






COVID 19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi

COVID 19 Liver Involvement and Examination of Disease Prognosis in Patients with Underlying Liver Disease: A Review

  Işıl Deniz Alırcı¹,  Sevil Alkan Çeviker²

¹ Manavgat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

ORCID ID: Işıl Deniz Alırcı <https://orcid.org/0000-0002-4740-1579>, Sevil Alkan Çeviker <https://orcid.org/0000-0003-1944-2477>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Uzm. Dr. Işıl Deniz Alırcı, e-posta / e-mail: dr_isildeniz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06-10-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 09-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Alırcı I.D., Alkan Çeviker S. COVID 19 Karaciğer Tutulumu ve Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlarda Hastalık Seyrinin İrdelenmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):206-211

Öz

COVID 19 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de giderek artan öneme sahip olmaktadır. Bu virüsün yol açtığı klinik tabloların aydınlatılması, tedavi ve önleme çalışmaları global olarak devam etmektedir. Karaciğer tutulumunun da, SARS-CoV-2 virüsünün karaciğer, safra ve karaciğer epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörleri nedeniyle olabileceği bildirilmektedir. SARS-CoV enfeksiyonu seyri sırasında sıklıkla ekstrapulmoner tutulum olabileceği ve hastaların neredeyse yarısının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon hasarı yaşadığı bildirilmiştir. Bu enfeksiyonun karaciğeri nasıl etkilediğine ve önceden var olan karaciğer hastalığının enfeksiyona yakalanma veya ciddi bir hastalığa sahip olma risk faktörü olarak ilgisine ilişkin bilgiler hala yetersizdir. Önceki raporlar, COVID-19 hastalarının bir kısmının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon anormalliği olduğunu göstermiştir. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer tutulumu ve öncesinde karaciğer hastalığı olan hastaların bu hastalık seyri açısından risk durumları hakkında güncel literatür eşliğinde gözden geçirme yapılması amaçlandı. COVID-19'lu bazı hastalarda yüksek karaciğer testleri ve / veya akut hepatit tablosu ile gelebileceğini akılda tutmalıyız. COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yaygın olarak yükselme görülse de, bu bulguların COVID-19'un bir belirtisi olduğu varsayılmamalıdır. Sonuç olarak; COVID-19 karaciğer tutulumu açısından henüz fikir birliği gelişmediğinden ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler COVID 19, karaciğer, ALT, AST.

Abstract

The COVID 19 pandemic is of increasing importance for our country as well as all over the world. Studies of elucidation, treatment and prevention of the clinical pictures caused by this virus continue globally. It has been reported that liver involvement may be due to the ACE2 receptors in the liver, bile and liver epithelial cells of the SARS-CoV-2 virus. It has been reported that extrapulmonary involvement may occur frequently during the course of SARS-CoV infection and nearly half of the patients experience varying degrees of liver function damage. There is still insufficient information on how this infection affects the liver and the relevance of pre-existing liver disease as a risk factor for contracting or having a serious disease. Previous reports have shown that some of the COVID-19 patients have varying degrees of liver function abnormalities. In this review, it is aimed to review the risk of SARS-CoV-2 infection in terms of liver involvement and the course of this disease in patients with liver disease in the light of the current literature. We must keep in mind that some patients with COVID-19 may present with high liver tests and / or acute hepatitis. Although there is a widespread increase in liver function tests in hospitalized patients with a diagnosis of COVID-19, these findings should not be assumed to be a symptom of COVID-19. Since there is no consensus on COVID-19 liver involvement yet, further studies are needed.

Keywords COVID 19, liver, ALT, AST.

GİRİŞ

2019'un sonunda, yeni bir koronavirüs olan severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'daki bir grup pnömoni vakasının nedeni olarak tanımlandı. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), öncelikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve ölüme kadar değişen semptomları olan bir akciğer enfeksiyonu olarak kendini gösterdi¹. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 30 Ocak 2020'de, SARS-CoV-2 salgınına pandemi olarak ilan etmiş olup; ilk vaka bildirilen tarihten itibaren ülkemiz verilerine göre; 302867 konfirme vaka, 7506 ölen; DSÖ verilerine göre ise 30.675.675 konfirme vaka, 954.417 ölen hasta sayısına ulaşan COVID 19 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de giderek artan öneme sahiptir². Bu virüsün yol açtığı klinik tabloların aydınlatılması, tedavi ve önleme çalışmaları global olarak devam etmektedir. Bu enfeksiyonun karaciğeri nasıl etkilediğine ve önceden var olan karaciğer hastalığının enfeksiyona yakalanma veya ciddi bir hastalığa sahip olma risk faktörü olarak ilgisine ilişkin bilgiler hala yetersizdir. Önceki raporlar, COVID-19 hastalarının bir kısmının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon anormallığı olduğunu göstermiştir^{3,4}. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer tutulumu ve öncesinde karaciğer hastalığı olan hastaların bu hastalık seyri açısından risk durumları hakkında güncel literatür eşliğinde gözden geçirme yapılması amaçlandı.

Mikrobiyoloji ve Patoloji

Taksonomik açıdan incelendiğinde Beta-coronavirüs genusunun elemanı olan SARS-CoV-2, zarflı, pozitif yönelimli ve tek iplikçikli RNA virüsüdür. Hücrelere girişi anjiyotensin convertting enzim 2 (ACE 2) reseptör aracılığı ile olmaktadır⁵. SARS-CoV-2 virüsünün, SARS-CoV ile genom sekanslarına göre %79.6 oranında benzerlik taşıdığı bildirilmektedir. Bu virüslerin ikisinin de konakçı hücrelerine girmesinin, konakçı hücre membranından salınan transmembrane serine proteaz (TMPRSS) ve ACE 2 reseptörlerine, spike (S) glikoproteinler aracılığıyla olduğu

tahmin edilmektedir⁶⁻¹⁰. Özellikle SARS-CoV-2 virüsünün ACE 2 reseptörüne oldukça yüksek afinite gösterdiği saptanmıştır⁶⁻¹⁰. Karaciğer tutulumunun da, SARS-CoV-2 virüsünün karaciğer, safra ve karaciğer epitel hücrelerindeki ACE2 reseptörleri nedeniyle olabileceği bildirilmektedir^{11,12}. SARS-CoV enfeksiyonu seyri sırasında sıklıkla ekstrapulmoner tutulum olabileceği ve hastaların neredeyse yarısının farklı derecelerde karaciğer fonksiyon hasarı yaşadığı bildirilmiştir¹³.

Xu ve ark.¹⁴ çalışmasında COVID 19 enfeksiyonunda patolojik bulgu olarak karaciğer biyopsi örneklerinde orta derecede mikrovasküler steatoz ve hafif lobüler ve portal aktivitenin mevcut olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada karaciğer hasarının SARS-CoV-2 enfeksiyonundan veya ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklanabileceği saptanmıştır¹⁴. Farklı iki çalışmada ise; COVID-19 hastalarında karaciğer histolojisi spesifik olmadığı, hafif, karışık lobüler ve portal aktiviteye sahip orta derecede mikrovezikülersteatoz ve fokal nekroz dahil farklı patolojik bulgular olabileceği bildirilmiştir^{14,15}. Sonzogni ve ark. ise¹⁶ 48 olgudan oluşan otopsi serisinde, fokal portal-lobüler lenfositik infiltratları ve hepatik vasküler tutulumu düşündürülen patolojik karaciğer bulgularının olduğunu bildirmiştir. Farcas ve ark.¹⁷ da karaciğer dokusunda yağlı dejenerasyon ve merkezi lobüler nekroz olduğunu göstermiştir. Farklı araştırmacılar tarafından bildirilen tüm bu bulguların tespit edilmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin insan karaciğerine de saldırabileceğine inanmak için bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır¹³⁻¹⁷. Yapısal olarak SARS-CoV-2 virüsü SARS virüsüne benzese de, karaciğer dokusunda SARS virüsüne ait viral RNA tespit edilmiş olmasına rağmen, şu ana kadar yayınlanmış patoloji çalışmaları COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında tutulum olabileceği yönünde olsa da, karaciğer dokusunda SARS-CoV-2 virüsüne ait olabilecek viral inklüzyonlar tespit edilememiştir¹⁴.

Semptomlar, patofizyoloji ve anormal laboratuvar bulguları

COVID 19 genellikle pulmoner semptomlara neden olur-

ken, bazen yalnızca gastrointestinal semptomlarla da karışımımıza çıkabilir. Ciddi kliniği olan olgularda gastrointestinal semptom görülme olasılığının arttığı bildirilmektedir. 10. Karaciğer tutulumu açısından değerlendirildiğinde ise; COVID-19'un klinik görünümü, akut hepatit benzeri belirtileri ve anormal karaciğer biyokimyasal testlerini içerebilir¹⁸. SARS- CoV-2 enfeksiyonu sırasında karaciğer enzimlerinde bozulma ilaca bağlı hepatotoksisite, kritik hastalarda sitokin fırtınası sırasında ya da pnömöni ile ilişkili hipoksi gibi nedenlere bağlı gelişebilir^{18,19}.

3600 COVID-19 hastasını içeren 43 çalışmanın meta-analizinde, ateş [% 83.3 (% 95 CI 78.4-87.7)], öksürük [% 60.3 (54.2-66.3)] ve yorgunluk [% 38.0 (29.8-46.5)] en yaygın klinik semptomlardı, ayrıca balgam, nefes darlığı ve miyaljinin ise % 30'un biraz altında tahmini prevalansta görüldüğü bildirilmiştir²⁰. Bulantı-kusma, anoreksi, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında görülebilir²¹.

Genel olarak, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında, çeşitli çalışmalarda hastanede yatan hastalarda karaciğer biyokimyasal parametrelerine bakıldığında, hastaların % 14 ile % 53'ünde Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve hafif düzeyde bilirubin seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Ancak genel olarak bakıldığında COVID-19 hastalarında en sık görülen anormallik aminotransferaz (AST ve ALT) yüksekliğidir^{3,13,18,21-23}. Hem AST hem de ALT yükselmeleri çoğunlukla üst referans sınırının 5 katının altındadır ve şiddetli hastalık ve artmış iltihap belirteçleri ile ilişkilidir. AST ve ALT yükselmeleri ABD'li hastalarda (% 39) Çin'li (% 4-33) hastalara göre daha sık olarak bildirilmiştir²⁴. Chen ve ark. 4 çalışmalarında 99 COVID-19 hastasını değerlendirmiş, 43 hastanın ALT-AST değerlerinin yüksek olduğu ve bir kritik COVID-19 hastasında ise ciddi hepatit tablosu görüldüğünü ve ALT değerinin 7590 U/L, AST değerinin 1445 U/L'ye kadar yükseldiği bildirmiştir. Ancak bu hastanın demografik verisi, alta yatan hastalıkları ve mortalitesi hakkında veri paylaşılmamıştır.

Fan ve ark.¹³ 148 COVID-19 hastasını inceledikleri çalışmalarında ayrıca, artmış Alkalen fosfataz (ALP) değeri varlığını araştırmışlar ve sonuç olarak ALP değerinin karaciğer fonksiyon hasarı olan hastalarda %2-5 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, hastaların %37.2 'inde aminotransferaz değerleri yüksek bulunmuştur. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların %14,5'inde ateş yüksekliği saptanırken, karaciğer enzimlerinde yükselme olmayanlarda bu oran %4.3 olarak saptanmıştır (p=0.027). Karaciğer enzim yüksekliği olanlarda prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Başvuru sırasında karaciğer enzimleri normal olan 93 hastanın 45'inde hastaneye yatış süresince enzim yüksekliği saptanmış. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda, lopinovir/ritonavir kullanımı daha fazla saptanmış aynı zamanda yatış süreleri daha uzun bulunmuştur¹⁰.

COVID-19 seyri sırasında karaciğer hasarının belirtileri genellikle hafiftir (orta derecede yükselmiş serum aspartat aminotransferaz aktiviteleri) ve genellikle asemptomatiktir. Karaciğer disfonksiyonu hastaların yaklaşık üçte birini etkileyebilir, prevalans erkeklerde ve yaşlılarda daha sıktır²⁵.

Çin'den yapılan büyük bir çalışmada, şiddetli COVID-19 hastalarında daha yüksek karaciğer disfonksiyonu oranları olduğu saptanmıştır. AST / ALT hafif şiddetli COVID hastalarının sırasıyla % 18,2 / 19,8'inde ve şiddetli COVID-19 hastalığı olanların % 39,4 / 28,1'inde artmış olarak saptanmıştır²⁶. Başka bir çalışmada subklinik hastalığı olan hastalarda AST ve ALT, sırasıyla hastaların % 8.7 ve % 8.9'unda yükselmiştir²⁶. Yine Çin'de yapılan daha küçük bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. AST, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) hastaların % 62'sinde yükselirken, YBÜ'de bakıma ihtiyaç duymayanların % 25'inde yüksek olarak saptanmıştır³.

Richardson ve ark.²⁷ Amerika'da 5700 hasta ile yaptıkları çalışmalarında vakaların % 58,4'ünde AST ve % 39'unda

ALT değerlerinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada en sık karaciğer fonksiyon bozukluğunun 18-65 (%18.7%) yaş arasında olduğu bildirilmiştir.

Ancak bazı çalışmalarda da, COVID-19 enfeksiyonu seyri sırasında karaciğer disfonksiyonunun hafif, geçici olduğu, klinik olarak önemli olmadığı ve COVID-19 sonuçları üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir^{28,29}.

Ancak, Xu ve ark.³⁰ ise, hastaneye yatışta hepatoselüler tipte veya karışık tipte karaciğer testi anormal olan hastaların, hastanede kalış sırasında şiddetli hastalığa ilerleme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Diğer iki çalışmada ise, COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında, altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda, öncesinde karaciğer hastalığı olmayanlara göre (% 44-%81) daha sık oranda karaciğer enzim yüksekliği tespit edildiği bildirilmiştir^{13,31}.

Yayınlanan raporlar, AST'nin ALT'den daha sık yükseldiğini göstermektedir^{21,23,28,31}. Bu durum, Gordon ve ark. 31 çalışmasında, SARS-CoV-2 virüsünün, mitokondriyal proteinlerin virüsle doğrudan etkileşime girerek, doğrudan karaciğer hasarına sebep olması sonucu AST yüksekliği geliştiği şeklinde açıklanmıştır.

Alkalın fosfataz yüksekliği nadirdir ve bilirübinde bir artış daha az yaygın olarak gözlemlenmiştir. Ancak ilginç bir şekilde, bir raporda vakaların yaklaşık olarak % 50'sinde yüksek gama-glutamiltransferaz (GGT) seviyeleri olduğu bildirilmiştir³². AST ön planda karaciğer enzim yüksekliği ve eşlik eden GGT yüksekliği, altta yatan alkolik, iskemik veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda bildirilmektedir³³. Zhang ve ark. 18 56 COVID-19 olgusunu kapsayan çalışmalarında, %54 oranında GGT değeri artışı saptamışlardır. Total bilirubin yüksekliği COVID-19 hastalarının % 1-18'i arasında geliştiği bildirilmektedir²⁴.

COVID 19 enfeksiyonu seyriindeki karaciğer hasarının

güçlü inflamatuvar yanıtı neden olan IL-6'ya bağlı olabileceği bildirilmiştir³⁴. IL-6, aktive B hücrelerinden antikor salınımını uyarır, megakaryositler, sitotoksik T-hücreleri ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve diferansiyasyon sağlayıcı etkileri vardır. Hepatik akut faz proteinlerinin salınımı, megakaryositleri etkileyerek trombosit oluşumu, mezenşial hücre proliferasyonu, plazma hücreleri tarafından immünoglobulinlerin yapımının uyarılması, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFR)'nü artırarak angiogenez oluşumuna ve kardiomyopatiye neden olur. IL-6, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) patofizyolojisinde, kompleman ve koagülasyon sistemini aktive edilmesinde rol alır. Tüm bu özellikleri nedeniyle IL-6, sitokin fırtınasında anahtar moleküldür³⁵.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların % 33'ünde kardiomyopati saptanmıştır³⁶. Bu nedenle, şiddetli hastalarda kardiyak disfonksiyon sonucu gelişen karaciğer konjesyonunun karaciğer hasarına katkıda bulunması mümkündür. COVID 19 enfeksiyonu seyri sırasında akut kardiomyopatinin bir sonucu olarak konjestif hepatopati meydana gelebilir ve bu durum genellikle aminotransferazlar (AST, ALT) ve GGT'deki yükselmelerle ilişkilidir^{37,38}.

Çeşitli çalışmalarda, düşük albümin düzeyi, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hipoalbümineminin şiddetli COVID-19 için bir risk faktörü olup olmadığı veya hipoalbümineminin şiddetli COVID-19'un bir sonucu olup olmadığı açık değildir^{14,34}.

Fan ve ark.¹³ 148 COVID-19 hastasında ilaç kullanımı ve aminotransferaz arasındaki ilişkiyi geriye dönük olarak incelemiş ve başvuru sırasında aminotransferaz anormalliği olmayan hastaların % 48'inde yaklaşık bir hafta sonra ALT/ AST yüksekliği geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların % 58'inde lopinavir-ritonavir kullanımı olduğunu bildirmiştir¹³. Cai ve ark.³¹ lopinavir-ritonavir kullanımından sonra ALT/ AST yüksekliği için, 7 kat artmış risk olduğunu bildirmiştir. Tedavide kullanılan bir diğer antiviral

olan remdesivir için, 5 veya 10 günlük tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, hastaların% 4-6'sında şiddetli ve % 2-3'ünde ise yaşamı tehdit eden ALT / AST yükselmeleri olduğunu bildirilmiştir³⁹.

Anormal karaciğer enzim yüksekliği olan COVID-19 hastalarının komplikasyonları ve dolayısıyla mortalitelerinin azaltılması için; kalp fonksiyon bozukluğu, sitokin fırtınası, iskemi, sepsis ve ilaç etkisi açısından değerlendirilmesi gerekir⁴⁰.

Kronik karaciğer hastalığı olan COVID-19 hastalarına yaklaşım

Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha duyarlı olup olmadığı belirsizdir. İmmünsüpresif tedavi yokluğunda kronik karaciğer hastalığının SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapma riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmemektedir⁴¹. COVID-19 enfeksiyonu sırasında karaciğer tutulumu ortaya çıkarsa, dikkatli olunması gerekir. Bu, özellikle hastalar yaşlıysa veya önceden var olan bir karaciğer hastalığı geçmişine sahipse geçerlidir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında, karaciğer hasarının olması prognozu bozar ve hastanede kalış süresinin uzamasına sebep olur²⁵. Karaciğer fonksiyon testleri, yükselmiş hastalarda önceden var olan karaciğer hastalığının varlığı çoğu çalışmada kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiştir, ancak hepsini hesaba katması olası değildir. Ayrıca; her ne kadar anormal karaciğer fonksiyon testleri zaten sıklıkla COVID 19 enfeksiyonuna bağlı olabileceği gibi, potansiyel olarak tedavide kullanılan hepatotoksik olan asetaminofen, lopinavir / ritonavir ve remdesivir sonucu da gelişebilir²⁴.

Singh ve ark.⁴² tarafından yapılan çalışmada, 2780 COVID-19 hastası (kronik karaciğer hastalığı olan 250 hasta dahil) değerlendirilmiş, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, karaciğer hastalığı olmayanlara kıyasla daha yüksek mortalite geliştiği bildirilmiştir (yüzde 12'ye karşı 4; risk oranı [RR] 2.8, % 95 CI 1.9-4.0)

Güncel literatürde; önceden var olan karaciğer hastalığının COVID-19 hastalarında daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ileri süren çeşitli çalışmalar mevcuttur⁴²⁻⁵. Moon ve ark.⁴³ kohort çalışmasında, COVID-19 ve kronik karaciğer hastalığı olan 152 hastayı (sirozlu 103 hasta dahil) içeren bir kohort çalışmasında, ölüm oranını % 40 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada hastalar; Child-Pugh (CP) sınıflamasına göre siroz hastaları A,B ve C ye ayrılmış olup, mortalite oranları gruplara göre sırayla; %23,43 ve 63 olarak bildirilmiştir. Sirozlu hastalarda ölüm, çoğunlukla akciğer hastalığına (% 79) atfedilirken, sadece karaciğer hastalığına bağlı nedenler hastaların % 12'sinde saptanmıştır.

Buna karşın HBV veya hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan hastalar için antiviral tedavi, şiddetli COVID-19 için artmış risk ile ilişkilendirilmemiştir⁴⁶.

Ayrıca; karaciğer nakli alıcıları ve COVID-19'u olan diğer bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalara göre daha uzun viral bulaşma süresine sahip olabilir. Bu nedenle, izolasyon ve klirens testi için stratejiler, enfeksiyonun başkalarına yayılma riskini azaltmak için değişiklik gerektirebilir⁴⁶.

COVID-19'lu bazı hastalarda yüksek karaciğer testleri ve / veya akut hepatit tablosu ile gelebileceğini akılda tutmalıyız. COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yaygın olarak yükselme görülse de, bu bulguların COVID-19'un bir belirtisi olduğu varsayılmamalıdır. Bu hastalar için, öncelikle karaciğer enzim yüksekliğinin etiyojisini belirlemeye yönelik iyi bir anamnez alınmalı (ilaç, toksin, kronik karaciğer hasarı) ve tanısal değerlendirme yapılmalıdır (hepatit markerları, batın ultrasonografi, vs.)^{40,46}.

Sonuç olarak; COVID-19 karaciğer tutulumu açısından henüz fikir birliği gelişmediğinden ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yazarlar arasında çıkar çatışması veya finansal destek yoktur.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
- <https://covid19.tubitak.gov.tr/> (erişim tarihi 21.09.2020)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Chen N, Zhou M, Dong X, Jieming Q, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new corona virus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270- 273
- 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. *Lancet* 2020; 395: 565- 574.
- Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181; 271-280.
- Tortorici MA, Vesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;105: 93-116. doi: 10.1016/bs.avir.2019.08.002
- Derviş Hakim G, Özer Sarı S. Covid-19 ve Sindirim Sistemi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2020;30(Ek sayı):112-117. doi:10.5222/terh.2020.96630
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W. ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
- Xiaoqiang Chai LH, Yan Zhang. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020. (Preprint) Available at: 10.1101/2020.02.03.931766. Accessed February 20, 2020.
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561-1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283325; PMCID: PMC7194865.
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YE, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. 2020;49(5):411-417.
- Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver and COVID 19 infection: A very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints* 2020. doi: 10.20944/preprints202004.0438.v1
- Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191:193-197.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428.
- Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; 159:765-767. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045
- APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatology* 2020 Jul;14(4):415-428. doi: 10.1007/s12072-020-10054-w. Epub 2020 May 23. PMID: 32447721; PMCID: PMC7245190.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020 40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
- Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of Non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A Retrospective study. *Liver Int.* 2020. 10.1111/liv.14449
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032 2020.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020. Version of Record. doi: 10.1002/hep.31480
- Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med.* 2020 Jul;77:18-24. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.035. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32507608; PMCID: PMC7262543.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in JAMA. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
- Girardi E, Petrosillo N, Aloisi MS, Ravà L, Ippolito G. Peer-reviewed articles and public health: the mad cow affair in Italian news papers. *JAMA.* 1998; 15:280(3):292-4. doi: 10.1001/jama.280.3.292. PMID: 9676687.
- Ridruėjo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Annals of Hepatology.* 2020;19: 353-358.
- Xu L, Beckebaum S, Jacob S, Wu G, Kaiser GM, et al. MicroRNA-101 inhibits human hepatocellular carcinoma progression through EZH2 down regulation and increased cytostatic drug sensitivity. *J Hepatol.* 2014;60(3):590-8. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.028. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24211739.
- Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020; 583:459-468. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-1271.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326
- Doğan Ö, Devrim E. Tanı ve İzleme Laboratuvar Testleri. COVID-19-Kitap. Bölüm 4. S 30-34. <http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2020/05/COVID-19-Kitap.pdf>
- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland N, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;5; 1036-1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
- Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2011;15:1-20.
- vanDeursen VM, Damman K, Hillege HL, Beek V, Van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010;16:84-90.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
- American Association for the Study of Liver Diseases. Clinical Insights for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic. <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-04/AASLD-COVID-19-Clinical%20Insights-April%20162020-FINAL.pdf>. Published April 7, 2020.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428.
- Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2020; 159:768.
- Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T, Dhanasekaran R, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73(3):705-708. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013. Epub 2020 May 21. PMID: 32446714; PMCID: PMC7241346.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382.
- Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020 Aug;73(2):451-453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278005; PMCID: PMC7141624.
- Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Open SAFELY: Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020.05.06.20092999; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>
- <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-liver-disease-in-adults#references>