

Covid-19 Hastalarında Karaciğer Laboratuvar Anormalliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Liver Laboratory Abnormalities in Covid-19 Patients

Mehmet Selim MAMIŞ¹ , Ahmet UYANIKOĞLU² , Tuba DUMAK³ , Esat Cihan KARAHANCI⁴ 

- ¹ Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Pervari, Siirt, TÜRKİYE
² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE
³ Kozluk Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kozluk, Batman, TÜRKİYE
⁴ Kaçkar Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Pazar, Rize, TÜRKİYE

Öz

Amaç: COVID-19 hastalığı (coronavirus disease-2019), ribonükleik asit (RNA) genomu taşıyan koronavirüs (CoV) ailesinin neden olduğu bir hastalıktır. COVID-19 hastalığında en sık tutulan organ akciğer olmasına rağmen, gastrointestinal sistem ve karaciğer (KC) de etkilenebilmektedir. Bu çalışmamızda COVID-19 hastalarında karaciğer laboratuvar anormalliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada 01.10.2020-01.12.2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran 300 COVID-19 hastasının hastaneye ilk başvurudaki transaminaz (AST, ALT) ve kolestaz (ALP, GGT) enzimleri ile albümin düzeylerine bakıldı. Hastalarımız serviste takip edilenler ve yoğun bakım ünitesinde takip edilenler şeklinde iki grupta incelendi. Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildi ve karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Hastaların 173'ü (%57.7) erkek, 127'si (%42.3) kadındı ve yaş ortalaması 53 (min 18 – max 95) yıl olarak saptandı. 266 (%88.7) hasta sadece serviste takip edilirken ve diğer 34 (%11.3) hasta yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip gerektirdi. Tüm hastaların toplam takip süreleri 7.2 (min. 1 – max. 23) gündü. YBÜ ihtiyacı olan hastaların ortalama takip sürelerinin (9.6 [min 6 – max 14]), serviste takip edilenlere göre (6.5 [min 1 – max 17]) anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p = 0.001$). Hastaların %69'unda AST, %29'unda ALT, %16.3'ünde ALP ve %28.3'ünde GGT yüksekliği saptanırken, %19.3 oranında albümin düşüklüğü saptandı. Serviste takip edilen hastalarla karşılaştırıldıklarında; yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda AST ($p = 0.033$), GGT ($p = 0.016$) ve ALP ($p = 0.006$) değerlerinin daha yüksek olduğu, aksine albümin ($p = 0.022$) değerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: COVID-19'a bağlı KC hasarı geliştiğinde sırasıyla daha çok AST, ALT, GGT ve albümin anormalliklerinin olduğu görüldü. COVID-19'a bağlı KC hasarı geliştiğinde, özellikle AST değerlerinin kolestaz enzimlerine göre daha sık ve daha çok etkilendiği saptandı. YBÜ ihtiyacı olanlarda AST, ALP ve GGT'nin serviste yatan hastalara göre daha fazla arttığı tespit edildi. COVID-19 hastalık etkenin hepatotropik olmadığı düşünülmesine rağmen, özellikle orta ve ağır COVID-19 hastalarında transaminaz ve kolestaz enzimlerinin takip edilmesi KC hasarını değerlendirmede yol gösterici olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Karaciğer, Laboratuvar anormallikleri

Abstract

Background: COVID-19 disease (coronavirus disease-2019) is a disease caused by the coronavirus (CoV) family, which carries a ribonucleic acid (RNA) genome. Although the lung is the most frequently involved organ in COVID-19 disease, the gastrointestinal system and liver (liver) can also be affected. In this study, we aimed to evaluate liver laboratory abnormalities in patients with COVID-19.

Materials and Methods: In the study, transaminase (AST, ALT) and cholestasis (ALP, GGT) enzymes and albumin levels at the first admission of 300 COVID-19 patients who applied to our hospital between 01.10.2020 and 01.12.2021 were examined. Our patients were examined in two groups as those followed in the ward and those followed in the intensive care unit (ICU). The laboratory results of the patients were evaluated and comparisons were made.

Results: 173 (57.7%) of the patients were male, 127 (42.3%) were female and their mean age was 53 (min 18 – max 95) years. 266 (88.7%) of the patients were followed in the service, the other 34 (11.3%) patients needed to be followed up in the intensive care unit (ICU). were followed up in the intensive care unit (ICU). The total follow-up period of all patients was 7.2 (min 1 – max 23) days. It was observed that the mean follow-up time of patients who needed ICU (9.6 [min 6 – max 14]) was significantly longer than those followed in the service (6.5 [min 1 – max 17]) ($p = 0.001$). 69% of the patients had AST elevation, 29% had ALT elevation, 16.3% had ALP elevation and 28.3% had GGT elevation, whereas albumin rate was found to be low in 19.3% of the patients. When compared with the patients followed in the service; AST ($p = 0.033$), GGT ($p = 0.016$) and ALP ($p = 0.006$) values were found to be higher in patients followed in the intensive care unit, whereas albumin ($p = 0.022$) values were found to be lower.

Conclusions: When liver damage develops due to COVID-19, it was seen that AST, ALT, GGT and albumin abnormalities were seen, respectively. When liver damage developed due to COVID-19, it was observed that especially AST values were affected more frequently and more than cholestasis enzymes. It was determined that AST, GGT and ALP increased more in those who needed ICU compared to the patients who were hospitalized in the service. Although it is thought that the COVID-19 disease agent is not hepatotropic, monitoring of transaminase and cholestasis enzymes, especially in moderate and severe COVID-19 patients, guides the evaluation of liver damage.

Key Words: COVID-19, Liver, Laboratory abnormalities

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Mehmet Selim MAMIŞ
Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları
Kliniği,
Pervari, Siirt, TÜRKİYE

E-mail: dr.mehmet selim@outlook.com

Geliş tarihi / Received: 06.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 15.05.2023

DOI: 10.35440/hutfd.1126578

Giriş

Koronavirüsler (CoV), tek iplikçi ribonükleik asit (RNA) genomu taşıyan pozitif polariteli ve zarflı bir virüs ailesidir. COVID-19 hastalık (coronavirus disease-2019) şüphesi olan olguların kesin tanısı, gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile virüs RNA'sının özgül gen dizilerinin saptanması temeline dayanmaktadır (1). COVID-19 hastalığı en sık solunum sistemi belirtileri ile karakterize olsa da, gastrointestinal sistem (GIS) ve karaciğeri (KC) de etkileyebilmektedir (2). COVID-19 hastalığının seyri sırasında görülen KC hasarı, genellikle hafif ve asemptomatiktir. COVID-19 hastalarındaki KC hasarının düzeyi, olguların hastalık ciddiyetine, hastaların yaşına, komorbid durumlarına ve kullandıkları kronik ilaçlara bağlı olarak farklı şiddetlerde meydana gelmektedir.

Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında tespit edilen KC hasarının %16.1 ile %53.1 arasında değiştiği bildirilmiştir. KC hasarı gelişen COVID-19 hastalarında en sık görülen anormal laboratuvar bulgusunun aspartat aminotransferaz (AST) ve (alanin aminotransferaz) ALT yüksekliği olduğu, AST ve ALT yüksekliklerinin genellikle normal üst sınırının 5 katından daha az yükseldiği ve AST'nin de ALT'ye göre daha çok yükseldiği belirtilmiştir (3-5,9-12). Ek olarak COVID-19 hastalık seyri sırasında gelişen KC hasarında alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin ve albümin anormalliklerinin farklı oranlarda etkilendiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda gelişen KC hasarının hafif ve geçici olduğu, klinik olarak anlamlı olmadığı ve bu hasarın COVID-19 sonuçları üzerinde etkisiz olduğu bildirilmiştir (3,4); ancak bu konuda çelişkiler mevcut olup yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada hastaneye yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının kan tetkik sonuçlarında tespit edilen KC laboratuvar anormalliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak servis ve yoğun bakımda yatan hastalardaki KC etkilenesinin düzeyi de incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi COVID-19 Pandemi kliniğindeki hastaların kayıtları geriye dönük tarandı. COVID-19 PCR test sonucu pozitif olup, hastanede takibi uygun görülen hastalar çalışmamıza dahil edildiler. COVID-19 tanısı için kombine burun-boğaz sürüntü örneğinin SARS-CoV-2 moleküler bazlı yerli ve milli tanı kiti olan CORONEX-COVID-19 Revers Transkriptaz-qPCR kiti kullanıldı. Hastalardan alkolik ve/veya non-alkol hepatosteatoz, 30 gr/gün'den fazla alkol alan erkekler ve 20 gr/gün'den fazla alkol kullanan kadın hastalar, steatohepatit, hepatit B, hepatit C, hepatit D, diğer viral hepatitler, karaciğer sirozu, anti-viral tedavi alan veya diğer KC hastalıklarına yönelik tedavi alan hastalar, hepatotoksik ilaçlar kullanan, hepatoselüler karsinom ve diğer nadir herhangi bir karaciğer hastalığı tanısı olanlar çalışmadan dışlandılar. Dahil edilen hastaların kayıtları geriye dönük incelenerek yatış tarihleri en eskiden en yeniye doğru sıralandı ve sırasıyla kriterleri

karşılayan ilk 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, takip edildiği servis ve takip süreleri, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve viral serolojileri gibi komorbidleri ile birlikte laboratuvar sonuçları da ayrıntılı bir şekilde incelendi. Hastalarımız serviste takip edilenler ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı ve gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Çalışma için kurum izni alındı. Çalışma protokolü için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 21.03.2022 tarih ve 06 numaralı oturum kararıyla onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 22 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maximum), sayı ve yüzde(%) şeklinde verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için Ki kare ve Fisher exact ki-kare testi uygulandı. Bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise, değişkenler normal dağılım göstermediği için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı çıkan gruplarda subgroup analizleri, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonu incelemek Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 173 (%57.7)'ü erkek, 127 (%42.3)'si kadındı ve yaş ortancası 53.0 (min 18–max 95) yılıydı. Kadınların yaş ortalaması 55.0 (min 18 – max 95) yıl ve erkeklerin yaş ortalaması 55.5 (min. 19 – max. 95) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 266 (%88.7)'sı serviste takip edilirken, 34 (%10.3)'ünün de YBÜ'de takip gerekliliği olmuştu. Servis ve YBÜ'de takip edilen hastaların genel özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir. YBÜ'de takip edilen hastaların yaş ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p = 0.001$) ve hipertansiyon ($p = 0.047$) ile aterosklerotik kalp hastalığı ($p = 0.001$) sıklıklarının daha fazla olduğu tespit edildi. Ek olarak, YBÜ'de takip edilen hastaların ortalama yatış süresi de, serviste tedavileri yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p = 0.001$) (Tablo 1).

Hastanemiz laboratuvar değer aralıklarına göre hastalarımızın %69'unda AST, %29'unda ALT, %16,3 ALP ve %28,3 GGT yüksekliği saptanırken, %19,3 oranında albümin düşüklüğü görüldü. Serviste ve YBÜ'de takip edilen hastaların KC laboratuvar testleri karşılaştırmalı bir şekilde Tablo-2'de sunulmaktadır. Serviste takibi yapılan hastalara kıyasla, YBÜ'de takip edilen hastalarda AST ($p = 0.033$), GGT ($p = 0.016$) ve ALP ($p = 0.006$) değerlerinin daha yüksek olduğu, aksine albümin ($p = 0.022$) değerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların takip edildikleri yerlerine göre genel özellikleri ve laboratuvar değerleri

Özellik	Serviste takibi yapılanlar (n=266)	Yoğun bakım ihtiyacı olanlar (n=34)	P değeri
Yaş (yıl)	50.8 (18 – 95)	69.6 (25 – 95)	0.001
Cinsiyet			
Kadın (K)	109 (%41)	18 (%53)	0.184
Erkek (E)	157 (%59)	16 (%47)	
Komorbidler			
Diyabetes mellitus	50 (18.8)	9 (26.5)	0.351
Hipertansiyon	36 (13.5)	9 (26.5)	0.047
ASKVH	1 (0.4)	12 (35.3)	0.001
HBV taşıyıcı	8 (3)	2 (5.8)	0,617
HCV taşıyıcı	4 (1.5)	2 (5.8)	0,188
Yatış süresi (gün)	6.5 (1.0 – 17.0)	12.3 (5.0 – 23.0)	0.001
Üre (mg/dL)	31.6 (5.0 – 151.0)	85.3 (22.0 – 286.0)	0.533
Cre (mg/dL)	0.8 (0.2 – 6.4)	2.2 (0.6 – 9.7)	0.001
WBC (10 ³ /mm ³)	8.1 (0.3 – 25.5)	7.7 (2.5 – 17.5)	0.737
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	1.5 (0.1 – 6.1)	1.1 (0.3 – 3.2)	0.005
Hemoglobin (gr/dL)	13.5 (6.2 – 19.4)	12.1 (6.6 – 17.0)	0.011
Platelet (10 ³ /mm ³)	263.4 (42.0 – 717.0)	256.5 (74.0 – 578.0)	0.533

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık, HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü

Tablo 2. Hastaların takip edildikleri yerlere göre karaciğer laboratuvar değerleri

	Serviste takibi yapılanlar (n=266)	YBÜ ihtiyacı olanlar (n=34)	P değeri
AST (U/L)	51.2 (9 – 366)	122.1 (19 – 412)	0.033
ALT (U/L)	37.1 (4 – 643)	73.2 (9 – 643)	0.753
GGT (U/L)	54.0 (4 – 701)	79.1 (16 – 409)	0.016
ALP (U/L)	83.4 (14 – 370)	101.8 (29 – 284)	0.006
T.B. (mg/dl)	0.7 (0.2 – 7.0)	0.5 (0.2 – 1.3)	0.215
Albümin (gr/dL)	4.0 (0.4 – 5.6)	3.7 (2.5 – 4.9)	0.022

AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP:Alkalin fosfat, T.B.:Total bilirubin

Hastalar yaşlarına göre <65 yaş altı ve ≥65 üstü şeklinde gruplandırıldığında, 212 (%70.7) hastanın ≥65 üstü ve geri kalan 78 (%29.3) hastanın da 18-64 yaş arasındaki hastalar olduğu görüldü. Hastaların karaciğer laboratuvar değerlerinin yaş kategorilerine göre karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir. 65 yaş altı ve ≥65 yaş üstü hastalarda, AST, ALT, GGT, ALP ve T.B. düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Ancak, 65 yaş altı hastalarla karşılaştırıldığında, ≥65 yaş üstü hastalarda albümin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (p<0.001). Çalışmamızda incelenen hastaların 9 (%3)'ünde hastane içi ölüm meydana geldi. Mortaliteyle sonuçlanan hastaların

hepsinin de YBÜ'de takip edilen hastalar olduğu görüldü. Bu hastaların medyan yaşı 77 (min 69 – max 95) yıl, 6 (%66,7)'si kadın hasta, 3 (%33,3)'nün erkek hasta olduğu ve toplam takip edilme sürelerinin 16 (min 5 – max 19) gün olduğu saptandı. Mortaliteyle sonuçlanan ve yaşayan hastaların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri Tablo 4'te gösterilmektedir. Mortalite gelişen hastaların anlamlı olarak daha yaşlı olduğu (p = 0.001), hemoglobin (p = 0.008) ve albümin (p = 0.008) değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. AST, ALT, GGT ve ALP açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4).

Tablo 3. Hastaların yaşının karaciğer laboratuvar değerleriyle ilişkileri ve korelasyonu

	<65 yaş altı hastalar	≥ 65 yaş ve üstü hastalar	P değeri
AST (U/L)	38 (9 – 412)	40 (5 – 398)	0.422
ALT (U/L)	28 (4 – 643)	23 (9 – 218)	0.133
GGT (U/L)	32 (4 – 701)	32 (7 – 322)	0.515
ALP (U/L)	74 (14 – 370)	79 (29 – 225)	0.421
T.B. (mg/dL)	0.6 (0.2 – 4.0)	0.6 (0.2 – 7.0)	0.272
Albümin (gr/dL)	4.1 (0.4 – 5.6)	3.8 (2.5 – 4.6)	<0.001

AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP:Alkalin fosfat, T.B.:Total bilirubin

Çalışmamızdaki hasta verileriyle ilgili yapılan korelasyon analizleri Tablo 5'te sunulmaktadır. Çalışmamızda ileri yaşın KC laboratuvar anormalliklerinin görülme sıklığını artırarak, hastalığın ciddiyetini belirleyen önemli bir faktör olduğu tespit edildi. Çalışmamızda AST ve ALT anormalliklerinin görülme sıklığı, hastaların YBÜ'de takip edilme süreleri (p<0.005) ve toplam takip süreleri (p<0.005) ile anlamlı bir şekilde korele olduğu saptandı.

Çalışmamızda hastalarımıza verilen medikal tedavide hepatotoksikite riski olabilecek ilaçlar Tablo 6'da gösterilmektedir. Hastalığa bağlı sıkça görülen generalize vücut ağrısı ve ateş şikâyeti nedeniyle daha çok da servis hastalarında olmak üzere en sık parasetamol (%40.2) verildiği saptandı. 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak verilen hidroksiklorokin,

daha çok servis hastalarında olmak üzere (%37.6) ikinci sıklıkla verildiği tespit edildi. Çalışmamızın verilerini topladığımız ilk zamanda sitokin fırtınası ve interlökinlerin (İL) blokajına yönelik tedavilerle ilgili yeterli verilerin olmaması üzerine, İL-6 blokajı olan tocilizumab ilacı hiçbir hastamızda kullanılmamıştır.

Tablo 4. Mortaliteyle sonuçlanan ve yaşayan olguların klinik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Medyan ve min-max değerleri		P değeri
	Mortal seyredenler (n=9)	Yaşayanlar (n=291)	
Yaşları (yıl)	77 (69 – 95)	54 (18 – 95)	0.001
Takip süreleri (gün)	16 (5 – 19)	6 (1 – 23)	0.001
Cre (mg/dL)	1.00 (0.60 – 1.50)	0.80 (0.20 – 9.75)	0.170
WBC (10 ³ /mm ³)	9.57 (2.56 – 14.30)	7.04 (0.39 – 25.58)	0.309
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	0.97 (0.30 – 3.20)	1.42 (0.10 – 6.12)	0.239
Hemoglobin (gr/dL)	10.9 (8.5 – 17.0)	13.8 (6.2 – 19.4)	0.008
Platelet (10 ³ /mm ³)	279 (75 – 418)	245 (42 – 717)	0.682
AST(U/L)	39 (27 – 398)	39 (9 – 412)	0.065
ALT(U/L)	23 (9 – 218)	27 (4 – 643)	0.383
GGT(U/L)	28 (16 – 322)	32 (4 – 701)	0.533
ALP (U/L)	90 (49 – 190)	75 (14 – 370)	0.253
Albümin (gr/dL)	3.6 (2.5 – 4.1)	4.0 (0.4 – 5.6)	0.008

AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP:Alkalin fosfataz, T.B.:Total bilirubin

Tablo 5. Hastaların yaşları ve takip edildikleri klinikteki süreleri ile laboratuvar değerlerinin analizi ve korelasyonu

Özellik	Laboratuvar değerleri					R ve P değeri
	AST	ALT	ALP	GGT	Albümin	
Yaş	,119	,-052	,011	,185**	,-412**	R
	0.676	0.240	0.300	0.247	<0.001	P
YBÜ takip süresi	,171**	,018	,163**	,145*	,143*	R
	<0.001	<0.001	0.069	0.004	0.003	P
Servis takip süresi	,174*	,040	,065	,207**	,231**	R
	0.109	0.444	0.783	0.003	0.012	P
Toplam takip süresi	,215**	,044**	,101	,239**	,-275	R
	<0.001	<0.001	0.230	<0.001	<0.001	P

AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP:Alkalin fosfataz, T.B.:Total bilirubin, PTZ/İNR: Protrombin zamanı. P< 0,05 için anlamlıdır *R:0.05 düzeyinde anlamlı **R:0.01 düzeyinde anlamlı

Tablo 6. Takip edildikleri yerlere göre, bazı hepatotoksik ilaçların verildiği hasta sayıları

Kullanılan ilaçlar	Serviste takibi yapılanlar (n=266)	Yoğun bakım ihtiyacı olanlar (n=34)	P değeri
	Parasetamol	107 (40.2)	
Atorvastatin	4 (1.5)	2 (5.9)	0.087
Hidroksiklorokin	100 (37.6)	7 (20.6)	0.049
Favipravir	81 (30.5)	11 (32.4)	0.832
Tocilizumab	0 (0)	0 (0)	

Tartışma

COVID-19 hastalık etkeninin angiotensin-converting enzyim-2 (ACE-2) reseptörüne yüksek affinitesi olduğu saptanmış ve özellikle bu reseptörü kullanarak hücrelere girip zarar verdiği öne sürülmüştür. CoV'un KC hasarını yapma mekanizması tam aydınlatılamamıştır; ama hepatosit ve safra epitelinde yüksek oranda ACE-2 reseptörünün eksprese edilmesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (7,13). Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu sırasında KC fonksiyon bozukluğuna bağlı anormallikler için ilaca bağlı hepatotoksiste, ciddi CoV hastalarındaki sitokin fırtınasına anormal ciddi inflamatuvar yanıtı neden olan interlökin-6 (İL-6)'ya bağlı hepatotoksiste ve pnömoni nedeniyle gelişen hipoksiye sekonder hepatotoksiste öne sürülen mekanizmalardır (7,14,15). Bizim çalışmamızda da KC laboratuvar anormallikleri gelişen hastaların, ciddi pnömonik infiltrasyonları

olan hiposik, hipotansif ve sitokin fırtınasının görüldüğü

daha çok YBÜ'de takip edilen hastalar olduğu saptandı. Ayrıca hastalarımızdaki AST, ALP ve GGT yüksekliği, YBÜ'de takip edilme ihtiyacı olan hastalarda, serviste takip edilenlere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0.033, p=0.006, p=0.016).

COVID-19'a bağlı KC hasarında sırasıyla daha çok AST, ALT, GGT ve albümin anormallikleri görülmektedir. Hastaların eşlik eden komorbid durumlarına göre, AST ve ALT yüksekliklerine eşlik eden kolestatik anormallikler de olabilmektedir. COVID-19'a bağlı KC hasarının her ne kadar hepatoselüler, kolestatik veya mikst tipte hasar şeklinde değerlendirilse de, hasarın sınıflandırılması konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır (16). Çalışmalarda KC hasarı gelişen hastalarda farklı oranlarda anormal laboratuvar bulguları saptanmış; ancak COVID-19 hastalarının %16.1 ile %53.1 arasında KC hasarının geliştiği bildirilmiştir. Daha önce KC rahatsızlığı (%2.3) olanlarında dahil edildiği bir çalışmaya

göre %22.3 oranında AST, %21.3'ünde ALT yüksekliği olduğu bildirilmiştir (3). COVID-19 vakalarının incelenildiği iki çalışmaya göre sırasıyla %35 ve % 58,4 oranında AST değerinde yükselme olurken, %28 ve % 39'unda ALT değerlerinde yükselme olduğu bildirmiştir (17,18). COVID-19'a bağlı KC hasarında AST'nin ALT'den daha fazla yükselmesi, CoV'un mitokondriyal proteinlerle doğrudan etkileşime girecek KC hasarı yapmasından olabileceği düşünülmüştür. Ancak CoV'a bağlı KC hasarı genelde orta veya ağır pnömoni sonrasında görüldüğü için, AST'nin başta akciğer olmak üzere daha çok KC dışı organlardan da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bizim de çalışmamızda birçok araştırmaya benzer şekilde ön planda daha çok AST yüksekliği olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların %69'unda AST, %29'unda ALT, %16,3 ALP ve %28,3 GGT yüksekliği saptanırken, %19,3 oranında albümin düşüklüğü saptandı. Buna ek olarak, çalışmamızda YBÜ'takip edilmiş hastalarda AST, ALP ve GGT değerlerinin serviste takip edilen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, albümin düzeyinin ise daha düşük olduğu da tespit edildi. Çalışmamızdaki KC laboratuvar anormalliklerinin görülmesi, yapılmış çalışmalara benzer şekilde hastaların yaşları, toplam takip süreleri ve YBÜ'deki takip edilen süreyle anlamlı bir şekilde korele olduğu görüldü (Tablo 5).

COVID-19'a bağlı KC hasarında genellikle hafif laboratuvar anormallikler görülür; ama ciddi CoV hastalarında şiddetli inflamasyona bağlı olarak daha yüksek AST ve ALT değerleri görülür (19). 2273 hastanın dahil edildiği geniş bir kohort çalışmasında, KC hasarı için hastaların transaminaz düzeyleri hafif (<3 kat NÜS), orta (3-5 kat NÜS) ve şiddetli (> 5 kat NÜS) şeklinde gruplandırılmış. Bu hastaların %45'inde hafif, %21'inde orta ve %6,4'ünde ciddi KC hasarı meydana geldiği tespit edilmiş. Oluşan bu hasarın da daha çok ilaçlar ve uygunsuz gelişen inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). Başka çalışma sonuçlarına göre de hastalığı ciddi geçiren veya yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hastalarda AST ve ALT yüksekliklerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (5,21). Bizim çalışmamızda da literatürdeki verilere benzer şekilde YBÜ'de takibi olan hastaların KC enzimleri, serviste takibi yapılmış olanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Ayrıca servis ve yoğun bakımda takip edilen hastalar arasında kullanılan ilaçlar açısından da anlamlı bir farklılık yoktu. YBÜ'de yatan hastalarda artan KC laboratuvar anormalliklerinin, bulgularımız doğrultusunda ilaçlardan ziyade, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda; ön planda AST yüksekliğinin olduğu GGT yüksekliklerinde, altta yatan alkolik ve/veya iskemik KC hastalığı ya da konjestif kalp yetmezliği olduğu bildirilmiştir (22); ama eşlik eden bir hastalığı olmayan vakalarda aminotransferaz yüksekliklerine eşlik eden GGT yüksekliklerinin, COVID-19 enfeksiyonu sırasında gelişen akut kardiyomyopatinin bir sonucu olarak konjestif hepatopati kaynaklı olduğu da ileri sürülmüştür (23,24). Farklı iki çalışma sonuçlarına göre total bilirubin ve ALP yükseklikleri sırasıyla %1-

18 ve %2-5 oranlarında olduğu bildirilmiştir (25,26). Çalışmamızın sonuçlarına göre normal üst referans değerlerimize kıyasla total bilirubin ve ALP yüksekliği sırasıyla %8 ve %9.3 olarak saptandı. YBÜ'de takip edilen hastalarımızda, serviste takibi yapılanlara göre ALP yüksekliği anlamlı görülürken, bilirubin açısından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi.

Hipoalbumineminin ciddi COVID-19 hastalığı için bir risk faktörü mü veya ciddi COVID-19 hastalığının bir sonucu mu olduğu net olmamakla birlikte, çeşitli çalışma sonuçlarına göre albümin düşüklüğü şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (15,27). Çalışmamızda YBÜ'de takibi yapılmış hastalardaki ortalama albümin değeri, serviste takibi yapılmış hastalarımıza göre anlamlı olarak daha düşüktü. Hastalarımızdaki albümin düşüklüğü protein kaybından çok, hastalığın şiddetine göre oral alımda yetersizlik, eksiklik veya negatif akut faz reaktanı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

COVID-19 hastalığı, yaş durumu gözetilmeksizin her yaş grubunda görülmektedir. Kliniğimizde PCR test örneğinin çocuklarda alınmasının biraz daha zor olması ve başvuran çocuk sayısının az olmasından dolayı göreceli olarak erişkinlerde daha çok COVID-19 hastalığı görülmektedir. Yapılmış çalışmalarda ileri yaştaki CoV hastalarında gelişen KC hasarında daha çok transaminaz anormallikleri görülmesine rağmen, bizim çalışmamızda yaşlarına göre transaminaz ve kolestaz anormallikleri açısından anlamlı olmadığı görüldü. Bunun nedeni, çalışmamızdaki ileri yaş hastaların nispeten daha az olmasına bağlı olabilir.

COVID-19 hastalarının özellikle karantina sürelerinin çoğunluğunu ev ortamında geçirmek istemeleri nedeniyle, hastaneye başvurular ve hastanın ilaca erişimlerinde gecikmeler olabilmektedir. Başvurmadaki bu gecikmeler ve tedaviye geç başlanması, hastalık ciddiyetini artırmaktadır. Hastanede yatırarak tedavisi verilmek üzere takip edilen hastalarımızda, çalışmamızda görüldüğü gibi en çok verilen ilacın ağrı ve ateş semptomlarına yönelik parasetamol ve ikinci sıklıkla hidrosiklorokin olduğu görüldü. Bu iki ilaç da en çok serviste takip edilen hastalarımıza verilmesine rağmen, YBÜ hastalarına kıyasla servis hastalarına sadece hidroksi klorokin'in anlamlı derecede verildiği saptandı. Bu bulgular doğrultusunda, hastalarımızın ilaç erişiminde bariz bir sıkıntı yaşamadıklarını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında hastaneye başvuru sırasında veya hastalığın seyri sırasında KC hasarı gelişebilir. Bu hastalarda gelişen KC hasarının tipi değişkenlik göstermekle birlikte, ön planda AST ve ALT yüksekliğinin olması, daha çok hepatoselüler tipte KC hasarı geliştiğini düşündürmektedir; ama artmış KC enzimlerinin daima KC hasarı kaynaklı olmadığı ve kısmen de COVID-19'un kas hasarı sonucu geliştiği unutulmamalıdır. Bununla beraber, YBÜ ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında, serviste tedavileri yapılanlara göre KC hasarının daha sık gelişebileceği ve buna bağlı olarak da daha uzun süre hastane yatışı gerektirebileceği de görülmektedir. Bu nedenle, YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastaları transaminaz ve kolestaz enzimleri açısından yakın

takip edilmeli ve bu hastalarda COVID-19 hastalığının komplikasyonları açısından ayrıntılı değerlendirilmeler yapılmalıdır.

Araştırmanın Kısıtlıkları

Araştırma verilerinin tek merkezli üçüncü basamak üniversite hastanesinden olması, hastalarımızın çoğunun serviste takip edilen hafif ve orta COVID-19 hastaları olması, COVID-19 çocuk hastaları açısından araştırmaya >18 yaş üstü hastaların dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 21.03.2022 tarih ve 06 numaralı oturum kararıyla onay alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.U., T.D.

Literatür Tarama: A.U., M.S.M.

Tasarım: E.C.K., T.D.

Veri toplama: E.C.K., T.D., M.S.M.

Analiz ve yorum: A.U., E.C.K., T.D., M.S.M.

Makale yazımı: A.U., E.C.K., T.D., M.S.M.

Eleştirel incelenmesi: A.U., M.S.M.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

- Memikoğlu O, Genç V. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19, Ankara Üniversitesi Basımevi, ANKARA, 2020:21.
- Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:629-630.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
- Girardi E, Petrosillo N, Aloisi MS, Ravà L, Ippolito G. Peer-reviewed articles and public health: the mad cow affair in Italian newspapers. *JAMA*. 1998 Jul 15;280(3):292-294.
- 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 Feb 15;395(10223):497-506.
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(7):1561-1566.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428-430.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 May;40(5):998-1004.
- 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 Jun;40(6):1321-1326.
- Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020 Jul-Aug;19(4):353-358.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m606.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-434.
- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*, 2020.
- 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 Aug;159(2):765-767.e2.
- 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 Apr 28;323(16):1612-1614.
- Ye Z, Song B. Liver injury in COVID-19: Diagnosis and associated factors. *Liver Int*. 2020 Aug;40(8):2040-2041.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, 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 Feb 15;395(10223):507-513.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. "Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area." *Jama* 323.20 (2020): 2052-2059.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-434.
- Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020 Sep;72(3):807-817.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000 Apr 27;342(17):1266-71.
- Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011 Feb;15(1):1-20.
- van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010 Jan;16(1):84-90.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Strazzabosco M, Verkade HJ, Peserico G. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1864-1872.
- Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;18(7):1561-1566.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422.