



www.tkcv.org

Halaskargazi Caddesi, Feza Apt. 181/2. Şişli, İstanbul 34371, Türkiye
Tel: +90 212 2319540, Fax: +90 212 2709407, turkkaracigervakfi@yahoo.com.tr

“COVID-19” HASTALIĞI ve KARACİĞER HASTALIKLARI*

KRONİK HEPATİT (VİRAL, OTOİMMUN, DİĞER), KARACİĞER SİROZU, KARACİĞER KANSERİ OLAN ve KARACİĞER NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARA ÖNERİLER

Prof. Dr. Yılmaz Çakaloğlu, Türk Karaciğer Vakfı Başkanı

**Bu yazı AASLD (American Association for the Study of the Liver Diseases) yönetimince belirlenen “AASLD COVID-19 Çalışma Grubu” tarafından özellikle karaciğer hastalıkları konusunda çalışan hekimler, sağlık çalışanları ve esas hedefimiz olan karaciğer hastalığı olanlar için hazırlanan doküman (1) esas alınarak hazırlanmıştır. Yararlanılan diğer kaynaklar metnin sonundaverilmiştir.*

Genel Bakış

Ana tutulum yeri solunum yolları ve akciğer olan COVID-19 hastalığında sindirim sistemi ve karaciğer ait klinik ve laboratuvar bozukluklar seyrek değildir. Özellikle Çin’den yapılan yayınlarda hastaların yarıya yakınında ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtilerin olduğu, COVID-19 hastalarının %20-50’sinin dışkısında PCR testi ile Korona virüsünün pozitif olduğu ve bazı vakalarda virusun uzun süre (30güne kadar) dışkıda saptanabildiği belirtilmiştir. Bu Korona virusun dışkı ile atıldığını gösterir. Yani fekal-oral yolla bulaşma söz konusudur. Evet, ellerimizi dikkatlice yıkamak ve tuvaleti ve musluğu temiz bırakmak, çiğ sebzelerin ve meyvelerin iyice yıkanması, çiğ ya da yeterince pişmemiş et yenilmemesi bu bulaşma şeklinin önlenmesinde esastır. İshal, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi belirtiler hastalığın her döneminde görülebilir. Bu belirtiler tedavi gören hastalarda kısmen kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Ancak COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-CoV-2 virusunun hücreye girişinde önemli rolü olan ACE 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)reseptör proteininin en çok bulunduğu yerlerden biriside barsaklarımız, karaciğer ve safra yollarıdır. Dolayısı ile COVID-19 hastalığının sindirim sistemi ve karaciğer ile ilgili şikayetlere ve klinik bulgulara sebep olması beklenmelidir.

Esas üzerinde durmak istediğimiz karaciğer tutulumuna gelirse; hastaların az bir kısmında sarılık ile karakterli ciddi karaciğer hasarı olabilirken, klinik belirti vermeden ALT, AST ve GGT gibi enzim yükseklikleri ile saptanan hafif dereceli karaciğer hasarı sıklığı %10-50 arasında değişmektedir. Düşük derecede bilirubin yüksekliği (göz aklarında sararma ve/veya idrar renginde koyulaşma yapar) olabilir. Bu derecede hafif karaciğer hasarı olup özel bir tedavi gerektirmez. Ancak bu hastalarda viral hepatit testlerine (özellikle hepatit B ve hepatit C virüsü için) bakılmalı, altta yatan bir karaciğer hastalığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Akciğerlere benzer şekilde karaciğer ve safra yollarında da ACE2 yoğun olarak bulunur ve karaciğer hasarının sebebi olabilir. Nadiren karaciğer hasarı akut karaciğer yetersizliği yapacak kadar ciddidir. Altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda tablo daha karmaşıktır. Bu hastalarda COVID-19 hastalığı ve/veya bu hastalık için kullanılan ilaçların zararlı etkileri daha belirgin olabilir. Viral belirteçlerin bakılması yanısıra üst karın ultrasonografisi ile hepatobiliyer patolojiler araştırılır. Ek bir patoloji saptanamayan ve karaciğer hasarı ciddi olmayanlarda COVID-19 için yapılan genel tedavi ve destek ile karaciğer fonksiyonları da düzelir. Karaciğer testlerinin yüksek olması COVID-19 tedavisindeki ilaçların (*Favipiravir, Lopinavir/ritonavir, Remdesivir, Chloroquin, Hydroxychloroquine, Tacolizumab, Statinler ve Azithyromycine* gibi) kullanılmasına engel değildir. Bir diğer önemli husus, karaciğer hastalığı bulguları belirgin olan hastalarda mutlaka altta yatan bir karaciğer hastalığı olabileceği akla gelmelidir. COVID-19 hastalığının ciddi seyrettiği 60 yaş üstü ve sıklıkla hipertansiyon (+kalp hastalığı) ve diabetes mellitusu (şeker hastalığı) olan hastalarda alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı sıktır, çoğu kez belirti vermeden siroz aşamasına gelmiş olabilir. Bu dikkate alınmalıdır.

Kronik Hepatit ve Kompense Sirozlu Karaciğer Hastalarında Önlemler;

Genel olarak durumu aciliyet veya özellik arzeden (ALT veya AST >500 U/L, ikterli akut hepatit vakası, kronik karaciğer hastalığında ikterli akut alevlenme veya karaciğer nakilli hastada ateş, sarılık, karaciğer testleri yükselmesi gibi) hastalar dışında poliklinik muayenesi yapılmamalı, telefon viziti veya görüntülü iletişimle sorun halledilmelidir. Durumu iyi, kararlı ve tedaviye uyumlu hastalarda rutin kontrol zamanı ertelenebilir.

Hastanın görülmesi ve muayene edilmesi gerekiyorsa öncelikle bir gün önceden veya hastaneye geldiğinde ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve diğer COVID-19 belirtileri açısından anamnezi alınmalı, ateşi ölçülmeli ve kuşkulu hallerde COVID-19 polikliniğine yönlendirilmelidir. COVID-19 kuşkusu olmayanlar diğer hastaların olmadığı bir alanda uygun bir poliklinik odasında muayene edilmelidir. Hastanın yanında en fazla bir yakınının bulunmasına izin verilmelidir. Hepatoselüler karsinomalı hastaların kontrolü,

görüntülemesi ve tedavisi geciktirilmemeli, mümkünse uzaktan iletişimle gerekli yönlendirmeler yapılmalıdır.

Dekompanse Siroz ve Karaciğer Nakli Hastaları İçin Önlemler;

Gerçekten görülmesi gereken hastalara (hepatoselüler karsinoması olan veya yüksek MELD skoru alacak ilerlemiş sirozu olan hastaların geç kalmaması, nakil yapılmış hastada karaciğer testlerinde belirgin yükselme, ateşli hastalık için kabul edilmesi gibi) muayene randevusu verilmeli, hastaneye geldiklerinde COVID-19 anamnezi soruşturulmalı, kuşkulu olanlar ilgili polikliniğe yönlendirilmelidir. Diğerleri kalabalıktan ve bulaş riskinden uzak ortamda muayene edilir. Normal, rutin randevular ertelenebilir, ilaçlar daha uzun süreli reçete edilebilir, gerektiğinde elektronik iletişimden yararlanılır. Hastalara seyahat etmemeleri, toplantılara katılmamaları ve diğer korunma önlemleri hatırlatılır.

Bu hastalar grubundaki kişilerde gerektiğinde COVID-19 ilaçları kullanılabilir. Takibinde ve tedavisinde koruyucu önlemler tam olarak alınmak koşulu ile gastroenterolog, infeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları ve yoğun bakım uzmanı birlikte çalışırlar. Genel olarak karaciğer nakli bekleyen veya nakil olmuş hastalarda immunosüpresif tedavi normal şekilde uygulanır. COVID-19 tehdidi veya tanısı durumu değiştirmez. Önceki SARS ve MERS tecrübeleri karaciğer hastalarında kullanılan dozlarda (özel durumlardaki yüksek dozlar hariç) immunosüpresif tedavinin özel bir risk oluşturmadığını düşündürür.

İmmunosüpresif Tedavi Alan Kronik Karaciğer Hastaları;

Otoimmün hepatit (OH), örtüşen sendromlar (OH+primer biliyer kolanjit veya primer sklerozan kolanjit), kolestatik toksik hepatit ve karaciğer nakli sonrası immunosüpresyon kortikosteroidlerin kullanıldığı başlıca hepatobiliyer hastalıklardır. COVID-19 hastalığı riski ve/veya endişesi sebebi ile durumu stabil ve karaciğer fonksiyonları normal hastalarda tedavide değişiklik yapılmaz. Yüksek doz ilaç alanlarda kontrollü olarak kortikosteroid (10mg ve altında doz değişikliği gereksiz), azathioprine (AZA) ve mycophenolate (MMF)dozlarında dikkatli azaltmalar yapılabilir. Rutin olarak doz değişikliği önerilmez. Gereksiz doz azaltmaları veya doktora danışmadan ilaç kesilmesi halinde otoimmün karaciğer hastalığında alevlenme veya karaciğer nakli hastasında akut rejeksiyon gibi ciddi ve riskli durumlar ortaya çıkabilir.

COVID-19 hastasında ise kortikosteroid dozunu düşük (10mg/gün ve altında) tutmak önerilir. Lenfopeni, ateş ve ciddi pnömoni olanlarda AZA ve MMF dozu azaltılmalıdır. Benzer nedenlerle kalsinörin inhibitörü (tacrolimus veya siklosporin) dozunu azaltmak gerekir. İmmunosüpresif tedavi altında olmayan COVID-19 hastalarında karaciğer hastalığı için kortikosteroid başlama kararı dikkatle alınmalıdır. Ağır alkolik hepatit, otoimmün hepatitte akut atak gibi ciddi durumlarda kortikosteroid verilebilir.

Kronik Viral Hepatit Hastaları;

İnaktif hepatit B infeksiyonu (sağlıklı taşıyıcı denilenler) veya hepatit B için antiviral ilaç tedavisi alan ve karaciğer testleri normal olan kronik B hepatiti hastaları COVID-19 hastalığı açısından herhangi bir özel durum arz etmezler. Artmış bir risk söz konusu değildir. İlaç tedavilerine ve kontrollere normal olarak devam etmeleri gerekir. Telefon ve görüntülü iletişim araçları ile doktorla görüşülebilir. Klasik rutin muayenehane veya hastane ziyaretleri ertelenebilir. Hepatit B için alınan antiviral ilaça mutlaka devam edilmelidir, asla ilaç kesilmemelidir. İleri fibrozisi, hatta kompanse sirozu olan ancak günlük hayatında sorun yaşamayan hastalar için de bu kurallar geçerlidir.

Hepatit C'ye bağlı kronik hepatit veya kompanse siroz hastaları 8-12 haftalık tedavilerle %95-100 oranında kesin olarak iyileşmekte olup, COVID-19 açısından özel bir risk yoktur. Hepatit C için ilaç tedavisi alırken COVID-19 hastalığı olanların hepatit C tedavisine aynen ve gereken sürede aksatmadan devam etmesi gerekir.

Hepatit B, hepatit D (Delta) veya hepatit C'ye bağlı dekompanse sirozlu-ilerlemiş karaciğer yetersizliği (karında su toplanması, varis kanamaları, böbrek yetersizliği, akciğer problemi ve zaman zaman şuur bulanıklığı bulgularından birisi veya birkaçı bulunan) olan hastalar artmış risk altındadır. Bu hastaların çoğu karaciğer nakli adaydır ve COVID-19 hastalığından korunmaları için her türlü önlemi almaları gerekir. Bireysel temizlik, sosyal mesafe, riskli ve/veya kalabalık ortamlarda bulunmamaya ek olarak sokağa çıkma yasağına uymaları gibi...

COVID-19 İlaçları ve Potansiyel İlaç Etkileşimleri

Karaciğer nakilli hastalarda, potent bir CYP3A4 inhibitörü olan *lopinavir/ritonavir* kullanılmamalıdır. Kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve everolimus için ciddi ve zor olan doz ayarlaması gerekir.

ACE inhibitörleri ve “Angiotensin Receptor Blockers” (ARB) ile hipertansiyon tedavisinin ACE2 reseptör sayısı ve/veya aktivitesinde artışa (up-regulation) sebep olarak, SARS CoV-2 virusunun bu reseptörler aracılığı ile hücreye girişini kolaylaştırdığı ve hastalığın ilerlemesine yol açtığı ileri sürülür. Diğer taraftan deneysel hayvan çalışmaları ile ACE inhibitörleri ve/veya ARB ilaçların ACE 2 reseptörleri için COVID-19 ile kompetisyona girerek, virusun hücrelere bağlanmasını önlediği ve hastalığın hafif geçmesini sağladığı ileri sürülmüştür. İnsan çalışması bilgisi yoktur. Hipertansiyon kılavuzlarında bu ilaçların kesilmemesi, devam edilmesi önerilir. Asetaminofen tercih edilecek antipiretik ve analjeziktir. NSAID kullanımı kontrendike değildir.

Endoskopik İşlemler;

SARS CoV-2 dışkı ve tükürükte saptanmıştır. Fekal-oral yolla bulaşma mümkündür. Amerika’daki tıbbi ve cerrahi gastroenteroloji grupları ve dernekler acil olmayan bütün endoskopik girişimler ve cerrahi müdahalelerin ertelenmesini önermektedir. Özellikle acil endoskopik girişimler bulaşma riski yüksek işlemlerdir. Koruyucu önlemlerin (eldiven, kep, maske, gözlük vb.) tam olarak alındığı en az sayıda kişi ile işlemler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) AASLD COVID-19 Working Group Members. March 23, 2020.
- 2) Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathology 2004; 203: 631-37.
- 3) Lewis R. Early GI symptoms in COVID-19 may indicate fecal transmission. Medspace, Mar 11, 2020.
- 4) Bowser AD. Coronavirus may cause environmental contamination through fecal shedding. Medspace Mar 6, 2020 (Ong et al. JAMA 2020’den).
- 5) Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020.
- 6) Reau NS. COVID-19’s impact-Don’t overlook the liver. Medspace, Mar 20, 2020.
- 7) Joint GI Society Message: COVID-19 Clinical Insight for Our Community of Gastroenterologist and Gastroenterology Care providers. March 2020.
- 8) Boggs W. SARS-CoV-2 persists in stool after respiratory samples test negative. Medscape, Mar 24, 2020 (Kaynak: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2) The Lancet Gastroenterology and Hepatology, online March 19, 2020).

“COVID-19” HASTALIĞI ve KARACİĞER HASTALIKLARI-ÖZET METİN

Durum Tespiti ve Tavsiyeler;

- COVID-19 hastalığı sindirim sistemi, karaciğer ve safra yollarını etkileyebilir. Hastaların %10-50'sinde ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve göz aklarında sararma gibi belirtiler ile hafif karaciğer hasarı bulguları olabilir. Daha ciddi karaciğer hastalığı çok seyrekir.
- **Virus dışı ile atıldığı için tuvalet öncesi ve sonrası el yıkama, lavabo ve tuvaletin temiz bırakılması, temiz su içilmesi ve çiğ sebzeler ve meyvelerin çok iyi yıkanması ve çiğ veya az pişmiş et yenmemesi olası bulaşı önlemek açısından çok önemlidir.**
- COVID-19 hastalarındaki hafif derecede karaciğer bozuklukları özel bir inceleme veya tedavi gerektirmez. Ciddi karaciğer hastalığında gerekli araştırmalar yapılmalıdır.
- **Ciddi veya özellik arzeden karaciğer hastalığı (ALT, AST >500, bilirubin >2mg/dl olan akut hastalık veya kronik hastalıkta akut alevlenme, sarılık, ateş) olanlar dışındaki hastaların rutin randevuları ötelenmeli, hastaların ilaçları buna göre reçete edilmelidir.**
- **Acil problemi olmayan karaciğer hastalarının sorunları için telefon veya diğer elektronik haberleşme araçları ile ziyaret yapılmalıdır. Hastane riskli bir ortamdır.**
- COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar karaciğer testleri yüksek olan hastalarda da kullanılabilir. Ancak karaciğer nakli olmuş hastalarda önemli ilaç etkileşimi riski olabilir.
- **KRONİK VİRAL HEPATİT (hepatit B, hepatit D ve hepatit C virusuna bağlı) HASTALARI;** En hafifinden (sağlıklı taşıyıcı denen grup) – kronik hepatiti, hatta ileri fibrozu-kompanse sirozu olan hastalara kadar hiç birisinde genel tedbirlere ek özel bir önlem gerekmez.
 - Kronik B hepatiti için ilaç alanlar aksatmadan ilaçlarını almaya devam etmelidir. İlaç kesilmesi ciddi ve riskli alevlenme sebebidir. İlaçlar antiviral etkilidir.
 - Kronik C hepatitli hastalar ilaç tedavisine (ortalama 12 hafta) devam etmelidir.
 - Kronik D hepatiti olanlarda aynı şekilde oral antiviral (HBV için) ilacını ve/veya pegileinterferon enjeksiyonlarını aksatmadan devam ettirmelidirler.
 - COVID-19 hastalığı olan kronik viral hepatit hastaları ilaçlarına devam edebilirler.
- **BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİ BASKILAYAN İLAÇ ALAN KARACİĞER HASTALARI;** Karaciğer nakilli hastalar, Otoimmün hepatitler, Örtüşen Sendromlar, İlaça bağlı toksik-kolestatik hepatit.
 - Günlük 10mg ve altında kortikosteroid alanlarda değişiklik gerekmez.
 - Yüksek doz kortikosteroid, AZA ve MMF alan ve özellikle ateş ve lenfopenisi olan COVID-19 saptanmış karaciğer hastalarında mümkün olan doz azaltılması önerilir.
 - Gereksiz yere kortikosteroid ve diğer ilaçların kesilmesi veya aşırı azaltılması nakil hastasında rejeksiyona, otoimmün hastalıkta ise ciddi alevlenmelere sebep olur.
- **DEKOMPANSE SİROZ-İLERİ KARACİĞER YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALAR:** Sebebi ne olursa olsun bu hastalar bağışıklık sistemi baskılanmış ve COVID-19 açısından en riskli grubu teşkil eder. Acil durumlar dışında evde kalma ve korunma önlemlerine riayet şarttır.