

Sars-Cov-2 Enfeksiyonunun Hepatobiliyer Sisteme Etkileri ve Klinik Özellikleri; Vaka-Kontrollü Çalışma

Hepatobiliary System Effects And Clinical Features of Sars-Cov-2 Infection; Case-Control Study

Berrin Yalınbaş Kaya¹, Yonca Yılmaz Ürün¹, İsmail Yenilmez², Yeliz Mert Kantar³, Ali TÜreyen¹, Hatice Hamarat⁴,
Zeynep İrmak Kaya⁴, Serdar Efe⁵, Cansu Demiral⁶, Pamir Çerçi⁷, Muslih Ürün⁸

¹ Eskişehir Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Eskişehir/Türkiye

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniği, Van/Türkiye

³ Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik bölümü, Eskişehir/Türkiye

³ Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik bölümü Eskişehir/Türkiye

⁴ Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Eskişehir/Türkiye

⁵ Eskişehir Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, Eskişehir/Türkiye

⁶ Eskişehir Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Eskişehir/Türkiye

⁷ Eskişehir Şehir Hastanesi, İmmunoloji ve Allerji Kliniği, Eskişehir/Türkiye

⁸ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Onkoloji Kliniği, Van/Türkiye

ABSTRACT

Introduction: Pandemic caused by SARS-CoV-2 infection has been an important health problem worldwide for the last 3 years. The pathogenesis and consequences of liver injury developed in COVID-19 disease are still unclear. We investigated the prevalence of liver function tests (LFTs) abnormalities in COVID-19 patients, their relationship with drugs, the difference between severe and non-severe COVID-19 patients, and the results of the course of LFTs among patients hospitalized in intensive care units and clinics.

Methods: 389 patients who applied to Eskişehir City Hospital between March 2020 and October 2020 were included in the study. Demographic data of RT-PCR (+) patients and RT-PCR (-) control groups (age, gender, comorbidities, symptoms), laboratory parameters, radiological examinations, follow-ups in the clinics and intensive care units, drugs used for the infection were collected retrospectively. All patients with COVID-19 were classified as severe cases or mild to moderate cases groups.

Results: Abnormal LFTs were found in 115 (35.2%) of 321 patients with RT-PCR(+), and in 10 (14.7%) of 68 patients in the PCR(-) control group. LFTs at the time of hospitalization were 10.3%, 22.7%, 4.9%, 11.4% and 1.2% in the patient group, respectively; in the control group, it was 1.9%, 2.9%, 2%, 3.3%, 0.8% (p=0.610, p=0.00, p=0.269, p=0.198, p=0.158). There was a significant increase in LFTs in patients who received antibiotics (Levofloxacin, Ceftriaxone, Clarithromycin, Tazobactam, Carbapenem), low molecular weight heparins and antiviral (favipravir) treatments (p=0.001, p=0.001, p=0.001). While the increase in LFTs were significant in the mild (40.2%; 8.2%) and severe groups (41.2%; 5.2%), the number of patients with elevated LFTs in the control group was low (0.5%).

Conclusion: Liver damage is common in SARS-CoV-2 infection, but it is quite mild. Patients with severe COVID-19 have a higher frequency of abnormal LFTs than those with mild disease. Disease severity, pre-existing liver disease, and advanced age are risk factors for liver damage. Drug-induced liver injury, systemic inflammatory response syndrome, and hypoxia-induced liver injury may be the main etiological factors for liver injury in COVID-19.

Key words: COVID-19, Liver damage, SARS-CoV-2,

ÖZET

Giriş: SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla gelişen pandemi son 3 yıldır dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. COVID-19 hastalığında gelişen karaciğer hasarının patogenezi ve sonuçları hala belirsizdir. Biz de bu çalışmamızda, COVID-19 hastalarında karaciğer fonksiyon testi (KCFT) anormalliklerinin prevalansını, ilaçlarla ilişkisini, şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastaları arasındaki farkı, yoğun bakımda ve serviste yatan hastalarda KCFT seyrinin sonuçlarını araştırdık.

Yöntemler: Çalışmaya Eskişehir Şehir Hastanesine Mart 2020 ve Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran 389 hasta çalışmaya dahil edildi. RT-PCR (+) hasta ve RT-PCR(-) kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, komorbiditeler, semptomları), laboratuvar parametreleri, radyolojik tetkikleri, servis ve yoğun bakım takipleri ve kullanılan ilaçlar retrospektif olarak kaydedildi. COVID-19'lu tüm hastalar şiddetli veya hafif ve orta şiddetli vakalar olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: RT-PCR (+) 321 hastanın 115'inde (%35,2), PCR (-) kontrol grubunda 68 hastanın 10'unda (%14,7) anormal KCFT saptandı. Hastaneye yatış anında karaciğer testleri (Alanin aminotransferaz, Aspartat aminotransferaz, total bilirubin, Gama-glutamil transferaz, Alkalen fosfataz) hasta grubunda sırasıyla %10,3, %22,7, %4,9, %11,4 ve %1,2; kontrol grubunda ise %1,9, %2,9, %2, %3,3, %0,8 oranında yüksekti (p=0,610, p=0,00, p=0,269, p=0,198, P=0,158). Antibiyotik (Levofloksasin, Seftriakson, Klaritromisin, Tazobaktam, Karbapenem), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve antiviral (favipravir) tedavi alan hastalarda KCFT'de anlamlı yükselik saptandı (p=0,001, p=0,001, p=0,001). KCFT'de yükselme hafif şiddetli vaka grubunda (%40,2; %8,2) ve şiddetli vaka grubunda (%41,2; %5,2) belirgin iken, kontrol grubunda ise düşüktü (%0,5).

Sonuç: SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, karaciğer hasarı sık görülür ancak oldukça hafiftir. Şiddetli COVID-19 hastalarında anormal karaciğer testlerinin sıklığı, hafif hastalığı olanlara göre daha yüksektir. Hastalık şiddeti, önceden var olan karaciğer hastalığı ve ileri yaş, karaciğer hasarı için risktir. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve hipoksi tarafından tetiklenen karaciğer hasarı, COVID-19'da karaciğer hasarı için esas etiyolojik faktörler olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Karaciğer hasarı, SARS-CoV-2

Sorumlu yazar: Berrin Yalınbaş Kaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir, Türkiye

E-mail: berrinyalinbaskaya@hotmail.com

Eskişehir Med. J. 2022; 3(2):157-166.

Gönderim tarihi:28.04.2022 Kabul tarihi:20.06.2022

Yazarlar: Berrin Yalınbaş Kaya (ORCID: 0000-0002-1414-4115), Yonca Yılmaz Ürün (ORCID: 0000-0001-6686-0300), İsmail Yenilmez (ORCID: 0000-0002-3357-3898), Yeliz Mert Kantar (ORCID: 0000-0001-5627-7963), Ali TÜreyen (ORCID: 0000-0001-8991-720X), Hatice Hamarat (ORCID: 0000-0001-8694-5686), Zeynep İrmak Kaya (ORCID: 0000-0002-3954-1985), Serdar Efe (ORCID: 0000-0002-1229-0602), Cansu Demiral (ORCID: 0000-0002-4576-0148), Pamir Çerçi (ORCID: 0000-0002-0844-6352), Muslih Ürün (ORCID: 0000-0002-9883-3398)

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) SARS-CoV-2 virüs olarak da tanımlanmakta ve dünya çapında 500 milyondan fazla insanı enfekte etmiş ve 6 milyondan fazla insanın ölümüne sebep olmuştur. COVID-19, bir betacoronavirüs olan SARS-CoV-2'den kaynaklanır. Coronaviridae ailesinin bir parçası olan Coronavirinae alt familyasına ait tek sarmallı bir ribonükleik asit (RNA) yapısından oluşur (1). COVID-19 hastalarında klinik hafif ve orta şiddetten, solunum yetmezliği, septik şok, multiorgan yetmezliğine yol açan şiddetli pnömoniye kadar değişmektedir. Sitokin fırtınası viral enfeksiyonlara karşı aşırı ve düzensiz bağışıklık yanıtı sonucunda sitokin ve kemokinlerin salgılanmasıyla oluşur (3-5). Çalışmalar sitokin fırtınasının hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir(6). Sitokin fırtınası, sitopeniler, yaygın intravasküler pıhtılaşma, ARDS veya çoklu organ yetmezliğine neden olabilir (7). Çalışmalarda SARS-CoV-2 ölüm oranı %11'un üzerindedir (8). COVID-19 semptomlarının başlangıcından ölüme kadar geçen süre, ortalama 14 gün olmak üzere 6 ila 41 gün arasında değişmektedir (3,4,9). SARS-CoV-2 tanısı için gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri Ocak 2020'den itibaren mevcuttur. COVID-19, asemptomatik taşıyıcılıktan viral pnömoniye kadar değişen geniş bir kliniğe sahiptir. Ayrıca akciğer haricinde karaciğer, kalp, böbrek dahil olmak üzere çeşitli organları da etkilediği gözlenmiştir(7,8). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda karaciğer hasarı belirtileri protrombin süresinin uzaması, albüminde düşme, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubinlerde artıştır (8,9). Pandeminin başlangıcından itibaren geçen sürede SARS-CoV-2'nin karaciğere etkisinin patogeneğinde, SARS-CoV-2'nin doğrudan viral sitotoksik etkisi, sepsis, ilaca bağlı toksisite, sistemik inflamatuvar yanıt (sitokin salınımı veya fırtına) olabileceği düşünülmüş ancak hala netleşmemiştir.

Çalışmamızda amacımız, SARS-CoV-2 enfeksiyonun karaciğer üzerine etkilerini değerlendirmektir. COVID-19 hastalarının karaciğer fonksiyon testi (KCFT) anormalliklerinin prevalansı, ilaçlarla ilişkisi, şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastaları arasındaki farkı, yoğun bakımda ve serviste yatan hastalarda KCFT seyrinin sonuçlarını araştırdık.

YÖNTEM

Çalışmaya Eskişehir Şehir Hastanesine Mart 2020 ve Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran 389 dahil edildi. Bu retrospektif çalışmada hastanemizde, hastaların tetkik ve tedavilerinin planlandığı COVID-19 polikliniklerine ve Acil Tıp kliniklerine başvuran RT-PCR(+) olup kesin COVID-19 tanısıyla servis ve yoğun bakımda tedavi gören bireyler hasta grubunu oluşturdu. COVID-19 tanılı olup 18 yaşından küçük, gebe, karaciğer sirozu, kronik karaciğer hastalığı, pankreatit ve kolanjit hastaları çalışmadan dışlandı. COVID-19 olası vaka tanımıyla yada temas hikayesi nedeniyle tetkikleri yapılan(RT-PCR, laboratuvar ve/veya görüntüleme), RT-PCR(-) yani SARS-CoV-2 saptanmayan bireyler kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastalardan hastaneye kabul sırasında bilgisayarlı tomografi (BT)/akciğer grafisi ve kombine boğaz-nazal sürüntü örnekleri alındı. SARS-CoV-2'nin laboratuvarında RT-PCR testleri, WHO tarafından oluşturulan protokole uygun olarak yapıldı. COVID-19 hastalarının tetkik, takip ve tedavileri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve T.C. Sağlık Bakanlığı kılavuzlarına göre yapıldı. RT-PCR (+) hasta ve RT-PCR(-) kontrol grubunun demografik verileri (yaş, cinsiyet, komorbiditeler, semptomlar), laboratuvar verileri(hastaneye başvuru ve yatış sırasındaki tetkikleri) (AST, ALT, ALP(alkalen fosfat), GGT(gama glutamil transferaz), total bilirubin (T.Bil), albümin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, kreatinin, laktat dehidrojenaz(LDH), protrombin zamanı(PT), aktive edilmiş tromboplastin zamanı(aPTT), C-reaktif protein(CRP), prokalsitonin, D-dimer, ferritin), radyolojik

tetikleri (toraks tomografisi, akciğer grafisi), servis ve yoğun bakımda tedavide kullanılan ilaçlar retrospektif olarak kaydedildi. SARS-CoV-2 testi pozitif olan hastaların hastaneye yatışının 1.gününde ve takiplerinde KCFT yüksekliği araştırıldı. AST, ALT, ALP, GGT, LDH, bilirubinlerde yükselme, <2 kat, 2-5 kat ve > 5 kat olarak kategorize edildi. KCFT normal referans aralıkları şunlardı: 1) ALT: erkek 9,0–50,0 U/L, kadın 7,0–40,0 U/L; 2) AST: erkek 15,0–40,0 U/L, kadın 13,0–35,0 U/L; 3) Total Bilirubin: 0-18,8 umol/L; 4) Albümin (ALB): 40,0-55,0 g/L.

COVID-19'lu tüm hastalarda göğüs radyografisi ve toraks tomografisi, laboratuvar sonuçları, klinik muayene ve semptomlardan elde edilen sonuçlarına göre hastalık şiddeti, şiddetli veya hafif ve orta şiddetli vakalar olarak sınıflandırıldı. Hafif-orta şiddette ateş, öksürük, balgam ve diğer üst solunum yolu semptomları olan, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO₂>90 üzerinde olan ve/veya toraks tomografisinde hafif değişiklikler olan hastalar şiddetli olmayan tipler olarak sınıflandırıldı. Şiddetli COVID-19 pnömonisi; 1) Dispne ve solunum distressi olan, 2) Solunum sayısı ≥30/dk, 3) PaO₂/FiO₂<300, 4) Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren, 5) SpO₂<% 90 veya PaO₂<70mmHg olan hastalar ise yoğun bakımda takibi gereken hastalar olarak sınıflandırıldı. RT-PCR(-) olan bireyler kontrol grubunu oluşturdu. Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 23.06.2020 tarih ve Karar No:05 ile onaylandı ve Helsinki deklarasyonuna göre yapıldı. Sağlık bakanlığından gerekli izinler alındı.

İstatistiksel analiz

Tüm analizler IBM SPSS 20 yazılımı kullanılarak yapılmıştır(10). Her iki grup arasında demografik değişkenlerdeki karşılaştırmalar, sürekli değişken için bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi ile yapılmıştır. p

değerleri sunulmuş istatistiksel olarak anlam derecesi p< 0,05 kabul edilmiştir.

Tablo 1. Demografik verileri, ko-morbid hastalıkları, klinik özellikleri ve görüntüleme sonuçları

Özellikler	Kontrol grup COVID-19(-)		Hasta grup COVID-19(+)		p değeri
	*KCFT Normal	**KCFT Anormal	KCFT Normal	KCFT Anormal	
Yaş					0,001
<50	%15,3	%2,0	%62,1	%20,7	
50-70	%14,8	%2,3	%37,5	%45,5	
>70	%11,8	%3,9	%41,2	%43,1	
Cinsiyet					0,756
Erkek	%12,9	%2,3	%51,5	%33,3	
Kadın	%16,4	%2,3	%53,8	%27,5	
Komorbidite					0,001
Diabetes Mellitus	%14,0	%4,7	%44,2	%37,2	
Hipertansiyon	%10	%2,9	%41,4	%45,7	
Kalp hastalığı	%20	%3,3	%26,7	%50,0	
Böbrek hastalığı	%42,9	%14,3	%28,6	%14,3	
KOAH	-	-	%80	%20,0	
Serebrovasküler hastalık	%14,6	%2,3	%52,6	%30,4	
Malignite	-	-	%33,3	%66,7	
Semptomlar					0,001
Ateş	%12,0	%3,0	%45,1	%39,8	
Öksürük	%10,5	%2,5	%44,4	%42,6	
Nefes darlığı	%6,4	%1,1	%34,0	%58,5	
Halsizlik	%9,7	%2,2	%47,3	%40,9	
Koku&Tat	-	-	%62,5	%37,5	
Burun Akıntısı	%20,0	-	%60,0	%20,0	
İlk RT-PCR	%0,7%	-	%64,3	%34,9	0,001
BT					0,001
1. Atipik tutulum	%24,7	%6,2	%48,1	%21,0	
2. Pnömoni	%0,8	%0,0	%43,5	%55,6	

*KCFT normal: AST,ALT,GGT, ALP, T.Bilirubin, albümin,INR hastane normal referans değerlerinde,

**KCFT anormal: AST,ALT, GGT, ALP, T.Bilirubin, INR yüksekliği, albümin düşüklüğü,

***BT: 1. Atipik tutulum: CO-RADS 0,1,2; 2. Pnömoni: CO-RADS 3,4,5,6

**** CO-RADS(COVID-19 Reporting and Data System)(48)

BULGULAR

Çalışmaya 389 hasta dahil edildi. 321 hasta COVID RT-PCR(+) hasta grubunu (Hafif-orta şiddette 253, şiddetli ve yoğun bakımda takip edilen 68 hasta), 68 RT-PCR(-) kontrol grubunu oluşturdu. RT-PCR(+) 321 hastanın 115'inde (%35,2), PCR(-) kontrol grubunda 68 hastanın 10'unda (%14,7) KCFT anormaldi. RT-PCR(+) takip edilen hastaların hastanede yatışı sırasında 68'inde (%21,19) ağır hastalık gelişti ve yoğun bakımda takip edildi. 253'ünde (%78,8) hafif hastalık gelişti. RT-PCR(+) hastalarda KCFT değişikliği 50 yaş altında

%20,7 iken, 50-70 yaş arası %45,5 ve 70 yaş üstü %43,1 idi (p=0,082, p=0,003, p=0,180). Erkek hasta grubunda kadınlara göre KCFT değişikliği daha yüksek olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı değildi(p=0,19). Toraks tomografisinde akciğer tutulumu olanlarda %43,5'inde KCFT normal iken %55,6'sında KCFT yükselmişti (p=0,001). 76 hastada hipertansiyon (HT), 45 hastada diabetes mellitus (DM) ve 38 hastada kalp hastalığı, 7 hastada kronik böbrek yetmezliği(KBY), 6 hasta serebrovasküler hastalık olmak üzere komorbiditeleri vardı. Kalp hastalığı olan grupta en yüksek KCFT değişikliği vardı (%50; p=0,001). Hastaneye başvuru semptomlarında en sık sırasıyla halsizlik, öksürük, nefes darlığı, ateş, koku ve tat almanın kaybolmasıydı(n=205;178;106;33;32). RT-PCR(+) grupta anormal KCFT en sık nefes darlığı semptomu olan gruptaydı(%58,5;62)(Tablo-1).

Tablo 2. Laboratuvar verileri ve yaş ortalaması

	**Min-Max	ort ±SS
Yaş, yıl	18-94	46,50± 17,88
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,80-19,03	4,79±2,89
Lenfosit($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,16-11,1	1,68±0,90
Hemoglobin (g/dl)	1,30-18,90	13,99±2,14
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,10-2,33	0,42±0,37()
Trombosit $\times 10^3/\mu\text{L}$)	410-812	221,42±75,70
1.Gün CRP (mg/L)	0,10-333,00	28,76±53,32
5.Gün CRP (mg/L)	0,10-350,00	45,97±70,78
Prokalsitonin	0,01-30,60	0,98±3,71
APTT (sn)	19,10-78,10	26,33±6,19
D-dimer (1.gün)(mg/L)	0,10-35,20	1,19±4,04
Demir ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	0,55-378,00	55,25±48,60
Ferritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	1,00-4460,00	254,96±493,61
Troponin-I	0,10-3697,00	44,64±322,81
5.gün Ferritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	3,00-6895,00	524,85±1003,70
Kreatinin (mg/dl)	0,43-7,78	0,95±0,55
ALT (1. gün)(IU/L)	4,00-790,00	27,38±43,64
AST (1. gün)(U/L)	8,00-1853,00	30,06±95,38
GGT (1. gün)(IU/L)	6,00-860,00	49,03±85,67
LDH (1. gün) (U/L)	112,0-798,00	229,99±93,95
Total Bilirubin(mg/dl)	0,18-3,42	0,62±0,38
Albumin (g/L)	2,20-5,20	4,19±0,60
Alkalen Fosfataz(U/L)	30,0-1056,00	81,54±88,54
Amilaz (U/L)	8,00-452,00	62,14±39,65
Direkt Bilirubin(mg/dl)	0,09-2,77	0,30±0,23

*Mm; milimetre, mg; miligram, L; litre, dl; desilitre, gr; gram, μl ; mikrolitre, IU; uluslararası ünite

**Minumum(Min): Alt değer, Maksimum(Max): Üst değer

Tablo 4. Karaciğer fonksiyon testlerinin hasta (yatış 1. gün) ve kontrol grubunda sonuçları

		COVID-19 (-) Kontrol grubu		COVID-19 (+)		Total	p değeri
				Hafif -Orta Şiddetli hasta grubu	Şiddetli hasta grubu		
D-dimer (mg/L)	0	%9,3	%52,3	%12,1	%12,1	%70,9	0,001
	1	%5,0	%12,1	%12,1	%12,1	%29,1	
	2	%0,7	%3,3	%4,0	%4,0	%8,0	
Ferritin ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0	%12,3	%50,2	%4,7	%4,7	%67,1	0,000
	1	%1,0	%10,3	%6,3	%6,3	%17,6	
	2	%0,7	%3,3	%4,0	%4,0	%8,0	
	3	%1,0	%1,3	%5,0	%5,0	%7,3	
	0	%12,7	%52,8	%9,0	%9,0	%74,4	0,000
	1	%2,1	%10,6	%7,1	%7,1	%19,8	
2	%0,5	%2,6	%2,1	%2,1	%5,3		
	3	%0,3	%0,3	%0,3	%0,3	%0,5	
	0	%14,0	%57,5	%16,4	%16,4	%87,9	0,610
	1	%1,3	%6,9	%1,8	%1,8	%10,0	
2	%0,3	%1,3	%0,3	%0,3	%1,8		
	3	%0,3	%0,3	%0,3	%0,3	%0,3	
	0	%14,8	%48,6	%18,1	%18,1	%81,4	0,198
	1	%1,4	%2,9	%4,8	%4,8	%9,0	
2	%1,4	%2,9	%1,9	%1,9	%6,2		
	3	%0,5	%2,4	%0,5	%0,5	%3,3	
	0	%9,7	%56,6	%7,6	%7,6	%73,8	0,000
	1	%3,1	%8,3	%11,7	%11,7	%23,1	
2			%3,1	%3,1	%3,1		
T.BİL (mg/dl)	0	%13,3	%60,8	%19,0	%19,0	%93,1	0,269
	1	%2,0	%3,2	%1,4	%1,4	%6,6	
	2		%0,3			%0,3	
Albumin(g/L) Kadın3,6 > Erkek 4 >	0	%10,3	%54,2	%13,7	%13,7	%78,2	0,000
	1	%3,4	%6,1	%12,2	%12,2	%21,8	
	0	%13,0	%60,1	%24,7	%24,7	%97,8	
1	%0,4	%0,4	%0,4	%0,4	%1,3		
2	%0,4	%0,4	%0,4	%0,4	%0,9		
INR	0	-	%62,8	%27,7	%27,7	%90,5	0,001
	1		%1,5	%8,0	%8,0	%9,5	

* Ferritin, AST, ALT, GGT için 0. Normal 1, 2 \geq artma, 2.2-5 kat artma, 3.5 \leq artma

† AST, ALT, GGT, Albumin için kadın ve erkek için alınan normal hastane referans değerlerinin üst sınırı

‡ D-dimer, LDH, T.Bilirubin, albümin, ALP, INR için 0.Normal değerler, 1.Referans değerinin üstü

§ Hafif-Orta şiddetli hasta grubu; COVID-19'lu ayaktan yada servisten takipli hastalar, § Şiddetli Hasta grubu; COVID-19'lu yoğun bakımda takipli hastalar

** INR; uluslararası düzeltme oranı

Laboratuvar verileri

Tablo-2, RT-PCR(+) ve RT-PCR(-) bireylerin laboratuvar verilerini göstermektedir. Hastaneye yatış sırasında karaciğer testleri (ALT, AST, T.Bil, GGT, ALP) hasta grubunda sırasıyla %10,3, %22,7, %4,9, %11,4

ve %1,2; kontrol grubunda ise %1,9, %2,9, %2, %3,3, %0,8 oranında yüksekti (p=0,610, p=0,00, p=0,269, p=0,198, P=0,158). ALT, AST, T.Bil ve GGT hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek fakat sadece AST yüksekliği istatistiki olarak anlamlıydı. LDH kontrol grubuna göre RT-PCR(+) hasta grupta yüksek ve istatistiki olarak anlamlıydı (p=0,00). Albümin düşüklüğü hafif şiddette RT-PCR(+) hasta grubunda %6,1, şiddetli hasta grubunda %12,2'di (p=0,00)(Tablo-3). Laboratuvar sonuçlarımıza göre lenfositopeni, CRP, D-dimer, ferritin yüksekliği SARS- COV-2 virüs enfeksiyonu bulgularıyla uyumluydu.

Tablo 4. COVID-19 hasta gruplarında karaciğer fonksiyon testlerinin hastalık şiddetiyle ilişkisi

*KCFT	Yoğun bakımda takipli hastalar	Hafif şiddette/serviste takipli hastalar
AST (U/L)	%78,1	%21,9
ALT (IU/L)	%78,0	%22,0
GGT (IU/L)	%69,0	%31,0
ALP (U/L)	%70,7	%29,3
ALT(IU/L)+GGT (IU/L)	%68,5	%31,5
AST(U/L)+ALT (IU/L)	%77,7	%22,3
AST(U/L)+GGT (IU/L)	%68,8	%31,2
AST(U/L)+ALT (IU/L)+GGT(IU/L)	%79,1	%20,9
Bilirubin yüksekliği (mg/dl)	%75,8	%24,2
Albumin düşüklüğü (g/L)	%66,8	%33,2

*KCFT yüksekliği ve albümin düşüklüğünün COVID-19 hasta grubunda şiddetli ve yoğun bakımda takipli hastalardaki oranı.

Karaciğer fonksiyon testleri ve COVID- 19 tedavisindeki ilaçlar

Pandemi başlangıcından itibaren kullanılan antiviral ve immunomodülatör tedavilerden antimalaryal/antiromatizmal (hidroksiklorokin sülfat), azitromisin, immünmodülatörler (kortikosteroid, tosilizumab), immün plazma tedavileri sırasında KCFT yükselmesi anlamlı değildi (p=0,153, p=0,558, p=0,054, p=0,213, p=0,073). Fakat antibiyotikler (Levofloksasin, Seftriakson, Klaritromisin, Tazobaktam, Karbapenem), düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve antiviral (favipravir) kullanımında KCFT'de anlamlı yükseklik

vardı (p=0,001, p=0,001, p=0,001)(Tablo-5). Çoklu ilaç kullanımında ve ilaç sayısı arttıkça KCFT yükselen hasta sayısı da arttı.

KCFT'nin takipte yükselmesinin COVID-19 şiddetiyle ilişkisi

COVID-19 şiddetli ve şiddetli olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması AST, ALT, GGT, ALP ve T.Bil yüksekliği ile albumin düşüklüğü oranları sırasıyla %78,1, % 78,0, %69,0, %70,7, %75,8, %66,8 karşı %21,9,%22,0,%31,0,%29,3,%24,2,%33,2 idi. Yoğun bakım hastalarında KCFT yüksekliği sıklığı, hafif şiddette hasta grubuna göre 2-3 kat daha fazlaydı (Tablo-4). RT-PCR (+) grupta, KCFT yükselmesi hafif şiddetli grupta (%40,2; %8,2) ve şiddetli grupta (%41,2; %5,2) belirgin iken, kontrol grubunda KCFT'i yükselen hasta sayısı düşüktü (%0,5) (Tablo-6).

Tablo 5. COVID 19 tedavisi ve KCFT etkisi

	COVID 19(+) KCFT normal	COVID 19(+) KCFT yüksek	Toplam	P değeri
Hidroksiklorokin				0,153
Yok	15(%5,0)	15(%5,0)	26(%9,5)	
Var	173(%57,1)	100(%33,0)	248(%90,5)	
	188(%62)	115(%38,0)	274(%100,0)	
Azitromisin				0,558
Yok	143(%47,2)	84(%27,7)	227(%74,9)	
Var	45(%14,9)	31(%10,2)	76(%25,1)	
	188(%62,0)	115(%38,0)	303(%100,0)	
*Antibiyotik tedavisi				0,001
Yok	129(%42,9)	32(%10,6)	161(%53,5)	
Var	58(%19,3)	82(%27,2)	140(%46,5)	
	187(%62,1)	114(%37,9)	301(%100,0)	
† DMAH				0,001
Yok	88(%29,0)	19(%6,3)	107(%35,3)	
Var	100(%33,0)	96(%31,7)	196(64,7)	
	188(%62,0)	115(%38,0)	303(%100,0)	
Favipravir				0,001
Yok	148(%48,8)	40(%13,2)	188(%62,0)	
Var	40(%13,2)	75(%24,8)	115(%38,0)	
	188(%62,0)	115(%38,0)	303(%100,0)	
Kortikosteroid				0,054
Yok	1(%1,1)	19(%20,2)	20(%21,3)	
Var	0(%0,0)	74(%78,7)	74(%78,7)	
	1(%1,1)	93(%98,9)	94(%100,0)	
Tocilizumab				0,213
Yok	16(%17,0)	10(%10,6)	26(%27,7)	
Var	32(%34,0)	36(%38,3)	68(%72,3)	
	48(%51,1)	46(%48,9)	94(%100,0)	
İmmün Plazma				0,073
Yok	10(%10,6)	16(%17,0)	26(%27,7)	
Var	14(%14,9)	54(%57,4)	68(%72,3)	
	24(%25,5)	70(%74,5)	94(%100,0)	

*Levofloksasin, Seftriakson, Klaritromisin, Tazobactam, Karbapenem
† DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Tablo 6. KCFT ile KCFT'nin takipteki yükselmesi hastalık şiddeti tabaka alınarak yapılan analiz

Takipte KCFT Yükselmesi*	Hastalık şiddeti †	KCFT Yükselme*			
		0	1	Total	
0	Hastalık şiddeti	0	%19,6	%0,5	37(%20,1)
		1	%65,2	%3,8	127(%69)
		2	%9,2	%1,6	20(%10,9)
	Total	%94,0	%6,0	184(%100)	
1	Hastalık şiddeti	0	%2,1	%3,1	5(%5,2)
		1	%8,2	%40,2	47(%48,5)
		2	%5,2	%41,2	45(%46,4)
	Total	%15,5	%84,5	97(%100,0)	
Total	Hastalık şiddeti	0	%13,5	%1,4	42(%14,9)
		1	%45,6	%16,4	174(%61,9)
		2	%7,8	%15,3	65(%23,1)
	Total	%66,9	%33,1	285(%100,0)	

* Takipte KCFT(Hastane yatış süresinde) yükselme 0: Yok 1: Var
† Hastalık şiddeti 0:Kontrol(PCR-), 1:Hafif şiddette(PCR(+)), 2:Yoğun bakımda takipli hastalar(PCR(+))
‡ KCFT yükselme 0:Yok, 1:Var

TARTIŞMA

SARS-CoV-2 ile 2019'da başlayan pandemide karaciğer hasarı etyolojisi ve sonuçları hala belirsizdir. COVID-19 ile ilgili araştırmalarda, karaciğer hasarı sıklığı %14,8 ile %53 arasında değişir (11). COVID-19 hastalarında KCFT bozukluğunun en sık kullanılan göstergeleri karaciğer transaminaz, bilirubin ve albümin seviyeleridir (12,13). Kulkarni ve ark.'nın, 15 ülkeden alınan çalışmaların metaanalizinde 13.056 COVID-19 hastası ve 68 çalışma arasında anormal karaciğer testlerinin insidansı %23.1 olarak saptanmıştır (14). Literatürde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma ve metaanaliz vardır. Fakat çalışmamızda olduğu gibi hasta kabul sırasında, takipte, yoğun bakımda takip edilen ve hafif şiddette olan hasta gruplarında, COVID-19(-) kontrol grubuyla karşılaştırarak yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca COVID-19 etkilerini izole

değerlendirebilmek amacıyla kronik karaciğer hastalıkları (NASH, siroz, viral hepatitler vb) çalışmamıza alınmadı.

Cai Q ve ark.'nın çalışmasında, hastaların %21,5'inde hastaneye yatış sırasında ALT, AST, T.Bil ve GGT seviyelerinde yükselme vardı. Fakat %20,75'ini AST/ALT 'de yani hepatosit tip yükselmeydi(15). COVID-19'da ilk hasta kabulünde AST, ALT yükselme sıklığı 47 çalışma ve 11914 yetişkin hasta arasında %22,5 ve %20,1 idi (16). Bizim çalışmamızda hastaneye kabul sırasında hasta grubunda kontrol grubuna göre KCFT yüksekliği daha sıkı ancak AST yüksekliği dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. AST ve ALT hastaların %72,2 ve %82,6'sında 2×NÜS(normalin üst sınırı) yani hafif düzeyde yüksekti. AST'de 5×NÜS yükseklik yok iken ALT'de 1 hastada vardı (Tablo 3). AST baskın aminotransferaz yükselmesini açıklayacak üç mekanizma olabilir. Birincisi, AST hem sitozolde hem mitokondride bulunur. COVID-19 hepatositlerde özellikle mitokondrial proteinlerle etkileşir ve oluşan hasar sonrasında AST'nin salınmasına sebep olabilir (17,18). İkincisi, SARS-CoV-2 ile gelişebileceği öne sürülen ve mikrotrombotik hastalığa sekonder değişen hepatik perfüzyon ve iskemik hepatit (19-21). Üçüncüsü ilaca bağlı karaciğer hasarında, AST seviyeleri genellikle ALT seviyelerinden önce yükselir (22).

Literatürde, GGT'de yükselme %13 ila %54 arasında iken ALP'deki yükselme vakaların sadece %2 ila %5'inde olup daha nadirdir (17,23,24). Özellikle ALP ve bilirubin sadece vakaların az bir kısmında yükselmiştir (15). ACE2 kolanjiyositlerde hepatositlere göre belirgin ekspresyonuna rağmen (25,26), kolestatik hasar çalışmamızda da belirgin değildi.

Çalışmalarda ayrıca diğer KCFT, PT'de uzama ve albümin düzeyinde azalma da bildirilmiştir. Klinik olarak albümin, karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan önemli bir biyobelirteçtir (27-29). COVID-19 takipli özellikle ağır hastalarda albümin seviyesi

azalmıştır (26,3–30,9 g/L) (27). COVID-19 pandemisinde albümin düşüklüğü hastalık şiddetiyle ilişkilidir. Ayrıca albümin ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların prognozunda önemli bir göstergesidir(30). Daha önceki verilere paralel olarak; bizim çalışmamızda da albümin düşüklüğü yoğun bakım takibi gerektiren şiddetli hastalık grubunda hafif hastalık grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

72.314 vakayı içeren kohortta COVID-19'un erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğu gösterilmiştir (31). 3 milyondan fazla vakayı içeren bir metaanalizde ise erkek hastalarda hastalık şiddeti ve mortalite oranları daha yüksektir (32). Bazı çalışmalarda, erkek cinsiyet ve 50 yaş üstü karaciğer hasarı için risk faktörüdür (33). Çalışmamızda, erkek hasta grubunda kadınlara göre KCFT değişikliği daha fazla olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı değildi. Bununla beraber; literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da; 50-70 yaş arası hastalarda KCFT anormalliyi oranı <50 yaş veya >70yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Cai Q ve ark., Wang Q ve ark.'nın çalışmasında yüksek karaciğer enzimlerinin sıklığı yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarında, yoğun bakım ünitesinde olmayan hastalara kıyasla daha yüksekti (%62'ye karşı % 23; %46,2 karşı %12,6) (15,34). Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının KCFT yüksekliği hafif şiddette hasta grubuna göre 2-3 kat daha sıklıkta ve literatürdeki çalışmalarla uyumluydu.

COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının neden oluştuğunun kesin mekanizması belirsizdir. SARS-CoV-2'nin ACE2'yi hücreye giriş reseptörü olarak kullanır. ACE2 membrana bağlı karboksidipeptidaz familyasına aittir ve kalp, böbrek, ince bağırsak ve daha az miktarda akciğer de dahil olmak üzere insan vücudunda yaygın olarak dağılır. SARS-CoV-2'nin glikoproteini (S proteini) ACE2 hücresel zarıyla birleşir ve SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere bağlanmasını sağlar (35,36). S proteinin hazırlanmasını serin proteaz TMPRSS2

yapmaktadır (37-39). Kolanjiyositler ve hepatositlerde eksprese edilen, SARS-CoV-2 ile etkileşen konak reseptörü olan TMPRSS2, virüs partiküllerinin proteolitik aktivasyonu ve yayılması için gereklidir. Kolanjiyositlerde ACE2 ekspresyonu, hepatositlerden çok daha yüksektir (6,13,38). ACE2 ekspresyonundaki bu büyük farklılığa rağmen, kolestatik hasar COVID-19 hastalığında ortak bir özelliği değildir, ayrıca ALP ve bilirubin sadece vakaların az bir kısmında yükselmiştir. Hepatosit hasarı, virüs tarafından tetiklenen sitotoksik T ve Kupffer hücrelerini içeren bağışıklık etkileşimlerinden kaynaklanabilir. COVID-19 hastasından alınan karaciğer biyopsisinin histolojik incelenmesinde hepatosellüler nekroz, mitoz, hücresel infiltrasyon, mikroveziküler yağlanma ve hafif lobüler portal aktivite görülmüştür (26,38). Biyopsi ve otopsi çalışmalarının sistemik bir incelemesi ve meta-analizi, COVID-19'da hepatik vasküler tromboz prevalansının %29 olduğunu bildirdi. Diğer ilginç bulgu ise, COVID-19 hastalarının karaciğerinde SARS-CoV-2 RNA tespit edilmesidir (18,19,39). Karaciğer hasarının diğer nedenleri şiddetli hastalıkta gelişen sitokin fırtınası, hipoksemiye sekonder karaciğer hasarı ve ilaç hepatotoksitesi olabilir (11,24,39).

COVID-19 pandemisinde SARS-CoV'ye etkili olduğu düşünülen favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir vb. antiviraller, sitokin inflamatuvar sendrom için tocilizumab, kortikosteroidler, hidroksiklorokin, sekonder enfeksiyonlar için kullanılan antibiyotikler, antikoagülanlar gibi ilaçlar kullanılmıştır. Ülkemizde COVID-19 tedavi protokülünde, pandemi başlangıcında kullanılan hidroksiklorokin kardiyak toksisitesi bilinmektedir. Ancak karaciğer hasarı hakkında çok az çalışma vardır (40). Azitromisin yanı sıra solunum yolu enfeksiyonları ve sepsis tedavisinde kullanılan antimikrobiyal tedaviler hepatotoksiteye neden olabilir (41). Çalışmamızda, hafif-orta şiddetli ve şiddetli hastalarda levofloksasin, seftriakson, klaritromisin, tazobaktam, karbapenem antibiyotiklerinin

tekli/kombinasyon kullanımında 32 hastada (%10,6) KCFT anormalliği olmamasına karşın 82 hastada (%27,2) KCFT anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). Cavalcanti AB ve ark.'nın çalışmasında azitromisin direkt toksik etkisi yoktu fakat hidrosiklorokinle birlikte kullanıldığında, karaciğer hasar sıklığını artırdı (42). Kortikosteroidler viral hepatitlerin şiddetlenmesine, metilprednizolon ise akut karaciğer hasarı ve akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir (40, 41). Hastaların takiplerinde kortikosteroid kullanımıyla gelişen karaciğer yetmezliği olmadı ($p=0,054$). DMAH hastaların %4 ila %13'ünde serum aminotransferazlarında yükselmeye ilişkilidir (40). Tocilizumab'a bağlı az sayıda karaciğer yetmezliği vakası bildirildi (40). COVID-19 antiviral tedavilerinden favipravir yapısal olarak tüberküloz tedavisinde kullanılan pirazinamide çok benzer ve hepatotoksik bir ilaç olarak kabul edilebilir (43,44). Favipravir için hayvanlarda doz toksisite çalışmaları yapılmış ve AST, ALT, ALP, T.bilirubinde artma görülmüş (45,46). Ülkemizde immün plazma tedavisi hastanın almakta olduğu ilaç tedavisi ve destek tedavisine ek olarak uygulandı. İmmün plazma tedavisinde anlamlı KCFT yüksekliği yoktu ($p=0,076$). Bizim çalışmamızda da, hidrosiklorokin, kortikosteroidler, azitromisin, tosilizumab ve immün plazma tedavilerinde istatistik olarak anlamlı KCFT anormalliği yoktu. Fakat çoklu antibiyotik kullanımı, favipravir, DMAH tedavilerinde KCFT anormalliğinin anlamlı olarak yüksek olması, karaciğer hasarının önlenmesinde erken müdahale açısından önemli ipuçları verdi. Diğer önemli sonuç ise ilaç sayısının artması ve çoklu ilaç kullanılmasıyla KCFT anormalliği pozitif ilişkili olmasıydı.

COVID-19 hastalarında hastaneye başvuruda KCFT normal iken 95 hastanın KCFT yükselmiştir. Hafif-orta şiddetli hasta grubunda %40,2, şiddetli hasta grubunda %41,2 oranında hastane takibi sırasında KCFT'de yükselme oldu. Lin Fu ve ark.'larının prospektif kohort çalışmasında hastalarının üçte ikisinin KCFT'sinin

taburcu olduktan 14 gün sonra anormal kaldığını göstermektedir(47). Bu nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalıcı karaciğer hasarına neden olup olmadığını değerlendirmek için uzun süreli takip gereklidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonda, karaciğer hasarı sık görülür ancak oldukça hafiftir. COVID-19'da anormal KCFT, aminotransferazlarda geçici artışlar şeklinde yaygındır. Şiddetli COVID-19 hastalarında anormal KCFT sıklığı, hafif hastalığı olanlara göre daha yüksektir. Albümin düşüklüğü şiddetli COVID-19 olan yatan hastalarda yaygındır. Hastalık şiddeti, önceden var olan karaciğer hastalığı ve ileri yaş, karaciğer hasarı için risktir. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve hipoksi tarafından tetiklenen karaciğer hasarı, COVID-19'da karaciğer hasarı için esas etiyolojik faktörler olabilir.

Teşekkür: Eskişehir Şehir Hastanesinde COVID-19 hastalarının tanı ve tedavisinde yer alan tüm hekim ve sağlık çalışanlarına teşekkür ediyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarların çalışma ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamızda, ticari firma ya da firmaların katkısı bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization Declares Global Emergency: A Review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020 Apr;76:71-6.
2. Park EU. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020 Apr; 63(4): 119–24.
3. Gu J, Han B, and Wang J et al. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020 Mar 3.

4. Li Q., Guan X., Wu P et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
5. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity.* 2020 May 19;52(5):731-33.
6. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and Viral Sepsis: Observations and Hypotheses. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1517-20.
7. Hussin A. Rothana and Siddappa N. Byrareddyb. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May; 109: 102433.
8. Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver - Lessons learned. *Liver Int.* 2021 Jun;41 Suppl 1(Suppl 1):1-8.
9. 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;395:507-13.
10. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20,0. Armonk, NY: IBM Corp.
11. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:428-30.
12. Kopel J, Perisetti A, Gajendra M. Clinical Insights Into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci.* 2020 May 23;1-8.
13. Xu L, Liu, J, Lu ML, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International.* 2020;40:998–1004.
14. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:584–99.
15. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):566-74.
16. Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig Liver Dis.* 2021 Feb;53(2):146-52.
17. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;18(5):348-64.
18. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, et al. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021 Jan;74(1):168-84.
19. Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, et al. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology.* 2021 Aug;74(2):1088-1100.
20. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar 1;33(3):309-11.
21. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jun;8(5):509-19.
22. Olry A, Meunier L, Délire B. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Editorial Drug Saf.* 2020 Jul;43(7):615-17.
23. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020 May 21:10.1002.
24. Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Hepatol Int.* 2020 Sep;14(5):711-722.
25. Chau TN, Lee KC, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):302-10.
26. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv;*2020 Feb 4.
27. 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 Sep;40(9):2095-2103.
28. Parohan M, Yaghoubi S, Seraj A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res.* 2020 May 9:10.1111.
29. Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020 May 2:10.1002.
29. Qin S., Li W., Shi X., et al. 3044 Cases reveal important prognosis signatures of COVID-19 patients. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2021;19:1163–75.
30. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jun;8(5):509-19.
31. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020;41:145–51.
32. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11:6317.
33. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;18(7):1561-66.

34. Wang Q, Zhao H, Liu LG, et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. *Mil Med Res.* 2020;7:28.
35. Li W, Moore M.J, Vasileva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454.
36. Kai H, Kai M. Interactions of Coronaviruses With ACE2, Angiotensin II, and RAS Inhibitors-Lessons From Available Evidence and Insights Into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020 Apr 27;1-7.
37. Hoffmann M, Weber HK, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16; 181(2): 271–80.
38. Glowacka I, Bertram S, Müller M.A, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011;85:4122–34.
39. Ye Q, Wang B, and Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun; 80(6): 607–13.
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
41. Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, et al. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. 2021 Sep 27; 13(9): 1143–53.
42. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383:2041–52.
43. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* 2021 Sep 20;8:731436.
44. Yamazaki S, Suzuki T, Sayama M, et al. . Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *Infect Chemother J Infect Chemother.* 2021 Feb;27(2):390-92.
45. Avigan (favipiravir) Review Report. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2014
46. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020;6:45–51.
47. Fu L, Fei J, Xu S, et al. Liver Dysfunction and Its Association with the Risk of Death in COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Sep 28; 8(3): 246–54.
48. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T et al. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology* 2020 Apr 27:201473.

Cite as: Yalinbas Kaya B, Yilmaz Urun Y, Yenilmez I, et al. Hepatobiliary System Effects And Clinical Features of Sars-Cov-2 Infection; Case-Control Study. *Eskisehir Med J.* 2022; 3 (2): 157-166.