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

KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 SEYRİNDE ORTAYA ÇIKAN KARACİĞER ENZİM ANORMALLİKLERİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Melih KARTAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cevdet DURAN

UZMANLIK TEZİ

UŞAK / 2024

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

KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 SEYRİNDE ORTAYA ÇIKAN KARACİĞER ENZİM ANORMALLİKLERİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Melih KARTAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cevdet DURAN

UZMANLIK TEZİ

UŞAK / 2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık ihtisasım ve tez hazırlama sürecim boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile her daim yanımda olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Cevdet DURAN'a, Uzm. Dr. Canan AKKUŞ'a, Uzm Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN'e ve diğer bölüm hocalarıma,

Desteklerini her daim arkamda hissettiğim aileme,

En candan teşekkürlerimle…

.

Dr. Melih KARTAL

UŞAK 2024

ÖZET

Amaç: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu tedavisi için hastaneye yatan hastalarda gelişen karaciğer enzim anormallikleri ve enzim seviyelerindeki değişimin Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarının mortalitesi üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesinde pandemi servislerinde ve pandemi yoğun bakımda 20 Mart 2020 ile 20 Mart 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen 1455 COVID-19'lu hasta dahil edildi. Bu hastaların başvuru anındaki laboratuvar tetkiklerinden kreatinin, Laktat dehidrogenaz (LDH), Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) değerleri ile hasta yaşı, cinsiyeti, semptom varlığı, başvuru anı oksijen satürasyonu değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Aspartat aminotransferaz ve/veya ALT değeri iki kat ve üzerinde olan hastalardan hasta grubu oluşturulurken, 2 kattan daha düşük olanlar ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Gruplar arasında demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırılarak, bunların mortalite üzerine etkisi retrospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: Toplamda 1455 hasta analize dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58 (18-94) yıldı. Hastaların %52,4 'ü (n=763) kadın, % 47,6'sı erkekti. Çalışmaya alınan olguların % 7,49'u (n=109) öldü. Mortalite görülen olguların yaşları, sağ kalanlardan daha yüksek saptanırken ($p<0,01$), cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda 76 hasta varken kontrol grubunda 1379 hasta vardı. Hasta grubunda LDH ve bilirubin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; $p<0,001$ ve $<0,001$). Lenfosit sayısı hasta grubunda daha düşük ($p=0,026$), hemoglobin ve CRP değerleri ise daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,045$ ve $p=0,023$). Diğer klinik-laboratuvar-görüntüleme değişkenleri için gruplar arasında mortalite acısından fark saptanmadı. Çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında; yaş, CRP düzeyi, semptomların varlığı ve başvuru sırasındaki oksijen satürasyonunun mortalite için anlamlı bağımsız faktörler olduğunu saptandı.

Sonuç: Şiddetli COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak takip ve tedavi edilen hastalarda başvuru anındaki karaciğer enzim yüksekliğinin COVID-19 serinde gelişen mortaliteye etkisi olmadığı; mortalite belirleyen bağımsız risk faktörlerinin; yaş, CRP, semptom varlığı ve başvuru anındaki O2 saturasyonu olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs Hastalığı-2019, Karaciğer enzim anormallikleri, Mortalite

ABSTRACT

Liver Enzyme Abnormalities and its Effects on Mortality in Coronavirus Disease-2019

Objective: To investigate the course of liver enzyme abnormalities and the effect of enzyme level changes on mortality among hospitalized patients due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection.

Method: 1455 patients hospitalized in pandemic wards and pandemic intensive care units of Uşak Training and Research Hospital between March 20th, 2020, and March 20th, 2021, were included. These patients' serum creatinine, LDH (lactate dehydrogenase), AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), total bilirubin, complete blood count, CRP values, and patient age, gender, presence of symptoms, admission oxygen saturation values were obtained from the patient files. Laboratory data and patients' characteristics were evaluated to investigate the effect on mortality retrospectively.

Result: 1455 patients were included. The median age of the patients was 58 (18-94) years. 52.4% (n=763) of the patients were female. 7.49% of patients (n=109) died. Patients with AST and/or ALT levels twofold higher than the upper normal limit were defined as a study group. The study group comprised 76 patients. In the study group, LDH and bilirubin values were significantly higher than the control group (p values were <0.001 and <0.001, respectively). Lymphocyte counts were lower in the study group compared to the control group (p=0.026). The hemoglobin levels significantly differed between the study and control groups (p=0.045). Also, CRP levels were statistically higher in the study group (p=0,023). The two groups did not differ when comparing clinical, laboratory, and imaging variables. Multivariate Cox regression analysis revealed that age, CRP level, presence of symptoms, and oxygen saturation on admission were significant factors for COVID-19 mortality.

Conclusion: It was shown that among patients hospitalized for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection follow-up and treatment, liver enzyme elevations on admission did not affect COVID-19

infection-related mortality. Independent risk factors that determined mortality were age, CRP level, presence of symptoms, and oxygen saturation on admission.

Keywords: Liver Enzyme Abnormalities , COVID-19, Mortality

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR

ŞEKiLLER

KISALTMALAR ve SiMGELER

ACE2 : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

TMPRSS2 : Transmembran Serin Proteaz 2

Kb : Kilobaz

MODS : Çoklu Organ Fonksiyon Bozukluğu

ARDS : Akut Solunum Yetmezliği Sendromu

HIV : İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

SVH : Serebrovasküler Hastalık

CRP : C-reaktif Protein

LDH : Laktat Dehidrogenaz

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

IL : İnter Lödkinler

INR : İnternational Normalized Ratio

SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

COVID-19 : Koronavirüs Hastalığı-2019

ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

GGT : Gama Glutamil Transferaz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

ALP : Alkalen Fosfataz

MERS : Orta Doğu Solunum Sendromu

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

MODS : Çoklu Organ Disfonksiyonu

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

HT : Hipertansiyon

DM : Diyabetes Mellitus

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

NEWS2 : Ulusal Erken Uyarı Skoru

AT2 : Alveolar Epitelyal Tip 2

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS CoV-2)'ye bağlı gelişen Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) ağırlıklı olarak pnömoni veya Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ile seyretse de olguların bir kısmında solunum yolu tutulumu yanında nadirende olsa myokardit, pankreatit, tiroidit, hipofizit ve karaciğer enzim yüksekliği gibi birçok, hayatı tehdit edebilen, yandaş klinik durumlar da görülebilmektedir (1). Bu hastalarda gerek virüsün sitopatik etkileri, gerekse tedavide kullanılan ilaçlar, özellikle de Favipiravir gibi antiviral ilaçlar olmak üzere birçok medikal tedavi ve girişimler, karaciğer enzim seviyelerinde artışa sebep olabilmektedir. Bunların yanında hastalık seyrinde görülen artmış prokoagülan duruma bağlı gelişen tromboz ve emboliler, ayrıca; henüz tam bilinmeyen mekanizmalarla gelişen sitokin fırtınası ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi durumlar da karaciğer enzim düzeyinde artışa sebep olabilmekte ve sağ kalımı olumsuz etkilediği bildirilmektedir (2). Şiddetli COVID-19 olgularında hafif seyreden COVID-19 olgularına göre daha fazla hastada ve daha şiddetli düzeyde hipoalbuminemi, gama glutamil transferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği saptanmış, ALT ve AST'nin birleştirilmiş yükselme sıklığı genel COVID-19 vakalarında benzer olmakla birlikte, AST yükselme sıklığının ALT yükselme sıklığından daha fazla olduğu tespit edilmiştir (2).

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2, akciğer tip 2 alveoler epitel hücrelerine penetre olabilmek için reseptör olarak Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörünü kullanmaktadır. Yapılan çalışmalarda karaciğerdeki ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonu değerlendirildiğinde hepatositlere oranla, kolanjiositlerde daha fazla reseptörün

eksprese olduğu saptanmıştır (%59,7) (3). Bu çalışmalarda saptanan bir diğer bulgu ise GGT'nin en az transaminazlar kadar sık yükseldiğidir. Ayrıca GGT'nin, ALP'ye oranla daha fazla yükseldiği görülmüştür. Ayrıca GGT seviyesinin ağır COVID-19 olgularında ağır olmayanlara göre daha fazla miktarda yükseldiği, ancak bu durumun ALP için geçerli olmadığı görülmüştür. Çalışmalarda bu durumun nedeni tam olarak tesbit edilememiş olsa da GGT'nin oksidatif stresi ve uzun süreli bir inflamasyonun göstergesi olduğu fakat, GGT seviyesindeki yükselmenin akut inflamatuvar strese mi, yoksa safra hasarına mı bağlı yanıt olduğunun henüz net olmadığı ve ileri inceleme gerektirdiği bildirilmiştir (4). Öte yandan karaciğer enzim yüksekliklerinin hastalığın 2. haftasından sonra ortaya çıktığı ve bunun hastalık seyrindeki inflamasyonun giderek artmasına bağlı ve bu esnada çok sayıda ilacın kullanılmasına bağlı olabileceği de düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda COVID-19 tanısıyla hastanemizde yatarak tedavi gören hastalarda başvuru anında ve hastanede yatarak tedavisi esnasında gelişen karaciğer enzim düzeylerindeki bozukluğun sıklığının saptanması ve bu enzim düzeyindeki bozukluğun, hastanede kalma süresi, yoğun bakımda takip gereksinimi, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) gereksinimi ve entübe edilme durumu ile birlikte sağkalım üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 (COVID-19)

2.1.1 TANIM

İki bin on dokuz yılı Aralık ayı sonlarında, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan şehrindeki çeşitli sağlık tesislerinde, nedeni bilinmeyen pnömonili hastalar bildirilmiştir (5). İki bin iki yılındaki salgına neden olan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) ve 2012 yılındaki salgına neden olan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) hastalıklarına benzer şekilde, bu hastalarda da ateş, öksürük, göğüste rahatsızlık hissi ve ciddi vakalarda nefes darlığı ile görüntülemelerde iki taraflı akciğer parankimal infiltrasyon gibi viral pnömoni semptomları görülmüştür (5-6). Yapılan filogenetik çalışmalarda virüsün SARS Koronavirüs (SARS-CoV) ve MERS Koronavirüs (MERS-CoV) gibi Coronaviridae ailesinin betakoronavirüs sınıfından olduğu belirlenmiş ve bu filogenetik benzerlik sebebiyle tesbit edilen bu virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (7).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

İkibin on dokuz yılı Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti'nde yer alan Wuhan'da, yeni bir enfeksiyöz solunum yolu hastalığı ortaya çıkmıştır (5,8,9). İlk enfeksiyon kümesi, potansiyel olarak hayvan teması nedeniyle Huanan Deniz Ürünleri Pazar'ıyla bağlantılı olduğu düşünülmüş, ardından, insandan insana bulaşma meydana gelmiştir (10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hızla Asya, Avrupa ve Amerika'da geniş kitlelere ulaşan bu hastalık 11 Mart 2020 tarihinde uluslararası önemli bir halk sağlığı acili olarak ilan edilmiştir (11).

Türkiye'de 17 Mart 2020 tarihinde COVID-19 nedeniyle ilk ölüm gerçekleşirken, 3 Nisan 2022 itibariyle, Türkiye'de 15 milyondan fazla vaka ile

100.000 civarı ölüm; tüm dünyada 489 milyonun üzerinde vaka ve 6 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir (12,35).

2.1.3 VİROLOJİ

Koronavirüsler, elektron mikroskobu altında bakıldığında yüzeydeki taç benzeri sivri uçlar nedeniyle, taç veya hale anlamına gelen Latince korona kelimesi ile adlandırılmıştır (13).

Koronavirüsler, yaklaşık 80-220 nanometre (nm) boyutlarında, segmentsiz, pozitif polariteli, tek sarmallı 27-32 kilobaz (kb) uzunluğunda genoma sahip zarflı virüslerdir ve bu özellikler ribonükleid asit (RNA) virüsleri içinde koronavirüsleri en büyük genoma sahip virüs yapmaktadır. (14,15,16,17).

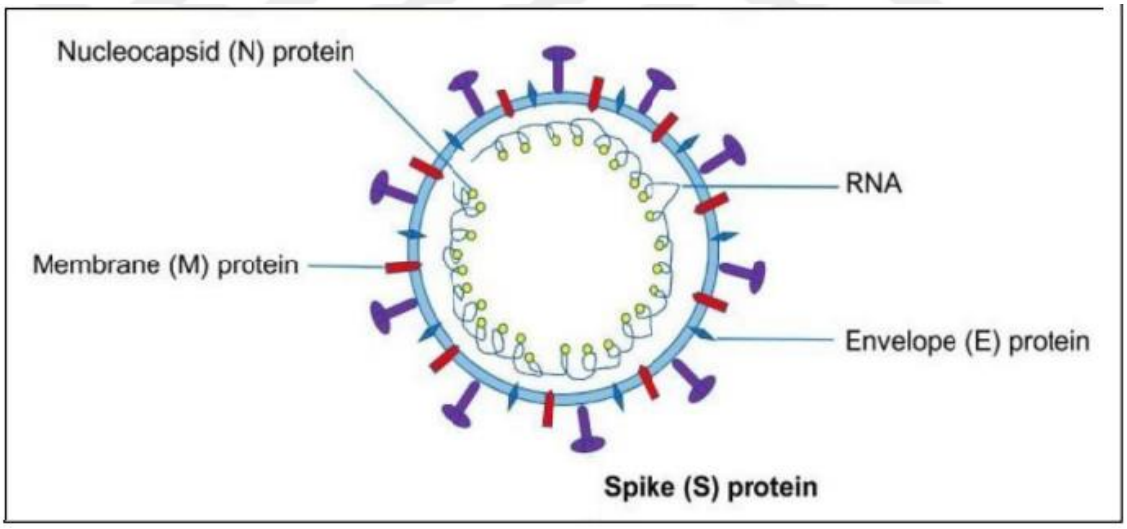
Koronavirüsler, nidovirales takımının, koronaviridae familyasının koronavirinae alt familyasına aittir. Coronavirinae alt ailesi dört türden oluşur; alfakoronavirüs, betakoronavirüs, deltakoronavirüs ve gammakoronavirüs. Koronavirüslerin ağırlıklı olarak kedi, köpek, kanatlı hayvanlar, yarasa, fare gibi hayvan rezervuarlarında bulunduğu rapor edilmiştir (18,19). Son zamanlarda virüs, 2015'teki Zika virüsü salgınına benzer şekilde, zoonotik bulaşma yoluyla insanlara uyum sağlayarak salgın başlatma yeteneğini geliştirmiştir (20-22).

İnsan koronavirüsleri ilk olarak 1960'larda keşfedilmiştir (23). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda insan koronavirüslerinin yedi farklı türü rapor edilmiş, bu türlerden HKU1, NL63, 229E ve OC43 olarak isimlendirilen dört yaygın koronavirüs suşları dünyada ağır olmayan solunum yolu enfeksiyonları nedenidir. (24,25). Daha önce hayvanları enfekte ettiği bilinen koronavirüsler evrim geçirip insanları enfekte edecek şekilde adapte olabilir, bu da yeni bir virüsün ortaya çıkmasına ve bir pandemik salgın olasılığına yol açabilir (26). Yapılan çalışmalarda insan koronavirüsleri Alfakoronavirüs ve Betakoronavirüsler olarak tesbit edilmiştir. Koronavirüs Hastalığı-19'un etkeni olan SARS-CoV-2, 2002'deki salgının sebebi SARS-CoV ve 2012'de Orta Doğu

ülkelerindeki salgının sebebi olan MERS-CoV ile birlikte betakoronavirüs ailesine üyedir(27-29).

2.1.4 FİZYOPATOLOJİ

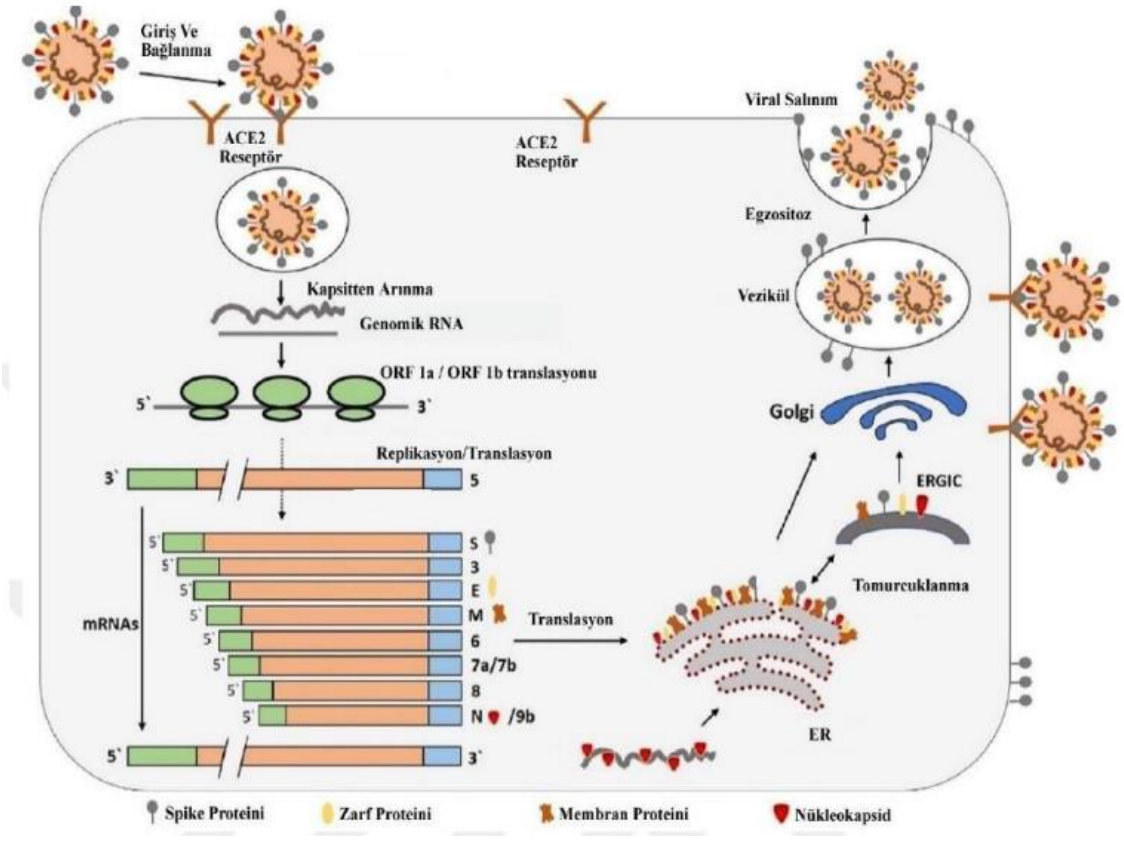
Koronavirüs (CoV); spike (S) protein, transmembran (M) proteini, zarf (E) proteini ve nükleokapsid (N) proteini olarak 4 farklı yapısal proteinden oluşmaktadır. Virüsün konakçı hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanmasına aracılık eden Spike proteinidir ve sonuçta füzyon ile ardından viral giriş sağlanır. Transmembran proteini en fazla bulunan proteindir ve viral zarfın şeklinin oluşmasında görevlidir. Yapısal proteinlerin en küçüğü Zarf proteinidir ve viral birleşme ile tomurcuklanmada rol alır. RNA genomuna bağlanan tek protein Nükleokapsid proteinidir ve bununla birlikte tomurcuklanma viral birleşmede rol oynayan diğer yapısal proteindir (30) (şekil 1).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin şematik olarak gösterilmesi

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2'nin hedef hücrelere girişinde rol oynayan iki yüzey membran protein; Transmembran

Serin Proteaz-2 (TMPRSS2) ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2)dir . Virüsün hücreye bağlanması S proteinin ACE2'ye bağlanması ve S proteininin virüs ve konak hücre füzyonunu sağlamak için başta TMPRSS2 olmak üzere proteazlar tarafından bölünüp çoğalması ile gerçekleşir. Füzyondan sonra koronavirüs sitozole iletilir ve viral replikasyon başlar (31). Konakçı hücre ribozomu aracılığı ile koronavirüsün genomunun translasyonu gerçekleşir. Daha sonra konakçı hücre içerisinde üretilen virionlar ekzositoz ile salınır (36) (Şekil 2).



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerde yaşam döngüsü

Bundan dolayı, yüksek ACE-2 reseptör ekspresyonuna sahip tüm organ ve sistemler SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma açısından yüksek oranda hedef olur (32). Yapılan çalışmalarda ACE-2'nin; akciğer alveolar epitelyal tip 2

(AT2), karaciğer kolanjiyositleri, kolon kolonositleri, özofagus keratinositleri, ileum endotel hücreleri, rektum endotel hücreleri, mide epitel hücreleri ve böbrek proksimal tübüllerinde eksprese edildiğini ortaya koymaktadır (33). Bu bulgular, karaciğer yetmezliği, solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı veya ishal gibi klinik semptomların, bu dokulardaki yaygın ACE-2 eksprese eden hücrelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer kolanjiyositlerindeki ACE-2 ekspresyon seviyeleri, akciğerlerin pulmoner tip 2 alveolar hücrelerinde bulunanlara benzerdir, bu da karaciğerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından potansiyel bir hedef olabileceğini gösterir. Ek olarak, çalışmalar virüsün yüzey protein olan S proteinin çoğalmasını sağlayan furin ve TMPRSS2'nin birçok karaciğer hücresi tipinde geniş bir gen ekspresyon profili gösterdiğini bildirmiştir (34).

2.1.5 KLİNİK

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 enfeksiyonunun kuluçka süresiyle ilgili önemli tartışmalar vardır. Çin Halk Cumhuriyeti'nde belgelenen ilk salgından elde edilen veriler maruziyetten ortalama 4 gün sonra semptomların geliştiğini bildirmiştir. Enfekte hastaların tahminen 11,5 günlük süre zarfında %97,5'inde semptom gelişmesi beklenirken, yaşlılarda 13 güne kadar kuluçka süreleri gözlenmiştir (37-39).

Koronavirüs Hastalığı-19 enfeksiyonunda bildirilen asemptomatik hasta yüzdesi açısından değerlendirildiğinde büyük oranda değişiklikler bildirilmiştir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, 2020 yılı şubat ayında salgının ilk dalgasında enfekte olan 72,314 COVID-19 hastasını bildiren geniş bir vaka serisi paylaşmış ve bunlardan %1'inin PCR testi pozitif çıktığını ancak hiçbir semptom görülmediği belirtilmiştir (40). Diamond Princess yolcu gemisindeki salgında enfekte yolcuların %17,9'unun asemptomatik olduğu bildirilmiştir (41). Avusturya'nın Ischgl kentinde yapılan bir seroprevalans

çalışmasında seropozitif 197 hastanın %11,6'sı hiçbir semptom tariflemediği belirtilmiştir(42).

Semptomatik hastalarda hastalık spektrumu hafif, orta, şiddetli veya kritik olarak sınıflandırılmaktadır (51).

Hafif Hastalık: Boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, öksürük, ateş, bulantı, kusma, yaygın vücut ağrısı, tat/koku kaybı, ve ishal gibi belirti ve semptomları olan ancak normal görüntüleme bulgusu olan hastalar.

Orta dereceli hastalık: Görüntülemede ve klinik değerlendirme sonucunda alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularına sahip, SpO2 değeri oda havasında %94'den yüksek olan hasta grubu.

İleri dereceli Hastalık: Oda havasındaki SpO2 değerleri 94%'ün altında olan, solunum hızı 30 nefes/dakikadan fazla olan, PaO2/FiO2 oranı 300 mmHg'nın altında olan veya %50'nin üzerinde akciğer tutulumuna sahip olan hastalar.

Kritik Hastalık: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu (MODS), akut solunum yetmezliği ve şok tablosunda olan hastalar.

Hastalığı hafif semptomlarla geçiren hastalar çoğunlukla ateş, öksürük ve halsizlik yaşarken aynı zamanda miyalji, baş ağrısı, balgam üretiminde artış ve boğaz ağrısı da görülebilir (43). Kusma, ishal, mide bulantısı gibi gastrointestinal sistem semptomlarının varlığı potansiyel olarak gastrointestinal sistemdeki ACE-2 reseptör yoğunluğu ile açıklanmaktadır (44). Ayrıca, SARS CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda değişen oranlarda 3 aydan daha uzun süren koku veya tat kaybı bildirilmektedir (45).

Çoğu hasta birkaç hafta içinde iyileşirken, %10-20 hastada semptomatik enfeksiyonun 7-10. günleri civarında ilerleyici pnömoni ve dispne veya diğer komplikasyonlarla birlikte genellikle hastaneye yatışı gerektiren ciddi bir hastalık gelişebildiği gösterilmiştir (46-48).

Yine semptomatik hastaların %2-5'inde sürekli hipoksi, solunum veya dolaşım yetmezliği, şok veya MODS nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren kritik hastalık geliştiği gösterilmiştir (40,48,49).

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2'nin asemptomatik hastalıktan organ disfonksiyonuna ve ölüme kadar geniş klinik belirti ve sonuç yelpazesine sahip olmasından dolayı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 ile ilgili klinik araştırmalar sırasında kullanılabilecek, hastalığın klinik özelliklerini standardize edici bir ölçek belirlemiştir (50) (Tablo 1-Klinik Evreleme Ölçeği). Ölçek, klinik kayıtlardan hızlı bir şekilde elde edilebilen verilerle 0 (enfekte olmayan) ile 10 (ölü) aralığında hastalık şiddetinin bir ölçüsünü ve ayrıca enfeksiyonun görülmemesinden ölüme kadar olan bu spektrum, ölçeğin geniş bir araştırma yelpazesinde kullanılmasına olanak sağlar.

HASTA DURUMU	TANIMLAMA	PUAN
ENFEKTE OLMAMIŞ	ENFEKTE OLMAMIŞ; VİRAL REPLİKASYON YOK	0
AYAKTAN HAFİF HASTALIK	ASEMPTOMATİK; VİRAL REPLİKASYON YOK	1
	SEMPTOMATİK; YARDIMA İHTİYAÇ OLMAYAN	2
	SEMPTOMATİK; YARDIMA İHTİYAÇ OLAN	3
HASTANEDE YATAN; ORTA DERECE HASTALIK	HASTANEDE YATAN; O2 İHTİYACI YOK	4
	HASTANEDE YATAN MASKE YADA NAZAL KANÜLLE O2 ALAN	5
HASTANEDE YATAN ŞİDDETLİ HASTALIK	HASTANADE YATAN; NIMV İHTİYACI OLAN	6
	ENTÜBE, pO2/FiO2>150 veya SpO2/FiO2>200	7
	ENTÜBE, pO2/FiO2<150(SpO2/FiO2<200) VEYA İNOTROP İHTİYACI OLAN	8
	ENTÜBE, pO2/FiO2<150 VEYA İNOTROP İHTİYACI OLAN, HEMODİYALİZE BAĞLANAN, ECMO'YA BAĞLANAN	9
ÖLÜM	ÖLÜM	10

Tablo 1. DSÖ Klinik Progresyon Ölçeği

Komorbid hastalıklar ve ileri yaş şiddetli COVID-19 için iki önemli risk faktörüdür (52). Bin beş yüz elli sekiz COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüksif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalıklar (KAH) ve serebrovasküler

hastalıklar (SVH) gibi komorbid hastalıkların olması, COVID-19'un şiddeti ile ilgili önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (53).

2.1.6 LABORATUVAR

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 pozitif hastalarında öncelikle C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), D-dimer ve ferritin yüksekliği görülmekle birlikte prokalsitonin artışı, ALT / AST artışı, sedimantasyon artışı (ESH), interlökin-6 (IL-6) yüksekliği de görülmektedir. Ayrıca lenfosit düşüklüğü, koagülasyon parametrelerinde (PT ve aPTT) düşüklük, fibrinojen ve trombosit düşüklükleri de saptanabilmektedir (54).

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 hastalarında en sık saptanan labaratuar bulgusu %83 oran ile lenfopeni olduğu gösterilmiştir (55). Sağlıklı insanlarda lenfosit sayısı >1500/mm^3 olarak bilinmektedir. Lenfosit sayısının <1500/mm^3 olup lenfopeni gelişmesi, hastalığın şiddetli seyredeceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (56). En sık saptanan laboratuvar bulgusunun lenfopeni olması; SARS-CoV-2 virüsünün lenfositlerin yüzeyindeki ACE-2'ye bağlanarak, doğrudan o hücreleri enfekte edebilmesi ve yine serum interlökin seviyelerinde (IL-6, IL-2 vb) artış ve mediatörlerin (TNF-α) lenfosit apopitozuna neden olabileceği şeklinde açıklanabilir (57,58).

Çin Halk Cumhuriyetin'de yapılan 8719 COVID-19 hastasını içeren 56 çalışmanın meta-analizinde ciddi hastalığı olan COVID-19 hastalarında belirgin yüksek CRP, prokalsitonin, ESH, TNF-α, IL-6, IL-10, düzeyi tesbit edilmiştir (59).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 5279 hastanın ile yapılan bir çalışmada ciddi hastalığı olan COVID-19 hastalarında enfeksiyon belirteçleri (CRP, prokalsitonin), troponin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (60).

2.1.7 TEDAVİ

Koronavirüs Hastalığı-19'un şu an için kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın klinik yönetimi; enfeksiyonun önlenmesi veya kontrolünü, gereklilik halinde medikal destek tedavisi, oksijen ve solunum desteği tedavileri içermektedir (61). Destek tedavileri sekonder enfeksiyonları tedavi etmek için antimikrobiyallerin uygulanması, hemodinamik bozukluklar için sıvı yönetimi, SARS-CoV-2 replikasyonunu kontrol etmek için antiviral ilaç kullanımı, sitokin fırtınası olması durumunda steroid ve immünomodülatör ajanların kullanımı olarak ifade edilebilir.

Viral bulaşı en aza indirmek için tüm dünyada hijyene önem vermek, sosyal mesafe kurallarına uymak ve karantina uygulamalarına önem vermek önerilmektedir.

Klorokin ve hidroksiklorokin, pandeminin başında virüs-konakçı füzyonunu durdurarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu karşısında etkin olabileceği savunulan ilaçlardır. Ancak hidroksiklorokinin COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmalarda tedavide yeterince etkili olmadıkları gösterilmiştir (62). Hatta kardiyak toksisitesi sonucunda Amerika Birleşik Devletleri'nde Haziran 2020'de kullanımı durdurulmuştur. (63). Türkiye'de pandemi başlangıcında önerilen oseltamivir, hidroksiklorokin, azitromisin mevcut bilimsel veriler ışığında Sağlık Bakanlığı'nın 7 Mayıs 2021'de yayınladığı "COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi" rehberinden çıkarılmıştır (64).

Lopinavir/ritonavir, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü'ne (Human Immmunodeficiency Virus, HIV) karşı kullanılan viral proteaz inhibitörüdür.Pandeminin başında Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen COVID-19 tedavi rehberine göre lopinavir/ritonavir tedavisi COVID-19 kesin tanılı gebelerde hidroksiklorokin tedavisine alternatif tedavi olarak yer almıştır. Daha sonra yapılan klinik çalışmalarda etkinlik göstermediği görülmüş ve tedavi önerilerinden çıkarılmıştır (64-66).

Antiviral bir ilaç olan Favipiravir RNA polimeraz inhibitörüdür. Birçok influenza virüs tipinde etkili olduğu gösterilmiş ve diğer bir çok RNA virüsüne karşı aktif olduğu gösterilmiştir (67). Favipiravir yakın zamana kadar Sağlık Bakanlığı'nın rehberlerinde yer almış ve ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan son çalışmalar ışığında favipiravir tedavisinin COVID-19 seyrinde iyileşme yönünde anlamlı bir farklılık yaratmadığı gösterilmiş, tedavi rehberlerinden çıkarılmıştır (64,68).

Remdesivir bir ribonükleik asit (RNA) polimeraz inhibitörüdür ve Ebola virüsüne karşı geliştirilmiş bir ilaçtır. Kuvvetli antiviral özellikleri olması, Ebola çalışmalarında gösterilen tedavideki etkinliği ve SARS-CoV-2 Enfeksiyonu karşısındaki in vitro aktivitesi nedeniyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Ekim 2020'de hastaneye yatış gerektiren erişkin ve pediatrik COVID-19 hastalarında acil kullanım onayı almıştır (69-71).

Molnupiravir, bir nükleozid analoğudur ve SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda Molnupiravir'in SARS-CoV-2 karşısında kuvvetli antiviral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (72). Rehberlerde COVID-19 tanılı hastaların ayaktan tedavisinde alternatif tedavi olarak önerilmektedir (73,74). Şubat 2022'de Sağlık Bakanlığımız tarafından da onay verilmiş olup belli hasta gruplarında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (64).

Koronavirüs Hastalığı-19'da inflamasyonun çok fazla olması ve sitokin fırtınası hastalığın ciddiyeti ile alakalı olduğundan antiinflamatuar ve immünmodülatör etkili farmakolojik ajanlar tedavide yer almıştır. Bunlar arasında kortikosteroidler gibi immünsüpresif ajanlar ve IL-6 sinyal iletiminin inhibisyonu ile immünsüpresyon sağlayan tocilizumab gibi ajanlar, janus kinaz (JAK) inhibitörleri bulunmaktadır (75). Tocilizumab tedavisi ile mortalitenin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (76,77). Oksijen ihtiyacı olan belirli grup hastalarda, steroid tedavisinin yanında ek olarak tocilizumab tedavisi de önerilmektedir (73,74).

Bir diğer tedavi seçeneği konvelasan plazmadır. Konvelesan plazmanın, COVID-19'da viral yükü azalttığı ve klinik iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir (78).

Ortak virüs ailesinden gelen MERS-CoV, SARS-CoV gibi enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmıştır. Yatan hastaların tedavisinde diğer tedavilerle birlikte konvelesan plazma tedaviside önerilmektedir (73,74).

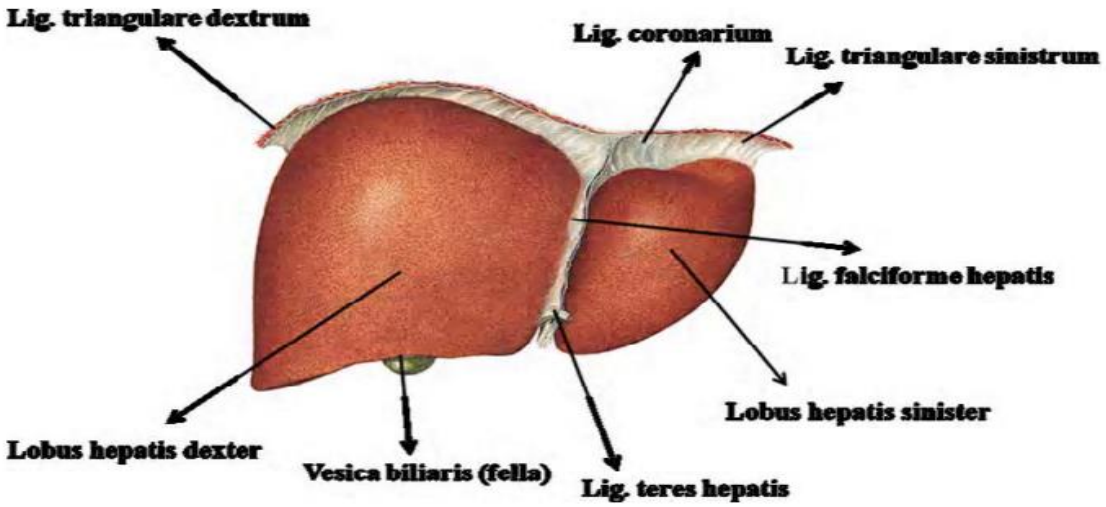
Antikoagülan tedaviler COVID-19'da kullanılan tedavilerdendir. Şiddetli COVID-19 hastalarında heparin ile antikoagülasyonun, hastalığın prognozu açısından daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın tedavi rehberinde hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında antikoagülasyon önerilmiştir (64,79).

2.2 KARACİĞER

2.2.1 KARACİĞER ANATOMİSİ

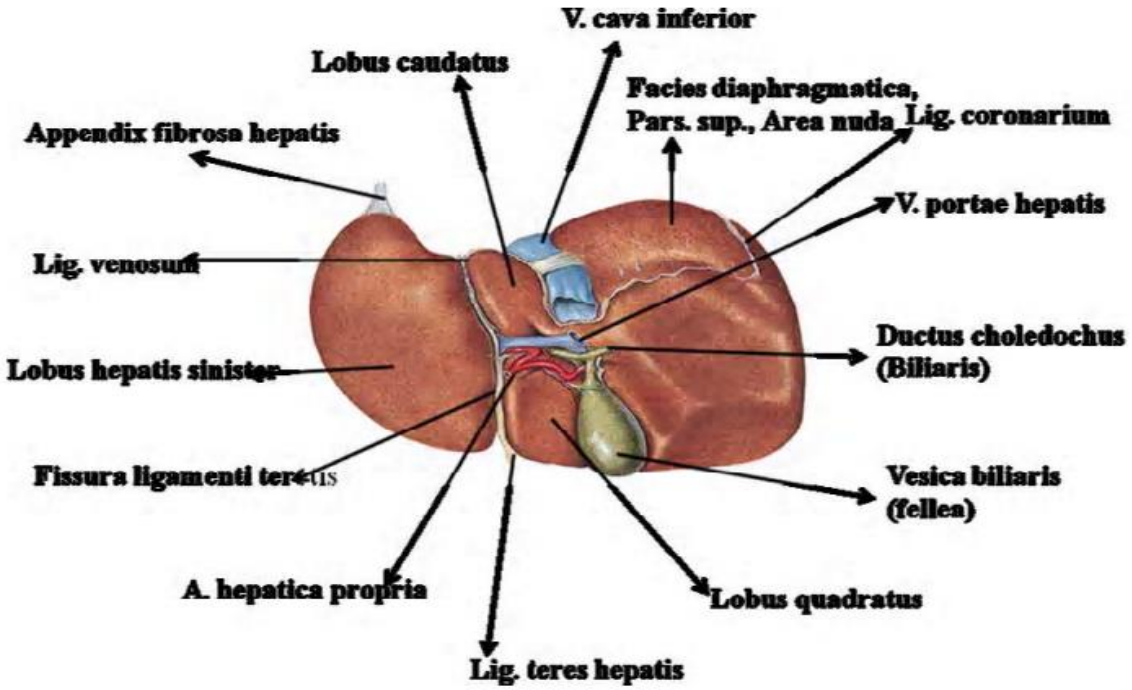
Karaciğer insan vücudunun deriden sonraki en büyük ikinci organı olup kadınlarda ortalama 1200-1400 gram, erkeklerde 1400-1800 gr ağırlığındadır. Karında diyafragma altında, sağ üst kadranın tamamına ve epigastrik bölgenin büyük bölümüne yerleşen, kırmızı-kahverengi renkli kolay hasarlanabilen, vaskülaritesi fazla bir yapıya sahiptir. Dalaktan sonra rüptüre olma (yırtılma) ihtimali en fazla olan organdır. (81,82). Karaciğer boyutu cinsiyete ve kişilerin fiziki yapısına göre değişiklik göstermesine rağmen ortalama olarak eni 25-30 cm, boyu 14-16 cm, ön-arka çapı 8-10 cm civarındadır (80). Karaciğerin alt komşuluğunda; sağ sürrenal bez, duedonum, transvers kolon ve sağ böbrek, medial komşuluğunda ise mide ve özefagus bulunmaktadır. Karaciğerin tüm yüzeyi Glisson kapsülü adındaki bağ doku ile kaplıdır. Glisson kapsülü parankim içerisine doğru uzanır ve kan damarları ve safra duktuslarından oluşan fibröz septalar verir (83).

Karaciğer, falciform ligament aracılığı ile sağ hepatik lob (lobus hepatis dexter) ve sol hepatik lob (lobus hepatis sinister) olarak iki kısma ayrılır (Şekil 3 Karaciğerin Ligamenter Anatomisi (84)).



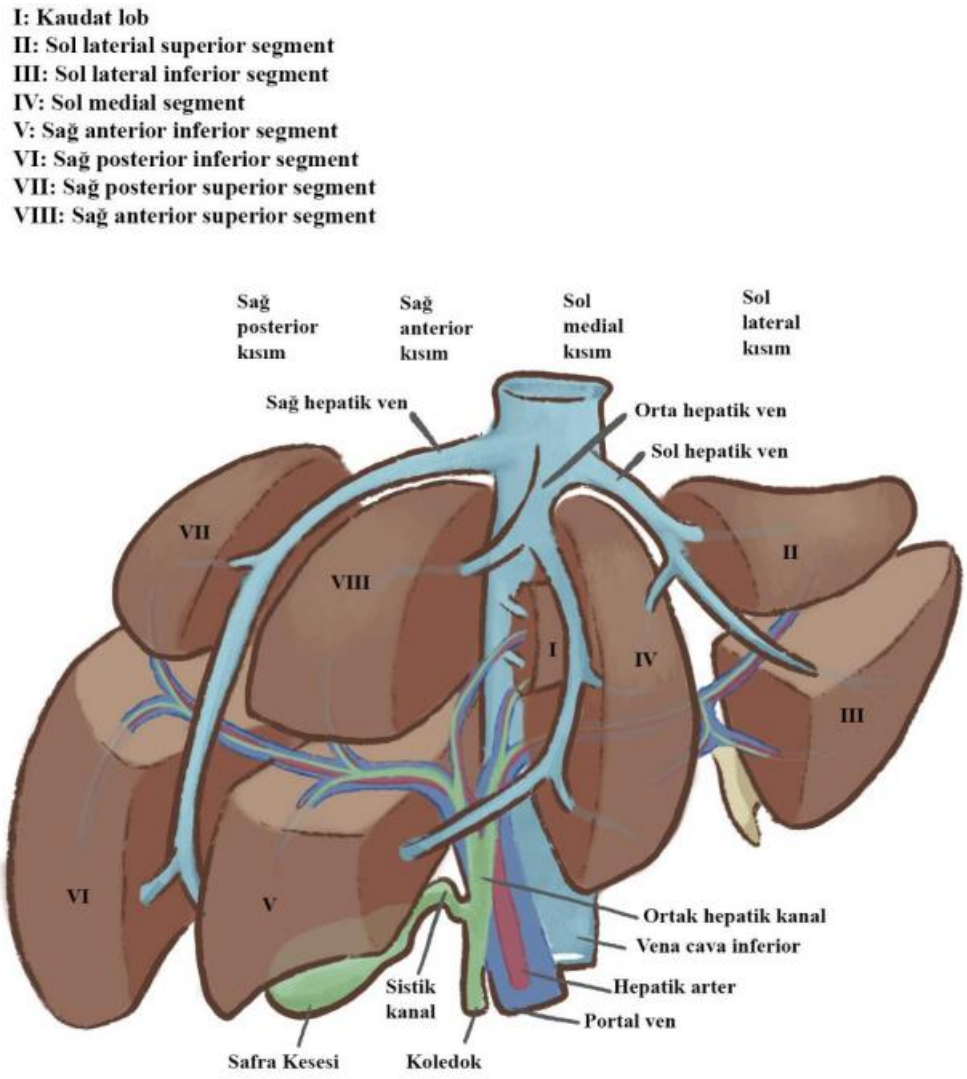
Şekil 3. Karaciğerin Ligamenter Anatomisi

Karaciğerin arka yüzünde portal venin önündeki karaciğer bölümü lobus quadratus, arkasındaki bölüm ise lobus caudatus (Spiegel lobu) olarak adlandırılır. Bu iki lob fonksiyon bakımdan sol hepatic lob'a (lobus hepatis dexter) aittir. (Şekil 4 Karaciğerin Lober Anatomisi (84)).



Şekil 4. Karaciğerin Lober Anatomisi

Karaciğer; portal pediküllerin dağılım şekline ve bunların hepatik venlerle olan ilişkisine göre, safra yollarının dağılımı ve arteryel anatomiye göre karaciğer sekiz segmente ayrılmıştır (85) (Şekil 5- Karaciğerin Segmenter Anatomisi (86)). Karaciğerin segmentlere ayrılması karaciğer rezeksiyonlarında önem taşımaktadır.



Şekil 5. Karaciğerin Segmenter Anatomisi

2.2.2 KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Karaciğer; hepatositler, safra epitel hücreleri (kolanjiyositler), İTO hücreleri (Stellat hücre), sinüzoidal endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri gibi farklı embriyolojik kökene sahip çeşitli hücre tiplerinden oluşur (87).

Hepatositler karaciğerde en fazla bulunan hücrelerdir ve karaciğer fonksiyonlarının çoğunu bu hücreler yerine getirir. Hepatositler esasen protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında görevlidirler. Ayrıca albümin ve pıhtılaşma faktörlerinin üretimi, safra üretim ve salgılanması, lipidlerin sentezi ve ilaçların detoksifiye edilmesinde görev alır (92).

İkinci yoğunlukta kolanjiositler bulunur ve safra lümenini kaplarlar.

Stellat (İTO) hücrelerin inaktif ve aktif formları olup; inaktif formları A vitamin depolanmasında görevli iken, aktif formları ise karaciğer hasarlanması durumunda görev yaparlar. Karaciğer hasarlanması durumunda inaktif haldeki İTO hücreleri aktif hale geçerler. Aktif hale geçen İTO hücreleri çoğalır ve A vitamin depolarını kaybederler. Ayrıca hasarlı karaciğerde kollogen birikmesi ve organizasyonundan da sorumludur.

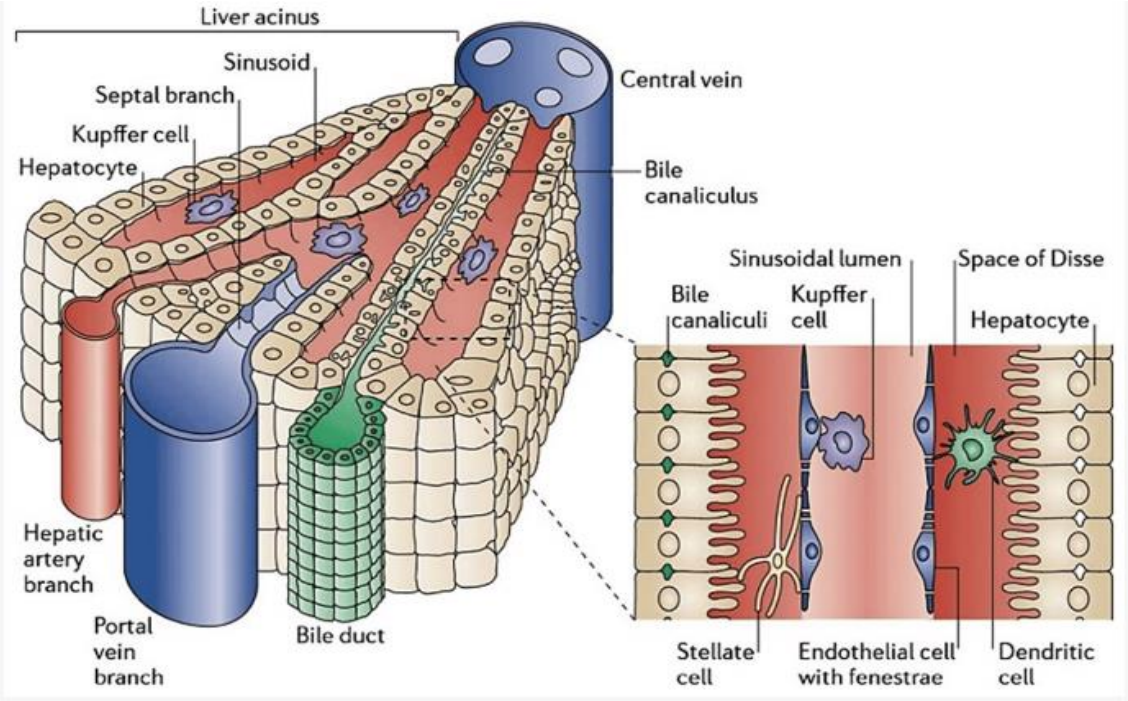
Kupffer hücreleri, karaciğerdeki makrofajlardır. Portal dolaşım ile karaciğere ulaşan patojenlerin yok edilmesinde ve karaciğer hasarı durumunda hasarın onarılmasında antiinflamatuar veya proinflamatuar özellik gösterir.

Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri hepatik sinüzoidin duvarlarında bulunur ve fenestralar sayesinde filtrasyon işlevi görür. Büyük boyutlu virüslere bariyer oluştururlar ancak fagositoz özellikleri yoktur. Bazı sitokinleri salgılayabilir ve antijen sunmada görev alırlar. (87).

Karaciğerin fonksiyonel en küçük birimi lobüldür. Karaciğer; hücrelerin dizilimi ve görevleri değerlendirildiğinde karaciğer parankim düzeni düşünülerek birkaç farklı lobulasyon modeli ortaya konmuştur.

Bunlardan bir tanesi klasik lobül olup; her lobül sentrilobüler ven çevresinde yerleşmiş hepatosit, hepatik arteriol, portal venül, safra kanalcıkları,

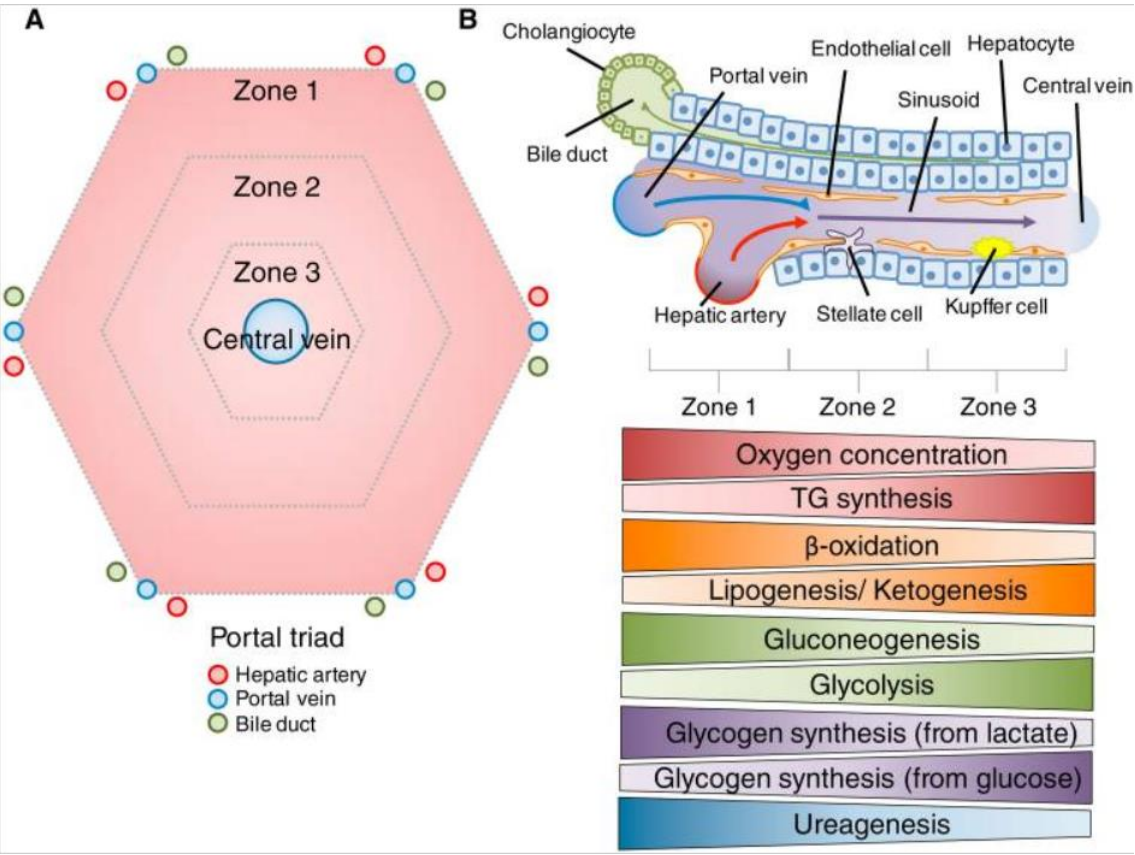
kupfer hücreleri, lenfatikler ve sinirlerden oluşan yapılardan oluşur (88). Bu lobülde ortada santral ven, dış köşelerde portal kanallar bulunur. Karaciğer hücreleri ortadaki santral venden perifere doğru ışınsal tarzda uzanırlar ve hepatositlerin aralarında sinüzoidler yer alır. Bu lobulasyon çeşidinde kan akım yönü, hepatik arter ve portal venden santral vene, safra akış yönü ise merkezden periferdeki safra duktusuna doğrudur. Karaciğerin klasik lobül histolojik yapısı Şekil-6 (Karaciğerin Lobül Anatomisi) da gösterilmiştir (89).



Şekil 6. Karaciğerin Lobül Anatomisi

Bir başka model ise fonksiyonel olarak daha işlevsel olan ve daha fazla benimsenen bir model olan karaciğer asinusu (portal asinus) modelidir. Bu lobülde hepatik arterioller, portal venüller ve safra kanalikülleri portal triadı oluşturur. Hepatik asinüs modelinde karaciğer hücreleri kan akım yönüne göre üç zona ayrılır. Periportal alan (Zon I), portal alana en yakın ve en iyi kanlanan alandır. Santral ven komşuluğunda dar bir bölgeyi oluşturan santral zon (Zon III), en az kanlanan ve dolayısıyla iskemiye en duyarlı alandır. Zon I ve zon III arasındaki alan ise Zon II olarak adlandırılır (91). Portal triad da safra salgısının

akış yönü dış kısımdan merkezdeki safra kanalına, kan akışı ise merkezden dış kısımdaki santral vene doğrudur (90). Hepatik sinus modeli şekil 7'de gösterilmiştir (92).



Şekil 7. Hepatik Sinüs Modeli

2.2.3 KARACİĞER FONKSİYONLARI

Karaciğer birçok hayati fonksiyonu yerine getiren, bu fonksiyonu yerine getirirken fonksiyonlar arası bağlantıyı sağlayan en önemli organımızdır. Bu durum karaciğer anormalliklerini daha da önemli hale getirmektedir.

Başlıca karaciğer fonksiyonları;

Başlıca fonksiyonlarından karbonhidrat metabolizmasında; fruktozu ve galaktozu glikoza çevirme, glikoneogenez, oluşan glikojeni depolama, karbonhidrat metabolizmasındaki birden fazla ürünün oluşturulması gibi

fonksiyonları mevcuttur. Karaciğer özellikle kanda glikoz konsantrasyonunun normal seviyelerde tutulmasında önemli görevi bulunmaktadır. (93).

Bir diğer önemli fonksiyonu olan yağ metabolizmasına vücuttaki diğer hücrelerinin desteği olmakla beraber asıl rol karaciğerdedir. Vücudun enerji ihtiyacının karşılanması amacıyla yağ asitlerinin oksidasyonu, kolesterol, fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezlenmesi, karbonhidrat ve proteinlerden yağ asidi oluşturulması gibi bir çok önemli metabolik reaksiyon karaciğerde gerçekleşmektedir (93).

Karaciğer protein sentezinin merkezidir. Karaciğerde aminoasitlerin deaminasyonu, amonyağın vücuttan üreye dönüştürülerek atılması, plazma proteinlerinin üretimi, metabolik olaylarda kullanılan amino asitlerin birbirlerine dönüştürülmesi ve amino asitlerden diğer bileşiklerin sentezi gibi olaylar gerçekleşir (93).

Karaciğerin bir diğer önemli görevi yağların emilmesinde, çözülebilir hale gelmelerinde ve salgılanmalarında görev alan safra asitlerinin salgılanmasıdır. Günlük üretilen safra miktarı ortalama 600-800 ml'dir. Safra bilirubin, safra tuzları, safra pigmentleri bilirubin ve biliverdin, kolestrol, fosfolipid (lesitin), albumin ve plazma elektrolitlerini içerir. Safra, karaciğer parankiminden safra kanalları ile taşınır. Safra kanallarının birleşmesi ile hepatik kanal meydana gelir. Daha sonra hepatik kanal ile safra kesesinin kanalı olan sistik kanal birleşerek duedonuma açılır.

Karaciğer pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen (faktör I), protrombin (faktör II), faktör V, VII, IX, X, XI, XII) ve plazminojen aktivatör inhibitörü, antitrombin III, protein C ve protein S gibi proteinlerin de sentezinde görevlidir. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde önemli rol oynayan, barsaklarda yiyeceklerden emilen ve barsaklardaki bakteriyel flora tarafından sentezlenen K vitamini şilomikronlar ile karaciğere taşınır.

Vücudumuzda hormon, vitamin ve mineral metabolizmasında Karaciğer esas rol oynar. Tiroksinden (T4), aktif formu olan triiyodotironin (T3) oluşması,

insülin, steroid hormon yapısındaki östrojen, aldosteron ve kortizol gibi hormonların ve glukagon, antidiüretik hormon (ADH) ve tiroid hormonları için yıkım yeri karaciğerdir. Yağda eriyen vitaminler olan (A, D, E, K vitamin) ve B12 vitamini hepatositlerde depolanır (94). Vücudumuzdaki depo demiri çok fazla oranda karaciğerde ferritin olarak depo edilir (95).

Karaciğerin eritropoezdeki rolü intrauterin hayatta başlar ve hematopoetik hücrelerin gelişmesiyle bu fonksiyonu geriler. Sağlıklı erişkinlerde hemoglobinin yapı taşı olan hem yapımının beşte biri de karaciğerde gerçekleşmektedir. Bazı hastalıklarda eritropoezdeki fonksiyonu devam etmektedir.

Karaciğer retiküloendotelyal sistemde de büyük öneme sahiptir. Retiküloendotelyal sisteminin bir elemanı olan Kupffer hücreleri gastrointestinal sistemden emilen antijen ve diğer yabancı maddeleri fagosite ederek splanknik alandaki kanı sistemik dolaşıma dahil olmadan önce temizlemiş olurlar. Ayrıca hepatositler savunma sistemimizde görev alan immünglobülin moleküllerini sentezleyip kana salgılarlar.

İlaçların, toksinlerin ve ksenobiyotiklerin çoğu Faz I, Faz II, Faz III denilen reaksiyonlar ile hepatik biyotransformasyona uğrar (96).

2.2.4 KARACİĞERİN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

Karaciğer ile ilgili biyokimyasal belirteçler; karaciğerdeki patolojik durumu anlamak, var olan patolojinin şeklini belirlemek, patolojik durumun sebebini anlamak ve uygulanan tedavi ve hastalık sürecinin takibi için, ayrıca karaciğer rezervini tesbit etmek için kullanılmaktadır (97).

Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için yapılan bir çok enzim ölçümü karaciğerdeki hücresel yıkımı veya kolestaz hakkında bilgi vermektedir. Transaminazlar olarak tabir edilen AST ve ALT hepatositlerdeki hasarı gösterirken, ALP ve GGT kolestaz hakkında bilgi vermektedir. Bilirubin

değerlerindeki artış hem kolestaz hem de hepatoselüler hasarda artarken karaciğerin sentez kapasitesi hakkında bilgiyi veren de albumin düzeyi ve International Normalized Ratio (INR)'dur.

Transaminazlar; bir aminoasidin amino grubunu, bir ketoasite aktarımını katalize eden; böylelikle yeni bir aminoasit oluşumunu sağlayan enzim grubudur. Bu enzimlerden klinik önemli olan ve daha aktif kullanılan iki enzim; ALT ve AST dir. Aspartat aminotransferaz hücrenin sitoplazmasında, ALT ise hem hücrenin sitoplazmasında hem de hücre mitokondrilerinde bulunur. Sağlıklı bir insanın ALT değeri 0-55 U/L, AST değeri 5-34 U/L' dir (98). Alanin aminotransferaz karaciğerde bulunurken, klinik olarak ihmal edilebilir miktarlarda böbreklerde, kalp kasında ve iskelet kasında da bulunur. Aspartat aminotransferaz ise karaciğerde, kalp ve iskelet kasında, böbreklerde ve beyinde bulunmaktadır (99). Alanin aminotransferaz ve AST karaciğer hücre hasarı için duyarlı belirteçler olsa da, tek başlarına belirteç olarak kullanılmazlar (sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür).

Alkalen fosfataz enzimi karaciğer başta olmak üzere böbrekte, ileal mukozada ve plasentada yüksek oranda bulunur. Gelişme çağındaki çocuklarda ve üçüncü trimesterdeki gebelerde ALP yüksekliği normal kabul edilmekle birlikte klinikte görülen ALP yüksekliği özellikle karaciğer ve kemik kaynaklıdır (100). Karaciğer kaynaklı ALP safra kanal epitelinin yüzeyinde bulunmaktadır. Alkalen fosfotaz yüksekliği hücre hasarından değil, kolestaz durumlarında enzim aktivitesinin artmasından dolayı kana fazla miktarda salgılanmasından kaynaklanmaktadır (101).

Gamaglutamil transferaz hepatositlerden ve bilier epitelden sentezlenen mikrozomal enzimdir. Bu enzim birçok karaciğer dışı dokuda da (böbrek, pankreas, dalak, kalp, akciğer, beyin, seminal veziküller gibi) bulunur. Yüksek ALP düzeyi olan hastalarda, GGT yüksekliği de eşlik ediyorsa karaciğer hastalıkları ön planda düşünülür (102). Sigara kullanımı ve vücut kitle indeksinin fazlalığı GGT yüksekliğini etkilemektedir (103).

Laktik dehidrogenaz (LDH) intrastoplazmik bir enzimdir ve hücrelerin ve vücut sıvılarının hepsinde bulunmaktadır. Ancak özellikle kalp kası ve iskelet kası hücrelerinde, eritrositlerde, böbrekte, karaciğerde ve akciğerde yaygın olarak bulunur. Karaciğere bağlı patolojilerde LDH aktivitesinde yükselmeler gözlenir ama karaciğer hastalıkları için tanısal spesifitesi zayıftır (100).

Bilirubin; hem metabolizması sonucunda oluşan son üründür ve hemoglobin ve myoglobin yıkımı ile hem içeren enzimlerin metabolizması sonucunda oluşmaktadır. Eritrosit yıkımı ile giden patolojilerde serum bilirubin değeri artar. Karaciğer hastalıklarında karaciğerin bilirubin konjugasyonu ve atılım düzeyini belirlemede kullanılmaktadır.

Serum albümin ve Protrombin Zamanı (PTZ) karaciğerin sentez işlevini göstermektedirler. Albumin sentezi karaciğerde yapılmaktadır ve albumin miktarındaki düşüş kronik karaciğer hastalığı açısından ciddi bir veridir. Steroid kullanımı, yetersiz beslenme, nefrotik sendrom, enfeksiyon durumunda negatif akut faz reaktanı olarak karaciğer patolojileri dışındaki durumlarda da kandaki albumin düzeyi düşebilmektedir. Protrombin Zamanı karaciğerden sentez edilen pıhtılaşma faktörlerinin salınımları ile ilgilidir ve bu pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde oluşacak bir azalma durumunda, bu faktörlerin sentezlenmesinde gerekli olan K vitamininin eksikliğinde veya K vitamininin emiliminde problem olduğu durumlarda uzamaktadır (104, 105).

2.2.5 KORONAVİRÜS HASTALIĞI-19 DA KARACİĞER HASARININ PATOFİZYOLOJİSİ

Koronavirüs Hastalığı-19 ile ilişkili karaciğer hasarı, önceden karaciğer hastalığının varlığına bakılmaksızın, COVID-19 hastalarının hastalık seyri ve tedavisi sırasında meydana gelen herhangi bir karaciğer hasarı olarak tanımlanır (106,107,108). Hasar patogenezinde; SARS-CoV-2'nin viral replikasyonundan kaynaklanan doğrudan sitotoksisite, şiddetli enfeksiyona bağlı immün aracılı karaciğer hasarı, inflamatuvar yanıt/sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), solunum yetmezliğinin neden olduğu hipoksik değişiklikler,

koagülopatiye bağlı vasküler değişiklikler, sağ kalp yetmezliğinden kaynaklanan endotel hasarı ve inflamasyon, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve daha önce var olan karaciğer hastalığının alevlenmesi sayılabilir. (109-111).

Koronavirüs Hastalığı-19'un karaciğer hücrelerinde aktif viral replikasyon yoluyla karaciğer hasarına sebep olmasının patogenezinde hepatosit apopitozu düşünülmektedir. Bu, karaciğerde ve karaciğer ile birlikte akciğerler ve böbrekler gibi farklı organlarda da hücresel apoptozu tetikleyebilen spesifik protein 7a'nın viral proteinler aracılığıyla aktive olmasına dayanır (112).

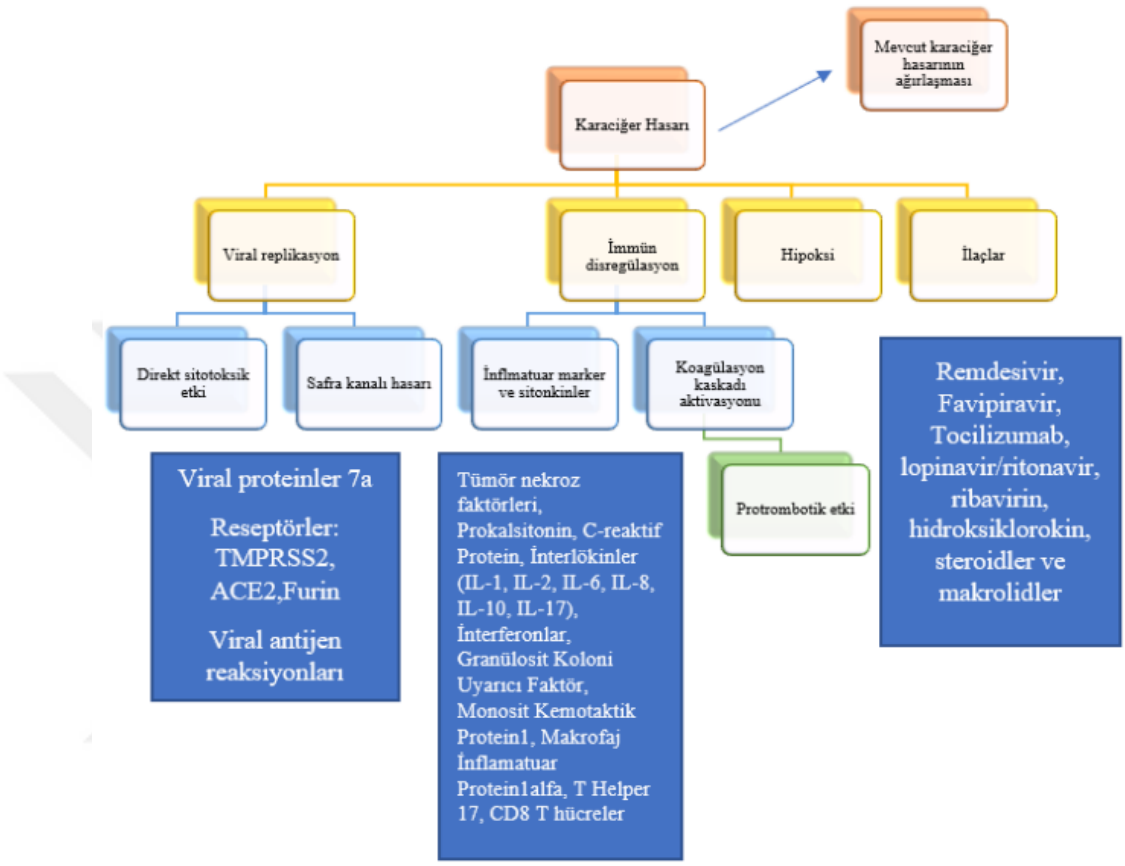
Virüsün bir başka karaciğer hasar patogenezi reseptörler yoluyla hepatosit ve kolanjiositlere girmesi ve burada mitokondriyal şişme ve hücre hasarına yol açmasıdır. Transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2), Furin ve ACE-2 proteinleri yaygın olarak tespit edilen üç reseptördür. Bu reseptörler hepatosit, kolanjiosit ve gastrointestinal mukozada bol miktarda bulunurlar (113-115).

Koronavirüs Hastalığı-19 nedeniyle oluşan immunolojik değişiklikler karaciğer hasarının bir başka sebebidir. Koronavirüs Hastalığı-19, serum inflamatuar belirteçlerinde yükselme ve tümör nekrozis faktör (TNF-α), prokalsitonin, CRP ve interlökinler (IL-1) gibi proinflamatuar sitokinlerin artmasına neden olarak hücresel hasar yol açarlar (116).

Hemodinamik dengesizlik ve şokla birlikte ciddi enfeksiyon olması, öncelikle karaciğer olmak üzere bütün hayati organların kanlanmasında azalmaya neden olur. Bu nedenle hipoksik hasar gelişir ve geri dönüşü olmayan sentrilobüler hepatoselüler nekroz ile karakterize karaciğerin hipoksik iskemisi görülür (117).

Koronavirüs Hastalığı-19 enfeksiyonunda semptomların şiddetini azaltmak ve oluşabilecek ölümcül komplikasyonları önlemek için kullanılan antiviral, steroid ve antibiyotik ilaç kombinasyonlarının çoğu karaciğerde metabolize edildiğinden bu ilaçlara bağlı gelişen hepatosit hasarı da oldukça fazladır (118). Bir meta-analizde 20874 COVID-19 hastası değerlendirilmeye

alınmış ve ilaca bağlı karaciğer hasarı oranı yaklaşık %25 olarak bulunmuştur (119,120). Koronavirüs Hastalığı-19'da, karaciğer hasarı patofizyolojisi Tablo.2'de (116) gösterilmiştir.



Tablo 2. Koronavirüs Hastalığı-19'da Karaciğer Hasar Patofizyolojisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI

Kesitsel tipte olan bu araştırma Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi Pandemi Servisleri ve Pandemi Yoğun Bakımı'nda 20 Mart 2020 ile 20 Mart 2021 tarihleri arasında yatan hastalar üzerinde retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirilmiştir.

3.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne COVID-19 pandemisi süresince 20 Mart 2020 ile 20 Mart 2021 tarihleri arasında COVID-19 PCR testi pozitif olan ve pandemi servisine yatarak tedavi edilen 1455 hastanın kayıtları hastane elektronik kayıt sistemi ile retrospektif olarak tarandı. Araştırmanın evrenini belirtilen tarihler arasında, Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi Pandemi Servisleri ve Pandemi Yoğun Bakımı'nda takip edilen hastalar oluşturmaktadır. Araştırmada örneklem seçilmemiş olup evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Pandemi Servisleri'nde ve Pandemi Yoğun Bakımı'nda 20 Mart 2020-20 Mart 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören,
- Karaciğer enzim seviyelerinin üst sınırın en az iki katı ve daha daha yüksek olan hastalar hasta grubu, normal ve iki kata kadar yüksek olan hastalar kontrol grubu olarak
- 18 yaş üzeri olan,
- Hematolojik ve solid organ malignitesi olmayan, immünsüpresif tedavi (tocilizumab hariç) almayan hastalar.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- On sekiz yaş altında olan,
- Hematolojik ve solid organ malignitesi olan,
- İmmunsüpresif tedavi (tocilizumab hariç) almış olan hastalar.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmamızda hastaların dosyalarından demografik bilgileri (cinsiyet, yaş), tedavi süresi, semptomların varlığı, başvuru anı toraks BT görüntülemesi, Başvuru anı O2 saturasyonu, hastaların komorbiditeleri, karaciğer fonksiyon belirteçleri (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin), hemogram değerlendirmesi, NIMV ihtiyacı ve yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Toplanan veriler excel dökümanına girilmiş ve sonrasında SPSS 22.0 programında oluşturulan veritabanına aktarılarak gerekli analizler gerçekleştirilmiştir.

3.4 ETiK KURUL VE KURUM iZiNLERİ

Çalışma öncesinde Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır. Veriler retrospektif olarak toplandığı için hasta onamı alınmamıştır.

3.5 İSTATiSTiKSEL ANALiZ

Verilerin analizi SPSS 22.0 İstatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların genel özellikleri tanımlayıcı istatistikler (medyan, aralıklar, sayılar ve yüzdeler) kullanılarak sunulmuştur. Gruplar arası değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Ki-kare testi (kategorik değişkenler) veya Mann-Whitney U testi (sürekli değişkenler) kullanıldı. SO2, CRP ve yaş için için optimal cut-off değerleri, ölüm sonlanım noktası olarak alınarak ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlendi. Tek değişkenli

analizde p değeri 0,1'in altında olan faktörleri içeren çok değişkenli analiz için ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak çizildi ve log-rank testiyle karşılaştırıldı. Yapılan analizlerde anlamlılık düzeyi α=0,05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 1455 hasta dahil edildi. Tüm hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo-3'de sunulmuştur. Hastaların ortalama yaşı 58 (18-94) yıldı. Hastaların %52,4'ü (n=763) kadın, % 47,6'sı (n=692) erkek idi.

Hastalarımıza en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon (% 28) ve diyabetes mellitus (%23,2) idi. Hastaların yaklaşık yarısında öksürük mevcuttu. Öksürüğü takiben en sık prezentasyon halsizlik (%42), ateş (% 28,9), nefes darlığı (%24,3), kas-eklem ağrısı (%22,7) idi. Hastaların %10'nu tanı anında asemptomatikti.

Hastaların basvuru anında çekilen akciğer tomografilerinin %80 'inde tipik görüntüleme bulguları mevcuttu. Hastaların başvuru anı medyan oksijen saturasyonu %94 (46-100) idi. Alanin aminotransferaz ve AST medyan değeri sırasıyla 28 U/L (8-267) ve 27 U/L (5-249) saptandı. Total bilirubin medyan değeri 0.5 mg/dL(0.10-5.70) ve CRP medyan değeri 45 mg/L (0.10-346) idi.

Tablo 3.Çalışmamıza dahil edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellik		**N=1455**	**%**
Yaş	*yıl, median (min-maks)*	58 (18-94)	
Cinsiyet	*Kadın*	763	52,4
	Erkek	692	47,6
Komorbidite	*Diyabetüs Mellitüs*	338	23,2
	Hipertansiyon	407	28,0
	Koroner Arter Hastalığı	163	11,2
	Kronik Obstruktif Akciğer	103	7,1
Başvuru Semptomu	*Ateş*	420	28,9
	Öksürük	706	48,5
	Nefes Darlığı	354	24,3
	Boğaz Ağrısı	134	9,2
	Kas/Eklem Ağrısı	331	22,7
	Baş Ağrısı	95	6,5
	Bulantı	102	7,0
	Kusma	50	3,4
	İştahsızlık	85	5,8
	Tat/Koku Kaybı	59	4,1
	Karın Ağrısı	29	2,0
	İshal	51	3,5
	Halsizlik	611	42,0
	Asemptomatik	148	10,2
Başvuru Anı Toraks BT*	*Negatif*	48	3,3
	Tipik	1174	80,7
	Atipik	145	10,0
	COVID dışında	55	3,8
	Bilinmeyen	33	2,3
Başvuru Anı SO2	*%, (min-maks)*	94 (46-100)	
Kreatinin	*mg/dL, median (min-maks)*	0,93 (0,53-10,68)	
AST	*U/L, median (min-maks)*	28 (8-267)	
ALT	*U/L, median (min-maks)*	27 (5-249)	
LDH	*U/L, median (min-maks)*	256 (80-665)	
Total Bilirubin	*mg/dL, median (min-maks)*	0,50 (0,10-5,70)	
WBC	*10^3/dL, median (min-maks)*	5270 (450-46540)	
Nötrofil	*10^3/dL, median (min-maks)*	3420 (90-43140)	
Lenfosit	*10^3/dL, median (min-maks)*	1260 (130-6950)	
Trombosit	*10^3/dL, median (min-maks)*	199 (13-662)	
Hb	*g/dL, median (min-maks)*	13,60 (5,30-	
CRP	*mg/L, median (min-maks)*	45,0 (0,10-346)	

BT: Bilgisayarlı Tomografi, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: Lökosit, Hb: Hemoglobin, CRP: C- Reaktif Protein

Aspartat aminotransferaz ve/veya ALT değeri iki kat ve üzerinde olan hastalar hasta grubu olarak belirlendi. Hasta grubunda 76 hasta varken kontrol grubunda 1379 hasta vardı. Tablo 4'de hasta grubu ile kontrol grubu arasında klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulguları kıyaslandı. Hasta grubunda LDH ve bilirubin anlamlı olarak daha yüksekti (p değeri sırasıyla <0,001 ve <0,001 idi). Lenfosit sayısı anlamlı olarak hasta grubunda daha düşük saptandı (p=0,026). Hemoglobin değerleri hasta grubunda 14,0 g/dL (5,30-17,50); kontrol grubunda 13,60 g/dL (6,30-18,80) idi. Hemoglobin değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,045). Benzer şekilde CRP, hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,023).

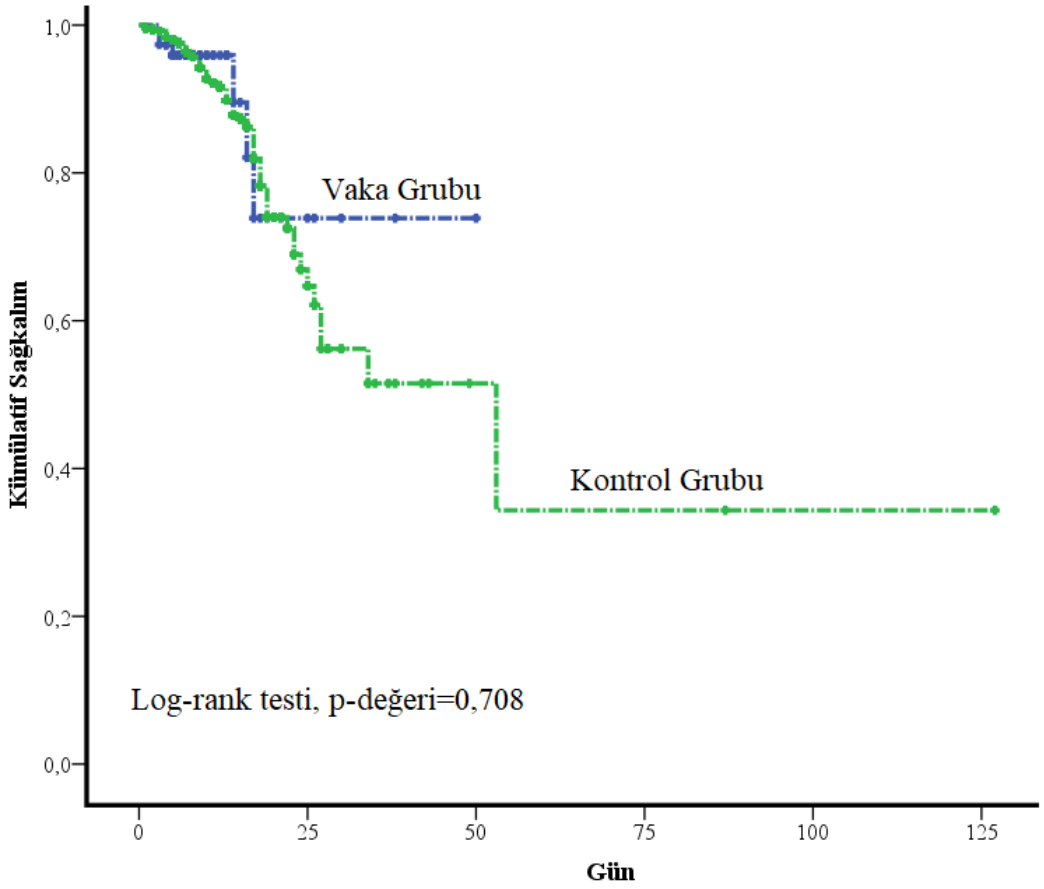
Diğer klinik-laboratuvar-görüntüleme değişkenleri için karşılaştırmada iki grup arasında fark yoktu. Çalışmamızın birincil amacı olan karaciğer enzim yüksekliği olan hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında mortalite ve yoğun bakım ihtiyacının değerlendirilmesi sonucunda her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı, karaciğer enzimleri yüksekliği olan hastaların mortalite, yoğun bakım, non invaziv mekanik ventilasyon açısından kontrol grubuna göre risk oluşturmadığı saptandı.

Tablo 4: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında klinik, görüntüleme ve laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken		Hasta Grubu N=76	Kontrol Grubu N=1379	*p*-value
Yaş	*yıl, median (min-maks)*	60,50(20-85)	58,0(18-94)	0.253
Cinsiyet	*Kadın, %*	35 (%46,1)	728 (%52,8)	0.252
Semptom	*Semptomatik, %*	69 (%90,8)	1238 (%89,8)	0.928
Toraks BT	*Tipik, %*	67 (%89,3)	1107 (%82,2)	0.152
Başvuru Anı SO2	*%, (min-maks)*	94 (60-98)	94 (46-100)	0.563
Kreatinin	*mg/dL, median(min-maks)*	0,98 (0,60-2,10)	0,93 (0,53-10,68)	0,989
LDH	*U/L, median(min-maks)*	392 (129-665)	253 (80-665)	<0,001
Total Bilirubin	*mg/dL, median(min-maks)*	0,60 (0,18-5,70)	0,50 (0,10-3,50)	<0,001
WBC	*10^3/dL, median(min-maks)*	5360 (1880-12100)	5270 (450-46540)	0.509
Nötrofil	*10^3/dL, median(min-maks)*	3460 (1280-11490)	3420 (90-43140)	0,971
Lenfosit	*10^3/dL, median(min-maks)*	1130 (290-3000)	1270 (130-6950)	0,026
Trombosit	*10^3/dL,median(min-maks)*	192500 (59000-442000)	199000 (13000-662000)	0,307
Hb	*g/dL, median(min-maks)*	14,0 (5,30-17,50)	13,60 (6,30-18,80)	0,045
CRP	*mg/L, median(min-maks)*	72,20 (0,10-330,20)	43,10 (0,10-346,60)	0,023
Yoğun bakım	*%*	13 (%17,1)	162 (%11,7)	0,224
NIVM	*%*	10 (%13,2)	141 (%10,2)	0,533
Ölüm	*%*	6 (%7,9)	103(%7,5)	1.00

BT: Bilgisayarlı Tomografi, SO2: Oksijen Saturasyonu, LDH: LaktatDehidrogenaz, WBC: lökosit, Hb: Hemoglobin, CRP: C-Reaktif Protein, NIMV: Non-İnvazif Mekanik Ventilasyon

Şekil 8'de Kaplan- Meier sağkalım eğrileri gösterilmiştir. Log-rank testi ile iki grup arasında sağkalımlar değerlendirildi, anlamlı fark saptanmadı (p=0,708).



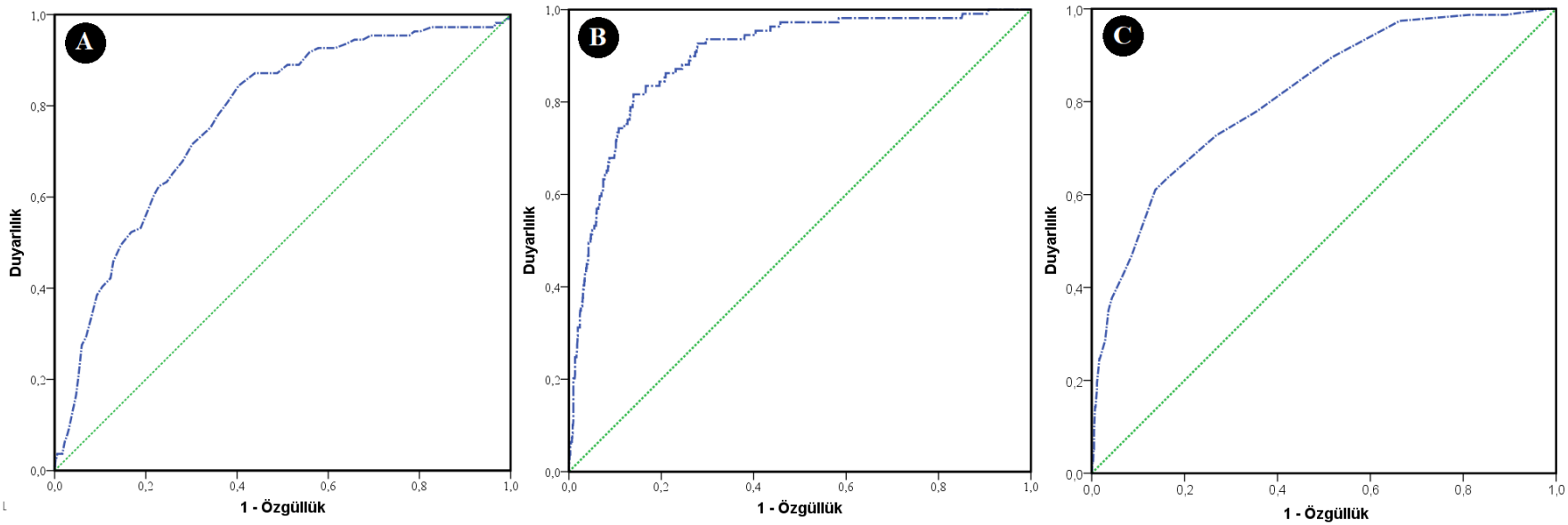
Şekil 8. Kaplan-Meier sağkalım eğrisi; Vaka ve Kontrol gruplarının sağkalımlarının karşılaştırılması

Hastalarda mortaliteye etki eden faktörleri saptamak amaçlı tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tablo-5'te sonuçları sunulmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, bavuru anı SO2, semptom durumu ve CRP'nin mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. Yaş için OR=1,032 (%95 Güven aralığı [GA],1,007-1,058) ve p=0,011; semptom durumu için OR=0.386 (%95 GA, 0,170-0,876) ve p=0,023; SO2 için OR=0.914 (%95 GA, 0,886-0,943) ve p=<0,001, CRP için OR=1,009 (%95 GA, 1,006-1,013) p=<0,001 olarak bulundu.

Tablo 5: Mortaliteye etki eden faktörlerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken		Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
		OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	*yıl*	1.048	1,032-1.065	<0,001	1,03	1,007-1,058	0,011
Cinsiyet	*Kadın (RK) vs. Erkek*	1,413	0.960-2,080	0,080			
Semptom	*Semptomatik(RK) vs. Asemptomatik*	0,628	0,379-1,043	0,072	0,38	0,170-0,876	0,023
Toraks BT	*Atipik (RK) vs. Tipik*	1,011	0.564-1,812	0,971			
Başvuru Anı SO2	*%*	0,941	0.924-0,958	<0,001	0,91	0,886-0,943	<0,001
Kreatinin	*mg/dL*	1,293	1,169-1,429	<0,001			
LDH	*U/L*	1,005	1,003-1,007	<0,001	1,00	1,000-1,004	0,061
AST	*U/L*	1,006	0,998-1,013	0,140			
ALT	*U/L*	0,995	0,986-1,004	0,259			
Total Bilirubin	*mg/L*	1.463	0,945-2,263	0,088			
WBC	*10^3/dL, median(min-maks)*	1,000	1.000-1,000	<0.001			
Nötrofil	*10^3/dL, median(min-maks)*	1.000	1,000-1,000	<0,001			
Lenfosit	*10^3/dL, median(min-maks)*	0,999	0.999-0,999	0,011			
Trombosit	*10^3/dL, median(min-maks)*	1,000	1,000-1,000	0.112			
Hb	*g/dLyıl, median(min-maks)*	0.851	0.771-0,940	0,001			
CRP	*mg/L yıl, median(min-maks)*	1,011	1,009-1,013	<0,001	1,00	1,006-1,013	<0,001

BT: Bilgisayarlı Tomografi, SO2: Oksijen Saturasyonu, LDH: LaktatDehidrogenaz, WBC: lökosit, Hb: Hemoglobin, CRP: C-Reaktif Protein.

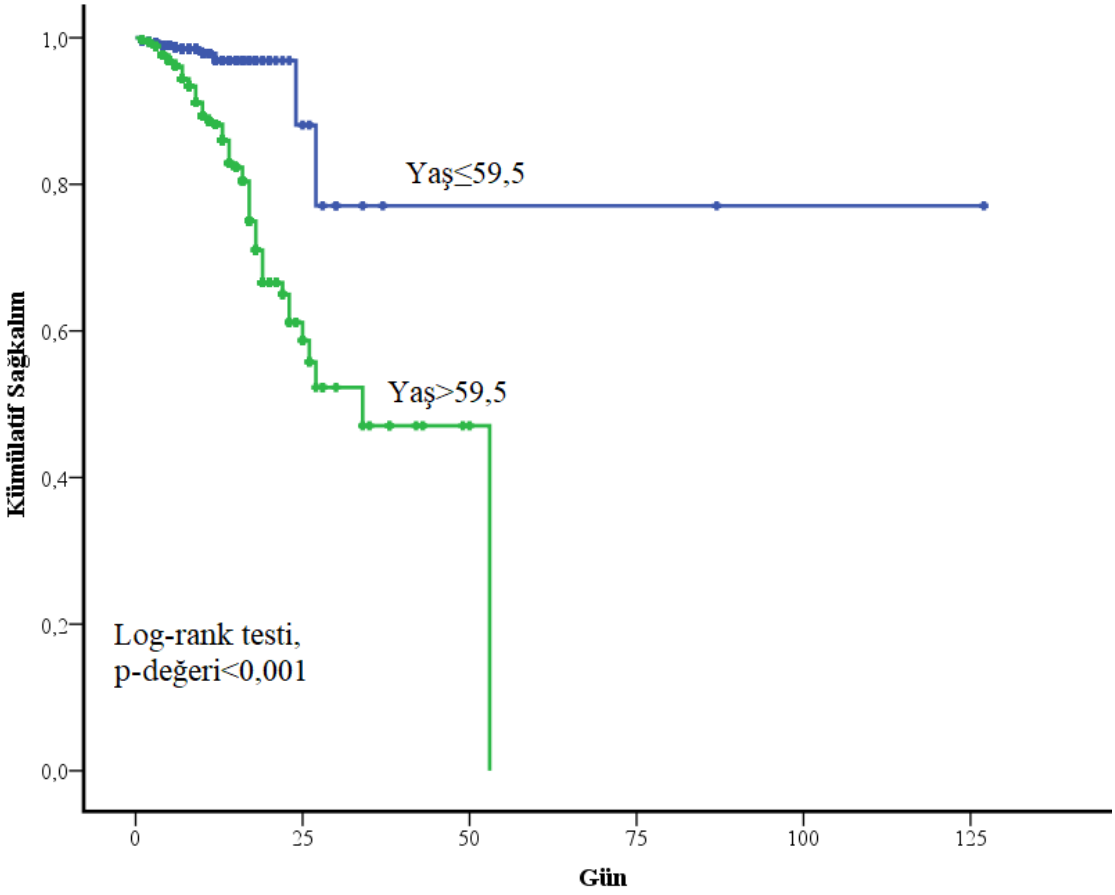


Şekil 9. ROC analizi eğrileri; (A) yaş, (B) CRP, (C) başvuru SO2

Çok değişkenli analizde mortaliteyi etkileyen yaş, başvuru SO2 ve CRP'nin cut off değerlerinin saptanması için ROC analizi yapılmıştır. ROC eğrileri Şekil-9'da gösterilmiştir. ROC analizi sonucunda optimal cut off değerleri yaş için 59,5 yıl (duyarlılık: %87,2, özgüllük: %56,1, AUC: 77,1, p-değeri<0,001); CRP için 122,5 mg/L (duyarlılık: %87,2, özgüllük: %56,1, AUC:77,1, p-değeri<0,001); başvuru SO2 için %90,5 (duyarlılık: %87,2, özgüllük: %56,1, AUC: 77,1, p-değeri<0,001) olarak saptanmıştır.

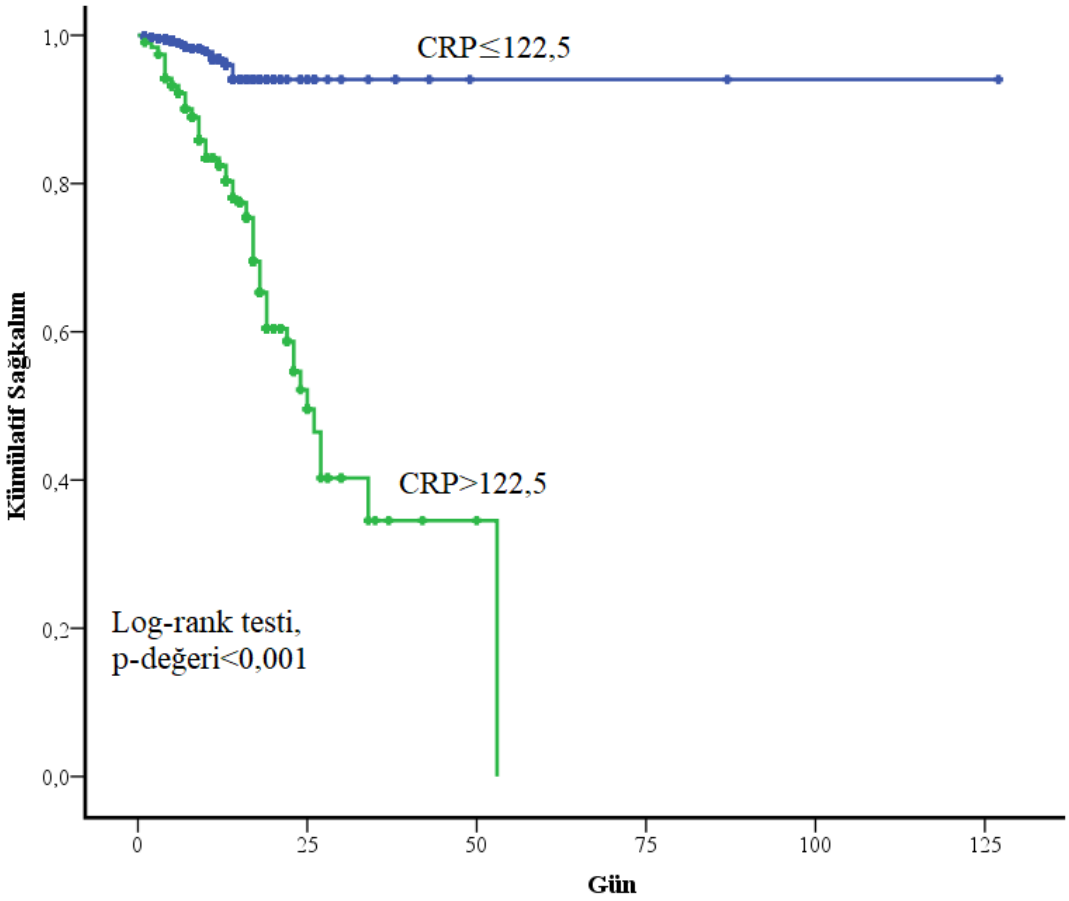
ROC analizi ile saptanan cut-off değerleri kullanılarak yaş, CRP ve SO2 için Log-rank testi ile hastaların yatış sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır.

Şekil 10'da Kaplan Meier sağkalım eğrisi gösteriliştir. 59,5 yaş üzeri hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha kısa sağkalım sürelerine sahipti (p<0,001).



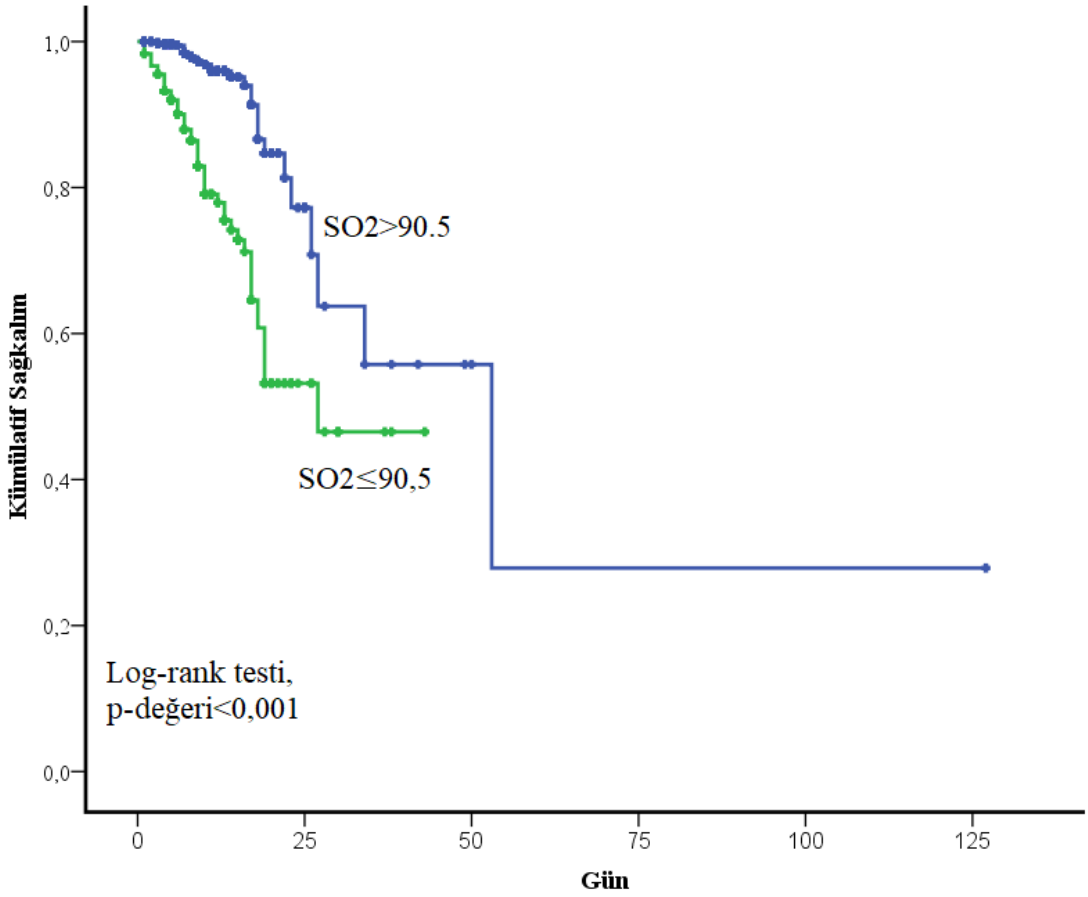
Şekil 10. Yaşa göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Şekil 11'da CRP değeri 122,5 mg/L ve altında olan hastaların daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (p<0,001).



Şekil 11. CRP'ye göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Şekil 12’de basvuru anı SO2 %90,5 altı hastalar istatistiksel anlamlı olarak daha kısa sağkalım sürelerine sahiptir (p <0,001).



Şekil 12. Başvuru anı SO2’ye göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda başvuru anı karaciğer enzimlerinin mortaliteye etkisi araştırıldı. Çalışmamızda AST ve/veya ALT yüksekliği olan hasta grubunun mortalite, yoğun bakıma yatış ve NIVM oranlarının kontrol grubuna göre benzer olduğu saptandı. Çok değişkenli regresyon analizi; yaş, CRP, semptom varlığı ve başvuru anı SO2'nin mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir.

SARS CoV-2 virüsünün hepatik ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri birçok yayında değerlendirilmiştir. Transaminazların ve karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliğinin; virüsün hepatositlere direkt hasarı nedeniyle olabileceği gibi sistemik inflamasyon, hipoksi veya ilaç kullanımı ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (121).

Literatürde karaciğer enzim yüksekliğinin mortaliteye etkisi tartışmalıdır. Enzim yüksekliğinin mortalite için bağımsız bir faktör olmadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (122-125,142,143). Krishnasamy ve arkadaşlarının 1512 hasta içeren çalışmasında karaciğer enzim yüksekliği tek değişkenli analizde mortalite ile ilişkili iken, çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirdiği ve mortalite ile ilişkili bağımsız bir faktör olmadığı bildirilmiştir (122). Benzer şekilde Çin Halk Cumhuriyeti'nde 191 hastanın dahil edildiği çalışmada ALT yüksekliklerinin mortalite için 40 yaş altında tek değişkenli analizde ve de aynı zamanda çok değişkenli analizde anlamlı risk faktörü olmadığı, 40 yaş üzerinde ise tek değişkenli analizde anlamlı iken çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirdiği gösterilmiştir (123). Çin Halk Cumhuriyeti'nden 201 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada çok değişkenli cox regresyon analizinde ALT'nin mortalite ile ilişkili bağımsız bir faktör olmadığı saptanmıştır (124). Türkiye'den Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 795 hasta ile yapılan araştırmada ALT ve/veya AST yüksekliği olan hastalar arasında, hastalığın seyri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir(143).

İki bin yirmi de 22 çalışmadan 3256 hastanın değerlendirildiği meta-analizde ise ALT'nin sağkalımla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu yayınlardaki bulgular çalışmamızdaki bulgularımızı desteklemektedir (125).

Buna karşın literatürde, enzim yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (126-129). Ancak bu çalışmalarda AST ve ALT

cut-off düzeyleri farklı alınmıştır. Ayrıca bu çalışmaların çoğunda tek değişkenli analiz yapılmıştır.

Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri yaş, semptom varlığı, CRP yüksekliği ve başvuru anı oksijen saturasyon düzeyi olarak bulundu.

Yaş COVID-19 pandemisi için bilinen önemli risk faktörlerindendir. Her yaştan birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile karşılaşabilir ancak en çok orta yaştaki ve üzerindeki yetişkinler etkilenmektedir. Yaşlı bireylerin ciddi hastalık geçirme olasılığı daha yüksektir. Çin Halk Cumhuriyeti'nde 2020 yılında Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 44672 doğrulanmış vakanın değerlendirildiği raporda hastaların %87'sinin 30 ila 79 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir (130). Yine aynı çalışmada tüm kohorttaki ölüm oranı yüzde 2,3 iken, 70 ila 79 yaşları arasındakiler ve 80 yaş ve üzeri olanlar arasında ölüm oranlarının sırasıyla %8 ve %15 olduğu gösterilmiştir (130). Benzer şekilde 2023 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada Ocak-Temmuz aylarında COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışlar değerlendirilmiş ve 65 yaşında ve üzerindeki yetişkinler COVID-19 ile ilişkili tüm hastaneye yatışların %63'ünü ve COVID-19 nedeniyle hastane içi ölümlerin %88'ini oluşturduğu gösterilmiştir (131). Yine Amerika Birleşik Devletlerin'de 17.278.000 kişinin dahil edildiği kohort çalışmasında 80 yaş ve üzerindeki hastalarda ölüm riskinin, 50 ila 59 yaşlarındaki hastalara göre 20 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (132). İki bin yirmi üç yılında Kanada'da yapılan bir başka çalışmada ise COVID-19 nedeniyle ölüm oranları zamanla düşmüş olsa da, 80 yaş ve üzeri bireylerde sürekli olarak yüksek kalmış (133). Türkiye'den Harran Üniversitesi Tıp Fakültesindeki COVID-19 tanılı 300 hasta ile yapılan çalışmada hastane içi mortalite değerlendirildiğinde mortalite gelişen hastaların anlamlı olarak daha yaşlı olduğu bulunmuş(142). Tüm bu çalışmalar çalışmamızda da tesbit ettiğimiz gibi ileri yaşın COVID-19 ile ilişkili ölüm riskini arttırdığını göstermektedir.

C-reaktif Protein yüksekliğinin mortalite ile korele olduğunu gösteren birçok yayın vardır. Çalışmamızda da bulduğumuz gibi; Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada 60 yaş üzeri 339 hasta dahil edilmiş ve CRP yüksekliği ile mortalite arasında ciddi ilişki olduğu bildirilmiştir (134**).** Yine Çin Halk Cumhuriyeti'nde 25'i ağır/kritik,58'i normal vakanın olduğu 83 hastalık çalışmada ağır/kritik vakalarda normal vakalara göre ciddi CRP yüksekliği olduğu bulunmuştur (135**).** İki bin yirmi

yılında 90 çalışmadan 16556 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde de CRP yüksekliğinin COVID-19'un şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (136**).**

Çalışmamızdaki bulguya benzer olarak semptomatik hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Güney Kore'de 340 hastadan oluşan çok merkezli kohort çalışmasında ateş, öksürük, nefesdarlığı, baş ağrısı gibi semptomların mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (137). Ayrıca SARS CoV-2 enfeksiyon ciddiyetini belirlemek amacıyla geliştirilen COVID-GRAM risk skorlamasında semptomatik hastaların (dispne veya hemoptizi) daha şiddetli COVID-19 için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (138). Benzer şekilde yüksek ateşin dahil edildiği ve komorbidite, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit sayısı, albumin değeri, total bilirubin değeri, kreatinin ve kreatinin kinaz değerlerinden oluşan CANPT risk skorlamasında yüksek skorların mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (139).

Başvuru anı oksijen saturasyonunun sağkalımı ve COVID-19 pnömonisinin şiddetini belirlemek için geliştirilen skorlardaki en önemli parametrelerden biri olarak bildirilmiştir. Peru'da yapılan ve 369 hastadan oluşan bir başka çalışmada başvuru anındaki O2 saturasyonu %90'ın altında olan hastaların başvuru anı O2 saturasyonu %90'ın üzerindeki hastalara göre mortalite açısından çok daha riskli olduğu gösterilmiştir (140). Ayrıca solunum hızı, hiperkapni, oksijen desteği ihtiyacı, vücut ısısı, sistolik kan basıncı, nabız hızı ve bilinç düzeyinin değerlendirilmesinden oluşan Ulusal Erken Uyarı Skoru 2 (NEWS2) skorunda SO2 %91 ve altında alan hastaların skorlaması daha yüksek olup bu skoru yüksek çıkan hastaların ciddi COVID-19 ile karşılaşma riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (141).

Çalışmamızın retrospektif olması olması ve her ne kadar hasta sayısı 1445 olsa da tek merkezli dizayn edilmesi kısıtlılıklarındandır. Ayrıca semptomların çeşitliğinden dolayı hastaları her bir semptomu ile değil semptomatik-asemtomatik olarak ayrılması ve buna göre analizinin yapılması önemli kısıtlılıklarındandır. Bir diğer kısıtlılığımız ise hastaların COVID-19 tanısı öncesi karaciğer enzim değerlerinin bilinmemesidir.

SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızda AST ve/veya ALT'nin iki kat ve üzerinde artışı ile başvuran hastaların diğer hastalara göre COVID19 enfeksiyonu ilişkili mortalitenin benzer olduğu gösterilmiştir. COVID19 enfeksiyonu ilişkili mortaliteye etkili olan faktörlerin artmış yaş, CRP yüksekliği, semptom varlığı ve başvuru anı O2 saturasyonunun düşüklüğü olduğu saptanmıştır. Bu faktörler sıkça çalışılmış ve birçok retrospektif çalışmada mortalite üzerine etkisi gösterilmiş risk faktörleridir. Yine de mevcut bulgularımızın konfirme edilmesi için daha fazla hasta sayısının içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.

6. KAYNAKLAR

1- Mark M. Aloysius, Ashwin Thatti, Anjalika Gupta, Nishant Sharma, Pardeep Bansal, and Hemant Goyal. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. Pancreatology. 2020 Jul; 20(5): 1026–1027

2- Praveen Kumar-M, Shubra Mishra, Daya Krishna Jha, Jayendra Shukla, Arup Choudhury, Ritin Mohindra, Harshal S. Mandavdhare, Usha Dutta and Vishal Sharma.Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2020 Sep;14(5): 711-722

3- Chai X , Hu L , Zhang Y , Han W , Lu Z , Ke A , Zhou J , Shi G , Fang N , Fan J , Cai J , Fan J , Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. Preprint from bioRxiv, 04 Feb 2020

4- Jiko Yamada, Hirofumi Tomiyama, Minoru Yambe, Yutaka Koji, Kohki Motobe, Kazuki Shiina, Yoshio Yamamoto, Akira Yamashina. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. Atherosclerosis 2006 Nov; 189(1):198-205

5- Na Zhu , Dingyu Zhang , Wenling Wang , Xingwang Li , Bo Yang , Jingdong Song , Xiang Zhao , Baoying Huang , Weifeng Shi , Roujian Lu , Peihua Niu , Faxian Zhan , Xuejun Ma , Dayan Wang , Wenbo Xu , Guizhen Wu , George F Gao , Wenjie Tan . A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.

6- Lisa E Gralinski , Vineet D Menachery. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020 Jan 24;12(2):135.

7- Alexander E. Gorbalenya, Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, Anastasia A. Gulyaeva, Bart L. Haagmans, Chris Lauber, Andrey M. Leontovich, Benjamin W. Neuman, Dmitry Penzar, Stanley Perlman, Leo L. M. Poon, Dmitry V. Samborskiy, Igor A. Sidorov, Isabel Sola & John Ziebuhr. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology volume 5, 536–544 (2020)

8- Chaolin Huang , Yeming Wang , Xingwang Li , Lili Ren , Jianping Zhao , Yi Hu , Li Zhang , Guohui Fan , Jiuyang Xu , Xiaoying Gu , Zhenshun Cheng , Ting Yu , Jiaan Xia , Yuan Wei , Wenjuan Wu, Xuelei Xie , Wen Yin , Hui Li , Min Liu , Yan Xiao , Hong Gao , Li Guo , Jungang Xie , Guangfa Wang , Rongmeng Jiang , Zhancheng Gao , Qi Jin , Jianwei Wang , Bin Cao. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet.2020 Feb 15;395(10223):497-506.

9- Chen Wang , Peter W Horby , Frederick G Hayden , George F Gao. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020 Feb

15;395(10223):470-473.

10- Jasper Fuk-Woo Chan , Shuofeng Yuan , Kin-Hang Kok , Kelvin Kai-Wang To , Hin Chu , Jin Yang , Fanfan Xing , Jieling Liu , Cyril Chik-Yan Yip , Rosana Wing-Shan Poon , Hoi-Wah Tsoi , Simon Kam-Fai Lo , Kwok-Hung Chan , Vincent Kwok-Man Poon , Wan-Mui Chan , Jonathan Daniel Ip , Jian-Piao Cai , Vincent Chi-Chung Cheng , Honglin Chen , Christopher Kim-Ming Hui , Kwok-Yung Yuen . A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020 Feb 15;395(10223):514-523.

11- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak (https://www.who.int).

12- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/ [Accessed 03 April 2022].

13- Krzysztof Pyrc , Ben Berkhout, Lia van der Hoek. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. J Virol 2007 Apr;81(7):3051-7.

14- Stanley G Sawicki , Dorothea L Sawicki, Stuart G Siddell. A contemporary view of coronavirus transcription. J Virol. 2007 Jan;81(1):20-9.

15- Everett Clinton Smith , Mark R Denison. Coronaviruses as DNA wannabes: a new model for the regulation of RNA virus replication fidelity. PLoS Pathog. 2013;9(12):e1003760.

16- Leyi Wang, Beverly Byrum, and Yan Zhang. Detection and Genetic Characterization of Deltacoronavirus in Pigs, Ohio, USA, 2014. Emerg Infect Dis. 2014 Jul; 20(7): 1227–1230.1

17- Tao Zhang, Qunfu Wu, Zhigang Zhang. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Curr Biol. 2020 Apr 6;30(7):1346-1351.e2.

18- Emmie de Wit, Neeltje van Doremalen, Darryl Falzarano , Vincent J Munster. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016 Aug;14(8):523-34.

19- Lia van der Hoek, Krzysztof Pyrc, Maarten F Jebbink, Wilma Vermeulen-Oost, Ron J M Berkhout, Katja C Wolthers, Pauline M E Wertheim-van Dillen, Jos Kaandorp, Joke Spaargaren, Ben Berkhout. Identification of a new human coronavirus. Nat Med. 2004 Apr;10(4):368-73.

20- Esam I Azhar , Sherif A El-Kafrawy, Suha A Farraj, Ahmed M Hassan, Muneera S Al-Saeed, Anwar M Hashem, Tariq A Madani. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. N Engl J Med. 2014 Jun 26;370(26):2499-505.

21- Anshika Sharma, Sunil K Lal. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. Front Microbiol. 2017 Feb 3;8:110.

22- Jianhua Sui, Daniel R. Aird, Azaibi Tamin, Akikazu Murakami, Meiying Yan, Anuradha Yammanuru, Huaiqi Jing, Biao Kan, Xin Liu, Quan Zhu, Qing-an Yuan, Gregory P. Adams, William J. Bellini, Jianguo Xu,

Larry J. Anderso, and Wayne A. Marasco. Broadening of Neutralization Activity to Directly Block a Dominant Antibody-Driven SARS-Coronavirus Evolution Pathway. PLoS Pathog. 2008 Nov; 4(11): e1000197.

23- Zhi-Qi Zeng , De-Hui Chen , Wei-Ping Tan , Shu-Yan Qiu , Duo Xu , Huan-Xi Liang , Mei-Xin Chen , Xiao Li , Zheng-Shi Lin , Wen-Kuan Liu , Rong Zhou. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Feb;37(2):363-369.

24- Roujian Lu, Xiang Zhao, Juan Li, Peihua Niu, Bo Yang, Honglong Wu, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang Lin, Jianying Yuan, Zhihao Xie, Jinmin Ma, William J Liu, Dayan Wang, Wenbo Xu, Edward C Holmes, George F Gao, Guizhen Wu, Weijun Chen, Weifeng Shi, Wenjie Tan. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020 22-28 February; 395(10224): 565–574.

25- Kelvin K. W. To, Ivan F. N. Hung, Jasper F. W. Chan, and Kwok-Yung Yuen. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. J Thorac Dis. 2013 Aug; 5(Suppl 2): S103–S108.

26- Lisa E Gralinski , Vineet D Menachery. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020 Jan 24;12(2):135.

27- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20.

28- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1967-76.

29- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-44.

30- Y A Malik. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. Malays J Pathol. 2020 Apr;42(1):3-11.

31- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8.

32- Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? Journal of medical virology. 2021;93(1):323-35.

33- Xin Zou, K.C., Jiawei Zou, Peiyi Han, Jie Hao, Zeguang Han, The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. Front. Med. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

34- Carlos J Pirola, Silvia Sookoian. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. Liver Int. 2020 Aug;40(8):2038-2040.

35- T.C. Sağlık Bakanlığı and COVID-19 Bilgilendirme Platformu, “Covid19.” https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html (accessed May. 2022).

36- Paul S. Masters. The Molecular Biology of Coronaviruses. Adv Virus Res. 2006; 66: 193–292.

37- Wei-Jie Guan , Zheng-Yi Ni , Yu Hu , Wen-Hua Liang , Chun-Quan Ou , Jian-Xing He , Lei Liu , Hong Shan , Chun-Liang Lei , David S C Hui , Bin Du , Lan-Juan Li , Guang Zeng , Kwok-Yung Yuen , Ru-Chong Chen , Chun-Li Tang , Tao Wang , Ping-Yan Chen , Jie Xian[1]g , Shi-Yue Li , Jin-Lin Wang , Zi-Jing Liang , Yi-Xiang Peng, Li Wei , Yong Liu , Ya-Hua Hu , Peng Peng , Jian-Ming Wang , Ji-Yang Liu , Zhong Chen , Gang Li , Zhi-Jian Zheng , Shao-Qin Qiu , Jie Luo, Chang-Jiang Ye, Shao-Yong Zhu, Nan-Shan Zhong China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.

38- Stephen A Lauer , Kyra H Grantz , Qifang Bi , Forrest K Jones , Qulu Zheng , Hannah R Meredith , Andrew S Azman, Nicholas G Reich , Justin Lessler. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020 May 5;172(9):577-582.

39- Tak-Kwan Kong. Longer incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in older adults. Aging Med (Milton). 2020 May 22;3(2):102-109.

40- Zunyou Wu, Jennifer M McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.

41- Kenji Mizumoto, Katsushi Kagaya, Alexander Zarebski, Gerardo Chowell. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020 Mar;25(10):2000180.

42- Jens Lehmann , Johannes M Giesinger, Gerhard Rumpold, Wegene Borena , Ludwig Knabl , Barbara Falkensammer, Cornelia Ower , Magdalena Sacher , Dorothee von Laer , Barbara Sperner-Unterweger , Bernhard Holzner. Estimating seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies using three self-reported symptoms: development of a prediction model based on data from Ischgl, Austria. Epidemiol Infect. 2021 Feb 18;149:e52.

43- Leiwen Fu , Bingyi Wang , Tanwei Yuan , Xiaoting Chen , Yunlong Ao , Thomas Fitzpatrick , Peiyang Li , Yiguo Zhou , Yi-Fan Lin , Qibin Duan , Ganfeng Luo , Song Fan , Yong Lu , Anping Feng , Yuewei Zhan , Bowen Liang , Weiping Cai , Lin Zhang , Xiangjun Du , Linghua Li, Yuelong Shu, Huachun Zou. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic

review and meta-analysis.
J Infect. 2020 Jun;80(6):656-665.

44- Ben Hamming, W Zamanlar , MLC Bulthuis , Lely'de , GJ Navis , H van Goor. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7.

45- Erin K Stokes, Laura D Zambrano, Kayla N Anderson, Ellyn P Marder, Kala M Raz Suad El Burai Felix, Yunfeng Tie, Kathleen E Fullerton. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759-765.

46- David A Berlin, Roy M Gulick, Fernando J Martinez.
Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460

47- Thomas Sonnweber, Sabina Sahanic, Alex Pizzini, Anna Luger , Christoph Schwabl , Bettina Sonnweber , Katharina Kurz , Sabine Koppelstätter , David Haschka , Verena Petzer , Anna Boehm , Magdalena Aichner , Piotr Tymoszuk , Daniela Lener , Markus Theurl, Almut Lorsbach-Köhler, Amra Tancevski, Anna Schapfl , Marc Schaber , Richard Hilbe , Manfred Nairz , Bernhard Puchner , Doris Hüttenberger , Christoph Tschurtschenthaler,Malte Aßhoff , Andreas Peer , Frank Hartig , Romuald Bellmann , Michael Joannidis , Can Gollmann-Tepeköylü , Johannes Holfeld , Gudrun Feuchtner, Alexander Egger, Gregor Hoermann, Andrea Schroll , Gernot Fritsche , Sophie Wildner , Rosa Bellmann-Weiler , Rudolf Kirchmair , Raimund Helbok , Helmut Prosch, Dietmar Rieder, Zlatko Trajanoski, Florian Kronenberg, Ewald Wöll, Günter Weiss, Gerlig Widmann , Judith Löffler-Ragg , Ivan Tancevski. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. Eur Respir J. 2021 Apr 29;57(4):2003481.

48- Erin K Stokes, Laura D Zambrano, Kayla N Anderson , Ellyn P Marder , Kala M Raz , Suad El Burai Felix, Yunfeng Tie, Kathleen E Fullerton. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759-765.

49- Blake Oberfeld , Aditya Achanta, Kendall Carpenter, Pamela Chen , Nicole M Gilette , Pinky Langat , Jordan Taylor Said, Abigail E Schiff , Allen S Zhou, Amy K Barczak, Shiv Pillai. SnapShot: COVID-19. Cell. 2020 May 14;181(4):954-954.e1.

50- WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of Covid-19 infection. A minimal common outcome measure set for Covid-19 clinical research [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250]. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):e192-e197.

51- COVID-19 Treatment Guidelines. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection.https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinicalspectrum/

52- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Acta Bio Medica Atenei Parm. 2020;91(1):157.

53- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. Aging (Albany NY). 2020 Apr 4;12(7):6049.

54- D. Wang et al., “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” JAMA - J. Am. Med. Assoc., vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020

55- H. Yue et al., “Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China,” Ann. Cardiothorac. Surg., vol. 9, no. 4, pp. 1404–1412, 2020.

56- L. Tan et al., “Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study,” Signal Transduct. Target. Ther., vol. 5, no. 1, pp. 16–18, 2020.

57- Y.-C. Liao, W.-G. Liang, F.-W. Chen, J.-H. Hsu, J.-J. Yang, and M.-S. Chang, “IL19 Induces Production of IL-6 and TNF-α and Results in Cell Apoptosis Through TNF-α,” J. Immunol., vol. 169, no. 8, pp. 4288–4297, 2002.

58- S. Singh, A. Sharma, and S. K. Arora, “High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF-α gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India,” PLoS One, vol. 9, no. 5, 2014.

59- Pan Ji, Jieyun ZhuYuanyuan Chen, Xiaolin Zhou, Huadong Yan, Huihong Huang, Shengjun Li, Zicheng Jiang, Jun Zhao, Zhongji Meng. CANPT Score: A Tool to Predict Severe COVID-19 on Admission. Front Med (Lausanne). 2021 Feb 18:8:608107.Zhimei Zhong, Hongyuan Li, Jielong Pang, Bocheng Li, Jianfeng Zhang. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020 Nov 20; 99(47): e23315. Published online 2020 Nov 20.

60- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O’Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. The BMJ, 369.

61- Xu X, Ong YK, Wang Y. Role of adjunctive treatment strategies in COVID19 and a review of international and national clinical guidelines. Mil Med Res. 2020;7(1):22.

62- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

63- Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. 2020;889:1–9.

64- https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html

65- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382:1787.

66- RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; 396:1345.

67- Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamuba T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci [Internet]. 2017;93(7):449– 63.

68- The Prevent Severe COVID-19 (PRESECO) Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved August 4, 2022,

69- Huang J, Song W, Huang H, Sun Q. Pharmacological therapeutics targeting RNA-dependent RNA polymerase, proteinase and spike protein: from mechanistic studies to clinical trials for COVID-19. J Clin Med. 2020;9(4):1131.

70- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569–78.

71- 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. Vol. 30, Cell Research. 2020. p. 269–271.

72- Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. Beta-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. J Infect Dis. 2021;224(3):415-419.

73- IDSA Guidelines on the Treatment and management of patients with covid-19 https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/

74- https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/summaryrecommendations/

75- izk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmacoimmunomodulatory therapy in COVID-19. Drugs. 2020;80(13):1267–1292.

76- Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2021; 3:CD01388

77- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, ShankarHari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2021; 326:499.

78- Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with Covid-19 with convalescent plasma. JAMA. 2020;323(16):1582–1589.

79- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anti coagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020.

80- Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. J Ultrasound Med. 2003;22(11):1155-1161. doi:10.7863/JUM.2003.22.11.1155

81- Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1. cilt, 4. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2005: 265-273

82- Unur E, Ülger H, Ekinci N. Anatomi, Medical Kitabevi, Kayseri 2005: 153-157

83- Aslan diler, Tietz. Klinik Temel İlkeler Çeviri. %th ed. Palme Yayıncılık; 2005. 748-760 p.

84- Putz R, Pabst R. Sobotta (20 th ed). Arıncı K (çev.ed). İnsan Anatomisi Atlası (çev.), Beta Basın Yayın Dağıtım, İstanbul 1993.

85- Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. Digest Surg 1999;16:459-67.

86- Sutherland F, Harris J. Claude Couinaud: a passion for the liver. Arch Surg. 2002;137(11). doi:10.1001/ARCHSURG.137.11.1305

87- Kmiec Z. Co-operation of liver cells in health and diseases. Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology 2001, 161: 3 – 12.

88- Solak M. Hepatik Sistem Fizyolojisi. Editör: Keçik Y. İçinde: Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2012;311-318.

89- Du, Y.; Li, N.; Long, M. Chapter 6-Liver sinusoid on a chip. In *Methods in Cell Biology*; Doh, J., Fletcher, D., Piel, M., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018; Volume 146, pp. 105–134.

90- Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. Mech Dev. 2003;120(1):117-130. doi:10.1016/S0925- 4773(02)00338-6

91- Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Current Biology. 2017;27(21):R1147- R1151.

92- Sirica AE, Pitot AC. Drug metabolism and effects of carcinogens in cultural hepatic cells. Pharmacological Review 1979, 31(3): 205 - 228.

93- Hall J E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011;107.

94- Morgan E, Mikhail M S, and Murray M J. Hepatik Fizyoloji ve Anestezi. Editör: Tulunay M. İçinde: Klinik Anesteziyoloji. Öncü Basımevi, Ankara, 2008b;773-788.

95- Hall J E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011;107.

96- Mushlin P S and Gelman S. Hepatic Physiology and Pathophysiology. Editör: Miller M. In: Miller's Anesthesia. 7th Edition. Churchill Livingstone, London, 2010;411-440.

97- Akarca US. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine tanısal yaklaşım. 9. İç hastalıkları kongresi, Antalya, 2007

98- Rej R. Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. Clin Chem 1978; 24:1971.

99- Lott JA, Wolf PL. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST).

Clinical enzymology: a case-oriented approach. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, 111- 138

100- Daniels L, Khalili M, Goldstein E, Bluth MH, Bowne WB, Pincus MR. Chapter 22 – Evaluation Of Liver Function.; 2022.

101- Akarca US. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine tanısal yaklaşım. 9. İç hastalıkları kongresi, Antalya, 2007

102- Rutenberg AM, Goldbarg JA, Pineda GP, et al. Serum γ-glutamyl transpeptidase activity in hepatobiliary pancreatic isease. Gastroenterology 1963; 45:43.

103- Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyl trasferase: value of its measurement in pediatrics. Ann Clin Biochem 2002; 39: 22-5

104- Savaş N. Karaciğer fonksiyon testi bozukluğuna yaklaşım. Turkish Family Physician, 2014; 5: 1-7

105- Sonsuz A. Karaciğer fonksiyon bozukluklarına klinik yaklaşım, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi 2007; 57: 69-78

106- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40:liv.14435.

107- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52.

108- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FA, et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. Hepatology. 2020. 10.1002/hep.31480

109- Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020.

110- Wang Y, Lu F, Zhao J. Reply to: Correspondence relating to “SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19”. *J Hepatol*. 2020. 10.1016/j.jhep.2020.06.028

111- Kucharski AJ,Russell TW, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:553-558.

112- Tan YJ, Fielding BC, Goh PY, Shen S, Tan TH, Lim SG, Hong W. Overexpression of 7a, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *J Virol.* 2004;78:14043–14047.

113- Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. World J Gastroenterol. 2020;26:2286–2293.

114- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care

Med. 2020;202:756–759.

115- Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Cui X, Xiao J, Meng T, Zhou W, Liu J, Xu H. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020 Preprint. Available from: BioRxiv:2020.01.30.927806.

116- Helou M, Nasr J, Osta N El, Jabbour E, Husni R. Liver manifestations in COVID-19 patients: A review article. World J Clin Cases. 2023;11(10):2189. doi:10.12998/WJCC.V11.I10.2189

117- Vargas-Mendoza N, García-Machorro J, Angeles-Valencia M, Martínez-Archundia M, Madrigal-Santillán EO, Morales-González Á, Anguiano-Robledo L, Morales-González JA. Liver disorders in COVID-19, nutritional approaches and the use of phytochemicals. World J Gastroenterol. 2021;27:5630–5665.

118- Rismanbaf A, Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. Arch Acad Emerg Med. 2020;8:e17.

119- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao PN, Reddy DN. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:584–599.

120- Yang Z, Xu M, Yi JQ, Jia WD. Clinical characteristics and mechanism of liver damage in patients with severe acute respiratory syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005;4:60–63.

121- Alexander D Nardo, Mathias Schneeweiss-Gleixner, May Bakail, Emmanuel D Dixon, Sigurd F Lax, Michael Trauner. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver Int. 2021 Jan;41(1):20-32.

122- Narayanasamy Krishnasamy, Karthick Rajendran, Parimita Barua, Arunkumar Ramachandran, Priyadarshini Panneerselvam, Muthukumaran Rajaram. Elevated Liver Enzymes along with Comorbidity Is a High Risk Factor for COVID-19 Mortality: A South Indian Study on 1,512 Patients. J Clin Transl Hepatol. 2022 Feb 28;10(1):120-127.

123- Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu*, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020.

124- Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu, Hanping Huang, Li Zhang, Xia Zhou, Chunling Du, Yuye Zhang, Juan Song, Sijiao Wang, Yencheng Chao, Zeyong Yang, Jie Xu, Xin Zhou, Dechang Chen, Weining Xiong, Lei Xu, Feng Zhou, Jinjun Jiang, Chunxue Bai, Junhua Zheng, Yuanlin Song. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):934-943.

125- Bruno Besteiro, Daniel Coutinho, Filipa Gomes, Miguel Almeida, Jorge Almeida. Review of the Prognosis Factors of COVID-19 Infection. Advances in Infectious Diseases, 2021, 11, 196-215

126- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv*. 2020; in press. 10.1101/2020.02.26.20028191.

127- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. The BMJ. 2020;368. doi:10.1136/BMJ.M1091.

128- Huang H, Chen S, Li H, et al. The association between markers of liver injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Wuhan. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(6):1051. doi:10.1111/APT.15962.

129- Masood Faghih Dinevari, Mohammad Hossein Somi, Elham Sadeghi Majd, Afshin Fattahzadeh, and Zeinab Nikniaz. Elevated Liver Aminotransferases Level and COVID-19 Prognosis in Hospitalized Patients: A Prospective Study from Iran. Middle East J Dig Dis. 2022 Jan; 14(1): 64–69. Published online 2022 Jan 30.

130- Zunyou Wu, MD, PhD; Jennifer M. McGoogan, PhD. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in ChinaSummary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* February 24, 2020; 323(13):1239-1242.

131- Christopher A Taylor, Kadam Patel, Monica E Patton, Arthur Reingold, Breanna Kawasaki, James Meek, Kyle Openo, Patricia A Ryan, Anna Falkowski, Erica Bye, Kelly Plymesser, Nancy Spina, Brenda L Tesini, Nancy E Moran, Melissa Sutton, H Keipp Talbot, Andrea George, Fiona P Havers; COVID-NET Surveillance Team. COVID-19-Associated Hospitalizations Among U.S. Adults Aged ≥65 Years - COVID-NET, 13 States, January-August 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Oct 6;72(40):1089-1094.

132- Elizabeth J. Williamson, Alex J. Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, Chris Bates, Caroline E. Morton, Helen J. Curtis, Amir Mehrkar, David Evans, Peter Inglesby, Jonathan Cockburn, Helen I. McDonald, Brian MacKenna, Laurie Tomlinson, Ian J. Douglas, Christopher T. Rentsch, Rohini Mathur, Angel Y. S. Wong, Richard Grieve, David Harrison, Harriet Forbes, Anna Schultze, Richard Croker, John Parry, Frank Hester, Sam Harper, Rafael Perera, Stephen J. W. Evans, Liam Smeeth,Ben Goldacre. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **volume 584**, pages430–436 (2020). Published: 08 July 2020.

133- Danuta M Skowronski, Samantha E Kaweski, Michael A Irvine, Erica S Y Chuang, Shinhye Kim, Suzana Sabaiduc, Romina C Reyes, Bonnie Henry, Inna Sekirov, Kate Smolina. Risk of hospital admission and death from first-ever SARS-CoV-2 infection by age group during the Delta and Omicron periods in British Columbia, Canada. CMAJ. 2023 Oct 30;195(42):E1427-E1439.

134- Lang Wang, Wenbo He, Xiaomei Yu, Dalong Hu, Mingwei Bao, Huafen Liu, Jiali Zhou, Hong Jiang. Coronavirus disease 2019 in elderly patients:

Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. J Infect. 2020 Jun;80(6):639-645.

135- Kunhua Li, Jiong Wu, Faqi Wu, Dajing Guo, Linli Chen, Zheng Fang, Chuanming Li The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumoni. Invest Radiol. 2020 Jun;55(6):327-331.

136- Zhao, X.,Zhan, B., Li, P., Ma, C., Gu, J., Hou, P., et al. (2020) Incidence, Clinical Characteristics and Prognostic Factor of Patientswith COVID-19: A SystematicReviewand Meta-Analysis.

137- Jihye Hwang, Ho-Sung Ryu, Hyun Ah Kim, Miri Hyun, Ji Yeon Lee, Hyon-Ah Yi. J Clin Med. 2020 Dec 4;9(12):3932. Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Elderly Patients: A Multicenter Study.

138- Wenhua Liang, Hengrui Liang, Limin Ou, Binfeng Chen, Ailan Chen, Caichen Li, Yimin Li, Weijie Guan, Ling Sang, Jiatao Lu, Yuanda Xu, Guoqiang Chen, Haiyan Guo, Jun Guo, Zisheng Chen, Yi Zhao, Shiyue Li, Nuofu Zhang, Nanshan Zhong, Jianxing He; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. JAMA Intern Med. 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19.

139- Yuanyuan Chen, Xiaolin Zhou, Huadong Yan, Huihong Huang, Shengjun Li, Zicheng Jiang, Jun Zhao, Zhongji Meng. CANPT Score: A Tool to Predict Severe COVID-19 on Admission. Front Med (Lausanne). 2021 Feb 18:8:608107.

140- Fernando Mejía, Carlos Medina, Enrique Cornejo, Enrique Morello, Sergio Vásquez, Jorge Alave, Alvaro Schwalb, and Germán Málaga, Yoshiaki Taniyama. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. PLoS One. 2020; 15(12): e0244171.Published online 2020 Dec 28.

141- Giuseppe Vittorio De Socio, Anna Gidari, Francesco Sicari, Michele Palumbo, Daniela Francisci. National Early Warning Score 2 (NEWS2) better predicts critical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) illness than COVID-GRAM, a multi-centre study. Infection. 2021 Oct;49(5):1033-1038.

142- Covid-19 Hastalarında Karaciğer Laboratuvar Anormalliklerinin Değerlendirilmesi. Mehmet Selim MAMİŞ, Ahmet UYANIKOĞLU, Tuba DUMAK, Esat Cihan KARAHANCI. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2023;20(2):242-247.

143- COVID 19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve prognoz ile ilişkisi. Harun ERDAL, Ayfer BAKIR, Ümit SAVAŞÇI, Tunahan AYAZ, Hilal Ebru İŞİKAN, Mine FİLİZ, Yakup ARSLAN, Gonca FİDAN, Umut KARA, Gülden YILMAZ, Deniz DOĞAN, Bilgin Bahadır BAŞGÖZ, Gürhan TAŞKIN, Serkan ŞENKAL, Cantürk TAŞÇI, Levent YAMANEL, Ahmet UYGUN, Mustafa GÜLŞEN. Akademik Gastroenteroloji Dergisi MAKALELER Cilt 20, Sayı 2, 2021, Sayfalar 81 - 86