

## COVID 19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve prognoz ile ilişkisi

The relationship between liver function and prognosis in COVID-19 patients

Harun ERDAL<sup>1</sup>, Ayfer BAKIR<sup>2</sup>, Ümit SAVAŞCI<sup>3</sup>, Tunahan AYAZ<sup>3</sup>, Hilal Ebru İŞİKAN<sup>4</sup>, Mine FİLİZ<sup>3</sup>, Yakup ARSLAN<sup>5</sup>, Gonca FİDAN<sup>6</sup>, Umut KARA<sup>7</sup>, Gülden YILMAZ<sup>6</sup>, Deniz DOĞAN<sup>5</sup>, Bilgin Bahadır BAŞGÖZ<sup>4</sup>, Gürhan TAŞKIN<sup>8</sup>, Serkan ŞENKAL<sup>9</sup>, Cantürk TAŞÇI<sup>5</sup>, Levent YAMANEL<sup>8</sup>, Ahmet UYGUN<sup>10</sup>, Mustafa GÜLŞEN<sup>10</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, <sup>2</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, <sup>6</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, <sup>7</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, <sup>3</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>8</sup>Yoğun Bakım Bilim Dalı, <sup>9</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, <sup>10</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**Giriş ve Amaç:** COVID-19'da karaciğer hasarının ana mekanizmasının, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin safra kanalı hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanması olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların, komorbid karaciğer hastalıklarının araştırılması, yatış gününde anormal karaciğer biyokimyasal test sonuçları sıklığının değerlendirilerek hastalığın seyri ve prognozu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** COVID-19 tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 18 yaşından büyük hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, gama glutamil transferaz, total bilirubin değerleri ile hastanede kalış süreleri, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, mortalite arasındaki ilişki araştırıldı. **Bulgular:** COVID-19 tanısı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulanmış 795 hastadan 113'ünde (%14.2) yüksek karaciğer enzim (alanin aminotransferaz ve/veya aspartat aminotransferaz) prevalansı saptandı. COVID-19'lu olgularda yüksek alanin aminotransferaz prevalansı %11.1 iken aspartat aminotransferaz prevalansı ise %9.6 idi. Alanin aminotransferaz yüksekliği en fazla 71 yaş ve üstünde (%17.4), aspartat aminotransferaz yüksekliği ise en fazla 51-70 yaş grubunda (%14.8) bulundu. Alanin aminotransferaz ve/veya aspartat aminotransferaz yüksekliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında, hastalığın seyri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz yüksekliğinin sağ kalım zamanında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı. **Sonuç:** COVID-19 hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri tespit edilebilir. Ancak bunun sebepleri ve prognoza etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19, karaciğer fonksiyon testi, karaciğer hasarı, prognoz

**Background and Aims:** The primary mechanism of liver damage in coronavirus disease-2019 is the binding of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to the angiotensin-converting enzyme 2 receptors, which is highly expressed in the bile duct cells. This study aimed to investigate comorbid liver diseases in patients hospitalized with coronavirus disease-2019 and assess the relationship between the rates of abnormal liver function biochemical test results on the day of hospitalization and the clinical course and prognosis of the disease. **Materials and Methods:** Data of patients over the age of 18 years who were hospitalized due to coronavirus disease-2019 were retrospectively assessed. This included data analysis of the relationship between aspartate aminotransferase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, total bilirubin levels of patients and length of hospital stay, admission to the intensive care unit, and mortality. **Results:** Out of 795 patients who were confirmed as infected with coronavirus disease-2019 by the reverse transcription-polymerase chain reaction test, 113 (14.2%) had a high prevalence of liver enzyme (alanine transaminase and/or aspartate aminotransferase), whereas the high prevalence of alanine transaminase was 11.1% and aspartate aminotransferase was 9.6%. The rate of high alanine transaminase levels was greatest in the 71-and-above age group (17.4%), and high aspartate aminotransferase levels were more common in the 51–57 age group (14.8%). No significant difference was found between patients with and without high alanine transaminase and/or aspartate aminotransferase in terms of the clinical course of coronavirus disease-2019, length of hospital stay, intensive care admission, and mortality. In addition, aspartate aminotransferase and alanine transaminase elevations were found to not make a significant difference in the survival time. **Conclusions:** Abnormal liver function can be detected in patients with coronavirus disease-2019. However, to develop sufficient knowledge of its causes and effects on patient prognosis, further prospective studies based on larger populations are needed.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, liver function test, liver injury, prognosis

**İletişim:** Harun ERDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Etlik, Ankara  
Tel: +90 312 304 40 70 • E-mail: drharunerdal@gmail.com

Erdal H, Bakır A, Savaşçı Ü, et al. The relationship between liver function and prognosis in COVID-19 patients. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:81-86. DOI: 10.17941/agd.980896

Geliş Tarihi: 31.12.2020 • Kabul Tarihi: 10.05.2021

## GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus hastalığı-2019 (COVID-19), etkilenen hastalarda, özellikle yaşlılarda ve komorbiditeleri olanlarda morbidite ve mortaliteye neden olarak Dünya'da hızla yayıldı (1). Aralık 2020 ortaları itibariyle dünyada 72 851 747 vaka tespit edilmiş ve 1 643 339 insanın ölümüne yol açmıştır (2). Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiş olup Aralık 2020 itibariyle ülkemizde 1 982 090 vaka bildirilmiş ve 17 610 insanın ölümüne neden olmuştur (3).

COVID-19 hastalığında solunum yolu belirtileri en sık bildirilen semptomlar olsa da, gastrointestinal sistem ve karaciğer de SARS-CoV-2'den etkilenebilmektedir (4). COVID-19'da karaciğer hasarının ana mekanizmasının, SARS-CoV-2'nin safra kanalı hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanması olduğu düşünülmektedir (5). Safra kanalı hücrelerinin hasarı, alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) yüksekliği ile sonuçlanır (6). Karaciğer tutulumu, virüsün doğrudan sitopatik etkisi, kontrolsüz bir bağışıklık reaksiyonu, sepsis veya ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir. Dahası, COVID-19, altta yatan kronik karaciğer hastalığının kötüleşmesine ve akut-kronik karaciğer yetmezliğine yol açabilir (7). Çoklu organ yetmezliği de, COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının bir başka olası nedenidir. Çünkü SARS-CoV-2, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği ve dolayısıyla hepatik iskemiye yol açabilir (8).

Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile COVID-19 klinik ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi alan hastaların, komorbid karaciğer hastalıklarının araştırılması, yatış gününde anormal karaciğer biyokimyasal test sonuçları sıklığının değerlendirilerek hastalığın seyri ve prognozu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışmanın Tasarımı

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya 1 Mart 2020 – 30 Haziran 2020 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 klinik ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi verilen, COVID-19 tanısı moleküler yöntem ve/veya toraks tomografisi ile doğrulanmış hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sistemlerinden elde edildi. Laboratuvar testleri olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ALP, GGT ve total bilirübin değerleri incelenmiş olup sonlanım noktasını iyileşerek taburcu ve ölüm oluşturmuştur.

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2020 tarih ve 2020-273 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

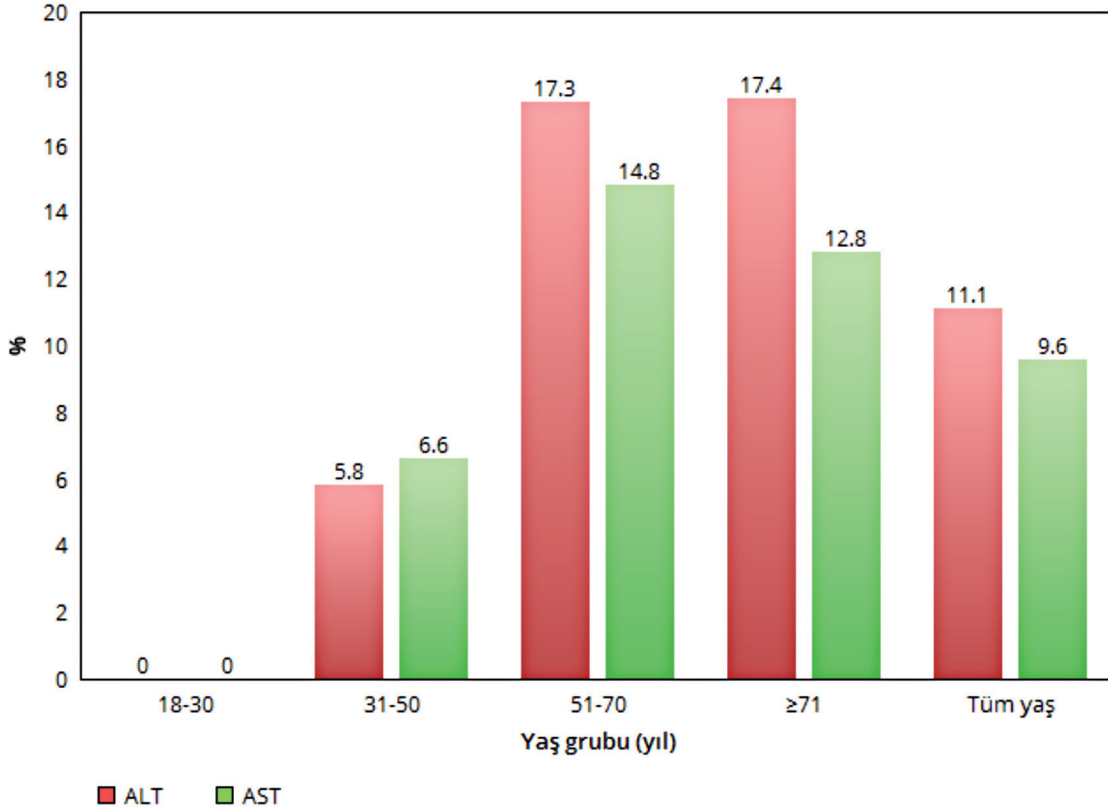
### İstatistiksel Analiz

Çalışmada toplanan verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS versiyon 22 yazılımı (IBM Corp) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli veriler medyan ve değer aralığı olarak verilirken, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik değişkenler independent sample t test ile, parametrik olmayan değişken ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson'un ki kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Farklı demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin mortalite ile korelasyonu Spearman rank korelasyon testi ile analiz edildi. AST ve ALT yüksekliği olan hastaların sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. P değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Başvuru sırasında COVID-19'lu 795 hastadan 113'ünde (%14.2) yüksek karaciğer enzim (ALT ve/veya AST) değeri saptandı. Yüksek ALT düzeyi saptanan hasta yüzdesi %11.1 (88/795) iken yüksek AST düzeyi saptanan hasta yüzdesi %9.6 (76/795) olarak bulundu. COVID-19'lu olgular 18-30, 31-50, 51-70 ve 71 yaş ve üstü olmak üzere dört farklı yaş grubunda sınıflandırıldı. Yüksek ALT düzeyi 30 yaş altında saptanmaz iken artan yaş ile birlikte ALT yüksekliği artışı görüldü ve en fazla 71 yaş ve üstünde (%17.4, 26/149) tespit edildi ( $p < 0.001$ ). AST yüksekliği de benzer şekilde 30 yaş ve altında saptanmadı. En fazla AST yüksekliği, 51-70 yaş grubunda %14.8 (40/271) bulundu ( $p < 0.001$ ) (Şekil 1).

ALT ve/veya AST yüksekliği olan olguların ortanca yaşı (69 yıl), normal ALT ve AST test sonucu olan olgulardan (50 yıl) anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.001$ ). Anormal karaciğer biyokimyasal test sonuçları olan hastalara ait demografik, laboratuvar ve klinik verileri, Tablo 1'de sunuldu. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan grup ile ALT ve/veya AST yüksekliği olan hastalar arasında, hastalığın seyri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Spearman korelasyon analizi ile mortalite ve yaş, pnömoni, yoğun bakım ünitesinde takip arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p: 0.002$ ,  $p: 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).



Şekil 1. COVID-19 olgularında yaş gruplarına göre karaciğer enzim (ALT, AST) yüksekliği prevalansı.

Ancak AST ve ALT yüksekliğinin COVID-19 mortalitesi ile ilişkisi tespit edilemedi (sırasıyla, p: 0.69, p: 0.65) (Tablo 2). Kaplan-Meier analizi ile COVID-19 hastalarının sağ kalım (ortanca) zamanı  $28 \pm 3.39$  (%95 Güven Aralığı: 25.35-34.65) gün bulundu. AST ve ALT yüksekliğinin sağ kalım zamanında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı (sırasıyla Log Rank, ki-kare: 0.039, df: 1, p: 0.84 ve Log Rank, ki-kare: 0.126, df:1, p: 0.72).

Dosya bilgileri değerlendirildiğinde hastalarda %2.9 oranında (2/68) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği saptandı. Non alkolik steatohepatit (NASH) zemininde gelişen kompense karaciğer sirozu tanısı almış sadece bir olgu tespit edildi. Bu hastaların ALT ve AST değerleri normal sınırlarda bulundu ve klinik takiplerinde kötüleşme izlenmedi.

## TARTIŞMA

Güncel çalışmalar COVID-19 hastalarında kötü prognoz cinsiyet (erkek), yaş (60 yaş), altta yatan hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar), ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9,10). Nötrofil sayısında ve

nötrofil/lenfosit oranında bir artış, genellikle artan hastalık şiddetini ve daha kötü bir klinik prognozu gösterir. ALT, AST, total bilirübin, ALP, albümin ve diğer karaciğer fonksiyon göstergeleri ile ciddi COVID-19 enfeksiyonu arasında bağımsız bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (11). Bu durum karaciğerin ana hedef organ olmadığını göstermekle birlikte, ALT, AST, total bilirübin ve diğer karaciğer fonksiyon testleri, şiddetli COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artabilir (12). Anormal karaciğer fonksiyon testleri her zaman karaciğer hasarı olduğu anlamına gelmez. Yüksek aminotransferazlar kısmen miyokardiyal ve iskelet kas hasarından da kaynaklanabilir. Bu durum COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı prevalansının fazla tahmin edilmesine yol açabilir (13,14).

Genel olarak ALT, AST, ALP ve bilirübini içeren artışlar hepatosellüler hasarı düşündürür (15). İlk olarak Fan ve ark., bu hasta grubunda karaciğer hasarını, normal değerlerin üst sınırının üzerinde olan beş parametre ile tanımlamıştır (16). Bazı çalışmalar karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için ALP ve GGT'yi de içermektedir (11,17,18). COVID-19 ile ilişkili karaciğer hasarının sınıflandırılması konusunda henüz tam bir fikir birliği yoktur (18).

**Tablo 1. Yüksek karaciğer test sonuçları (ALT/AST) olan COVID-19 hastalarına ait demografik, laboratuvar ve klinik veriler**

Özellikler	COVID-19 Olguları		
	Normal ALT, AST Düzeyi (n=682)	Yüksek ALT ve/veya AST Düzeyi (n=113)	P değeri
	n (%)	n (%)	
Yaş*	50 (18-91)	69 (32-98)	<b>&lt; 0.001</b>
Cinsiyet n (%)			
Erkek	387 (86.6)	60 (13.4)	0.48
Kadın	295 (84.8)	53 (15.2)	
Karaciğer fonksiyon testleri*			
ALT (U/L)	20 (2-40)	48.5 (41-690)	<b>&lt; 0.001</b>
AST (U/L)	24 (6-40)	54 (41-1590)	<b>&lt; 0.001</b>
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.1-1.6)	0.6 (0.1-1.5)	0.55
GGT (U/L)	29 (7-761)	48 (15-188)	<b>&lt; 0.001</b>
ALP (U/L)	70 (37-416)	91(28-246)	<b>0.008</b>
Protrombin zamanı (saniye)	11.4 (9.7-113)	11.4 (10.5-17.0)	0.76
Gastrointestinal semptom, n (%)			
Bulantı	51 (7.5)	7 (6.2)	0.63
Kusma	32 (4.7)	2 (1.8)	0.16
Karın ağrısı	6 (0.9)	1 (0.9)	0.99
İshal	32 (4.7)	9 (8.0)	0.15
İştahsızlık	19 (2.8)	4 (3.6)	0.66
Tat kaybı	27 (4.0)	5 (4.4)	0.82
Karaciğer hastalığı öyküsü	2 (0.2)	0 (0)	1.00
RT-PCR pozitifliği	425 (62.3)	50 (44.2)	<b>&lt; 0.001</b>
Pnömoni	528 (77.4)	88 (77.9)	0.91
YBÜ'de yatış	73 (10.7)	17 (15.0)	0.18
Yatış süresi* (gün)	7 (1-43)	7 (1-28)	0.75
Ölüm	46 (6.8)	8 (7.1)	0.90

\* Veriler ortanca ve değer aralığı olarak ifade edildi, GGT, ALP ve protrombin zamanı 70 olguda çalışılmıştır.

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, RT-PCR: Revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Referans aralıkları; ALT: 15-40 U/L, AST: 10-40 U/L, Total bilirubin: 0.3-1.9mg/dl, GGT: 0-38 U/L, ALP: 30-120 U/L.

**Tablo 2. Demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin COVID-19 mortalite ile ilişkisi**

	Spearman rho	p
Yaş	0.108	<b>0.002</b>
Cinsiyet	0.14	0.70
Pnömoni	0.122	<b>0.001</b>
YBÜ'de takip	0.740	<b>&lt; 0.001</b>
AST	0.14	0.69
ALT	0.16	0.65

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

Bazı çalışmalarda; COVID-19'lu hastalarda anormal karaciğer fonksiyonu olan hastaların oranı %16.1 ile %53.1 arasında bildirilmiştir (19,20). Bizim çalışmamızda yatış gününde transaminaz (ALT, AST) yüksekliği %14.2 idi. ALT yüksekliği olguların %11.1, AST yüksekliği ise olguların %9.6'sında bulundu. AST ve ALT yüksekliğinin COVID-19 mortalitesi ve sağ kalım zamanında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı. Guan ve ark, COVID-19 tanısı ile takip edilen 1099 hastanın (%2.3'ü önceden karaciğer rahatsızlığı olan hastalar) %22.3'ünde AST, %21.3'ünde ise ALT yüksekliği bildirmiştir (21). Chen ve ark'nın çalışmasında ise ALT ve AST yüksekliği sırasıyla %28 ve %35

bulunmuştur (22). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ise bu oranların anlamlı derecede arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23,24).

Araştırmacıların bir kısmı karaciğer hasarını, normalin üst sınırından daha yüksek olan herhangi bir karaciğer fonksiyon testi sonucu olarak tanımlarken, bazı araştırmacılar ise normalin üst sınırından 2 veya 3 kattan yüksek karaciğer enzim seviyeleri olarak tanımlamışlardır (16,25,26). Bizim çalışmamızda ALT ve AST için normalin üst sınırı 40 U/l değeri olarak belirlenmiş olup olguların ALT ve AST medyan değerleri sırasıyla 48.5 ve 54 U/L olarak bulundu. Guan ve ark, şiddetli hastalığı olmayan hastaların %18.2 ve ağır hastalığı olan hastaların %39.4'ünde yüksek AST seviyeleri tespit etmiştir. Şiddetli hastalığı olmayan hastaların %19.8 ve şiddetli hastalığı olan hastaların ise %28.1'inde yüksek ALT seviyeleri bildirmiştir (21). COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı ve hastanede yatış süresinin uzunluğunun ağır pnömoni olgularda potansiyel klinik sonuç olduğu düşünülmüştür (26). Bu durumun aksine Zhang ve ark. ise COVID-19'da karaciğer fonksiyon bozukluğunun mevcut olmasına rağmen, belirgin bir özellik olmadığını bildirmiştir (11). Çalışmamızda ilginç olarak 18-30 yaş grubundaki tüm hastalarda radyolojik olarak pnömoni tespit edilmekle birlikte yatış günlerinde anormal transaminaz yüksekliği hiçbir hastada saptanmadı. Anormal transaminaz yüksekliği saptanan hastaları > 30 yaş grubundaki hastalar oluşturdu.

Başvuru sırasında veya hastalığın ilerlemesi sırasında karaciğer hasarının tespiti, ya da karaciğer hasar modellemeleri (hepatosellüler tip, kolanjiyosit tipi ve karışık tip) COVID-19'da değişmektedir ve henüz tam aydınlatılmamış sorular olarak devam etmektedir (16,17,26,27). Bununla birlikte multisistemik bir tutulumu sahip olan COVID-19 hastalığında tespit edilen karaciğer enzim yüksekliği nedeni olarak ekstrahepatik hasarların rol oynayabileceği de unutulmamalıdır (5,14,26,28).

Çalışmamızın retrospektif olması, hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin hasta dosyaları taranarak elde edilmesi ve tüm biyokimyasal belirteçlerin her hastada bakılmamış olmasını çalışmanın kısıtlılıkları olarak görmekteyiz. Dolayısıyla COVID-19 ile anormal karaciğer fonksiyonu arasındaki ilişki incelenmekle birlikte nedensellik araştırılmamıştır. Ayrıca çalışmamızın sonuçları hem bölgesel hem de tüm toplumu temsil etmeyebilir.

Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri tespit edilebilir. Ancak bunun sebepleri ve prognoza etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2020 tarih ve 2020-273 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

## KAYNAKLAR

1. Anikhindi SA, Kumar A, Arora A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:1187-93.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [Erişim tarihi:18.12.2020]
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> [Erişim tarihi: 18.12.2020]
4. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:629-30.
5. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.931766
6. Hu LL, Wang WJ, Zhu QJ, Yang L. Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020;28:97-9.
7. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020;73:1231-40.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
9. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:726-30.
10. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-9.
11. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020;40:2095-103.
12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30.
13. Xu Y, Gu J. Cardiac and muscle injury might partially contribute to elevated aminotransferases in COVID-19 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2847-8.
14. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:529-30.
15. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
16. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561-6.
17. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020;73:451-3.
18. Ye Z, Song B. Liver injury in COVID-19: Diagnosis and associated factors. *Liver Int* 2020;40:2040-1.

19. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
20. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34.
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-53.
23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
25. Xie H, Zhao J, Lian N, et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int* 2020;40:1321-6.
26. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73:566-74.
27. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020;40:1278-81.
28. Qi X, Liu C, Jiang Z, et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury. *J Hepatol* 2020;73:455-8.
29. Kumar R, Semaine W, Johar M, Tyrrell DL, Agrawal B. Effect of various pyrimidines possessing the 1-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl] moiety, able to mimic natural 2'-deoxyribose, on wild-type and mutant hepatitis B virus replication. *J Med Chem* 2006;49:3693-700.