



# HEPATOLOJİ'DE BU HAFTA

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ Nisan 2020 Sayı 4

## COVID-19 BİLGİ GÜNCELLEMESİ

Ülkemizde de SARS-CoV-2 ile enfekte olanlar ve bu enfeksiyon nedeniyle kaybettiğimiz hastaların sayısı hızla artış göstermektedir. Diğer ülkelerin deneyimleri, COVID-19 salgınında hastalanma ve kaybedilme riskinin en yüksek olduğu grubun sağlık çalışanları olduğunu göstermektedir. İtalya'da sağlık çalışanlarının %20'sinden fazlasının enfekte olduğu bilinmektedir. Ülkemizde henüz salgının yükselme eğrisinde bulunduğumuz bu günlerde sağlık çalışanlarımızın yükünün hızla artmakta olduğu ve maalesef birçok sağlık çalışanının hastalandığı bilinmektedir.

COVID-19 salgını ile ilgili olarak dünya genelinde veri akışı devam etmekte, yeni bilgilerin ışığında uluslararası organizasyonlar tarafından daha önce yayınlanmış olan rehberlerde güncellemeler yapılmaktadır. Bu nedenle TKAD olarak, Mart ayında yayınlamış olduğumuz COVID-19 Bilgilendirme Rehberi'ni güncelleme ihtiyacı duyduk.

Karaciğer, SARS-CoV-2 için potansiyel hedef hücrelerden biridir (1,2). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun karaciğer hastaları ve karaciğer nakli hastalarında etkisini gösteren bilimsel veriler oldukça sınırlı olup elde edilen bilgiler daha çok olgu-temelli deneyimlere dayanmaktadır (1-4). Hastaneye yatırılmış COVID-19'lu olguların %14-%51'inde karaciğer testlerinde (özellikle ALT, AST) yükseklik gözlenmektedir (1,5). Ağır COVID-19 olgularında karaciğer hasarı daha belirgin oluşmaktadır. **Şimdiye kadar COVID-19 ile ilişkili karaciğer yetmezliği olgusu rapor edilmemiştir.** Lenfopeni, D-dimer yüksekliği ve hipoalbuminemi ağır seyirli COVID-19 için öncül belirteçlerdir. COVID-19 olgularında ortaya çıkan karaciğer testlerindeki bozukluklar; virüsün direkt etkisine, ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtı, ya da altta yatan karaciğer hastalığının aktivasyonuna bağlı oluşabilir (1,6). SARS-CoV-2'nin oluşturduğu histopatolojik hasar ile ilgili bilgiler sınırlıdır. SARS-CoV-2; non-spesifik karaciğer hasarından, orta derecede mikroveziküler steatoz, hafif, mikst lobuler, portal inflamasyon ve fokal nekroz oluşturabilmektedir (1,7). COVID-19 olgularında karaciğer test yüksekliğinde viral hepatitler (hepatit A, B, C, Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüs gibi) ve karaciğer enzim yüksekliği yapan diğer nedenler araştırılmalıdır.

# HEPATOLOJİ'DE BU HAFTA

## KARACİĞER HASTALIKLARI VE COVID-19

Sağlık çalışanlarını ve hastalarımızı potansiyel SARS-CoV-2 maruziyetinden korumak öncelikli yaklaşımımız olmalıdır. Toplumsal hareketliliğin sınırlandırılması, fiziksel mesafe kurallarına uyulması SARS-CoV-2 yayılımının azaltılması için mutlak önerilmektedir. Hasta takipleri bulaş riski açısından fayda-zarar yönünden değerlendirilmelidir. Poliklinikler yeni duruma adapte olacak şekilde düzenlenmelidir. Sağlık çalışanları aracılığıyla da bulaş olabileceği unutulmamalıdır.

Yapılan bir çalışmada, ağır COVID-19 olgularının sadece 1%'inde altta yatan bir kronik karaciğer hastalığı saptanmıştır (8).

SARS-CoV-2 bulaş riskini azaltmaya yönelik sağlık çalışanları ile hastaların temasını mümkün olduğunca azaltmak amacıyla **stabil durumda olan;**

- Kronik hepatit,
- Kompanse siroz ve hatta
- Karaciğer nakil hastalarında hasta ziyaretleri ertelenmeli ya da ziyaret araları uzatılmalıdır.

Evde bakım, tetkik, telefon/tele-tıp uygulamaları devreye alınmalı, hastalar mümkün olduğunca hastaneden uzak tutulmalıdır. Rutin laboratuvar testleri gerekirse Aile Sağlığı Merkezlerinde yapılabilir. Ülkemizde raporlu hastalar kullandıkları ilaçları doğrudan eczanelerden reçete edilmeden alabilmektedir. Hastaların COVID-19 prevalansı yüksek olan yerlere seyahatleri yasaklanmalıdır.

Ancak, **erken dönemde görülmesi ve değerlendirilmesi gereken hastalar ve yüksek karaciğer hasar testleri olan (aminotransferaz düzeyi normalin 10 katından yüksek olanlar), sarılık ya da yeni başlangıçlı ensefalopatisi olan hastalar polikliniklerde görülmelidir (1,2,4).**

**Kronik Viral Hepatit B, C, D** hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı karaciğer hasarına duyarlı olduğu bilinmemektedir. Kronik viral hepatitin COVID-19 seyrini etkilemediği, ağır hastalık riskini arttırmadığı düşünülmektedir. Kronik viral hepatitli hastalarda kullanılan antiviral ilaç değişikliği veya kesilmesi önerilmemektedir. COVID-19 için başlanacak tedavi ile kullanılan antiviraller arasında ilaç-ilaç etkileşimi açısından "Liverpool University Hep Drug Interactions (<https://www.hep-druginteractions.org>)" linkine bakılması önerilmektedir.

COVID-19'lu hastalarda kronik hepatit B ve C tedavisi hemen hızlıca başlanması gerekmemektedir. Ancak bu hastalarda oluşan hepatit B alevlenmesinde ya da immünsüpresif tedavi başlanacak hepatit B'li hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır (4).

**Otoimmün Karaciğer Hastalığı** olan hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kolestazi indüklediği bilinmemektedir. Immünsüpresyonun COVID-19 üzerine etkileri de bilinmemektedir. Immünsüpresif tedavi alanlarda tedavinin kesilmesi önerilmemekte, ancak bu hastaların ağır COVID-19 hastalığı için risk altında olduğu unutulmamalıdır. Immünsüpresif tedavi alan otoimmün hepatitli hastalarda aminotransferaz yüksekliği geliştiği zaman ayırıcı tanıda SARS-CoV-2 enfeksiyonu da düşünülmelidir (1,6). COVID-19 varlığında, lenfopeni durumunda immünsüpresif ilacın doz azaltılması ya da kesilmesi gastroenteroloji uzmanı ile konsültasyon sonucunda karar verilmelidir.

COVID-19 varlığında otoimmün karaciğer hastasına immünsüpresif tedavi başlanması düşünülüyorsa, tedavinin endikasyonu güçlü ve potansiyel faydasının yüksek olması gerekir.

**Nonalkolik Yağlı Karaciğer (NAYK)** hastalarında obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik bozukluklar sık görülmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun özellikle metabolik bozukluğu olanlarda şiddetli seyredeceği bildirilmiştir (1,9). Eşlik eden metabolik bozukluğu olan NAYK hastaları bu açıdan dikkatli takip edilmelidir.

**Kompanze siroz hastalarında** varis değerlendirilmesi ve takip salgın döneminde geciktirilebilir. Varis değerlendirmesinde non-invaziv yaklaşımlar tercih edilmelidir. Endoskopik yaklaşımlar varis kanaması gibi acil durumlara saklanmalıdır. Tüm endoskopik işlemler kılavuzların önerdiği kişisel koruyucu önlemler alınarak yapılmalıdır.

COVID-19'un **hepatosellüler kanser (HSK)** üzerine etkisi bilinmemektedir. HSK tarama ve takipleri salgın döneminde geciktirilebilir. Takipler hastanın HSK gelişme riski durumuna göre yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda kişisel koruyucu ekipmanlar ile ultrasonografi ve diğer görüntülemeler yapılabilir.

HSK'lı olguya yaklaşım kılavuzlara göre yapılmalı ve tedavi mümkün olduğunca ertelenmemelidir. Ancak, hasta ile hastaya yapılacakların fayda/zarar oranları tartışılmalıdır. HSK'lı hastanın hastane başvuruları ve sağlık personeli ile temasının mümkün olduğunca az şekilde olması sağlanmalıdır.

Acil olmayan, elektif olarak yapılan tüm girişimsel endoskopik işlemler ertelenmelidir (1,2,4). Ancak;

- Nedeni bilinmeyen, normalin 5 katından daha fazla ALT yüksekliğinde,
- Akut rejeksiyon tanısının konulmasında ya da dışlanmasında **karaciğer biyopsisi**, hasta temelinde fayda-zarar oranı düşünülerek yapılabilir.
- Malignite şüphesi olan karaciğer kitlesine tanı amaçlı biyopsi yapılabilir. **Ancak**, COVID-19 varlığında karaciğer biyopsisi viral bulaşma riski oluşturabilir.
- Semptomatik olan biliyer sistem patolojilerinde ERCP,
- Yaygın assiti olan hastalara terapötik parasentez ya da TIPS uygulaması yapılabilir.

# HEPATOLOJİ'DE BU HAFTA

**Dekompanze Siroz** hastaları mevcut olan siroz ilişkili immünsüpresyon nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından riskli grupta olarak düşünülmektedir. Bulaşı azaltmak açısından dekompanse siroz hastalarının mümkün olan en az şekilde poliklinik kontrolüne gelmesi sağlanmalıdır. Hasta takipleri ulusal ve uluslararası kılavuzlara uyacak şekilde yapılmalıdır. Varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit ve hepatik ensefalopati profilaksi yaklaşımlarına, oluşabilecek komplikasyonları ve buna bağlı hastane başvurularını azaltmak amacıyla sıkı bir şekilde uyulmalıdır.

Sirozik hastalara streptokok pnömoni ve influenza aşılı yapılmalıdır.

Hastaneye yatan hastalarda bulaşı önlemek için hasta izole edilmeli, klinik vizitlerde sağlık ekibinin sayısı azaltılmalı, hasta odasına sağlık personeli girişi sınırlandırılmalıdır. Hastanın hastane içi transferleri azaltılmalıdır. Hasta ziyaretleri mümkün olduğunca kısıtlanmalıdır.

**Karaciğer nakli için listeleme daha önce yayımlanan bilgilendirmede belirtildiği gibi acil olgular (yüksek MELD skoru olanlar, HSK progresyonu olanlar) temelinde sınırlandırılmalıdır (1,2,4,10,11).** Karaciğer nakli hazırlıkları için hastaların kliniğe gelmesi azaltılmalı, mümkünse ayaktan yapılmalı ya da hastanede yatış süreleri çok kısa tutulmalıdır. Listede olan hastalarla telefon ya da video-konferans yöntemiyle iletişime geçilmeli ve sadece karaciğer hastalığı progresyon riski taşıyan hastaların kliniğe gelmeleri sağlanmalıdır. COVID-19 salgınının hasta bekleme listesini de etkilemesi kaçınılmazdır.

**Akut karaciğer yetmezliği gelişenlerde, kronik zeminde akut alevlenmelerde SARS-CoV-2 testi mutlaka yapılmalıdır.**

**Karaciğer Nakli** ile ilgili olarak, TKAD'ın COVID-19 bilgilendirme rehberinde belirtilmiş olduğu üzere, organ nakli merkezleri karaciğer nakli yapma konusunda kararı bağlı bulunduğu hastanenin genel yatak, yoğun bakım ünitesi, ventilatör ve diğer ekipman kapasitesi ve karaciğer hastasının durumuna göre vermelidir.

**Salgın sırasında acil olgular dışında canlı donör karaciğer naklinin durdurulması önerilmektedir (1,2,4,11).** Organ nakline devam eden merkezlerdeki canlı vericilerin ve alıcılarının değerlendirilmesinde, semptom ve temas öyküsü kontrolü yapılması ve ameliyattan önceki 72 saatte mutlaka nazofarinks sürüntüsünden PCR testi yapılması tüm rehberler tarafından önerilmektedir (1,2,4,11). PCR testine ek olarak, PA AC grafisi ve akciğer bilgisayar tomografisi (BT) de yapılması (dual BT) önerilmektedir. "American Society of Transplantation" (AST) semptomatik donörlerin 28 gün süreyle, temas öyküsü pozitif donörlerin ise 14 gün süreyle donör değerlendirmesinin ertelenmesini ve bu sürelerin sonunda PCR testi

ile negatif durumlarının konfirme edilmesini önermektedir (11). Organ donörlerinden SARS-CoV-2 bulaşı ile ilgili bilgiler yetersiz olmasına rağmen birçok merkez SARS-CoV-2 RNA pozitif donörün verici olarak kullanımının uygun olmadığını düşünmektedir (1,10,12,13).

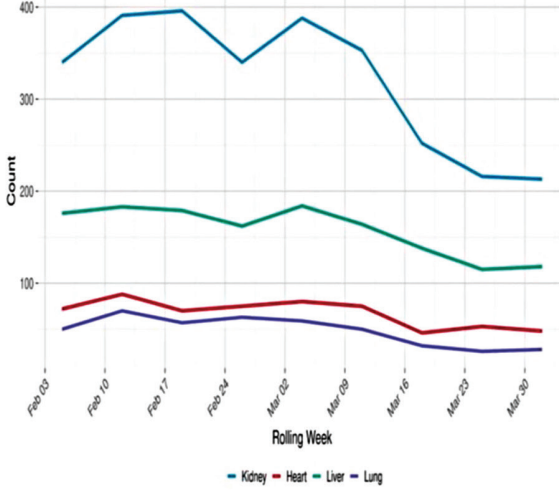
Tüm önlemlere rağmen alıcı ve vericide COVID-19 ile ilişkili olumsuz sonuçların ortaya çıkma riski halen mevcuttur. Bu nedenle özellikle canlı donör değerlendirilmesinde, gelişebilecek olumsuz durumları önlemek amacıyla donör yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, kronik akciğer hastalığı gibi risklerin de araştırılması gerekir. **Asemptomatik COVID-19 hastasının elektif cerrahi sonrası semptomatik hale geldiği bilinmektedir.** Daha önceki rehberde de belirtildiği gibi COVID-19'a özgü bilgilendirilmiş onam formu kullanımı gerekliliği tüm rehberlerde yer almaktadır. Onam formu ülkemizde kullanılmaya başlanılmıştır.

COVID-19 olguları transplantasyon ekibini de riske atabilir. Sağlık çalışanlarının, kendileri ile birlikte alıcı ve vericileri olası nozokomiyal COVID-19 bulaşı açısından korunması konusunda dikkatli olmaları gerekir. Tüm önlemlere rağmen, karaciğer nakli operasyonu sırasında operasyon öncesi COVID-19 PCR testi negatif olup takiben pozitifleşen bir olgudan nakil cerrahına enfeksiyon bulaşı olduğu kişisel bilgi olarak bildirilmiştir. Bu nedenle tüm doktor, cerrah, hemşire, servis, ameliyathane ve yoğun bakımda görev yapan sağlık çalışanlarının, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmak açısından kişisel koruma kurallarına uyması, tüm personelin COVID-19 semptomları açısından takip edilmesi zorunludur. Uluslararası rehberler donörlere taburcu olurken COVID-19 açısından PCR testi yapılmasını önermektedir (1,11).

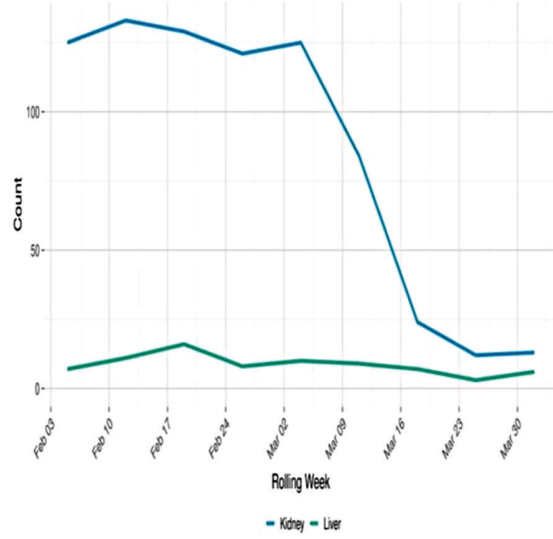
**Organ nakli merkeziniz COVID-19 prevalansının yüksek olduğu bölgede ise organ naklinin durdurulması gerekliliği ileri sürülmektedir (1,2).** Salgının şiddetli olduğu bölgelerde karaciğer nakli programlarının tamamen durdurulabileceği belirtilse de şiddetin nasıl ölçüleceği konusunda bir skala bulunmamaktadır. Yüksek COVID-19 hastalığı oranlarına sahip Wuhan, Kuzey İtalya, İspanya ve Güney Kore'de karaciğer nakli programları tamamen durdurulmamıştır. Güvenli bir karaciğer nakli için yeterli sayıda ve korunmuş yoğun bakım yatağının ve korunmuş ünitelerin (Transplantasyon servisi, Radyoloji ünitesi, gibi) ve COVID-19 ile ilişkili servislerde görev yapmayan izole edilmiş sağlık personelinin bulunması öncelikli şart olarak değerlendirilmelidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde solid organ transplant sayılarında belirgin bir azalma görülmektedir (Şekil 1a) (10).

Ülkemizde SARS-CoV-2 enfeksiyonu için henüz tepe noktasına ulaşılmamıştır. Mart 2020'de Ocak 2020 ve Şubat 2020 aylarına göre solid organ naklinde kısmen azalma olduğu ve bu azalmanın özellikle böbrek naklinde olduğu bildirilmektedir (Şekil 2). Nisan 2020 döneminde bu sayılarda daha belirgin bir azalma olacağı beklenmektedir.

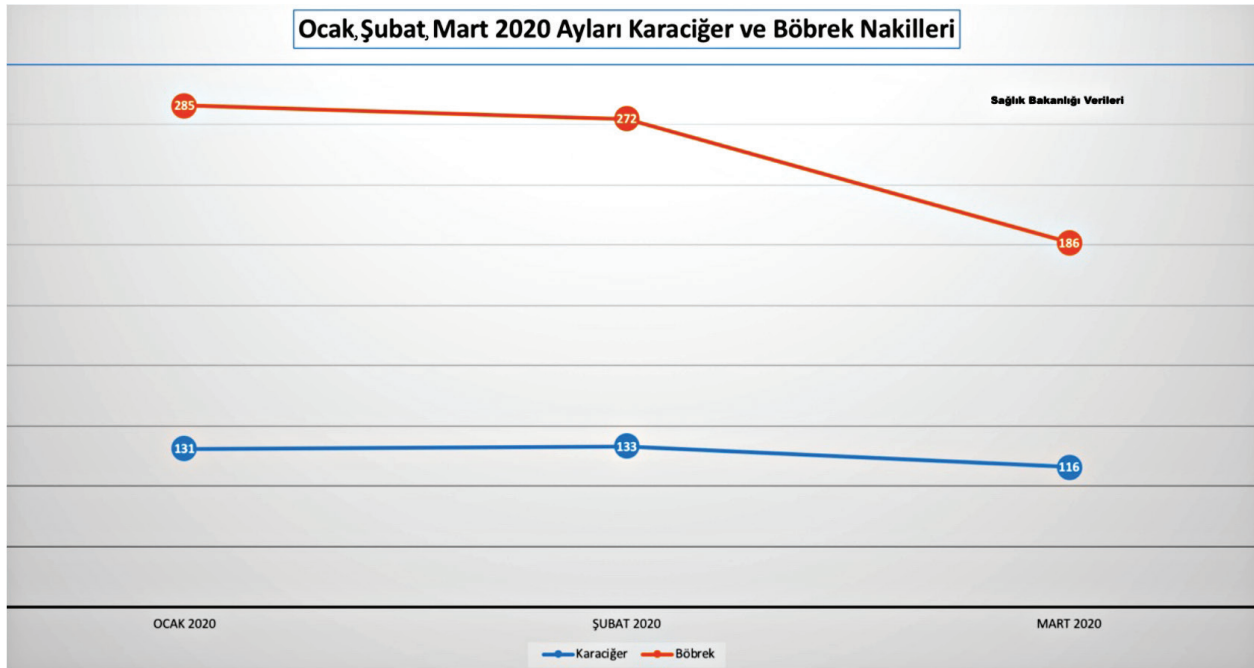
# HEPATOLOJİ'DE BU HAFTA



Şekil 1a-UNOS kadaverik nakil verileri



Şekil 1b-UNOS canlı donör verileri



Şekil 2-T.C. Sağlık Bakanlığı böbrek ve karaciğer nakli verileri

Güncel bilgiler doğrultusunda kan transfüzyonu yolu ile SARS-CoV-2 bulaşı bildirilmemiştir. Sosyal izolasyon ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı oluşan kaygılar nedeniyle kan bağışında önemli bir azalma beklenmektedir. Kan ve kan ürünü temini konusunda ortaya çıkan kısıtlılığın, bu ürünlerin yüksek oranda kullanıldığı karaciğer nakillerini de etkilemesi beklenmelidir.

Posttransplant immünsüpresyonun SARS ya da MERS ilişkili mortaliteyi arttırmadığı bilinmektedir (1,14). İmmünsüpresif tedavi alan hastaların ağır seyirli COVID-19 için risk faktörü olduğuna ait güncel bilgiler yeterli değildir. Bu nedenle COVID-19 olmayan nakil hastalarında immünsüpresif tedavi azaltılmamalı, mikofenolat mofetil kesilmemelidir (1,11,15).

Matematik salgın modellemesine göre (16), COVID-19 salgınında ilk dalganın bitiminden sonra eğer aşı veya tedavi bulunamazsa, mevsimsel grip salgınlarına benzer tabloda, daha düşük yoğunluklu yeniden alevlenmeler olması beklenmektedir. Bu sürecin 2024 yılına kadar sürebileceği, sosyal mesafe önlemlerinin mümkün olduğunca uzun tutulmasının ilk dalganın en az hasarla atlatılması için gerekli olduğunun altı çizilmiştir. Daha hafif geçmesi öngörülen gelecek dalgalarda da sosyal kısıtlamalar gerekebileceği ifade edilmiştir.

COVID-19 kontrolü sonrasında pandemik safhanın ardından önümüzdeki aylarda, takip ve tedavileri ertelenen hastaların kliniklere yoğun bir şekilde başvurması ve karaciğer nakillerinde ciddi artışların yaşanması beklenmektedir. Sağlık sistemine ek yükler oluşması ve bazı hastaların maalesef tedavi/nakil şanslarını kaybetmesi riski ile karşı karşıya kalınması kaçınılmazdır.

Toplumda olduğu gibi, sağlık personelinde de hayati risk ihtimalleri, ev ve iş ortamındaki düzenin bozulması, belirsizlik, ekonomik kayıplar, kontrol kaybı hissi, yakınlarını ve hastalarını koruma içgüdüğü giderek artan bir anksiyeteye neden olmaktadır. Bununla mücadeleyi kolaylaştırmak için yönetim otoriteleri, sağlık kurumları, sağlık çalışanları ve sivil toplum örgütleri düzeyinde çalışmalar artarak devam etmektedir.

## COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu ya da tedavi edici onaylanmış bir ilaç henüz bulunmamaktadır (17,18). Birçok ajanın SARS-CoV-2 üzerine etkinliği çalışılmaktadır. Bu ajanların çoğunun hepatotoksik etkisi bulunmaktadır. Remdesivir'in in-vitro ortamda SARS-CoV-2 üzerine etkili olması ve geniş spektrumlu olması sebebiyle, ümit verici bir tedavi ajanı olabileceği ileri sürülmektedir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlara bağlı hepatotoksisite ve ilaç etkileşimleri daha önceki COVID-19 bilgilendirmesinde özetlenmişti.

**Hidroksiklorokinin/klorokinin** hücre reseptör glikolizasyonu yaparak virüsün hücre içi girişini bloke ettiği bildirilmektedir. Ayrıca sitokin üretimini azaltarak, hücrelerde otofajiyi ve lizozomal aktiviteyi inhibe ederek immünmodülatör etkileri de bulunmaktadır. Bu ajanlar in-vitro ortamda SARS-CoV-2'yi inhibe etmektedirler (19). Ancak COVID-19 tedavisinde etkinlikleri ve güvenilirlikleri net değildir. Bununla birlikte bu hastalarda kullanımında mortaliteye kadar giden önemli yan etki potansiyelleri de bildirilmektedir (18,19).



# HEPATOLOJİ'DE BU HAFTA

Hidroksiklorokin kullanımı sırasında; karın ağrısı, iştahsızlık, diyare, bulantı-kusma, hipoglisemi, QTc uzaması, retina toksisitesi ve hemoliz görülebilmektedir. Hayvan çalışmalarında 2000 mg/kg dozunda verildiğinde, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırarak oksidatif stres ve hepatotoksisiteye yol açtığı gösterilmiştir (17). COVID-19 tedavisinde kullanılan dozlarla ilgili hepatotoksisite konusunda yeterli veri olmamasına rağmen bu hastalarda hidroksiklorokin ile ALT yükselmeleri arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlamasına gerek duyulmadığı, ancak dikkatli kullanılması önerilmektedir. Alkol bağımlılığında ve diğer potansiyel hepatotoksik ajanlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Gebelerde kullanımının güvenli olduğu ileri sürülmektedir.

Klorokin ve hidroksiklorokin karaciğer nakli hastalarında kullanılan immünsüpresif ilaçlarla etkileşimi bildirilmiştir. Bu hastalarda immünsüpresif ilaç düzeyleri yakın takip edilmelidir.

**Favipiravir** RNA polimeraz inhibitörü bir antiviral ajandır (20). İnfluenza ve Ebola tedavisinde kullanımı ile ilgili deneyimler bulunmaktadır (17,18). COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili sınırlı klinik deneyim mevcuttur. Favipiravir ile lopinavir/ritonavir'in etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (21), favipiravirin viral klerens zamanını kısalttığı ve hastalık progresyonunu düzelttiği bildirilmiştir (21).

Favipiravir tolerabl bir ilaç olup, yan etki potansiyelinin düşük olduğu ileri sürülmektedir (17,18). Favipiravir tedavisi sırasında; diyare, transaminaz düzeylerinde artma, hiperürisemi ve nötropeni gelişebilir. Siroz hastalarında kullanım deneyimi sınırlıdır. CYP450 sistemi ile metabolize olmadığı için bu yolak ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşmez. İlaça karşı direnç gelişiminin çok düşük olduğu bildirilmektedir.

Hayvan deneylerinde görülen teratojenik etkisi nedeniyle gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

**Lopinavir/ritonavir** HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. SARS-CoV-2 üzerine etkinliğini gösteren in-vitro bir çalışma yoktur. COVID-19 tedavisinde etkili olduğunu gösteren hasta-temelli ve az hasta katılımlı çalışmalar vardır. Ağır COVID-19 olgularında lopinavir/ritonavir ile standard tedavinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, lopinavir/ritonavir'in klinik etkinliği olmadığı görülmüştür (22). Yan etki nedeniyle bazı hastalarda ilaç erken sonlandırılmıştır (22).

Lopinavir primer olarak karaciğerden metabolize olmaktadır. Diyare, bulantı gibi gastrointestinal bozukluklar ve hepatotoksisite en sık görülen yan etkilerdir. Bununla birlikte; yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrıları ve özellikle çocuklarda görülen raş, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hiper kolesterolemi gibi yan etkiler de görülebilir. Bazı hastalarda pankreatit ve kardiyak ileti bozukluğu yaptığı bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında kullanılan diğer ajanlar ya da viral enfeksiyon varlığı hepatotoksisite riskini arttırabilir. Hastaların %20-30'unda karaciğer test bozukluğu görülebilir ve ilacın erken kesilmesine yol açabilir. COVID-19 hastalarına lopinavir/ritonavir başlanmadan önce karaciğer testleri mutlaka değerlendirilmelidir. İleri evre karaciğer hastalarında kullanılmamalıdır.



Ritonavir CYP3A4 potent inhibitörüdür (18). Bu enzim kalsinörin, mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) metabolizmasında rol alır. Bu nedenle, kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında ilaç düzeyleri yakından izlenmelidir.

Gebelerde kullanımının güvenli olduğu ileri sürülmektedir.

**Tocilizumab** monoklonal IL-6 reseptör antagonisitidir (18). Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı ve kan basıncı yüksekliği en sık görülen yan etkilerdir. Ayrıca hiperkolesterolemi ve nadiren raş gibi cilt ve mukoza reaksiyonları, gastrit ve ağız ülserleri yapabilir.

Tocilizumab kullanımı sırasında hepatotoksisite bildirilmiştir (18). Tocilizumab kullananların %5'inde ise ALT yüksekliği asemptomatiktir. Karaciğer yetmezliği gelişimi nadirdir. Tocilizumab tedavisi öncesi karaciğer testlerine ve viral belirteçlere bakılması önerilmektedir. Belirgin karaciğer hastalığı varlığında veya aminotransferaz değerlerinin normalin 1.5 katından fazla olması durumunda tedaviye başlanması önerilmemektedir (18). Tocilizumab toksisitesinde tedavinin devamı ve sonlandırılması ilaç toksisitesi kılavuzuna göre yapılmalıdır.

Tocilizumab tedavisi sırasında HBV reaktivasyonu gelişebilir. Bu nedenle HBV ile karşılaşmış COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisi başlanırken, immünsüpresif hastalarda HBV profilaksi kılavuzuna uygun davranılmalıdır.

**Dekompanze siroz hastalarında tocilizumab kullanılmamalıdır.**

**Remdesivir** nükleotid analogu olup RNA polimeraz inhibitörüdür (18). Flavivirüsler ve Corona virüslere karşı antimikrobiyal etki potansiyeli vardır. In-vitro etkinliği ve geniş spektrumlu bir ajan olması nedeniyle yapılan ön çalışmalarda, COVID-19 tedavisinde umut verici bir ajan olarak görülmektedir (18,23). Henüz FDA onayı almamıştır.

Reversible bir hepatotoksisite ve nefrotoksisite potansiyeli bulunmaktadır. Serum ALT ve AST yüksekliği yapabilir. Karaciğer ve böbrek hastalarında doz ayarlanmasına gerek yoktur.

## TEMEL VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

Ulusal ve uluslararası akademik yayın organları COVID-19 ile ilgili araştırmaları, oluşan klinik deneyimleri, akademisyenler, araştırmacılar ve konu ile ilgilenenler ile paylaşımı sağlamak için yoğun bir çalışma içerisindedirler. Maalesef birçok saygın tıp dergisi COVID-19 ile ilgili hızlı yayın yapmak amacıyla bilimsel değeri tartışılan ve tekrar edilebilirliği sınırlı olan makaleleri yayımlamaktadır. Bilimsel önsezilerimize güvenerek, giderek artan bilimsel verilere eleştirel bakışımızla doğru bilgiye nihayetinde ulaşılabileceği kaçınılmazdır.

# HEPATOLOJİ'DE BU HAFTA

TKAD'ın Siroz ve Komplikasyonları, Akut Karaciğer Yetmezliği ve Karaciğer Transplantasyonu Çalışma Grupları, siroz ve karaciğer nakil hastalarında COVID-19 ile ilgili veri toplama sistemleri oluşturmuşlardır. Bu çalışmalara aktif katılım, sağlıklı bilgilerin elde edilmesi ve ulusal veri havuzumuzun oluşmasını sağlayacaktır. Elde edilecek veriler ulusal ve uluslararası literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

COVID-19 dışında klinikte yürütülmekte olan çalışmaların, rutin klinik ziyaretlerinin mümkün olduğu düzeyde sınırlandırılması ve yeni çalışmaların başlatılmaması ya da ileri bir döneme ertelenmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, COVID-19 salgını dünyada olduğu gibi, ülkemizde de insanların, hastaların ve sağlık çalışanlarının hayatını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu salgın döneminde, karaciğer hastalarını ve sağlık çalışanlarını SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı korumak, maruziyeti en az düzeye indirmek, bulaş riskini azaltmak biz klinisyenlerin en önemli yaklaşımı olacaktır. COVID-19'lu hastalarımıza güncel bilimsel veriler ışığında yaklaşılması ve mevcut ilaç tedavileri ile en üst düzeyde tedavi sunulması planlanmaktadır. Bu nedenle, hazırlanan bu COVID-19 güncellemesi, karaciğer hastaları ve karaciğer nakli olanlara güncel literatür ışığında klinik uygulamada sizlere yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus statement. 2020 April 16. doi:10.1002/HEP.31281.
2. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Reports 2020 April. doi: 10.1016/h.jhepr.2020.100113.
3. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. J ClinTransl Hepatol. 2020;28:18-24.
4. AASLD – Clinical insights for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 Pandemic. 23 Mart 2020.
5. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28. doi:10.1056/NEJMMoa2002032.
6. FanZ, ChenL, LiJ, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. MedRxiv 2020 Feb 28. doi: 10.1101/2020.02.26.20026071.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8:420-422.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published February 11, 2020.
9. Ji D, c E, Xu J, et al. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: A preliminary analysis. J Hepatol 2020 April. doi: 10.1016/jhep.2020.03.044.
10. United Network for Organ Sharing. COVID-19 and solid organ transplant. <https://unos.org/covid>. 2020 April.
11. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation. 2020 March 20.
12. Halazun KJ, Rosenblatt R. Lest we forget. Am J Transplant. 2020 Mar 31. doi:10.1111/ajt.15888.
13. Association of Organ Procurement Organizations. COVID-19 (coronavirus) bulletin. 2020 March 26.
14. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The fact during the third epidemic. Liver Transpl 2020 March 20. doi:10.1002/lt.25756.
15. Qin J, Wang H, Qin X, et al. Perioperative presentation of COVID-19 disease in liver transplant recipient. Hepatology 2020 March 7. doi: 10.1002/hep.31257.
16. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science 2020. doi: 10.1126/science.abb5793.
17. Dong L, et al. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics 2020;14:58–60.
18. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. JAMA April 13.
19. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020 March 9. Doi:10.1093/cid/ciaa237.

20. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics* 2020: 10751.
21. Qingxian C, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020. doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007.
22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 March 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
23. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 April 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

*Bu bülten **Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD)** tarafından, sosyal iletişim amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır. Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve sahiplerine aittir. Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine **tasl@tasl.org.tr** yollanması gerekmektedir.*

**TKAD Adına Sahibi:** Ramazan İDİLMAN (Başkan)

**Bülten Hazırlık Editörü:** Arif Mansur COŞAR