BURSA TABİP ODASI

SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ PANDEMİ KİTABI

TEMMUZ, 2020

Multidisipliner COVID-19

Editör: Dr. Cem Heper

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK **Berna AKOVA** Kiper ASLAN **Ali AYDINLAR** Kenan AYDOĞAN **Gizem AYTOĞU** Naile BOLCA TOPAL **Levent BÜYÜKUYSAL** Belkıs Nihan COŞKUN **Nil Kader ÇAĞAÇ** Ediz DALKILIÇ **Gülay DURMUŞ ALTUN** Başak ERDEMLİ GÜRSEL **Alparslan ERSOY** Canan ERSOY **Gökhan GÖKALP** Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI **Özge GÜÇLÜ AYDIN** Zülfiye GÜL **Rümeysa Ayşe GÜLLÜLÜ** Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU **Yasemin HEPER** Hakkı Caner İNAN **Ferda Ş. KAHVECİ** Cansu KARA TURAN **Fikret KASAPOĞLU** Esra KAZAK **Sertaç Argun KIVANÇ** Ülkü KORKMAZ **Selim Giray NAK** Ömer Fatih NAS **Osman Okan OLCAYSÜ** Barbaros ORAL **Banu OTLAR CAN** Gökhan ÖNGEN **Cüneyt ÖZAKIN** Alis ÖZÇAKIR **Büşra ÖZDEMİR** Vildan ÖZKOCAMAN **Rifat ÖZPAR** Mine ÖZŞEN **Kayıhan PALA** İmran SAĞLIK **Yusuf SİVRİOĞLU** Pınar TAŞAR **Özlem TAŞKAPILIOĞLU** Alpaslan TÜRKKAN **Gürkan UNCU** Yeşim UNCU **Pınar VURAL** Kadir YEŞİLBAĞ **Emel YILMAZ** Aysun YILMAZLAR



TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ

BURSA TABİP ODASI

Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi PANDEMİ KİTABI
Temmuz, 2020

Multidisipliner COVID-19

Editör: Dr. Cem Heper

Grafik: Naci Demiray

ISBN: 978-605-9665-56-8

Bursa Tabip Odası Yayınları
www.bto.org.tr
e-mail: bursa@bto.org.tr

UYARI ve NOTLAR: Bu kitaptaki bilgiler tıbbın her alanında olduğu gibi sürekli olarak yenilenmekte ve değişmektedir. Kitabın kapsamı nedeniyle aktarılan bilgiler oldukça sınırlı ölçülerdedir.

İnsanların her biri, diğerlerine göre farklı özelliklere ve duyarlılıklara sahiptir. Bu nedenle buradaki bilgilerin uygulanmasından ve yeterliliğinden doğacak tıbbi ve hukuki sorumluluklar uygulamayı yapan hekim ve kişilere aittir.

Kitabımızı ve odamızın bütün yayınlarını www.bto.org>yayınlarımız adresinden ücretsiz olarak indirebilir veya online olarak okuyabilirsiniz.

Hekimlerin ve tıp eğitimi ile ilgilenen herkesin bedelsiz olarak temin edebildiği bu kitaptan yapılacak alıntılar veya kullanılacak bilgiler kaynak gösterilerek yapılırsa mutluluk duyarız. Atıflarınız veya referanslarınızın içinde, yazarlarımız ve kitabımız yer aldıkça teşvik edilmiş olacağız. Çalışmalarımızın değerini artırmış olacaksınız.

Atıflarınızı lütfen aşağıdaki örneğe uygun olarak yapınız:
Yazar adı. Bölüm adı. Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı. Ed. Heper Cem.Bursa Tabip Odası Yayınları. Temmuz 2020, Bursa. Sayfa: x-x

Yapım: Rota Ofset, Rota Barışçı Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
info@rotabarisci.com.tr / www.rotaofset.com.tr
Barışçı İş Merkezi, Fethiye Mah. Sanayi Cad. No: 317 16140 Nilüfer, Bursa
Tel: 0224 242 72 00

BÖLÜM 08

Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 Hastalığı ve Karaciğer

Doç. Dr. Esra KAZAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
eskazak@uludag.edu.tr

COVID-19 HASTALIĞI VE KARACİĞER

KAYNAKLAR

Anahtar Sözcükler: COVID-19 Hastalığı, Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğu , Akut Karaciğer Hasarı, Karaciğer Hastalıkları
Keywords: COVID-19 Disease, Liver Function Test Abnormality, Acute Liver Injury, Liver Diseases

SARS CoV2, *Coronavirus* türlerinden olup, bu virüse bağlı COVID-19 hastalığı daha çok üst solunum yolu ve akciğer bulguları ile kendisini göstermektedir. Ancak SARS-CoV2'nin kardeş virüsleri olan SARS-CoV ve MERS CoV enfeksiyonlarında olduğu gibi COVID-19 hastalığında da karaciğer tutulumu karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca genel olarak komorbid faktörü olanlarda hastalık daha ciddi seyrettiği bilinen bir durumdur. Bu yazımızda COVID-19 hastalığında karaciğer tutulumu ve öncesinde karaciğer hastalığı mevcut kişilerde hastalığın seyri, alınacak önlemler ve takipleri gözden geçirilecektir.

Karaciğer tutulumu çalışmalarda AST, ALT veya bilirubin değerlerinde artış ile değerlendirilmiştir. Yayınlarda SARS-CoV2 ile enfekte hastaların %16,1-53,1'inde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmıştır (1). Sadece 3 hastanın ciddi seyrettiği 70 hastadan oluşan bir seride, başvuru sırasında

olguların yaklaşık yarısında (% 45,71 - n= 32) karaciğer enzim yüksekliği mevcuttu. Bu hastaların çoğunluğu erkek cinsiyette idi. Karaciğer hasarı olanların % 65,6 (n=21)'inde C-reaktif protein artmış olup, hastaneye başvuru süreleri daha uzundu (2). Guan ve arkadaşları'nın(3) 1099 COVID-19 olgusunun verilerini paylaştıkları çalışmasında AST yüksekliği hastaların % 22,2, ALT yüksekliği % 21,3, total bilirubin yüksekliği % 10,5'inde görülmüştür. Hastalık gidişatı ile değerlendirildiğinde bu oranların ciddi seyirli olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Şöyleki AST yüksekliği ciddi seyirli olguların % 39,4'ünde, diğerlerinin % 18,2'ünde, ALT yüksekliği ciddi seyirli olguların % 28,1'inde, diğerlerinin % 19,8, total bilirubin yüksekliği ise ciddi seyirli olanların % 13,3, diğer klinik seyirde % 9,9'unda izlenmiştir (3). Cai ve arkadaşları (4) 417 COVID-19 hastasını yatış süresince, 2 hafta karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile izlemiştir. Çalışmada AST-ALT değerlerinde 3 kat ve üzeri, GGT, bilirubin değerlerindeki 2 kat ve üzeri artış durumu"karaciğer hasarı"olarak tanımlanmıştır. İzlenen hastaların % 50'sinde başlangıçta karaciğer fonksiyon testi bozukluğu mevcut olup, genelde 1-2 kat artış şeklindedir. Başvuru sırasında karaciğer hasarı olanların oranı% 5'tir. Genel olarak karaciğer fonksiyon testlerinde GGT yüksekliği daha belirgindir. Bu hastaların özellikleri incelendiğinde yaşlı, erkek ve vücut kitle indeksi yüksek olanların daha fazla olduğu görülmüştür. Başvuru sırasında karaciğer enzimi yüksek olanlarda COVID-19 hastalığı ciddi seyretmektedir. Hastalık seyri sırasında ise hastaların % 76,3'ünde (n=318) karaciğer fonksiyon testinde bozukluk görülmüş, bu grubun % 26,7'si ciddi pnömoni ile seyretmiştir. Çalışmada 90 hastada (% 21,5) hastalık seyrinde "karaciğer hasarı" görülmüş. Bunların yarısında da hastalık ciddi seyretmişti (4). New York'ta 5700 hastanın paylaşıldığı çalışmada, hastaların başvuruda % 58,4'ünde AST değerleri >40 U/L ve % 39'unda ALT >60 U/L idi. Çalışmada "akut karaciğer hasarı" AST, ALT düzeylerinin 15 kat üstü olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 56 hastada (% 2.1) akut karaciğer hasarı gelişmiştir. Bu hastaların ise 53'ü hayatını kaybetmiştir (5). Hastalık seyri ve karaciğer fonksiyon testi ile ilişkili başka bir çalışmada radyolojik olarak pnömoni tablosu olmasına rağmen semptomları silik ya da henüz başlamamış olanlardaAST ve ALT yüksekliklerinin daha az olduğu gösterilmiştir (6). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde, KCFT yüksekliği ile hastalık ciddiyeti arasında parallellik olup, "akut karaciğer hasarı" durumunda hastalığın kötü seyrettiğini, erkek cinsiyette ve başvuru süresi

uzadığında, semptomlar belirginleştiğinde karaciğer tutulumunun daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

İki yüz iki hastalık bir çalışmada, başvuruda %50, takibinde %75,2 hastada KCFT yüksekliği izlenmiştir. Başvuru anında %50 hastada ALT, %16,8 hastada AST, %22,8 hastada GGT, % 8,4 hastada total bilirubin, %1 hastada GGT ve ALP yüksekliği mevcuttur. Genel olarak karaciğer tutulumu hafif hepatosellüler tiptedir. % 2,6'sı duktular tiptir (7).

Caive arkadaşları'nın (4) çalışmasında hastaların başvuruda KCFT yüksekliği bulunan hastaların %90'ından fazlasında hafif olduğu, bunların % 24'ünde ALT ve GGT değerlerinde hastanede yatış süresince 3 kat ve üstüne çıkacak artış görülmüştür. ALP'da artış olmamış, AST ve T.bilirubinde daha ılımlı artış izlenmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarının %20,75 hepatosit tipi, %29,25 kolestatik tip, %43,4'ü miks tiptir. Hepatosit veya miks tip hasarı olanlarda daha yüksek ALT, AST, T. bil, GGT seviyesi vardır. Ancak bu hastalarda COVID-19 hastalığı daha ciddi seyretmektedir. Sadece 3 hasta yaşamını kaybettiği için mortalite üzerine etkisini söyleyememişlerdir. Takip sırasında lopinavir/ritonavir kullanımında GGT, total bilirubin düzeyleri yüksek seyretmiş olup, artmış karaciğer hasarı ile ilişkili saptanmıştır. Antibiyotik kullanımının KCFT yüksekliği üzerine etkisi gösterilse de, geleneksel Çin tıbbi ilaçlarının etkisi gösterilmemiştir. Çalışma sonucunda yazarlar hastalık seyri sırasında 3-5 günde bir KCFT takibi önermişlerdir (4). Chen ve Zhou (8) bu yazıya bazı eleştiriler getirmişler, çalışma gruplarının doğru seçilmediğini, tedavi sırasında pozitif basınçlı tedavinin hepatik konjesyona neden olarak karaciğer fonksiyon testlerini etkileyeceğini, bu durumdaki hastaların olup olmadığının çalışmada belirtilmediğini, ayrıca tedavide kullanılan remdesivirin de KCFT değişikliğine neden olup, altta yatan karaciğer hastalıkları dahil bu konularda çalışmada bilgi verilmediğini eklemişlerdir. Cai ve Chen (9) ise çalışmanın çok merkezli olduğunu, ancak o bölgedeki referans hastane olarak tüm hastaların bu hastaneye başvurduklarını, çalışmaya katmak için gereken, prosedürlerden kaynaklı hasta seçim hatalarından kaçınılmaya çalışıldığı,tedavide remdesivir kullanılmadığı, başvuru öncesi antipiretik, steroid, antibiyotik gibi ilaç kullanımı çok düşük olduğu için KCFT üzerine etkisinin belirtilmediğinden, %5,04 hastada karaciğer ile ilişkili komorbidite olduğunu belirterek bu eleştirileri

yanıtlamışlardır. Bangash ve arkadaşları (10) ciddi olgularda karaciğer hasarının fazla olduğu belirtilse de, çalışmalardaki verilere göre aslında karaciğer tutulumunun hafif, geçici olup, sonuçları etkilemediğini iddia etmiştir. İlaç ilişkili karaciğer hasarı olabileceği, CK, LDH yüksekliği de düşünülünce, AST yüksekliğinde hastalık seyrinde görülen miyozitin de neden olabileceğini belirtmişlerdir. Karaciğerin direkt viral hasar dışında, sitotoksisiteye veya immün sistemdeki denge bozukluğuna bağlı olarak veya koagulasyon ve fibrinolitik yolun aktivasyonu ile de etkilenebileceği öne sürülmüştür. Yazıda COVID-19 ilişkili hepatik hasar terimine takılmaktan ziyade viral etkenle mücadele ve doğal immün yanıt üzerine eğilmek gerektiği vurgulanmıştır.

Karaciğer hasarı virüse, immün yanıta, ortaya çıkan sitotoksik yanıta, aktifleşen koagulasyon mekanizması ve fibrinolitik sisteme,tedavi öncesi veya tedavide kullanılan ajanlara, hipoksiye, solunum desteğinde kullanılanlara bağlı olabilir. Bu durumu aydınlatmak için karaciğer biyopsi sonuçları bize yardımcı olabilir. Altmışdokuz yaşında erkek hastanın karaciğer biyopsisinde portal alanda belirgin enflamasyon izlenmemiş, çok az sayıda hepatositte muhtemel iskemi ve hipoksi ile ilgili değişiklikler izlenmiştir (4). COVID-19 nedeni ile hayatını kaybetmiş, 50 yaşında bir hasta steroid, moksifloksasin, lopinavir/ritonavir, interferon alma öyküsü mevcut olup, post mortem karaciğer biyopsisinde orta derecede mikroveziküler steatoz, hafif lobular, portal aktivite saptanmış. Bu durum SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya ilaç ilişkili karaciğer hasarını düşündürmektedir. Ancak viral partiküller izlenmemiştir (11).

SARS-CoV2 virüs enfeksiyonu patogenezinde önemli rol oynayan ACE2 reseptörleri daha çok kalp, böbrek ve testislerde yer alırken, kolon gibi dokularda daha az görülür. Ancak hastalar %2-10 ishal ile karşımıza gelmektedir. Bu durumda acaba bu reseptör karaciğerde mevcut mu? Mevcut ise virus direct karaciğer hasarına neden olabilir. Kolonda reseptör az ise dışkıda virüsün kaynağının ne olduğu gibi sorular akla gelmektedir. Chai ve arkadaşları (12) sağlıklı insanların ve kolorektal kanser hastalarının karaciğer örneklerinde kolanjiositlere özgü ACE2 ekspresyonu tanımlamışlardır. Virüs için hepatositlerin en azından ACE2 yolu ile direkt hedef organ olmadığını belirtmişlerdir. Kolanjiositlerin ise çok fonksiyonlu olup karaciğer rejenerasyonu ve immün yanıtta rol oynadığını, o nedenle

hastalıkta karaciğer tutulumunun daha ziyade ilaç ilişkili ve sitotoksisiteye bağlı olduğunu iddia etmişlerdir (12). Bu durumda kolanjiositlerdeki ACE2 reseptörü varlığı dışkıdaki viral dökülmeyi de açıklamaktadır. Ancak daha önce bahsettiğimiz çalışmalara bakınca bir çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluklarının % 20,75 hepatosit tipi, % 29,25 kolestatik tip, % 43,4 miks tiptir, diğer çalışmada ise çoğunlukla hepatosellüler tip, sadece %2,6 kolestatik tiptir (4, 7). O halde, tek başına virüsün kolanjiositlerde ACE2 reseptörlerine bağlanması bu tabloları açıklamamaktadır. Bir diğer olasılık, sistemik viral enfeksiyonlar KCFT'de geçici artış yapabilir. "Bystander hepatit" olarak tanımlanan bu tabloda karaciğer fonksiyonunda baskılanma olmaz, ancak dolaşan sitokinlere bağlı olarak genel immün aktivasyon veya enflamasyonun sonucu olarak KCFTartabilir. Yine de karaciğer hasarından virüsün tek başına sorumlu olmadığı söylenilebilir.

Çalışmalardaki farklı oranlara dikkat edilirse ilaç toksisitesi de nedenler arasında sayılabilir. Sık kullandığımız favipravir ile ilgili bu konuda bir veri henüz mevcut değil. Genel olarak favipravir CYTP450 mekanizmasını etkilemez, hepatositlerde vakuolizasyona neden olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapabilir. Bizim de hastalarımızda favipravir kullanımı ile KCFT değerlerinde geri dönebilen artışa dair gözlemlerimiz oldu. Bazı ülkelerde sık kullanılan remdesivir tenofovire benzer yapıdadır. Bilinen ilaç etkileşimi yoktur. ALT yüksekliği yapabilir. Sirozda deneyim olmasa da kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılabildiği göz önüne alınabilir. Ancak yayınlarda remdesivir ile KCFT yüksekliğinden bahsedilmektedir. ABD'deki ilk 12 hastalık bu seride, 7 hasta pnömoni nedeni ile hastanede takip edilmiş, remdesivir alan 3 hastada bu tedavi ile KCFT yüksekliği gözlenmiştir. Hastanede yatırılan 7 hastanın AST değerleri ortalama 129 U/L (46-190 U/L), ALT değerleri ortalama 136 U/L (66-389) arasındadır. Yedi hastadan 3'ünde ortalama 14. günde (6-23 gün) ALP'de hafif artış (>115 U/L) izlenmiştir.Total bilirubin ve PT zamanında uzama saptanmamıştır (13). Başka bir seride remdesivir alan 53 hasta değerlendirilmiş, hastaların %23'ünde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmış, 2 hastada remdesivir kesilmek zorunda kalınmıştır (14).

Antiviral ajanlar arasındaki lopinavir/ritonavir için %2-10 arasında hepatotoksisite bildirilmiştir (15). Klorokin kullanımı için G6PDH eksikliği araştırılmalıdır. Karaciğerde metabolizma olmasına rağmen, ALT yüksekliği

ve karaciğer hasarı nadirdir (16).

Tedavide kullanılan diğer ajanlar arasında bulunan toculizumab klinik olarak belirgin karaciğer hasarı mevcut olmasa da ALT yüksekliği sık görülebilir (17). Hepatit B aktivasyonu görülebilir (18). Dekompanse siroz hastaları toculizumab ile tedavi edilmemelidir. Bir diğer ajan Arbidol karaciğer ve bağırsakta metabolize olur, CYP3A4 inhibitörleri ile arasında muhtemel ilaçreaksiyonu mevcuttur. Sirozda kaçınılmalıdır

Yazımızın bir başka noktası altta yatan karaciğer hastalıklarında virüsün nasıl etkilediğidir. Şöyle ki COVID-19 hastalığında komorbid faktörlerin mortalitede önemi biliniyor. Buradan yola çıkarak siroz, kronik kolestatik karaciğer hastaları, karaciğer nakli yapılmış olanlarda ya da karaciğer kanseri hastalarında mortalite farklı mıdır? Hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği, GIS kanama üzerinde virüsün etkileri nelerdir? ACE2 reseptörlerinin kolanjiositlerde bulunduğu verisi dikkate alınırsa COVID-19 salgınında primer bilier kolanjit hastalarında kolestaz tetkilenir mi? İmmüntoleran fazda veya tedavi altındaki kronik hepatit B hastalarında SARS-CoV2 ile enfeksiyonu sonrası aktif viral replikasyon olur mu? Otoimmün hepatitte steroid kullanımının etkisi nedir? Karaciğer nakil hastalarında tedavi değişikliği gerekir mi gibi pek çok soru akla gelmektedir.

Altta yatan hastalık ile SARS-Cov2 enfeksiyonu arasındakibağlantı arasında çok sınırlı veri vardır. Genel olarak çalışmalarda altta yatan karaciğer hastalığı % 2-11 hastada saptanmıştır (1). Guan ve arkadaşları'nın (3) yayınında kanıtlanmış COVID-19 hastalarının % 2,1'inde hepatit B enfeksiyonu mevcuttu. Ciddi olgularda ise, ciddi seyretmeyenler ile karşılaştırıldığında daha çok hepatit B enfeksiyonu izlenmiştir (2,4 % vs 0,6 %). Başka bir yayında hepatit B oranı % 3,5 olup, progressif olanlarda % 5,1'dir (7). A.B.D.'de 5700 hastanın verilerine bakıldığında sadece % 0.4'ünde öncesinde siroz mevcuttu (5).Çin'de 202 kişide yapılan çalışmada non alkolik yağlı karaciğer hastalarında (NAKH) başlangıçtan itibaren ve takip sürecinde daha yüksek KCFT izlenmiştir. Bu hastalarda hastalık daha ciddi seyretmiş olup, progresyon için NAKH bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. Hastalarda enflamasyonu tetikleyen makrofaj (M1) aktivasyonu ciddi seyire neden olarak suçlanmıştır (7).

A.B.D. karaciğer hastalığı ve immün baskılayıcı durumları ciddi hastalık için potansiyel risk faktörü olarak kabul etmiştir(19). Aslında karaciğer hastalığı olanlarda bu durumu destekleyen veri sayısı azdır. Ancak unutulmamalıdır ki bu hastalarda eşlik eden DM gibi ek komorbid faktörler mevcuttur. Ayrıca sık hastane ziyareti de riski artıran nedenler arasındadır. Genel olarak sirozda, immünsupressif alan otoimmün karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, nakil hastalarında immün fonksiyon bozukluğu nedeni ile enfeksiyon riski artar. Öte yandan bu immün baskılanmanın akciğer hasarlanmasına nedenolan aşırı immün yanıt üzerine koruyucu etkisi olabilir mi?

Çalışmalara bakıldığında COVID-19 nedeni ile ortaya çıkan karaciğer hasarı hafif olgularda sıklıkla geçicidir, ciddi hasar durumunda karaciğer koruyucu ilaçlar vermekgerekebilir. Hastalığın henüz kanıtlanmış kesin bir tedavisi olmadığından bulaşın engellenmesi, bu nedenle el hijyeni, sosyal mesafe gibi koruma önlemleri son derece önemlidir (20). Salgın süresince kronik karaciğer hastalığı olanların takipleri telefon ile yapılabilir,kontrol laboratuvar tetkikleri, ilaç düzeyleri lokal alanlarda ve gerekli durumlarda yapılmalıdır.Pnömokok ve grip aşıları unutulmamalıdır. Kronik viral hepatit gibi durumlarda tedaviyi aksatmamaları için uzaktan reçete yazılabilir. Kompanse karaciğer hastalıkları, HCC ve varis için tarama ve takipler hastadaki durum ve risk analizine göre karar verilmelidir. Dekompanse sirozu olanlarda portal hipertansiyon, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit gibi durumların tedavi kılavuzları hastaneye başvuruyu azaltmak için yakın takip edilmelidir. Bir başka durum da; İshal, iştahsızlık, karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi farklı karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalığı bulguları COVID-19 enfeksiyonunu taklit edebilir. Bu durumda hastalık aktivasyonuna ya da COVID-19'a bağlı olup olmadığını ayırt etmek zor olabilir.Bu nedenleakut dekompansasyon veya kronik hepatit akut alevlenmesinde SARS-COV2 için test yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi KCFT değerleri 5 kat artmış, nedeni bilinmeyen durumlarda, malignite olasılığında yapılmalıdır. Hastada COVID-19 hastalığı durumunda karaciğer biyopsisi bulaş riski ve enflamatuvar yanıtın etyolojiye yönelik histolojik bulguları maskeleme ve kafa karışıklığına neden olma olasılığı nedeni ile ertelenmelidir. HCC tedavisinde lokal tedaviler mümkün olduğu kadar ertelenmelidir. Yatış gerektiren hastalarda mümkün olduğu kadar kirli ve temiz klinik ayrımı

yapılmalıdır. Bunun yapılmasının zor olduğu durumlarda farklı hastaneler seçilerek, oradaki uzmanlar ile iletişime geçilebilir (20, 21)

Yoğun bakım koşullarına ihtiyaç ve salgın sırasında kısıtlılık, kullanılacak immune supressanların riski artırma olasılığı nedeni ile karaciğer naklinin acil veya çok gerekli olgulara yapılması önerilir. Nakil yapılacaksa hem donor, hem alıcı SARS COV-2 için test edilmelidir (20).

Karaciğer hastalıklarında COVID-19 hastalığı tedavisi sırasında kullanılan ilaçların kendi yan etkilerinin dışında, immünsupressif ajanlarla etkileşimi de önemlidir. Alkol tüketimi olmayan siroz hastalarında 2-3 g/gün asetoaminofen dozu güvenlidir. Daha fazlasından kaçınılmalıdır. Non steroidal antienflamatuvar ilaçlar siroz ve portal hipertansiyonu olanlarda uygulanmamalıdır. Steroid alan hastalarda tedavi aniden kesilmemeli, ancak mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Otoimmün karaciğer hastalığı, nakil hastası olanlarda alevlenme olmaması, hastaneye yatış gerektirmemesi için immünsupressif doz azaltılmaması önerilir. Bu hastalarda immünsupressif tedavilerin COVID-19 hastalığı sırasında sitokin fırtınasından koruduğunu iddia ederek, hafif seyredebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (22, 23). Ancak ciddi COVID-19 olmayan olgularda kinaz inhibitörlerinden vazgeçme ya da dozunu düşürme kararı olguya dayalı olarak alınmalıdır. Azotiopürin veya mikofenolat dozu lenfopeni veya solunumda bozulma durumunda azaltılabilir (24). Karaciğer nakli sonrası kalsinörin ve/veya mTOR inhibitörlerinin doz ayarı COVID-19 için başlanan tedaviye göre yapılmalıdır. Siklosporin, takrolimus, sirolimus gibi ilaçların düzeyleri özellikle klorokin, azitromisin, lopinavir/ritonavir gibi ilaç alanlarda takip edilmelidir.

COVID-19 hastalığı ayrıntıları yeni öğrenilen bir hastalıktır. Olgular çoğaldıkça, deneyimler arttıkça ve çalışmalar yayınlanmaya başladıkça bilgiler daha netleşecektir. Karaciğer tutulumu COVID 19 hastalığında sık görülen, ancak etyolojisi net belli olmayan bir durumdur. Viral tutulumdan daha ziyade ilaç toksisitesi, sitotoksisite, hipoksiye bağlı gibi görülen bu durumun dışında altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda primer hastalığın ve COVID-19 hastalığının, sürecinin yönetimi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:428–30. http://dx.doi.org/10. 1016/S2468-1253(20)7-13005.
2. Xiaolong Qi, Chuan Liu, Zicheng Jiang, Ye Gu, Guo Zhang, Chuxiao Shao, Hongmei Yue. Journal of Hepatol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.010 .
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus infection in China. N Eng J Med 2020; S1198-743X. 30177-4.
4. Cai Q, Huang D, Deliang H, Hong Y, Zhibin Z, Zhang X, Yinan S. et al. COVID 19: Abnormal Liver Function Tests. Journal of Hepatol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006
5. 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. 2020; 323 (20): 2052-2059. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
6. 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; 20: 425-34 published online Feb 24. http://dx.doi.org/10.1016/S1473- 3099(20)30086-4
7. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: A preliminary analysis. Journal of Hepatol 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044.
8. Chen P, Zhou B, Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests. Journal of Hepatol. 2020-j1–2. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.028
9. Cai Q, Chen J. Reply to: "Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests". Journal of Hepatol.2020. https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30288-9/pdf)
10. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: Little cause for concern. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(6): 529-530. http://dx.doi.org/10.1016/S2468- 1253(20)30084-4.

11. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med, 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
12. 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 Preprint 4 February 2020: 2020.2002.2003.931766 https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766
13. Midgley CM, The COVID 19 Investigation Team. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1 https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20032896.
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. N Engl J Med 2020, http:// dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016.
15. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. N Engl J Med 2020. http://dx.doi. org/10.1056/NEJMoa 2822001.
16. Hydroxychloroquine. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548738/
17. Tocilizumab. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
18. Chen L-F, Mo Y-Q, Jing J, Ma J-D, Zheng D-H, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. Int J Rheum Dis 2017; 20: 859–69. http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13010.
19. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html (Accessed on April 01, 2020).
20. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL- ESCMID position paper. JHEP Rep 2020;2:100113, http://dx.doi.org/10.1016/j. jhepr.2020.100113.

21. Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. Ann Hepatol (2020), https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.05.001.
22. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020, http://dx.doi.org/10.1002/lt. 25756.
23. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clini- cal course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis 2020;79:667–8, http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424.
24. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. Hepatology 2020, http://dx.doi.org/10.1002/hep.31281