 tanılı hastalarda steatoz grupları arasında karaciğer testlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 12. COVID-19 tanılı hastaların klinik seyiri durumları arasında NLO, albumin ve total bilirubin bakımından fark olup olmadığının incelenmesi	54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, çeşitli hayvan türlerinde ve insanlarda hem solunum hem de bağırsak hastalıklarına neden olduğu bilinen bir virüs ailesidir. 2019 Aralık ayı sonunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafında Vuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının olduğu rapor edilmiştir. Ocak 2020 tarihinde bu pnömoni vakalarının etkeni yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak isimlendirilmiştir. 2019- nCoV'un neden olduğu hastalık COVID-19 olarak tanımlanmıştır. Bu yeni virüs ile SARS CoV arasında yakın benzerlik olduğu bulunmuş ve bu benzerlikten dolayı 2019- nCoV yerine SARS-CoV-2 olarak adlandırılması uygun görülmüştür (1).

COVID-19'un sistemik etkilerine dair farklı görüşler vardır; Bazı raporlarda özellikle şiddetli hastalığı olan COVID-19'lu hastalarının %14-53'ünde hepatik disfonksiyon bildirilmiştir (2). Çinde yapılan başka bir çalışmada anormal karaciğer test sonuçlarına sahip hastalarda, şiddetli hastalığa progresyon riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada anormal karaciğer test sonuçları ilaç ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir(3). Ancak altta yatan karaciğer hastalığı varlığı ile hastaların gelişindeki prezentasyonları hakkında kesin bir bilgi yoktur. Toplumda sık görülen Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) bu hastaların gelişlerinde karaciğer testlerini ne oranda değiştiriyor bu konuda belirli bir bilgi olmadığı görülmektedir. Bilindiği üzere NAYKH; karaciğerin sık görülen, kronik bir hastalıdır. NAYKH prevalansı Metabolik sendrom, Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitustaki küresel artışa paralel olarak artmaktadır. Muhtemelen COVID 19 ile yatırılan hastaların bir kısmında NAYKH da bulunmakta, belki de hastalığın prezentasyonu ve seyrini etkilemektedir.

NAYKH histopatolojik olarak; karaciğerde triasilgliserol birikimi ile başlar ve karaciğerin ağırlığının %5'inden fazlasının hepatik yağlı infiltrasyonu veya hepatositlerin %5'inden fazlasında büyük yağ vakoullerinin varlığı olarak tanımlanır. Steatozisten etkilenen bireylerin yaklaşık olarak dörtde birinde karaciğerdeki inflamasyon ilerleyerek Nonalkolik steatoheaptite (NASH) gelişir. NASH, karaciğer hasarı ve hücre ölümü ile fibroze neden olabilir. Progressif karaciğer fibrozisi hastaların bir grubunda Siroza yola açabilir(4). NAYKH tanısında altın standart invaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisidir. Noninvaziv olmaları nedeniyle ultrasonografi (USG), bilgisayarlı Tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) NAYKH tanısında kullanılabilir. BT orta ve şiddetli karaciğer yağlanmasını saptamada başarılı bir yöntemdir(5). Yağlı karaciğer bilgisayarlı tomografide X – ışının karaciğer dokusu tarafından penetrasyonuna bağlı olarak daha

hipodens görünüme ve ya atenuasyon değerinde düşmeye neden olmaktadır . Karaciğerin yağlanma derecesi arttıkça atenuasyon değerinde düşme belirginleşmektedir (6).

Bilindiği üzere COVID – 19 pandemisi sırasında semptomları olan her hastaya kontrastsız Torakal BT çekilmektedir. Toraks BT nin en alt segmentleri genelde karaciğerin bir kısmınıda içermektedir. Bu çalışmadaki amacımız COVID – 19 tanısı ile yatan hastaların toraks tomografisindeki en alt segmentlerde karaciğer dokusunun NAYKH açısından değerlendirilmesi, yağlanma varlığı olan ve olmayan hastaların geliş anındaki karaciğer hastalığı / testleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesidir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

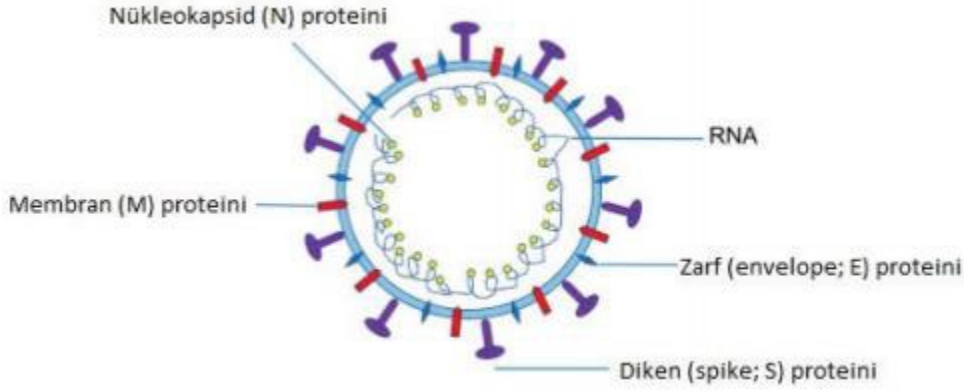
2.1.1 COVID-19 Tanımı

Koronavirüsler, çeşitli hayvanlardan (yarasa, köpek ve s.) insanlara bulaşabilen ve esas olarak gastrointestinal sistem ve solunum yolu hastalıklarına neden olan zoonotik virüslerdir. Bu virüslerin hafif enfeksiyon tablolarına neden olabildikleri gibi , Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi son derece ağır enfeksiyon tablolarına neden olabilecekleride bilinmektedir (1).

2019 yılı sonunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafında Vuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının olduğu rapor edilmiştir. Ocak 2020 tarihinde bu pnömoni vakalarının etkeni yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak isimlendirilmiştir. 2019- nCoV'un neden olduğu hastalık COVID-19 olarak tanımlanmıştır. Bu yeni virüs ile SARS CoV arasında yakın benzerlik olduğu bulunmuş ve bu benzerlikten dolayı 2019- nCoV ismi değiştirilerek SARS-CoV-2 ismi verilmiştir (1).

2.1.2 Koronavirüsler

Koronavirüsler, zarflı RNA virüsleri olup yüzeylerinde çubuksu uzantıları mevcuttur. Bu uzantıları nedeniyle “taçlı virüs” anlamına gelen Coronavirus ismi verimmiştir (Şekil 1) (1).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (“TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu Rehberi”nden alınmıştır) (1).

Koronavirüsler, Nidovirales sınıfına ait olup Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde sınıflandırılmaktadırlar. Orthocoronavirinae alt ailesine ise Alfa, Beta, Gama ve Deltacoronavirus cinsleri aittir (7).

Koronavirüs (CoV) yapısal olarak 4 proteinden oluşur: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini. Çoğu koronavirüs türü tam kapsamlı, infeksiyöz bir virion oluşturmak için bu dört proteine birden ihtiyaç duyarken bazı türlerde farklı yapıda proteinlere de rastlanabilmektedir. S proteini sayesinde koronavirüs insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmakta ve endositoz ve ya membran füzyonu gerçekleşmektedir (8).

Koronavirüsler insanlarda çoğu zaman hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Fakat önceki yıllarda ağır akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) olarak isimlendirilmiş son derece ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu da bilinmektedir (1).

2.1.3 Yeni koronavirüs

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi'nin 2019 sonunda Çin'in Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen atipik pnömoni vakaları bildirildirmiştir (1). Klinisyenler tarafından bu hastaların klinik belirtileri, kan testleri ve göğüs radyografilerine dayanarak pnömonilerin viral olabileceği düşünülmüştür (9). Etken ilk olarak 30 Aralık 2019'da Wuhan Jinyintan Hastanesi'nden üç COVID-19 hastasının bronkoalveolar lavaj sıvısında izole edilmiştir (9). DSÖ 7 Ocak 2020 tarihinde Çin'de yeni bir koronavirüs türü olan 2019-nCoV(novel koronavirüs) ortaya çıktığını açıklamıştır.

Hastalardan alınan bronkoalveoler lavaj örneklerinin sekanslanmasıyla, bu virüsün Yarasa SARS virüs benzeri koronavirüs ile yaklaşık %80 sekans homolojisi olan bir değişken betakoronavirüs olduğu tanımlanmıştır. Virüs daha sonra hücre kültüründe izole edilmiş ve ayrıntılı genetik analiz sonuçlarına göre yarasa SARS-benzeri-CoVZXC21 ile %89'luk, insan SARSCoV ile %82'lik ve Orta Doğu solunum sendromu MERS-CoV ile yaklaşık %51,8 sekans homolojisi gösterdiği raporlanmıştır (10).

Uluslararası Virüslerin Taksonomisi Komitesi tarafından 2019-nCoV SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş, insanlarda hastalığa neden olan yedinci CoV'yi ve 2003'ten bu yana hayvanlardan insanlara geçen ve şiddetli solunum yolu hastalıkları ile ilişkilendirilen üçüncü CoV olarak tanımlanmıştır. DSÖ tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde yeni koronavirüsün sebep olduğu hastalığın ismi Coronavirus disease-19 (COVID-19) olarak kabul edilmiştir (1).

2.1.4 Epidemiyoloji

SARS-CoV-2'nin rezervuarı hala kesin olarak bilinmemektedir ve araştırmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, salgının başlangıcında yapılan epidemiyolojik araştırma, COVID-19 tanısı alan çoğu hastanın çalıştığı ve ya ziyaret ettiği ve daha sonra dezenfeksiyon için kapatılan Wuhan'daki bir canlı hayvan ve deniz ürünleri pazarı ile pandeminin başlangıcı arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir. Yeni koronavirüsün yarasalardan direkt insanlara bulaştığı düşünüldüğü gibi, pangolinin insanlar ile yarasalar arasında ara konak olduğu şeklinde öngörüler de mevcuttur (11). Kaynağın kesin olarak bilinmemesi ile beraber, insandan insana bulaş sayesinde hastalığın kısa zaman içinde çok hızlı yayılım gösterdiği ve insandan insana bulaşın ana bulaş yolu haline geldiği görülmüştür (12).

Çin dışında ilk vaka Ocak 2020’de Tayland’da görülmüştür. Sonraki günlerde COVID-19 vakaları görülen ülkelerin sayısı giderek artmıştır. Türkiye’de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Devam eden süreçte ülkemizde de hasta sayısında hızlı artış izlenmiştir ve T.C Sağlık Bakanlığı tarafından 13 Kasım 2020 tarihli açıklanan verilere göre toplam vaka sayısı 407 939 ’a ulaşmıştır (1).

Hasta kişiden sağlıklı kişiye virüsün ana bulaş yolunun solunum sekresyonları olduğu bilinmektedir. İnfekte olmuş kişi öksürdüğünde, hapşırdığında ve ya konuştuğunda dış ortama salınan solunum sekresyonlarındaki damlacıklar doğrudan yakın mesafedeki bireyler tarafından inhale edilirse ve ya mukoz membranlarına temas ederse bulaş gerçekleşebilmektedir. Aynı zamanda sağlıklı birey kontamine yüzeylere dokunduktan sonra gözlerine, burnuna veya ağzına temas ederse bulaş orataya çıkabilmektedir. Fakat kontamine yüzeylerle temas sonrasında gerçekleşen bulaş ana bulaş yolu olarak kabul edilmemektedir. SARS-CoV-2, dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve sperm dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu örneklerin bulaşmadaki rolü belirsizdir. Günümüze kadar sadece bir olgunun dışkı örneğinde virüs üretilenmiştir ve fekal-oral bulaşmanın hastalığın yayılmasında önemi olmadığı bildirilmiştir (1).

İnfekte bireyin ne kadar süre ile bulaştırıcı olduğu hala kesin olarak bilinmemektedir. Ağır hastalarda bulaştırıcılığın daha uzun sürebildiği şeklinde görüşler de vardır (1). Genel olarak bulaştırıcılığın semptomların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başladığı semptomların düzelmesiyle de bittiği kabul edilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde bulaştırıcılık en yüksektir. SARS-CoV-2’nin yüzeylerde dayanma süresi net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, dayanma süresinin inokulum miktarı, ortamın nemi ve sıcaklığı gibi faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (1).

2.1.5 Patogenez ve Patolojisi

Günümüzde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun patogenezi henüz tam anlamıyla kesinleşmemekle birlikte en çok kabul gören mekanizma ACE-2 reseptörleri üzerinden

gerçekleştiğidir. Tip 2 pnömosit yüzey reseptörü olan ACE-2 reseptörü ile solunum yoluyla alınan virüsün S proteinin temasından sonra, SARS-CoV-2 endositoz veya membran füzyonu mekanizması ile hücrelere girmektedir (13) (Şekil 2). Bu nedenle, S proteini, SARS-CoV-2'nin ilk bulaşmasında ve devam eden enfeksiyonunda merkezi bir rol oynamaktadır(14). ACE-2 enziminin akciğer dokusunda özellikle tip 2 pnömositlerde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu enzim ekstrapulmoner olarak kalp, böbrek, vasküler endotel ve bağırsak epitelinde de mevcuttur. Birçok organ ve dokulardaki ACE ekspresyonu ile COVID-19 tanılı hastalarda görülen çoklu organ yetmezliği tablosunun açıklanabileceği de öne sürülmüştür. İntestinal sistemin epitel hücre membranında ACE-2 enziminin yüksek oranda bulunması hastalığın hayvan pazarındaki besinlerin sindirim yoluyla alınması ile başlamış olabileceğine ilişkin fikirlerin öne sürülmesine neden olmuştur. Fakat SARS-CoV-2'nin fekal-oral yolla bulaşdığı gösterilmemiştir (11).

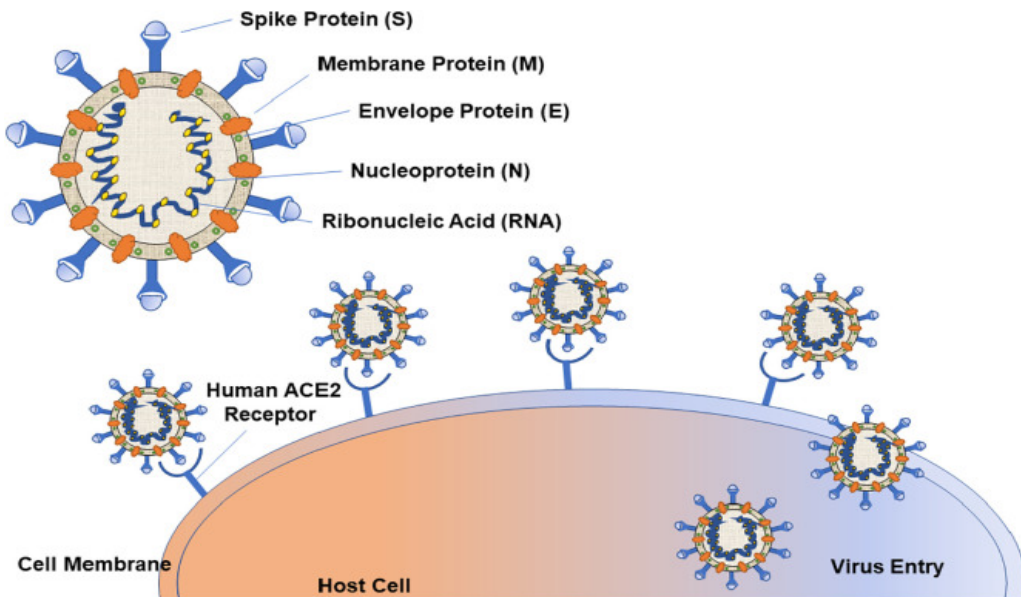
Koronavirüs genomunda S proteinine ek olarak 3 çeşit yapısal protein kodlanmaktadır. Bu proteinlere M proteini, N proteini ve E proteini aittir. Membran (M) proteini, zarfı üç kez geçen, zarfın içinde uzun C-terminali ve zarfın dışında kısa bir N-terminal bırakan yapıya sahiptir. M proteini, viral birleşmede(montajda) önemli bir rol oynamaktadır (15). N proteini, nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomu ile birleşir. Bu protein RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynayabilmekte ve tomurcuklanma yolu ile virüsün çıkışı sırasında M proteini ile etkileşime girebilmektedir (15). E proteinin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir, fakat SARS-CoV'da M ve N proteini ile birlikte virüsün paketlenmesi ve salınması için gereklidir (16).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda klinik tablonun spektrumu oldukça geniştir. Bazı hastalar hastalık sürecinde sadece hafif semptomlar gösterdiği halde bazı hastalarda çoklu organ yetmezliği tablosu gelişebilmektedir. İmmunolojik çalışmalar esasen ağır COVID-19 tanılı hastalar üzerinde yapılmıştır. Şiddetli hastalığı olan hastalarda özellikle periferik T hücrelerde azalma ile beraber lenfopeni gösterilmiştir. Ciddi hastalıkları olan hastalarda, IL - 6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP 1 α ve TNF- α dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin plazma konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir. IL-6'nın plazma seviyesi yükseldikçe hastalığın ağır seyretme olasılığının arttığı da gösterilmiştir (17).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda gelişen doku hasarının immun cevabın düzensizliği ve aşırı proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir

(18). Doku hasarı makrofaj ve granülositlerin aşırı aktivasyonuna ve yüksek miktarda sitokin salınımına neden olabilmektedir. Aşırı miktarda salınan sitokine bağlı olarak doku hasarının arttığı ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) olarak adlandırılmış klinik tablonun geliştiği ileri sürülmüştür (19). Sitokin fırtınası gelişen hastalarda Akut Respiratuar Distres Sendromuna (ARDS) ilerleme riskinin yüksek olduğuna yönelik veriler mevcuttur (20). MAS klinik tablosuna sahip hastaların yaklaşık %50'sinde ağır akciğer hasarı (ARDS) görülebilmektedir. Yüksek serum CRP, laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, serum kreatinin, kreatin kinaz (CK), IL-6 ve D-dimer düzeylerine sahip COVID-19 tanılı hastalarda klinik tablonun ağır olabileceği bildirilmiştir (21).

50 yaşındaki bir erkek hastanın otopsi raporu, Şiddetli COVID-19 hastalığında akciğerin durumu ile ilgili bir çok bilgiyi ortaya çıkardı. Hastanın Akciğer, karaciğer ve kalp dokusundan da biyopsi örnekleri alınmış. Histolojik incelemede ARDS'yi düşündüren pnömositlerin deskuamasyonu, hiyalin membran oluşumu ve interstisyel enflamasyon ve çok sayıda lenfosit infiltrasyonu gibi bulgular görülmüştür. Ek olarak, intra-alveolar boşluklarda çok çekirdekli sinsityal hücreler ve atipik genişlemiş pnömositler dahil olmak üzere viral sitopatik değişiklikler tespit edilmiştir (22). Her hangi intranükleer veya intrasitoplazmik viral inklüzyon tanımlanmamıştır. COVID-19'un patolojik özellikleri, SARS ve MERS koronavirüs enfeksiyonunda görülenlere büyük ölçüde benzerdir (23). Ek olarak, bu hastanın karaciğer biyopsi örneklerinde orta derecede mikroveziküler steatoz ve hafif lobüller ve portal aktivite görülmüştür (22). Kalp dokusunda birkaç interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyon dışında önemli histolojik değişiklik gözlenmemiştir (22).



Şekil 2. S proteini ile konakçı hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörüne tutunduktan sonra virüsün hücre içine girmesinin şematik gösterimi (“Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies”’dan alınmıştır) (8).

2.1.6 Klinik Özellikler

COVID-19’da çoğu hastada semptomlar temastan 4 – 5 gün sonra ortaya çıksa da inkübasyon periyodunun 14 güne kadar uzayabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle temaslı kişilerde karantina süresinin 14 güne kadar uzatılması hastalığın kontrolü açısından önem taşımaktadır . Daha önce yapılan bir meta analizde inkubasyon süresinin ortalama 5.84 gün olduğu bildirilmiştir (1).

Hastalığın kliniğine bakıldığında asemptomatik vakaların yanısıra, mekanik ventilasyon gerektiren respiratuar yetmezlikten, sepsis, septik sok, multiorgan yetmezliğine kadar gidebilen spektrumda tablolar görülebilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi’nde ise hastalık şiddeti, komplike olmamış hastalık, pnömoni ve ağır pnömoni şeklinde sınıflandırılmıştır (1).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan asemptomatik kişilerden bulaş bildirilmiştir. Asemptomatik vakaların bir kısmında enfeksiyonun ilerlemesi ile semptomlar gelişmiştir ve bu vakalar presemptomatik olarak tanımlanmıştır. Buna karşın klinik izlem süresince asemptomatik olarak kalan olgular da vardır (1). Asemptomatik olgulardan bulaşma riskinin semptomatik olgulara kıyasla daha az olduğu düşünülmektedir . Asemptomatik olguların sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak azımsanmayacak ölçüde olduğu söylenebilir (24). Çeşitli klinik ve tarama çalışmalarında asemptomatik olgu oranları geniş serilerde yaklaşık %5 civarında rapor edilirken, belirli gruplarda %50’lere kadar çıkabileceği düşünülmektedir (25).

Semptomatik olgularda hastalığın başlangıcındaki klinik bulguları diğer viral enfeksiyonlardan ayırt etmek pek mümkün değildir. En sık görülen semptomlar ateş ve öksürüktür. Ateş hastaların %80’inden fazlasında, öksürük ise %60’ından fazlasında

görülmektedir (25). Bu semptomları hastaların yaklaşık %20 ila 50'sinde bildirilen halsizlik, miyalji ve nefes darlığı izlemektedir. Daha az sıklıkta baş ağrısı, boğaz ağrısı, iştahsızlık, hemoptizi, bulantı, ishal, koku ve tat alma duyusunda bozulma ve konjonktivit geliştiği bildirilmiştir (25). Ağır olgular bilinç bulanıklığıyla gelebilir. Cilt lezyonları diğer viral enfeksiyonların bulgularından farklı olmayıp COVID-19 a özgül bir bulgu bildirilmemiştir (26).

Semptomatik olgularda klinik tablonun ağırlığı değişkendir. Hastalar karşımıza hafif semptomlarla gelebileceği gibi çoklu organ yetmezliği gibi oldukça ağır bir klinik tabloyla da gelebilirler. Çin'den yaklaşık 72 bin olgunun rapor edildiği bir yazıda olguların yaklaşık %80'inde klinik tablonun hafif, %15'inde ciddi, %5'inde de solunum yetmezliği, şok, çoklu organ yetmezliği gibi durumları içeren, mortalite riski oldukça yüksek, ağır bir klinik tablonun olduğu belirtilmiştir (24).

Bazı risk faktörlerinin klinik tablonun ağırlığına ve dolayısıyla hastane yatışı, yoğun bakım takibi ve mortalite hızına etki edebileceği görülmektedir. Bunların başında ileri yaş ve komorbid durumlar gelmektedir (24). Gerek hastalığın ilk ortaya çıktığı ülke olan Çin'den, gerek diğer ülkelerden bildirilen yayınlarda hastalığın yaşlılarda gençlere göre daha ağır seyrettiği, hastaneye yatış ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir (27) . Çin'den bildirilen geniş bir vaka serisinde, izlem kohortunda mortalite oranı %2,3 iken, 70 – 79 yaş arasında %8 ve 80 yaş ve üstünde yaklaşık %15' tir (24). Toplumdaki yaşlı birey oranının yüksek olduğu İtalya'da ise 80 yaşın üstünde ölüm oranı yaklaşık %20 olarak verilmiştir (27). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre fatalite hızı mayıs 2020 tarihi itibarıyla %2,6'dır(1).

COVID-19'un şiddetini etkileyen diğer risk faktörleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, obezite, kanser, immunsupresif durumlar, kronik karaciğer hastalığı ve sigara yer almaktadır (28). Kanserlin COVID-19 üzerindeki etkisini değerlendiren 32 çalışmanın sonuçlarının metaanalizinde, kanserin mortalite ve yoğun bakım gereksinimini olumsuz yönde etkilediği ancak bu etkinin 65 yaş üstü hastalarda ortadan kalktığı bildirmiştir (29). Klinik seyri etkileyen ve çokça üstünde durulan bir başka konu da kadın ve erkek cinsiyet arasındaki farklılıklardır. Erkek cinsiyette ölüm oranları Çin ve İtalya çalışmalarında daha yüksek olarak bildirilmiştir (27).

Klinik tablosu ağır olmayan hastalar yukarıda bahsedilen semptomlardan bir ya da birkaçı ile hastalığı ayakta geçirebilirler. Bazı hastalar ise çok ciddi, hayatı tehdit eden bir seyir gösterebilir. Ağır seyirli hastalarda başlangıçta olmayan veya hafif olan dispne 1 hafta - 10 gün içinde hastalığın ilerleyip ARDS gelişmesiyle birlikte solunum desteği gerektirebilir (24). Hastalığın seyrinin kötüleşmesi sonucunda diğer organlar da etkilenir; aritmi ve akut kardiyak hasar, başta pulmoner emboli ve strok olmak üzere tromboembolik olaylar, böbrek yetmezliği, Guillain-Barre sendromu ve çocuklarda Kawasaki hastalığı gibi birçok klinik tabloya neden olabilir (30).

2.1.7 Laboratuvar Bulgular

COVID-19'lu hastaların hemogram değerlerinde bozulma, inflamasyon belirteçlerinde, kardiyak belirteçlerde, karaciğer enzimlerinde artma olabilmektedir(24).

Yapılan çalışmalarda, C-reaktif protein (CRP) seviyesi COVID-19'lu hastalarda yüksek bulunmuş ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CRP düzeyi 41,8 mg / L üzeri olan hastaların ciddi komplikasyonlara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). Laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir meta-analize 25 çalışmadan 5350 hasta dahil edilmiş ve CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin yüksek olması kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (32). Bir başka meta-analizde de hipoalbuminemi ve ciddi COVID-19 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (33).

COVID-19'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı lenfopeni vardır. Birçok çalışmada hastaların çoğunda lenfosit sayısının 1500 / microL'nin altında olduğu bildirilmiştir (25). Lenfopeni derinleştikçe hastalığın ciddiyetinin arttığı yönünde kanıtlar mevcuttur (34). Bununla birlikte, lenfopeni sadece COVID-19'a ait bir özellik değildir ve tüm koronavirüs enfeksiyonlarında görülebilmektedir. Yüksek NLO değeri, artmış nötrofil sayısı ve/veya azalmış lenfosit sayısına bağlıdır. Covid-19 tanısı alan 32'si ağır olan 63 vakada yapılan çalışmada yüksek NLO değeri hastalığın ciddi seyredeceğinin erken sinyali olarak gösterilmektedir (35). YuweiLiu ve ark.'nın yaptığı çalışmada Covid-19 tanısı almış hastalarda yüksek NLO değerlerinin hastane içi mortalite prediktörü olduğu aynı zamanda yüksek riskli hastaları belirlediği görülmüştür (36).

İnterlökinler ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Progrese hastalığı olan hastalarda interlökin-6 (IL-6) seviyesinin yükseldiği bilinmektedir. Yükselmiş IL-6 seviyeleri hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve özellikle YBÜ'de yatanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (34). IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, TNF-a, GCSF seviyelerinin ve IL-2 reseptörü ve solübl IL-2 reseptörlerinin ekspresyonunun hastalık şiddeti ile orantılı olarak arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (34) .

2.1.8 Radyolojik bulgular

COVID-19 pnömonisinin gösterilmesinde kullanılan ilk görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Hastaların BT'ye göre daha düşük doz radyasyona maruz kalmaları nedeniyle özellikle genç ve çocuk yaş grubunda tercih edilir. Bununla birlikte özellikle hastalığın erken evresinde akciğerde gelişen buzlu cam paternindeki sınırlı tutulumun grafide görülemeyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca, hastalık tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin sensitivitesinin % 30-60 arasında olduğu bildirilmiştir. Covid -19 pnömonisinde Akciğer grafisinde tipik olarak bilateral, özellikle orta ve alt zon yerleşimli, periferik ağırlıklı, düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolidasyon görülmektedir (37).

Torakal BT tetkikinin sensitivitesi akciğer grafisinden daha yüksektir. Buna rağmen Torakal BT bulguları kesin COVID-19 tanısı koyduramaz ve ya COVID-19 olasılığını tamamen dışlayamaz . Çin'de yapılan bir çalışmada BT'nin sensitivitesinin %97, spesifitesinin %25 oranında olduğu bildirilmiştir (38).

COVID-19 pnömonisinde, diğer viral pnömonilere benzer şekilde bilateral, orta-alt zonlarda, periferik yerleşimli, bazılarında konsolidasyonun eşlik ettiği buzlu cam alanları en sık görülen bulgulardır (39). Kaldırım taşı görünümü, interlobuler septal kalınlaşmalar, hava bronkogramları, vasküler genişleme, halo işareti, ters halo işareti, bronşektazi, komşu plevrada kalınlaşma, daha nadiren plevral sıvı, perikardiyal sıvı ve lenf nodları görülebilecek diğer bulgular arasında yer almaktadır. Başlangıçta silik olan bulgular klinik tablonun ağırlaşması ile birlikte daha belirgin ve yaygın bir şekilde kendini gösterebilir(24).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi'nde COVID-19'un BT bulgularının 'tipik, belirsiz, atipik ve negatif' şeklinde raporlandırılması önerilmiştir (Tablo1.)(1).

Tablo 1. COVID-19 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları.

Sınıflandırma	BT bulgusu
Tipik	• Periferik, bilateral (multilober) buzlu cam opasiteleri (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Multifokal yuvarlak buzlu cam opasiteleri (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları
Belirsiz	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı buzlu cam opasiteleri (+/- konsolidasyon) • Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük buzlu cam opasiteleri
Atipik	Tipik veya belirsiz bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Buzlu cam opasitesinin olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü)

	• Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon
Negatif	• Pnömoniye düşündürecek BT bulguları yok

2.1.9 Tanı

COVID-19 için günümüzde kabul görmüş altın standart tanı yöntemi RT-PCR yöntemi ile viral RNA'nın saptanmasıdır . RT-PCR testlerinin özgüllüğü genellikle yüksek olsada duyarlılıkları %60 – 91 arasında değişmektedir (40). Çeşitli araştırmacılar, farklı gen bölgelerini hedefleyen gerçek zamanlı RT-PCR testlerini değerlendirmişlerdir. Chan ve ark. RdRp/Hel, S ve N genlerini hedefleyen üç RT-PCR testinin performansını karşılaştırdıkları çalışmalarında; COVID-19- RdRp/Hel testinin in-vitro olarak düşük saptama sınırına ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu, yani daha başarılı olduğunu bildirdiler (41).

Ülkemizde COVID-19 olası vaka tanımına uyan tüm hastaların üst solunum yolu örneği RT-PCR testi ile değerlendirilmektedir. Eğer hastanın nazofarengial örneğinden çalışılan RT-PCR test sonucu negatifse ve klinik şüphe yüksekse mümkünse alt solunum yolu örneğinin alınması ve çalışılması önerilmektedir (2).

Antikorlar, vücudun bağışıklık sistemi tarafından enfeksiyonlara yanıt olarak oluşturulmakta ve tam kan, plazma veya serumda tespit edilebilmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde bir süre sonra antikor cevabı oluşmaktadır. İlk antikor cevabı IgM tipinde ve hastalık başladıktan yaklaşık 6-7 gün sonra gelişmektedir. Diğer antikorların hastalığın 10. gününden sonra oluşmaktadır. IgG / IgM testleri, hastalığın ilerleyen dönemlerinde yapıldığında daha yüksek hassasiyete sahiptir. Hastalığın 15 ila 21. gün arasında bakılan IgG / IgM testlerinin sensitivitesinin % 91,4 ve 22 ila 35. gün arasında bakıldığında %96 olduğu bildirilmiştir (42).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu klinik şüphesi yüksek ve RT-PCR test sonucu negatif olan hastalarda tanıyı desteklemekde ve ya diğer nedenleri ekarte etmede serolojik testler yardımcı olabilmektedir (1).

2.1.10 COVID-19 TEDAVİSİ

Halihazırda COVID-19 tedavisinde bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların güvenilirliği gösterilmiş, fakat etkinliği ilgili yeterli veri yoktur. Spesifik tedavinin bulunmasına yönelik yapılan araştırmalar devam etmekte ve sonuçları beklenmektedir. Spesifik tedavinin bulunmayışı önleyici tedbirlerin önemini daha da artırmaktadır (1) .

2.1.10.1 Klorokin ve hidroksiklorokin

Yapılan çalışmalarda antimalaryal ilaçlar olarak bilinen klorokin ve hidroksiklorokin in vitro koşullarda SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bu ilaçların antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir (43).

Çin'de yapılan bazı çalışma sonuçlarına göre COVID-19 tanılı hastalarda klorokin ile tedavi sonrasında radyolojik iyileşme ve hastalık progresyonunda yavaşlama olduğu rapor edilmiştir (44).). Ne yazık ki bu çalışmaların çoğu tek merkezli ve küçük hasta gruplarından oluşmaktadır.

Yapılan bir çok çalışmalarda ise bu ilaçların faydası gösterilememiştir. Çin'de 30 hasta üzerinde yapılan çalışmada hidroksiklorokin tedavisi standart tedavi ile karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (45). 1438 hastadan oluşan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında hidroksiklorokin, azitromisin veya bunların kombinasyonunu alan hastalar ile bu ilaçları almayanlar karşılaştırılmış, bu gruplar arasında mortalite oranı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (46). Yine hafif COVID-19 tanılı 293 hasta ile yapılan çalışmada hidroksiklorokin alan ve almayan hasta grupları karşılaştırılmış, hastaneye yatış oranları ve semptomların iyileşme süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (47).

Bu ilaçların COVID-19 tedavisinde etkinliği kanıtlanmamış olmakla beraber bir çok yan etki potansiyeli de mevcuttur. Bu yan etkilerinden kardiyotoksisite ve retinopati özellikle vurgulanmalıdır. Klorokin ve hidroksiklorokin kardiyak ileti sistemini etkileyerek QT aralığında uzamaya ve ölümcül olabilecek aritmilere neden olabilmektedir. Bu ilaçların azitromisin ile kombine edilmesi aritmojenik yan etki potansiyelini daha da artırmaktadır. Retinopatinin daha çok klorokin ve hidroksiklorokin uzun süre kullanılmasına bağlı olarak geliştiği ve bu ilaçların COVID-19 tedavisinde kısa süreli kullanıldığı bilinmesine rağmen retinal toksisite açısından dikkatli olmakta fayda vardır (48).

2.1.10.2 Favipiravir

RNA'ya bağımlı RNA polimerazı selektif bir şekilde inhibe eden pürin nukleotidi antiviral bir ön-ilactır. Antiviral olarak spektrumu geniş bir moleküldür. İnfluenza virüsüne karşı geliştirilen bir pirazin analogunun kimyasal modifikasyonu ile keşfedilmiştir. Nöraminidaz ve M2 inhibitörlerine dirençli influenza virüsüne yönelik olarak geliştirilmiştir (49). Japonya'da pandemi hazırlık kapsamında kullanım ruhsatı almış ve kullanılmaktadır. İnfluenza virüsü haricinde norovirüs, flavivirüs, alfavirüs ve hantavirüse in vitro ve hayvan modellerinde etkili bulunmuştur (49).

Hastaların yarısının favipiravir, diğer yarısının ise arbidol ile tedavi edildiği randomize klinik bir çalışmada (240 hasta), orta derecedeki COVID-19 hastalarında, klinik iyileşme oranının favipiravir grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmekle birlikte, oksijen tedavisine veya mekanik ventilasyona bağlı hasta oranları arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (50). Açık etiketli, kontrollü diğer bir çalışmada ise (80 hasta), favipiravirin etkinliği lopinavir/ritonavir ile karşılaştırılmış, favipiravir kullanan hasta grubunda viral klerensin arttığı, akciğer görüntü bulgularının daha fazla azaldığı bildirilmiştir (51).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 kılavuzunda, yatış endikasyonu olan hastalarda önerilen tedavi protokolü aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 2.Hidroksiklorokin ve Favipiravir Tedavi Protokolü.

KOMPLİKE OLMAYAN OLASI/KESİN VAKALARDA TEDAVİ	HAFİF-ORTA SEYİRLİ PNÖMONİ İLE OLASI/KESİN VAKALARDA TEDAVİ	AĞIR PNÖMONİLİ OLASI/KESİN VAKALARDA TEDAVİ	HİDROKSİKLOROKİN ALIRKEN KLİNİĞİ AĞIRLAŞAN YA DA PNÖMONİ BULGULARI İLERLEYEN HASTALARDA TEDAVİ
Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg po (5 gün) Veya Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame (5 gün)	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg po (5-10 gün) Veya Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame (5-10 gün)	Hidroksiklorokin 200 mg tb 2x200 mg po (5-10 gün) Ve / veya Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame (5-10 gün)	Favipiravir 200 mg tb 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame (5-10 gün)

2.1.10.3 Remdesivir

Remdesivir viral RNA polimerazı inhibe eden ve intrasellüler adenosin trifosfat analoguna metabolize olan nükleotid analogu ön ilaçtır. Koronavirüsler ve Filovirüsler dâhil geniş antiviral etki spektrumuna sahiptir (52). Remdesivirin SARS-CoV-2'ye karşı in vitro olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilacın oral formu bulunmamaktadır ve COVID-19 tedavisinde en az 5 gün süreyle intravenöz olarak uygulanması gerekmektedir (53).

Şiddetli COVID-19 tanılı 7000'nin üzerinde hastanın dahil edildiği 4 çalışmanın meta-analizinde remdesivir alan ve standart bakım ve ya plasebo alan hastalar karşılaştırılmış.

Meta-analiz sonucunda remdesivirin mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalitede azalma sağlamadığı gösterilmiştir (54).

Orta şiddetde COVID-19 tanısı olan 584 hastanın dahil edildiği açık etiketli randomize bir çalışmada 5 gün remdesivir alan, 10 gün remdesivir alan ve standart bakım alan hasta grupları karşılaştırılmış. 14.günde remdesivir alan hastalarda taburculuk oranı daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık statistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Remdesivir ile ilgili bir çok çalışma devam etmekte ve sonuçları beklenmektedir (55).

2.1.10.4 Lopinavir/ritonavir

Ritonavirle güçlendirilmiş, lopinavir içeren kombine proteaz inhibitörü olup, temel olarak erişkin, adolesan ve çocuklardaki HIV-1 enfeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra in vitro SARS-CoV'a karşı etkisi ve hayvan çalışmalarında MERS-CoV'a karşı aktivitesi saptandığından, bu enfeksiyonların tedavisinde de denenmiştir.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) kombinasyonunun COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili birkaç çalışma mevcuttur. Hastanede yatan ciddi COVID-19 hastalığı olan 199 hastanın dâhil edildiği randomize kontrollü çalışmada, standart tedaviyle standart tedaviye ek olarak LPV/r karşılaştırılmıştır (56). Standart tedavi, destekleyici oksijenizasyon, noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği, antibiyotikler, vazopressör desteği, renal-replasman tedavisi ve ECMO (extra-corporeal membrane oxygenation)'dan oluşmaktaydı. Çalışmaya, 18 yaş üstü erkek ve gebe olmayan kadınlar dâhil edilmiş ve hastalar 1:1 randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak klinik iyileşme süresi olarak belirlenmiştir. Klinik iyileşme LPV/r alanlarda ortalama 15 gün, standart tedavi kolunda ortalama 16 gün olarak saptanmıştır. Gruplar arası iyileşme süresi bakımından istatistiksel fark gözlenmemiştir. Sekonder sonlanım noktaları açısından değerlendirme yapıldığında, istatistiksel olarak farklılık olmasa da LPV/r alanlarda 28 günlük mortalite sayısal olarak daha az (%19 vs %25); yoğun bakım kalış süresi (ortalama 6 gün vs 11 gün) ve randomizasyondan itibaren taburculuğa kadar geçen süre daha kısa olarak saptanmıştır (ortalama 12 gün vs 14 gün). On dördüncü günde klinik iyileşme olan hasta oranı daha yüksek bulunmuştur (%45 vs %30). Ancak diğer sonlanım noktalarından oksijen tedavi süresi, hastane yatış süresi ve randomizasyondan ölüme kadar geçen sürede fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak, primer ve

sekonder sonlanım noktaları açısından bakıldığında gruplar arası istatistiksel fark bulunamamıştır. Advers olaylar açısından bakıldığında, bulantı-kusma ve diare gibi gastrointestinal yan etkiler LPV/r grubunda daha sık gözlenmiştir. Genel olarak ciddi advers olaylar standart tedavi rejimi grubunda daha fazla görülmüştür (56).

Sağlık bakanlığının COVID-19 tedavi rehberinde; Lopinavir/ritonavir COVID- 19 kesin tanıli gebelerde hidrosiklorokine alternatif ajan olarak önerilmektedir (2).

2.1.10.5 Glukokortikoidler

Pandeminin erken dönemlerinde COVID-19 tanıli hastalarda glukokortikoidlerden mümkün olduğunca kaçınılması ve sadece dirençli şok ve ARDS geliştiğinde verilmesi önerilmekte idi (2).

Bugün için randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler sağkalımı arttırmak ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla rehberlere girmiştir(2). Ağır COVID-19 hastalığı olan 1703 hastayı içeren yedi çalışmanın meta-analizinde, glukokortikoidlerin standart tedavi ve ya plaseboya kıyasla 28 günlük mortaliteyi azalttığı ve ciddi yan etki riskini artırmadığı gösterilmiştir (57).

2.1.10.6 Tosilizumab

Aşırı sitokin salınımının ve immun yanıtındaki artışın akciğerler ve diğer organlardaki hasarlardan önemli ölçüde sorumlu olması nedeni ile, inflamatuvar sitokinleri hedef alan monoklonal antikorlar COVID-19 tedavisinde kullanımı düşünülebilecek diğer bir ilaç grubudur (58). Çin'den bildirilen vakalarda inflamasyon açısından en önemli sitokinin IL-6 olduğu görülmektedir (59). Dolayısı ile IL-6'ya karşı kullanılacak monoklonal antikorların

inflamasyonla ilgili basamakları önleyeceği düşünülebilir. Monoklonal antikor IL-6 reseptor antagonisti tosilizumab FDA tarafından romatoid artrit ve sitokin salıverilme sendromu için onay almış bir ilaçtır. Bazı çalışmalarda COVID-19 tanılı hastalarda tosilizumab uygulanması ile entübasyon ve ölüm riski arasında ilişki olduğu bildirilmiştir, ancak bu sonuçlar, ölçülemeyen karıştırıcıların potansiyel etkisi nedeniyle dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (60).

2.1.10.7 İntravenöz İmmunglobulin(İVİG)

SARS ve MERS hastalarında yapılan çalışmalarda IVIG tedavisinin etkinliği saptanmış, bu nedenle COVID-19'da da fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Özellikle yüksek doz IVIG tedavisinden fayda gördüğü bildirilen COVID-19 tanılı hastalar mevcuttur (61).

İVİG tedavisi genel olarak erişkin hastalarda 20 gr/gün 5 gün olmak üzere önerilmekle birlikte, klinik gereklilik hallerinde toplam doz 2 g/ kg olacak şekilde 2 gün içinde (1 g/kg/gün) ya da 5 gün içerisinde (0.4 g/kg/gün) uygulanabilir. 2gr/kg/gün dozu ciddi yüklenme bulgularına neden olabilmektedir (2).

2.1.10.8 Konvalesan Plazma

İmmun plazma, enfeksiyondan kurtulmuş kişinin geçirilen enfeksiyona karşı nötralizan antikorlarını içeren kan plazmasıdır. İmmun plazmanın SARS ve şiddetli influenza tedavisinde etkinliğini değerlendiren çalışmaların yeniden değerlendirildiği bir meta-analizde mortalitenin azaldığı rapor edilmiştir (62).

Mart 2020'de FDA tarafından COVID-19 tanılı hastalarda konvalesan plazma tedavisinin kullanılabileceğine dair tavsiye kararı yayınlanmıştır. Fakat randomize çalışmalarda bu tedavinin klinik faydası kesin olarak gösterilememiştir (63).

2.1.11 COVID-19 ve Karaciğer

Daha önce SARS ve MERS için tanımlandığı gibi, SARS -CoV-2 ile ilişkili enfeksiyon karaciğer fonksiyonunu etkileyebilir (64). COVID-19'un sistemik etkilerine dair farklı görüşler vardır; Bazı raporlarda özellikle şiddetli hastalığı olan COVID-19'lu hastaların % 2-11'inde karaciğer komorbiditesi ve % 14-53'ünde hepatik disfonksiyon olduğu bildirilmiştir (2). Guang ve arkadaşlarının yaptığı ve 1099 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %22.2 'sinde AST ve %21.3 'ünde ise ALT seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir (65).

COVID-19' lu hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin, şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda önceden var olan karaciğer hastalığından mı kaynaklandığı, virüsün doğrudan etkisi veya ilaç tedavilerinin neden olduğu karaciğer hasarına mı bağlı olduğu veya sürekli olan inflamatuvar yanıtın ('sitokin fırtınası') sonucu mu olduğu bilinmemektedir (66).

SARS-CoV ve SARS-CoV-2 hücrelere girmek için aynı reseptörü, yani ACE 2'yi kullanmaktadır. İlk veriler, ACE 2 reseptörünün hepatik hücrelerde ve özellikle kolanjiyositlerde ve endotelial hücrelerde eksprese edildiğini göstermektedir. Bu da SARS-CoV-2'nin doğrudan karaciğeri hedefleyebileceğini ve böylelikle fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir (64). Özellikle ince bağırsakta bol miktarda ACE2 reseptörü vardır ve klinik olarak hastaların bir kısmında karın ağrısı ve ishal şikayetleri mevcut olduğu da bilinmektedir (67). İnce bağırsaktan kanın karaciğere taşındığı bilindiği için virüsün hepatik retiküler sistem yoluyla sirkülasyonu beklenir. Karaciğer vücuttaki en fazla sayıda makrofajı (Kupffer hücreleri) içeren ve güçlü bir sitokin üreticisi organdır (67). Hepatik doğal immun sistemin bozulması COVID-19 doğal seyrinde önemli rol oynayabilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatik makrofajların polarizasyonunun inflamasyonu teşvik eden M1'den inflamasyonu baskılayan M2'ye geçebileceği ve böylece COVID-19 ilerlemesine katkı sağlayabileceği ve bunun da uzun vadede NAYKH'nın Nonalkolik steatohepatit duyarlılığını artırabileceği hipotezi öne sürülmüştür (67). Bu hastalarda karaciğerde fibrozis varlığı, virüsün neden olduğu "Sitokin fırtınasını" ve sonuç olarak hepatik inflamatuvar sitokinlerin salınması yoluyla enfeksiyonun şiddetini artırabileceği düşünülmüştür (68). Aslında , COVID-19 enfeksiyonu olan birçok hastada hiperinflamasyona ve çoklu organ hasarına yol açan aşırı sitokin salınımı ile kontrolsüz bir immun cevap gözlenmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarında interlekin-2 (IL-2), IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , Th17 ve CD8 T hücreleri, CRP, ferritin seviyeleri anlamlı derecede daha yüksektir (66). Süregen bir inflamatuvar yanıt sitopeni, koagülopati,

doku hasarına, hepatite, makrofajların ve hepatositlerin aktivasyonuna neden olabilir. Obezite ve NAYKH gibi değişik metabolik bozukluklar, TNF-a ve IL-6 benzeri proinflamatuvar sitokinlerin hepatik üretiminde artışla ilişkilendirilmiştir (64).

Bir çok çalışmada COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının sık görüldüğü ve bu hasarın hafif olduğı bildirilmiştir (67, 69-71). Çinde yapılan bir çalışmada anormal karaciğer test sonuçlarına sahip hastalarda şiddetli hastalığa progresyon riskinin yüksek olduğı bulunmuştur. Aynı çalışmada anormal karaciğer test sonuçları ilaç ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (3). COVID-19'lu hastaların karaciğer tutulumu ile ilgili veriler yetersizdir ve kronik karaciğer hastalıklarının önceden varlığı, hastalık şiddeti için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.



2.2 NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.2.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Tanımı ve Epidemiyoloji

NAYKH altında sıklıkla incelenmekte olan iki bozukluk Nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve Nonalkolik Steato Hepatit (NASH) olmakla birlikte aslında NAYKH; basit steatozdan, steatoz ilişkili hepatit, fibrosis, siroz ve bazı durumlarda hepatosellüler karsinoma kadar geniş yelpazedeki hastalıkları kapsamaktadır (72). Tanım olarak NAYK, hepatosit hasarı kanıtı olmaksızın parankimin % 5'ten fazlasını tutan karaciğer steatozu ile karakterizedir. NASH ise histolojik terimlerle tanımlanan ve karaciğer hücrelerinin steatozu ile birlikte aynı zamanda hasar gördüğü nekroinflamatuvar bir süreçtir. NAYKH'nin doğal seyri tam olarak aydınlatılmamış olarak kalsa da, en güncel bilgilere göre siroz ve HCC'ye ilerleme riskinin mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, NAYK dan NASH'e ilerlemenin nasıl olduğu önemli araştırma konularından biridir (72). Epidemiyolojik çalışmalar ile dünya çapında gerçek NAYKH / NASH insidansı belirlenmeye çalışılmıştır, ancak çalışma parametreleri ve mevcut testlerdeki standardizasyon eksikliği nedeniyle, net ve güvenilir bir oran belirtmek şu anda doğru değildir (72). Bununla birlikte, NAYKH insidansının Batı ülkelerinde % 20 -% 30 ve Asya'da % 5 -% 18 civarlarında olduğu tahmin edilmektedir (72). Sağlıksız beslenmenin ve sedanter yaşam tarzının yaygınlığı göz önüne alındığında, NAYKH prevalansının her geçen yıl dünya çapında artması şaşırtıcı değildir (72). Ayrıca NAYKH prevalansı Metabolik sendrom, Obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitusdaki küresel artışa paralel olarak artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, zayıf kişilere kıyasla aşırı kilolu bireylerde NAYKH görülme sıklığının % 10 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (73). Aslında, NAYKH'nin önümüzdeki 20 yıl içinde karaciğere bağlı morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmasının yanı sıra karaciğer transplantasyonu için önde gelen bir endikasyon olacağı tahmin edilmektedir. Şu anda NAYKH en yaygın karaciğer nakili nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (74).

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1 Metabolik Sendrom ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Metabolik sendrom kısaca, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimine yatkın hale getiren kardiyovasküler risk faktörleri bütünü olarak tanımlanabilir (75). Mevcut tanı kriterleri, aşağıdaki faktörlerin 5'inden 3'üne sahip olmayı gerektirir:

- Trigliseridin 150 mg / dL veya daha yüksek olması
- HDL erkeklerde 40 mg / dL'den az ve kadınlarda 50 mg / dL'den az olması
- Hiperglisemi (açlık kan şekerinin 100 mg / dl veya daha yüksek) olması
- Artmış bel çevresi (popülasyona özgü verilerle tanımlanmış)
- Hipertansiyon (130 mmHg veya yüksek sistolik kan basıncı veya 85 mmHg veya daha yüksek diyastolik kan basıncı) (75).

Daha önce de belirtildiği gibi, NAYKH insidansı, artan metabolik sendrom oranları ile paralel olarak artmaktadır. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarının karaciğer yağ içeriği diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında (yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı benzer bireylerde) % 80 daha yüksektir. İlginç bir şekilde, NAYKH tanılı Tip 2 DM hastalarının normal karaciğer transaminaz düzeylerine sahip olabileceği gösterilmiştir, bu bilgiye dayanarak, Tip 2 DM hastalarında NAYKH prevalansının bu hasta popülasyonunda bildirilenden çok daha yüksek olduğu düşünülebilir. Ek olarak, Tip 2 DM hastalarında çok yüksek bir NASH geliştirme riskinin yanı sıra iki-dört kat arasında artan yağlı karaciğer ile ilişkili komplikasyon geliştirme riski taşımaktadır (76).

2.2.2.2 Etnik Farklılıklar

NAYKH gelişme hızının Hispanik hastalarda en yüksek olduğu gösterilmiştir (77). Ayrıca Asya popülasyonunda NAYKH artmaktadır ve ilginç bir şekilde vücut kitle indeksi normal olanlarda da görülebilir (77). Amerika Birleşik Devletleri merkezli bir çalışmada, araştırmacılar Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara kıyasla daha düşük seviyede steatoz ve ayrıca Asyalılar ve Hispaniklerde daha yüksek derecede NAYKH bulguları olduğu gösterilmiştir. Hispanik kökenlilerde daha yüksek steatohepatit ve siroz görülürken, Afrika kökenli Amerikalıların karaciğer yetmezliği gelişme şansının daha az olduğu gösterilmiştir

(78). Genetik araştırma ile Hispaniklerin homozigot PNPLA3 allele (patatin benzeri fosfolipaz domaini içeren protein 3 rs738409) sahip olmaları halinde iki kat daha yüksek karaciğer yağ içeriğine sahip oldukları belirlenmiştir (78). PNPLA3 gen ailesinin lipid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir ve bu polimorfizmi taşıyan hastaların artmış hepatik yağ içeriği, trigliserit depoları ve inflamasyona sahip olduğu bulunmuştur(77). Hatta PNPLA3 rs738409 geninin (I148M kodlayan) mutasyonunu taşıyanlarda NAYKH'nın daha şiddetli histolojik özelliklerinin olduğu ortaya çıkmıştır (77).

2.2.2.3 Cins ve Yaş

Maalesef NAYKH'nin gelişiminde cinsiyetin rolü hakkında literatürde çelişkili veriler mevcuttur (79). Bazı araştırmalar erkeklerde prevelansın daha yüksek olduğu bildirirken, diğer araştırmalarda bunun tersi olduğu ileri sürülmüştür (79). Bununla birlikte, Lonardo ve arkadaşlarının epidemiyolojik incelemesine göre, NAYKH erkeklerde daha yaygındır ve genç ila orta yaşlılarda prevalansın arttığı 50-60 yaşından sonra ise azaldığı gösterilmiştir. Menopoz öncesi kadınlar nispeten NAYKH'den korunmaktadır, ancak prevalansı 50 yaşından sonra artmakta, 60-69 yaşlarında zirveye ulaşmakta ve yaşamın 7. dekadından sonra azalmaktadır (80). NAYKH prevalansının yaşla birlikte arttığı ve 60 yaşın üzerinde olanlarda% 40'ın üzerine çıktığı (20 yaşın altındaki kişilerde% 20) bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe sadece NAYKH prevalansı artmakla kalmaz, aynı zamanda NASH ve siroz insidansı da 50 yaş ve üstü hastalarda genç yaş gruplarına göre artar (72). Özellikle, birkaç çalışmada Gestasyonel Diyabeti (GD) olan annelerden doğan bebeklerde manyetik rezonans spektroskopisi ile NAYKH'nin in utero başladığı öne sürülmüştür. Normal annelerden doğan yenidoğanlarda gebelik diyabeti olanlara kıyasla 1-3 hafta arasında bakılan hepatik yağ fraksiyonu (HYF) kullanılarak yapılan bir çalışmada, GD'li obez annelerden doğan yenidoğanlarda, normal kilolu annelerden doğanlardan hepatik yağ fraksiyonu ortalaması % 68 daha yüksek bulunmuş (81). Patel ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 33 ölü doğan diyabetik anne bebeği ile 48 ölü doğan diyabeti olmayan anne bebeği karşılaştırılmış ve kontrollere (% 17) kıyasla diyabetli annelerden doğan yenidoğanlarda (% 79) önemli ölçüde artmış hepatik steatoz oranı bulunmuştur. Biyopsi ile onaylanmış NAFLD olan 191 İtalyan çocukla yapılan bir çalışma, emzirilmeyen çocuklarda hepatik steatoz, inflamasyon, hepatosit balonlaşma ve fibrozun emzirilen çocuklara göre daha kötü olduğunu göstermiştir

(82). Yetişkinlerde gözlemlenene benzer şekilde, obezite çocuklarda NAYKH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, yağlı karaciğer 2-19 yaş arası çocuklarda bulunan en yaygın karaciğer bozukluğudur. Yetişkinlerde görülene benzer şekilde pediatrik NAYKH ve kardiyovasküler hastalık ile yüksek toplam kolesterol, LDL, trigliserit ve sistolik kan basıncı seviyeleri arasında bir ilişki vardır (83). Şu anda NAYKH'lı pediatrik popülasyonda HCC insidansı bilinmemektedir, ancak nadir olduğu düşünülmektedir (84).

2.2.2.4 Diyet, Sigara ve Yaşam Tarzı

Özellikle yağ oranı yüksek diyet NAYKH'nin gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmektedir (78). Enerji kısıtlaması ve diyetteki makrobesinlerin manipülasyonu yoluyla, yani karbonhidratların, yağların kısıtlanması ve ya tekli doymamış yağ asitleri ile zenginleştirme yoluyla yapılan diyet değişikliklerinin metabolik sendromu azaltabileceği gösterilmiştir. Fakat kırmızı et tüketimi, rafine edilmiş tahıllar, hamur işleri ve şeker içeren içeceklerin tüketimini içeren Batılılaşmış diyet modelleri ile metabolik sendrom ve NAYKH gelişimi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (78), Sigara kullanımının NAYKH'nin başlangıcı için bağımsız bir risk faktörü olduğu 2029 katılımcıyla yapılan retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir (85). Tütün kullanımı, kişiyi insülin direncinin gelişmesi için yatkın hale getirir. Ek olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki adölesanları inceleyen bir çalışmada, pasif ve aktif sigara içiciliğinin metabolik sendromun güçlü bağımsız öngörücüler olduğu bulunmuştur (86). Yaşam tarzına gelince, bir kişinin hareketli veya sedanter yaşam tarzı ile NAYKH veya NASH geliştirme riskinin arasında ilişki olduğu ve NAYKH'nin şiddetinin daha düşük fiziksel aktivite ile arttığı gösterilmiştir (78). Farklı birkaç çalışmada dengeli diyet ile kademeli kilo verilmesinin NAYKH'nin biyolojik parametrelerine olan etkileri değerlendirmiştir. Bariz bir şekilde, egzersizle veya egzersiz yapmadan diyet vasıtasıyla kademeli kilo verilmesi yoluyla serum karaciğer enzimlerinde düzelme, karaciğer yağ infiltrasyonunda azalma, hepatik inflamasyonda azalma ve fibroz seviyelerinde azalma görülmüştür (87). Ayrıca egzersizin hepatik yağ infiltrasyonu üzerinde belirgin bir faydası olduğu açıktır ki, minimum kilo kaybı veya kilo kaybı olmadan ve obezite yönetimi için önerilenden daha düşük egzersiz seviyelerinde bile bu faydası belirgindir. Sistematik bir derlemeye göre, NAYKH, zayıf kardiyorespiratuvar kondisyona sahip ve yoğun aerobik egzersizi tolere edemeyen NAYKH hastaları için daha tolere edilebilen direnç egzersizi ile de iyileştirilebilmektedir (88).

2.2.2.5 Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir endokrin bozukluktur, tipik olarak obezite ve insülin direnci ile karakterizedir (89). Bu nedenle, PKOS'lu kadınların Tip 2 DM geliştirme riski daha yüksektir (89). PKOS'lu 600 kadını ve kontrol grubunda ise vücut kitle indeksi (VKİ) ile eşleşen 125 sağlıklı kontrol kadınları değerlendiren bir çalışmada, PKOS tanısı olanlarda NAYKH prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. PKOS'lu kadınlar tipik olarak hiperandrojenemiktir ve insülin direnci, overde androjen sentezini artırarak ve karaciğer seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini azaltarak hiperandrojenemiye kötüleştirir, bu da dolaşımdaki serbest androjen seviyelerinin yükselmesine neden olur (89). Oluşan hiperandrojenemi, PKOS'lu hastalarda daha belirgin bir insülin direnci ile ilişkilidir ve bu da bu hastaları NAYKH gelişimi açısından risk teşkil eder (89). PKOS ve NAYKH ilişkisine yönelik yapılan çok sayıda araştırmada benzer sonuçlar elde edilmiştir .

2.2.2.6 Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uyku sırasında faringeal kollapsın neden olduğu tam veya kısmi hava yolu tıkanıklığı ile karakterize bir hastalıktır (90). Son birkaç yılda OSAS'ın diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi olduğu ortaya çıkmaya başlamıştır (90). OSAS genel popülasyonda obez olmayan bireylerde yaklaşık % 4 civarında bir prevalansa sahiptir, obez bireylerde bu rakam % 35-% 45'e kadar yükselmektedir (78).Tanne ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ciddi OSAS tanılı hastalar daha fazla insüline direnci ve benzer VKİ'ne sahip OSAS'ı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek steatoz oranına ve artmış nekroz ve fibroz skorlarına (karaciğer biyopsisinde) sahip olduğu bulunmuştur. Bu ilişkinin temelini oluşturan patojenik mekanizmaların, proinflamatuvar sitokinlerde, endotel disfonksiyonunda, oksidatif stresde, metabolik düzensizlikte ve insülin direncinde artışa yol açabilen, kronik intermitan hipoksi olarak adlandırılan gaz alışverişindeki değişime bağlı olduğu düşünülmektedir (90). İlginç bir şekilde, OSAS, NAYKH'nın steatozdan NASH'a ilerlemesini destekleyen faktörlerden biri olabilir (90). Ek olarak, hayvan modellerinde OSAS'ın NAYKH'nın NASH'a ilerlemesini teşvik ettiği gösterilmiştir(78).

2.2.2.7 Genetik

Çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler, NAYKH'nin kalıtsal bir bileşeni olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. NAYKH'li obez Kafkas katılımcılar üzerinde gerçekleştirilen tüm ekzom sekanslama çalışmaları, Bardet-Biedl sendromu 1 geninde ve Melanokortin 3 reseptör geninde zararlı mutasyonları ortaya çıkarmıştır (91). 2008'de ilk genom çapında ilişkilendirme çalışması yayınlanmış, hepatik triasilgliserol (HTAG) birikimi incelenmiş ve artmış HTAG ve PNPLA3 geni arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (92). Bu tek nükleotid polimorfizmi, izolösinden metiyonine amino asit değişikliğine neden olan, sitozinden guanine nükleotid transversiyon mutasyonudur. Sonraki çalışmalar bu varyantı (PNPLA3 rs738409) Japon, Hint ve Çinli NAYKH olan hastalarında doğrulamıştır (93). Singal ve arkadaşları, 9915 katılımcıyla yapılan 24 çalışmanın meta-analizinde, PNPLA3'ün fibrozis şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Ek olarak, toplam 2937 katılımcıyı kapsayan dokuz çalışmada, PNPLA3 sirozu olanlarda HCC gelişimi için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (93). 16 çalışmanın dahil edildiği ayrı bir meta-analizde, rs738409 GG genotipinin CC genotipine kıyasla % 73 daha fazla karaciğer yağ içeriğinin yanı sıra 3.24 kat artmış belirgin nekroinflamatuvar skorlar ve 3.2 kat artmış fibrozis gelişme riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Xu ve arkadaşları, toplam 23 vaka-kontrol çalışmasını (toplam 6071 NAYKH katılımcısı ve 10366 kontrol) içeren meta-analizlerinde, PNPLA3 genindeki G alelinin, özellikle Asya, Kafkas ve Hispanik popülasyonlarda NAYKH ve onun alt tipi NASH için risk faktörü olduğunu göstermiştir (93). NAYKH'li 236 Hispanik olmayan beyaz kadın (toplamda 22 otozomal kromozomdan 324623 tek nükleotid polimorfizmi) üzerinde gerçekleştirilen genom çapında ilişki çalışmasında, NAYKH aktivite skorunun SNP rs2645424, fibrozis derecesinin SNP rs343062 ile, lobüler enflamasyonun SNPs rs1227756, rs6591182 ve rs887304 ile, artan ALT seviyelerinin SNPs rs2499604, rs6487679 ve son olarak rs1421201 ile ilişkili olduğu bulunmuştur (93). Ekzom çapındaki ilişkiyi kullanarak Kozlitina ve arkadaşları, daha yüksek karaciğer yağ seviyeleri ile ilişkili üç varyant bulmuştur: Yukarıda bahsedilen PNPLA3'te iki ve muhtemelen normal VLDL salgılanması için gerekli olan TM6SF2 dir. TM6SF2 genindeki varyant frekansı, Avrupa, Afrikalı-Amerikalı ve Hispanik kökenlilerde en yüksek bulunmuştur (91). Mahdessian ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada; TM6SF2 geninin, trigliserit sekresyonunu ve hepatik lipid damlacık içeriğini etkileyen, karaciğer yağ metabolizmasının bir düzenleyicisi olduğu bulunmuştur (93).

2.2.3 Patogenez

NAYKH, adından da anlaşılacağı gibi, karaciğerde yağ birikimi ile karakterizedir ve patogenezi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Spesifik olarak, serbest yağ asitleri ve trigliserid birikimi ayırt edici özelliiktir ve kısmen insülin direnci ve obeziteye atfedilmiştir (93). Bununla birlikte, NAYKH'nin patojenik bileşenleri, literatürdeki çeşitli teorilere göre karmaşık ve multifaktöryeldir (94). NAYKH patogenezi açıklamaya çalışan hipotezlerden biri "Two hits" hipotezidir. Birinci darbe hepatik lipid birikimi, hareketsiz yaşam tarzı, yüksek yağlı diyet, obezite ve insülin direncinden ibaretdir (94). İkinci darbe ise fibrojenezis ile ilişkili inflamatuvar olayları aktive eder (94). Bu hipotezin bazı eksik yönleri de mevcuttur, yapılan bazı araştırmalara rağmen bu eksiklikler giderilebilmiş değildir (95). Risk faktörlerinde açıklandığı gibi, NAYKH gelişiminde çok sayıda faktör katkıda bulunur. Bununla birlikte, steatoz / NASH gelişiminde anahtar rol oynayan insülin direncidir (96). İnsülin direnci hepatik de novo lipogeneze ve ardından yağ dokusu lipolizinin azalmasına neden olur ve karaciğerde yağ asitlerinin artmasıyla sonuçlanır (96). Adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salgılanmasındaki değişiklikler, insülin direncinin neden olduğu adipoz doku disfonksiyonunun bir sonucudur (97). Karaciğerde, özellikle trigliserit formunda yağ birikimlerinin bir sonucu olarak Reaktif oksijen türlerinin üretimi ve mitokondriyal disfonksiyon ile birlikte endoplazmik retikulum stresi ortaya çıkar (98). Aşırı miktarda yapı maddesi esasen endoplazmik retikulumu etkiler, c-jun N-terminal kinaz aktivasyonu ve inflamasyon dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla insülin direncinin gelişimini tetikler (98). Bağırsak mikrobiyotasının NAYKH'nin patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmiştir (79). Bağırsak mikrobiyotası sadece besinlerin karaciğere alınmasını ve eliminasyonunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda karaciğer hücrelerine proinflamatuvar sitokinler üretmeye teşvik edebilen toll-like receptor (TLR) ligandlarını sağlayarak hepatik inflamasyonu da düzenler (79). Buna göre, spesifik probiyotiklerle bağırsak bakteri florasının modifikasyonu, NASH tedavisi için terapötik bir yaklaşım olarak önerilmiştir. İlginç bir şekilde, obezite, Tip 2 DM ve NAYKH'de görüldüğü gibi, disfonksiyonel yağ dokusu, glikoz ve lipid metabolizmasını iki mekanizma ile bozar: birincisi yağdan üretilmiş sitokin salgılayan endokrin organ gibi davranarak ve ikinci olarak da serbest yağ asidi kaynaklı ektopik yağ depolanması ve lipotoksiste ile (98).

Çeşitli nedenlerden dolayı gerçekleştirilen karaciğer naklinden sonra hastalarda sıklıkla vücut ağırlığında artış, ardından insülin direnci ve metabolik bozukluklar gelişmiştir (99). Ek olarak, karaciğer nakli yapılan hastalarda ayrıca diabetes mellitus, hiperlipidemi ve

arteriyel hipertansiyon gelişebilir (99). Karaciğer transplantasyonundan sonra meydana gelen bazı metabolik bozukluklar ilaç etkilerine bağlıdır (yani, kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus, hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperlipidemiye neden olabilir) (99). Yukarıda bahsedilen etkilerin çoğu metabolik sendromun tanı kriterlerinde yer alır ve daha önce tartışıldığı gibi, aslında NAYKH bu sendromun karaciğerdeki tezahürüdür (79). Bundan dolayı , karaciğer transplantasyonundan sonra tekrarlayan veya de novo NAFLD / NASH görmek şaşırtıcı değildir (93). Karaciğer nakli hastalarının bir ve üç yılda sırasıyla % 15,5 ve % 26,3'ünün klinik olarak obez hale geldiğine dikkat etmek önemlidir (93). Benzer şekilde, post-transplant DM'nin gelişiminin % 10-% 64 arasında değiştiği bildirilmiştir, ancak bunun altında yatan mekanizmaları henüz tam olarak açıklanmamıştır (100). Bununla birlikte, karaciğer nakli sonrası DM gelişimi için esas risk faktörlerinin; Erkek cinsiyet, obezite, aile öyküsü, hepatit C virüsü (HCV), ileri yaş ve yüksek doz immünosupresan kullanımı olabileceği düşünülmektedir (100). Ek olarak, karaciğer nakli sonrası metabolik sendrom gelişme oranı yaklaşık % 50-% 60'tır (93). İki yıl boyunca takip edilen 170 transplant hastasından oluşan bir kohortta, araştırmacılar yaklaşık hastaların üçte birinde metabolik sendromun varlığını göstermiştir (93). Karaciğer transplantasyonundan sonra NAYKH insidansı % 18 -% 40 arasında ve NASH insidansı ise % 9 -% 13 arasında değişmektedir (101). İlginç bir şekilde, nakil sonrası NAYKH riski, trigliserit hidrolizinde rolü olduğu gösterilen ve ayrıca nakil öncesi obezite ve NAYKH ile ilişkili olan PNPLA3'teki polimorfizmlere bağlanmıştır (101). Genel olarak, karaciğer nakli sonrası NAYKH'nin doğal seyri tam olarak anlaşılmamıştır, ancak bu hastalarda kardiyovasküler hastalık mortalitesinde artışa katkıda bulunabilir (101).

2.2.4 Histopatoloji

NAYKH, çok hafif bir steatozdan, lobüler inflamasyon, hepatositlerin balonlaşması, fibrozis ve siroza kadar geniş bir yelpazede histolojik belirtiler gösterir. Hepatositlerin % 5'inden daha azında steatoz varlığı klinik olarak anlamlı kabul edilmez (102). Yetişkin hastalarda steatoz tipik olarak ilk önce sentrilobüler hepatositleri etkiler; oysa ki çocuklarda periportal ve ya panasinar paternler daha sık görülür. Steatoz, birkaç morfolojik görünümde ortaya çıkar. Makroveziküler steatoz hepatositlerde lipit birikimi olması ve bu birikimin nükleusu etkileyecek kadar büyük olmasıdır (103). Mikroveziküler steatoz ise nükleusun yerini değiştirmeyen birden fazla küçük yağ damlacığının varlığı olarak tanımlanır. Mikroveziküler steatoz nadirdir ve NAYKH vakalarının yaklaşık % 10'unda görülmektedir.

Bununla birlikte, saf mikroveziküler steatozun varlığı, alkolik yağlı karaciğer hastalığında bir miktar daha yaygın olarak bildirilmiştir (104).

NASH hepatik inflamasyonun bir nedenidir ve nihayetinde siroz ile sonuçlanabilir. Görüntüleme yöntemleri tanıda yararlı olmasına rağmen altın standart yöntem karaciğer biopsisidir ve biopsi ile inflamasyon düzeyi anlaşılabilir. NASH tanısı için gerekli olan özellikler; yağlanma, hepatik balonlaşma ve lobüler inflamasyondur (97). Yağlanma makroveziküler olarak başlar ve ileri evrede mikroveziküler olarak görülebilir. İlk aşamalarda daha çok zon 3'te görülür (Şekil 3.) ve zon 1 korunmuştur ama diyabetik steatohepatit gibi bazı özel durumlarda zon 1'den de başlayabilir. Tipik olarak zon 3'te hepatik balonlaşma ve inflamasyon görülür. İnflamasyon portal alandan çok lobüler alandadır. Hücre birikimi polimorfonükleer hücrelerden oluşmaktadır (105).

Brunt ve arkadaşları 1999 yılında bu konu ile ilgili çalışmalar yapmış ve histopatolojik olarak NASH'i Grade 1-2-3 şeklinde sınıflandırmışlardır.

Grade 1: Yağlanma %33 ve altındadır. İnflamasyon hafif düzeydedir ve balonlaşma minimal görülür.

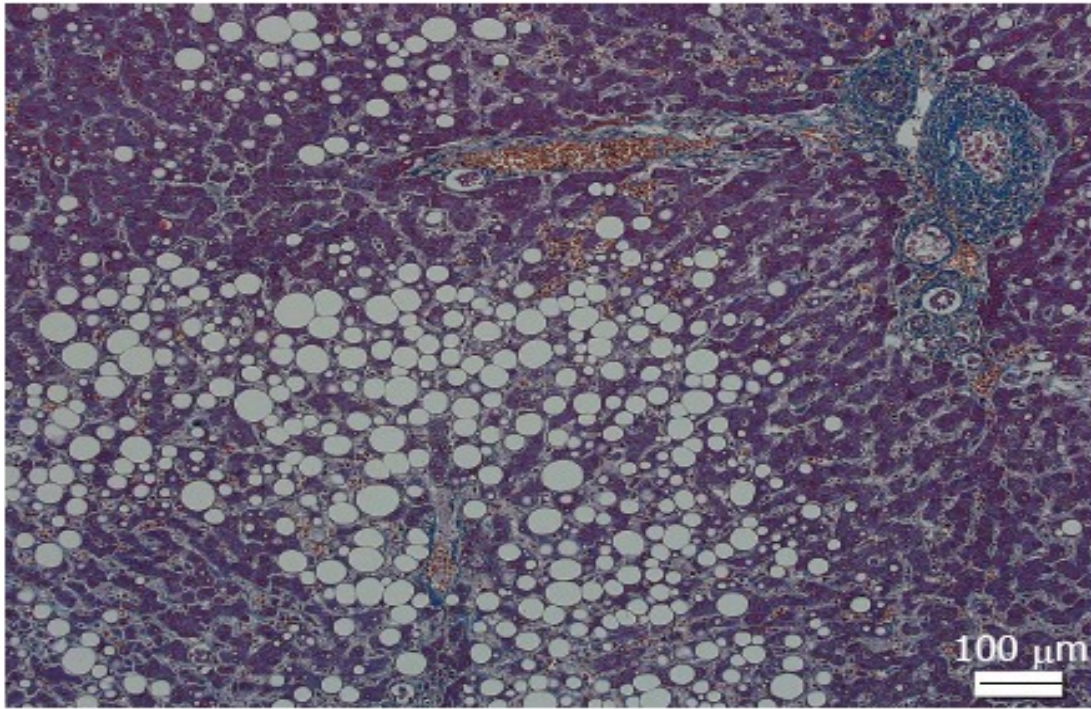
Grade 2: Yağlanma %33-66 arasındadır. İnflamasyon ılımlı düzeydedir ve genellikle lobüler alandadır ve balonlaşma mevcuttur.

Grade 3: Yağlanma %66 ve üstündedir. İnflamasyon portal ve lobüler alanda ılımlı görülür ve balonlaşma belirgindir(106).

NASH tanılı hastalarda perisinüzoidal fibroz öncelikle lobüler stellat hücrelerin aktivasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar sürecin sonucudur. Portal fibrozis ise ilerleyen hastalığın sık görülen bir bulgusudur. Brunt ve arkadaşları NASH'te fibrozis ile ilgili de bir evreleme sistemi oluşturmuşlar ve 4'e ayırmışlardır:

1. Evre; zon 3'te perisinüzoidal fibrozis
2. Evre; zon 3'te perisinüzoidal + portal/periportal fibrozis
3. Evre; zon 3'te perisinüzoidal + köprüleşme alanları
4. Evre; yaygın köprüleşme fibrozisi ve siroz (106)

1999 yılında Brunt ve arkadaşlarının evreleme ve gradeleme sisteminden sonra pek çok skorlama sistemi oluşturulmuştur. Bunlardan biri Kleiner ve arkadaşlarının yaptığı skorlamadır. 14 parametreden oluşmaktadır ve bunlar; grade ve lokalizasyona göre yağlanma, mikroveziküler steatoz, fibrozis, lobuler inflamasyon, mikrogranulom, lipogranulom, portal inflamasyon, balonlaşma, asidofil hücreler, pigmente makrofajlar, megamitokondri, mallory cisimciği ve glukojenize nükleus şeklindedir. Aktivite skoru 5'in üzerinde olduğunda NASH, 4 olduğunda muhtemel steatohepatit, 3 ve altında ise NASH olmadığı kabul edilmiştir. Bu skorlama tanıdan çok NASH derecesini belirlemek amacıyla kullanılmıştır(107).



Şekil 3. NAYKH'da steatoz. Ağırlıklı olarak zon 3' de dağılmış makroveziküler steatoz görülmektedir(Masson trikrom boyama) (“Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(42):15539” den alınmıştır) (105).

2.2.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik ve LaboratuvarBulguları

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak özellikle NASH' li bazı hastalarda halsizlik,yorgunluk,sağ üst kadranda rahatsızlık hissi vardır. NAYKH'li hastalarda karaciğer yağ infiltrasyonu nedeniyle fizik muayenede hepatomegali olabilir. Bazı hastalarda hepatomegali, NAYKH'nin başlangıç belirtisidir. NAYKH'li hastalarda bildirilen hepatomegali prevalansı oldukça değişkendir. Obezite hastaların % 50-90'ında mevcuttur. NAYKH'li hastaların çoğu, metabolik sendromun diğer özelliklerine de sahiptir. Bazılarında spider anjiyoma, palmer eritem veya hepatomegali gibi kronik karaciğer hastalığının bulguları vardır. İlerlemiş NAYKH'si olan hastalarda nadiren sarılık, asit, varis kanaması gibi son dönem karaciğer hastalığının komplikasyonları ilk bulgular olabilir. Tanı genellikle başka nedenlerle yapılan değerlendirme sırasında anormal karaciğer aminotransferazları görüldüğünde ve ya insidental olarak abdominal görüntülemelerde karaciğer yağlanması saptandığında konur (108).

NAYKH'li hastalarda AST ve ALT hafif veya orta derecede yükselmeler olabilir , ancak normal aminotransferaz seviyeleri NAYKH' nı dışlamaz (109). NAYKH'lı hastalar arasında anormal transaminazların gerçek prevalansı belirsizdir, çünkü bu hastalar anormal aminotransferazlara sahip oldukları için teşhis edilmektedir. AST ve ALT yüksekliğinin normalin üst sınırının iki ila beş katı olması ve AST / ALT oranın birden az olması NAYKH için tipikdir (bu NAYKH 'nı alkolik yağlı karaciğer hastalığından ayırt etmeye yardımcı olabilir) (93). Aminotransferaz yükselmesinin derecesi, hepatik inflamasyon veya fibrozun derecesini göstermede prediktif değildir ve alanin aminotransferazın normal olması klinik olarak önemli histolojik hasarı dışlamaz (93). Gamma glutamil transferaz (GGT) bir çok hastada normalin üstündedir. Bazı hastalarda alkalen fosfataz (ALP) düzeyi yüksektir (95). Fibrozis gelişmeyen hastalarda genelde bilirubin, albumin ve protrombin zamanı değerlerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. NAYKH'nın tipik biyokimyasal bulgusunun olmadığı akılda tutulmalıdır (95). NAYKH'li hastalarda serum ferritinin normalin üst sınırının 1.5 katından daha büyük olmasının daha yüksek NAYKH aktivite skoru (ve dolayısıyla NASH) ve ilerlemiş hepatik fibroz ile ilişkili olduğuna dair kanıt vardır (110).

Klinik uygulamada sıklıkla metabolik sendrom özelliklerine sahip bir bireyin serum aminotransferaz seviyelerinde artış tespit edildiğinde NAYKH'dan şüphelenilmektedir (4). Bununla birlikte, NAYKH'li hastaların biyokimyasal tetkik sonuçları normal olabilmektedir (4). NAYKH tanısı aşağıdaki kriterlerin tümünü gerektirir:

- Hepatik steatozun görüntüleme veya biyopsi ile gösterilmesi

- Önemli miktarda alkol tüketiminin dışlanması
- Hepatik steatozun diğer nedenlerinin dışlanması
- Bir arada var olan kronik karaciğer hastalığının nedeninin olmaması (110)

Karaciğer biyopsisi NAYKH teşhisi için altın standart olsa da, çoğu durumda, diğer hastalıkların dışlanması, hastalık anamnezi, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme bulgularına dayanarak tanı konmaktadır. Biyopsi pahalıdır, yorumlanması için uzmanlık gerektirir ve az da olsa morbidite ve çok nadir mortalite riski taşır (110). Bununla birlikte, görüntüleme çalışmaları ve laboratuvar testleri NAYKH'lı hastaları NASH'li hastalardan güvenilir bir şekilde ayırt etmez veya karaciğer hastalığının ciddiyetini öngörmez. NASH tanısını kesin olarak doğrulamanın veya dışlamanın ve hastalığın şiddetini belirlemenin tek yolu karaciğer biyopsisidir (110).

2.2.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Görüntüleme Yöntemleri

Bazı radyolojik görüntüleme yöntemleri NAYKH'nı tespit edebilir, ancak NASH ve NAYKH 'nın histolojik alt tiplerini ayırt etmek için rutin olarak hiçbir görüntüleme yöntemi kullanılmaz (111). Tanıda noninvaziv olma avantajı nedeniyle ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Ultrasonografi

Hepatostatozda yağ vakuollerinin hücre içi birikimi nedeniyle US'da hepatik ekojenitede diffüz bir artış görülmektedir. Hepatostatozun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, hepatik ekojenitenin görsel kalitatif değerlendirilmesinden, karaciğer ve böbrek arasındaki ekojenite farkının ölçülmesinden, karaciğerin derinliğindeki eko penetrasyonunun değerlendirilmesinden ve karaciğerin damarsal yapılarının netliğinin belirlenmesinden oluşmaktadır (112). Hepatostatozun saptanmasında USG'nin tanısallık performansı steatozla birlikte kronik karaciğer hastalığı varlığına ve steatozun tanımına bağlı olarak değişmektedir. Birlikte karaciğer hastalığı yokluğunda, USG'nin, orta ile şiddetli steatoz (yani histolojik derece $\geq$ %30 ve ya 33 olarak tanımlanmış) varlığını % 81-100 sensitivite ve %98 spesifite ile gösterdiği bildirilmiştir. Fakat tüm steatoz derecelerinin varlığını (yani histolojik derece $\geq$ % 3 ve ya 5 olarak tanımlanmış) belirlemede sensitivite ve spesifitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Altta yatan kronik karaciğer hastalığı

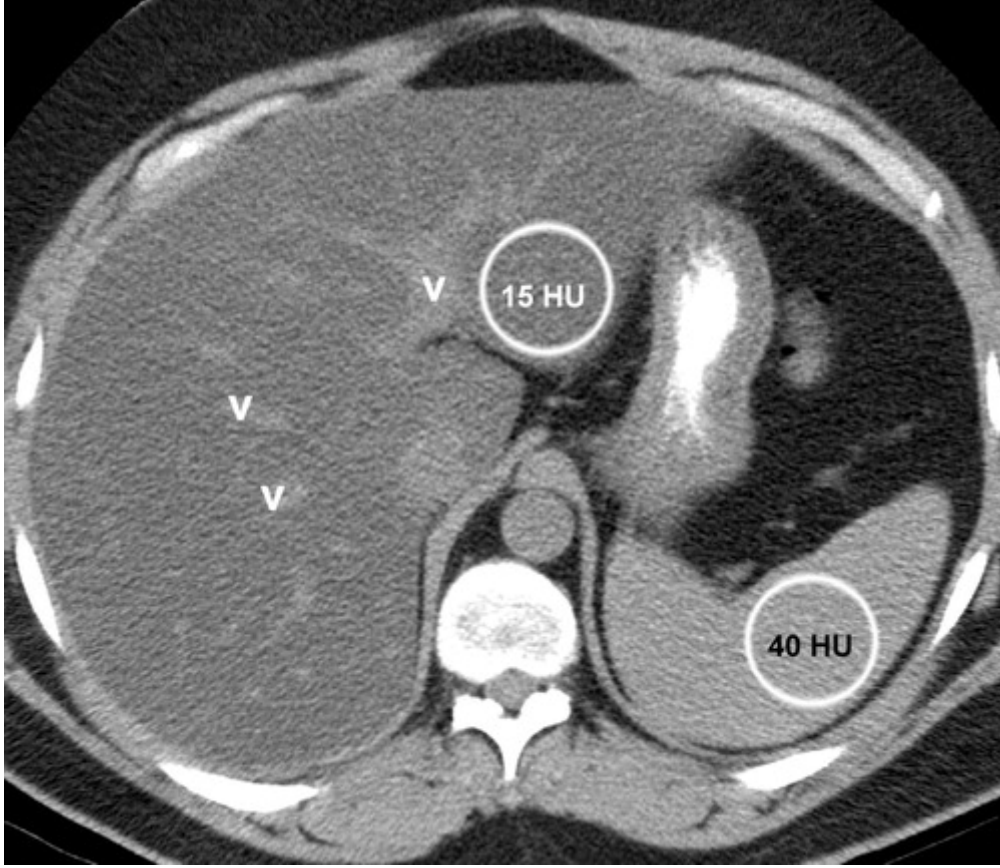
varlığında gelişen fibrozis hepatik ekojeniteyi artırabileceğinden USG'nin tanısal performansını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (112).

Bilgisayarlı Tomografi

Hepatosteatozun bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi Hounsfield unit (HU) olarak tanımlanan atenuasyon ve ya dansite değerlerinin ölçülmesine dayanmaktadır ve doku bileşimine (kompozisyonuna) bağlıdır. Yağın atenuasyon değeri yumşak dokudan daha düşük olduğunda hepatosteatozda karaciğer parankminin atenuasyon değeri azalmaktadır (Şekil 4.) (112).

Hepatosteatozun değerlendirilmesinde kontrastlı BT hatalara neden olabileceğinden kontrastsız BT öncelikli olarak tercih edilmektedir. Karaciğer yağlanması karaciğerin mutlak atenuasyon değeri ölçülmekle ve karaciğer ile dalağın atenuasyon değerleri farkını belirlemekle (Karaciğer-dalak oranı ile) değerlendirilebilmektedir. Bilgisayarlı tomografide normal karaciğerin atenuasyon değeri 50-57 HU'dır . Dalağın atenuasyon değeri karaciğerden 8-10 HU daha düşüktür (113). Bazı araştırmalar BT incelemesinde karaciğer atenuasyon değerinin 48 HU altında olmasının hepatosteatoz varlığını gösterdiği ve karaciğer-dalak atenuasyon farkının %88-95 sensitivite, %90-99 spesifite ile yağlı karaciğeri saptadığını bildirmiştir(114). Karaciğer-dalak oranı (K / D oranı) 1.0'ın altında olması karaciğer yağlanması varlığını teşhis etmek için etkili bir şekilde kullanılabilir(115). Yapılan başka bir çalışmada karaciğer atenuasyon değerinin 40 HU olmasının histopatolojik olarak yaklaşık %30, 30 HU olmasının ise yaklaşık %50 steatoz ile korele olduğu bildirilmiştir (116).

BT incelemesi orta ve şiddetli steatoz varlığını göstermede oldukça başarılıdır ve noninvaziv olma özelliği diğer avantajıdır. Fakat bu yöntemin iyonizan radyasyon içermesi en önemli dezavantajıdır. Karaciğer yağlanmasından başka bir çok faktör, karaciğerde demir birikimi ve amiodaron gibi bazı ilaçların kullanımı karaciğer atenuasyon değerini etkileyebilmektedir. Ayrıca hafif hepatosteatozu göstermede yeteri kadar güvenilir değildir . İnflamasyon ve fibrozis varlığını göstermede yeteri kadar duyarlı değildir (112).



Şekil 4. Karaciğer yağlanması olan hastanın kontrastsız BT görüntüsü. Karaciğerde diffüz yağ deposizyonu . Karaciğer dansitesinin(15 HU) dalağa (40 HU) kıyasla daha düşük olduğu ve intrahepatik venlerin (v) hiperdens görünümü dikkati çekiyor (117) (“ Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. Radiographics. 2006;26(6):1637-53’’den alınmıştır).

Manyetik Rezonans

US ve BT’ni aksine MR ve MR spektroskopi (MRS) incelemeleri ile karaciğer yağ miktarı doğrudan ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda MR’ın hepatosteatozun tanısında ve derecelendirilmesinde USG ve BT’den üstün olduğu gösterilmiştir. $\geq 5\%$ Histolojik

steatozu saptamada MR'n sensitivitesi % 76.7-90.0 ve spesifitesi %87.1-91.0, MRS'n sensitivitesi %80.0-91.0 ve spesifitesi % 80.2-87.0 olarak bildirilmiştir. MR yönteminin bir diğer avantajı iyonizan radyasyon içermemesidir. Fakat bu yöntem karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis varlığını göstermede yeterince duyarlı değildir (112).

2.2.7 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi

Güncel NAYKH tedavisi –kardiyometabolik bulguların ve NASH progresyonun-fibrozisin kontrolü ve tüm karaciğer hastaları için geçerli olan yaklaşımlar olarak özetlenebilir. Henüz, kabul edilebilir etki/yan etki profiline sahip ve fibrozisi hedefleyen farmakolojik tedaviler söz konusu değildir. Dolayısı ile, çoğu progresyon riski taşımayan erken evre hastalar (F0,F1) farmakolojik tedavi adayı değildir. Bu hastalarda %5-8 kilo kaybını hedefleyen yaklaşımlar, egzersiz, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması yeterlidir. Buna karşılık NASH progresyonunu hedefleyen tedaviler, en azından teorik olarak, sirotik evreye gelmeden başlanmış olmalıdır. Dolayısı ile $\geq$ F2 hastalar, $\geq$ %10 kilo kaybını hedefleyen yaklaşımların yanı sıra metabolik ve antifibrotik ilaçlar açısından da değerlendirilmelidir (118)

Nonfarmakolojik tedavi(yaşam tarzı değişikliği)

Diyet, egzersiz ve kilo vermeden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri NAYKH'ı tedavisinin temelini oluşturmaktadır (110). Birçok çalışmavücut ağırlığının en az % 3–5'ini kaybı ile serum aminotransferazlarında ve hepatik steatozda azalma sağlanabileceği gösterilmiştir. Ancak steatohepatiti tedavi etmek için daha fazla kilo kaybı (% 10'a kadar) gereklidir (119).

Kalori kısıtlı diyetle uyum uzun vadede karaciğer yağının mobilizasyonu ve kardiyovasküler riskte iyileşme ile ilişkilidir (120). Mevcut veriler kalori alımını % 30 ve ya yaklaşık 750-1,000 kcal / gün azaltmanın insülin direncinde ve hepatosteatozda iyileşme ile sonuçlandığını göstermektedir. Günlük kalori tüketiminin %45-50'si karbonhidratlardan, %20-35'i yağlardan ve geriye kalanı proteinlerden oluşmalıdır. Yağ tüketiminde monoansatüre yağ asitleri daha fazla miktarı oluşturmali ve trans yağ asidlerinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Protein olarak hayvansal gıdalardan özellikle balık tercih edilmelidir (121)

Haftada 5 gün, günde en az 30 dakika, orta şiddette fiziksel aktivite yapılması öneriler arasındadır. Fiziksel aktivitenin aerobik ağırlıklı olması, insülin duyarlılığının ve kas kütlesinin artırılmasıyla enerji ve insülin direnci kontrolü sağlamaktadır (122).

İnsülin direncini azaltan ilaçlar

NAYKH , metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu için yapılan çoğu araştırmada insülin duyarlılaştırıcı ajanların etkinliği incelenmiştir. Bazı çalışmalarda metforminin aminotransferazlar ve karaciğer histolojisi üzerindeki etkisi araştırılmıştır (118). Birkaç çalışmada serum aminotransferazlarda azalma ve insülin direncinde iyileşme sağladığı, fakat karaciğer histolojisini önemli ölçüde düzeltmediği gösterilmiştir (118). Bundan dolayı NASH tedavisi için önerilmemektedir.

Tiazolidindionların prototip ilacı pioglitazondur. Olumlu hepatik ve kardiyometabolik etiklerinden dolayı , NASH tedavisinde 1.basamak ilaçtır. Hem diyabetik , hem de nondiyabetik hastalarda, steatoz ve nekroinflamasyonu azaltır. Adipoz dokuda insülin direncini azaltıcı ve fibrozisi geriletici etkisi ise diyabetik hastalarda çok daha belirgindir. Prediyabetik hastalarda diyabet gelişimi ve kardiyovasküler morbidite olasılığını azaltır (123). Sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği, uzun süre kullanımda az da olsa artmış fraktür riski ve mesane kanseri riski en önemli yan etkilidir (118).

Tip 2 Diabetes mellitusun kontrolü

Diğer DM hastaları için geçerli kılavuzlar NAYKH olan diyabetik hastalar içinde geçerlidir. DM tedavisinde kullanılan pioglitazonun yanı sıra, GLP-1 reseptör agonistleri (liraglutid,semaglutid) ve SGLT-2 inhibitörleri de histolojiyi ve kardiyometabolik morbiditeyi olumlu etkileyebilir.Dipeptidil petidaz-4 inhibitörleri kardiyovasküler morbidite ve NAYKH üzerine etkili değildir(118).

GLP, proglukagonun yıkım ürünüdür; insülin sekresyonunu uyarır insülin duyarlılığını artırır, glukagon salgısını ise inhibe eder. Liraglutid günlük enjeksiyon gerektirir. Haftalık enjeksiyonları yeterli olan semaglutid ve GLP-1 analoglarının, glukagon inhibitör peptid ve GLP-2 analogları (intestinal baryeri iyileştirirler) ile kombinasyonu çalışmaları ise devam etmektedir (124).

Anti hiperlipidemik ilaçlar

Genel kılavuzlar geçerlidir. Bu grupta yer alan statinler, fibratlar ve omega-3 yağ asitlerinin NAYKH progresyonuna etkileri gösterilebilmiş değildir (125).

NASH –fibrozis progresyonunu önlemeye yönelik ilaçlar

Progresyon riskinin azaldığının göstergesi olarak inflamatuvar aktivite ve fibrozisde regresyon olmak üzere, 2 histolojik kriter esas alınır. Bu açıdan, risk faktörlerine yönelik girişimlerden yaşam şekli modifikasyonu, pioglitazon ve liraglutidin NAYKH progresyonunu modifiye edebildiği gösterilmiştir. Bu grupta olan bir çok ilacın araştırılması devam etmektedir (118).

Obetolik asid FXR agonisti ilaçların prototipidir. İnsülin direncini azaltır. Kaşıntı ve LDL artışı yapabildiğinden , nonsteroid yapıda alternatif FXR agonistleri ile çalışma devam etmektedir. FXR anti –NASH etkisi, kısmen intestinal epitel hücrelerinden salınan FGF19 aracılığı ileidir. FGF19’un proliferatif ve proneoplastik etkileri sebebi ile, bu olumsuz etkilerin kaldırıldığı rekombinan analoglar ile çalışmalar araştırma safhasındadır. FGF ailesinde yer alan FGF21 ise mitojenik etkili değildir, insülin direncini ve fibrozisi azaltır; NASH tedavisi ile ilgili çalışmalar henüz sonlanmamıştır (118).

PPARa/d agonistlerinin prototip ilacı elafibranordur. PPARa uyarısı yağ asidi oksidasyonunu artırır. PPARd uyarısı ise antiinflamatuvar etkilidir. Faz 3 çalışması devam etmektedir (118).

NAYKH’nın NASH’a progresyonunda oksidatif stressin katkıda bulunduğu düşünüldüğü için antioksidanlar da tedavide değerlendirilmiştir. Güçlü antioksidan olan E vitamini DM olmayan , biyopsi ile doğrulanmış evre ≥ 2 fibrozisli NASH hastalarında endikedir. Kendisinde ve ailesinde prostat kanseri olanlarda verilmemesi daha doğru olabilir (118).

Tüm karaciğer hastaları için geçerli yaklaşımlar

Özellikle NAYKH hastaları için kabul edilebilir alkol miktarı ile ilgili veri yoktur. Dolayısı ile alkol yasaklanmalıdır. Bağışık olmayan tüm hastalar HAV ve HBV için aşılanmalıdır. Ayrıca pnömokok ve influenza aşıları ve her kez için geçerli aşılanma

protokolü uygulanmalıdır. Sirotik dönemdeki hastalar portal hipertansiyon komplikasyonları, HCC açısından takip edilmeli, karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir(118).



3. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışma 1 Mart 2020- 15 Haziran 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Radyoloji Ana Bilim Dallarının ortak katılımıyla yapıldı. Belirtilen tarihler arasında Hacettepe Üniversite Hastanesi COVID – 19 pandemi kliniklerinde yatan veya COVID-19 polikliniğinde takip edilen hastalar alınarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Bu dönem içinde toplam 517 hastanın COVID-19 hastalığı şüphesi ile tetkik ve tedavi edildiği görüldü. Başvuru sırasında karaciğer testi ve ya torakal tomografisi olmaması nedeniyle 84 hasta, hepatit B tanılı 8 hasta ve alkolik sirozlu 1 hastanın dışlanması ile COVID-19 tanısı şüphesi ile poliklinik başvurusu olan ve servis ve ya yoğun bakıma interne edilen toplam 424 hasta dahil edilmiştir. COVID – 19 nedeni ile tetkik edilen ve COVID-19 olmadığı kabul edilen hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından takip edilen hastaların verilerine hastane bilişim sistemi veritabanı kullanılarak ulaşıldı. Hastaların demografik bilgileri, şimdiki hastalık öyküsü ve geliş şikayetleri, geçmiş hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, varsa daha önceye ait görüntüleme tetkik sonuçları, geliş sırasındaki laboratuvar testleri, COVID-19 RT-PCR sonuçları kaydedildi.

Hastanemiz etik kurulundan 23.06.2020 tarihinde GO 20/622 numara ile etik kurul onayı alındı.

Hastalar ve COVID – 19 tanısı:

T.C Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan COVID-19 rehberine uygun olarak olası vaka tanımına uyan hastalara RT-PCR testi uygulanmışdı ve Toraks BT çekilmişdi. Klinik şüphenin yüksek olduğu ve 2 kez gönderilen RT-PCR sonucu negatif olan bazı hastalardan ELISA ya da hızlı antikor testleri gibi serolojik testler gönderilmişdi. Hastalardan RT-PCR sonucu ve ya ELISA ya da hızlı antikor testleri gibi serolojik testlerinin sonucu pozitif olanlar, RT-PCR sonucu negatif ve BT sonucu COVID-19 için tipik ve ya ekarte edilemez şeklinde raporlananlar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümünce COVID-19 olarak kabul edildi. RT-PCR sonucu negatif ve BT sonucu COVID-19 ile uyumsuz ve ya pnömoni bulgusu yok şeklinde raporlanan hastalarda COVID-19 tanısı dışlandı ve kontrol grubuna dahil edildi.

Hastane bilişim sisteminden hastaların doktor ve ya hemşireler tarafından kaydedilmiş vücut, boy ve VKİ sonuçlarına ulaşıldı. VKİ 20 kg/m² altında olan hastalar zayıf, 20-24.99 kg/m² aralığında olanlar normal kilolu, 25-29.9 kg/m² aralığında olan hastalar fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

Poliklinik ve serviste takip edilen hastalar hafif seyirli, ilk başvuru ve ya izleminde yoğun bakıma alınan ve ya exitus gerçekleşen hastalar ağır seyirli olarak kabul edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastanemiz pandemi servisinde ve yoğun bakımda yatmış olmak ve ya COVID-19 polikliniğinde olası COVID-19 başvurusu olmak
- Başvuru sırasında kontrastsız Torakal BT çekilmiş olması
- Başvuru sırasında KCFT (ALT; AST; ALP; GGT) sonuçlarının olması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri :

- Başvuru sırasında Torakal BT çekilmemiş olması
- Başvuru sırasında KCFT sonuçlarının olmaması
- Bilinen hepatit B ve ya alkolik siroz tanısı olması

Biyokimyasal kan testleri (hemogram, ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, CRP, ESH, d-dimer, fibrinojen, LDH, ferritin, albumin, total protein, lipid profili, NLO, INR) sonuçları incelendi. ALT ve AST > 35, bilirubin total >1.2 ise yüksek, albümin <3.5 ise düşük kabul edildi. Sadece başvuru anındaki transaminaz değerleri gözönüne alındı, güncel tedavi protokolünde verilen antiviral ilaçların belirgin KC toksisitesi olduğu için sonradan gelişen bozulmaların yağlanma ile ilişkili olup olmayacağını söylemek zordur.

Hastaların BT değerlendirmeleri:

Radyoloji ABD tarafından hastaların BT leri karaciğer yağlanmasını değerlendirmek üzere tekrar gözden geçirildi. Radyologun değerlendirmesini etkilememek amacıyla hangi hastanın COVID – 19 pozitif hangisinin negatif olduğu konusunda bilgilendirme yapılmadı, Bütün değerlendirmeleri iki radyolog (MK ve ...) tarafından yapıldı.

Bilindiği üzere pandeminin başlangıç döneminde COVID-19 pnömonisini saptamada duyarlılığı yüksek olması ve hızlı triaj olanağı nedeniyle olası COVID-19 olarak değerlendirilen hastaların çoğuna torakal BT çekilmekteydi. BT de karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için, yukarıda da anlatıldığı şekilde, karaciğer ve dalak dansiteleri değerlendirildi. Hastaların toraks tomografisindeki en alt segmentlerde karaciğer dokusunun yağlı karaciğer açısından değerlendirildi. Kısaca özetleyecek olursak; Karaciğer yağlanması olan hastalarda yağlanma derecesi ile orantılı olarak BT’de karaciğer atenüasyon değerinde düşme görülür. Kontrastsız BT incelemesinde karaciğer parankiminden dansite ölçümü ve karaciğer-dalak oranı yöntemlerini kullandık. Karaciğer-dalak oranı (K/D oranı) 1.0’ın altında olanlara karaciğer yağlanması olduğu, K/D oranı 0.8 altında olanlar ağır karaciğer yağlanması olarak kabul edildi.

Karaciğer yağlanmasının COVID – 19 prezantasyonu sırasındaki Karaciğer testleri üzerine etkisinin araştırılması:

Çalışmamızın birincil hedefi karaciğer yağlanmasının hastanın geliş anındaki karaciğer testlerini nasıl etkilediğini değerlendirmek olduğu için; Karaciğer yağlanma varlığı olan ve olmayan hastaların geliş anındaki karaciğer test sonuçları karşılaştırıldı. COVID-19 tanılı ve karaciğer yağlanması olan hastaların başvuru sırasındaki karaciğer testlerinin COVID-19’ dan bağımsız olarak yüksek olacağı varsayıldı.

İstatistiksel analiz:

Analizler IBM SPSS Statistics V23 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak, niteliksel değişkenler için sıklık ve yüzde, niceliksel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler verilmiştir. Niceliksel değişkenlerin dağılımı uygun normallik testleri ($n < 50$ ise Shapiro-Wilk Testi, $n \geq 50$ ise Kolmogorov-Smirnov Testi) ve grafikler (histogram, kutu-çizgi, qq plot) yardımıyla incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda bağımsız iki grup arasında, niceliksel değişkenler bakımından yapılan karşılaştırmalarda “Mann-Whitney U Testi” kullanılmış, ortanca değerler verilmiştir. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırılırken parametrik olmayan testlerden “Kruskal Wallis Testi” kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu durumlarda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı “Çoklu

Karşılaştırma Testi” sonuçlarına göre belirlenmiştir. İki niteliksel değişken arasındaki ilişki “Ki-kare Analizi” ile incelenmiştir. Klinik seyir üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenler ile Lojistik Regresyon modelleri elde edilmiş, değişkenlerin anlamlılıkları ve odds oranları incelenmiştir. Total bilirubin ve albumin değişkenleri için klinik seyir açısından (hafif-ağır ya da exitus) kesim (cut-off) noktalarının belirlenip belirlenemeyeceği ROC analizi ile incelenmiştir. Eğri altında kalan alanların anlamlılığına ve büyüklüğüne bakılmıştır. Uygun kesim noktası, duyarlılık ve seçicilik değerleri birlikte değerlendirilerek Youden İndeks’e göre belirlenmiştir.

Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 11 Mart 2020– 15 Haziran 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Hastanesinde pandemi kliniklerinde servis ve ya yoğun bakımda yatan ve ya ayaktan olası COVID-19 nedeni ile takip edilen 18 yaş ve üstü toplam 424 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmada yer alan %53,1’i erkek, %46,9’u kadındı. Ayrıca hastaların yaş ortalaması $45,61 \pm 16,82$ (Min.: 18 – max.: 96)dir.

Hastaların 196’sının takipte kronik hastalığı vardı. Bu hastaların 70 hastanın (35.71 %) HT, 53 hastanın(%27.04) tip2 DM ve 14 hastanın (%7.14) Hiperlipidemi tanısı vardı . 176 hasta başvuru sırasında kronik hastalıkları için düzenli ilaç kullanmaktaydı. Başvuru sırasında ishal şikayeti olan 26 hasta vardı (%6.2). 40 hastanın (%9.7) alkol kullanım öyküsü vardı ve 384 hasta (%91.3) alkol kullanmıyordu. USG ve BT ile daha önceden karaciğer yağlanması tanısı alan 16 hasta vardı. Yaptığımız klinik değerlendirmeye göre; 376 hasta (%88.7) hafif klinik seyre sahipken 48 hasta (%11.3) klinik olarak ağır seyir etmiş yoğun bakım ihtiyacı olmuş veya exitus gerçekleşmişti.

Hastaların 321 ’ine (% 75.7) COVID-19 tanısı kondu. Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar sonuçları, karaciğer-dalak dansite ölçümleri sonuçları, VKİ ölçüm sonuçları ve diğerleri tablo şeklinde verilmiştir (Tablo 3.). 400 hastanın VKİ verisi mevcuttu. Hastaların %51.1’ i fazla kilolu ve obezdi. Hastaların % 27.1’ne BT görüntülemesine dayanarak karaciğer yağlanması tanısı kondu. K/D oranı 0.8 altında olan hastalar ağır steatoz olarak kabul edildi ve ağır steatoz hastaların %10.6’sında mevcuttu.

Tablo 3.Hastaların laboratuvar, karaciğer-dalak dansite ölçümleri, VKİ ölçüm sonuçlarının sıklık ve yüzdesi

Radyoloji,Laboratuvar,VKİ		Sıklık	Yüzde (%)
ALT	Normal	339	80
	Yüksek	85	20
AST	Normal	350	82.5
	Yüksek	74	17.5
Totalbilirubin	Normal	371	89.6
	Yüksek	43	10.4
Albumin	Normal	377	89.8
	Düşük	43	10.2
Ürobilinojen	Pozitif	12	5.9
	Negatif	191	94.1
RT PCR ve ya antikor testi	Pozitif	241	56.8
	Negatif	191	94.1
K/D oranı	Steatoz var	115	27.1
	Steatoz yok	309	72.9
K/D oranı	Ağır steatoz	45	10.6
	Hafif-orta steatoz	70	16.5
	Steatoz yok	309	72.9
VKİ	<20 kg/m ²	28	7
	20-24.9 kg/m ²	168	42
	25-29.9 kg/m ²	139	34.8
	≥ 30 kg/m ²	65	16.3

Olgularda bakılan laboratuvar bulguları VKİ, karaciğer ve dalak dansite değerlerinin tüm hastalarda ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri tablo 4.'de verilmiştir.

Tablo 4. Parametrelerin dağılımları

VKİ,Laboratuvar,Radyoloji	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük
VKİ	26.03	4.433	25.39	16.49	49.31
ALT	26.08	20.645	19.00	7.00	244.00
AST	28.56	17.954	24.00	12.00	223.00
ALP	81.89	39.916	75.00	17.00	504.00
GGT	37.57	47.203	24.00	7.00	555.00
Total bilirubin	0.71	1.231	0.51	0.14	21.79
İndirekt bilirubin	0.51	0.758	0.40	0.03	14.06
Direkt bilirubin	0.19	0.523	0.11	0.01	7.73
LDH	215.64	110.602	187.5	79.00	1355.00
Albumin	4.06	0.520	4.14	1.47	5.08
Total protein	7.04	0.651	7.06	3.97	8.57
D-Dimer	1.06	4.304	0.37	0.19	79.9
INR	1.04	0.184	1.01	0.83	2.94
CRP	3.43	5.629	1.07	0.01	47.40
ESH	16.74	16.229	12.00	2.00	117.00
Hemoglobin	13.72	1.940	13.95	7.20	17.60
Lökosit	6.77	4.183	5.70	1.30	51.00
Lenfosit	1.43	0.735	1.29	0.14	4.75
Trombosit	196.44	65.849	190.00	29.00	462.00

Trigliserit	125.00	99.673	98.50	30.00	902.00
TotalKolesterol	169.97	45.746	166.00	35.00	347.00
LDL	112.58	44.408	108.90	25.10	607.00
NLO	6.05	25.291	2.77	0.31	497.00
Karaciğer sol lob dansitesi	56.16	12.894	59.00	-8.00	77.00
Karaciğer sağ lob dansitesi	58.12	12.032	60.00	5.00	80.00
Total karaciğer dansitesi	114.27	24.655	119.00	-1.00	155.00
Dalak dansitesi	52.46	5.617	54.00	30.00	66.00
Ortalama karaciğer dansitesi	57.13	12.233	59.50	-0.50	77.50
Karaciğer /Dalak oranı	1.10	0.247	1.13	-0.01	1.69

Steatozu olan hastalarda ALT, AST, GGT, bilirubin ve VKİ istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı ($P<0.05$) (Tablo 5.).

Tablo 5.Steatozu olan ve olmayan hastalarda karaciğer test ve VKİ karşılaştırılması.

	Stetoz var	Stetoz yok	P değeri
	Ortanca	Ortanca	
ALT	29.00	18.00	<0.001
AST	29.00	23.00	<0.001
ALP	78.00	73.00	0.063
GGT	38.00	19.00	<0.001
Total bilirubin	0.60	0.48	0.003
İndirekt bilirubin	0.45	0.37	0.016

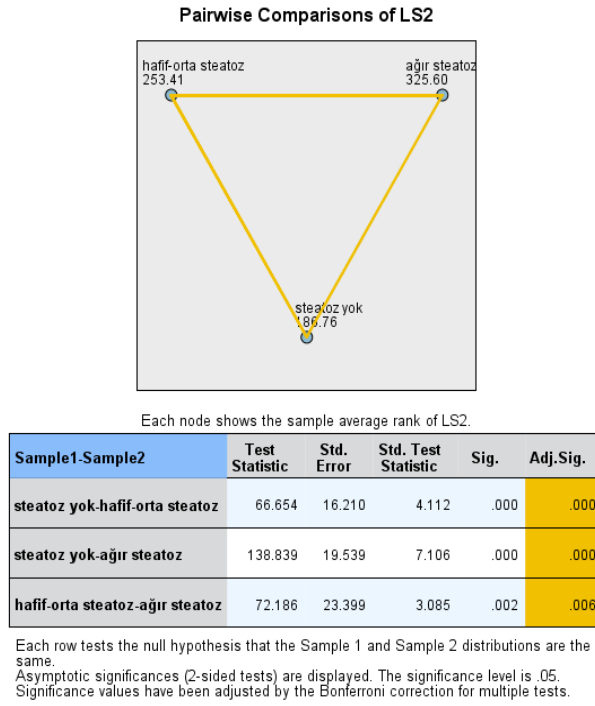
Direktbilirubin	0.13	0.11	<0.001
VKİ	26.12	24.77	<0.001

Steatoz grupları (şiddetli steatoz, hafif-orta steatoz , steatoz olmayan) arasında hastaların karaciğer test ve VKİ sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 6.). Steatoz grupları arasında ALT, AST, GGT ve bilirubin değerleri açısından anlamlı fark bulundu. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatozu olanlarda ALT ve AST ortancası anlamlı yüksek, ağır steatozu olanların ALT ve AST ortancası hafif olanlardan daha da yüksektir (Şekil 5. ve şekil 6.) . Steatoz olanlarda GGT, bilirubin ve VKİ steatoz olmayanlara nazaran anlamlı yüksektir.

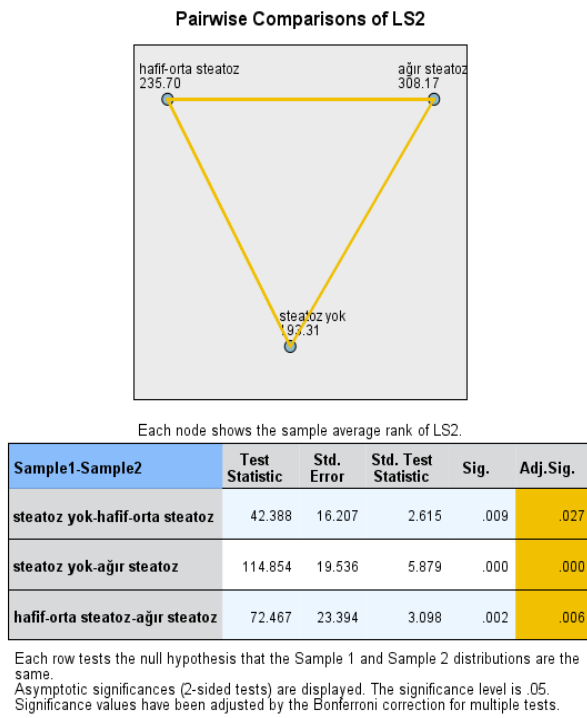
Tablo 6. Steatoz grupları arasında hastaların karaciğer testleri ve VKİ sonuçlarının karşılaştırılması.

Karaciğer testi ve VKİ	Ağır steatoz	Hafif-orta steatoz	Steatoz yok	P değeri
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
ALT	36.00	26.00	18.00	<0,001
AST	35.00	26.00	23.00	<0,001
ALP	79.00	75.00	73.00	0,111
GGT	44.00	34.00	19.00	<0,001
Total bilirubin	0.63	0.58	0.48	0,011
İndirekt bilirubin	0.49	0.44	0.37	0,051
Direkt bilirubin	0.14	0.13	0.11	<0.001
VKİ	27.68	25.69	24.77	<0,001

Şekil 5.Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatoz grupları arasında ALT ortancasının karşılaştırılması



Şekil 6. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatoz grupları arasında AST ortancasının karşılaştırılması



Steatoz olan hastaların INR, trombosit, LDL ortancası steatozu olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7.).

Tablo 7. Steatozu olan ve olmayan hastaların INR, trombosit, LDL değerlerinin karşılaştırılması

	Stetoz var	Stetoz yok	P değeri
	Ortanca	Ortanca	
INR	1.01	1.01	0.488
Trombosit	179.00	192.00	0.054
LDL	111.45	107.00	0.633

COVID-19 tanısı konan ve dışlanan hastaların INR, trombosit ve LDL ortancaları karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 8.).

Tablo 8. COVID-19 tanısı konan ve dışlanan hastaların INR, trombosit ve LDL değerlerinin karşılaştırılması.

	COVID-19 tanılı	Kontrol grubu	P değeri
	Ortanca	Ortanca	
INR	1.00	1.04	0.006
Trombosit	182.00	224.00	<0.001
LDL	104.50	122.40	0.003

COVID-19 tanılı ve kontrol grupundaki hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının ortanca değerleri karşılaştırıldığında COVID-19 tanılı hastalarda AST istatistik olarak anlamlı yüksek ve ALP, total bilirubin ve indirekt bilirubin ise anlamlı düşük saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. COVID-19 tanılı ve kontrol grupundaki hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	COVID-19 tanılı	Kontrol grubu	P değeri
	Ortanca	Ortanca	
ALT	20.00	18.00	0.087
AST	25.00	21.00	<0.001
ALP	72.00	78.00	0.028
GGT	23.00	26.00	0.750
Total bilirubin	0.50	0.56	0.016
İndirekt bilirubin	0.38	0.44	0.022
Direkt bilirubin	0.11	0.13	0.093

COVID-19 tanılı ve steatozu olan hastalarda ALT, AST, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin ve VKİ istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı($P<0.05$)(tablo 10.)

Tablo 10. COVID-19 tanılı hastalarda steatoz olup olmamasına göre karaciğer testleri ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması

	Steatoz var	Steatoz yok	P değeri
	Ortanca	Ortanca	
ALT	29.50	18.00	<0.001
AST	31.00	24.00	<0.001
ALP	75.50	72.00	0.331
GGT	38.00	19.00	<0.001
Total bilirubin	0.58	0.46	0.030

İndirekt bilirubin	0.43	0.37	0.140
Direkt bilirubin	0.14	0.10	<0.001
VKİ	26.93	24.73	<0.001

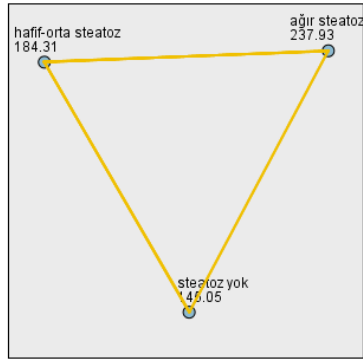
COVID-19 tanılı hastalarda steatoz grupları arasında KCFT değerleri karşılaştırıldığında steatozu olanlarda ALT, AST, GGT, bilirubin direkt istatistik olarak anlamlı fark saptandı ($P<0.05$) (tablo 11.). Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatozu olanlarda AST ortancası anlamlı yüksek, ağır steatozu olanların AST ortancası hafif olanlardan daha da yüksektir (şekil 7.). ALT, GGT, bilirubin direkt ortancası hafif-orta ve ağır steatozu olan hasta gruplarında steatozu olmayanlara nazaran daha yüksektir, fakat hafif-orta ile ağır steatozu olan hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 11. COVID-19 tanılı hastalarda steatoz grupları arasında karaciğer testlerinin karşılaştırılması

Karaciğer testi	Ağır steatoz	Hafif-orta steatoz	Steatoz yok	P değeri
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
ALT	35.00	27.50	18.00	<0.001
AST	35.50	26.50	24.00	<0.001
ALP	79.50	69.00	72.00	0.160
GGT	44.00	34.00	19.00	<0.001
Total bilirubin	0.59	0.57	0.46	0.094
İndirekt bilirubin	0.43	0.43	0.37	0.335
Direkt bilirubin	0.13	0.14	0.10	0.001

Şekil 7. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre COVID-19 tanılı hastalarda steatoz grupları arasında AST ortancasının karşılaştırılması.

Pairwise Comparisons of LS2



Each node shows the sample average rank of LS2.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
steatoz yok-hafif-orta steatoz	39.264	14.432	2.721	.007	.020
steatoz yok-ağır steatoz	92.880	17.007	5.461	.000	.000
hafif-orta steatoz-ağır steatoz	53.616	20.614	2.601	.009	.028

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .05. Significance values have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests.

COVID-19 tanılı hastaların klinik seyiri ağır olanların total bilirubin ve NLO ortancası hafif olanlara göre anlamlı derecede daha yüksektir ($P < 0.001$) ve COVID-19 tanılı hastaların klinik seyiri ağır olanların albümin ortancası hafif olanlara göre anlamlı derecede daha düşüktür ($P < 0.001$) (Tablo 12.).

Tablo 12. COVID-19 tanılı hastaların klinik seyiri durumları arasında NLO, albumin ve total bilirubin bakımından fark olup olmadığının incelenmesi.

	Klinik durum		P değeri
	Hafif	Ağır	
	Ortanca	Ortanca	
Total bilirubin	0.48	0.72	<0.001
Albumin	4.23	3.58	<0.001
NLO	2.47	5.52	<0.001

COVID-19 tanılı hastalarda steatoz ve steatoz grupları ile klinik seyir arasında ilişki ki-kare analizi ile incelendiğinde istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmamızda COVID-19 tanılı ve steatozu olan hastaların başvuru sırasında ALT, AST, GGT, direkt bilirubin değerlerinin istatistik olarak anlamlı yüksek olduğunu gösterdik.

Obezite prevalansı dünyaya paralel olarak Türkiye’de de giderek artmaktadır. Yetişkinlerde 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen TURDEP-I araştırmasında, obezite prevalansının %22.3 olduğu gösterilmiştir. 24 bin kişinin dahil edildiği TOHTA çalışmasında ise obezite prevalansı %25 olarak bildirilmiştir (126). 2013 yılında yayımlanan TURDEP-II Çalışması’nda ise obezite sıklığının %35 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 1998 ile 2010 yılı karşılaştırılmış ve Türkiye’de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22.3’ten %31.2’ye yükseldiği gösterilmiştir. 2016 yılında, Dünya Sağlık Örgütü Türkiye’de obezite prevalansının %29.5 olduğunu ve Avrupa’da en yüksek obezite prevalansına sahip ülke olduğunu açıklamıştır (127). 2017 yılı Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü’nün (OECD) raporunda , 2015 yılında Türkiye’de obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %22,3 ve %33,1 şeklinde gösterilmiştir (128). Çalışmamıza dahil edilen 424 hastadan 400’nün VKİ verisi vardı ve bu hastaların %16.3’ü obez ve %34.8’i fazla kiloludur. Önceki çalışmalar dikkate alındığında bizim çalışmamızda obezite prevalansı düşük ve fazla kiloluluk prevalansı ise benzerdi. Ancak hasta grubumuzun seçilmemiş ve toplumu temsil eden bir örnek olduğunu düşündüğümüzde obezite prevalansı açısından çok kötü bir yerde olmadığımızı söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda 424 hastanın retrospektif olarak bilgisayarlı tomografi bulguları incelendi ve hastaların %27,1’de (115 hastada) karaciğer yağlanması olduğunu gösterdik. Steatozu olan hastaların %10,6’sı ağır steatozlu ve %16.5’i ise hafif-orta steatozlu olarak değerlendirdik. Türkiyede NAYKH’nın prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı yeterli değildir. Şu ana kadar Türkiyede yapılmış çalışmalar tek merkezli ve küçük hasta gruplarıyla yapılmıştır. Çelebi ve arkadaşlarının Elazığ’da hepatobiliyer ultrasonografi kullanarak 2006 yılında yürüttüğü bir çalışmada NAYKH’nın prevalansı %19.8 olarak

bulunmuştur. Çalışmaya 18-80 (ortalama yaş $39,07 \pm 13,8$) yaş arası 404 hasta dahil edilmiştir. Fakat bu çalışmanın kırsal bölgede ve 2006'da yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır(129). Okur ve ark.nın 2016 yılında askeri bir hastanede yaptıkları çalışmaya 254 birey dahil edilmiştir. Bu çalışma tamamı erkek, normal kilolu, normal karaciğer enzim değerlerine sahip ve genç (ortanca yaş 27) bireyler ile yapılmıştır. Diyagnostik gereç olarak yine ultrasonografi kullanılmıştır. Fakat bu çalışmadaki NAYKH prevalansı kohortun özelliklerine bağlı olarak %10.6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki düşük prevalans çalışma popülasyonunun genç, erkek, muhtemelen fiziksel aktivitesi yüksek bireylerden oluşması ile ilişkilendirilebilir (130). Kaya ve arkadaşlarının yine 2016 yılında 112 sağlıklı bireyle Transient Elastografi aracılı CAP kullanarak yaptıkları çalışmalarında NAYKH prevalansı %23,2 bulunmuştur (131). 2017-2018 yılları arasında Türkiye'yi birebir temsil ettiği düşünülen Kapadokya bölgesinde 2797 bireyde ultrasonografi yöntemiyle yapılan çalışmada katılımcıların %60,1'inde NAYKH ile uyumlu ultrasonografik bulgular saptanmıştır. Çalışmadaki bu yüksek NAYKH prevalansının nedeni kohortun bazı özellikleri ile ilişkilendirilebilir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin çoğunluğu kadın (%61), ortanca yaşı 51'dir. Ayrıca bu çalışmaya dahil edilen hastaların %45'i obez ve %35'i kiloludur (ortalama VKİ $29,6 \text{ m}^2$) (Sezgin ve ark. 35.Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, 2018). Benzer şekilde hasta kohortumuzun özelliği ve USG ile karşılaştırıldığında çok daha duyarlı bir yöntem olan BT'nin kullanılmış olması bizim verilerimizi daha değerli kılmaktadır. Kapadokya çalışması dışında Türkiye'den yapılmış diğer çalışmalar göz önüne alındığında ise vaka sayısı yüksektir. COVID-19 hasta grubu Geniş bir yaş aralığındaki hastalar kısıtlama olmaksızın dahil edildikleri için bu oranların Türkiye'deki gerçek prevalansı gösterdiğini düşünebiliriz.

NAYKH'nın kesin tanısı biyopsi ile konmaktadır. Fakat bu yöntemin invaziv olması ve bazı komplikasyonlar ile ilişkili olması nedeniyle toplum temelli prevalans çalışmalarında kullanımı uygun olmayabilir. Bilgisayarlı tomografi taramalarının NAYKH'nın tanısında noninvaziv olma avantajı ile beraber kullanılabilir olduğu kanıtlanmıştır. BT'de normal karaciğerin atenuasyon değeri dalağın atenuasyon değerinden daha yüksektir, bu oran tersine çevrildiğinde yağlı karaciğerin varlığını göstermek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda Karaciğer/Dalak oranının < 1.0 olması ile yağlı karaciğerin etkili bir şekilde teşhis edilebileceği ve karaciğer atenuasyon değerinin $< 40 \text{ HU}$ olmasının ($K/D < 0.8$) karaciğer yağ içeriğinin $> \% 30$ olmasına karşılık geldiği kanıtlanmıştır (132). 2012 yılında Zeb ve arkadaşları tarafından 4175 katılımcı ile yapılan toplum temelli çalışmada, yağlı karaciğeri değerlendirmek için MESA (The Multi-Ethnic

Study of Atherosclerosis) çalışmasının verileri değerlendirilmiş ve kardiyak BT vasıtasıyla yağlı karaciğer tanısı konmuştur. ABD’de yapılan bu çalışmada yağlı karaciğerin bütün ırklardaki genel prevalansı ve beyaz ırkdaki prevalansı, sırasıyla, %17.2 ve %37.7 olarak saptanmış, BT taramasının yağlı karaciğer teşhisinde güvenilir bir şekilde kullanılabileceği vurgulanmıştır (132). Yine ABD’de yapılan ve 9552 katılımcının dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında kontrastsız abdomen BT aracılığıyla karaciğer dansite ölçümleri yapılmış ve toplumda karaciğer yağlanması prevalansı %52.1 olarak bulunmuş (133). ECLIPSE kohort çalışmasında KOAH tanılı ve kontrol grubu katılımcılarda yağlı karaciğerin varlığını değerlendirmek için BT tarama aracı olarak kullanılmıştır. Bu iki grup yağlı karaciğer varlığı açısından karşılaştırılmış, fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (134). Çin’de yapılan çalışmada 400 sağlıklı gönüllüye aynı gün kantitatif BT ve kimyasal şift MRG uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. İki yöntem arasında yağlı karaciğeri değerlendirmek açısından iyi korelasyon olduğu bulunmuştur (135). Bu çalışmalara dayanarak BT’nin karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için güvenilir olduğunu söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda beklediğimiz şekilde Steatozu olan hastalarda ALT, AST, GGT, bilirubin ve BMI ortancalarını istatistik olarak anlamlı yüksek saptadık ($P<0.05$) (Tablo 5.). Steatoz grupları (şiddetli steatoz, hafif-orta steatoz, steatoz olmayan) arasında hastaların karaciğer test ve VKİ sonuçları karşılaştırdığında ise steatoz grupları arasında özellikle ALT ve AST değerleri açısından anlamlı fark bulduk. Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatozu olanlarda ALT ve AST ortancası olmayanlara kıyasla anlamlı yüksek, ağır steatozu olanların ALT ve AST ortancası ise hafif olanlardan daha da yüksekti (Şekil 5. ve şekil 6.). NAYKH’li hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazda (ALT) hafif veya orta derecede yükselmeler olabildiği bilinmektedir (136). NAYKH’lı hastalar arasında anormal transaminazların gerçek prevalansı belirsizdir, çünkü bu hastalar anormal aminotransferazlara sahip oldukları için teşhis edilmektedir. AST ve ALT yüksekliğinin normalin üst sınırının iki ila beş katı olması ve AST / ALT oranının birden küçük olması NAYKH için tipiktir (bu NAYKH ‘nı alkolik yağlı karaciğer hastalığından ayırt etmeye yardımcı olabilir) (137-140). Gamma glutamil transferaz (GGT) NAYKH olan bir çok hastada normalin üstünde olabilir. Olguların yarısından azında hafif alkale fosfat (ALP) artışı görülebilir (95). Bilirubin, albumin, globulin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında genellikle normal sınırlarda ölçülmektedir (95).

NAYKH siroza ilerlediğinde trombositopeni görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda steatoz olan ve olmayan hastaların trombosit ortancasını karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7.) .

COVID-19 tanılı ve kontrol grupundaki hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarının ortanca değerleri karşılaştırıldığında COVID-19 tanılı hastalarda AST ortancası istatistik olarak anlamlı yüksek ve ALP, total bilirubin ve indirekt bilirubin ortancası ise anlamlı düşük saptandı (Tablo 9). Bazı raporlarda özellikle şiddetli hastalığı olan COVID-19'lu hastaların % 2-11'inin karaciğer komorbiditesine sahip olduğu ve % 14-53'ünde hepatik disfonksiyon bildirilmiştir (2). Guang ve arkadaşlarının yaptığı ve 1099 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %22.2 'sinde AST , %21.3 'ünde ALT seviyyesinde ve % 10,5'inde ise total bilirubin seviyyesinde artış olduğu bildirilmiştir (65). COVID-19' lu hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselmesinin, şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda önceden var olan karaciğer hastalığından mı kaynaklandığı, virüsün doğrudan etkisi veya ilaç tedavilerinin neden olduğu karaciğer hasarına mı bağlı olduğu veya sürekli olan inflamatuvar yanıtın ('sitokin fırtınası') sonucu mu olduğu kesin bilinmemektedir (66).

COVID-19 tanılı ve steatozu olan hastalarda ALT, AST, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin ve VKİ istatistik olarak anlamlı yüksek saptandı ($P<0.05$) (tablo 10.). COVID-19 tanılı hastalarda steatoz grupları arasında KCFT değerleri karşılaştırıldığında steatozu olanlarda ALT, AST, GGT, bilirubin direkt istatistik olarak anlamlı yüksekti ($P<0.05$) (tablo 11.). Bu yüksekliğin hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için yapılan Dunn çoklu karşılaştırma testine göre steatozu olanlarda AST ortancası anlamlı yüksek, ağır steatozu olanların AST ortancası hafif olanlardan daha da yüksekti (şekil 7.). ALT, GGT, bilirubin direkt ortancası hafif-orta ve ağır steatozu olan hasta gruplarında steatozu olmayanlara nazaran daha yüksekti , fakat hafif-orta ile ağır steatozu olan hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. ALT, AST, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerindeki istatistik olarak anlamlı yüksekliğinin steatozun varlığı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Literatürde benzer şekilde NAYKH varlığı ile anormal karaciğer testleri arasında ilişkiye dair yayınlar çıkmaya başlamıştır. Donk ve arkadaşlarının COVID-19'u olan Çinli hastalarda NAYKH'nın klinik sonuçlar üzerindeki etkisini ve karaciğer hasar paterni incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara NAYKH tanısı steatoz indeksi ve /ve ya ultrasonografi yöntemiyle konmuştur. Bu çalışmada NAYKH olan hastaların NAYKH olmayan hastalara kıyasla daha yüksek hastalık progresyonuna, hastaneye kabulden taburcu olana kadar daha

yüksek anormal karaciğer fonksiyonu testi sonucuna sahip olduğunu göstermiştir (67). Yine Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde NAYKH olan hastaların ağır hastalığa progressyon riskinin arttığını göstermiştir (141). Özellikle steatohepatiti olan hastaların klinik seyrinin normal popülasyona göre daha kötü olacağını düşünmekteyiz. Bizim türk toplumu üzerinde yaptığımız çalışmamızda benzer şekilde NAYKH olan COVID-19 tanılı hastalarda NAYKH olmayan hastalara kıyasla karaciğer fonksiyon test sonuçlarını yüksek bulduk. Fakat bizim çalışmamızda NAYKH olan ve olmayan hasta grupları arasında klinik seyir açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamız sadece hastalığın prezantasyon dönemine ilişkin olduğu için klinik seyir hakkında sağlıklı yorum yapmak elimizdeki verilerle mümkün değildir. Bu çalışmanın retrospektif karakterinden kaynaklandığını düşünmekle birlikte sekonder hedefimizin uygunsuz olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Biz klinik seyir açısından serviste yatanları hafif ve yoğun bakımda yatan ve exitus gerçekleşen hastaları ağır kabul ettik, ancak süreyi kriter olarak almadık, bu nedenle hasta gruplarında değişikliklere yol açmış ve bu da istatistik sonuçlarını etkilemiş olabilir.

COVID-19 tanılı hastaların klinik seyri ağır olanların total bilirubin ve NLO ortancası hafif olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek ($P<0.001$) ve COVID-19 tanılı hastaların klinik seyri ağır olanların albümin ortancası hafif olanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulduk ($P<0.001$) (Tablo 12.). Albumin ,NLO ve total bilirubin değerlerinin Lojistik Regresyon modelleri elde edildi ve değişkenlerin anlamlılıkları ve odds oranları incelendi . Lojistik Regresyon modelinde NLO ve total bilirubin değişkenleri istatistik olarak anlamlı bulunmadı. COVID-19 tanılı hastalarda albumindeki bir birimlik azalış klinik seyrin ağır olma oddsunu 14,616 kat artırmaktaydı. Total bilirubin ve Albumin değişkenleri için klinik seyir açısından kesim (cut-off) noktalarının belirlenip belirlenemeyeceği ROC analizi ile incelendi. Total bilirubin değişkeni için ROC eğrisi altında kalan alan anlamlı bulundu ancak alanın büyüklüğü değer olarak yüksek değildi (0.67) . Albumin değişkeni için de ROC eğrisi altında kalan alan (0.882) anlamlı bulundu ve yüksek bir değere karşılık gelmekteydi (0.868) . Albumin için Youden İndeks'in maksimum olduğu nokta 3,955 idi. Bu değer ilişkin duyarlılık 0,818; seçicilik 0.792 idi. Biz çalışmamızda kesin COVID-19 tanılı NAYKH tanısı olan hastalarda albumin düzeyinin ağır hastalarda hafif hastalara kıyasla daha düşük ve total bilirubin düzeyinin ağır hastalarda hafif hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu gösterdik. COVID-19 tanılı ağır hastalarda hafif-orta hastalara kıyasla albümin düzeyinin daha düşük , total bilirubin düzeyinin ve NLO'nın daha yüksek olduğu benzer şekilde literatürde bildirilmiştir (36, 142, 143). Albumin seviyesinde azalma karaciğerin sentez fonksiyonunda

bozulmadan çok, hastalık şiddeti ile ilişkili olabilir. COVID-19 bilindiği üzere akciğerleri etkileyen bir hastalıktır ve pulmoner eksüdasyona neden olabileceğinden, albumin kaybına neden olabilir. Ayrıca şiddetli hastalık sırasında beslenmenin bozulması ve albümin katabolizmasındaki değişiklikler de suçlanabilir. Bu bulgularımızı destekler şekilde, Yanyan ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde şiddetli ve kritik hastalarda albumin düzeyinin hafif ve orta hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu görülmüştür (142).

COVID-19 tanılı hastalarda LDL ortancaları anlamlı olarak, negatif olanlara göre daha düşüktü ($P<0.05$). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda LDL düzeyi çalışmamıza benzer şekilde istatistik olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli ve şiddetli olmayan hastaların LDL değerleri karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır(144). Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda benzer şekilde LDL değerinin düşük olduğu bulunmuştur. Hipolipidemi nadir görülen bir durumdur ve genetik hastalıklar ve ya sekonder faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Bu hastalardaki hipolipidemi büyük olasılıkla SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilidir, fakat mekanizması bilinmemektedir ve birkaç olası mekanizma öne sürülmüştür. İlk olarak SARS-CoV-2 'nin kendisi direkt karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek, LDL sentezinin azalmasına neden olabilir. İkinci olasılık ise virüsün neden olduğu akut inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek lipid metabolizmasında değişikliklere neden olmasıdır. Üçüncü olasılık serbest radikallerin arttığı viral enfeksiyonlu konakçı hücrelerdeki lipidlerin parçalanmaya eğilimli olmasıdır. Dördüncü olasılık ise virüs vasküler geçirgenliği artırarak alveolar boşlukta eksuda oluşmasına ve bu bölgeye kolesterol molüküllerinin sızmasına neden olmasıdır (145).

COVID-19 tanılı hastalarda trombosit ortancaları anlamlı olarak, kontrol grubuna göre daha düşüktü ($P<0.05$). COVID-19 tanılı hastalarda artmış D-dimer düzeyleri, hafif trombositopeni görülebilmektedir ve kötü prognostik faktörler oldukları ileri sürülmüştür. Ayrıca COVID-19 tanılı hastalar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda hastalığın ağırlığı ile PTZ, INR ve trombin zamanında (TT) uzama arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (59, 146-150). Bizim çalışmamızdaki trombositopeni literatürle benzer şekilde düşüktü.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. RT PCR sonucu negatif olan hastalarda eğer ki Torakal BT uyumlu değilse COVID-19'u dışladık ve COVID-19 olarak kabul etmedik. Fakat RT-PCR testlerinin duyarlılıklarının %91-60 arasında değiştiği göz önünde bulundurulduğunda bazı vakaların yalancı negatif olarak değerlendirilmesi olasılığı

düşükte olsa mevcuttur. Pandemi döneminde daha çok kronik hastalığı olan ve yaşlı hastaların hastaneye yatırıldığı dikkate alındığında COVID-19 hasta grupumuzun bir miktar seçilmiş olabileceğini söyleyebiliriz. Kendi belirlediğimiz hafif ve ağır hasta kriterleri literatürde daha önceden olmayan bir hastalığı sınıflandırmak için uygun olmakla birlikte ilerleyen günlerde bu kriterlerde değişiklik olabilir. Pandeminin doğası gereği bu sınıflamanın yanlış olmadığı ancak eksik olabileceğini kabul etmek gereklidir. Bu hastaların karaciğer testlerinin seyri devam eden başka bir çalışmanın konusu olduğu ve etik olarak çatışma olmaması gerektiğini düşündüğümüz için takip kısımları zorunlu olarak eksiktir. Ancak asıl hedefimiz gelişimindeki karaciğer testlerine etkisi olduğu için önemli bir sorun teşkil ettiğini düşünmüyoruz.

6. SONUÇ ve Öneriler

COVID-19 pandemisi ani bir şekilde ortaya çıkmış ve ayırt etmeksizin bütün cins ırk ve ülkeden insanları etkilemiştir. Ne yazık ki kronik hastalığı olan bireylerde seyri kötü olabilmektedir. Şu ana kadar NCov-19 un karaciğeri yoğun bir şekilde etkilediği gösterilememiştir. Hastaların gelişinde COVID-19 şiddeti karaciğer prezentasyonunu etkilemekte ve seyir sırasında ise verilen antivirallere bağlı olarak değerler bozulmaktaydı. Toplumda sık görülen NAYKH üzerine etkisi tam olarak bilinmemekteydi. Literatüre benzer şekilde karaciğer yağlanması olan hastalarda geliş sırasında karaciğer testlerinin yüksek çıktığını gösterdik. Belki de bu çalışmanın önemli yönlerinden birisi ise BT segmentlerinin değerlendirilerek yağlanmanın objektif olarak değerlendirildiği ilk çalışma olmasıdır. Ayrıca hastane yatışı sırasında yapılan detaylı değerlendirme sayesinde Türk toplumunda kilo dağılımı hakkında içimizi birazda olsa rahatlatan bilgilere sahip olduk. Aynı zamanda COVID-19 hasta grubunun ülkemizdeki Karaciğer yağlanması prevalansını tama yakın olarak yansıttığını düşünüyoruz. Farklı merkezlerle verilerin birleştirilmesi NAYKH konusunda daha değerli bilgiler verecektir.



7. KAYNAKLAR

1. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.14.
2. Jothamani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231-40.
3. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566-74.
4. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal.* 2019;95(1124):314-22.
5. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol.* 2012;22(5):1075-82.
6. İdilman İS, Karçaaltıncaba M. Karaciğer yağlanması tanısında ve yağlanma miktarının belirlenmesinde radyolojik tanı yöntemleri. *Güncel Gastroentoloji.* 2014;18(1):112-8.
7. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):667-74.
8. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165878.
9. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372.
10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine.* 2020;46(4):586-90.
12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
13. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92.e6.
14. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology.* 2001;279(2):371-4.
15. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163-73.
16. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriu N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008;82(22):11318-30.
17. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology.* 2020:108427.
18. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv.* 2020.
19. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine.* 2014;5:69.
20. 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. *The lancet.* 2020;395(10223):497-506.
21. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-4.
22. 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(4):420-2.

23. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282-9.
24. Güntülü A. COVID-19'UN KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi.* 5:61-9.
25. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family medicine and community health.* 2020;8(2).
26. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [published online ahead of print March 26, 2020]. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 10.
27. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama.* 2020;323(18):1775-6.
28. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease.* 2020;34:101623.
29. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, Cooper J, Cooper C, Caulfield MJ, et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25 (OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *Journal of Public Health.* 2020;42(3):451-60.
30. Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thrombosis research.* 2020;191:76-7.
31. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
32. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease.* 2020;14:1753466620937175.
33. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2020;24(1):1-4.
34. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-7.
35. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. [An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020;40(3):333-6.
36. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12.
37. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020;2(1):e200028.
38. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020:200642.
39. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology.* 2020;17(6):701.
40. Al-Rabiaah A, Temsah M-H, Al-Eyadhy AA, Hasan GM, Al-Zamil F, Al-Subaie S, et al. Middle East Respiratory Syndrome-Corona Virus (MERS-CoV) associated stress among medical students at a university teaching hospital in Saudi Arabia. *Journal of infection and public health.* 2020.
41. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology.* 2020;58(5).
42. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):Cd013652.

43. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(7):1667-70.
44. Wang X, Zhang X, He J. Challenges to the system of reserve medical supplies for public health emergencies: reflections on the outbreak of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic in China. *Bioscience trends*. 2020;14(1):3-8.
45. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):215-9.
46. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama*. 2020.
47. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
48. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8.
49. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018;153:85-94.
50. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020.
51. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020.
52. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(24):2293-303.
53. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.
54. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2020;370.
55. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, López JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57.
56. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
57. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama*. 2020;324(13):1330-41.
58. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
59. 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;395(10229):1054-62.
60. Malgouyres J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis*. 2020.
61. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al., editors. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
62. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe

acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90.

63. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):Cd013600.
64. Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fracanzani AL. MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(10):867-72.
65. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine.* 2020;382(18):1708-20.
66. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020:102763.
67. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451-3.
68. Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2020.
69. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International.* 2020;40(5):998-1004.
70. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama.* 2020;323(14):1406-7.
71. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *bmj.* 2020;368.
72. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clinics in liver disease.* 2016;20(2):205-14.
73. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine.* 2012;91(6):319-27.
74. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical presentation and patient evaluation in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease.* 2016;20(2):277-92.
75. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease.* 2015;20(2):225-43.
76. Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of hepatology.* 2014;60(5):1040-5.
77. Kalia HS, Gaglio PJ. The prevalence and pathobiology of nonalcoholic fatty liver disease in patients of different races or ethnicities. *Clinics in liver disease.* 2016;20(2):215-24.
78. Satapathy SK, Sanyal AJ, editors. *Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Seminars in liver disease; 2015: Thieme Medical Publishers.*
79. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World journal of hepatology.* 2017;9(16):715.
80. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *Journal of gastroenterology.* 2012;47(5):586-95.
81. Brumbaugh DE, Tarse P, Cree-Green M, Fenton LZ, Brown M, Scherzinger A, et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *The Journal of pediatrics.* 2013;162(5):930-6. e1.
82. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobelli A, Alterio A, Tiribelli C, et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Archives of disease in childhood.* 2009;94(10):801-5.
83. Schwimmer JB. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2016;63(5):1718.

84. Goyal NP, Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2016;20(2):325-38.
85. Hamabe A, Uto H, Imamura Y, Kusano K, Mawatari S, Kumagai K, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(6):769-78.
86. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005;112(6):862-9.
87. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(3):392-407.
88. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):142-52.
89. Macut D, Tziomalos K, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Katsikis I, Papadakis E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2016;31(6):1347-53.
90. Paschetta E, Belci P, Alisi A, Liccardo D, Cutrera R, Musso G, et al. OSAS-related inflammatory mechanisms of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
91. Kanth VVR, Sasikala M, Sharma M, Rao PN, Reddy DN. Genetics of non-alcoholic fatty liver disease: From susceptibility and nutrient interactions to management. *World journal of hepatology*. 2016;8(20):827.
92. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008;40(12):1461-5.
93. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol*. 2017;9(16):715-32.
94. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
95. SONSUZ A, BAYSAL B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel gastroenteroloji*. 2011;15(2):98-106.
96. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella M, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(17):1941-51.
97. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77.
98. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(4):545-63.
99. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *American journal of transplantation*. 2010;10(6):1420-7.
100. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(11):3289-97.
101. Mikolasevic I, Orlic L, Hrstic I, Milic S. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease after liver or kidney transplantation. *Hepatology Research*. 2016;46(9):841-52.
102. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53.
103. Bedossa P. Histological assessment of NAFLD. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1348-55.
104. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(3-4):149-60.
105. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(42):15539.

106. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2467-74.
107. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
108. Cohen DE, Anania FA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R, editors. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
109. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
110. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
111. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51(3):433-45.
112. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7392-402.
113. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss A. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980;137(3):727-9.
114. İdilman İS, Karçaaltıncaba M. Karaciğer yağlanması tanısında ve yağlanma miktarının belirlenmesinde radyolojik tanı yöntemleri. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(112-118).
115. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(6):1637-53.
116. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(5):1307-12.
117. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(6):1637-53.
118. BEŞİŞİK F. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı-Tedavi. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji-Özel Konular*. 2019;12(2):63-5.
119. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78. e5.
120. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the national Academy of Sciences*. 2004;101(17):6659-63.
121. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clinics in liver disease*. 2014;18(1):91-112.
122. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2007;18(3):184-95.
123. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2016;165(5):305-15.
124. Dhir G, Cusi K. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity and non-alcoholic fatty liver disease: a novel therapeutic option. *Journal of Investigative Medicine*. 2018;66(1):7-10.
125. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature medicine*. 2018;24(7):908-22.

126. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 2002;11(1):1-16.
127. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
128. Obezite T, Grubu HÇ. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019, 8. baskı. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019.
129. Çelebi S, Ataseven H, Mengüçük E, Deveci SE, Açık Y, Bahçecioğlu Ğ. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2006;5(1):41-6.
130. Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(2):111.
131. Kaya E, Demir D, Alahdab YO, Yılmaz Y. Prevalence of hepatic steatosis in apparently healthy medical students: a transient elastography study on the basis of a controlled attenuation parameter. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(11):1264-7.
132. Zeb I, Li D, Nasir K, Katz R, Larijani VN, Budoff MJ. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Academic radiology*. 2012;19(7):811-8.
133. Graffy PM, Sandfort V, Summers RM, Pickhardt PJ. Automated Liver Fat Quantification at Nonenhanced Abdominal CT for Population-based Steatosis Assessment. *Radiology*. 2019;293(2):334-42.
134. Viglino D, Martin M, Almeras N, Després JP, Coxson HO, Pépin JL, et al. Low Liver Density Is Linked to Cardiovascular Comorbidity in COPD: An ECLIPSE Cohort Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:3053-61.
135. Guo Z, Blake GM, Li K, Liang W, Zhang W, Zhang Y, et al. Liver Fat Content Measurement with Quantitative CT Validated against MRI Proton Density Fat Fraction: A Prospective Study of 400 Healthy Volunteers. *Radiology*. 2020;294(1):89-97.
136. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103-9.
137. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):17-26.
138. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1979;24(11):835-8.
139. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018-22.
140. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):521-33, viii.
141. Pan L, Huang P, Xie X, Xu J, Guo D, Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2020.
142. Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, Sandri GBL, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology international*. 2020:1-17.
143. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955.
144. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):204.
145. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):297-304.
146. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and

Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-73.

147. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020.

148. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.

149. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.

150. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.

