



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON-İNVAZİF YÖNTEMLERLE BELİRLENEN
HEPATOSTEATOZ ve KARACİĞER FİBROZİSİNİN
HOSPİTALİZE COVID-19 HASTALARININ PROGNOZUNA
ETKİSİ**

Dr. BEYZA ÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1. DANIŞMAN: Doç. Dr. Suna Yapalı
2. DANIŞMAN: Prof. Dr. Nurdan Tözün

İSTANBUL-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih: .../.../...

Dr. Beyza ÇİÇEK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime devam ederken mesleki ve akademik vizyonumu sağlayan, mesleğe olan sevgimi katlayan, aynı zamanda yaşama dair bilgi ve tecrübeleri ile akıl hocası olan ve kendisiyle çalışabilme şerefine nail olduğum için kendimi hem şanslı hem de gururlu hissettiğim çok kıymetli hocam, Sn. Prof. Dr. Nurdan Tözün'e,

Tez süresince tüm sabrı ile hipotezi kurmaya çalıştığımız andan istatistiksel analizler gibi teknik aşamalarda akademik ve manevi destek ile hep yanımda olan, aklıma takılan her şeyde tüm sorularımı çekinmeden sorabileceğim samimi bir atmosferde bilgilerini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Suna Yapalı'ya,

Tez için kullandığım radyolojik yöntemler ile ilgili tüm sorularımı cevaplayan ve bilgisini benimle paylaşan Dr. Mehmet Erdem Yıldız'a,

İç Hastalıkları eğitimim sürecinde, tıbbi ve deontolojik yaklaşımları ile bana ve asistan arkadaşlarıma yol gösterici olan ve eğitimimizin temellerini bize en çok fayda sağlayacağı şekilde kurmak için çalışan değerli hocalarım, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sevgi Şahin ile Genel Dahiliye vizyonunu bize aşıl原因an eğitim koordinatörümüz Prof. Dr. Yıldız Okuturlar'a,

İç Hastalıkları uzmanlığı ile tanışmamı sağlayan, bütüncül yaklaşım bakış açısını kazandıran ve bu yolda ilerleme motivasyonumu destekleyen saygıdeğer hocam, Prof Dr. Ali Özdemir'e,

Hayatta ve meslek hayatımın tüm zorlu basamaklarında yanımda olan, tükenmiş hissettiğimde beni tekrar hayata döndüren, adım adım bütün aşamalarda manevi desteğini sürekli hissettiren, farklı mesleklerden olsak da anlayışını esirgemeyip tıp literatürüne bu yolda hâkim olan çok sevgili eşim Reşad Çiçek'e,

Manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme; annem Nermin Sepin'e, babam Mehmet Zekeriya Sepin'e ve ablalarıma,

Benimle birlikte bu yolda yürüyen ve yardım istediğimde asla geri çevirmeyen asistan arkadaşlarıma,

İçten teşekkürlerimi sunarım.

Beyza Çiçek
Temmuz, 2022
İstanbul

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	1
SUMMARY	4
1. GİRİŞ ve AMAÇ:.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 Covid-19	10
2.2 Bulaş	10
2.3 Covid-19 Hastalığı Tanı ve Klinik Özellikler	11
2.3.1 Belirtiler	11
2.3.2 Tanı	12
2.3.3 Toraks BT bulguları	12
2.4 Varyantlar.....	13
2.5 Covid-19 Hastalığı Risk Faktörleri ve Mortalite:	13
2.6 Ağır Covid-19 Enfeksiyonu	14
2.7 Covid-19 Takip ve Tedavisi.....	16
2.8 Karaciğer Yağlanması	18
2.9 Hepatosteatoz Patofizyolojisi	20
2.9.1 Yağ dokusu disfonksiyonu	21
2.9.2 Karaciğer ve lipid metabolizması.....	22
2.9.3 Genetik faktörler	22
2.10 Steatohepatit Patofizyolojisi.....	24
2.11 Hepatosteatoz Risk Faktörleri, İlişkili Komorbiditeler.....	25
2.12 Karaciğer Yağlanması Tanı ve Takip	28
2.12.1 Radyolojik yöntemler	29
2.12.2 Laboratuvar bulguları.....	35
2.12.3 Hepatostatozu ve fibrozisi belirlemede non-invazif skorlamalar.....	37
2.12.4 Histopatolojik bulgular	40
2.13 Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Seyir	43
2.14 Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi	44
2.15 Hepatosteatoz ve Covid-19	48

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
4. BULGULAR.....	55
4.1 Demografik ve Klinik Bulgular	55
4.2 Biyokimyasal Analizler ve Covid-19 Hastalık Şiddeti.....	58
4.3 Hepatosteatoz Olan Olguların Klinik Özellikleri	61
4.4 Yoğun bakım ihtiyacı ile ferritin ve IL-6 ilişkisi	62
4.5 Hepatosteatoz saptananlarda klinik ve biyokimyasal özellikler.....	64
4.6 Yoğun Bakım İhtiyacı ile İlişkili İnflamatuvar Belirteçlerin Radyolojik Hepatosteatoz ve Non-invazif Fibrozis Skorları ile İlişkisi	66
4.7 Oksijen Desteği ve YBÜ Takibi ile Belirlenen Hastalık Şiddeti ile Radyolojik Hepatosteatozun ve Non-invazif Fibrozis Belirteçlerinin İlişkisi	67
4.8 Mortalite ile Radyolojik Hepatosteatoz ve Non-invazif Fibrozis Belirteçlerinin İlişkisi.....	70
4.9 Hepatosteatozu Olan Olgularda Non-İnvazif Fibrozis Skorlarına Göre Covid-19 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	70
4.10 Yoğun Bakım Takibi İhtiyacını Öngörmede Radyolojik Hepatosteatoz ve Non-invazif Fibrozis Belirteçlerinin Tanısal Gücü	72
4.11 Yoğun Bakım Takibi İhtiyacını Etkileyen Parametreler	75
4.12 Hepatosteatozu Olan Olgularda Yoğun Bakım İhtiyacını Etkileyen Faktörler	78
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	79
6. KAYNAKLAR	87
7. EKLER.....	97
ÖZGEÇMİŞ.....	99

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Hepatosteatoza neden olan sekonder faktörler	28
Tablo 2: Steatoz ve Fibrozis belirlemede VCTE ve MR görüntülemenin AUROC değerleri	34
Tablo 3: NAFLD Aktivite Skoru	41
Tablo 4: Steatoz ve Fibrozisi belirlemek için kullanılan yöntemler	42
Tablo 5: Demografik ve klinik özellikler	56
Tablo 6: Solunum destek ve immünmodülatör tedavileri	58
Tablo 7: Yoğun bakım takibi gereken hastaların biyokimyasal analizleri	59
Tablo 7: Yoğun bakım takibi gereken hastaların biyokimyasal analizleri (devam) ..	60
Tablo 8: Hepatosteatoz olan olguların klinik özellikleri	62
Tablo 9: Yoğun bakım ihtiyacını öngörmede ferritin ve IL-6 düzeyi için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları	63
Tablo 10: Hepatosteatoz ve klinik özellikler	65
Tablo 11: Ferritin düzeyine göre CT $L-S$, FIB-4 ve APRI skorlarının değerlendirilmesi	66
Tablo 12: IL-6 düzeyine göre CT $L-S$, FIB-4 ve APRI skorlarının değerlendirilmesi ..	67
Tablo 13: CT $L-S$ 'nin ilişkili olduğu değerler	67
Tablo 14: Oksijen desteği ve CT $L-S$, FIB-4 ve APRI skorları	68
Tablo 15: Non-invazif mekanik ventilasyon ihtiyacına göre atenüasyon değerinin ve fibrozis	68
Tablo 16: İnvazif mekanik ventilasyon ile atenüasyon ve fibrozis ilişkisi	69
Tablo 17: Yoğun bakım takibi ihtiyacı ile atenüasyon ve fibrozis ilişkisi	69
Tablo 18: Mortaliteye göre CT $L-S$, FIB-4 ve APRI skorlarının değerlendirilmesi	70
Tablo 19: Hepatosteatoz Olan Olgularda FIB-4 Skoruna Göre Ağır Covid-19	71
Tablo 20: Hepatosteatoz Olan Olgularda APRI Skoruna Göre Ağır Covid-19	71
Tablo 21: FIB-4, APRI skorları ile CT $L-S$ değerinin yoğun bakım ihtiyacını öngörmede tanısal olarak değerlendirilmesi	74
Tablo 22: Yoğun bakım takibi ihtiyacını etkileyen parametrelerin analizi	76
Tablo 22: Yoğun bakım takibi ihtiyacını etkileyen parametrelerin analizi (devam) ..	77
Tablo 23: Hepatosteatoz olan olgularda YBÜ takibi ihtiyacı üzerine etkili risk faktörlerinin analizi	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hepatosteatoz patofizyolojisi.....	23
Şekil 2: Steatohepatit patofizyolojisi	24
Şekil 3: Metabolik Sendrom tanı kriterleri	26
Şekil 4: MAFLD tanı kriterleri	27
Şekil 5: Tomografide atenüasyonun Hounsfield Birimi ile gösterilmesi.....	52
Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen hastalar	55
Şekil 7: Komorbiditeler ve YBÜ takibi	57
Şekil 8: Hepatosteatoz dağılımı	61
Şekil 9: Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ferritin için ROC eğrisi	63
Şekil 10: Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye IL-6 için ROC eğrisi	64
Şekil 11: YBÜ ihtiyacını öngörmeye FIB-4 için ROC eğrisi	74
Şekil 12: YBÜ ihtiyacını öngörmeye APRI için ROC eğrisi.....	75
Şekil 13: YBÜ ihtiyacını öngörmeye CT _{L-S} için ROC eğrisi.....	75
Şekil 14: Yoğun bakım ihtiyacı ve FIB-4 skoru ilişkisi.....	77

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ALT: Alanin Aminotransferaz
APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelets Ratio Index
AST: Aspartat Aminotransferaz
AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAP: Controlled Attenuation Parameter (Kontrollü Zayıflatma Parametresi)
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)
CRP: C Reaktif Protein
CT_{L-S}: Karaciğer-Dalak Atenüasyon Farkı
DGAT: Diaçilgliserol Açıltransferaz
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ELF: Enhanced Liver Fibrosis Testi
FDA: Foods and Drugs Administration
FIB-4: Fibrosis-4 Index
FLI: Fatty Liver Index
GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1
HDL: High-Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HOMA-IR: Homeostasis Modeli İnsülin Rezistans Değerlendirilmesi
HR: Hazart Ratio (Tehlike Oranı)
HSK: Hepatoselüler Karsinom
HU: Hounsfield Unit
IL-1B: İnterlökin-1beta
IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
kPA: Kilopaskal
MAFLD: Metabolic-Associated Fatty Liver Disease
MCP-1: Monolitik Kemotaktik Protein-1
MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

MRE: Manyetik Rezonans Elastografi
MR-PDFF: Magnetic Resonance Proton Derived Fat Fraction
MTP-1: Mikrozomal Transfer Protein-1
NAFLD: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH: Non-alkolik Steatohepatit
NCEP/ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NETs: Nötrofil Extracellular Traps (Hücre Dışı Tuzaklar)
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NIMV: Non-invazif Mekanik Ventilasyon
NPV: Negatif Tahmin Değeri
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OR: Odds Ratio (Odds Oranı)
OTE: Orotrakeal Entübasyon
PIIINP: Amino-Terminal Propeptide of Type III Collagen
PNPLA-3: Patatin-like Phospholipase Domain-Containing Protein-3
PPV: Pozitif Tahmin Değeri
ROI: Region of Interest
RT-PCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2
SH: Steatohepatit
TG: Trigliserid
TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TM6SF2: Transmembrane 6 Superfamily 2
TIMP1: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1
VCTE: Vibration-Controlled Transient Elastography
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Günümüzde Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) ile tanımlanmaya başlanan Non-Alkolic Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), pro-inflamatuar sitokinlerin salınımının arttığı bir durumdur. Hepatosteatoza eşlik eden obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi komorbiditeler, Covid-19’da hastalık şiddetini arttıran risk faktörleridir. Bu çalışmada, hepatosteatoz ve karaciğer fibrozisinin Covid-19 enfeksiyonunun şiddetini arttırdığı hipotezinden yola çıkarak; Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesinde radyolojik olarak belirlenen hepatosteatoz ve non-invazif fibrozis belirteçleri (FIB-4 ve APRI) ile saptanan fibrozisin hospitalize Covid-19 hastalarının prognozu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metot: Retrospektif ve gözlemsel olarak Mart 2020 – Mart 2022 tarihleri arasında merkezimizde Covid-19 tanısı ile hospitalize edilen ve pulmoner semptomlar için Toraks BT görüntülemesi mevcut 500 hasta dahil edilmiştir. Demografik, klinik özellikleri ve başvuru esnasındaki laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Hepatosteatoz tomografide karaciğer-dalak atenüasyon değeri farkı (CT_{L-S}) ile, fibrozis ise non-invazif fibrozis belirteçleri olan APRI ve FIB-4 skoru ile değerlendirilmiştir. İleri fibrozis $FIB-4 > 2,67$, $APRI \geq 1$ olarak tanımlanmıştır. Sonlanım noktası, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip ve mortalite olarak belirlenmiştir. Hastalık prognozu ile hepatosteatoz ve fibrozis ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Olguların 371’i (%74,2) serviste, 129’u (%25,8) yoğun bakımda takip edilmiştir ve 53 olguda (%10,3) mortalite gelişmiştir. Tomografik atenüasyon sınır değerine göre hepatosteatoz, olguların %32,6’sında saptandı. Hepatosteatoz saptanan olguların %82,8’i erkek, yaş ortalaması $52,63 \pm 13,49$, %82’si aşırı kilolu ya da obezdir. Hipertansiyon ve diyabet en sık görülen komorbiditelerdir. Yoğun bakımda takip edilen olguların ise %41,8 ($n=54$)’inde hepatosteatoz saptanmıştır. Yoğun bakım ihtiyacı, hepatosteatoz ile ilişkilidir ($p=0,002$).

FIB-4 >2,67, APRI $\geq$ 1 ile belirlenen ileri fibrozis ise tüm olguların sırasıyla %16,4 ve %10,4'ünde tespit edilmiştir. Hepatosteatozu olan olguların %58 (n=94)'inde FIB-4 >1,3 değerine göre fibrozis mevcuttur. YBÜ ihtiyacı ve mortalite gelişen olgularda FIB-4 ve APRI skoru tüm kohortta ve hepatosteatozu olan olgularda anlamlı olarak yüksektir (p=0,001).

Hepatosteatoz ve ileri fibrozis olan olgularda ise YBÜ'de takip edilme oranı %71 (p=0,001), mortalite %32,5'tir. Radyolojik hepatosteatozun mortalite ile ilişkisi gösterilemese de hepatosteatozu olan olgularda FIB-4 skoruna göre ileri fibrozis saptananlarda mortalite anlamlı yüksektir (p=0,001). Hepatosteatozu olan olgularda FIB-4 yüksekliği, artmış non-invazif ve invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkilidir (sırasıyla p=0,002, p=0,001). ROC analizinde, FIB-4 skoru ve atenüasyonun yoğun bakım ihtiyacını belirlemede birlikte kullanılması sensitivitesi en yüksek test olarak saptandı (sensitivite: %88,37; negatif tahmin değeri %90,85; p=0,001). Yüksek FIB-4 skoru ve düşük atenüasyon değeri olan olgularda yoğun bakım takibi ihtiyacı 5 kat artmıştır [(Odds oranı (OR) 5,101; %95 Güven Aralığı (CI): 2,865-9,083)]. Yoğun bakım başvurusu için tek değişkenli analizde hepatosteatoz ve fibrozis risk faktörleri olarak görülsede çok değişkenli analizde sadece erkek cinsiyet, bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hepatosteatozu olan olguların subgrup analizinde yoğun bakım ihtiyacı için risk faktörleri tek değişkenli analizde ileri yaş, fibrozis varlığı, ferritin ve IL-6 yüksekliğidir, çok değişkenli analizde ise sadece ferritin yüksekliği bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hepatosteatoz ve fibrozisi olan olgularda IL-6, ferritin gibi inflamasyon belirteçleri anlamlı olarak yüksektir.

Sonuç: Hepatosteatoz ve fibrozis varlığı inflamatuvar süreci tetikleyerek Covid-19 Enfeksiyonu'nun şiddetini arttırabilir. Çalışmamızda hepatosteatoz ve fibrozis ağır hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Hepatosteatoz ve fibrozis varlığı, enfeksiyöz durumlarda sinerjistik etki yaratarak ferritin ve IL-6 gibi inflamasyon ile ilişkili belirteçleri daha fazla yükseltebilir. Hepatosteatozu olan Covid-19 hastalarında yüksek ferritin düzeyi, ağır hastalık için bir risk faktörüdür. Ağır Covid-19 hastalığı için tanısal değerlendirmede negatif tahmin değeri daha güçlü bulunan karaciğer-dalak

atenüasyon farkı ve fibrozis skorlamaları, enfeksiyöz durumlarda düşük riskli olguları belirlemek için kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: covid-19, hepatosteatoz, inflamasyon, karaciğer fibrozisi



SUMMARY

The Effect of Hepatosteatosi s and Liver Fibrosis on the Prognosis of Hospitalized Covid-19 Patients

Introduction and Aims: Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), now called Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), is a state of hyperinflammation which is associated with release of pro-inflammatory cytokines. Comorbidities such as obesity, diabetes and metabolic syndrome, which are usually accompanied by hepatosteatosi s, are risk factors for severe Covid-19 infection. In this study, based on the hypothesis that hepatosteatosi s and liver fibrosis increase the severity of Covid-19 infection; we aimed to investigate the association of hepatostatosi s and liver fibrosis by non-invasive markers (FIB-4 and APRI) with the prognosis of Covid-19 disease among hospitalized patients.

Patients and Method: In this retrospective and observational study, 500 patients who were admitted with the diagnosis of Covid-19 between March 2020 and March 2022 and underwent Thorax CT imaging for pulmonary symptoms were included. Demographics, clinical characteristics and laboratory data at hospital admission were recorded. Liver-spleen attenuation value difference (CT_{L-S}) was obtained from radiological CT images and non-invasive fibrosis markers as APRI and FIB-4 scores were calculated. Advanced fibrosis was defined as $FIB-4 > 2.67$, $APRI \geq 1$. Severe outcomes were defined as either intensive care unit (ICU) admission or mortality. The association between disease prognosis and hepatosteatosi s and fibrosis was investigated.

Results: Among the hospitalized patients, 129 (25.8%) were admitted to the ICU, and mortality occurred in 53 (10.3%) cases. According to the tomographic attenuation cut-off value, hepatosteatosi s was detected in 32.6% of the cases. 82.8% of cases with hepatosteatosi s were male, mean age was 52.6 ± 13.5 , 82% were overweight or obese. Hypertension and diabetes were the most common comorbidities. Among the patients

who were admitted to the ICU, hepatosteatosi was found in 41.8% and ICU admission was associated with hepatosteatosi ($p=0.002$).

Overall, advanced fibrosis determined by $FIB-4 \geq 2.67$ and $APRI \geq 1$ was detected in 16,4% and 10,4% of patients, respectively. Of the patients with hepatosteatosi, fibrosis was found in 58% of patients according to $FIB-4 > 1.3$ cut-off value. Among the overall group and the patients with hepatosteatosi $FIB-4$ and $APRI$ score were significantly high in patients with ICU admission and mortality ($p=0,001$).

Of the patients both with hepatosteatosi and advanced fibrosis, 71% were admitted to the ICU, mortality was seen in 32.5%. Mortality was not associated with the presence of radiological hepatosteatosi, whilst the mortality was significantly higher in patients with hepatosteatosi and advanced fibrosis according to the $FIB-4$ score ($p=0.001$). In patients with hepatosteatosi, high $FIB-4$ score is associated with increased need for non-invasive and invasive mechanical ventilation ($p=0.002$, $p=0.001$ respectively). In the ROC analysis, combination of $FIB-4$ score and attenuation had highest sensitivity (sensitivity: 88.37%; Negative Predictive Value 90.85%; $p=0.001$) in determining the need for ICU need. The need for ICU follow-up was found to be 5 times higher in patients with a high $FIB-4$ score and low attenuation value [(Odds ratio (OR) 5.101; 95% Confidence Interval (CI): 2.865-9.083)]. Although hepatosteatosi and fibrosis were seen as risk factors for admission to intensive care unit in univariate analysis, only male gender was defined as an independent risk factor in multivariate analysis. The risk factors for the need for intensive care in patients with hepatosteatosi were advanced age, presence of fibrosis, high ferritin and IL-6 level in univariate analysis, whilst only high ferritin level was defined as a risk factor in multivariate analysis. Inflammation markers such as IL-6 and ferritin were significantly higher in patients with hepatosteatosi and fibrosis.

Conclusion: Hepatosteatosi and fibrosis may trigger the inflammatory process, causing severe Covid-19 Infection. Hepatosteatosi and fibrosis determined by non-invasive fibrosis markers were found to be associated with severe Covid-19 infection. Hepatosteatosi and fibrosis may increase inflammation-related markers such as

ferritin and IL-6 by creating a synergistic effect. Likewise high ferritin level in Covid-19 patients with hepatosteatosi is a risk factor for severe disease. CT_{L-S} and fibrosis scores, which have a stronger negative predictive value in the diagnostic evaluation for severe Covid-19 disease, can be used to identify mild cases in infectious conditions.

Keywords: covid-19, hepatosteatosi, inflammation, liver fibrosis



1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Aralık 2019'dan itibaren artan atipik pnömoni olgularının araştırılması ile tanımlanan “şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)”, özellikle solunum sistemini tutan ve ağır vakalarda sitokin fırtınası, çoklu organ hasarı ile seyredabilen enfeksiyona neden olan yeni tip bir koronavirüstür. Hızlı bulaş gösteren viral hastalık nedeniyle, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemi ilan etmiştir. Hastalığın tanımlanması, patofizyolojisinin belirlenmesi ile tedavi ve aşılarda geliştirilme süreci devam ederken pandemi başlangıcından bugüne kadar 529 milyon kişi enfekte olmuş ve 6,29 milyon (29.05.22) ölüm bildirilmiştir. Konak immün sisteminin hastalığın seyrini büyük ölçüde etkilediği Covid-19 enfeksiyonunda, ileri yaş, tip 2 diyabet ve obezitenin kötü prognostik faktörler olduğunu çeşitli çalışmalar göstermiştir (1).

Basit yağlanmadan siroza geniş bir hastalık spektrumunun ilk basamağı olan hepatosteatozun da en önemli risk faktörleri tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromdur. Güncel çalışmalara göre neredeyse bu hastalıklar iç içe geçmiş bir seyir oluşturmaktadır. Yaşam koşullarının pandemi ile birlikte daha sedanter bir forma geçiş yaptığı bu dönemde epidemiyolojik çalışmalar 4 kişiden 1'inin yağlı karaciğer hastalığı olduğunu göstermektedir (2)

Covid-19 enfeksiyonunda yüksek riskli hastalarda genellikle altta yatan hastalık olarak metabolik sendromun görülmesi; metabolik sendromun karaciğer manifestasyonu olarak değerlendirilen hepatosteatozun da Covid-19 enfeksiyonunda kötü prognoz ile ilişkili olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Hepatosteatozun tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlarda mortaliteyi arttırdığına dair çalışmalar vardır (3). Hepatosteatoz geliştikten sonra zamanla progrese olan karaciğer hasarı ile artan pro-inflamatuar faktörlerin varlığı, enfeksiyonun seyrinin ağır seyretmesini ve özellikle Covid-19 enfeksiyonu ile daha fazla ön plana çıkan sitokin fırtınasının gelişmesini etkileyen bir faktör olabilir.

Hospitalize Covid-19 hastalarında yağlı karaciğer varlığını ve yağlı karaciğeri olan grupta Covid-19 enfeksiyonunun şiddetini belirlemek için 2021 yılında Ziaee ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada Covid-19 enfeksiyonu ile hospitalize olan hastaların %37,9'unda hepatosteatoz tespit edilmiş ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yağlı karaciğeri olan covid-19 enfeksiyonu tanılı hastalarda akciğer tutulumun daha yoğun olduğu, ayrıca hastane yatış sürelerinin de daha uzun olduğu görülmüştür (4).

Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için radyolojik yöntemler ve laboratuvar skorlamaları mevcuttur. Hepatosteatoz tespitinde en sık kullanılan yöntem olan ultrasonografi, diğer batin içi organlar ile karaciğer parankiminin ekojenitesini karşılaştırarak yağlanma varlığı ve derecesi hakkında bilgi sunarken kantitatif ölçüm yapamaz. Vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE), karaciğer yağlanması ve fibrozisi tespit etmekte kullanılan yeni, etkili ve modern bir yöntemdir. Ancak yapan kişinin bu konuda deneyim sahibi olması gerekliliğinin yanı sıra aşırı kilolu ve obez bireylerde doğru sonuçlar vermeyebilir. Magnetic Resonance-Proton Derived Fat Fraction (MR-PDFF), karaciğer yağlanmasını değerlendirmede en iyi yöntemdir ancak sağlık kurumlarının hepsinde bulunmaz ve pahalıdır. Yağlanma ve fibrozisi belirlemek için altın standart olan biyopsi ise invazif bir yöntemdir. BT'de, karaciğer parankiminin atenüasyon değeri ölçülerek özellikle orta ve ileri derecede hepatosteatoz varlığına dair fikir edinilebilir. Toraks BT'nin, Covid-19 pandemisi ile birlikte klinikte kullanım sıklığı artması ile bu görüntülemeye giren karaciğer kesitinden atenüasyon ölçümü yapılan birkaç çalışma vardır. Bunlardan biri, Temmuz 2020'de Medeiros ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve SARS-CoV-2 Gerçek Zamanlı – Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif ve negatif hastalarda hepatosteatoz sıklığını karşılaştıran çalışmadır. Bu çalışmada Covid-19 tanısı alan hastalarda hepatosteatoz sıklığı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (OR 4,698; %95 CI 2,12–10,41, $p < 0.001$) (5).

Hepatosteatoz progresyonu karaciğerde fibrozise yol açabilmektedir. Hospitalize edilen 1019 Covid-19 hastasının dahil edildiği çok-merkezli retrospektif bir çalışmada yüksek FIB-4 skoru olan hastalarda, mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6).

Hepatosteatoz ve karaciğer fibrozisinin Covid-19 enfeksiyonunun şiddetini arttırabileceği hipotezinden yola çıkarak; çalışmamızda amacımızı, radyolojik olarak değerlendirilen hepatosteatozun varlığı ve şiddeti ile non-invazif fibrozis belirteçleri ile belirlenen karaciğer fibrozisinin Covid-19 hastalığının prognozu ile ilişkisi olarak belirledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Covid-19

Dünyayı etkisi altına alan Covid-19 Pandemisi Çin'in Hubei Bölgesinin başkenti Wuhan'da mevcut tedaviler ile yanıt alınamayan ve atipik pnömoni vakalarının bildirilmesiyle başlamıştır. 10 Ocak 2020'de ilk genom taslağı yayınlanan bu ölümcül pnömonilere neden olan virüs nedeniyle vaka sayısı hızla artarken 23 Ocak 2020 de Çin, 11 milyonluk Wuhan Eyaletinde karantina kararı almıştır. Kişiden kişiye bulaşma oranı oldukça yüksek olan virüsün tüm kıtalarda vaka raporlarının bildirilmesiyle 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından, küresel pandemi ilan edilmiştir (7).

Koronavirüsler, soğuk algınlığı gibi toplumda sık görülen ve kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyonlardan ağır solunum yolu enfeksiyonlarına geniş bir klinik spektrumu olan RNA virüsleridir. SARS-CoV-2 virüsü, Koronavirüs türüne ait bir virüstür (8).

2.2 Bulaş

İnsandan insana damlacık yolu, direkt ya da indirekt temas ile bulaşabilmektedir. Damlacıkların yayılımı, konuşma, hapşurma ve öksürük gibi solunumsal aktivitelerle artar. Asemptomatik kişiler de solunum yolu salgılarında virüs barındırabileceğinden bulaştırıcılık riski taşırlar. Önemli ölçüde epidemiyolojik çalışma, SARS-CoV-2 virüsünün hava yolu ile bulaşını göstermiştir (9). Daha sonra DSÖ, havayolu ile bulaşın göz ardı edilemeyeceği ve özellikle kapalı mekanlarda dikkat edilmesini belirtmiştir.

Pandeminin başlangıcında, diğer bulaş yolları araştırılan virüs için, cansız yüzeylerde 4-48 saate kadar enfekte edici özelliğini koruduğu söylemleri olsa da daha sonraki incelemelerde fomit yoluyla yayılım belirsiz kalmıştır (10). Virüs, dışkı, semen, kan ve oküler sekresyonlar dahil vücut sıvılarında tespit edilmiştir. Ancak

sadece dışkıda belirlenen birkaç vaka görülmüş olup bu yollarla bulaş belirtilmemiştir (11).

Bulaş sonrası, SARS-CoV-2'nin kuluçka süresi 2-11 gün arasında değişmekle beraber ortalama 6,4 gündür (12). Virüsün yayılması, semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlamaktadır ve semptomların ortaya çıkmasıyla birlikte viral yük en yüksek seviyelere çıkmaktadır. Viral yük, hastalık şiddeti ve prognozu açısından önemli bir belirteçtir. Özellikle ağır hastalığı olmayan immünkompetan hastalarda 7-10. günlerden sonra bulaştırıcılık beklenmemektedir. Hafif vakalarda virüsün solunum yollarında tespiti kısa sürede negatifleşirken daha ağır vakalarda sürüntü örneklerinde virüs pozitifliği uzun süre devam edebilmektedir. Ancak uzamış viral RNA tespiti, virüsün enfektivitesinin devam ettiğini göstermemektedir (13).

2.3 Covid-19 Hastalığı Tanı ve Klinik Özellikler

2.3.1 Belirtiler

Hastalığın ilk belirtileri olan ateş ve öksürük, nefes darlığı gibi solunum yolu semptomları, virüs maruziyetinden ortalama 3-7 gün sonra başlamaktadır. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, rinore, myalji ve artralji, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmekte, bazı hastalarda ilk semptom ishal olabilmekte ve gastroenterit benzeri bulgularla başvurmaktadır. Klinik bulgular, asemptomatik test pozitifliğinden, hafif ve orta şiddette nonspesifik semptomlara ve ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarının görüldüğü geniş bir spektruma sahiptir.

Ön planda pulmoner tutulum yapmakla beraber, çoklu organ tutulumuna neden olabilmektedir. Hastalığın şiddetine göre hafif pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyon bulgularından akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), sepsis gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. Hastalarda sitokin fırtınası ile seyreden ve makrofaj aktivasyon sendromunu taklit eden klinik oluşturabilmekte ayrıca koagülopatiye sebep olarak kardiyovasküler risk oluşturmaktadır.

2.3.2 Tanı

Tanı; ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal gibi belirti ve bulgulardan bir ya da birkaçı olan, semptom ve bulguları başka bir etken ile açıklanamayan hastalarda ya da Covid-19 hastalığı tanıli biri ile temas öyküsü olanlarda nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü alınması ve moleküler testler sonucu SARS-CoV-2 PCR pozitifliğinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Yapılan çalışmalar, SARS-CoV-2 PCR testinin oldukça spesifik olduğunu göstermektedir (14). Yanlış negatif sonuçlar %5-40 arasında değişmektedir. Test sonuçları hastalık süresince farklılaşabilir. Kucirka ve arkadaşlarının, temas sonrası hastalık süresince tekrarlanan PCR testleri ile yanlış test negatifliğini araştırdıkları çalışmada; ilk temasta yanlış negatiflik oranı %100 iken, 5.gün bakılan testlerde yanlış negatiflik %38, 8. günde ise %20 olarak bildirmişlerdir (15). Düşük doz Toraks BT ile akciğer tutulumunun gösterilmesi, PCR testi negatif COVID-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısal yaklaşımdır. Laboratuvar parametreleri, hastalığın takibi için önem taşımaktadır.

Covid-19 enfeksiyonunu diğer viral enfeksiyonlardan ayıran özgün bir klinik bulgu yoktur. Seyri sırasında, tromboembolik olaylar gibi ekstrapulmoner bulgular görülebilir. Santral sinir sistemini tutarak ensefalite ve akut serebrovasküler olaya sebep olabilir (16). Karaciğer, akciğerden sonra en sık tutulan organlardan biridir. Hastaların %16-53'ünde transaminaz artışı görülebilir (17).

2.3.3 Toraks BT bulguları

Covid-19 enfeksiyonu tanıli hastalarda görülen en sık tomografik bulgu, özellikle periferik tutulumlu, yamalı buzlu-cam görünümleridir. 13 çalışmadan verilerin alındığı bir sistematik incelemede, Covid-19 enfeksiyonunda görülen tomografik bulguların sıklığı analiz edilerek tipik ve atipik bulgular belirlenmiştir. Buna göre buzlu cam %83 oranla en sık görülen bulgu iken, buzlu cam görünümüleri ve konsolidasyonun birlikte var olması %58 oranıyla 2. en sık bulgudur. Tomografilerin neredeyse %50'sinde;

plevral kalınlaşmalar, interlobular septal kalınlaşmalar ve hava bronkogramları varlığı bildirilmiştir. Genellikle bilateral tutulum göstermektedir (18).

2.4 Varyantlar

Diğer virüsler gibi, SARS-CoV-2 virüsü de mutasyona uğramaktadır. SARS-CoV-2 genomundaki çoğu değişim viral fonksiyonu değiştirmemiştir. Ancak toplumların varyantlar üzerine yoğun odağı, ön plana çıkmalarına neden olabilmektedir. Yapısal değişiklikleri ile literatürde yer edinen dikkate değer varyantlar DSÖ tarafından Yunan Alfabeti ile adlandırılmıştır. Bugüne kadar tanımlanan klinik önemi olan varyantlar; alfa, beta, gama, delta ve omicrondur. Aralık 2020’de Hindistan’da tanımlanan Delta (B.1.617.2 lineage), Omikron varyantı çıkana kadar dünya genelinde en sık görülen varyanttır. Daha önce belirlenen alfa varyantına göre daha bulaşıcıdır ve daha ağır hastalık seyri ile artmış hospitalizasyon ile ilişkili bulunmuştur (19). Kasım 2021’de ortaya çıkan varyant Omicron (B.1.1.529 lineage), artmış bulaşıcılık ve nötralizan antikorlara karşı azalmış duyarlılık ile karakterizedir. Replikasyon hızı, delta varyantına göre daha fazladır ve humoral bağışıklıktan kaçabilmesi reinfeksiyon oranını arttırmıştır. Buna rağmen diğer varyantlar ile karşılaştırıldığında, hastalığın daha hafif seyirli olduğu görülmüştür (20).

2.5 Covid-19 Hastalığı Risk Faktörleri ve Mortalite:

Pandemide, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ağır seyretme olasılığı yüksek hastaları tanımlayarak doğru tedavi yaklaşımlarını yapabilmek için risk faktörlerini belirleyici pek çok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet ve obezite, diyabet, hipertansiyon gibi altta yatan ve metabolik bozukluklarla bağlantılı komorbiditeler risk faktörleri olarak belirtilmiştir.

Covid-19 hastalığı tanısı ile hospitalize edilen 2491 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların %57’sinde hipertansiyon en sık bulunan komorbidite olmak üzere, neredeyse hepsinde (%92) en az bir komorbidite mevcuttur. Yoğun bakım endikasyonu açısından bağımsız risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite,

immünsupresyon varlığı ve diyabet olarak belirlenmiştir. 3 veya daha fazla komorbiditesi olan kişilerde yoğun bakım takibi ihtiyacı daha yüksek saptamıştır (1).

Covid-19 Hastalığı ile hospitalize 1590 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği Guan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise kronik-obstruktif akciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve malinite varlığı; yoğun bakım yatışı, invazif mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı ve mortalite için risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir (21).

DSÖ verileri ile yapılan çalışmada ise pandeminin başlangıcında, hesaplanan ölüm oranı %15,2 olarak bulunmuştur (22).

2.6 Ağır Covid-19 Enfeksiyonu

Covid-19 enfeksiyonunun takibinde, risk grubunda olan hastaların belirlenmesi çoklu organ yetmezliği ve mortalite oranını azaltmak açısından kritik öneme sahiptir.

Akciğer görüntülemesinde viral pnömoni tutulumu olması, orta şiddette hastalık grubuna girebilirken; Food and Drugs Administration (FDA) raporlarına göre oksijen saturasyonunun $\leq$ %94 olması ve oksijenizasyon gereksinimi ağır hastalık olduğunu gösterir.

Doğan ve arkadaşları (2021), 151 Covid-19 hastasının dahil edildiği çalışmada Toraks BT'de akciğer tutulumunun YBÜ ihtiyacını belirlemedeki prediktif değeri araştırılmıştır. Düşük prokalsitonin, D-Dimer, C reaktif protein (CRP), glukoz, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri ve düşük BT pnömoni skorunun ağır hastalığı dışlamada duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir. BT skorunun ise fibrinojen ve CRP ile yüksek oranda korele olduğu saptanmıştır (23).

Henry ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analizde, ağır seyreden ve mortalite ile sonlanan hastalar ile taburcu edilebilen hastalardaki laboratuvar verileri karşılaştırılmış ve ağır hastalığı olan grupta, lökosit, ferritin, CRP, prokalsitonin, D-

Dimer, AST ve ALT yüksek seyrederken, lenfopeni, trombositopeni ve hipoalbuminemi olduğu saptanmıştır (24).

Covid-19'un klinik özellikleri hastalar arasında farklılık göstermektedir. Erken dönem semptomlarını takiben hospitalize edilen hastaların çoğunda tomografide bilateral yama tarzı buzlu-cam görüntüsü ile karakterize akciğer tutulumu mevcuttur. Hastalığın progresyonuyla, hiperinflamasyon ile birlikte sitokin fırtınası gelişebilmektedir. Bu aşamada IL-6, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa), CRP, ferritin, D-Dimer, prokalsitonin genel olarak artış gösterirken ekstrapulmoner organlar da etkilenir. Sitokin fırtınası ile hızlı ilerleyen patolojik bir süreç başladığından, yüksek riskli hastaların ön görülmesi ile erken müdahale sağlanabilir. Muinos ve arkadaşlarının, yakın tarihli benzer çalışmalardaki kötü sonlanım ile ilişkili bulunan belirteçlerden yüksek riskli hastaları belirlemek için 893 hasta ile yaptıkları çalışmada, lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit oranı, hemogloblin, CRP, IL-6, prokalsitonin, LDH ve D-dimer; mortalite ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuştur. Lenfosit, ferritin ve trombosit değerlerinin yüksek mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır. En yüksek Odds oranı görülen prokalsitonin, muhtemel ciddi bakteriyel ko-enfeksiyonun varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler komplikasyonlar en sık görülen komplikasyonlardır. Akut miyokardial infarktüs, myokardit ve perikardit vakaları görülmüştür. Hastaların 8'inde pulmoner emboli gelişmiştir. Mortalite ile verilen antiviral, klorokin, seftriakson, kortikosteroid, antikoagülan, antiplatelet tedavileri ve klinik özellikler (komorbiditeler) karşılaştırılmış ve mortalite gelişen hastalarda anlamlı farklılık saptanmıştır (25).

Yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle, ağır covid-19 hastalığı ile ilgili laboratuvar parametreleri ve değerleri şu şekilde özetlenebilir:

D-dimer: >1000ng/mL (normal aralık, <500ng/mL)

CRP yüksekliği

Prokalsitonin yüksekliği

LDH: >245 units/L (normal aralık: 110-210 units/L)

Ferritin >500 ng/mL (normal aralık: 22-322 ng/mL)

Absolut lenfosit sayısı: $<0,8 \times 10^3$ uL (normal aralık $1,3-3,76 \times 10^3$ uL)

IL-6 yüksekliği

2.7 Covid-19 Takip ve Tedavisi

Oksijen ihtiyacı olmayan ve hastalık progresyonu için risk faktörleri bulunmayan hastalarda destek tedavisi önerilir. Oksijen ihtiyacı olan ya da oksijen ihtiyacı olmayıp klinik ya da laboratuvar risk faktörleri bulunan hastalar hospitalize takip edilir.

Covid-19 tanılı hafif seyirli hastalığı olan kişiler ayaktan takip edilerek, sağlık sistemi üzerinde yük oluşması önlenir. Ağır hastalık açısından risk değerlendirmesi yapılan ve belirli komorbiditeler ve yaşı açısından düşük riskli olup uygunluk gösteren hastalar bu şekilde takip edilebilir (26).

Hafif dispne varlığı yaygın olsa da dispnenin kötüleşmesi ya da istirahat halinde olması yakın takip gerektiren durumlardır. Evde pulse oksimetre cihazı sağlayabilen hastaların, satürasyon takibi yapması ve satürasyonu $<95\%$ olması durumunda sağlık kuruluşuna başvurulması önerilir. Satürasyon değerı 95% 'ten fazla olsa bile hastanın kliniğinde dispne, bilinç durumu değerikliği gibi semptomlar gelişmesi tekrar klinik değerlendirilme gerektirir. Ayaktan takip edilen progresyon için risk faktörleri (yaşı, komorbiditeler, immünsupresyon) olan semptomatik hastalarda, Covid-19 spesifik tedavileri olarak pandemi sürecinde belirlenen, nirmatrelovir-ritonavir, remdesivir ve molnupravir tedavileri önerilir. Asemptomatik veya progresyon için risk faktörleri olmayan bireylerde bu spesifik tedaviler önerilmez. Miyalji, ateş gibi semptomlar için destek tedavisi verilir.

Covid-19 hastalığı nedeniyle hospitalize olgularda, ağır hastalık belirtilerini gösteren laboratuvar parametrelerine ve verilen tedaviye göre takipte belirli tetkikler kullanılır. Eđer hastaya QT aralığını uzatan bir medikal tedavi veriliyorsa aralıklı EKG kontrolü yapılır. Pulmoner tutulumu değerlendirmek ve takibini yapabilmek için öncelikli akciğer grafisi kullanılmakla birlikte, klinik değeriklikte kontrastsız akciğer tomografisi ile değerlendirme yapılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesi

varsa, prokalsitonin ve kan kültürü tetkikleri çalışılmaktadır. Troponin değerinde yükseklik tespit edilen veya hastalığın kardiyak tutulumundan şüphelenilen hastaları değerlendirmekte ekokardiyogram kullanılabilir.

Takip sırasında klinik durumun kötüleşmesi, tekrarlayan ateş ya da laboratuvar parametrelerinde nötrofilik lökositoz artışı ile prokalsitonin yüksekliği görülen durumlarda antibiyotik tedavisi başlanabilir. Venöz tromboemboli riski için tüm hospitalize Covid-19 hastalarına profilaksi verilmesi uygundur. Özellikle ağır Covid-19 hastalarında artmış tromboembolik komplikasyonlar görülmüştür (27). Ayrıca ateş düşürücü etkileri ön planda olmak üzere klinik semptomların yönetilmesi adına kontraendikasyon yoksa, başta asetaminofen olmak üzere NSAİİ ilaçlar kullanılmaktadır. Uygun enfeksiyon kontrol önlemleri alınması ile nebulizatör tedavileri uygulanabilir.

Hospitalize Covid-19 hastalarında, steroid, biyolojik ajan gibi immünmodülatör tedavilerin kullanımı vaka bazında değerlendirilmeli ve bu tedavilerin sekonder enfeksiyonlara sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmalar, yüksek riskli hastalarda, deksametazon, tosilizumab ve barisitinin gibi ajanların mortaliteyi azaltıcı etkileri olduğunu göstermektedir. Oksijen ihtiyacı gittikçe artan, takibinde inflamatuvar belirteçleri yükselirken deksametazon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, tosilizumab veya barisitinin verilebilir. Glukokortikoid alan hastalar, yan etkiler açısından takip edilmelidir. Hiperglisemi için kan şekeri izlemi yapılmalı, artmış fungal ve bakteriyel enfeksiyon riski için dikkatli olunmalıdır. Bir diğer çalışılan ilaç ivermektin olup Covid-19 Hastalığı için primer tedavi olarak kullanımı önerilmemektedir. İvermektin sadece, Covid-19 hastalığı nedeniyle glukokortikoid tedavisi verilen ve strongyloides enfeksiyonunun endemik olduğu tropikal bölgelerde yaşayan kişilerde parazit profilaksisi olarak önerilmektedir. Vitamin D değeri düşük kişilerde takviye verilebilir (28).

2020 Kasım'da, Amerika'da yapılan ve 1062 hastanın dahil edildiği çalışmada, akciğer tutulumu mevcut, ağır hastalığı olan Covid-19 hastalarında, remdesivir tedavisinin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. İyileşme süresini hızlandırdığı ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (29). Randomize çalışmalar ile klinik yararı

gösterilememiş olmakla beraber, bazı hastalarda daha önce Covid-19 geçirmiş hastalardan elde edilen konvelesan plazma kullanılmaktadır (30). Yapılan çalışmalar, pandeminin ilk döneminde immünmodülatör etkisi nedeniyle kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisin tedavilerinin klinik bir faydası olmadığını göstermektedir (31). Ayaktan ve yatarak tedavide önerilen tüm bu ilaçların yanı sıra, Covid-19 hastalığı yönetiminde nefes egzersizlerinin ve prone pozisyonunun da anlamlı derece etkili olduğu gösterilmiştir (32). IL-8 ya da lipopolisakkarit ile uyarılan nötrofillerin “hücre dışı tuzaklar” (NETs) olarak tanımlanan yapılar oluşturduğu görülmüştür. Doğal bağışıklığın bir parçası olan ve netosis olarak adlandırılan bu savunma mekanizması, Covid-19 hastalarında pulmoner patoloji ile ilişkili olabilir. Bu teoriden yola çıkarak bir rekombinan DNAaz olan ve hücre dışı tuzakları yıkan dornaz alfa, ağır pulmoner tutulumu olan Covid-19 hastalarında kullanılmıştır (33).

2.8 Karaciğer Yağlanması

Karaciğer yağlanmasının bir hastalık olarak düşünülmesi 1980 yılında, histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzer ancak alkol kullanmayan kişilerde gelişen hastalık tablosunun görülmesi ile olmuştur. Hepatosteatoz karaciğerde %5'ten fazla yağ birikimi olduğunu ifade eder.

Tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromun çağımızda sedanter yaşam tarzı ve beslenme bozuklukları ile ilişkili olarak artışı, yağlı karaciğer olgularının artışını da tetiklemiştir. Bu duruma paralel olarak NAFLD, dünyada insidansı hızla artan bir halk sağlığı problemidir. Coğrafik bölgelere ve etnisiteye göre farklılık göstermekle birlikte dünya popülasyonunun ortalama %20-30'unda görülmektedir (34).

Hepatit B virüsünün aşı programı sayesinde insidansının azalması ve Hepatit C virüsüne yönelik efektif antiviral tedavilerin uygulanması ile 2030 yılında, siroz ve karaciğer naklinin en sık sebebinin alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı olması beklenmektedir.

Güney Amerika’da NAFLD prevalansı %30,45 gibi yüksek bir değere sahiptir. Bu bölgede çoğunluğu Brezilya olguları oluştururken; Peru, Uruguay, Kolombiya gibi bölgelerde oran %25 civarındadır. Asya’daki veriler incelendiğinde; Younossi’nin 2019 yılında yayınlanan küresel halk sağlığı perspektifini değerlendiren incelemesinde NAFLD prevalansı %25 iken, 2022 yılında yayınlanan ve 2009-2019 arası 10 yıllık süreçte NAFLD küresel hastalık yükünü değerlendiren epidemiyolojik çalışmada bu oran %48,3’e yükselmiştir (35). Avustralya’da, NAFLD en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Ortadoğu’da genel prevalans %20-30 civarında seyrederken burada ülkelere göre baktığımızda İran’da NAFLD prevalansı %4,1 iken, İsrail’de %30’dur. 2021 yılında yayınlanan çalışmaya göre Türkiye’deki NAFLD prevalansı, %48,3’tür ve vücut-kitle indeksi >25 kg/m² olan bireylerde bu oran %63’e kadar yükselmektedir (36). Diyabeti olan ya da obez bireylerde görülme sıklığı daha da artmaktadır (37).

Hepatosteatoz, ilerleyen dönemde inflamasyonla seyreden steatohepatite (SH) ve takibinde karaciğerde fibrozis gelişimine neden olarak siroza ve hepatoselüler kansere (HSK) kadar ilerleyebilen geniş bir hastalık spektrumunun başlangıcıdır. Sıklıkla asemptomatik seyretmesinden dolayı hastalığın teşhisi daha çok karaciğer hasarı yerleştikten sonra olmaktadır. Net bir tedavi yaklaşımının bulunmaması da klinik farkındalığı azaltmaktadır. Karaciğer yağlanması ile başlayan NAFLD, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık, uyku apnesi gibi ekstrahepatik manifestasyonlar ile de karşımıza çıkabilmektedir.

En sık görülen karaciğer hastalıklarından biri olan NAFLD, sağlık harcamaları üzerinde ekonomik bir yük oluşturmakta ve bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu kadar sık görülmesine rağmen çevresel, genetik ve epigenetik faktörler üzerinden patofizyolojisi hala net olarak belirlenmeye çalışılmaktadır. Çalışmalar patolojik yolakları göz önünde tutarak tanı ve prognoza yönelik biyo-belirteçlerin belirlenmesine ve efektif bir tedavisinin bulunmasına odaklanmıştır. Ayrıca karaciğer yağlanması için koruyucu yöntemlerin belirlenip önlemler alınması da önem arz etmektedir.

Progresyon riski, tip 2 diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi risk faktörleri ile yakın ilişkilidir (38). Hedef tedavi yaklaşımlarını belirlemede en önemli etkenlerden biri hangi hastalarda inflamasyon ve fibrozis gelişeceği ve siroza ilerleme açısından yüksek riskli olduğunu tanımlayabilmektir.

2.9 Hepatosteatoz Patofizyolojisi

Hepatosteatoz, hepatositlerin sitoplazmasında trigliserid birikimi ile karakterizedir. Lipid alımı ve de novo lipogenez ile mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır.

Hepatosteatozun ilerlemesi sonucu gelişen steatohepatit, inflamasyonun eşlik ettiği basamağı ifade etmekte olup steatoz ile birlikte, hepatositlerde balonlaşmanın, lobüler inflamasyonun ve çeşitli derecelerde fibrozisin görülmesidir.

Yağlı karaciğerin patolojik bir sonucu olan steatohepatit gelişimi ilk olarak çift-vuruş hipotezi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipoteze göre karaciğere ilk darbe, insülin direncinin gelişmesi ve karaciğer yağlanmasıyla başlaması ile olur, ikinci darbe ise buna sekonder gelişen oksidatif hasar ile inflamasyonun başlaması ve kliniğin alkol-dışı steatohepatite (NASH) gelişimidir. Ancak bu hipotez, basit yağlanmadan steatohepatite ve daha ileri boyutlarda fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyen karmaşık ve çoklu yolları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Basit yağlanmadan inflamasyon ve doku hasarı gelişirken; insülin direnci ve yağ asidi metabolizmasındaki defektlerin yanı sıra genetik ve epigenetik faktörlerin etkilediği farklı yollar vardır.

Yağlı karaciğerde, lipid sentezi ve eliminasyonu arasındaki dengenin bozulması; diyet ve endojen yağlardan kaynaklanan ve hepatositlere gelen yağ asidi miktarının artışı, hepatositlerde yağ asidi oksidasyonunun bozulması, lipidlerin hepatosit dışına taşınmasındaki yetersizlik ile gerçekleşir. Metabolik bozuklukların oluşmasında adipoz doku disfonksiyonunun yarattığı hasar, merkezi bir role sahiptir.

2.9.1 Yağ dokusu disfonksiyonu

Yağ dokusu, enerjiyi trigliserid formunda depolayan ve ek olarak adipokin denilen kemokinleri, sitokinleri salgılayan bir endokrin organdır. Obezite; yüksek kalori alımı, azalmış efor ile gelişen yağ dokusu disfonksiyonunun bir sonucudur. Kilo fazlalığında, lipolizin artışı ile artan serbest yağ asitleri, portal dolaşımla karaciğere girer. Karaciğerde artmış serbest yağ asitleri, lipid sentezinde ve glukoneogeneze kullanılır. Dolaşımdaki artmış serbest yağ asitleri, makrofaj aktivasyonuna sebep olarak periferik insülin direnci gelişimine ön ayak olur. Serbest yağ asitleri Toll-like reseptörlerin bir ligandı gibi davranarak sitokin üretimini tetikler ve inflamasyonun başlamasına neden olarak yağlı karaciğer gelişimine zemin hazırlar (39).

Adipokinlerin disregülasyonu

Obezitenin gelişmesiyle, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinler artar ve insülin direncine neden olur. Yağ dokusundaki makrofajlar da aktive olarak inflamatuvar sitokinlerin salınımına katkı sağlar. Obezite, hepatik makrofajlarda aynı zamanda fenotipik bir değişime neden olarak anti-inflamatuvar M2 polarizasyon durumundan proinflamatuvar M1 polarizasyon durumuna geçirir (40). Ayrıca anti-inflamatuvar ve insülin duyarlılığını arttırıcı etkilere sahip adiponektin azalır. Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu düzenleyerek karaciğerde ve yağ dokusunda lipid birikimini azaltan bir adipokindir. Ayrıca glukoz homeostazını ve karaciğerde insülin etkisini düzenler. Çalışmalar NAFLD hastalarında adiponektinin azaldığını göstermiştir (41).

Karaciğer yağlanması tetikleyen bir diğer adipokin ise leptindir. İştahı ve enerji tüketimini düzenlemede rolü olan leptin obez kişilerde artar. Hepattosteatoz derecesi ve serum alanine aminotransferaz (ALT) seviyeleri ile dolaşımdaki leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon raporlanmıştır (42).

2.9.2 Karaciğer ve lipid metabolizması

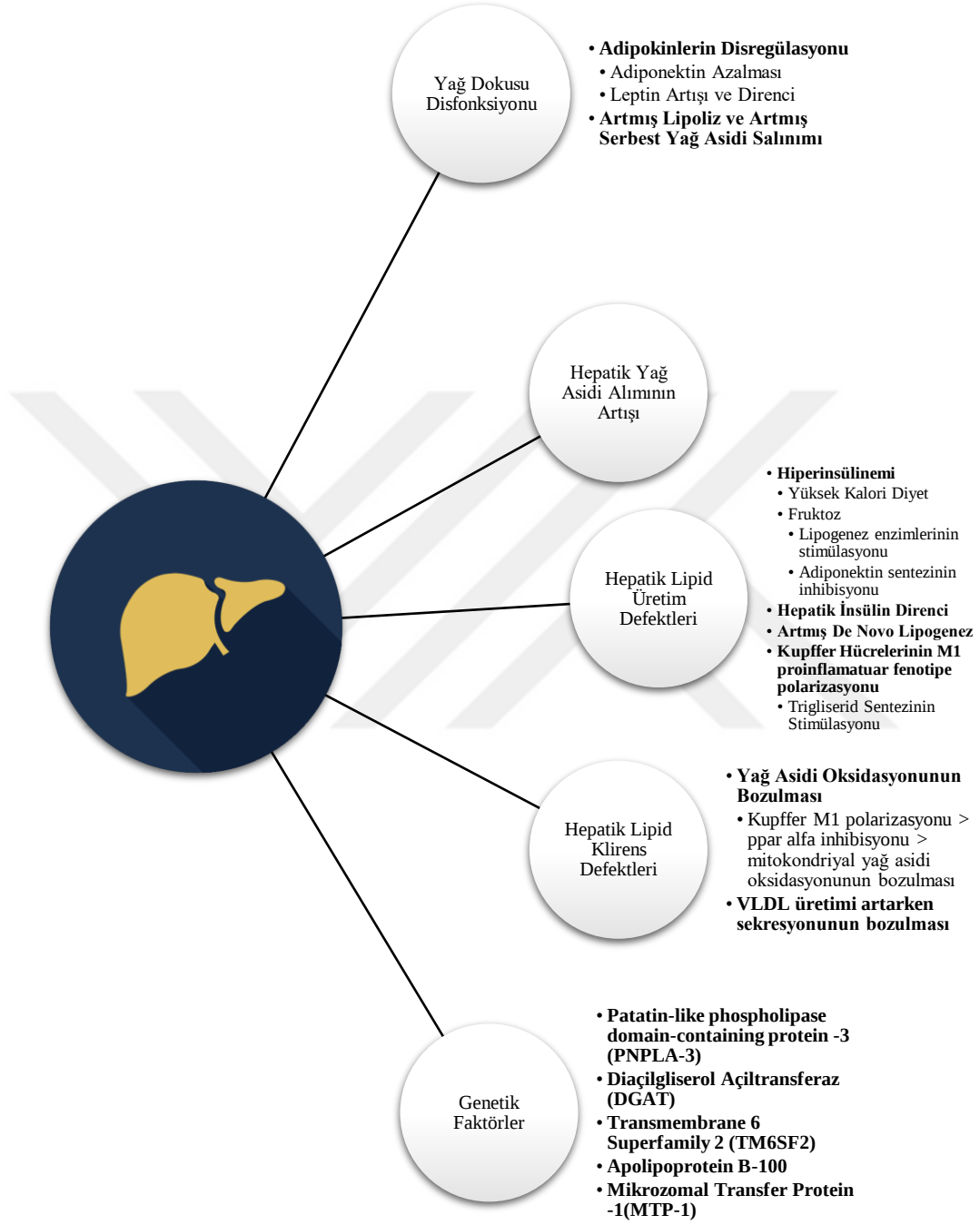
Yağlı karaciğer incelendiğinde, hepatik trigliseridlerin %60'ının kaynağı, periferik yağ dokusundan kaynaklanan non-esterifiye yağ asitleri olarak görülmüştür. Diyet çeşidine göre karaciğerdeki metabolizma ve histoloji oldukça etkilendir. Yüksek kalorili diyet, insülin sentezini tetikleyip yağ kitlesi artışını, özellikle de visceral yağ dokusunda artışa yol açar ve hiperinsülinemiye neden olur. Normal fonksiyonda insülin hepatik glukoneogenezi azaltırken yağ ve glikojen sentezini artırır. Hiperinsülinemide, hepatik insülin direnci oluştuğunda insülinin glukoneogenezi azaltıcı etkisi bozulurken, lipidler üzerindeki etkisi devam eder ve bu durum artmış de novo lipid sentezine neden olur. Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetler lipotoksisteye neden olup hepatosteatozu tetikler.

Fruktoz, intestinal emilim sonrası, portal ven yolu ile karaciğere gelir ve metabolik yollara dahil olur. Bu yollarda lipogenez enzimlerinin aktivasyonuna da neden olarak lipid sentezinin artışını sağlar. Fruktoz aynı zamanda adiponektini inhibe eder.

Hepatik makrofajların, pro-inflamatuvar M1 fenotipine polarizasyonu, NAFLD hastalarında progresyonun önemli bir nedenidir. Steatohepatitin gelişiminde sitokin salınımını uyarıcı etkisi yanı sıra trigliserid sentezini aktive ederek başlangıçta steatozun oluşmasına da katkı sağlar. Yine M1 polarizasyonu, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alfa (PPAR-alfa) inhibisyonu yaparak mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunun azalmasına sebep olur (43).

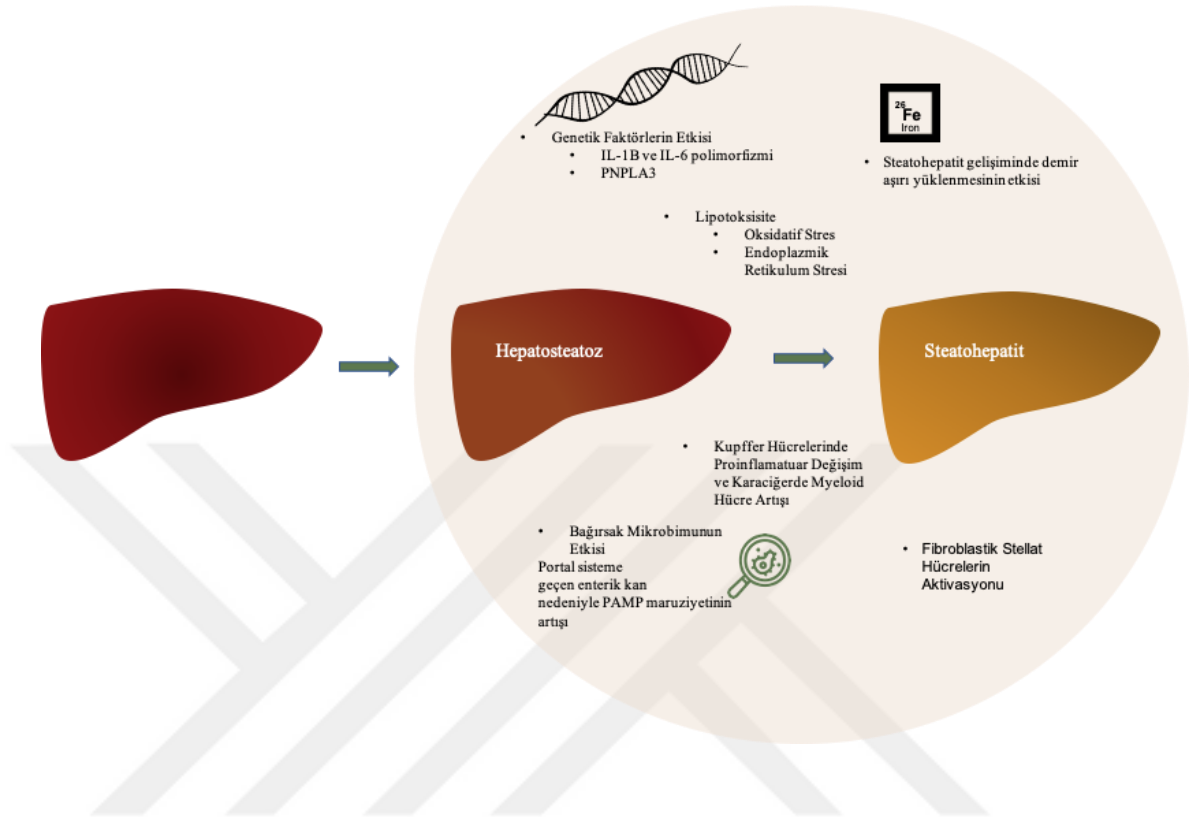
2.9.3 Genetik faktörler

Patatin-like phospholipase domain-containing protein -3 (PNPLA-3), diaçilgliserol açıltransferaz (DGAT), transmembrane 6 superfamily 2 (TM6SF2), apolipoprotein B-100, mikrozomal transfer protein-1 (MTP-1) karaciğer yağlanması oluşmasında etkili olan genetik faktörlerdir (43).



Şekil 1: Hepatosteatoz patofizyolojisi

2.10 Steatohepatit Patofizyolojisi



Şekil 2: Steatohepatit patofizyolojisi

Steatoz geliştikten sonra steatohepatite giden süreçte yine yağlanma ile birlikte bir dizi sitokin yolağı devreye girer. Dolaşımdaki artmış yağ asitleri nedeniyle karaciğerde yağ asidi metabolizması olumsuz yönde etkilenir. Kanda en fazla bulunan yağ asitlerinden biri olan palmitik asit, pro-inflamatuar yolları aktive ederek inflamasyonu ve mitokondriyal disfonksiyonu tetikler. Palmitik asit aynı zamanda endoplazmik retikulum stresi yaratır ve reaktif oksijen radikallerinin artmasına sebep olur. Karaciğer makrofajlarının proinflamatuvar M1 fenotipine dönüşümü, İnterlökin 1 beta (IL-1beta), TNF-alfa, IL-6, İnterlökin-12 (IL-12) gibi sitokinlerin salınımı ile sonuçlanarak inflamasyonun ilerlemesi ile yağlanma ve fibrozis gelişimini uyarır. Stellat hücreler, karaciğerin fibroblastik hücreleridir ve normalde aktif değildir. Makrofaj aktivasyonu ile karaciğer hasarı başladıktan sonra yine makrofajlardan salınan CCL-2 ve CCL-5 sitokinleri, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonuna sebep olarak fibrozis gelişimini tetikler (44).

Karaciğer portal sistem nedeni ile enterik kan akımının büyük kısmının geçiş yaptığı ve enterik toksinlere karşı ilk savunmanın oluşturulduğu organdır. Enterik sistem kan akımıyla bu yoğun maruziyet sonucu, karaciğerde ekzojen toksinler nedeniyle sürekli bir makrofaj aktivasyonu gelişerek steatohepatitin gelişimine zemin hazırlanır (43).

2.11 Hepatosteatoz Risk Faktörleri, İlişkili Komorbiditeler

Metabolik Sendrom ve Hepatosteatoz İlişkisi

DSÖ'nün belirlediği, kadın ve erkeklerde, ayrıca tüm yetişkin yaş gruplarında eşdeğer olarak kullanılabilen Vücut Kitle İndeksi (VKİ), aşırı kilolu ve obez bireyleri belirlemede en yararlı araçtır. Bu indekse göre, VKİ 25 veya daha fazla olan bireyler aşırı kilolu, 30 ve daha yüksek olan bireyler ise obez olarak tanımlanır. Bu tanımlamalara göre aşırı kilolu ve obez bireylerde, obezite ilişkili komorbiditeler açısından risk sınıflandırması yapılır. Epidemiyolojik çalışmalarda, aşırı kilolu ve obez popülasyon sayısının 1975'ten bu yana üç katına çıktığı ve mevcut dünya nüfusunun %13'ünün obez, %39'unun ise aşırı kilolu olduğu görülmüştür. Bu değerler, metabolik sendromun da günümüzde neredeyse bir salgın gibi anılabileceğini ortaya koymaktadır (45).

Metabolik Sendrom, insülin direnci ile başlayan ve diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin eşlik ettiği ciddi bir endokrinopatidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu tarafından kabul edilen tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (Şekil 3):

Diyabeti, bozulmuş glukoz toleransı ya da insülin direnci olup aşağıdaki kriterlerden en az ikisine sahip bireyler tanı alır.

Hipertansiyon

-Sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak

Dislipidemi

-Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl

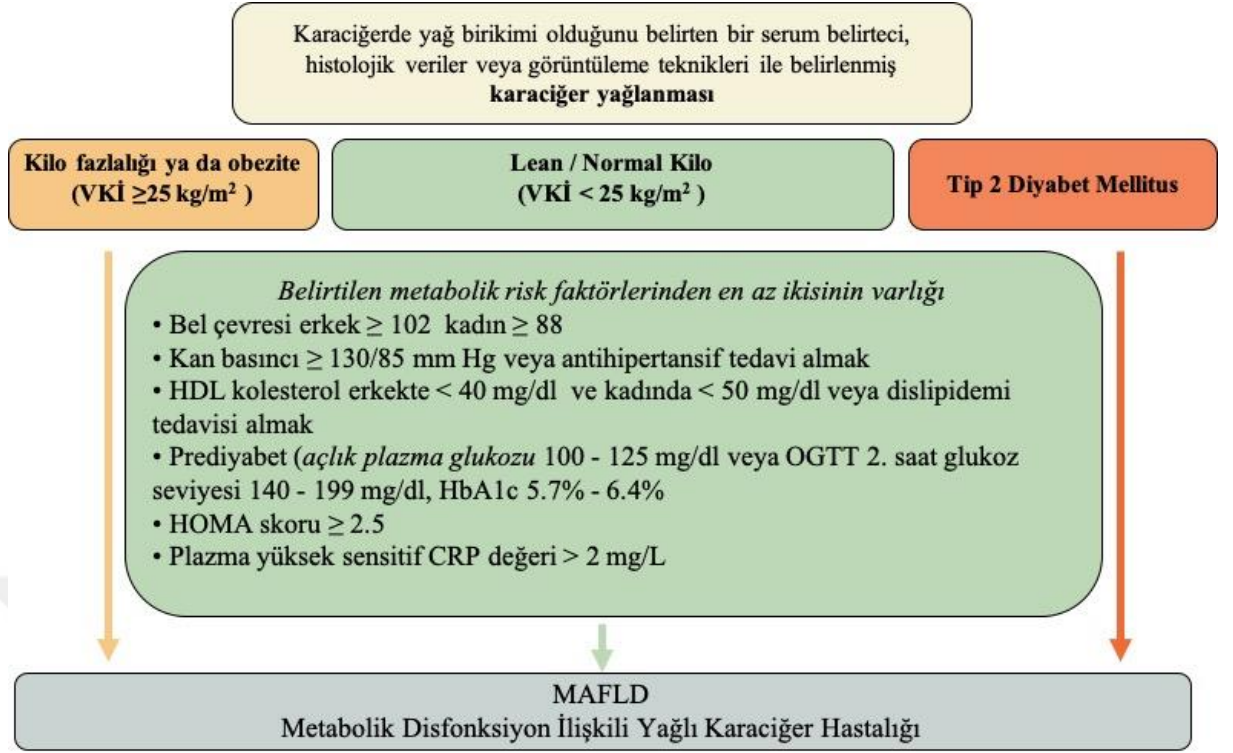
Abdominal obezite

-VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm

Şekil 3: Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Obezitenin yaygınlaşması, obeziteye eşlik eden komorbiditelerin görülme sıklığını arttırmıştır. Karaciğer yağlanması, VKİ artışı ile paralellik göstermektedir. Genel popülasyonda NAFLD prevalansı %25 civarında iken, müdahale edilmesi gereken ve çeşitli cerrahi prosedürler geçiren obez popülasyonda %90 oranındadır. Tip 2 diyabet tanılı kişilerde hepatosteatoz, sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazladır. NAFLD ve NASH birlikte değerlendirildiğinde, tip 2 diyabet tanılı hastaların %60'ından fazlasında görülmüştür. Ayrıca tip 2 diyabette görülen yağlı karaciğer hastalığının ileri fibrozis ve mortalite riski yüksektir (46).

Metabolik bozukluklarla ilişkisi, alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı için yeni bir terminoloji tanımlanmasını sağlamıştır. 2020 yılında Journal of Hepatology'de yayımlanan 22 ülkeden uzman görüşlerinin alındığı uluslararası konsensus açıklaması ile yağlı karaciğer hastalığı için yeni bir yaklaşım olarak “metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD)” tanısı yapılmıştır (47). MAFLD, multisistem bir hastalığın hepatik manifestasyonunu belirtmektedir. MAFLD tanısı için kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması ve aşırı alkol tüketiminin olmaması gerekir. Bu konsensusta tanıyı bir dışlama tanısı olarak belirlemekten ziyade daha kapsamlı olabilmesi için pozitif kriterler ön planda tutulmuştur. Buna göre MAFLD tanısı için kriterler aşağıdaki gibidir (Şekil 4):



Şekil 4: MAFLD tanı kriterleri (47)

İleri yaş da NAFLD için bir diğer risk faktörüdür. İleri yaş grubunda prevalansın yüksek olmasının yanı sıra, bu yaş grubunda fibrozis evresi de daha yüksektir. Irk ve etnisite, yağlı karaciğer hastalığı gelişme riskini etkilemektedir. Hispaniklerde NAFLD'nın daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Yağlı karaciğer hastalığı obezite ve diyabette daha sık görülse de hastaların %6-20'si normal VKİ'ne sahiptir. Karaciğer biyopsisi yapılmış MAFLD tanılı 1000 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, VKİ değeri 25 kg/m²'den küçük ve büyük olan hastaların karaciğer histolojileri karşılaştırıldığında hastalık ciddiyeti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (48). Çeşitli konjenital, kalıtsal ya da edinilmiş etiyolojilerin etkisi ile heterojen bir hastalık grubu ile ortaya çıkan normal kilolu bireylerde, yağlı karaciğer oluşumunu tetikleyen etiyolojiler; kullanılan ilaçlar (metotreksat, tamoksifen), parenteral nutrisyon, konjenital ya da edinilmiş lipodistrofiler (HIV tedavisi), polikistik over sendromu, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği gibi endokrin bozukluklar, jejuno-ileal bypass ve açlık gibi

durumlardır. Vos ve arkadaşlarının (2011) yayınladığı ve ileri karaciğer hastalığına sahip 1777 hastanın karaciğer biyopsisi ile tarandığı seride, kriptojenik karaciğer hastalığı en sık lean- NAFLD hastalarında saptanmıştır (49).

2.12 Karaciğer Yağlanması Tanı ve Takip

Yağlı karaciğeri olan kişilerin çoğunluğu asemptomatiktir. Hastalarda, genel yorgunluk, sağ üst kadranda dolgunluk ve ağrı, bulantı gibi özellikli olmayan semptomlar olabilir ancak bu semptomlar klinik bir tanı koymak ya da hastalığın ciddiyetini belirlemek için yetersizdir. Fizik muayenede, hepatomegali en sık rastlanan bulgu iken, hastaların çoğunda metabolik sendrom bulgularına rastlanabilir. Steatohepatite bağlı siroz gelişen hastalarda; asit, splenomegali, palmar eritem, abdominal kolateraller, sarılık gibi karaciğer yetmezliği bulguları görülebilir.

Ultrasonografi (USG), karaciğer yağlanmasını tespit etmek için en sık kullanılan ilk basamak yöntemidir. Ancak duyarlılığı sınırlıdır ve %20'nin altındaki yağlanmaları tespit edemez, ayrıca VKİ değeri 40 ve daha fazla olan bireylerde inceleme suboptimaldir (47). Terminolojisi değişerek MAFLD olarak anılan yağlı karaciğer hastalığı için farklı tanısal yaklaşımlar geliştirilmekte ise de genel olarak tanısı için görüntüleme ya da biyopsi yolu ile karaciğerdeki yağlanmanın gösterilmesi ve karaciğer hasarına neden olan sekonder nedenlerin ekarte edilerek belirlenen limitlerde alkol kullanımının olmadığı sorgulanması gerekir.

Karaciğer hasarına neden olan ve/veya karaciğer yağlanması yapabilen sekonder nedenler tabloda gösterilmektedir (Tablo 1):

Tablo 1: Hepatosteatoza neden olan sekonder faktörler

Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı
- Rehberlere göre belirlenen alkol tüketimi, erkekler için 30gr/gün, kadınlarda 20gr/gün - Bu şekilde tüketim en az 2 yıl boyunca devam etmeli. - Standart bir alkollü içecek en az 14 gr alkol içermektedir.
Hepatit B, Hepatit C (özellikle genotip 3 alt tipi yağlanma ile seyredebilir)
Wilson Hastalığı, Hemokromatozis, Çölyak Hastalığı
Lipodistrofiler
Açlık
Parenteral Nutrisyon
Abetalipoproteinemi
İlaçlar;
Amiodaron, Metotreksat, Tamoksifen, Glukokortikoidler, Valproat, HIV’de kullanılan antiretroviral ajanlar
Reye Sendromu
Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğer Hastalığı
HELLP Sendromu (hemolitik anemi, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni)
Doğumsal Metabolizma Hastalıkları
LCAT (Lesitin kolesterol asetil transferaz) eksikliği, Kolesterol Ester Depo Hastalığı, Wolman Hastalığı

Günümüzde basit steatoz ile steatohepatit ayrımını yapabilen ya da NASH’e progresyon riski yüksek yağlı karaciğer hastalarını tespit edebilen non-invazif bir yöntem bulunmamaktadır. Hepatosteatoz; USG, BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilmektedir. Hepatik steatozu, steatohepatiti ve fibrozisi tespit edebilen altın standart yöntem biyopsidir. Ancak biyopsinin invazif bir teknik olması, elde edilen örneğin miktarı ve yorumlanabilecek kalitede olup olmadığı, ayrıca yorumlayanın değerlendirmesi ile sınırlı olması nedeniyle yağlı karaciğer hastasında steatohepatit ve fibrozisi tespit edebilmek için non-invazif yöntemlerin bulunması yol göstericidir. NASH’i tespit etmek için klinik verilere, görüntülemelere dayalı pek çok algoritma geliştirilmeye çalışılsa da bunların en büyük kısıtlılıkları hastalığın erken aşamasını iyi tespit edememeleridir.

2.12.1 Radyolojik yöntemler

Genellikle karaciğerde biriken yağ varlığını ve miktarını değerlendirmek için kullanılırlar. Teknolojik gelişmeler ile birlikte günümüzde fibrozisi değerlendirmek amaçlı klinik pratiğe farklı radyolojik teknikler zamanla dahil olmaktadır.

2.12.1.1 Ultrasonografi (USG)

NAFLD şüphesi olan ya da rastlantısal serum aminotransferaz yüksekliği tespit edilen hastaları değerlendirmek için ilk ve en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. USG, hepatomegaliyi, karaciğerdeki yaygın ekojenite artışı ve vasküler küntleşmeyi gösterir. Normal karaciğer dokusu USG’de renal parankime benzer bir ekojenite gösterirken yağ birikimi ile birlikte daha parlak bir görünüm alır. Bu hepatorenal kontrast, hepatik steatozu belirlemek için kullanılır. USG’nin orta-ağır derecede yağlanmayı belirlemede histolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığı bir meta-analizde geçerliliği, %84,8 bulunmuştur. Duyarlılık ve özgüllük değerleri diğer görüntüleme teknikleri ile benzerdir. 49 araştırmanın değerlendirildiği meta-analizde, %20-30’dan fazla yağlanmada USG için AUROC: 0,93, genel sensitivite: %84,8, genel spesifite: %93,6 olarak hesaplanmıştır (50).

USG ile hepatik steatoz değerlendirmesinde derecelendirme karaciğer ekojenitesindeki artışa dayanarak aşağıdaki gibi 3 grade halinde yapılabilmekle birlikte kantitatif bir sonuç alınamamaktadır.

Grade-0: Steatoz yok

Grade-1: Hafif, diffüz ekojenite artışı

Grade-2: Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması

Grade-3: İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posteriorunun görülememesi

USG’nin ucuz ve ulaşılabilir bir teknik olması, radyasyon maruziyetinin olmaması yağlı karaciğer saptanmasında ön planda tercih edilmesini sağlamıştır. Ancak USG, karaciğerdeki yağ birikiminin miktarını belirleyemez. Kısıtlılıklarından

bir diğeri ise uygulayan uzmana bağılı sonuçların farklılaşabilmesidir. USG, obez hastalardaki karaciğer yağlanmasını belirlemede yetersiz kalabilir ve sensitivitesi %40'lara kadar düşer. Karaciğer fibrozisi ile yağlanma arasındaki farkı belirlemede etkinliği tartışmalıdır.

2.12.1.2 Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan-VCTE)

Elastografi, karaciğerdeki yağlanma miktarını ve fibrozisi değerlendirmek için sol yıllarda geliştirilmiştir. Ultrason temelli bir teknoloji kullanarak yumuşak dokuların elastisitesini sayısal değer olarak ölçmektedir. Hasta sırtüstü yatırılarak sağ kol maksimum abduksiyonda iken karaciğere denk gelen interkostal aralıktan karaciğer dokusuna düşük frekanslı ve amplitüdlü titreşimler gönderilir. Minimum 10 geçerli ölçüm yapılarak medyan değeri alınır. Karaciğer dokusunun iletim hızını dikkate alarak mekanik olarak elde edilen kesme dalgası (elastik dalga-shear wave) aracılığıyla karaciğer sertliğini ölçer. Fibrozis derecesi kilopascal (kPa) cinsinden ifade edilir. Doku sertliği arttıkça iletim hızı artar. Geriye doğru yayılan radyofrekans dalgalarının yarattığı sinyallerin yağlanan karaciğerde azalması prensibi ile elde edilen "Controlled Attenuation Parameter (CAP)" değeri hepatosteatozu değerlendirmede kullanılır. Yağ birikiminin yoğunluk farkı nedeniyle ultrason dalgalarını yavaşlatmasının ifadesidir. Elastografide steatozu belirlemede kullanılan CAP değerinin, steatoz derecesi ile pozitif korelasyonu vardır. %10 yağlanmada 0,91 AUROC değeri olan CAP değeri, steatoz %33 seviyesine yükseldiğinde 0,95 AUROC değerine sahiptir (51). 393 hasta ile biyopsi sonuçları referans alınarak yapılan bir çalışmada, CAP sınır değerinin 263 dB/m belirlenmesinin %5 ve daha fazla olan steatozu belirlemede pozitif tahmin değeri 0,96 olarak bulunmuştur. 274 dB/m'den küçük CAP değerinin, grade 3 steatozu ekarte etmedeki negatif tahmin değeri %84'tür. VCTE ile karaciğer sertliği ölçümlerinde; sınır değerin <6.5 kPa belirlendiği hastalarda ileri fibrozisi olan hastaları tanımlama açısından negatif tahmin değeri 0,91 belirlenmişken sınır değer <12,1 belirlendiği grupta sirozu olan hastaları tanımlamada negatif tahmin değeri, 0,99 bulunmuştur (52).

Elastografi, assit sıvısının dalga hızını etkilemesi nedeniyle assitli hastalarda kullanılmaz. Gebelerde ve kalp pili gibi implante medikal cihaz taşıyanlarda kullanılması önerilmez. Aşırı kilolu bireylerde de deri altı yağ dokusu yine dalga hızını etkileyebileceğinden doğru sonuç vermeyebilir. Deri ve karaciğer kapsülü arasındaki mesafe elastografi değerlerini etkiler. Bu hastalarda kullanılmak üzere XL prob geliştirilmiştir. Bu nedenle, elastografi değerleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmelidir. Güncel cihaz iyileştirmeleri ile VCTE değerlendirmesindeki kısıtlılıklar azaltılmaya devam edilmektedir. Kısıtlılıkları düşünüldüğünde bile VCTE, invazif bir yöntem olmaması, hasta konforu, klinikte uygulama kolaylığı ve NAFLD, NASH hastalarının takibinde yol gösterici önemli bir yöntemdir.

2.12.1.3 BT ve atenüasyon değeri

Karaciğer dokusunda X ışını penetrasyonuna bağlı atenüasyon değerinde düşme olması yani daha az yoğun görünüm, yağlı karaciğerin bilgisayarlı tomografi bulgusudur. Artan yağlanma derecesi ile karaciğer atenüasyon değerinde düşme görülür. Tomografide parankim yoğunluğu “Hounsfield Unit (HU)” birimi ile ifade edilir. Tomografi, karaciğerdeki yağ birikimini belirlemede karaciğer atenüasyonunu gösteren HU değerini kullanarak kantitatif sonuçlar verebilir (53). Kontrastsız tomografilerin, kontrastlı olanlara kıyasla hepatik steatozu daha iyi belirlediği gösterilmiştir (54). Yağlı karaciğerde hepatik vasküler yapılar, parankime göre daha yüksek yoğunlukta izlenir. Bu nedenle ölçüm yapılacak bölgede, vasküler yapılardan, kalsifikasyonlardan ve karaciğer lezyonlarından kaçınmak gerekir. Hepatik siderozis gibi başka karaciğer patolojilerinin varlığı, karaciğer atenüasyon değerlerini değiştirebildiğinden dolayı yanlış tanıya sebebiyet verebilir (55). Ayrıca kontrastsız tomografiler klinikte sık kullanıldığından uygun tomografik HU değerlerini standardize edebilmek ve hasta kaynaklı farklılıkları azaltmak için; sadece karaciğer atenüasyonunu ya da karaciğer, dalak atenüasyonu farkı ile karaciğer, dalak atenüasyon oranı karşılaştırılmasını içeren pek çok teknik üzerine çalışmalar mevcuttur.

Normal karaciğere sahip bir bireyin düşük doz kontrastsız tomografik incelemesinde karaciğer parankim dansitesi ortalama 50-57 HU olup dalak atenüasyon değeri, karaciğer atenüasyon değerine göre 8-10 HU düşüktür. Ancak hepatik steatozun varlığında bu fark azalır. Çalışmalar göstermiştir ki karaciğer atenüasyonunun 40 HU'dan küçük olması veya karaciğer – dalak atenüasyon farkının -10 ve daha altında olması ileri hepatosteatoz için oldukça prediktiftir. Aynı zamanda karaciğer/dalak atenüasyon oranının 1'den küçük olması da hepatik steatozu gösterir. Tomografi, %30'dan fazla yağlanmayı göstermede daha başarılıdır. Yağlanma oranı azaldıkça düşük doz tomografilerin hepatosteatoz açısından doğruluğu gittikçe azalır. Tomografik veriler ile elde edilen karaciğer-dalak atenüasyon değerinin sensitivitesi %73-100, spesifitesi %95-100 şeklindedir (56). Tomografide radyasyon maruziyeti olması klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

2.12.1.4 MR Elastografi ve MR-PDFF

Manyetik Rezonans Elastografi ve Manyetik Rezonans Proton Dansite Yağ Fraksiyonu, NAFLD hastalarında fibrozis ve steatozu doğrulukla tespit etmede güvenilir yöntemlerdir. İyonize radyasyon içermemesi, çocuklarda da uygulanabilmesi takip gerektiren durumlar için başlıca avantajlarıdır. MR görüntülemeye temel alan teknikler, FibroScan'ın aksine sınırlı bir noktadan ziyade geniş bir alanda ölçüm sağlar. Operatör bağımlı değildir. Ayrıca obez hastalarda da steatoz ve fibrozisi belirlemede yeterli bir yöntem olmasına rağmen pahalı olması ve her merkezde ulaşılabilir olmaması nedeni ile kullanımları klinik pratiğe tam olarak yansımamıştır.

2017 yılında, Park ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, kesitsel çalışmada, 104 tane karaciğer biyopsi endikasyonu olan hasta, sekonder nedenler ekarte edilerek NAFLD tanısı ile çalışmaya dahil edilmiş ve eş zamanlı MRE, MR-PDFF çekimleri ile VCTE'de fibrozis ve steatoz değerlendirmeleri yapılmıştır. MR görüntüleme teknikleri ile VCTE karşılaştırmasının istatistiksel analizi sonucu; MR-PDFF'nin AUROC değeri, evre 1'den itibaren tüm hepatik steatoz evreleri saptamada 0,99 iken, elastografi ile elde edilen CAP değerinin tüm steatoz evreleri saptamada AUROC

değeri 0,85'tir. Fibrozisi saptamada yapılan karşılaştırmada MRE'nin tüm fibrozis evrelerini belirlemede AUROC değeri 0,82, VCTE için ise tüm fibrozis evrelerini belirlemede AUROC değeri 0,67'dir. VCTE'nin tanısal geçerliliği, evre 2 fibrozisten itibaren iyileşme göstermektedir. Gelecekte maliyet etkinliği de göz önünde bulundurularak yapılacak çalışmalar, yüksek riskli NAFLD hastalarını belirlemek adına en uygun yöntemin seçilmesini sağlayacaktır (57).

Tablo 2: Steatoz ve Fibrozis belirlemede VCTE ve MR görüntülemenin AUROC değerleri

Yöntem	Değerlendirme	AUROC
MRE	Evre 1-2-3-4 Fibrozis	0,82
VCTE, kPa	Evre 1-2-3-4 Fibrozis	0,67
MR-PDFF	Evre 1-2-3-4 Steatoz	0,99
VCTE, CAP, dB/m	Evre 1-2-3-4 Steatoz	0,85

2017'de yayınlanan bir meta-analizde ise laboratuvar indeksleri ile FibroScan ve MRE tetkiklerinin karaciğer fibrozisini ve sirozu tespit etmedeki doğrulukları karşılaştırılmıştır. APRI, FIB-4, BARD, NAFLD Fibrozis skorlamaları ve FibroScan açısından M prob ve XL prob kullanımı analiz edilmiştir. MRE ve Fibroscan'ın ileri fibrozisi (F3-F4) belirlemede AUROC değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. MRE fibrozisi saptamada laboratuvar indekslerine ve FibroScan M ve XL prob değerlendirmelerine göre üstündür ve en iyi tanısal metoddur. Ayrıca, FibroScan M probunun AUROC değeri, laboratuvar indeksleri ile karşılaştırmada daha yüksek bulunmuştur (58).

2.12.2 Laboratuvar bulguları

Yağlı karaciğer hastalığının tanısı ya da yağlı karaciğer, steatohepatit ve fibrozis aşamalarının belirlenmesi için herhangi bir biyokimyasal test yoktur.

Serum aminotransferaz yüksekliğinin en sık nedeni karaciğer yağlanmasıdır (59). Genel olarak aminotransferazlar, normalin üst sınırının 1-4 katı kadar yükselebilir. En sık görülen, ALT yüksekliğidir. AST daha az derecede yükselir. AST/ALT oranına bakıldığında NAFLD'da genellikle <1 'dir. Ancak yağlı karaciğer hastalığında serum aminotransferazları ya da ferritin düzeyleri değişiklik gösterebilir. Hastaların neredeyse %70'inde ALT ve AST normal aralıkta olabilir (60). Bazı hastalarda ALP, normalin üst sınırının 2 katına çıkabilir. Aynı zamanda GGT yüksekliği olabilir. NAFLD tanılı kişilerde GGT yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur (61). Portal hipertansiyonu olan siroz hastalarında, hipoalbuminemi, trombositopeni, hiperbilirubinemi ve uzamış protrombin zamanı görülebilir. Steatohepatiti olan hastaların %50'sinde ferritin düzeyleri yüksek bulunur (62).

NAFLD ve NASH tanılarının netleştirilmesi için diğer karaciğer hastalığı etiyolojilerinin ekartasyonuna yönelik laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. HBV, HCV ve HIV serolojilerinin çalışılması, otoimmün hepatit markerları, ek klinik bulgular varlığında karaciğerde bakır ve demir birikimine yönelik spesifik testler ve bazı genetik testler bu tetkiklerin içindedir.

Yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar testleri ile hastalığın fibrozise ilerleyişinin tespit edilmesi ve yeni biyobelirteçlerin bulunması için pek çok çalışma yürütülmektedir. Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması için NAFLD ve NASH gelişiminde mikroRNA'lar gibi epigenetik faktörler, lipidomik ve proteomikler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak değerlendirilen karaciğer yağlanmasında kronik inflamasyon varlığı bilinen bir durumdur. İnflamatuar belirteçler ve sitokinler yağlı karaciğer hastalığındaki karaciğer hasarını belirlemek

üzere araştırılmıştır. NAFLD olgularında inflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa artarken adiponektin azalmaktadır. Shimada ve arkadaşlarının çalışmasında, erken dönem NASH hastalarında adiponektinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada serum adiponektin seviyesi ile HOMA-IR değeri (sınır değeri ≥ 3.0) ve Tip 4 kollajen 7S (sınır değeri ≥ 5.0 ng/mL) kombinasyonu, NASH teşhisinde %94 sensitif ve %74 spesifik bulunmuştur. Adiponektin değerinin $4.0 \mu\text{g/mL}$ 'den düşük olması erken dönem NASH hastalarını ayırt etmede %68 sensitiviteye ve %79 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur. Ancak adiponektin değeri ile fibrozis arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (63).

CRP değeri, hepatik inflamasyon açısından spesifik değildir. Ancak yüksek sensitif CRP değeri NASH hastalarında anlamlı artış göstermektedir. Diğer bir inflamatuvar belirteç olan IL-6'nın basit yağlanmadan steatohepatiti ayırt etmede AUROC değeri 0,817'dir (64). 2021 yılında Goyale ve arkadaşları, NAFLD tanılı 105 hastada; leptin, ghrelin, adiponektin, IL-6, matriks metalloproteinaz (MMP-9), keratin-18, TNF-alfa gibi yağlı karaciğer hastalığı patofizyolojisinde yer alan toplam 12 metabolik belirtecin, hastalığın klinik ağırlığı ile ilişkisini değerlendiren prospektif bir çalışma yürütmüştür. Belirteçlerin serum değerlerinin, FIB-4 skoru ve Elastografi ile korelasyonu incelenmiştir. Verilerin çoklu varyans analizinde, FibroScan $\geq 7,2$ kPa değerinin artmış IL-6 ($p=0,032$) ve düşük MMP-9 ($p=0,003$) konsantrasyonları ile korelasyonu olduğu görülmüştür (65). Yağlı karaciğerin ilerleyen basamağı fibrozisi saptamak için ise potansiyeli olan belirteçler, Tip 4 Kollajenin 7S alanı ve hyalüronik asittir (66).

Değişen yaşam koşulları ile birlikte sıklığı artan yağlı karaciğer hastalığının teşhisi ve fibrozis gelişme riski ile derecesinin tespiti için yeni biyobelirteçlerin bulunması hastalığın monitörizasyonunun yapılabilmesi ve prognozunun değerlendirilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.12.3 Hepatostatozu ve fibrozisi belirlemede non-invazif skorlamalar

Karaciğer yağlanması ve fibrozis için biyopsi altın standart olsa da klinik uygulanabilirliği açısından dezavantajlar olması ve uzun dönem takipte kullanışlı bir yöntem olmaması, klinik pratikte kullanılabilir yeni testlerin arayışını tetiklemiştir. Bu durum; serum biyobelirteçlerinin ölçümü olan “biyolojik yaklaşım” ve direkt karaciğerdeki sertleşmenin ölçülmesini hedef alan “fiziksel yaklaşım” şeklinde iki yaklaşım oluşturmuştur. Serum biyobelirteçleri, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir olması nedeniyle avantajlı olsa bile karaciğere özgün değildir. Fibrozis varlığı ve yokluğu için yol gösterici olabilir ancak orta dereceli fibrozisi tespit etmekte zayıf kalmaktadırlar. Ayrıca belirli laboratuvar parametrelerinden temel alan bu klinik skorlamaları değerlendirirken; var olan klinik durumda test sonuçlarını yanlış pozitif ya da negatif çıkartabilecek etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; bir akut hepatit hastasında AST ve ALT değerlerini içeren FIB-4 ve APRI gibi skorlamalar doğru sonuç vermeyecektir. Elastografi gibi fiziksel metotlar olsa da serum biyobelirteçleri herkese uygulanabilir ve güvenilir sonuçlar alınabilir olması ile bir tercih sebebi olmaktadır.

2.12.3.1 Fatty Liver İndeks (FLI)

İlk olarak Bedogni ve arkadaşları (2006) tarafından belirlenen “Fatty Liver Index (FLI)” algoritması VKİ, serum HDL ve Trigliserid değerleri ile bel çevresinin formülize edilmesine dayanır. 30’dan küçük FLI değeri, yağlı karaciğeri dışlarken, 60 ve üstü FLI değerleri 0,84 doğruluk payı ile yağlı karaciğer varlığını onaylar. Pek çok çalışma ile geçerliliği gösterilen FLI skorlamasının, 2075 hasta ile yapılan bir çalışmada genel, kardiyovasküler ve malignite ilişkili mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (67). Prediyabet hastaları içeren bir çalışmada FLI skorlamasının aynı zamanda tip 2 diyabet insidansı için de bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (68). Bu nedenle, FLI skorlaması, kardiyavasküler risk ve metabolik hastalık açısından önem arz etmektedir. Ancak hepatosteatoz açısından yüksek duyarlılığı olmadığından daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (69).

2.12.3.2 FIB-4 Skoru

FIB-4 skorlamasının, farklı NAFLD popülasyonları içinde geçerliliği gösterilmiştir. Yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı ile hesaplanan FIB-4 skoru, ilk olarak HCV ve HIV ko-enfeksiyonu olan hastalarda ileri fibrozisi değerlendirmek için geliştirilmiştir. Yağlı karaciğeri olan 541 hastada yapılan bir çalışmada, AUROC 0,80 değeri ile FIB-4 skorunun geçerliliği gösterilmiştir. Bu çalışmada, sınır değeri 2,67 alındığında pozitif tahmin değeri (PPV) %80, negatif tahmin değeri (NPV) %83 olurken sınır değeri 1.30 alındığında PPV %43, NPV %90 bulunmuştur. Bu sonuçlar, FIB-4 skorunun ileri fibrozis tanısının dışlanması açısından güvenle kullanılabileceğini göstermektedir (70). Yüksek NPV değerleri, FIB-4 skorunun, ileri fibrozis açısından düşük riskli popülasyonda ilk basamak tarama testi olarak kullanılabilmesini sağlamaktadır (71).

Tanısal olarak klinik pratikte yerini almış FIB-4 skoru, aynı zamanda hastalık monitörizasyonu ve prognostik olarak da kullanılabilecek bir araçtır. 2015 yılında biyopsi ile kanıtlanmış steatohepatit tanısı olan ve dekompanse bulguları olmayan 148 hastada yapılan retrospektif kohort çalışmasında, non-invazif testlerin prognostik değerleri araştırılmıştır. Ortalama 5 yıllık takip süresinde sonlanım noktaları; ölüm, karaciğer nakli veya siroz gelişimi olarak belirlenmiş, hastaların %16,2'sinde bu sonuçlardan biri gelişmiştir. APRI ve FIB-4 skorlarının da dahil olduğu çalışmada, her ikisinin de AUC değeri 0,89 olarak hesaplanmış ve bu skorların prognostik değerleri, NAFLD fibrozis skoruna (AUC: 0,79) göre yüksek bulunmuştur (72).

2.12.3.3 APRI Skoru

Laboratuvar temelli skorlamalarda geçerliliği gösterilmiş en sık kullanılan testlerden biridir. Öncelikle HCV hastalarında fibrozis progresyonunu değerlendirmede kullanılan skorlamanın akabinde NAFLD hastalarında da geçerliliği gösterilmiştir. APRI için sınır değeri 0,5 alındığında, F0-F1 fibrozisi, F2-F3 fibrozisten ayırt etmede sensitivitesi %85, spesifitesi %71'dir (73). Formülde trombosit sayısı olması nedeniyle trombositopeni yapan nedenler yanlış pozitif

sonuçlara yol açabilir. De Matteis ve arkadaşlarının (2021) 1025 hastada APRI skoru ile kardiyovasküler risk ilişkisini inceledikleri çalışmada, yüksek APRI skorunun, metabolik risk faktörleri ile belirlenen artmış kardiyovasküler risk ile korele olduğu bulunmuştur. Çalışmaya göre metabolik sendromu olan bireylerde, APRI skorunun fibrozis için sınır değerine göre, $>0,5$ olması kadın ve erkeklerde artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir ve sonuç olarak APRI skoru ile belirlenen fibrozisin kardiyovasküler riski değerlendirmek için geçerliliğini göstermektedir (74). Daha çok tropikal bölgelerde görülse de dünyada 2,5 milyar insanı tehdit eden Dengue virüsü nedeniyle gelişen Dengue Humması'nda ağır hastalık riskini belirlemek için APRI skorunun kullanımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (75).

2.12.3.4 ELF Skoru

Fibrozis gelişiminde karaciğer matriks elemanlarından olan; doku inhibitörü metalloproteinaz 1 (TIMP-1), kolajen ve hyaluronik asit üretimi artar. Sonuç olarak hepatik parankimin ekstraselüler matriksinde, tip 4 kollajen, pro-kolajen 3(PIIINP) ve hyalüronik asit birikimi olur. Hyalüronik asit ve PIIINP, histolojik bulgularla karşılaştırılarak basit steatozdan inflamasyonu ve fibrozisi ayırt edici özellikleri çalışılmıştır. Fibrotik karaciğerde biriken bu maddelerin ölçümünün faydalı olduğu görülerek "Enhanced Liver Fibrosis (ELF)" skoru oluşturulmuştur. İlk olarak 2004 yılında Rosenberg ve arkadaşlarının yaptığı 1000 hastayı kapsayan kohort çalışmasında; fibrozisi dışlamak için %90 sensitivite ve %92 negatif tahmin değeri gösterilmiş ve karaciğer fibrozisini ve progresyonunu monitörize etmek için klinikte bir yer edinmiştir (76). 2008 yılında ise Guha ve arkadaşlarının çalışmasında, yağlı karaciğer hastalığı için tanısal geçerliliği gösterilmiştir (77). Yapılan çalışmalara göre sınır değeri 7,7'den küçük sonuçlar fibrozisi dışlarken; 7,7-9,8 arası orta dereceli fibrozisi, 9,8-11,3 arası sonuçlar ağır fibrozisi ve 11,3 ve daha büyük sonuçlar ise sirozu göstermektedir (78). NICE kılavuzunda, ELF skorunun, yağlı karaciğer hastalarında ileri fibrozisin taramasında kullanılması önerilmektedir. 10,51 sınır değerine göre, bu değerden fazla alan hastaların ileri inceleme, yakın takip ve medikal tedavi açısından değerlendirilmek üzere bir uzmana yönlendirilmesi, ELF skoru bu değer altında olan hastaların ise 3 yılda bir tekrar değerlendirilmesi belirtilmiştir.

2.12.4 Histopatolojik bulgular

Basit steatoz, klinik olarak benign bir durum olsa da hastalığın ilerleyen dönemde morbidite ve mortalite için risk oluşturan steatohepatite ve fibrozise evrilmesinin tespiti klinikte uygulanması planlanan bir testin en büyük amacıdır. Bu aşamada karaciğerde inflamasyonu ve fibrozisi değerlendirmek için en özgün ve altın standart test biyopsidir. NAFLD hastalarında biyopsi, tanıyı onaylama veya dışlama, karaciğer hastalığına neden olan diğer sebeplerin tanısı ile prognoz açısından hasarlı karaciğer dokusunun miktarını belirlemek için yapılır. Hasarlı karaciğerde geri döndürülebilir olan nekroinflamatuvar aktivitenin ya da daha az geri döndürülebilir olan kolajen birikiminin tespitini sağlar. AASLD kılavuzu, klinik olarak belirsiz olan tedavi alıp almayacağı konusunda karar verilemeyen hastalar gibi biyopsiden yarar sağlaması beklenen hastalara uygulanabileceğini belirtirken EASL kılavuzu buna ek olarak bariyatrik cerrahi geçirecek tüm hastalarda biyopsi endikasyonunu belirtmektedir (79).

Karaciğer yağlanması morfolojik görünümüne göre makroveziküler ve mikroveziküler yağlanma olarak ayrılır. Etiyolojiye göre morfolojik görünüm farklı olabilir. NAFLD'ın netleşebilmesi için %5 ve üzerinde makroveziküler yağlanmanın görülmesi gerekir. NASH hastalarında, histopatolojik olarak steatoz, lobular ve portal inflamasyon, hepatosit balonlaşması görülür. Köprüleşme nekrozu ve yapısal remodeling geliştiğinde siroz görülmüş olur. Sınıflandırma ve evreleme için, NASH Clinical Research Network (NASH CRN) skorum sistemi, oldukça popüler bir yaklaşımdır. Genellikle klinik çalışmalarda da kullanılmakta olan bu sistem, NAFLD aktivite skoru olarak bilinir (Tablo 3).

Tablo 3: NAFLD Aktivite Skoru

Histolojik Görünüm	Tanımlama	Skor
Steatoz (%)	< 5	0
	5-33	1
	33-66	2
	≥ 66	3
Lobular İnflamasyon	yok	0
	< 2 odak/20X, her birinde	1
	2-4 odak/20X, her birinde	2
	< 4 odak/20X, her birinde	3
Hepatosit Balonlaşması	yok	0
	az	1
	çok	2

Ishak skorumla sistemine göre, histopatolojik bulgular, 0'dan 6'ya kadar numaralandırma ile fibrozis yokluğu, hafif, orta, ileri derece fibrozis ve siroz şeklinde sınıflandırılır.

Biyopsinin klinik kullanımda belirgin dezavantajları mevcuttur. İnvazif bir test olması nedeniyle tarama ve takip için kullanılması önerilmez. Biyopsi ile elde edilen dokunun karaciğerin total hacminin 50.000'de 1'ini oluşturması, yağlı karaciğer hastalığının heterojenite gösterebilmesinden dolayı tüm karaciğer dokusundaki yağlanmayı belirlemede yetersiz kalmaktadır. Biyopsi ile elde edilen bulgular hastalığın karakteri ve seyri konusunda bilgi veriyor olsa da uygulamada ve değerlendirmedeki zorluklar, hastaların biyopsi yaptırma konusundaki isteksizlikleri fibrozis değerlendirilmesi için alternatif yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır.

Tablo 4: Steatoz ve Fibrozisi belirlemek için kullanılan yöntemler

TEST/SKOR	İÇERİK/ DEĞERLENDİRME	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	AUROC
STEATOZ DEĞERLENDİRME				
Fatty Liver İndeks (FLI)	VKİ, Bel Çevresi, Trigliserid, GGT	%61	%86	0,85
NAFLD Liver Fat Score	Metabolik Sendrom, DM, AST, ALT	%86	%71	0,86
Ultrason	>%20-30 yağlanma için. Yağlanma miktarını belirlemede güvenilir değil.	%84,8	%93,6	0,93
Tomografik Atenuasyon Değeri >%33 yağlanma için	Karaciğer Atenuasyon			0,88
	Karaciğer-Dalak Atenuasyon Farkı	%73,7	%97,9	0,926
	Karaciğer / Dalak Atenuasyon Oranı			0,925
MR – PDFF	Steatoz			0,99
FİBROZİS DEĞERLENDİRME				
APRI	AST, PLT	%66	%91	0,87
FIB-4	Yaş, AST, ALT, PLT	%33	%98	0,80
NAFLD Fibrosis Skoru	Yaş, Kan glukozu, VKİ, PLT, Albumin, AST/ALT	%43	%96	0,84
Enhanced Liver Fibrosis Testi(ELF)	Hyalüronik Asit, TIMP-1, PIINP	%80	%90	0,90
MR Elastografi (>F3-F4 fibrozis)	Fibrozis			0,90

2.13 Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Seyir

NAFLD tanısı için görüntüleme yöntemleri ile hepatosteatoz saptanmış kişilerde, karaciğer yağlanması sebep olabilecek sekonder nedenlerin olmaması ve önemli ölçüde alkol tüketiminin bulunmaması şartı vardır. Tanı almış kişilerin ortalama %2-5'inde anlamlı karaciğer hastalığı mevcut olup bu hastaların %1-2'sinde hastalık siroza ilerleyebilir (80). Basit steatoz mortaliteyi etkilemezken yağlı karaciğer hastalarında en önemli prognostik faktör fibrozis gelişmesidir. Serum biyobelirteçleri ile belirlenmiş ileri fibrozisin karaciğer ilişkili komplikasyonları ve mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir. NAFLD hastalarının 4-5 yıllık takip sürecinde 3'te 1'inde progresyon gelişir. En son bulgulara göre NAFLD tanılı hastaların %10'unda ileri fibrozis tespit edilmektedir (81). Ayrıca ultrasonografi ile tespit edilen ciddi steatozun ve artmış ALT değerlerinin karaciğer ilişkili ölümlerde artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Karaciğer fibrozis evresi, NAFLD klinik seyri ve karaciğerle ilgili mortalite açısından önemli bir bulgudur. Bir başka çalışmada, yüksek AST, açlık glukozu değerlerinin ve PNPLA3 genotipinin NAFLD'dan NASH gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (82). Diğer kronik hastalıklar ve ileri karaciğer hastalığı etiyolojileri ile değerlendirildiğinde NAFLD'a sekonder gelişen hepatoselüler karsinom vakaları gittikçe artmaya başlamıştır. Bu durum, sirotik NASH hastalarını takip etme stratejisinin tekrar gözden geçirilmesini ve yüksek riskli hasta gruplarının tanımlanmasını gerektirmektedir (83).

Sanyal ve arkadaşlarının steatohepatiti olan hastalarda hastalığın doğal bir seyri olan fibrozise ve siroza ilerleyiş sürecini öngörmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 96 hafta kadar kısa bir izlem süresinde steatohepatiti olup F3 fibrozis saptanan hastaların %23'ünde hastalığın siroza ilerlediğini belirtmişlerdir. Bu hasta grubu üzerinden sirozu ya da gelecekte gelişebilecek bir dekompanseasyonu öngörebilir miyiz sorusuna cevap arandığında; yaş, cinsiyet ve VKİ değişkenleri, progresyonu öngöremezken, diyabet varlığı ile karaciğer dekompanseasyonunun bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Çalışma, steatohepatiti olan 5 hastadan 1'inde hastalığın siroza ilerleyebileceğini göstermiştir (84).

Dört Avrupa kohortunun 18 milyon hastasının tarandığı ve NAFLD /NASH tanılı 136.000 hasta ile sağlıklı popülasyon içinden siroz ve HSK'ya progrese olan hastaların medikal kayıt sistemlerinden tespit edildiği 2019'da yayınlanan bir gerçek yaşam çalışmasında, yaş, sigara içme durumu ve VKİ uyarlamaları sonrası yapılan analizde NAFLD /NASH hastalarında siroza ve HSK'ya ilerleyiş önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu hastaların izleminde FIB-4 skoru yüksek olanların yüksek risk grubunda olduğu belirlenirken, diyabet de bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (85).

NAFLD hastalarının 5-8 yıllık genel ölüm oranı, yağlı karaciğeri olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. NAFLD hastalarında mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler olaylar olup bunu malignite ve karaciğer hastalıkları takip etmektedir (86).

Dekompanse siroz ve HSK tanısı ile tespit edilen yağlı karaciğer hastalarının sayısı hızla artarken NASH, karaciğer naklinin en sık sebeplerinden biri haline gelmektedir. Yağlı karaciğer hastalığı, tespit edilen hastaların çoğunluğunda benign bir durum olarak görülse de buradaki klinik zorluk, daha önce de belirtildiği gibi yüksek riskli hastaları tanımlayarak ileri karaciğer hastalığı gelişmeden önlem alınmasıdır.

2.14 Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi

Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş ve klinik skorlamalar ile steatoz derecesi belirlenen NAFLD hastalarında ve biyopsi ile histolojik tanı almış NASH hastalarında henüz onaylanmış bir tedavi yoktur. Genetik özelliklerin ve maruz kalınan çevresel faktörlerin fenotipik çeşitliliğe sebep olması nedeniyle hastalığın farklı alt gruplarında farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Çocuk ve yetişkinlerde öncelikli yaklaşım, yaşam tarzı değişiklikleridir. Bunun içeriğinde genel olarak sağlıklı diyet, düzenli egzersiz önerilir. Sağlıklı diyet olarak Akdeniz diyeti, bir risk faktörü olan batı tipi beslenmeye üstün tutulmuştur ve faydalı görülmüştür. Ayrıca günlük fiziksel aktivitenin de artırılması gerekir. Kilo kaybı; karaciğer enzimlerini, histolojiyi, insülin

direncini ve hayat kalitesini anlamlı derecede düzeltir. Kilo kaybı yavaş yavaş olmalıdır çünkü hızlı kilo kaybı karaciğer hastalığını daha da kötüleştirebilir (87).

Yağlı karaciğer hastalığına yönelik uygun ve özgün tedavilerin bulunmasına yönelik referans çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

PIVENS Çalışması – Pioglitazon ve Vitamin E

Pioglitazonun hem diyabet tanılı hem de diyabetik olmayan hasta gruplarında faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda özellikle tip 2 diyabet tanılı hastalarda pioglitazon kullanımının fibrozisde gerileme sağladığı gösterilmiştir. Vitamin E takviyeleri anti-oksidan etkileri ve yağ metabolizmasına etkileri ile hepatosteatoz ve steatohepatit takibinde kullanılması önerilen bir diğer ajandır.

2010 yılında New England Journal of Medicine (NEJM)'da yayınlanan, pioglitazon ve vitamin E'nin NASH tedavisinde etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren PIVENS çalışmasında, sayıca eşit üç grup diyabeti olmayan NASH tanılı hastalar, ayrı ayrı, 30 mg /gün pioglitazon, 800 IU/gün vitamin E ve plasebo ile takip edilmiştir. Vitamin E alan grupta iyileşme oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında serum aminotransferazları, vitamin E ve pioglitazon alan grupta azalma göstermiştir. Her iki ilacın da hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyon açısından fayda gösterdiği ancak diğer çalışmalardan farklı olarak fibrozis skorlarında anlamlı düzelme yapmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak vitamin E'nin plaseboya göre NASH tedavisinde faydalı olduğu görülürken, pioglitazonun primer sonuç olarak histolojik iyileşme açısından anlamlı yararları gözlenmemiş ancak insülin direnci, serum aminotransferaz değerleri gibi laboratuvar parametreleri üzerinde olumlu etkileri görülmüştür (88).

GOLDEN Çalışması- PPAR reseptörlerinin tedavide kullanımı, Elafibranor

Elafibranor, PPAR-alfa ve sigma reseptörlerine etki eden bir dual agonisttir. PPAR-alfa daha çok karaciğerde eksprese olmaktadır ve yağ asidi transportu ile beta

oksidasyonu düzenleyerek karaciğere lipid akışını kontrol etmekte, aynı zamanda anti-inflamatuar aktivite gösterirken HDL'yi yükseltip trigliseridi azaltarak etki etmektedir. PPAR-sigma, yine anti-inflamatuar etkilerinin yanı sıra hepatik glukoz salınımını azaltmakta, insülin duyarlılığını arttırmakta ve HDL'yi yükseltmektedir. Bu reseptörler üzerinden etkisini gösteren elafibranorun, çok merkezli, randomize kontrollü faz 2 çalışmasında gösterilmiştir ki; 120 mg elafibranor verilen grupta plasebo ile biyopsi sonuçları değerlendirilerek karşılaştırılmasında steatohepatit oluşmasındaki pek çok patofizyolojik yolağa etki ederek steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi azalttığı ve kardiyometabolik risk profilini iyileştirdiği gösterilmiştir (89).

FLINT Çalışması- Safra asidi ligandı, obetikolik asit

Son 10 yılda, metabolizmanın ve insülin duyarlılığının potent düzenleyicilerinden biri olan lipofilik safra asitleri, tedavi seçeneği olarak ön plana çıkmışlardır. Bunlardan biri olan, kenodeoksikolik asitin sentetik bir varyantı olarak üretilen obetikolik asit; kolesterol metabolitleri ve safra asitleri tarafından uyarılabilen, glukoz ve kolesterol metabolizmasında önemli etkileri olan, nükleer reseptör ailesinden farnesoid X reseptörünün potent bir aktivatörüdür. Preklinik çalışmalarda obetikolik asitin hepatik steatoza, fibroze ve portal hipertansiyona faydalı olduğu görülmüştür (90).

2015 yılında, Lancet'te yayınlanan, çok-merkezli, randomize, plasebo-kontrollü FLINT çalışmasında, siroza progrese olmayan, NASH tanılı hastalara, 72 hafta süresince, günde 25 mg dozda obetikolik asit verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, obetikolik asit kullanan grupta, karaciğerin histolojik olarak tekrar değerlendirilmesi ile NAFLD aktivite skorunun tüm bileşenlerinde (steatoz, hepatosit balonlaşması, inflamasyon) azalma görülmüş ve hastaların %45'inde histolojik iyileşme tespit edilmiştir. Fibrozisin iyileşmesi daha az olmasına rağmen hastalarda siroza ilerlemeyi engelleme açısından fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Tedavi süresince yan etki olarak en belirgin bulgu veren kaşıntı şikâyeti olmuştur. Ancak farnesoid X reseptörü aktivasyonu, aynı zamanda kolesterolden safra asiti oluşumunu bloke eden yolağı etkilediğinden hastalarda LDL düzeyinde artış ve HDL düzeyde azalma görülmüş, bu yan etki tedavi sonlanımı sonrasında kaybolmuştur (91).

LEAN Çalışması- NASH'te liraglutid kullanımı

Diyabet tedavisinde glisemik kontrol üzerindeki etkileri ve metabolik sendrom bileşenlerini dramatik bir şekilde değiştirmesi ile ön plana çıkan uzun etkili glukagon-benzeri-peptid 1 (GLP-1) agonisti, Liraglutid, NASH tedavisi için de bir alternatif olarak görülmüştür. Liraglutid, glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu tetikler, glukagon sekresyonunu azaltır, aynı zamanda iştahı azaltırken gastrik boşalımı geciktirirerek güçlü bir kan şekeri düşürücü etki gösterir ve tip 2 diyabet için onaylı bir tedavi seçeneğidir. NASH hayvan modellerinde GLP-1 analoglarının karaciğer enzimlerinde ve oksidatif strese düşüş ile karaciğer histolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda, hepatositler üzerine direkt etkisi ve de novo lipogenezi azalttığı raporlanmıştır (92).

Liraglutidin histolojik olarak tanı almış, aşırı kilolu NASH hastalarında etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren çok-merkezli, randomize, faz 2 çalışmasında (LEAN), plasebo grubunun %9'unda NASH rezolüsyonu görülürken liraglutid kullananlarda bu oran %39 olarak tespit edilmiştir. Histolojik NASH rezolüsyonu, vitamin E ile %36, pioglitazon ile %47, obetolik asit ile %22 belirlenen diğer çalışmalar ile kıyaslanabilir niteliktedir (93).

NASH tanılı bariyatrik cerrahi geçirmiş hastaların uzun dönem takiplerinde fibrozis derecesinde regresyon tespit edilmiş olup, seçilmiş hastalarda (VKİ yüksek gibi) iyi bir seçenek olabilir.

Diğer Tedavi Yaklaşımları

Çalışması devam eden diğer tedavi yaklaşımları; pentoksifilin, cenicriviroc, antifibrotik ajanlar, simtuzumab, lipidomik, proteinomikler, moleküler yaklaşımlar (34).

2.15 Hepatosteatoz ve Covid-19

Ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ileri yaş, erkek cinsiyet ile obezite ve metabolik sendrom varlığı, diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditeler önceki çalışmalarda risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Komorbidite olarak karaciğer hastalığının bir risk faktörü olabilmesinin yanı sıra SARS-CoV-2 enfeksiyonu süresince artmış karaciğer enzimleri ve bozulmuş karaciğer fonksiyonları ile prezente olabilen karaciğer hasarı da bu bağlamda değerlendirilmiştir. Karaciğer tutulumu, Covid-19 hastalığında akciğer tutulumu sonrasında en sık görülen organ tutulumlarından biridir. Altta yatan bir karaciğer patolojisinin bu durumu tetikleyebileceği gibi, enfeksiyon için kullanılan anti-viraller ve diğer medikal tedaviler ya da vücutta gelişen hiperinflamasyon ile salgılanan sitokinlerin yarattığı hasar ile karaciğer hasarı açıklanabilir. Hücrelere giriş için SARS-CoV-2 virüsünün kullandığı ACE-2 reseptörleri karaciğerde de bulunmakta ve karaciğer hastalığı varlığında arttığı bilinmektedir (94). Bu mekanizma dışında hepatosteatoz ve steatohepatit durumunda artan pro-inflamatuvar sitokinler de bu hasta grubunda SARS-CoV-2 pozitifliğinin daha sık görülmesine ve enfeksiyonun ağır seyretmesine sinerjistik bir etki yaparak rol oynamasında etkili olabilir. Bozulmuş yağ asidi metabolizması ve artmış makrofaj aktivasyonu ile birlikte ilerleyen inflamasyon durumu, immün yanıtı bozarak Covid-19 hastalarında görülen sitokin fırtınasına zemin hazırlamaktadır (95).

Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında, 60 yaşından küçük, Covid-19 nedeni ile hospitalize hastalarda MAFLD olan ve olmayan gruplarda ağır Covid-19 enfeksiyonu sıklığı karşılaştırılmıştır. Hepatosteatoz tanısı, tomografik verilerden elde edilmiştir. MAFLD olmayan gruba göre, MAFLD hastalarında CRP, LDH, AST, ALT, GGT, açlık kan şekeri ve trigliserid değerleri daha yüksek bulunmuştur. MAFLD varlığı, uzamış hastane yatışı ile koreledir. Çalışmaya önceden var olan pulmoner ve kardiyovasküler hastalık ile diyabeti olan hastaların dahil edilmemesi, daha önce klinik kötüleşme ile ilişkili bulunan bu faktörlerin sonucu etkilemesini engellemiştir. MAFLD hastalarında ağır hastalık riski 4 kat yüksek bulunmuştur (96).

Pandemide obezite ile ağır Covid-19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olması; metabolik disfonksiyona eşlik eden yağlı karaciğerin de benzer bir etkiye sahip olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Medeiros ve arkadaşları, Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak hepatosteatoz sıklığını değerlendirmişlerdir. Hepatosteatoz tanısı tomografik atenüasyon verilerinden elde edilmiştir. Buna göre; Covid-19 olan grupta hepatosteatoz sıklığı anlamlı yüksek çıkmıştır (sırasıyla 31.9% ve 7.1%, $p < 0.001$) (5).

Hepatosteatozun Covid-19 hastalığı geçirme ve bu hastalarda hospitalizasyon riskini arttırdığı gösteren bir başka çalışma ise Fernandez ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, medikal veri sisteminden taranan MR çekilmiş 41791 kişilik bir hasta grubunun içinden SARS-CoV-2 PCR testi olan 4458 kişilik grup incelenmiştir. MR görüntülerinden karaciğer yağlanması, fibrozis ve karaciğerde demir birikimi değerlendirilmiştir. SARS-CoV-2 PCR pozitif olan 1043 hasta analiz edildiğinde yağlı karaciğeri olan grupta test pozitifliğinin daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (OR:1.35, $p=0.007$). Aynı zamanda VKİ değeri bakılan hasta grubunda, obezite ve yağlı karaciğeri olan grupta hospitalize takip oranı daha yüksek bulunmuştur (OR:5.14, $p=0.0006$) (97).

Karaciğer ve Covid-19 hastalığı ilişkisi sadece hepatosteatoz üzerinden değil; hepatosteatozun progresyonu ile gelişen fibrozis de bir risk faktörü olarak araştırılmıştır. Karaciğer fibrozisi ile Covid-19 prognozu arasındaki ilişkiyi değerlendiren Calapod ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında tip 2 diyabet ve Covid-19 tanılı 138 hastada, FIB-4 skoru hesaplanmış ve hastalar görüntülemeye var olan steatoza ya da yakın zamanlı MAFLD tanısına göre analiz edilmiştir. Çalışmada hastaların %91,3'ünde MAFLD varlığı gösterilirken %21,5'inde fibrozis riski yüksek bulunmuştur. Fibrozis riski yüksek grupta ise hastalık şiddeti, yoğun bakımda takip ve mortalite oranı daha yüksek, hastane yatış süresi daha uzundur. Çalışmaya göre; obezite (OR: 3,24; %95 CI, $p=0,003$), ferritin yüksekliği (OR: 1,9; %95 CI, $p=0,031$) ve $FIB4 \geq 3,25$ (OR: 4,89; %95 CI, $p=0,02$), ağır Covid-19 hastalığı riskini gösteren bağımsız prediktörlerdir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif ve tek merkezli olarak planlanan çalışmamızda Acıbadem Altunizade Hastanesi'nde Covid-19 hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar incelenmiştir. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu'nun 11 Mart 2020 tarihli, 2022-05/23 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır (Bkz. Ek 1).

Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Mart 2020 – Mart 2022 tarihleri arasında U07.3 ICD10 koduyla merkezimizde yatırılarak takip edilen 18 yaş üzeri, SARS-CoV2 PCR testi pozitif olan, SARS-CoV-2 testi negatif olan ancak klinik ve radyolojik bulgular ile COVID-19 tanısı olan ve Toraks BT görüntülemesi mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri; <18 yaş, dış merkezlerden transfer olan hastalar, yoğun alkol alımı, bilinen kronik karaciğer hastalığı, viral hepatitler, asit, karaciğer ve dalakta atenuasyon ölçümüne engel teşkil eden lezyon, hepatektomi ve splenektomi öyküsüdür (Şekil 6).

Retrospektif olarak demografik veriler (yaş, cinsiyet, sigara ve alkol öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ), komorbid hastalıklar, hastane başvurusu esnasındaki biyokimyasal veriler, klinik takip bulguları ve radyolojik bulgular kaydedilmiştir. Hepatosteatoz radyolojik olarak, fibrozis ise noninvazif fibrozis belirteçleri olan FIB-4 ve APRI skoru ile değerlendirilmiştir.

Komorbid Hastalıklar

Kronik hastalık öyküsünün COVID-19 prognozunda önemi nedeniyle eşlik eden komorbid durumlar kaydedilmiştir. Pulmoner hastalıklar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet öyküsü, malignite öyküsü ve romatolojik hastalıklar kronik hastalık olarak tanımlanmıştır.

Astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) tanılarının yanı sıra BT'sinde kronik akciğer hastalığı ile uyumlu bulgular pulmoner hastalık olarak kabul edilmiştir. KOAH tanısında akciğer radyografisi tanı koydurucu olmamakla birlikte tanıyı destekleyici bir yöntemdir. Toraks BT'nin amfizem tanısı için sensitivitesi %96'ya ulaşmaktadır (99). Hava yollarının duvar kalınlığı ile hava yolu daralması arasında korelasyon vardır. Tomografik veriler kronik akciğer hastalıklarını belirlemede kullanılabileceği gibi KOAH'ta alt tipleri belirlemede ve ayrıca hastalığın klinik yönetiminde de kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (100). Bu çalışmalar da göz önünde bulundurularak akciğer görüntülemesinde peribronşial kalınlaşma, kronik bronşit ve amfizem bulguları olan hastalar kronik akciğer hastalığı zemini var olduğu öngörülerek komorbidite olarak pulmoner hastalık grubuna dahil edilmişlerdir.

Biyokimyasal analizler

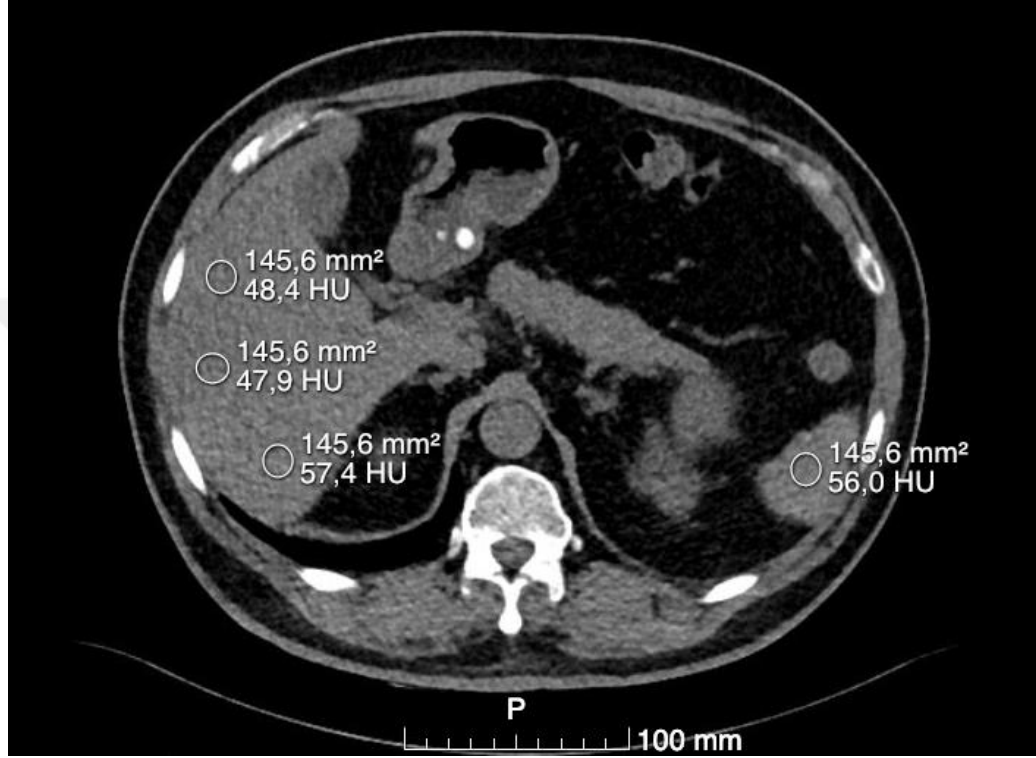
Hastaneye başvuru sırasında nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin değeri, CRP, ferritin, D-dimer, AST, ALT, CD4, CD8 lenfosit sayısı ile IL-6 değeri kullanılmıştır. Biyokimyasal testler, TSE EN ISO 15189 standardına göre akredite Acıbadem Altunizade Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi

Tomografik görüntüleri merkezimizde bulunan CT-Siemens Somatom Force cihazından elde edilmiştir. BT görüntüleri, kontrastsız, inspiratuar fazda, supin pozisyonda çekilmiştir. BT tarama parametreleri, otomatik tüp modülasyonu ile 100 KVp tüp voltajında elde edilmiştir. Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için kullanılan atenüasyon ölçümü için 3 mm kesitli görüntülerde, karaciğer sağ lobunda 8 adet, dalakta 3 adet ilgili bölge (region of interest-ROI) belirlenmiştir. ROI'ler, vasküler yapılara, kalsifikasyonlara ve karaciğer lezyonlarına denk gelmeyen homojen alanlardan seçilmiştir. Hounsfield birimi (HU) ile belirlenen atenüasyon değeri

karaciğer ve dalak için belirtilen şekilde hesaplanarak aralarındaki fark, CT_{L-S} şeklinde ifade edilmiştir (Şekil 6).

CT_{L-S} : Karaciğer Atenüasyon – Dalak Atenüasyon farkı olarak hesaplanır.



Şekil 5: Tomografide atenüasyonun Hounsfield Birimi ile gösterilmesi

Çalışmada kullanılan atenüasyon ölçümü, Byun ve arkadaşlarının (2018), 4413 biyopsili karaciğer donor adayının atenüasyon verilerini kullanarak BT hepatosteatoz ölçüm indeksleri olan sadece karaciğer atenüasyonu ölçümünü, karaciğer-dalak atenüasyon farkını ve karaciğer dalak atenüasyon oranının tanısal değerini karşılaştırdığı çalışması temel alınarak seçilmiştir. Bu çalışmaya göre, karaciğer ve dalak atenüasyonlarını birlikte kullanan BT indekslerinin, hepatosteatoz teşhisinde sadece karaciğer atenüasyonu ölçümü ile yapılandan daha etkili olduğu olduğu görülmüştür. Karaciğer-dalak atenüasyon farkı; daha yüksek geçerlilik oranı ve pozitif tahmin değeri ile tanısal açıdan daha anlamlı bulunmuştur. Ayrıca hepatosteatoz varlığını belirlemek için bu çalışmada belirlenen ve %33 ve daha fazla yağlanma

açısından geçerliliği %97, spesifitesi %97,6 olarak belirtilen sınır değeri olan -3,9 değeri baz alınmıştır. (56).

Karaciğer Fibrozisinin Non-invazif Belirteçler ile Değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisi FIB-4 ve APRI skoru ile değerlendirilmiştir. APRI Skoru, $AST / \text{Normalin üst sınırı } 40 \text{ IU/L} / \text{trombosit sayısı } (\text{trombosit} \times 10^9 / \text{L}) \times 100$ formülü ile hesaplanmıştır (101). FIB-4 skoru, $\text{yaş (yıl)} \times AST [\text{IU/L}] / (\text{trombosit } [10^9 / \text{L}] \times (ALT [\text{IU/L}])^{1/2})$ Sterling'in formülü ile hesaplanmıştır (102).

FIB-4 skoruna göre <1,3 ileri fibrozis bulunmaması, 1,3-2,67 aralığı fibrozis varlığı ve >2,67 skoru ileri fibrozis varlığı olarak tanımlanmıştır, APRI skoruna göre >1 ileri fibrozis olarak tanımlanmıştır (70,103)

Hastalık Seyri, Tedavi

Hastalık seyri ve prognozunu belirleyen en önemli bulgu oksijen ihtiyacı ve ventilasyon desteğidir. Oksijen ve ventilasyon tedavileri; nazal kanül ya da maske ile oksijen desteği, high-flow oksijen, non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) ve mekanik ventilasyon desteği olarak belirlenmiştir. Ayrıca düşük oksijen desteği ihtiyacı olanlar (nazal-maske desteği) ve ileri solunum desteği ihtiyacı olanlar (high-flow, NIMV ve invazif mekanik ventilasyon) olarak kategorize edilmiştir. Ağır hastalık seyri oksijen desteği ihtiyacının varlığı ve artışı olarak tanımlanmıştır.

İmmünmodülatör tedavilerde; 40-80 mg metilprednizolon uygulaması düşük doz steroid, 250 mg metilprednizolon uygulaması yüksek doz steroid kullanımı, IL-6 reseptör monoklonal antikorunu olan tosilizumab ile IL-1 reseptör antagonisti anakinra biyolojik tedavi olarak ve alternatif tedavi şeklinde uygulanan rekombinant insan DNazı dornaz-alfa kullanımı belirtilmiştir. Ek olarak, merkezimizde nadir de olsa uygulanan plazmaferez, konvelesan plazma, remdesivir ve IVIG tedavisine veri içeriğinde yer verilmiştir.

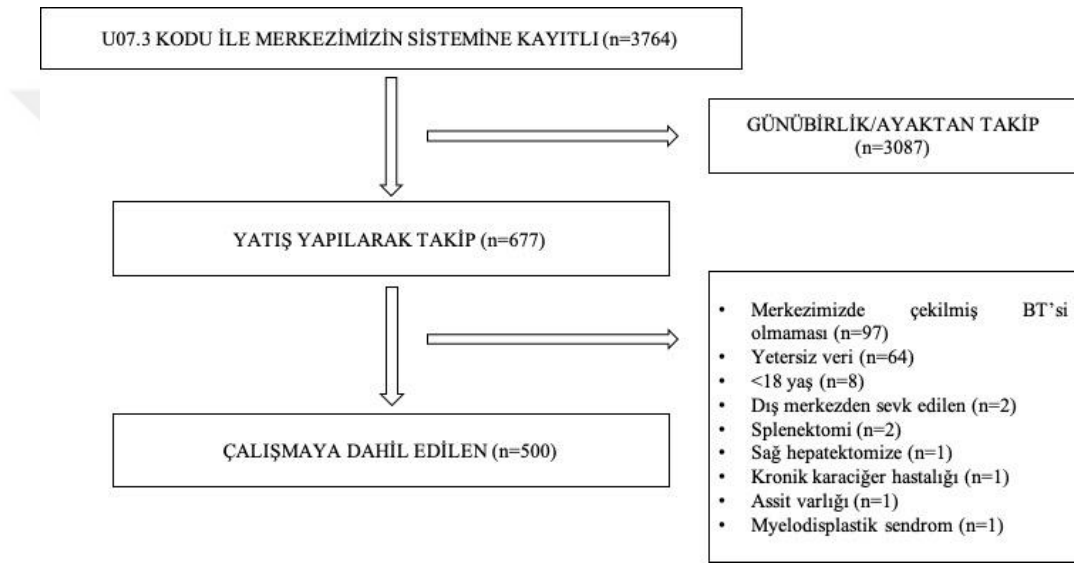
Ağır hastalık, oksijen ve ventilasyon tedavisi ile yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı olarak tanımlanmıştır. Yoğun bakımda takip edilen hastalar ile serviste takip edilen hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım takibi ihtiyacı ile ilişkili biyokimyasal parametreler de ağır hastalık tanımına dahil edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımına göre ortalama $\pm$ standart sapma (SS), ortanca (aralık) olarak analiz edildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafik incelemeleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher-Freeman-Halton Exact test kullanıldı. Parametreler için sınır değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV) ve ROC analizi kullanıldı. Risk faktörlerinin yoğun bakım ihtiyacı üzerine etkisinin belirlenmesinde Odds oranı ve Hazard oranı kullanıldı. YBÜ ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesinde tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) COX Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$, yüksek düzeyde anlamlılık $p<0,01$ olarak kabul edildi (104).

4. BULGULAR

Covid-19 tanısı ile kayıtlı 3764 hastadan 677 hasta yatırılarak takip edilmiştir. Hastane yatışı yapılan hastalardan 8'i <18 yaş altı, 97 hastada merkezimizde çekilen BT olmaması, 1 hasta sağ hepatektomi, 2 hasta splenektomi, 1 hasta kronik karaciğer hastalığı, 1 hastada assit bulunması, 1 hasta myelodisplastik sendrom öyküsü, 2 hasta dış merkezden sevk edilmesi, 64 hastanın sistem verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır ve toplam 500 hasta analize dahil edilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen hastalar

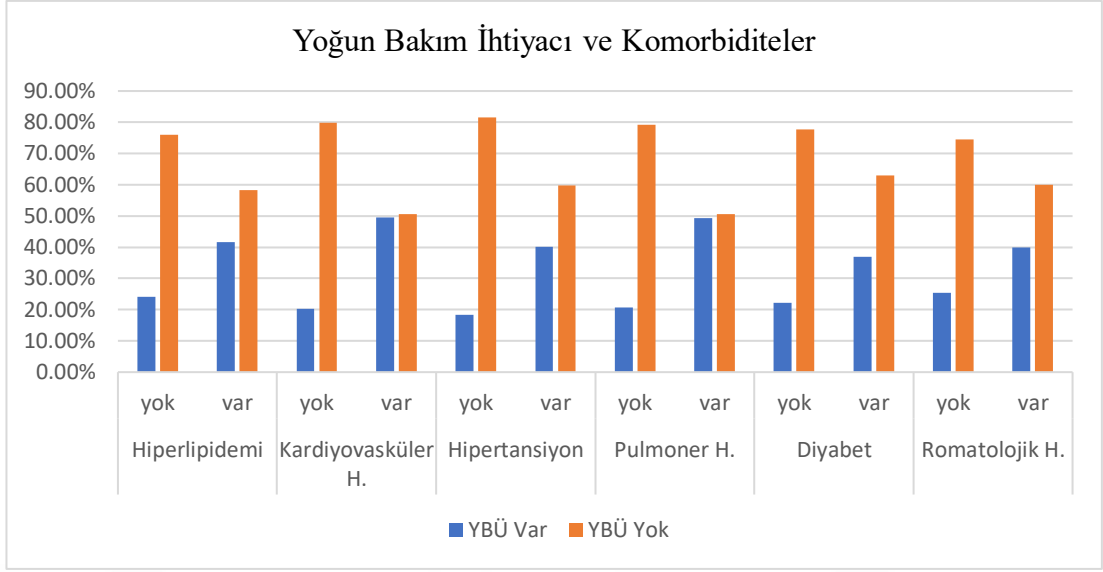
4.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Analize dahil edilen olguların yaş ortalaması $53,04 \pm 17,05$ ve %64'ü erkektir, VKİ ortanca değeri 26,7'dir. Hipertansiyon olguların yaklaşık üçte birinde görülen en sık komorbiditedir. Diyabet (%23,8), kardiyovasküler hastalık (%19), pulmoner hastalık (%17), malignite (%10,8) diğer en sık görülen komorbiditelerdir (Tablo 5). Hospitalize edilerek Covid-19 tanısıyla takip edilen olguların %92'sinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitifdir. 40 hastada SARS-CoV-2 PCR testi negatif olup radyolojik ve klinik bulgular ile Covid-19 tanısı konulmuştur. Hastanede yatış süresi ortanca 8 (aralık 1-87) gündür. Olguların 129'unun (%25,8) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur.

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 14 (aralık 2-78) gündür. Takip edilen 53 hastada mortalite gelişmiştir.

Tablo 5: Demografik ve klinik özellikler

		n (%)
Cinsiyet	Erkek/Kadın	320 (64,0)/180 (%36)
Yaş	<i>Ort±SS</i>	53,04±17,05
VKİ	<i>Ortanca (aralık)</i>	26,7 (15,5-51,9)
Sigara kullanımı	Yok	305 (61)
	Var	61 (12,2)
	Exsmoker	75 (15)
	Belirtilmedi	59 (11,8)
SARS-CoV-2 PCR	Negatif	40 (8,0)
	Pozitif	460 (92,0)
Hipertansiyon		169 (33,8)
Dişabet öyküsü		119 (23,8)
Kardiyovasküler Hastalık		95 (19,0)
Pulmoner Hastalık		87 (17,4)
Malignite		52 (10,4)
Hiperlipidemi		48 (9,6)
Romatolojik Hastalık		15 (3,0)
Takip süresi (gün)	<i>Ortanca (aralık)</i>	8 (1-87)
YBÜ ihtiyacı	Yok	74,2 (371)
	Var	25,8 (129)
YBÜ (gün)	<i>Ortanca (aralık)</i>	14 (2-78)



Şekil 7: Komorbiditeler ve YBÜ takibi

Olguların %52,8’inde klinik takibi sırasında oksijen desteği ihtiyacı olmuştur. Oksijen desteği ihtiyacı olan 264 olgunun %43,9’unda sadece nazal oksijen ya da maske ile oksijen desteği yeterli olmuştur. Oksijen ihtiyacı olup klinik seyir sırasında high-flow, non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) ya da invazif mekanik ventilasyon olarak ileri solunum desteği gereken olguların sayısı 148 (%56,04)’dir. Yatırılarak takip edilen tüm hastaların yaklaşık 3’te 1’i ileri solunum desteği almıştır. 134 olguda (%26,8) klinik takibinin bir aşamasında NIMV desteği ihtiyacı gelişmiş, 56 olguda (%11,2) ise high-flow desteği verilmiştir. Olguların %18,6’sı (n=93) orotrakeal entübe (OTE) takip edilmiştir, %3’ünde (n=15), uzun süreli invazif mekanik ventilasyon desteğinde takip edilmesinden dolayı trakeostomi açılmıştır.

Olguların %57,4’ü (n=287) immünmodülatör tedavi almıştır (Tablo 6). Glukokortikoidler, en sık kullanılan immünmodülatör tedavidir. Olguların %40’ı (n=200) düşük doz steroid, %12’si (n=60) ise pulse steroid tedavisi almıştır. Steroid tedavisini takiben en sık verilen immünmodülatör tedavi, anti-interlökin 6 veya anti-interlökin 1 tedavisidir ve 41 hastaya (%8,2) uygulanmıştır. 25 (%5) hasta dornaz alfa, 9 hasta plazmaferez, 6 hastaya konvelesan plazma tedavisi, 1 hasta IVIG tedavisi, 1 hasta mezenkimal kök hücre tedavisi, 1 hasta ise remdesivir tedavisi almıştır.

Plazmaferez, konvelesan plazma, IVIG, mezenkimal kök hücre ve remdesivir tedavilerini alan hastalar, toplam hasta sayısının %3,6 (n=18)'sıdır.

Tablo 6: Solunum destek ve immünmodülatör tedavileri

		N (%)
Oksijen ihtiyacı	Yok	236 (47,2)
	Var	264 (52,8)
	Sadece Maske/Nazal	116 (23,2)
	Nazal ve Maske O2 desteği	256 (51,2)
	Non-invazif Mekanik Ventilasyon	134 (26,8)
	High-flow	56 (11,2)
	Orotrakeal Entübe	93 (18,6)
	Trakeostomi	15 (3,0)
İmmün tedavi	Yok	213 (42,6)
	Var	287 (57,4)
	Düşük Doz Steroid	200 (40,0)
	Pulse Steroid	60 (12,0)
	Biyolojik	41 (8,2)
	Dornaz Alfa	25 (5,0)
	Diğer	18 (3,6)

4.2 Biyokimyasal Analizler ve Covid-19 Hastalık Şiddeti

Yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili faktörler başvuru esnasında lenfopeni, nötrofili, yüksek akut faz reaktanları (CRP ve ferritin), yüksek AST, yüksek D-dimer, CD4 ve CD8 düşüklüğü ve IL-6 yüksekliğidir (Tablo 7).

Tablo 7: Yoğun bakım takibi gereken hastaların biyokimyasal analizleri

		YBÜ İhtiyacı			p
		Yok	Var	Toplam	
Lenfosit	<i>Ort±SS</i>	1239,24±595,95	1002,09±805,73	1178,06±663,82	^b 0,001**
(/uL)	<i>Ortanca (aralık)</i>	1100 (230-3490)	850 (80-7730)	1020 (80-7730)	
n (%)	≤1300	229 (61,7)	106 (82,2)	335 (67,1)	
	1300-3760	142 (38,3)	23 (17,8)	165 (32,9)	
CRP	<i>Ort±SS</i>	4,23±4,66	9,08±7,23	5,48±5,83	^b 0,001**
(mg/L)	<i>Ortanca (aralık)</i>	2,5 (0,1-28,7)	7,7 (0,2-43,6)	3,3 (0,1-43,6)	
n (%)	<0,5	75 (20,2)	2 (1,6)	77 (15,4)	
	>0,5	296 (79,8)	127 (98,4)	423 (84,6)	
Ferritin	<i>Ort±SS</i>	365,78±459,88	1002,36±1334,79	530,02±831,79	^c 0,001**
(ng/mL)	<i>Ortanca (aralık)</i>	201 (3,8-3979)	614 (28-11070)	281 (3,8-11070)	
n (%)	<322	240 (64,7)	32 (24,8)	272 (54,4)	
	≥322	131 (35,3)	97 (75,2)	228 (45,6)	
D-dimer	<i>Ort±SS</i>	2,57±17,75	2,16±4,67	2,47±15,47	^b 0,001**
(mg/L FEU)	<i>Ortanca (aralık)</i>	0,5 (0,2-240)	0,9 (0,2-28,5)	0,6 (0,2-240)	
n (%)	<0,5	191 (51,5)	30 (23,3)	221 (44,2)	
	>0,5	180 (48,5)	99 (76,7)	279 (55,8)	
Nötrofil	<i>Ort±SS</i>	4502,13±2806,66	5744±3218,7	4822,53±2965,51	^c 0,001**
(/uL)	<i>Ortanca (aralık)</i>	3770(210-24900)	4810(806-16100)	3980 (210-24900)	
n (%)	<1900	29 (7,8)	9 (7,0)	38 (7,6)	
	1900-7000	291 (78,4)	78 (60,5)	369 (73,8)	
	≥7000	51 (13,7)	42 (32,6)	93 (18,6)	
NLR	<i>Ortanca (aralık)</i>	3,5 (0,2-30,8)	5,7 (0-143,8)	4 (0-143,8)	^a 0,001**
HGB (g/dL)	<i>Ort±SS</i>	13,41±1,72	13,12±2,12	13,34±1,83	^d 0,166
AST	<i>Ort±SS</i>	32,83±26,91	43,93±29,37	35,69±27,97	^c 0,001**
(IU/L)	<i>Ortanca (aralık)</i>	26 (6-270)	37 (11-185)	28 (6-270)	
n (%)	<40	293 (78,9)	74 (57,4)	367 (73,4)	
	≥40	78 (21,1)	55 (42,6)	133 (26,6)	
ALT	<i>Ort±SS</i>	46,73±52,32	45,21±31,55	46,34±47,81	^b 0,304
(IU/L)	<i>Ortanca (aralık)</i>	34 (12-608)	37 (11-184)	34 (11-608)	
n (%)	<40	229 (61,7)	73 (56,6)	302 (60,4)	
	≥40	142 (38,3)	56 (43,4)	198 (39,6)	
PLT (/uL)	<i>Ort±SS</i>	209218,33±74061,76	194387,6±82166,78	205392±76427,41	^d 0,058
CD4	<i>Ort±SS</i>	529,27±275,31	310,57±248,41	419,92±283,57	^b 0,001**
(/uL)	<i>Ortanca (aralık)</i>	460,5 (98-1330)	248 (19-1307)	368,5 (19-1330)	
n (%)	<300	24 (25,0)	55 (57,3)	79 (41,1)	
	300-1400	72 (75,0)	41 (42,7)	113 (58,9)	

Tablo 7: Yoğun bakım takibi gereken hastaların biyokimyasal analizleri (devam)

		YBÜ İhtiyacı		Toplam	p
		Yok	Var		
CD8	<i>Ort±SS</i>	333,53±176,99	184,4±145,66	258,96±178,11	
(uL)	<i>Ortanca (aralık)</i>	308,5 (41-961)	150 (12-772)	215,5 (12-961)	
n (%)	<200	24 (25,3)	63 (65,6)	87 (45,5)	^b 0,001**
	200-900	71 (74,7)	33 (34,4)	104 (54,5)	
IL-6	<i>Ort±SS</i>	29,87±84,49	174,48±946,24	82,71±578,23	
(pg/mL)	<i>Ortanca (aralık)</i>	13,2 (1,4-1000)	29,8 (2,6-9192)	16,5 (1,4-9192)	
n (%)	<7	48 (29,1)	11 (11,6)	59 (22,7)	^b 0,001**
	>7	117 (70,9)	84 (88,4)	201 (77,3)	
FIB4	<1,30	221 (59,6)	31 (24,0)	252 (50,4)	^c 0,001**
n (%)	1,30-2,67	118 (31,8)	51 (39,5)	166 (33,2)	
	>2,67	32 (8,6)	47 (36,4)	82 (16,4)	
APRI	<1	344 (92,7)	104 (80,6)	448 (89,6)	^b 0,001**
n (%)	≥1	27 (7,3)	25 (19,4)	52 (10,4)	

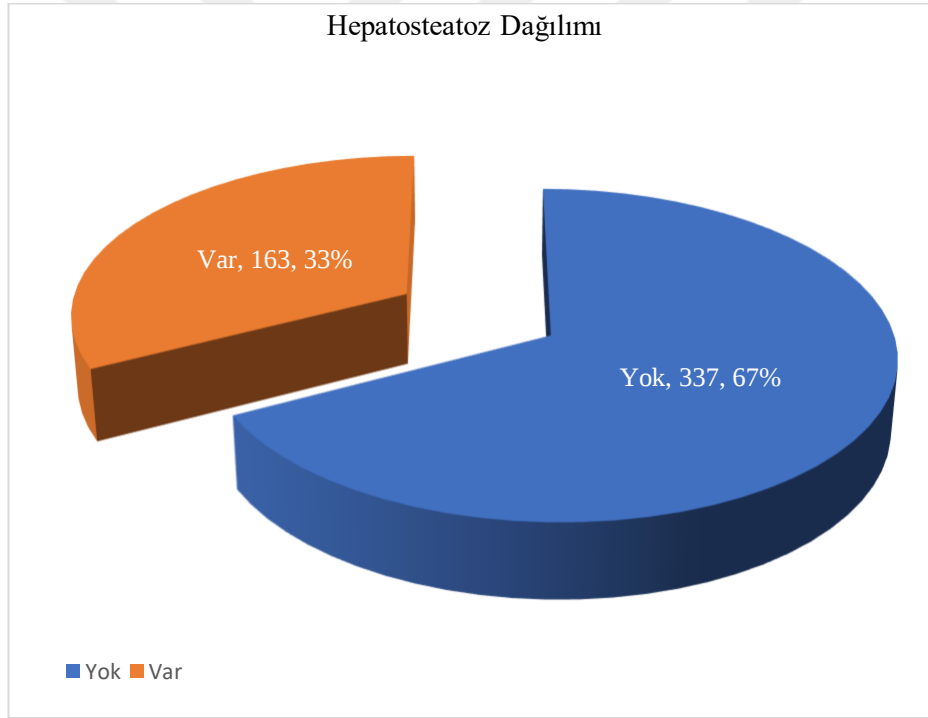
^aMann Whitney U Test^cFisher Freeman Halton Test^{*}p<0,05^bPearson Chi-Square Test^dStudent T Test^{**}p<0,01

YBÜ ihtiyacı gelişen olguların %82,2'sinde lenfopeni mevcuttur. Bu olguların %75'inde ferritin değeri yüksektir, ancak sadece serviste takip edilen olgularda bu oran %35,3'tür. YBÜ takipli grupta ortanca ferritin değeri 614 ng/mL (aralık 28-11070), serviste takip edilenlerde ise ortanca ferritin değeri 201 ng/mL'dir (aralık 3,8-3979). CD4 sayısı, toplam 192 olguda analiz edilmiştir. YBÜ yatışı olanların %57'sinde CD4 sayısı <300, %65,6'sında CD8 sayısı <200 saptanmıştır. IL-6 değeri, 260 olguda analiz edilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen ve IL-6 düzeyi bakılan toplam 95 olgunun %88'inde, IL-6 düzeyi referans değerinin üstünde olup ortanca IL-6 düzeyi, 29,8'dir (aralık 2,6-9192). Hastalarda YBÜ takibine göre hemoglobin, trombosit, ALT, CD4/CD8 değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Laboratuvar parametrelerine göre hesaplanan fibrozis skorlamalarından FIB-4'e göre, YBÜ'de takip edilen tüm hastaların %75,9'unda fibrozis (>1,3) mevcuttur. YBÜ'de takip edilip ileri fibrozis olan hastaların oranı, FIB-4 skoruna göre %36,4 (n=47), APRI skoruna göre %19,4 (n=25)'tür.

4.3 Hepatosteatoz Olan Olguların Klinik Özellikleri

Olguların 163 (%32,6)'ünde tomografik değerlendirme ile hepatosteatoz saptanmıştır (Şekil 8). Hepatosteatozu olanların yaş ortalaması 52 ($52,63 \pm 13,49$), %82,8'i (n=135) erkektir. Bu olguların %43,2'si (n=60) aşırı kilolu, %39,6'sı (n=55) obezdir. Diyabet veya insülin direnci varlığı (%35) ile hipertansiyon (%35) en sık görülen komorbiditelerdir. Hepatosteatoz olan olguların %33,1 (n=54)'i yoğun bakımda takip edilmiştir. Bu oran yoğun bakımda yatan hastaların %41,8'ine denk gelmektedir. Toplam yatış süresi ortalama 10 (aralık 1-87) gün, yoğun bakımda yatış süresi ortalama 9 (aralık 1-66) gündür (Tablo 8).



Şekil 8: Hepatosteatoz dağılımı

Tablo 8: Hepatosteatoz olan olguların klinik özellikleri

Hepatosteatoz Görülen Olgular		
Yaş	Ort±SS	52,63±13,49
Cinsiyet, n (%)	Erkek/Kadın	135 (82,8)/ 28 (%17,2)
VKİ, n (%)	Aşırı kilolu	60 (43,2)
	Obez	55 (39,6)
Kronik hastalık, n (%)	Var	158 (96,9)
	Hipertansiyon	57 (35,0)
	Diyabet	57 (35,0)
Hospitalizasyon Süresi, gün	Ortanca (aralık)	10 (1-87)
Yoğun bakım ihtiyacı, n (%)	Yok	109 (66,9)
	Var	54 (33,1)
YBÜ yatış süresi, gün	Ortanca (aralık)	9 (1-66)
Mortalite gelişen, n (%)		15(9,2)

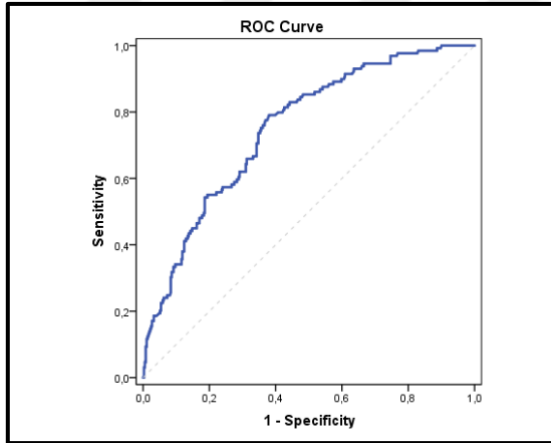
4.4 Yoğun bakım ihtiyacı ile ferritin ve IL-6 ilişkisi

Hastaneye başvuru sırasında bakılan IL-6 ve ferritin düzeylerinin yoğun bakım ünitesinde takip gerekliliğini öngörmedeki gücü için ROC değerleri hesaplanmıştır. Burada ağır hastalık ile ilişkili inflamatuvar parametreler belirlenerek daha sonra karaciğer yağlanması ve fibrozis ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Tablo 9: Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ferritin ve IL-6 düzeyi için tanı tarama testleri ve ROC curve sonuçları

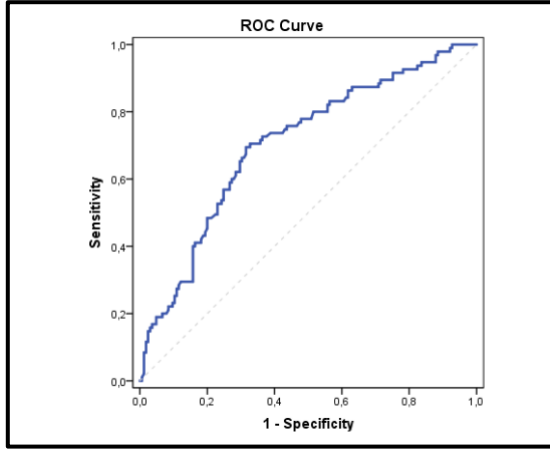
	Diagnostic Scan					ROC Curve		p
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
Ferritin(ng/mL)	>294	77,52	62,53	41,8	88,9	0,751	0,704-0,797	0,001**
IL-6(pg/mL)	>19,2	68,42	68,48	55,6	79	0,704	0,638-0,769	0,001**

Ferritin düzeyinin 294 ng/mL sınır değeri için; duyarlılık %77,52; özgüllük %62,53; pozitif tahmin değeri %41,8 ve negatif tahmin değeri %88,9'dur. YBÜ ihtiyacını öngörmeye ferritin düzeyinin 294 ng/mL sınır değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.



Şekil 9: Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye ferritin için ROC eğrisi

IL-6 düzeyinin 19,2 pg/mL sınır değeri için; duyarlılık %68,42; özgüllük %68,48; pozitif tahmin değeri %55,6 ve negatif tahmin değeri %79'dur. YBÜ ihtiyacını öngörmeye IL-6 düzeyinin 19,2 pg/mL sınır değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.



Şekil 10: Yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye IL-6 için ROC eğrisi

Covid-19 hastalığında, ağır hastalık riskini öngörmeye ferritin ve IL-6 düzeyi anlamlı bulunmuştur. Ferritin seviyesinin *sensitivitesi* yüksektir (Tablo 9).

4.5 Hepatosteatoz saptananlarda klinik ve biyokimyasal özellikler

CTL-s -3,9 sınır değerine göre tanımlanmış hepatosteatozu olan olguların %82'si erkek, %82,8'i aşırı kilolu ya da obezdir, %35'inde diyabet, %35'inde hipertansiyon mevcuttur (Tablo 10). Hepatosteatozu olan olgularda hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi daha uzundur. Hepatosteatoz mevcut olan olguların %38,7'sinde FIB-4 1,3-2,67 arasında, %19'unda FIB-4>2,67, %16,6'sında APRI $\geq$ 1'dir.

Hepatosteatoz varlığına göre olguların yaşları, kardiyovasküler, pulmoner hastalık görülme durumları, lenfosit, CD4, CD8 lenfosit sayıları ve mortalite görülme durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 10: Hepatosteatoz ve klinik özellikler

		Hepatosteatoz		p
		Yok	Var	
Yaş	Ort±SS	53,23±18,55	52,63±13,49	^d 0,410
Cinsiyet	Erkek	185 (54,9)	135 (82,8)	^b 0,001**
VKİ, n (%)	Normal	107 (38,5)	24 (17,3)	^c 0,001**
	Aşırı kilolu	109 (39,2)	60 (43,2)	
	Obez	62 (22,3)	55 (39,6)	
Kronik Hastalık, n (%)		261 (77,4)	158 (96,9)	^b 0,001**
	HT	112 (33,2)	57 (35,0)	^b 0,001**
	DM-Id	62 (18,4)	57 (35,0)	^b 0,001**
ALT (IU/L), n (%)	<40	244 (72,4)	58 (35,6)	^b 0,001**
	≥40	93 (27,6)	105 (64,4)	
AST (IU/L), n (%)	<40	266 (79)	101 (62,0)	^c 0,001**
	≥40	71 (21)	62 (38,0)	
Ferritin (ng/mL) n (%)	<322	212 (62,9)	60 (36,8)	^c 0,001**
	≥322	125 (37,1)	103 (63,2)	
IL6 (pg/mL) n (%)	<7	41 (25,8)	18 (17,8)	^b 0,135
	>7	118 (74,2)	83 (82,2)	
Lenfosit (/uL) n (%)	≤1300	226 (67,1)	109 (66,9)	^b 0,966
	1300-3760	111 (32,9)	54 (33,1)	
CD 4 (/uL) n (%)	<300	46 (38,3)	33 (45,8)	^b 0,307
	300-1400	74 (61,7)	39 (54,2)	
CD 8 (/uL) n (%)	<200	50 (42,0)	37 (51,4)	^b 0,208
	200-900	69 (58,0)	35 (48,6)	
FIB-4 n (%)	<1,3	183 (54,3)	69 (42,3)	^c 0,040*
	1,3-2,67	106 (31,5)	63 (38,7)	
	>2,67	48 (14,2)	31 (19,0)	
APRI n (%)	<1	312 (92,6)	136 (83,4)	^b 0,002**
	≥1	25 (7,4)	27 (16,6)	
Toplam Yatış Süresi, gün	Ortanca (aralık)	7 (1-83)	10 (1-87)	^a 0,001**
Yoğun bakım süresi, gün	Ortanca (aralık)	7 (1-78)	9 (1-66)	^a 0,001**
NIMV Desteği, n (%)		81 (24,0)	53 (32,5)	^b 0,045*
YBÜ Takibi, n (%)		75 (22,3)	54 (33,1)	^b 0,009**
Mortalite, n (%)		38 (11,3)	15 (9,2)	^b 0,480

^aMann Whitney U Test^cFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

^bPearson Chi-Square Test^dStudent T Test

**p<0,01

4.6 Yoğun Bakım İhtiyacı ile İlişkili İnflamatuvar Belirteçlerin Radyolojik Hepatosteatoz ve Non-invazif Fibrozis Skorları ile İlişkisi

Yoğun bakım takibi gerekliliği ile ilişkili sensitif test olarak saptanan ferritin değerinin elde edilen sınır değeri üzerinden atenüasyon değeri ve karaciğer fibrozis skorları ile ilişkisi sorgulanmıştır. Buna göre; ferritin düzeyi 294 ng/mL'nin üzerinde olanların CT_{L-S} değerleri, ≤294 ng/mL olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Yine ferritin düzeyi >294 ng/mL olanların FIB-4 değerleri, ≤294 ng/mL olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Ferritin düzeyi >294 ng/mL olanların APRI değerleri, ≤294 ng/mL olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 11: Ferritin düzeyine göre CT_{L-S}, FIB-4 ve APRI skorlarının değerlendirilmesi

		Ferritin (ng/mL)		p
		≤294 (n=257)	>294 (n=243)	
CT _{L-S}	Ort±SS	3,45±10,72	-4,98±13,35	^a 0,001**
	Ortanca (aralık)	5,6 (-36,5-61)	-2,6 (-73,8-22,7)	
FIB-4	Ort±SS	1,23±1,14	2,34±3,03	^a 0,001**
	Ortanca (aralık)	1 (0,2-11,6)	1,8 (0,2-40,2)	
APRI	Ort±SS	0,35±0,26	0,70±0,77	^a 0,001**
	Ortanca (aralık)	0,3 (0,1-2,1)	0,5 (0,1-9)	

^aMann Whitney U Test

**p<0,01

IL-6 değeri >19,2 olanların CT_{L-S} skorları, ≤19,2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. IL-6 değeri >19,2 olanların FIB-4 skorları, ≤19,2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. IL-6 değeri >19,2 olanların APRI skorları, ≤19,2 olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 12: IL-6 düzeyine göre CT_{L-S}, FIB-4 ve APRI skorlarının değerlendirilmesi

			CT _{L-S}	FIB-4	APRI
IL-6 (pg/mL)	≤19,2	Ort±SS	-0,58±12,66	1,76±3,38	0,54±0,81
		Ortanca (aralık)	1,6 (-46,4-61)	1,3 (0,3-40,2)	0,4 (0,1-9)
	>19,2	Ort±SS	-3,67±11,76	2,11±1,51	0,59±0,44
		Ortanca (aralık)	-1,9 (-40,9-18,3)	1,7 (0,3-9,2)	0,5 (0,1-2,8)
p			^a 0,032*	^a 0,001**	^a 0,006**
^a Mann Whitney U Test			*p<0,05	**p<0,01	

Olguların CT_{L-S} değerleri FIB-4, APRI ve IL-6 ile negatif koreledir. Bu verilere göre düşük atenüasyon değeri, yani hepatosteatoz olan olgularda aynı zamanda fibrozis de yüksektir. Ayrıca IL-6 seviyeleri ile hepatosteatoz derecesi arasında korelasyon mevcuttur (Tablo 13).

Tablo 13: CT_{L-S}'nin ilişkili olduğu değerler

		CT _{L-S}
IL-6	r	-0,153
	p	0,014*
FIB-4	r	-0,235
	p	0,001**
APRI	r	-0,361
	p	0,001**

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

**p<0,01

4.7 Oksijen Desteği ve YBÜ Takibi ile Belirlenen Hastalık Şiddeti ile Radyolojik Hepatosteatozun ve Non-invazif Fibrozis Belirteçlerinin İlişkisi

Covid-19 hastalığında satürasyon değerinin ≤%94 olması ağır hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Buna göre hospitalize edilen olgularda oksijen tedavisi ihtiyacı olması ile hepatosteatoz ve karaciğer fibrozisi karşılaştırılmıştır. Oksijen ihtiyacı olan 264 olgunun ortanca CT_{L-S} değeri, -1,2'dir (aralık -73,8-61). Oksijen ihtiyacı olanların CT_{L-S} değerleri, olmayanlardan anlamlı düzeyde daha düşüktür (p=0,001). Oksijen

ihtiyacı olanların ortalanca FIB-4 skoru 1,7 (aralık 0,2-40,2), APRI skoru ise 0,5'tir (aralık 0,1-9) ve FIB-4 ve APRI skorları, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (Tablo 14).

Tablo 14: Oksijen desteği ve CT_{L-S}, FIB-4 ve APRI skorları

		Oksijen İhtiyacı		
		Yok (n=236)	Var (n=264)	p
CT _{L-S}	Ort±SS	2,36±10,70	-3,34±13,85	<i>^a0,001**</i>
	Ortanca (aralık)	4,9 (-35,1-23,9)	-1,2 (-73,8-61)	
FIB-4	Ort±SS	1,15±0,85	2,32±3,01	<i>^a0,001**</i>
	Ortanca (aralık)	0,9 (0,2-5,9)	1,7 (0,2-40,2)	
APRI	Ort±SS	0,37±0,29	0,65±0,75	<i>^a0,001**</i>
	Ortanca (aralık)	0,3 (0,1-3,1)	0,5 (0,1-9)	
<i>^aMann Whitney U Test</i>				<i>^ap<0,01</i>

Takiplerinde NIMV ile solunum desteği alan olguların ortalanca CT_{L-S} değerleri -0,8 (aralık -45,3-22,7), FIB-4 ve APRI skorları sırasıyla 2 (aralık 0,3-17,4) ve 0,5'tir (aralık 0,1-3,1) (Tablo 15). NIMV ihtiyacı olan olguların CT_{L-S} ölçümleri, olmayanlardan daha düşüktür ve FIB-4 ve APRI skorları, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,001). Bu veriler ile non-invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı olan olgularda hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurularak, hepatosteatoz ve karaciğer fibrozisi ile ilişkili saptanmıştır.

Tablo 15: Non-invazif mekanik ventilasyon ihtiyacına göre atenüasyon değerinin ve fibrozis

		NIMV		p
		Yok	Var	
CT_{L-S}	Ort±SS	0,15±12,7	-2,82±12,77	^a0,008**
	Ortanca (aralık)	2,7 (-73,8-61)	-0,8 (-45,3-22,7)	
FIB-4	Ort±SS	1,48±2,29	2,56±2,29	^a0,001**
	Ortanca (aralık)	1,1 (0,2-40,2)	2 (0,3-17,4)	
APRI	Ort±SS	0,46±0,59	0,68±0,57	^a0,001**
	Ortanca (aralık)	0,3 (0,1-9)	0,5 (0,1-3,1)	
^a Mann Whitney U Test		^d Student T Test		^ap<0,01

Orotrakeal entübe takip edilen olguların ortalanca CT_{L-S} değeri -1,3 (aralık -45,3-22,7), ortalanca FIB-4 skoru 2,4 (aralık 0,3-40,2), APRI skoru ise 0,5 (aralık 0,1-9)'tir (Tablo 16). İnvazif mekanik ventilasyon desteği ile takip edilen olguların CT_{L-S} değeri, entübasyon ihtiyacı olmayan olgulardan anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p=0,009$). Buna göre CT_{L-S} değeri daha düşük yani; hepatosteatozu olan hastaların daha sık invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı vardır. OTE takipli hasta grubunda, FIB-4 ve APRI skorları, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 16: İnvazif mekanik ventilasyon ile atenüasyon ve fibrozis ilişkisi

		OTE		p
		Yok	Var	
CT_{L-S}	Ort±SS	-0,02±12,67	-3,37±12,95	^a 0,009**
	Ortanca (aralık)	2,3 (-73,8-61)	-1,3 (-45,3-22,7)	
FIB-4	Ort±SS	1,40±1,02	3,38±4,66	^a 0,001**
	Ortanca (aralık)	1,1 (0,2-8,1)	2,4 (0,3-40,2)	
APRI	Ort±SS	0,46±0,41	0,79±1,05	^a 0,001**
	Ortanca (aralık)	0,3 (0,1-3,5)	0,5 (0,1-9)	
^a Mann Whitney U Test		^d Student T Test		^{**} p<0,01

YBÜ ihtiyacı olanların FIB-4 ve APRI skorları, olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. YBÜ'de takip edilen hastaların CT_{L-S} değerleri ise yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalardan daha düşüktür ($p=0,002$).

Tablo 17: Yoğun bakım takibi ihtiyacı ile atenüasyon ve fibrozis ilişkisi

		YBÜ İhtiyacı		Toplam	p
		Yok	Var		
CT _{L-S}	Ort±SS	0,25±12,71	-3,23±12,66	-0,65±12,77	^b 0,002**
	Ortanca (aralık)	2,8 (-73,8-61)	-1,6 (-45,3-22,7)	1,4 (-73,8-61)	
FIB-4	Ort±SS	1,35±0,95	2,99±4,08	1,77±2,33	^b 0,001**
	Ortanca (aralık)	1,1 (0,2-5,9)	2 (0,3-40,2)	1,3 (0,2-40,2)	
APRI	Ort±SS	0,44±0,39	0,75±0,93	0,52±0,59	^c 0,001**
	Ortanca (aralık)	0,3 (0,1-3,5)	0,5 (0,1-9)	0,4 (0,1-9)	
^b Mann Whitney U Test					**p<0,01

4.8 Mortalite ile Radyolojik Hepatosteatoz ve Non-invazif Fibrozis Belirteçlerinin İlişkisi

Sağ kalan ve mortalite gelişen olgularda CT $L-S$, FIB-4 ve APRI skorlamaları karşılaştırıldığında mortalite gelişen olguların FIB-4 ve APRI skorları, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$). Ancak CT $L-S$ değeri için mortalite gelişen ve sağ kalan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 18: Mortaliteye göre CT $L-S$, FIB-4 ve APRI skorlarının değerlendirilmesi

		Mortalite		<i>p</i>
		Sağkalım (n=447)	Ölüm (n=53)	
CT $L-S$	Ort±SS	-0,71±12,87	-0,11±12,03	^a 0,874
	Ortanca (aralık)	1,5 (-73,8-61)	1,4 (-45,3-22,7)	
FIB-4	Ort±SS	1,48±1,09	4,24±5,93	^a 0,001 **
	Ortanca (aralık)	1,2 (0,2-8,1)	2,8 (0,3-40,2)	
APRI	Ort±SS	0,48±0,43	0,86±1,29	^a 0,001 **
	Ortanca (aralık)	0,3 (0,1-3,5)	0,5 (0,1-9)	

^aMann Whitney U Test

** $p<0,01$

4.9 Hepatosteatozu Olan Olgularda Non-İnvazif Fibrozis Skorlarına Göre Covid-19 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Tomografik atenüasyon değerine göre hepatosteatoz belirlenen olgularda FIB-4 skoru $>2,67$ olanlarda, non-invazif, invazif mekanik ventilasyon desteği ve YBÜ takibi ihtiyacı ile mortalite gelişme oranı daha yüksektir (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Hepatosteatozu olup FIB-4 skoru $>2,67$ saptanan hastaların %71'i yoğun bakımda takip edilmiştir. Bu hastaların ortalama hastane yatış süresi 24 (aralık 6-70) gün olup diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak yüksektir ($p=0,001$).

Tablo 19: Hepatosteatoz Olan Olgularda FIB-4 Skoruna Göre Ağır Covid-19

Hepatosteatoz (+)		FIB-4			p
		<1,30	1,30-2,67	>2,67	
YBÜ Takibi, n (%)	Yok	55 (79,7)	45 (71,4)	9 (29,0)	^c 0,001**
	Var	14 (20,3)	18 (28,6)	22 (71,0)	
NIMV, n (%)	Yok	55 (79,7)	42 (66,7)	13 (41,9)	^c 0,002**
	Var	14 (20,3)	21 (33,3)	18 (58,1)	
OTE, n (%)	Yok	63 (91,3)	49 (77,8)	13 (41,9)	^c 0,001**
	Var	6 (8,7)	14 (22,2)	18 (58,1)	
Mortalite, n (%)	Yok	66 (95,7)	61 (96,8)	21 (67,7)	^c 0,001**
	Var	3 (4,3)	2 (3,2)	10 (32,3)	
Hastane yatış süresi, gün	Ortanca (aralık)	8 (2-35)	10 (1-87)	24 (6-70)	^a 0,001**

^aMann Whitney U Test

**p<0,01

^cFisher Freeman Halton Test

APRI skoruna göre hastaların ortanca hastane yatışı 13 (aralık 1-70) olup istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p=0,037). Hepatosteatozu olan hastalarda APRI skoru ≥ 1 olan grupta mortalite gelişme oranı daha yüksektir (p=0,021). APRI skoruna göre ileri fibrozis saptanan olgularda yoğun bakım takibi ihtiyacı, NIMV ve OTE ile solunum desteği ihtiyacı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20: Hepatosteatoz Olan Olgularda APRI Skoruna Göre Ağır Covid-19

Hepatosteatoz (+)		APRI		p
		<1	≥ 1	
YBÜ Takibi, n (%)	Yok	95 (69,9)	14 (51,9)	^c 0,077
	Var	41 (30,1)	13 (48,1)	
NIMV, n (%)	Yok	94 (69,1)	16 (59,3)	^c 0,370
	Var	42 (30,9)	11 (40,7)	
OTE, n (%)	Yok	108 (79,4)	17 (63)	^c 0,081
	Var	28 (20,6)	10 (37)	
Mortalite, n (%)	Yok	127 (93,4)	21 (77,8)	^c 0,021*
	Var	9 (6,6)	6 (22,2)	
Hastane yatış süresi, gün	Ortanca (aralık)	9 (2-87)	13 (1-70)	^a 0,037*

^aMann Whitney U Test

**p<0,05

^cFisher Freeman Halton Test

4.10 Yoğun Bakım Takibi İhtiyacını Öngörmede Radyolojik Hepatosteatoz ve Non-invazif Fibrozis Belirteçlerinin Tanısal Gücü

Atenüasyon değeri ile FIB-4 ve APRI skorlarının, ağır Covid-19 hastalığında YBÜ takibi ihtiyacını öngörme açısından tanısal değerleri sorgulandı. FIB-4 1,36 sınır değeri için; duyarlılık %75,97; özgüllük %62,26; pozitif tahmin değeri %41,2 ve *negatif tahmin değeri* %88,2'dir. YBÜ takibi ihtiyacı ile FIB-4 1,36 sınır değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. FIB-4 $\geq$ 1,36 olan olgularda YBÜ ihtiyacı görülme riski 5 kat fazladır [(*Odds Oranı*: 5,216 (%95 CI: 3,309-8,223)).

APRI 0,44 sınır değeri için; duyarlılık %58,14; özgüllük %68,73 ve negatif tahmin değeri %82,5'dir. YBÜ takibi ihtiyacını öngörmede APRI skoru 0,44 sınır değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup APRI $\geq$ 0,44 olan olgularda YBÜ takibi ihtiyacı riski 3 kat fazladır [(*Odds Oranı* 3,053 (%95 CI: 2,020-4,614)).

CT $L-S$ değerinin 0,78 sınır değeri için; duyarlılık %60,47; özgüllük %57,41; pozitif tahmin değeri %33,1 ve negatif tahmin değeri %80,7'dir. YBÜ takibi ihtiyacını öngörmede CT $L-S$ değerinin 0,78 sınır değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,002$). CT $L-S$ değeri $\leq$ 0,78 olan olgularda YBÜ ihtiyacı görülme riski 2 kat fazladır [(*Odds Oranı* 2,062 (%95 CI: 1,370-3,102)).

CT $L-S$, FIB-4 ve APRI değerlerinin YBÜ ihtiyacını öngörmedeki tanısal gücü kombine kullanımlarına göre analiz edilmiştir (Tablo 21).

FIB-4 $\geq$ 1,36 ve APRI $\geq$ 0,44 olduğu durumlar için; duyarlılık %76,74; özgüllük %56,87; pozitif tahmin değeri %38,22 ve negatif tahmin değeri %87,77'dir. YBÜ takibi ihtiyacını öngörmede FIB-4 $\geq$ 1,36 ve APRI $\geq$ 0,44 olduğu durumlar için istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu olgularda YBÜ takibi ihtiyacı riski 4 kat fazladır [(*Odds Oranı* 4,352 (%95 CI: 2,755-6,875)).

FIB-4 $\geq$ 1,36 ve CT $L-S$ $\leq$ 0,78 için; duyarlılık %88,37; özgüllük %40,16; pozitif tahmin değeri %33,93 ve *negatif tahmin değeri* %90,85'dir. YBÜ takibi ihtiyacını

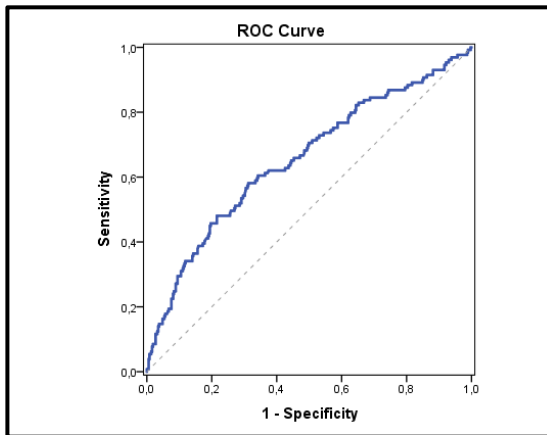
öngörmede, $FIB-4 \geq 1,36$ ve $CT_{L-S} \leq 0,78$ olduğu durumlar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ve bu olgularda YBÜ ihtiyacı görülme riski 5 kat fazladır [(*Odds Oranı* 5,101 (%95 CI: 2,865-9,083))].

APRI $\geq 0,44$ ve CT_{L-S} değeri $\leq 0,78$ olduğu durumlar için; duyarlılık %77,52; özgüllük %45,28; pozitif tahmin değeri %33 ve negatif tahmin değeri %85,28'dir. YBÜ ihtiyacını öngörmede APRI $\geq 0,44$ ve CT_{L-S} değerinin $\leq 0,78$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlıdır. APRI $\geq 0,44$ ve CT_{L-S} değeri $\leq 0,78$ olan olgularda YBÜ ihtiyacı görülme riski 2 kat fazladır [(*Odds Oranı* 2,854 (%95 CI: 1,799-4,526))].

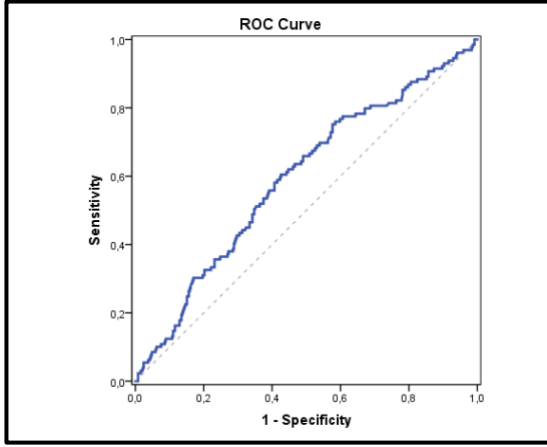
FIB-4 $\geq 1,36$, APRI $\geq 0,44$ ve CT_{L-S} değeri $\leq 0,78$ olduğu durumlar için; duyarlılık %88,37; özgüllük %38,27; pozitif tahmin değeri %33,24 ve negatif tahmin değeri %90,45'dir. YBÜ ihtiyacını öngörmede FIB-4 $\geq 1,36$, APRI $\geq 0,44$ ve CT_{L-S} değeri $\leq 0,78$ olduğu durumlar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. FIB-4 $\geq 1,36$, APRI $\geq 0,44$ ve CT_{L-S} değeri $\leq 0,78$ olan olgularda YBÜ ihtiyacı görülme riski 4 kat fazladır [(*Odds Oranı* 4,713 (%95 CI: 2,645-8,397))].

Tablo 21: FIB-4, APRI skorları ile CT_{L-S} değerinin yoğun bakım ihtiyacını öngörmede tanısal olarak değerlendirilmesi

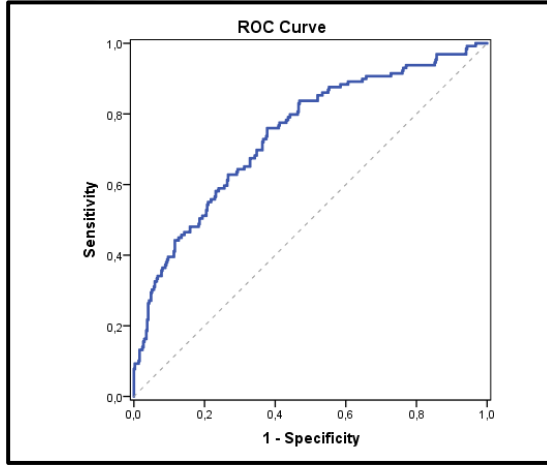
	Diagnostic Scan			ROC Curve				<i>p</i>
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
FIB-4	$\geq 1,36$	75,97	62,26	41,2	88,2	0,742	0,692-0,792	0,001**
APRI	$\geq 0,44$	58,14	68,73	39,3	82,5	0,654	0,596-0,711	0,001**
CT_{L-S}	$\leq 0,78$	60,47	57,41	33,1	80,7	0,593	0,536-0,650	0,002**
FIB-4 ($\geq 1,36$)		76,74	56,87	38,22	87,77	0,668	0,616-0,721	0,001**
APRI ($\geq 0,44$)								
FIB-4 ($\geq 1,36$)		88,37	40,16	33,93	90,85	0,643	0,591-0,694	0,001**
CT_{L-S} ($\leq 0,78$)								
APRI ($\geq 0,44$)		77,52	45,28	33	85,28	0,614	0,560-0,668	0,001**
CT_{L-S} ($\leq 0,78$)								
FIB-4 ($\geq 1,36$)		88,37	38,27	33,24	90,45	0,633	0,581-0,685	0,001**
APRI ($\geq 0,44$)								
CT_{L-S} ($\leq 0,78$)								



Şekil 11: YBÜ ihtiyacını öngörmede FIB-4 için ROC eğrisi



Şekil 12: YBÜ ihtiyacını öngörmede APRI için ROC eğrisi



Şekil 13: YBÜ ihtiyacını öngörmede CT_{L-S} için ROC eğrisi

4.11 Yoğun Bakım Takibi İhtiyacını Etkileyen Parametreler

YBÜ ihtiyacı üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox porportional hazards regression analizleri gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli analizde cinsiyet, yaş, malignite varlığı, hiperlipidemi, pulmoner hastalık, diyabet ve insülin direnci, oksijen desteği ihtiyacı, immünmodülatör tedavi uygulanması, lenfosit sayısı, CRP, ferritin, D-Dimer, nötrofil sayısı, FIB-4 ve APRI skoru, CT_{L-S} ile değerlendirilen hepatosteatoz ve IL-6 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise erkek cinsiyet ve oksijen tedavisi ihtiyacı ağır hastalık için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Erkek cinsiyet için HR

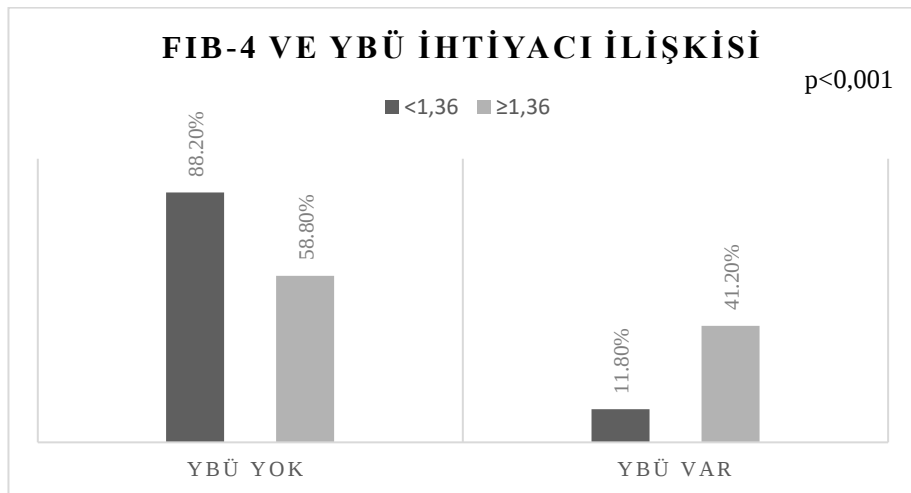
değerinin 2,043 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI) = 2,043 (1,047-3,989), p=0,036].
Satürasyon <%94, oksijen tedavisi ihtiyacı olmasının ise HR değerinin 35,044 olduğu saptanmıştır [HR (95% CI) = 35,044 (5,598-227,507), p=0,001].

Tablo 22: Yoğun bakım takibi ihtiyacını etkileyen parametrelerin analizi

Takip süresi	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Erkek	2,173 (1,412-3,344)	0,001**	2,043 (1,047-3,989)	0,036*
Yaş	1,033 (1,023-1,043)	0,001**		
VKİ	1,035 (1,000-1,072)	0,051	1,042 (0,996-1,090)	0,074
Malinite +	1,903 (1,215-2,983)	0,005**		
Hiperlipidemi +	1,910 (1,182-3,085)	0,008**	1,602 (0,897-2,862)	0,111
Kardiyovasküler Hastalık +	2,597 (1,810-3,725)	0,001**		
Hipertansiyon +	2,080 (1,468-2,947)	0,001**		
Pulmoner Hastalık +	2,472 (1,710-3,574)	0,001**		
Diyabet ve İnsülin Direnci +	1,671 (1,158-2,409)	0,006**	1,461 (0,884-2,415)	0,139
Romatolojik Hastalık +	1,425 (0,627-3,242)	0,398		
BT Toraksta Pnömoni +	8,621 (2,131-34,874)	0,003**		
Oksijen ihtiyacı +	50,086(12,375-202,714)	0,001**	35,044(5,598-227,507)	0,001**

Tablo 22: Yoğun bakım takibi ihtiyacını etkileyen parametrelerin analizi (devam)

	Takip süresi	Univariable		Multivariable	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Lenfosit	≤1300				
(/uL)	1300-3760	2,280 (1,450-3,584)	0,001**		
CRP	<0,5				
(mg/L)	>0,5	11,144 (2,756-45,070)	0,001**	7,1036 (0,000-6,637)	0,959
Ferritin	<22		0,001**		
(ng/mL)	22-322	4799,8 (0,000-5,584)	0,816		
	≥322	17197,1 (0,000-1,999)	0,789		
D-dimer	<0,5				
(mg/L FEU)	>0,5	2,509 (1,663-3,785)	0,001**		
Nötrofil	<1900		0,001**		0,172
(/uL)	1900-7000	0,901 (0,452-1,797)	0,768	1,249 (0,482-3,236)	0,648
	≥7000	2,057 (0,995-4,250)	0,052	1,903 (0,708-5,114)	0,202
FIB-4	<1,36				
	≥1,36	3,481 (2,297-5,274)	0,001**		
APRI	<0,44				
	≥0,44	2,325 (1,624-3,326)	0,001**		
CT_{L-S}	≤0,78				
	>0,78	1,683 (1,180-2,401)	0,004**		
CD4/CD8	<0,8		0,697		
	0,8-6,17	0,855 (0,490-1,493)	0,582		
	>6,17	1,181 (0,427-3,265)	0,748		
IL-6	<7				
(pg/mL)	>7	2,607 (1,351-5,030)	0,004**		

**Şekil 14:** Yoğun bakım ihtiyacı ve FIB-4 skoru ilişkisi

4.12 Hepatosteatozu Olan Olgularda Yoğun Bakım İhtiyacını Etkileyen Faktörler

Hepatosteatozu olan olgularda YBÜ ihtiyacı üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox porportional hazards regression analizleri gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli değerlendirmelerde yaş, ferritin, FIB-4 ve APRI ve IL-6 düzeylerinin yüksekliği YBÜ ihtiyacı ile ilişkilidir. Çok değişkenli analizde ferritin düzeyinin ≥ 322 olması YBÜ ihtiyacını 5,9 kat artırmaktadır [HR (95% CI): 5,859 (2,082-16,489), $p=0,001$]. İleri yaş ve ferritin hepatosteatozu olan hastalarda YBÜ ihtiyacı için anlamlı risk faktörleridir.

Tablo 23: Hepatosteatoz olan olgularda YBÜ takibi ihtiyacı üzerine etkili risk faktörlerinin analizi

Takip süresi	YBÜ		Univariable		Multivariable	
	Yok	Var	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Cinsiyet						
Kadın	22 (20,2)	6 (11,1)				
Erkek	87 (79,8)	48 (88,9)	1,671 (0,713-3,915)	0,237		
Yaş	49,99 $\pm$ 11,62	57,96 $\pm$ 15,42	1,030 (1,011-1,050)	0,002**	1,020 (0,999-1,041)	0,061
CRP (mg/L)						
<0,5	13 (11,9)	0 (0,0)				
>0,5	96 (88,1)	54 (100)	23,316(0,347-1566,121)	0,142		
Ferritin (ng/mL)						
<22	5 (4,6)	0 (0,0)				
22-322	47 (43,1)	8 (14,8)				
≥ 322	57 (52,3)	46 (85,2)	4,059 (1,832-8,995)	0,001**	5,859 (2,082-16,489)	0,001**
FIB-4						
<1,30	55 (50,5)	14 (25,9)				
1,30-2,67	45 (41,3)	18 (33,3)	1,406 (0,688-2,876)	0,35		
>2,67	9 (8,3)	22 (40,7)	4,162 (2,092-8,279)	0,001**		
APRI						
<1	95 (87,2)	41 (75,9)				
≥ 1	14 (12,8)	13 (24,1)	1,937 (1,030-3,641)	0,040*		
IL-6 (pg/mL)						
<7	15 (26,3)	3 (6,8)				
>7	42 (73,7)	41 (93,2)	3,262 (1,007-10,565)	0,049*	2,900 (0,894-9,409)	0,076
* $p<0,05$		** $p<0,01$				

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yağlı karaciğer hastalığı en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Yakın zamanda NAFLD'nin metabolik disfonksiyon ve obezite ile iç içe geçmiş kliniği ve patofizyolojisinde belirli noktaların aydınlatılması ile terminolojisi MAFLD şeklinde değişmiştir. Yağ dokusu disfonksiyonunun da eşlik ettiği yağlı karaciğer hastalığının sıklığı obezitenin artışına paralel olarak artmıştır. Günümüzde 4 kişiden 1'inde tespit edilmektedir. Basit yağlanma ile başlayıp inflamasyon ve fibrozis ile devam eden hastalık spektrumu, siroz ve hepatoselüler kanser gibi ciddi morbiditelere sebep olmaktadır. Karaciğer transplantasyonunun en sık nedenlerinden biridir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasının yanı sıra patogenezinde yer alan inflamasyon ve fibrozis, başka hastalıkların seyrini de etkileyebilmektedir. Covid-19 pandemisinde yağlı karaciğer hastalığının enfeksiyon şiddetine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon Covid-19 hastalığı için kanıtlanmış risk faktörleridir. Metabolik bozukluklar kronik inflamasyona yol açarak Covid-19'un seyrini ağırlaştırmaktadır (105). Metabolik disfonksiyonun hepatik manifestasyonu olarak kabul edilen hepatosteatozun ve fibrozisin hastalık prognozu ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada, non-invazif yöntemlerle belirlenmiş hepatosteatoz ve fibrozisin ağır COVID-19 seyri ile ilişkili olduğunu ve fibrozisin eşlik ettiği hepatosteatozun yoğun bakım ihtiyacını 5 kat arttırdığını saptadık. Çok değişkenli analizde yoğun bakım ihtiyacı açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde tüm olgular için sadece erkek cinsiyet, hepatosteatozu olan olgular için ise ileri yaş ve ferritin yüksekliği bir risk faktörü olarak saptandı.

Merkezimizde Covid-19 hastalığı nedeni ile hospitalize edilen hastaların yaş ortalaması 52, %64'ü erkek, %57,2'si aşırı kilolu ya da obezdir. En sık görülen komorbidite hipertansiyondur (%33,8). Hospitalize takip edilen hastaların %52,8'inde oksijen desteği gerekmiştir. Oksijen ihtiyacı olan hastaların %43,9'unun kliniği sadece nazal ya da maske ile oksijen desteği altında düzelmiştir. Diğer hastalara high-flow, non-invazif mekanik ventilasyon ya da invazif mekanik ventilasyon gibi ileri solunum desteği verilmesi gerekmiştir. Hastaların %57,4'üne immünomodülatör tedavi verilmiştir. En sık verilen tedavi, %40 hastaya uygulanan düşük doz steroiddir.

Çalışmamızda yoğun bakımda takibi gereken olgular, hastaların %25,8'ini oluşturmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen olguların 53'ünde (%10,3) takip sırasında mortalite gelişmiştir.

Çalışmada tomografiden hesaplanan karaciğer-dalak atenüasyon farkının düşüklüğü hepatosteatoz varlığını destekleyici olarak kabul edilmiştir. Literatürde, bu farkın -3,9 sınır değerinden düşük olması %33 ve daha fazla steatoz varlığını belirlemede %97,2 geçerlilik göstermektedir (56). Bu değere göre hasta popülasyonundaki hepatosteatoz varlığı hesaplandığında çalışmaya dahil edilen hastaların %32,6'sında hepatosteatoz mevcuttur. Ziaee ve arkadaşlarının çalışmasında Covid-19 nedeni ile hospitalize olan hastalardaki yağlı karaciğer varlığı oranı %37,6 bulunmuştur (4). Medeiros ve arkadaşlarının çalışmasında SARS-CoV-2 PCR pozitif olan olgularda hepatosteatoz sıklığı %31,9 ve negatif olgularda ise %7,1 olup Covid-19 hastalarında hepatosteatoz sıklığı anlamlı derecede yüksektir (5). Çalışmamıza göre de Covid-19 hastalığı nedeni ile hospitalize takip gereken 3 hastadan 1'inde hepatosteatoz mevcuttur. Hepatostetatozu olan olguların %82,8'inde VKİ>25'tir. Oksijen desteği ihtiyacı olan, NIMV desteği verilen ve orotrakeal entübe olgularda CT_{L-S} değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Hepatosteatoz, artmış yoğun bakım ihtiyacı, hastane yatış süresi ve yoğun bakım yatış süresi ile ilişkilidir. Yoğun bakım takibi gereken ve ağır hastalık olarak kabul edilen olguların %41,8'inde hepatosteatoz mevcuttur. Çalışmada belirlenen 0,78 sınır değeri alınarak yapılan analizde düşük atenüasyon değerine göre, CT_{L-S}<0,78 olan olgularda ağır hastalık olarak kabul edilen yoğun bakım takibi ihtiyacı 2 kat artmıştır. Benzer ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada, MAFLD varlığının daha genç yaş grubunda ağır Covid-19 hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüş ve Odds oranı 2,67 hesaplanmıştır (106). Çalışmamızda atenüasyon değeri düşüklüğü ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. NAFLD'nin ağır Covid-19 hastalığına etkisini inceleyen başka bir çalışmada benzer şekilde yağlı karaciğerin hastane içi ölüm oranını etkilemediği görülmüştür (107). Singh ve arkadaşlarının çalışmasında da NAFLD hastalarında ağır Covid-19 Hastalığı ve YBÜ başvurusu riski artsa da mortalite gelişme oranı açısından bir farklılık saptanmamıştır (108).

Olgularda karaciğerde hepatosteatozun progresyonu ile gelişen fibrozisi değerlendirmek için klinikte sık kullanılan APRI ve FIB-4 skorları hesaplanarak karaciğer fibrozisinin yoğun bakım takibi olan hastalardaki biyokimyasal parametrelerle ilişkisi ve yoğun bakım takibi ihtiyacına ve mortaliteye etkisi incelendi. Covid-19 hastalığı ile hospitalize ve hepatosteatozu olan hastaların FIB-4 skoruna göre fibrozis (FIB4>1.30) %57,7'sinde mevcuttu. Hepatosteatozu olan olgularda ileri fibrozis ise FIB-4 skoruna göre (>2,67), %19'unda, APRI skoruna göre (>1) %16,6'sında mevcuttu. Özellikle FIB-4 skoruna göre belirlenen ileri fibrozisi olan hastalarda oksijen ihtiyacı, yoğun bakım takibi ihtiyacı ve mortalite artmış tespit edildi. Rehberlere göre, FIB-4 skorunda, F3-4 fibrozis riskini belirlemede daha prediktif olan sınır değer 2,67'dir. Çalışmamızda FIB-4 skoru >2,67 baz alınarak yapılan değerlendirmede, YBÜ takibi olan olguların, %75,9'unda fibrozis, %36,4'ünde ise ileri fibrozis vardır. Hepatosteatozu ve ileri fibrozisi olan hastaların yoğun bakım takip oranı %71'e kadar çıkarken mortalite %32,5'dir ve istatistiksel anlamlı yüksektir. Targher ve arkadaşlarının çalışmasında da FIB-4 skoru 2,67 ve daha yüksek olan hastaların yoğun bakım takibi ihtiyacı için daha yüksek riskli olduğu bulunmuştur (109). Çalışmamızda, yoğun bakımda takip edilen hastaların ortalama FIB-4 skoru 2, hastane yatışı sırasında kaybedilen hastaların ortalama FIB-4 skoru 2,8'dir.

Ramos-Lopez ve arkadaşlarının pro-inflamatuar parametrelerin ve karaciğer fibrozis derecesinin Covid-19 morbidite ve mortalitesine etkisini inceledikleri çalışmada, CRP düzeyi, nötrofil ve trombosit sayısı yüksekliği, >2,17 FIB-4 skoru ve yüksek AST/ALT oranı, oksijen tedavisi ihtiyacı; yoğun bakım takibi endikasyonu ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada pro-inflamatuar faktörlerin ve karaciğer profilinin hastalığın seyrini belirleyen majör değişkenler olduğu belirtilmiştir (110). Ağır Covid-19 hastalığı için laboratuvar parametrelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, lenfopeni, nötrofil yüksekliği, CD4 ve CD8 lenfosit sayılarının düşüklüğü, AST, ferritin, D-dimer, CRP ve IL-6 yüksekliği ağır hastalık ile ilişkili bulundu. Tjendra ve arkadaşlarının pandemi döneminde yayınlanan biyobelirteçler ile ilgili 72 bildiriye değerlendirdikleri incelemede, CRP, ferritin ve prokalsitonin akut Covid-19 için duyarlı belirteçler olarak öne çıkarken belirgin lenfopeni, nötrofil artışı,

trombositoz, CD3, CD4, CD8 lenfosit sayısının düşüklüğü ağır hastalık ile ilişkili bulunmuştur (111). Çalışmamızda yoğun bakım yatışı ile ilişkili bulunan biyokimyasal parametreler ile atenüasyon değeri ve fibrozis skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Buna göre hepatosteatoz olan ve APRI ile FIB-4'a göre fibrozis skoru yüksek olgularda lenfopeni, düşük CD4, CD8 lenfosit sayıları, yüksek ferritin ve IL-6 düzeyi daha sık görülmektedir.

Radyolojik hepatosteatoz ve FIB-4 ile APRI skoru ile belirlenmiş fibrozis derecesi ile sitokin fırtınası ile ilişkilendirilen ferritin ve IL-6 düzeyi gibi inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Hepatosteatozu olan olgularda daha yüksek ferritin ve IL-6 düzeyi görülmüştür. Çalışmamızda IL-6 düzeyi için belirlenen sınır değer 19,2'dir. Hepatosteatoz ve fibrozis olan olgularda daha sık >19,2 IL-6 düzeyi tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, hepatosteatozun tetiklediği hiperinflamatuvar durum ile ilişkili olabilir (Şekil 1,2). Nitekim hepatosteatozun patofizyolojisinin irdelendiği çalışmalarda, özellikle steatohepatiti olan olgularda yüksek IL-6 değeri tespit edilmiştir (65,112).

Atenüasyon değeri ile fibrozis skorlarının yoğun bakım takibini öngörmedeki tanısal gücü değerlendirildiğinde; CT *L-S* ve fibrozis skorlarının ayrı ayrı olarak ve kombinasyonlar şeklinde ROC değerleri ölçüldü. Analiz sonucu, FIB-4 $\geq$ 1,36 sınır değeri ile yoğun bakım takibini öngörmede ROC değeri en yüksek test olarak saptandı (AUROC: 0,74). FIB-4 skorunun Covid-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacını öngörmek için değerlendirildiği bir başka çalışmada benzer şekilde AUROC değeri 0,73 bulunmuş olup çalışmamızın sonucu ile paralellik göstermektedir (110). Tek başına atenüasyon değerinin sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. FIB-4 düzeyinin 1,36 ve üstü olduğu ve CT *L-S* düzeyinin 0,78 ve altı olduğu durumlar için; duyarlılık %88,37; özgüllük %40,16; pozitif tahmin değeri %33,93 ve *negatif tahmin değeri* %90,85'dir. FIB-4 skoru 1,36 ve üstü, CT *L-S* değeri 0,78 ve altında olan hastaların yoğun bakım takibi ihtiyacı, diğer gruptan 5 kat fazladır. FIB-4 skoru ve atenüasyon ölçümünün kombinasyonunun sensitivitesi %88,37 ve negatif tahmin değeri %90,85 ile en yüksek testtir.

Literatürde ağır Covid-19 hastalığı için atenüasyon değeri ve FIB-4 skoru ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Atenüasyon ile belirlenen hepatosteatozun ağır Covid-19 hastalığına etkisinin değerlendirildiği Çoraplı ve arkadaşlarının çalışmasında hepatosteatoz saptanan grupta hastanede takip ihtiyacının daha fazla olduğu, akciğer tutulumunun daha ağır olduğu saptanmıştır. Hepatosteatoz olan hasta grubunda hastane yatış oranı 1,9 kat yüksek bulunmuştur (95% CI 1.26–3.15, $p < 0.003$) (113). Hepatosteatoz varlığının yine tomografi ile gösterildiği bir başka çalışmada hepatosteatoz, Covid-19 hastalarında ağır akciğer tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Ağır hastaların %69,9’unda hepatosteatoz tespit edilen bu çalışmada çok değişkenli analizde yaş, erkek cinsiyet ve hepatosteatoz, ağır Covid-19 hastalığı için risk faktörleri olarak belirtilmiştir (114).

Yoğun bakım takibi ihtiyacını etkileyen faktörler için yapılan tek değişkenli değerlendirmelerde; cinsiyet, yaş, malignite, hiperlipidemi, pulmoner hastalık, diyabet ve insülin direnci, oksijen desteği ihtiyacı, lenfosit, nötrofil sayısı, CRP, ferritin, IL-6, D-Dimer düzeyi, FIB-4 ve APRI skoru, CT_{L-S} ile değerlendirilen hepatosteatoz istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Tek değişkenli analizde FIB-4 skoru için risk oranı (Hazard Ratio), %95 güven aralığında, 3,48 olarak belirlendi. Ancak çok değişkenli analizde sadece erkek cinsiyet ve saturasyon değerinin %94 ve daha az olması ağır hastalık ile ilişkili saptandı. Ayrıca çalışmamızda hepatosteatozu olan hastaların yoğun bakım başvurusu için risk faktörleri değerlendirildiğinde; tek değişkenli analizde ileri yaş, ferritin ve IL-6 yüksekliği ile yüksek fibrozis skorları anlamlı olsa da çok değişkenli analizde ferritin düzeyi yüksekliği bir risk faktörü olarak bulunmuş ve HR değeri 5,859 saptanmıştır [HR (95% CI) 5,859 (2,082-16,489), $p=0,001$]. Li ve arkadaşlarının (2022) ağır Covid-19 hastalığı ile NAFLD ilişkisini incelediği çalışmasına göre, benzer şekilde tek değişkenli analizde steatoz varlığı, derecesi ve fibrozis evresi anlamlı olmasına rağmen çok değişkenli analizde komorbiditeler ve demografik faktörler eklendiğinde steatoz ve fibrozis, ağır hastalık için bir risk faktörü değildir (115).

Hepatik steatoz indeksine göre tanı alan NAFLD hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ise NAFLD Fibrozis Skoru ile karaciğer fibrozisi değerlendirilmiş ve

hastaların %44,2'sinde ileri fibrozis saptanmıştır. Oksijen desteği ihtiyacının ve artmış solunum sayısının ağır hastalık kriteri olarak değerlendirildiği çalışmada, NAFLD fibrozis skoruna göre ileri fibrozis varlığı gösterilen olguların çoğunluğunun kliniğinde ağır enfeksiyon olduğu gösterilmiştir ve yağlı karaciğer hastalığı olanlarda ileri fibrozis, ağır Covid-19 hastalığı için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (116). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FIB-4 skoru ile değerlendirilen fibrozis Covid-19 mortalitesi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (6). Çalışmamızda, çok değişkenli modelde diğer etkenler ile olguların tümü ve hepatosteatoz için ayrı ayrı değerlendirildiğinde FIB-4 ve APRI skorlarının ağır hastalık riski açısından etkisi azalsa da tüm bulgular ve ROC analizinde elde edilen yüksek negatif tahmin değeri dikkate alındığında özellikle karaciğer fibrozisi düşük grubun tanımlanması hafif seyirli hastaların saptanmasını sağlayabilir.

Hepatosteatozda reaktif oksijen radikallerinin artmasının yanı sıra hepatik makrofajlardan pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır. Bu durum viral enfeksiyonların oluşturduğu inflammatuar süreci arttırabilir (44). Karaciğer yağlanması ve steatohepatit, karaciğer makrofajlarındaki M1 polarizasyonunu ve steatit hücre aktivasyonunu tetikler. Hepatosteatoz ile başlayan ve hiperinflamasyona sebep olan patolojik yolaklar ile TNF-alfa, IL-6 gibi sitokinler artar (117). Çalışmamızda da IL-6 seviyeleri ile atenüasyon değeri arasında anlamlı istatistiksel korelasyon görülmüştür. Atenüasyon değeri düştükçe IL-6 düzeyi artma eğilimindedir. Gao ve arkadaşlarının çalışmasında, başvuruda MAFLD tespit edilen ve IL-6 yüksekliği görülen grupta ağır Covid-19 enfeksiyonu riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (118). Bu durum, sadece Covid-19 açısından değil sitokin salınımını tetikleyen tüm enfeksiyonlar ile sinerjistik etki yaratarak kliniği kötüleştirir. SARS-CoV-2 virüsünün hücrelere girişte kullandığı ACE2 reseptörü kolanjiyositler ile hepatositlerde de bulunmaktadır (94,119). Covid-19 hastalığı için ek olarak bu durum; hem karaciğer hasarı olan kişilerdeki Covid-19 hastalığı sıklığını açıklayabilir hem de Covid-19 hastalığı süresince görülen karaciğer hasarını açıklar.

Karaciğer-dalak atenüasyon farkı, klinikte çok kullanılsa da %33 ve daha fazla yağlanmayı belirlemek adına kantitatif sonuçlar verebilen pratik bir testtir. İyonize

radasyon nedeni ile tomografik görüntülemeler invazif kabul edilse de herhangi bir klinik nedenle çekilmiş kontrastsız tomografilere karaciğer kesitleri mevcut ise kolaylıkla ölçülebilir ve hepatosteatoz varlığını tespit etmemizi sağlar. Pek çok ekstrahepatik komorbidite ile iç içe olan MAFLD tanısı için hepatosteatoz varlığını göstermede alternatif bir metot olarak kullanılabilir. Hepatosteatoz geniş bir hastalık spektrumunun başlangıcıdır ancak klinik bir bulgusunun olmaması genellikle göz ardı edilmesine sebep olur.

FIB-4 ve APRI skorları, karaciğer hastalıklarında altta yatan fibrozisi değerlendirmek için kullanılan, geçerliliği yüksek non-invazif testlerdir. Laboratuvar parametrelerinden elde edilen bu testlerin klinikte uygulanması ucuz ve kolaydır. Rehberler yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde hastalık yönetimini belirlemek adına fibrozis skorlarının uygulanmasını önermektedir (120). Yağlı karaciğerde fibrozis varlığı ve evresi, aynı zamanda bu hastalarda ekstrahepatik hastalıkların varlığı ve şiddeti ile de ilişkilidir.

Çalışmamızda, hepatosteatoz varlığı ve karaciğer fibrozisini belirlediğimiz FIB-4 ve APRI skorları ile ağır Covid-19 hastalığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ancak mortalite açısından bakıldığında atenüasyon verilerine göre belirlenen hepatosteatozun mortaliteye etkisi yoktur. Literatürde hepatosteatoz sıklığı Covid-19 hastalarında daha yüksek ve hepatosteatoz varlığı ağır Covid-19 ile ilişkili değerlendirilse de mortalite için benzer şekilde anlamlı ilişki kurulamamıştır (107,108,121). Yüksek FIB4 ve APRI skorları, yüksek mortalite ile ilişkilidir. FIB-4 skoru yüksek ve atenüasyon değeri düşük olan olgularda yoğun bakım takibi ihtiyacı 5 kat fazla görülmüştür. Ancak çok değişkenli analizde bu anlamlılık azalmıştır. Sonuçlarımız güncel literatür ile paralellik göstermektedir (115). Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı, hepatosteatoz ve fibrozis parametrelerinin tanısal gücünü sorgulaması, non-invazif belirteçlerin kombinasyonlarının da değerlendirilmesi ve sonuç olarak negatif tahmin gücünün daha yüksek olduğunun gösterilmesidir. Klinikte düşük riskli hasta grubunu belirlemek için kullanılabilir. Çalışmamız klinik risk değerlendirmesi için hepatosteatoz varlığı ve fibrozis skorlarının birlikte kullanımını ön plana çıkartmaktadır. FIB-4, APRI skorları ile atenüasyon değerinin birlikte

kullanılması; yağlı karaciğerin pro-inflamatuar sitokinlerin artışını tetiklediği göz önünde bulundurularak ağır enfeksiyonlarda hastalık risk gruplarının belirlenmesi için uygulanabilir. Nitekim çalışmamıza göre hepatosteatozu olan Covid-19 hastalarında akut faz reaktanı olarak ferritin, yoğun bakım endikasyonu için bir risk faktörüdür. Özellikle metabolik risk faktörleri olan bireylerde karaciğer yağlanması ve fibrozis; görüntüleme yapılan hastalarda atenüasyon değeri hesaplanarak ve FIB-4 skorunu belirlenerek risk değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif olması nedeniyle alkol öyküsünün dosya kayıtlarından alınması, tomografide atenüasyon ölçümünün geçerliliği, %33'ten daha az hepatosteatozu tespit etmekte düşük olması nedeniyle hafif yağlanmanın değerlendirilememesi, hepatit serolojisinin tüm hastalarda rutinde bakılmaması, SARS-CoV2 varyantı ve aşılama durumunun dahil edilmemesidir. Çalışma kohortumuzdaki hastaların yaş ortalaması, ülkemizden bildirilen diğer çalışmalara göre daha genç bir hasta grubu olması nedeniyle renal yetmezlik ve demans gibi komorbiditelerin hastalık prognozu ile ilişkisi değerlendirilememiştir (122).

Geniş hasta kohortunda, fibrozis skorlarının ve radyolojik hepatosteatoz değerinin kombinasyon şeklinde tanısal gücünün değerlendirilmesi ve inflamatuvar belirteçler ile çok değişkenli analizlerin değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü noktalarıdır.

Sonuç olarak, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığında, Covid-19 Enfeksiyonu'nda hepatosteatoz ve özellikle altta yatan fibrozisin değerlendirilmesi risk grubundaki hastaların belirlenmesi ve yakın takibinde yol gösterici olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 May 4;72(9):e206–14. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/72/9/e206/5872581>
2. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2022 Jun 8];15(1):45. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0806-8>
3. Nseir W, Taha H, Khateeb J, Grosovski M, Assy N. Fatty Liver Is Associated with Recurrent Bacterial Infections Independent of Metabolic Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2011 Nov 12 [cited 2022 Jun 8];56(11):3328–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-011-1736-5>
4. Ziaee A, Azarkar G, Ziaee M. Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. *European Journal of Medical Research* [Internet]. 2021 Dec 26 [cited 2022 Jun 8];26(1):115. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-021-00590-y>
5. Medeiros AK, Barbisan CC, Cruz IR, de Araújo EM, Libânio BB, Albuquerque KS, et al. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2022 Jun 8];45(9):2748–54. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00261-020-02648-7>
6. Kim SW, Jeon JH, Moon JS, Kim MK. High Fibrosis-4 Index Is Related with Worse Clinical Outcome in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Diabetes Mellitus: A Multicenter Observational Study. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2022 Jun 8];36(4):800–9. Available from: <http://e-enm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2021.1040>
7. Carvalho T. COVID-19 Research in Brief: December, 2019 to June, 2020. *Nature Medicine* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2022 Jun 8];26(8):1152–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/d41591-020-00026-w>
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2022 Jun 8];395(10224):565–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302518>
9. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment International* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jun 8];144:106039. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412020319942>
10. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 8];20(8):892–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920305612>
11. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2022 Jun 8];323(18):1843–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
12. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2022 Jun 29];25(5). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
13. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infection Control & Hospital Epidemiology* [Internet]. 2021 Jun 20 [cited 2022 Jun 8];42(6):659–68. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X20012738/type/journal_article

14. Nalla AK, Casto AM, Huang MLW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. McAdam AJ, editor. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2022 Jun 8];58(6). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00557-20>
15. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2022 Jun 8];173(4):262–7. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1495>
16. Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 21];198:106116. Available from: [/pmc/articles/PMC7402113/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190/)
17. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jul 21];5(5):428–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145190/>
18. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jun 8];17(6):701–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1546144020302623>
19. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2021 Oct 25 [cited 2022 Jun 8];193(42):E1619–25. Available from: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211248>
20. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Jun 8];116:38–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122101256X>
21. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, Liang H rui, Chen Z sheng, Li Y min, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Jun 8];55(5):2000547. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00547-2020>
22. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2022 Jun 8];323(11):1061. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
23. Doğan HO, Bolat S, Büyüktuna SA, Sarısmailoğlu R, Çetinkaya N, Doğan K, et al. The use of laboratory parameters and computed tomography score to determine intensive care unit requirement in COVID-19. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021;46(2):157–66.
24. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2022 Jun 9];58(7):1021–8. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0369/html>
25. Antunez Muiños PJ, López Otero D, Amat-Santos IJ, López País J, Aparisi A, Cacho Antonio CE, et al. The COVID-19 lab score: an accurate dynamic tool to predict in-hospital outcomes in COVID-19 patients. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Dec 30 [cited 2022 Jun 9];11(1):9361. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-88679-6>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): groups at higher risk for severe illness [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Centers+for+Disease+C+ontrol+and+Prevention.+Coronavirus+disease+2019+%28COVID-

- 19%29%3A+Groups+at+higher+risk+for+severe+illness.+Available+at%3A+https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html+%28Accessed+on+April+09%2C+2020&btnG=
27. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Jun 9];29–30:100639. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537020303837>
 28. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2022 Jun 9];m3379. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m3379>
 29. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2022 Jun 9];383(19):1813–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764>
 30. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 May 14;2020(5).
 31. Molina JM, Delaugerre C, le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Jun 9];50(4):384. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X20300858>
 32. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. Kline J, editor. *Academic Emergency Medicine* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2022 Jun 9];27(5):375–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.13994>
 33. Toma A, Darwish C, Taylor M, ... JHCCR, 2021 undefined. The use of dornase alfa in the management of COVID-19-associated adult respiratory distress syndrome. *hindawi.com* [Internet]. [cited 2022 Jun 9]; Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2021/8881115/>
 34. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2022 Jun 20];15(1):45. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0806-8>
 35. Golabi P, Paik JM, AlQahtani S, Younossi Y, Tuncer G, Younossi ZM. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, the Middle East and North Africa: Data from Global Burden of Disease 2009-2019. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Jun 21];75(4):795–809. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821003585>
 36. Değertekin B, Tözün N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jul 21];32(3):302–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160360/>
 37. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Jun 20];70(3):531–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818325170>
 38. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Jun 20];42(1):132–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827804004350>
 39. Rosso C, Kazankov K, Younes R, Esmaili S, Marietti M, Sacco M, et al. Crosstalk between adipose tissue insulin resistance and liver macrophages in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jun 20];71(5):1012–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827819304040>

40. Rødgaard-Hansen S, St. George A, Kazankov K, Bauman A, George J, Grønbæk H, et al. Effects of lifestyle intervention on soluble CD163, a macrophage activation marker, in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2022 Jun 20];77(7):498–504. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365513.2017.1346823>
41. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver: Epidemiology and Natural History. *Reviews on Recent Clinical Trials* [Internet]. 2015 Jan 26 [cited 2022 Jun 20];9(3):126–33. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1574-8871&volume=9&issue=3&spage=126>
42. Poordad FF. The Role of Leptin in NAFLD. *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jun 20];38(10):841–3. Available from: <http://journals.lww.com/00004836-200411000-00002>
43. Manne V, Handa P, Kowdley K v. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jun 20];22(1):23–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29128059>
44. Labonte AC, Tosello-Tramont AC, Hahn YS. The Role of Macrophage Polarization in Infectious and Inflammatory Diseases. *Molecules and Cells* [Internet]. 2014 Apr 30 [cited 2022 Jun 20];37(4):275–85. Available from: <http://www.molcells.org/journal/view.html?doi=10.14348/molcells.2014.2374>
45. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Jun 20];390(10113):2627–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321293>
46. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2022 Jun 20];15(1):11–20. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.109>
47. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jun 20];73(1):202–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827820302014>
48. Rastogi A, Shasthry SM, Agarwal A, Bihari C, Jain P, Jindal A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease – histological scoring systems: a large cohort single-center, evaluation study. *APMIS* [Internet]. 2017 Nov 27 [cited 2022 Jun 20];125(11):962–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apm.12742>
49. Vos B, Moreno C, Nagy N, Féry F, Cnop M, Vereerstraeten P, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD): a major cause of cryptogenic liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Jun 20];74(3):389–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103042>
50. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2011 Sep 2 [cited 2022 Jun 20];54(3):1082–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24452>
51. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE™ Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes. *Ultrasound in Medicine & Biology* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jun 20];36(11):1825–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562910003546>
52. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, van Natta ML, Hallinan E, Kowdley K v., Abdelmalek M, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and*

- Hepatology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];17(1):156-163.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356518304051>
53. Duman DG, Celikel C, Tüney D, Imeryüz N, Avsar E, Tözün N. Computed Tomography in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2006 51:2 [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Jul 21];51(2):346–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-006-3136-9>
 54. Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, et al. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 1998 Sep [cited 2022 Jun 20];171(3):659–64. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.171.3.9725292>
 55. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Experimental Diabetes Research* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 20];2012:1–12. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/145754/>
 56. Byun J, Lee SS, Sung YS, Shin Y, Yun J, Kim HS, et al. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard. *European Radiology* [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2022 Jun 20];29(8):4427–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-018-5905-1>
 57. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jun 20];152(3):598-607.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516352738>
 58. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2017 Nov 26 [cited 2022 Jun 20];66(5):1486–501. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29302>
 59. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Apr 18 [cited 2022 Jun 20];346(16):1221–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra011775>
 60. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jun 20];134(6):1682–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508508003508>
 61. Ruhl CE, Everhart JE. Elevated Serum Alanine Aminotransferase and γ -Glutamyltransferase and Mortality in the United States Population. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Jun 20];136(2):477-485.e11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508508018908>
 62. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 1999 Dec [cited 2022 Jun 20];30(6):1356–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.510300604>
 63. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a Combined Evaluation of the Serum Adiponectin Level, HOMA-IR, and Serum Type IV Collagen 7S Level to Predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Jun 20];102(9):1931–8. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-200709000-00016>
 64. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2009 May [cited 2022 Jun 20];21(5):504–11. Available from: <http://journals.lww.com/00042737-200905000-00002>
 65. Goyale A, Jain A, Smith C, Papatheodoridi M, Misas MG, Roccarina D, et al. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) severity with novel serum-based markers: A pilot study. Strnad P, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2021 Nov 23

- [cited 2022 Jun 20];16(11):e0260313. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0260313>
66. Sakugawa H. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];11(2):255. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v11/i2/255.htm>
 67. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: The cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Jun 20];54(1):145–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24356>
 68. Franch-Nadal J, Caballeria L, Mata-Cases M, Mauricio D, Giraldez-García C, Mancera J, et al. Fatty liver index is a predictor of incident diabetes in patients with prediabetes: The PREDAPS study. Wang Y, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jun 20];13(6):e0198327. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0198327>
 69. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jun 20];64(6):1388–402. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815007345>
 70. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Jun 20];7(10):1104–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356509005333>
 71. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Jun 20];59(9):1265–9. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.2010.216077>
 72. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P, et al. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. Lin HC, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Jun 17 [cited 2022 Jun 20];10(6):e0128774. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128774>
 73. Polyzos S, Slavakis A, Koumerkeridis G, Katsinelos P, Kountouras J. Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An External Validation Cohort. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Jun 20];51(02):134–40. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0713-1330>
 74. de Matteis C, Cariello M, Graziano G, Battaglia S, Suppressa P, Piazzolla G, et al. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2022 Jun 29];11(1):14834. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-021-94277-3>
 75. Zhang H, Xie Z, Xie X, Ou Y, Zeng W, Zhou Y. A novel predictor of severe dengue: The aspartate aminotransferase/platelet count ratio index (APRI). *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2018 May 2 [cited 2022 Jun 29];90(5):803–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25021>
 76. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Jun 20];127(6):1704–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504015537>
 77. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* [Internet]. 2007 Nov 25 [cited 2022 Jun 20];47(2):455–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21984>
 78. Day JW, Rosenberg WM. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis. *British Journal of Hospital Medicine* [Internet]. 2018 Dec

- 2 [cited 2022 Jun 20];79(12):694–9. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2018.79.12.694>
79. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Jun 20];53(2):372–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827810004149>
80. Goh GBB, McCullough AJ. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2016 May 22 [cited 2022 Jun 20];61(5):1226–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4095-4>
81. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Jun 20];51(2):371–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827809002608>
82. Zhou Y, Orešić M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hyysalo J, Arola J, et al. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Jun 20];14(10):1463-1472.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356516303159>
83. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];14(1):124-131.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356515009787>
84. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* [Internet]. 2019 Dec 28 [cited 2022 Jun 20];70(6):1913–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30664>
85. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Medicine* [Internet]. 2019 Dec 20 [cited 2022 Jun 20];17(1):95. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1321-x>
86. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Jun 20];49(4):608–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827808004236>
87. Tsai JH, Ferrell LD, Tan V, Yeh MM, Sarkar M, Gill RM. Aggressive non-alcoholic steatohepatitis following rapid weight loss and/or malnutrition. *Modern Pathology* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2022 Jun 20];30(6):834–42. Available from: <http://www.nature.com/articles/modpathol201713>
88. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley K v., Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemporary Clinical Trials* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jun 20];30(1):88–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551714408001146>
89. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator–Activated Receptor– α and – δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jun 20];150(5):1147-1159.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516001402>
90. Verbeke L, Farre R, Trebicka J, Komuta M, Roskams T, Klein S, et al. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2022 Jun 20];59(6):2286–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.26939>

91. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2022 Jun 20];385(9972):956–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614619334>
92. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Jun 20];51(5):1584–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23569>
93. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 13 [cited 2022 Jun 20];387(10019):679–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361500803X>
94. Cao X, Song L, Zhang Y, Li Q, Shi T, Yang F, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits endoplasmic reticulum stress-associated pathway to preserve nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* [Internet]. 2019 May 10 [cited 2022 Jun 20];35(4):e3123. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3123>
95. Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fracanzani AL. MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2022 Jun 20];14(10):867–72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2020.1801417>
96. Zhou Y, Zheng KI, Wang X, Sun Q, Pan K, Wang T, et al. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. *Liver International* [Internet]. 2020 Sep 5 [cited 2022 Jun 20];40(9):2160–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14575>
97. Roca-Fernández A, Dennis A, Nicholls R, McGonigle J, Kelly M, Banerjee R, et al. Hepatic Steatosis, Rather Than Underlying Obesity, Increases the Risk of Infection and Hospitalization for COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2021 Mar 29;8:336.
98. Calapod OP, Marin AM, Onisai M, Tribus LC, Pop CS, Fierbinteanu-Braticevici C. The Impact of Increased Fib-4 Score in Patients with Type II Diabetes Mellitus on COVID-19 Disease Prognosis. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2022 Jun 20];57(5):434. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/5/434>
99. Bayramoğlu S, Çetinkaya E., Taşyürek O. Akciğer amfizeminin tanısında inspiratuar ve ekspiratuar BT bulguları: kantitatif ve kalitatif değerlendirme. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji*. 2000;6(309–13).
100. Ostridge K, Wilkinson TMA. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 20];48(1):216–28. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00041-2016>
101. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jun 20];38(2):518–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2003.50346>
102. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Jun 20];43(6):1317–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21178>
103. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Current Pharmaceutical Design*. 2019 Jan 18;24(38):4574–86.
104. Evans JD. *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. Brooks/Cole Publishing, Pacific Grove. [Internet]. 1996 [cited 2022 Jun 20]. Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqw2orz553k1w0r45\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1360433](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqw2orz553k1w0r45))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1360433)

105. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];7(1):66–75. Available from: <https://academic.oup.com/advances/article/7/1/66/4524061>
106. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 20];73(3):719–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348790>
107. Bramante C, Tignanelli CJ, Dutta N, Jones E, Tamariz L, Clark JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for Covid-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2022 Jun 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909011/>
108. Singh A, Hussain S, Antony B. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in patients with COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jul 12];15(3):813–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187140212100093X>
109. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 20];69(8):1545–7. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-321611>
110. Ramos-Lopez O, San-Cristobal R, Martinez-Urbistondo D, Micó V, Colmenarejo G, Villares-Fernandez P, et al. Proinflammatory and Hepatic Features Related to Morbidity and Fatal Outcomes in COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2022 Jun 29];10(14):3112. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/14/3112>
111. Tjendra Y, al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 29];144(12):1465–74. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/144/12/1465/442581/Predicting-Disease-Severity-and-Outcome-in-COVID19>
112. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased Hepatic and Circulating Interleukin-6 Levels in Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Jun 20];103(6):1372–9. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-200812000-00055>
113. Çoraplı M, Çil E, Oktay C, Kaçmaz H, Çoraplı G, Bulut HT. Role of hepatosteatosis in the prognosis of COVID 19 disease. *Clinical Imaging* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 20];80:1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35234248/>
114. Palomar-Lever A, Barraza G, Galicia-Alba J, Echeverri-Bolaños M, Escarria-Panesso R, Padua-Barrios J, et al. Hepatic steatosis as an independent risk factor for severe disease in patients with COVID-19: A computed tomography study. *JGH Open* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2022 Jun 20];4(6):1102–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgh3.12395>
115. Li J, Tian A, Zhu H, Chen L, Wen J, Liu W, et al. Mendelian Randomization Analysis Reveals No Causal Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe COVID-19. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Jul 12];20(7):1553-1560.e78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356522001045>
116. Yao R, Zhu L, Wang J, Liu J, Xue R, Xue L, et al. Risk of severe illness of COVID-19 patients with NAFLD and increased NAFLD fibrosis scores. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2022 Jun 20];35(8):e23880. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23880>
117. Marra F, Tacke F. Roles for Chemokines in Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Sep [cited 2022 Jun 20];147(3):577-594.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508514008828>

118. Gao F, Zheng KI, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Association and Interaction Between Serum Interleukin-6 Levels and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Mar 8;12:42.
119. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Feb 4 [cited 2022 Jun 20];2020.02.03.931766. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1>
120. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jul 14];9(2):65–90. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/443344>
121. Tao Z, Li Y, Cheng B, Zhou T, Gao Y. Risk of Severe COVID-19 Increased by Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Jul 12];55(10):830–5. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MCG.0000000000001605>
122. Akin S, Boyuk B, Keskin O. Overview of Elderly Patients and Comorbidities in COVID-19 Pandemic. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia [SCIE]*. 2020 Nov;31:86. Available from: link.gale.com/apps/doc/A649933635/HRCA?u=anon~57bdeaa3&sid=googleScholar&xid=7cb48e70

7. EKLER

EK-1 ETİK KURUL KARARI



SAYI: ATADEK-2022/05

11.03.2022

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Suna Yapalı, Dr. Beyza Çiçek,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“NON-İNVAZİF YÖNTEMLERLE BELİRLENEN HEPATOSTEATOZ VE KARACİĞER FİBROZİSİNİN HOSPİTALİZE COVID-19 HASTALARININ PROGNOZUNA ETKİSİ”** başlıklı proje, 11 Mart 2022 tarih 2022/05 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2022-05/23 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

NON-İNVAZİF YÖNTEMLERLE BELİRLENEN HEPATOSTEATOZ VE KARACİĞER FİBROZİSİNİN HOSPİTALİZE COVID-19 HASTALARININ PROGNOZUNA ETKİSİ

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Dr. Beyza Çiçek

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (X) Revizyon ()* Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 11.03.2022

Karar Numarası: 2022-05/23

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. Murat BAŞ (Başkan)		(X)	()
Prof. Dr. Ükke KARABACAK (Başkan Yrd.)		(X)	()
Prof. Dr. Yasemin ALANAY		(X)	()
Prof. Dr. Şeyda TÜRK		()	()
Prof. Dr. A. Yiğit ÇAKIROĞLU		(X)	()
Doç. Dr. Figen DEMİR		(X)	()
Doç. Dr. Erman AYTAÇ		()	()
Doç. Dr. Fatih ARTVINLİ		()	()
Dr. Öğr. Üyesi Sinem Burcu ERDOĞAN		()	()
Dr. Öğr. Üyesi Zekiye Kübra YILMAZ		(X)	()
Dr. Öğr. Üyesi Ceren Gülser İLİKAN RASİMOĞLU		(X)	()
Dr. Öğr. Üyesi Nazlı KESKİN TOKLU		(X)	()
Melisnaz ÇOLAK		()	()

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Beyza	Soyadı	Çiçek
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		T.C.Kimlik No	
E-Mail		Telefon	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016
Lise	Gaziantep Kolej Vakfı Özel Okulları Fen Lisesi(Burslu)	2010

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Asistan Hekim	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hastanesi	Kasım 2019 -
Asistan Hekim	S.B.Ü Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Mart 2018 – Ekim 2019
Doktor	S.B.Ü Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Palyatif Bakım Kliniği	Eylül 2017 – Mart 2018
Doktor	Maltepe Devlet Hastanesi Evde Sağlık Birimi	Temmuz 2017 – Eylül 2017
Doktor	Maltepe Devlet Hastanesi Acil Tıp Birimi	Nisan 2017 – Temmuz 2017
Doktor	İstanbul Maltepe Toplum Sağlığı Merkezi – Evde Sağlık Birimi	Eylül 2016 – Nisan 2017

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
İtalyanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

Yabancı Dil Sınav Notu			
Cambridge- KEY - A2(2007)	YDS (2016)		
pass	80		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

Bildiriler

22.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi – Ekim 2020 – Bildiri / Poster Sunum
“Kardiyak Tamponad ile Prezente Olan Nadir Akciğer Kanseri: Pleomorfik Karsinom Vakası”

Sepin, Beyza; Gül, Hatun; Azizy, Münir

37.Gastroenteroloji Haftası ve 8. Gastroenteroloji Cerrahisi Kongresi (UGH 2020)
Bildiri / Poster Sunum

“Kolonik Anjiosarkom: Nadir Bir Gastrointestinal Kanama Nedeni”

Sepin, Beyza; Kutsal, Nesliar Eser; Baca, Bilgi; Gönenç, Murat; İspir, Selim; Bilgi, Selçuk; Tözün, Nurdan

TİHUD İç Hastalıkları Kış Okulu (2022) – Bildiri/Poster Sunum

“Nadir Bir Plevral Efüzyon Nedeni: Sarı Tırnak Hastalığı”

Çiçek, Beyza; Deniz, Orhan Cem; Sağcan, Gülseren; Çuhadaroglu, Çağlar

Geleneksel İç Hastalıkları Günleri – İnteraktif Güncelleme 2022

Bildiri / Poster Sunum

“Postpartum Hemorajide Edinilmiş Hemofili A Yönetimi”

Çiçek, Beyza; Erdoğan, Ebru; Sezgin, Aslıhan; Ratip, Siret

Yayınlar

Journal of Oncology Pharmacy Practice.

"Alpelisib induced interstitial lung disease in a patient with advanced breast cancer",

Isiklar, Aysun; Basaran, Gul; Sepin, Beyza; Gumusay, Ozge; Kocagoz, Ayse Sesin; Cuhadaroglu, Caglar