

COVID-19 PANDEMİSİ ve KARACİĞER HASTALIKLARI (AASLD Expert Panel Consensus Statement)**“COVID-19 Pandemisi Sürecinde Hepatoloji ve Karaciğer Nakli Hekimleri İçin En Etkili Klinik Pratik Öneriler” AASLD 9 Kasım 2020****Genel Bakış**

COVID-19 (“*Coronavirus Disease-2019*”) SARS-CoV-2 (“*Severe Acute Respiratory Syndrom, Voronavirus-2*”) virüsüne bağlı sağlığımızı ve yaşamın her alanını etkileyen bir pandemi olarak devam ediyor. Kronik karaciğer hastaları, özellikle siroz aşamasına gelmiş olanlarda COVID-19 hastalığına bağlı ölüm oranı artmış olsa da, otoimmün hepatitler, karaciğer kanseri veya karaciğer nakli hastaları gibi özel gruplarda net bir olumsuz etki söz konusu değildir. Bu yazının amacı bilgilerimizin giderek arttığı COVID-19 hastalığı hakkında en son bilinenler ışığında hepatologlar, karaciğer nakli hekimleri ve onların hastalarına en son bilgileri ve deneyimleri ulaştırmaktır.

SARS-CoV-2 virüsünün Karaciğere Etkileri ve COVID-19 Hastalarında Yüksek Karaciğer Biyokimyasal Testlerinin Değerlendirilmesi,

- Virus tarafından kodlanan RdRp (“*RNA dependent RNA polimerase*”) tarafından replikasyonu sağlanan tek, pozitif sarmallı bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 hedef hücreler üzerindeki ACE2 (“*angiotensine converting enzyme 2*”) fonksiyonel reseptörlerine bağlanarak hücreye girer. ACE2 reseptörleri akciğerler, üst solunum yolları ve diğer bazı organlar yanı sıra karaciğer, safra yolları ve barsaklarımızda mevcuttur ve bu yapılar hastalığın olası hedefleridir (1-3).
-*Karaciğer patolojisi incelenen vakaların hepatosit sitoplamlarında viral infeksiyonların tipik histolojik özelliklerine sahip coronavirus partikülleri saptanmıştır (4).*
- Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında karaciğer testleri yüksekliği sıklığı %13-%83 gibi geniş bir aralıktadır (5-14).
-Hafif derecede, normalin 1-2 kat artı artmış ALT, AST düzeyleri ile birlikte sıklıkla normal veya hafif derecede artmış bir total bilirubin düzeyi en sık saptanan laboratuvar bulgulardır (11-13,15). Karaciğer hasarı ciddi seyirli COVID-19 hastalarında daha sık görülür (10,12,16). Nadir olarak akut hepatit vakaları rapor edilmiştir (6,11,12,17). **Önemli derecede karaciğer testleri yüksekliği (ALT, AST >5xNÜS “Normalin Üst Sınırı”); ileri yaş, erkek cinsiyet, artmış vücut kitle indeksi(fazla kilo, obezite), diabetes mellitus, ilaçlar (lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin, remdesivir, tocolizumab vb.) ve inflamatuvar markerlar (artmış IL-6 vb) ile ilişkilidir (12, 14).**

Hafif seyirli COVID-19 hastalarında görülen karaciğer hasarında (sıklıkla ALT ve AST <2xNÜS, bilirubinler normal) genel destekleyici önlemler ve uygulanan COVID-19 tedavisi dışında bir şey gerekmez (10).

- Hastaneye yatışta albümin düzeyi düşüklüğü ciddi/ağır COVID-19 hastalığı belirtisidir (9,12,18-20).
- Ağır seyirli ve yüksek mortalite riski olan hastalarda AST genellikle ALT'den daha yüksektir. Bunun sebep, ciddi karaciğer tutulumu ve/veya karaciğer dışı hasarlardır (8,12,13,16).
- COVID-19 hastası çocuklarda ciddi karaciğer hasarı nadirdir. Hafif hasarlarda ALT ve AST <2xNÜS bulunur (21,22). COVID-19 çocuklarda Kawasaki hastalığına benzer, örtüşen belirti ve bulgularla karakterli multisistemik inflamatuvar sendroma sebep olabilir (MIS-C: “*Multisystemic Inflammatory Syndrome-Children*”)
- Karaciğer histolojisi hakkındaki veriler kısıtlıdır. Bulgular hafif-orta derecede mikrovaziküler steatoz, hafif derecede lobuler iltihap ve fokal nekrozla karakterli akut hepatit ve/veya mikst lobüler ve portal iltihabi aktivite ile karakterlidir (24-26). Bir Amerikan otopsi serisinde yukardaki bulgulara ek olarak, biyopsi örneklerinin %55'inde SARS-CoV-2 viral RNA PCR testi ile pozitif saptanmıştır (26).
- Karaciğer testleri yüksekliği virüs-ilişkili sitopatik hasar ve/veya inflamatuvar yanıt ve sitokin salınması sendromuna bağlı immün aracılı hasar şeklinde gelişebilir (7,27).
- COVID-19 hastalığı tedavisindeki ilaçlar hepatotoksik olabilirler. Ancak nadiren tedavi kesilmesi gereken düzeyde toksisite söz konusudur (10). **Hepatotoksisite açısından Remdesivir ve Tocolizumab ilk akla gelecek ilaçlardır (28-31).**
- Primer Biliyer Kolanjit (PBK) ve Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) gibi kronik kolestatik hastalığı olanlarda COVID-19'un kolestaza ve hastalıkların seyrine etkileri bilinmemektedir (10).
- Alfa-1 Antitripsin eksikliğine bağlı kronik akciğer (ve karaciğer) hastalığı olanlarda COVID-19 hastalığı daha ağır ve ciddi seyirli olabilir.
- COVID-19 hastalarında tromboembolik olaylara eğilimi artmıştır ve hastanede yatanlarda uygulanan antikoagülan tedavi prognozu olumlu etkileyebilir (32,33). Bu tromboembolik komplikasyonlar kronik karaciğer hastalığı olanlarda prognozu

ağırlaştırarak olumsuz bir etmendir, bu konuda dikkatli olunmalıdır.

- NAFLD (“*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*”) ile birlikte olan metabolik risk faktörlerinden (obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon vb) dolayı COVID-19 hastalığı daha ağır seyirli ve yüksek mortalite ile birlikte (34,35).
- Çoğu kez karaciğer testleri yüksekliğinin; bizzat SARS-CoV-2 infeksiyonundan dolayı mı, yoksa COVID 19 hastalığında gelişen miyozit (özellikle AST>ALT ve CK ve LDH yüksek ise), sitokin salınımı sendromu, iskemi/ hipotansiyon veya ilaca bağlı karaciğer hasarından mı olduğunu ayırd etmek zordur (10,24). Algoritmik bir yaklaşım **Şekil-1**’de verilmiştir.

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

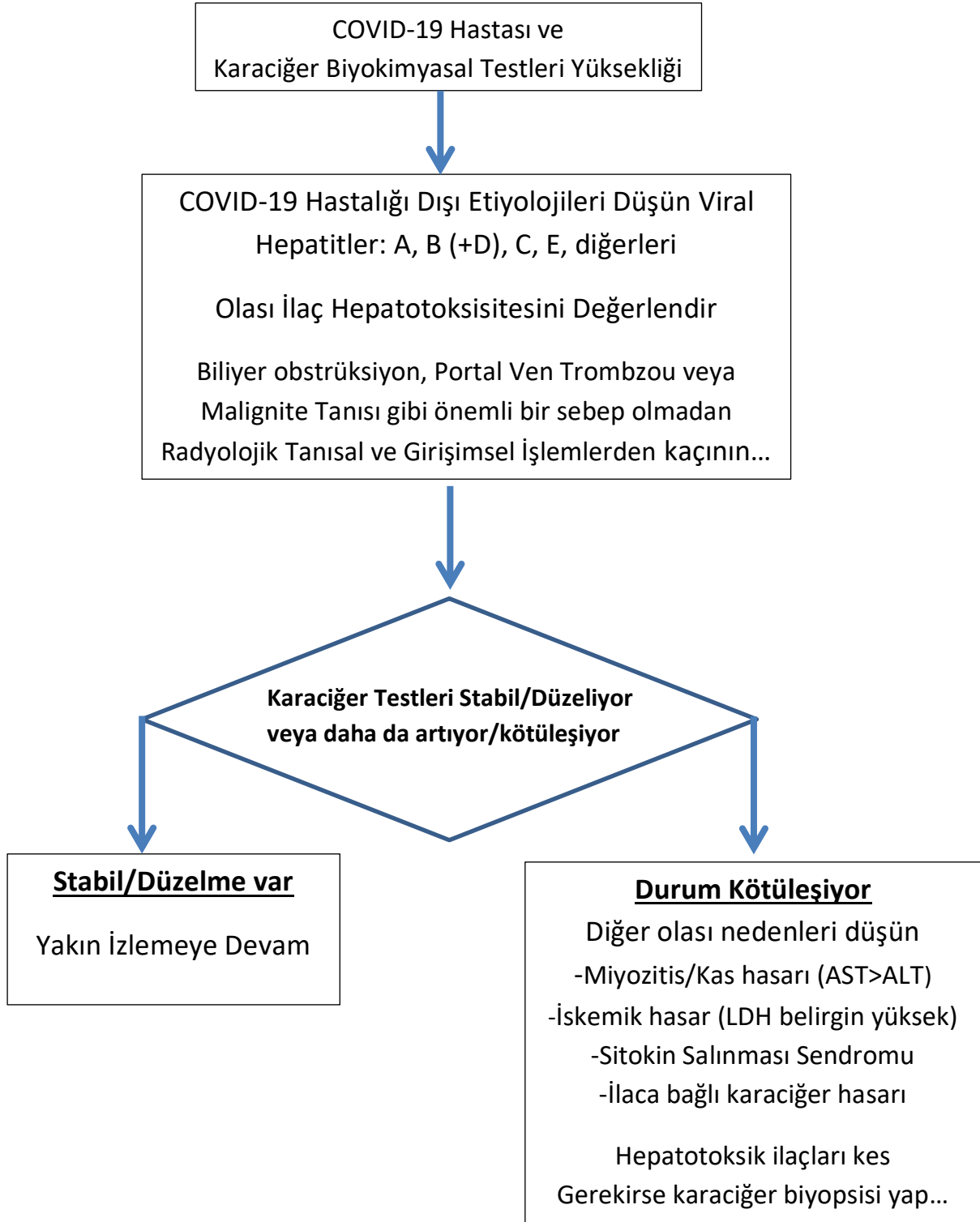
- **COVID-19 hastasında karaciğer testleri yüksek ise başta viral hepatitleri (A, B, C ve diğer), ilaca bağlı karaciğer hasarını ve anamneze göre altta yatan olası diğer sessiz seyirli kronik karaciğer hastalıklarını (kolestatik, metabolik, genetik vb) araştır, ekare et. Saptanan ek patolojileri uygun şekilde izle, tedavi et. Ayırıcı tanıda COVID 19 hastalığı ile ilgili patolojileri düşün ve değerlendir (14).**
- **Tedavi kararını değiştirecek veya çok önemli bir tanı(biliyer obstrüksiyon, akut kolanjit, hepatik/portal ven trombozu, tümör ön tanısı vb) koyacak nitelikte olmayan elektif radyolojik görüntüleme (US, MRI/MRCP, BT) ve girişimlerden kaçınılmalıdır.**
- **Karaciğer testleri yüksekliği hafif ise COVID-19 tedavisinde araştırma aşamasındaki veya indikasyon dışı (“off-label”) ilaçların kullanılmasına engel değildir. ALT ve AST >5xNÜS olduğu zaman bu konuda çok daha dikkatli davranılmalıdır...**
- **Bütün COVID-19 hastalarında, özellikle de Remdesivir ve/veya Tocilizumab kullanılanlarda mutlaka karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.**
- **Otoimmün hepatitli hastalar veya karaciğer nakilli olanlarda aktif COVID-19 varlığında karaciğer testleri yükselmesi halinde; karaciğer biyopsisi ile tanı teyid edilemeden hastalık alevlenmesi veya akut selüler refleksiyon tanısı konulmamalıdır.**
- **Çocuklarda COVID-19 ve karaciğer testleri yüksekliği nadirdir. Olması durumunda mutlaka altta yatan karaciğer hastalığı veya koinfeksiyonlar araştırılmalıdır(21).**
- **Hastaların takip ve tedavisinde klinik çalışma protokolündeki ve/veya FDA tarafından belirlenmiş biyokimyasal izleme ve araştırma ilaçlarının kesilmesi kurallarına uyulmalıdır.**

SARS-CoV-2 İnfeksiyonu Tanısı

- İnflamatuvar belirteçler olarak D-Dimer, CRP (“C-Reactive Protein”), CK (“Creatine Phosphokinase”) ve ferritin sıklıkla ve belirgin şekilde yüksektir. Toraks BT’de COVID-19 pnömonisi için tipik olan buzlu cam (“ground-glass”) görünümlü pnömonik infiltrasyonlar tanı koyurucudur (36). “*American College of Radiology*” toraks BT’yi ilk başvurulacak inceleme değil, pnömoni ön tanısı alan hastalarda konfirmasyon yöntemi olarak kullanmayı önermektedir (37-39).
- RT-PCR (“*Real-Time quantitative Polymerase Chain Reaction*”) testinin verimi için uygun yerden (nazofaringial, orofaringeal sürüntü ve nadiren alt solunum yolları gibi), usulüne göre örnek alınması ve örnekte yeterince virüs olması gerekir (Tablo-1). Nazofaringial örnek (%63), orofaringeale (%32) göre daha duyarlıdır. En yüksek sonuç (%93) bronkoalveoler lavaj ile alınır, ancak virüsün dışarı yayılma riski daha yüksek olduğundan nadiren başvurulur (40-41).
- 15 Ağustos 2020’de FDA “*Rapid Saliva-Based SARS-CoV-2 Test*” için onay verdi. Duyarlılığı %70-80 aralığında olup nazofaringial sürüntü ile yakındır (42). Kalitatif izotermal, non-PCR nükleik asid amplifikasyon testi nazofaringial veya nazal sürüntü ile çok daha hızlı (<15 dakika) sonuç verebilir, ancak yüksek oranda yalancı pozitiflik riski söz konusudur (43).
- Birden fazla yerden alınan örneklerle ve/veya belirli aralıklarla tekrarlanan testlerle duyarlılık artar, yalancı negatiflik oranı azalır (**Tablo-1**) (40).
- Serolojik testler (antikor veya antijen için) SARS-CoV-2 tanısında noninvazif, süratli ve güvenilir sonuçlar sağlayabilir (44-47).

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

- **COVID-19 düşünülen her hastada nasofaringial ve/veya orofaringial sürüntü veya tükürük örneğinde RT-PCR testi (veya varsa PCR dışı yöntemlerle) ile SARS-CoV-2 taraması yapılmalıdır. Gerekirse birden fazla ve tekrar testlerle viral tanı konulmaya çalışılmalıdır. “Point-of-care” orofaringial sürüntü testi tarama için kullanılabilir.**
- **COVID-19 olma ihtimali yüksek, ancak tüm yapılan testlerin negatif olması halinde BAL ile alınan örnekte RT-PCR testi entübe yoğun bakım hastalarında uygulanır.**
- **Toraks BT tarama ve COVID-19 testi olarak kullanılmamalıdır. Virolojik testlerin yerine konamaz. Yeterince spesifik değildir (39, 48).**
- **SARS-CoV-2 antikör testleri COVID-19 hastalığı tanısı için kullanılmamalıdır.**

Şekil-1: Karaciğer Biyokimya Testleri Yüksek COVID-19 Hastasında K Yaklaşım



- **Antikor testleri sağlık personelini görevlendirme kararı ve koruyucu ekipman kullanım kurallarını gevşetmek için kullanılamaz.**

Stabil Kompense Kronik Karaciğer ve/veya Hepatoselüler Karsinoma Hastaları:

- Asemptomatik erişkinler ve çocuklar hasta olmasalar bile SARS-CoV-2 virüsünün yayılmasında önemli rol oynarlar (21,49). CDC'nin erken verilerine göre 122.653 COVID-19 vakasının, 7.162'sinde (%5.8) altta yatan bir hastalık vardır ve bunların 1/3'ünde (%37.6) bu hastalık olumsuz prognoz ve yüksek mortaliteden sorumludur (50). Bu popülasyonda sadece 41 hastada (%0.6) altta yatan kronik karaciğer hastalığı vardır, sadece 7 hasta yoğun bakım ünitesindedir (50). ABD'de en azından NAFLD sıklığı gözönüne alınırsa bu seride verilen rakamların beklenenden az olduğu ("underestimated") kabul edilmelidir.
- İngiltere'de 17 milyon COVID-19 hastası kayıtlarında (>100.000 kronik karaciğer hastalığı vakası içeriyor), kronik karaciğer hastalığı hastanede olan ölümlerde anlamlı bir risk faktörü (HR: "Hazard Ratio" 1.61, 95%CI 1.33-1.95) olarak belirlenmiştir (51).
- Amerika Birleşik Devletlerinden (ABD) 2780 COVID-19 hastası içeren bir çalışmada kronik karaciğer hastalığı varlığı anlamlı derecede yüksek bir mortalite (RR: "Relative Risk" 2.2, 95%CI 1.9-4.0) ile birlikte (52). Sirozlu hastalarda bu risk 2 katı daha yüksektir (RR 4.6, 95% CI 2.6-8.3). Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda en sık rastlanan patoloji karaciğer yağlanması ve NASH ("NonAlcoholic SteatoHepatitis") olup, fazla kilo-obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi metabolik faktörlerden bağımsız bir risk faktörüdür (52).
- Bazı çalışmalara göre COVID-19 hastalarında saptanan NAFLD ve olumsuz prognoz arasındaki ilişki diğer komorbiditelere (metabolik sendrom, kronik inflamasyon, fibrozis ve bunların kombinasyonu gibi) bağlıdır (53).
- Diğer taraftan teorik olarak hepatit C ve hepatit B tedavisinde kullanılan oral antiviral (OAV) ilaçların (velpatasvir, ledipasvir, tenofovir vb.) SARS-CoV-2 virusuna etkili olabileceği düşünülse de, bu konuda yorum yapacak kadar yeterince veri yoktur (54).
- İleri fibrozis ve siroz aşamasında olmayan stabil kronik viral hepatit (HBV, HCV) ve kronik kolestatik karaciğer hastalarında (PBK ve PSK) SARS-CoV-2 viral enfeksiyonu açısından artmış bir duyarlılık, risk söz konusu değildir (10).
- Hepatoselüler karsinoma (HSK) hastalarında maligniteden veya uygulanan tedavilerden dolayı ciddi COVID-19 hastalığı riskinin artıp artmadığı bilinmemektedir. Karaciğer dışı kanserli hastalarda COVID-19 hastalığı seyrinin kötüleştiği bildirilmiştir (55). Üstelik

kemoterapinin bu durumu daha da olumsuz etkilemesi söz konusudur.

- HSK için görece yavaş ve uzun "doubling time" (tümör çapının 2 katına çıkması için geçen zaman-ortalama 6 ay) bu hastalarda radyolojik takibin bir süre geciktirilmesini olanaklı kılabilir (56).

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

- **Toplumda COVID-19'un yaygın olduğu dönemlerde poliklinik ziyaretleri kısıtlanabilir. Sadece mutlaka görülmesi gereken hastalar ve COVID-19 vakaları kabul edilir. Gerekli hallerde lokal kılavuzlara göre hareket edilmelidir.**
- **Hepatoloji polikliniklerinde klinik olarak önemli sorunu olan, ciddi ve görece acil hastalara (sarılığı olan veya belirgin artış gözlenenler, kolanjit atağı olanlar, ALT ve/veya AST >500 U/L olanlar, yeni hepatik dekompanseasyon, seçilmiş kanser hastaları ve karaciğer nakli aday ve hastalarını sorunları gibi) öncelik sağlanmalıdır. Koruyucu önlemler ve kıyafetler eksiksiz uygulanmalıdır.**
- **Polikliniklerde randevular hastalar birikmeyecek şekilde uzun aralarla verilmeli, refakatçi zorunlu ise bir kişi olmalı, hastalara zamanından bakılmalıdır. Hastalar, refakatçi, doktor ve diğer sağlık personeli maske, mesafe ve diğer kurallara uymalıdır.**
- **Mümkün olduğu kadar durumu stabil hastalarla elektronik ortamda (teletıp) veya telefonla görüşülmelidir.**
- **Hastalarla bir gün önceden televizit yapılmalı, hastaneye geldiklerinde ateşi ölçülmeli, son 2 haftaya ait anamnez alınarak hastada veya çevresinde COVID-19 hastalığı sorgulanmalı (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, nefes darlığı, ishal, miyaljiler, tat ve/veya koku alma duyusu kaybı, COVID-19 hastası ile temas, yurtiçi veya yurtdışı seyahat hikayesi vb) ve kuşku anamnezi veya ateşi olanlar ilgili bölüme COVID-19 araştırması için gönderilmelidir (15,57). Kuşku kontaminasyon hallerinde poliklinikler ve endoskopi ünitelerinde dezenfeksiyon uygulanmalıdır.**
- **Kronik B hepatiti ve C hepatiti için OAV ilaç alanların tedavisine devam edilir, COVID-19 olmayan yeni tedavi başlanacak kronik viral hepatit hastalarına OAV ilaçlar başlanabilir.**
- **COVID-19 hastasında gerekli görülürse OAV ilaç ile hepatit B tedavisi başlanabilir (kontraindike değildir), eğer klinik olarak hepatit B akut alevlenmesi varsa veya immunosüpresif tedavi başlanacaksa OAV ilaç başlanma gereği daha kuvvetlidir.**
- **Kompense kronik C hepatitli COVID-19 hastasında hepatit C tedavisi hemen başlanmamalı, tercihan COVID-19'dan iyileşme olana kadar beklenmelidir.**

Tablo-1 COVID-19 Hastalığında SARS-CoV-2 Virüsü Tanı Metodları

	Test (Yöntem)	Duyarlılık	Sonuç Alma Süresi (saat)	Yorumlar
Rutin Kan Testleri ve örüntülemeler	Tam kan sayımı v Lökosit formülü ve Trombositler	NA	<1	Başlangıçta lenfopeni siktir. Lenfopeni, artmış lökosit ve trombosit sayıları kötü prognozu gösterir.
	Rutin metabolik, biyokimyasal testler	NA	<1-2	ALT ve AST >1-2XNÜS siktir. ALP sıklıkla normaldir. Akut Renal Hasar kötü prognoz işaretidir.
	LDH, D-dimer, CRP INR, CPK, ferritin	NA	<1-2	Bu inflamatuvar belirteçlerde aşikar yükseklik olumsuz prognoza delalet eder.
	Toraks BT	%80-%90	<1	Bilateral (alt loblar ve periferde daha çok) buzlu cam görünümlü opasiteler; RT-PCR ile konfirme ve hospitalize hastaların >%90'ında görülür.
Ticari Olarak Mevcut Tanı Testleri	Nazofaringeal Sürüntü (RT-PCR)	%40-%80	2-48	Pik yayılma infeksiyonun 12-14. günlerinde olur. Orofarineial testten daha duyarlıdır. 24 saatten uzun bekletilen örnekler için buzlu taşıma gerekir. Erken hastalıkta yalancı negatif sonuç siktir.
	Kalitatif nazofaringeal sürüntü testi (non-PCR)	%80-%90	<1	"Point of Care" kalitatif test-izotermal saptama metodu kullanılır. Sadece 15 dakikada erken sonuç alınabilir.
	Tükrük (RT-PCR)	%80	2-48	FDA, hastanın kendisinin yapabileceği bu mobil test için EUA izni vermiştir.
	Balgam (RT-PCR)	%60-%80	2-48	Spontan çıkarılan balgam örneği istenir.
	BAL (Bronkoalveolar lavaj; RT-PCR)	%95	2-48	Nazofaringeal sürüntü negatif kalan, entübe hastalarda yapılması önerilir.
	Plazma Seroloji (IgM, IgG ve IgA)	%70-%90	2	Geçirilmiş infeksiyonu gösterir. Erken hastalıkta yalancı negatif olabilir.
Araştırma Amaçlı Test ve Tanı Yöntemleri	Nazofaringeal sürüntü (CRISPR)	NA	2	Kalorimetrik "dipstick" geliştirilmektedir. Yeni bir testtir. IgA/IgM yalancı pozitif olabilir. Sağlık çalışanları, yakın temaslılar ve epidemiyolojik veriler için yararlıdır.
	Kan (RT-PCR)	%15	24	Çok daha ciddi seyirli vakalarda pozitifdir.
	Dışkı (RT-PCR)	%30	24	Daha uzun süreli pozitif sonuç verebilir.
	Hücre Kültürü	NA	>24 (days)	Yüksek düzey güvenli laboratuvarlarda sadece araştırma (antiviral ilaç ve aşı geliştirme) amacı ile kullanılır.

RT-PCR: Real-Time Polymerized Chain Reaction. CRP: C-Reaktif Protein, CPK: Creatinine phosphokinase, CRISPR: Clusters of Regularly Interspacedshort palindromic repeats.



- **Tedavi altında olan veya olmayan HSK hastalarında, HSK riski için izlenen siroz veya kronik hepatitlilerin izleme protokolüne göre radyolojik tetkikler 2 ay ötelenbilir. COVID-19 olan hastalarda infeksiyon yok olana kadar HSK tarama tetkikleri yapılmaz. HSK veya diğer karaciğer tümörleri olan hastalarla sanal vizitler yapılarak bilgi verilmelidir.**
- **Karaciğer kanseri tedavisi veya cerrahi rezeksiyon mümkünse ertelenmemeli, zorunlu haller dışında gecikme olmamalıdır.**

Dekompanse Sirozlu Hastalar, Karaciğer Transplantasyonu Değerlendirmeleri ve Karaciğer Nakli Bekleme Listesindeki Hastalar

- Karaciğer hastalığı ilerledikçe COVID-19 hastalığına bağlı ölüm riski artar (20,51). İki uluslararası ortak çalışmada ("COVID-Hep" ve "Secure-Cirrhosis") yer alan kronik karaciğer hastalığı ve COVID 19 hastası olan ardışık 152 hastanın analizinde oldukça yüksek bir mortalite (%39.8) rapor edilmiştir (58).
-Bu sirozlu ve COVID 19 olan hastalardaki ölümlerin sebebi; %12.2'sinde karaciğer hastalığı, %78.7'sinde akciğer ve %4.3'ünde kardiyak nedenlerdir.
- Karaciğere bağlı ölümlerde mortalite ile karaciğer hastalığının ağırlığı (Child-Turcotte-Pugh skoru: CTP) arasında çok belirgin bir ilişki vardır. Bun göre ölüm oranları; sirotik olmayanlarda %12.2, CTP A'da %23.9, CTP B'de %43.4 ve CTP C hastalarda %63'tür.
-COVID-19 hastalığı sonrası hepatik dekompanse (Kronikte Akut Karaciğer Yetersizliği gibi değerlendirilebilir, YÇ) gelişen grup %63.2 ile (dekompanse olmayanlarda %26.2) en yüksek mortalite oranına sahiptir. Üstelik yeni hepatik dekompanse gelişenlerin %23.4'ünde herhangi bir solunum sistemi semptomu saptanmamıştır.
- Sirozlu ve COVID-19 hastası olan 50 kişilik İtalyan çalışmasında hastaların %96'sı hastaneye yatırılmış ve bunların %35'i ölmüştür (20).
-Bu seride en yüksek ölüm sebebi %71 ile solunum yetersizliği iken, kalan %29'da hipoksemik solunum yetersizliği ile beraber son dönem karaciğer hastalığı tanısı konulmuştur.
-COVID-19 seyrinde hastaların yarıya yakınında (%46) karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme-dekompanse tesbit edilmiştir. Başlangıçta hastaların %12'si asemptomatik olup taramada COVID-19 testi pozitif bulunarak tanı konulmuştur.
-Sirozlu ve siroz olmayan COVID-19 hastalarının mukayesesinde; sırasıyla sirozlu hastalarda 30 günlük mortalite daha yüksek

((%34 vs %18) ve ortalama ölüm yaşı daha düşük (70 vs 80 yıl) bulunmuştur.

-Sirozlu ve bakteriyel infeksiyona bağlı akut dekompanse eskiye hasta grubu ile COVID-19'lu sirozlu ve dekompanse grup karşılaştırıldığı zaman; COVID-19'lu grupta yaş daha ileri, MELD ve CTP skorları daha düşük ve mortalite oranı ise belirgin şekilde (%34 vs %17) yüksektir (20).

- Çok merkezli ve 37 siroz+COVID-19, 108 sadece COVID-19 ve 127 sadece sirozlu hastanın değerlendirildiği çalışmaya göre; Siroz+COVID-19'lu grupta ölüm oranı sadece COVID-19 olan gruptan anlamlı derecede yüksek (%30 vs %13, p=0.03), sadece sirozlu olan grupta ise daha yakın oranlarda (%30 vs %20, p=0.16) bulunmuştur (59).
-Siroz+COVID-19 grubu ile COVID-19 grubu arasında solunum semptomları, toraks BT bulguları, yoğun bakıma alınma ve ventilatöre bağlanma oranları açısından anlamlı bir fark yoktur.
-Sadece sirozlu hastalarda ön planda siroz bağlı komplikasyonlar yaşanırken, siroz+COVID-19'lularda daha az oranda hepatik/gastrointestinal semptomlar gözlenmiştir.
-"Charlson Comorbidity Index" mortalitenin tek anlamlı ve önemli prediktörüdür.
- COVID-19 pandemisi sırasında hastaların karaciğer nakli için değerlendirilmesi, karaciğer nakline hazırlama, bekleme listesindeki hastaların durumu gibi çok önemli problemler yaşanmaktadır. Transplantasyon merkezleri COVID-19 pandemisinden çok etkilenmiş olup dinamik bir şekilde durum değerlendirmesi yapma ve gerekli kararları almak durumundadır (60). Karaciğer nakli adayları ve COVID-19 hastası olup virüs negatif hale gelen MELD skoru yüksek, dekompanse olmuş ve tümör progresyonu görülen hastalarda nakil için gerekli öncelik ve risk belirlemesi yapılmalıdır.

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

- **Bir an önce karaciğer transplantasyonu listesine alınması gerekli olan HSK tanısı almış hastalar ve/veya MELD skoru yüksek-ileriye karaciğer hastalığı olanlara öncelik tanınmalıdır. Durumu stabil hastalarla teletıp ile sanal vizit yapılabilir.**
- **Bekleme listesindeki hastaların MELD skoru ve COVID-19 hastalığı riski göz önüne alınarak izlenmesi ve değerlendirilmesi önerilir.**
- **Transplant listesindeki adaylarla telefon ve diğer elektronik araçlarla görüşülmesi, bilgilendirilmesi, sorularına cevap verilmesi... İnternet temelli eğitim programları yararlı olacaktır.**

- **Laboratuvar testler ve görüntüleme talepleri rutin değil, klinik olarak gerekli ise yapılmalıdır.**
- **Klinik vizitleri arası uzatıldı ise ilaç reçeteleri ona göre yazılmalıdır.**
- **Hastaların COVID-19 pandemisi süresince mümkünse seyahat etmemeleri, en azından kısıtlamaları gerekir. Seyahat kısıtlamaları riskli bölgeler ile ilgili bilgi ve tavsiyeleri kullanarak bilinçli olarak uygulanmalıdır.**
- **COVID-19 hastalığı olanlar transplant bekleme listesine alınırken acele edilmemeli, dikkatli davranılmalıdır.**
- **Yeni ortaya çıkan hepatik dekompan-sasyonlu hastalarda SARS-CoV-2 RTPCR testi yapılmalıdır.**

Karaciğer Transplantasyonu, Kaynakların Kullanımı ve Etik Endişeler

- Kaynakların kullanımı ve etik kuralların uygulanması konusunda merkezler kendi imkanları ve uymaları gereken ilkeler temelinde lokal politikalar geliştirebilir ve tatbik eder.
- COVID-19 pandemisinin başlangıcında karaciğer transplantasyonlarında, özellikle canlı vericili nakil sayısında belirgin bir azalma olmasına rağmen, son veriler tekrar 2019 yılı seviyelerine çıkacak derecede arttığını göstermektedir...
- Kadaverik karaciğer nakli programlarında bütün potansiyel donörlerde SARS-CoV-2 PCR testi (nasofaringial sürüntü veya BAL örneklerinde veya her ikisinde birden) yapılmalıdır. Pozitif testi olanlar donör olarak kullanılamazlar.
- Söz konusu testlerle yalancı negatiflik sıktır. Bu sebeple alıcı ve olası vericinin klinik, laboratuvar (CRP, D-dimer, Ferritin, IL-6 düzeyleri dahil) ve görüntüleme (Toraks BT ile akciğerlerin incelenmesi) ek bilgiler sağlar.
- SARS-CoV-2 pozitif alıcılarda karaciğer nakli için PCR test sonucu negatif olduktan sonra 14 gün daha geçene kadar beklenmelidir. Acil olarak karaciğer nakli yapılan SARS-CoV-2 pozitif alıcılarda postoperatif morbidite ve mortalite oranları önemli derecede yüksektir.

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

- **Her kurum genel ilkeler ve ağılık otoritelerinin koyduğu kurullarla çelişmeyecek şekilde kendi politikasını belirlemelidir. ABD için "CMS Tier 3b" ile ("Centers for Medicare and Medicaid Services Released Guidance") sağlık hizmeti sunan kurumlar ve kişilerden elektif ameliyatların ve dış hekimliği uygulamalarının ertelenmesi talep edilmiştir (Türkiye'de de benzer uygulamalar söz konusudur. YÇ). Ayrıca sahip olunan olanaklar ve gerekli ekipmanların sağlanması gibi konular**

uygulamada esneklik ya da daha fazla kısıtlama sebebi olabilir.

- **Transplant merkezleri söz konusu kurallar ve kısıtlamalar çerçevesinde sınırlı bir hareket alanına sahip olsalar da karaciğer nakli için "Do not postpone" ilkesini gözönünde bulundurmalıdır.**
- **Yoğun bakım doluluğu, aemliyathane durumu, ventilatörler, hemodiyaliz ekipmanı, koruyucu ekipmanın eksiksiz olması, yeterli kan ürünlerinin bulunması (eritrosit süspansiyonu, plazma ve trombosit solüsyonu gibi) nakil ameliyatlarına devam etme kararında etkilidir.**
- **Lokal COVID-19 prevalasındaki değişiklikler söz konusu kararlarda etkili olmalıdır.**
- **Transplant bekleme listesindeki hastaların durumu COVID-19 pandemisinden dolayı oluşacak gecikmeler açısından kontrol edilmelidir.**
- **Potansiyel donörler COVID-19 açısından temas anamnezi, belirtiler, klinik ve laboratuvar bulgular ve SARS-CoV-2 PCR testi ve gerekirse toraks BT ile (daha önceki testleri kaale almayarak) değerlendirilmelidir (61). Aynı şekilde potansiyel alıcı da benzer işlemlerle COVID-19 taramasından gemelidir. Bu değerlendirmeler SARS-CoV-2 PCR testinin duyarlılığının görece düşük (%60) olduğu bilinerek yapılmalıdır**
- **Her zaman olduğu gibi ikinci bir ("backup")transplant alıcısı ilgili merkezde veya yakın bir konumda hazır bekliyor olmalıdır.**
- **İdeal olarak, ya da tercihan SARS-CoV-2 pozitif alıcılarda transplantasyon ameliyatı COVID-19 semptomlarının kaybolması ve bir veya iki PCR testinin negatif olmasından sonra 14-21 gün gecikmeli olarak yapılmalıdır.**
- **SARS-CoV-2 pozitif bir alıcıda transplantasyon için genel öneriler dışında acil nakil indikasyonu, respiratuvar fonksiyonların durumu, personelin corona virusla temas riski gibi hususlar değerlendirilmelidir.**
- **Bu konularda yönlendirici bir algoritma Şekil-2'de verilmiştir.**

Karaciğer Transplantasyonu Olanlar ve İmmünoşüpresif Tedavi Alan Diğer Hastalar

- Bugüne kadarki bilgilerimize göre akciğerlerde ve diğer organlardaki hasarın ve yetersizliği ana mekanizma konağın virus karşı immün yanıtıdır. İmmünoşüpresyon bu konuda inflamatuvar yanıtı baskılayarak yardımcı olabilir (8,22,64).
- Kritik hasa konumundaki birçok COVID-19 hastasında kortikosteroid tedavi ile mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (65,66).

- Diğer taraftan COVID19 pozitif transplant alıcılarında immunosüpresyon virüsün daha uzun süre çevreye yayılmasına sebeop olabilir (61).
- İtalya'dan 10 vakalık bir otoimmün hepatitli (OH) COVID-19 vaka serisinin sonuçları; COVID-19 hastalığının seyrinin değişmediğini, immunosüpresyon söz konusu olmayanlarla benzer olduğunu göstermiştir (62).
 - Sirozlu 4 hastadan sadece biri dekompanse olmuş ve kaybedilmiştir.
 - Akut başlangıçlı OH olan 2 hastada görece yüksek doz kortikosteroid kullanılmıştır. - Genel olarak hastaların durumuna göre steroid dozu 2 hastada artırılmış, 3 hastada azaltılmış ve bir hastada kesilmiştir.
 - Akut vakalar hariç biyokimyasal testler genellikle normal sınırlarda seyretmiştir. - Böyle durumlarda immunosüpresif tedavide erken (pre-emptive) azaltmalar faydadan çok zarar sağlar.
- İtalya'da COVID-19 hastası olan 6 uzun süreli karaciğer transplant alıcısının 3 pnömoni ve ARDS sonucu ölmüştür. Her 3 hasta da >65 yaş olup obezite, diyabet ve hipertansiyonlu idi.
- Diğer 3 daha yeni(<2 yıl) transplant alıcısı ise hafif COVID-19 hastası olup hastaneye yatmadan iyileşmişler.
- İspanya'da prospektif izlenen COVID-19 hastası 111 karaciğer nakli alıcısının verilerine göre; karaciğer alıcılarından benzer popülasyona göre 2 kat daha fazla Covid-19 hastalığı görülmüş, ancak daha düşük mortalite oranları saptanmıştır (67).
 - Özellikle >1000mg/gün Mycophenolate içeriği immunosüpresyon rejimleri ciddi seyirli COVID-19 hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (RR 3.94, 95%CI 1.59-9.74, p=0.03).
- İki uluslararası çalışmada ("COVID-Hep and Secure-Cirrhosis") COVID-19 olan 151 karaciğer nakli alıcısının 124'ü(%82) hastaneye yatırılmış, 47'si (%31) yoğun bakıma alınmış ve 282i (%19) vefat etmiştir (68). "Propensity score-matched" popülasyon ile karşılaştırıldığında tek başına SARS-CoV-2 ineksiyonu en önemli mortalite nedenidir. Çok değişkenli analizde ise yaş, kreatinin, karaciğer dışı kanserler ölüm riski açısından önemli etmenlerdir.

Avrupa Karaciğer Nakli Kayıtlarında saptanan COVID-19 hastası 103 karaciğer transplant alıcısından 68'i(%66) hastaneye, 15'i (%15) yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve 20'si (%19) evde izlenmiştir (69). Mekanik ventilasyonda olan 9'hastanın 4'ü dahil hepsi 60 yaşın üzerinde toplam 16 hasta (%16) ölmüştür. 2 yıldan daha önce nakil olanlarda ölüm daha yüksek orandadır.

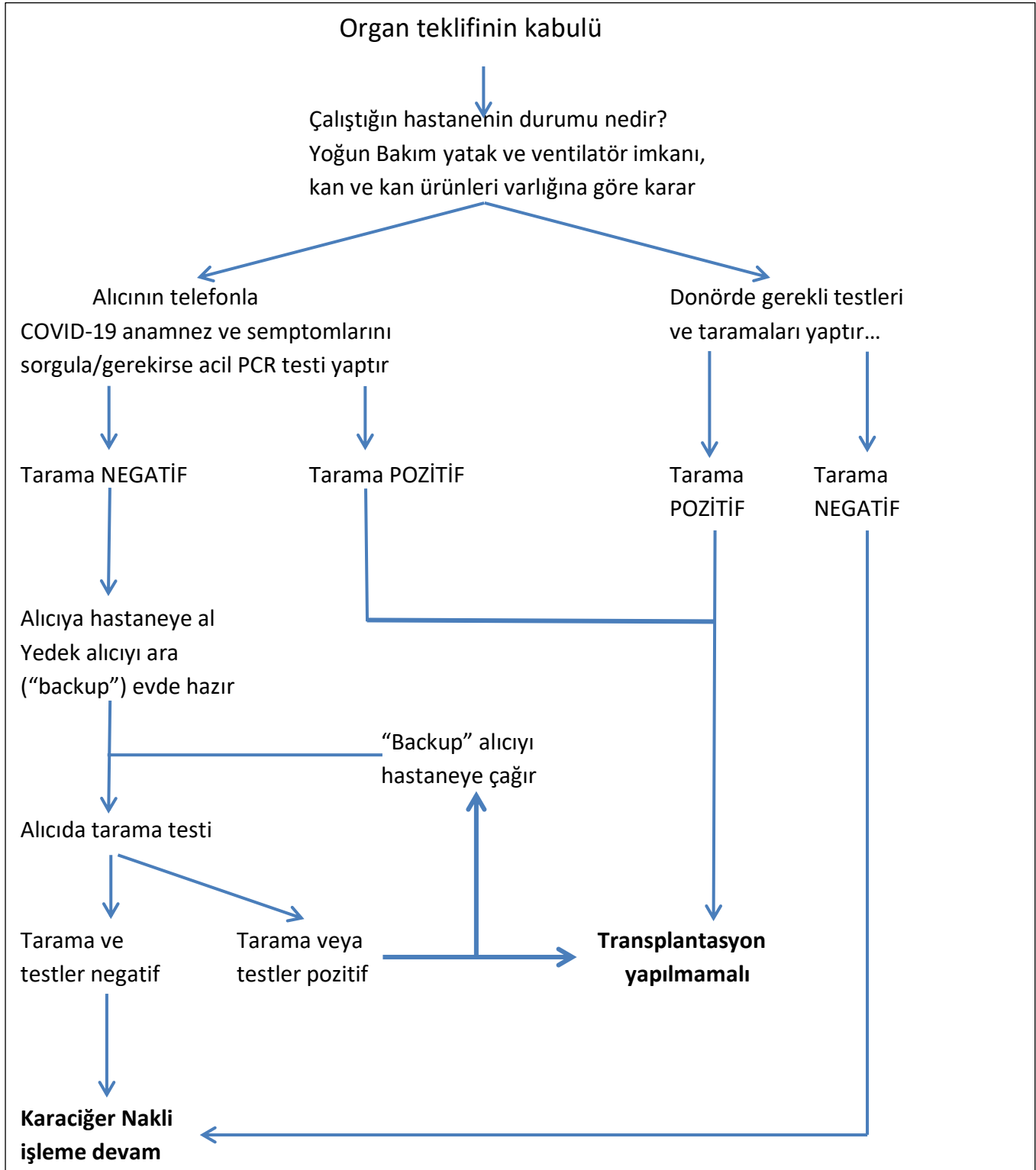
- ABD'de çok merkezli COLD çalışmasında 112 karaciğer nakli alıcısı değerlendirilmiş; hastaların 81'i(%72.3) hastaneye yatmış, 30'u (%26.8) yoğun bakıma alınmış ve toplam 25

hasta (%22.3) kaybedilmiştir (70) . Çok değişkenli analizde diyabet ve akut karaciğer hasarı (ALT>5xNÜS) en anlamlı mortalite prediktörleridir. Kontrol grubu olarak nakil olmamış COVID-19 ve kronik karaciğer hastası olanlarla (375 hasta) ile karşılaştırıldığında karaciğer nakli alıcılarında risk daha fazla değildir.

- NewYork şehrinde izlenen (hastanede yatan veya ayaktan) toplam 90 solid organ transplant alıcısının retrospektif analizi (19); 13 karaciğer transplant alıcısının 9'unda hafif7orta derecede, 4'ünde ağır COVID-19 hastalığı saptanmış, 1'i karaciğer rejeksiyonu tedavisi gören toplam 3 hastada nozkomial infeksiyon tanısı konmuştur. Hastaların çoğunda (%88'inde antimetabolitler, %18'inde calcineurin inhibitörleri ve %7'sinde steroidlerde doz azaltma veya kesme) immunosüpresif tedavi azaltılmıştır. Yoğun bakıma alınan %34 hastanın, %35'inde mekanik ventilasyon gerekmiş ve %24'ü ölmüştür. Rapor edilmiş akut selüler rejeksiyon vakası yoktur.
- Anti Il-6 tedavisinin akut selüler rejeksiyon riskini artırdığı gösterilememiştir.
- İmmunosüpresiflerin dozunun azaltılması ve kesilmesi OH hastalarında akut alevlenmeye, transplant alıcılarında ise akut rejeksiyona sebep olabilir (62).
- "NIH COVID-19 Treatment Guidelines" COVID-19 hastası olmadan önce diğer indikasyonlarla immunosüpresif tedavi başlanmış hastalarda (karaciğer hastaları dahil) bu tedavinin kesilmemesini (devam edilmesini) önermektedir (71).

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

- **COVID-19 olmayan karaciğer nakilli kişiler; Almakta oldukları immunosüpresyon tedavisinde değişiklik yapmamalı, aynen devam etmelidirler.**
SARS-CoV-2 virüs infeksiyonundan korunmak için herkes için geçerli olan önlemleri almalı, pandemi süresince seyahat etmekten kaçınmalı, mümkünse hastaneye gitmeyip teletıp veya diğer yollarla sorunlarını halletmelidirler (61) .
- **COVID-19 olan karaciğer nakilli hastalar; Transplant alıcılarında infeksiyonların tedavisi ve süperinfeksiyonların önlenmesi genel prensiplerine göre immunosüpresyonun düzeyi aşağı çekilmeli, öncelikle antimetabolitlerin (azathioprine ve mycophenolate) dozları azaltılmalı, lökopeni/lenfopeni gelişenlerde kesilmeleri düşünülmelidir.**
- **Renal fonksiyonlar yakından izlenerek calcineurin inhibitörleri dozu ayarlanmalıdır. İmmunosüpresif tedavi COVID-19 hastalığının şiddeti ve graft rejeksiyonu riski gözönüne alınarak düzenlenmelidir. COVID-19 hastası olan karaciğer transplant alıcılarında nasıl davranılacağı Şekil-3'te verilmiştir.**

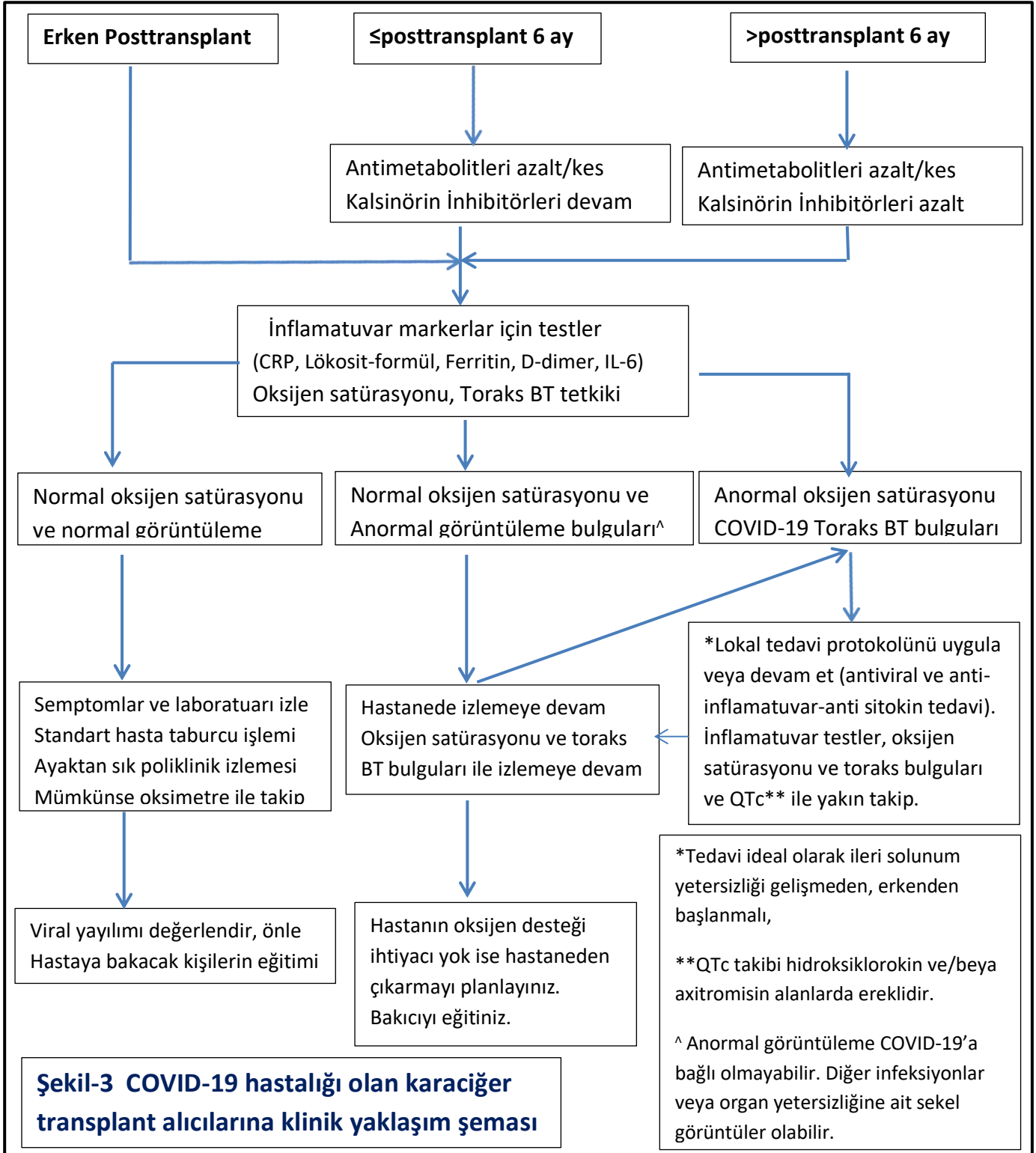


Şekil-2: Karaciiğier Transplantasyonu İçin Değerlendirme ve COVID-19 Taraması Algoritması

Gerek alıcı, gerekse donör her zamanki tarama testleri yanısıra COVID-19 hastalığı için sorgulanmalı (hikayesi ve mevcut semptomlar araştırılmalı), ayrıca SARS-CoV2 PCR testi ve mümkünse COVID-19 antikor testleri (IgM, IgG) ve gerekirse görüntüleme yapılmalıdır.

- *İmmünoşüpresif tedavi alan ve COVID-19 olmayan otoimmün hepatitli hastalarda herhangi bir değişiklik gerekmez. Gelişmelere göre dinamik kararlar alınır.*
- *COVID-19 hastası olan otoimmün hepatitli hastalarda; İmmünoşüpresyonlu hastalarda İnfeksiyonların tedavisi ve süperenfeksiyonların önlenmesi genel prensiplerine göre immünoşüpresyonun düzeyi aşağı çekilmeli, öncelikle antimetabolitlerin (azathioprine ve mycophenolate) dozları azaltılmalı, lökopeni/lenfopeni gelişenlerde kesilmeleri düşünülmelidir.*

- *İmmünoşüpresif tedavi COVID-19 hastalığının şiddeti ve hastanın durumuna göre düzenlenmelidir.*
- *Gerçekten immünoşüpresif tedavi ihtiyacı olan hastalarda (otoimmün hepatit ve graft rejeksiyonu gibi) COVID-19 hastalığı olup olmamasına bakılmaksızın tedaviye başlanmalıdır.*
- *COVID-19 hastalığı olan karaciğer hastalarında (alkolik hepatit, toksik hepatit vb) kortikosteroidler ve diğer immünoşüpresifler olası yarar-zarar analizi yapılarak dikkatle başlanmalıdır.*



Hastanede Yatan Hastalar

TAVSİYELER (RECOMMENDATIONS)

- **Sağlık çalışanları yüksek risk altındadır. Hastalara ve diğer sağlık çalışanlarına SARS-CoV-2 virüsü bulaş kaynağı olabilirler. Enfekte olanlar ilgili sağlık otoritesinin işe dönüş kararı ve izni olmadan çalışamazlar.**
- **Sağlık çalışanları arasında, sağlık çalışanları ile hasta ve hasta yakınları arasında temas minimum düzeyde olmalıdır. Klinikler arası hasta transportu minimal düzeyde olmalıdır.**
- **COVID-19 hasta odaları hastaneden ayrılmış, izole birbloкта olmalıdır. Odalarda online ve telefonla görüşme imkanları bulunmalıdır.**
- **Az sayıda sağlık çalışanı hasta odalarına gir-meli ve ziyaretçiler azami derecede kısıtlan-malıdır.**
- **Hasta bakımından sorumlu esas timin elemanları dışındaki kişiler(öğrenci, gözlemci, araştırmacı, ilaç sanayii elemanları vb) ortamda bulunmamalıdır.**
- **İlgili birimler, kişiler, sağlık çalışanları, tıbbi departmanlar, hastalar ve yakınarı arasındaki iletişim "online" olarak sağlanır.**
- **Yoğun bakım ünitesi kapasitesi dinamik bir şekilde izlenmeli, gerekirse hasta nakli ("triage") için çevredeki hastanelerle iletişim halinde olunmalıdır.**
- **Karaciğer nakli merkezleri akut karaciğer yetersizliği ve acil karaciğer nakli hastasını kabul edecek şekilde hazır bulunmalıdır.**
- **Hastaneye gelen veya başka hastaneye gönderilen hastalara SARS-CoV-2 virüs PCR testi yapılmış olmalıdır. Rehabilitasyon programına alınacak veya eve gönderilecek hastalarda 14 gün karantina süresi uygulanmalıdır.**
- **Daha önceden bilinen solunum yolları hasta-lığı olanlarda oksijen ve solunum desteği kararı daha düşük eşik değerlerde alınır. Stabil/kompanse veya hafif dekompanse kronik karaciğer hastalarında meydana gelen ve başka sebeple izah edilemeyen dekom-pansasyon veya genel durum bozukluğu halinde akla mutlaka COVID-19 gelmelidir.**

COVID-19 Hastalarında Medikal Tedavi ve Potansiyel İlaç Toksisitesi ve Etkileşimi

Remdesivir

- COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanmış tek ilaçtır. Remdesivir, in vitro ortamda SARS-CoV2 ile enfekte insan hücre kümelerinde antiviral etkisi gösterilmiş bir nükleotid analogudur (73).

- FDA 22 Ekim 2020'de remdesivirin hastaneye yatılması gereken erişkin hastalarda ve 12 yaşından büyük ve >40kg olan pediatrik hastalarda kullanılmasına onay vermiştir. EUA ("Emergency Use Authorization") olarak alınan bu karar dikkatlice seçilmiş <12 yaş ve <40kg olan hastaneye yatırılmış pediatrik hasta grubunu da kapsamaktadır.
- Remdesivir Hastalara ilg gün 200mg, ardından 5 gün 100mg/gün damar yolu ile (İV) verilir. Ventilatore bağlı veya ECMO uygulanan hastalarda tedavi 10 güne karda uaztılabılır.
- Tedaviye başlarken ve tedavi boyunca karaciğer testleri izlenmelidir. ALT>10XNÜS olursa remdesivir kesilmelidir. Daha düşük ALT düzeyi yükselmesi ile birlikte karaciğer inflamasyonu ve/veya toksisiteye ait diğer belirtiler (hiperbilirubinemi, INR uzaması vb) varsa remdesivir tedavisi kesilmelidir. Karaciğer hastalığı ve sirozu olan hastalarda remdesivir farmakokinetiği ile ilgili bilgiler yetersizdir.
- NIH ("National Institute of Health") sponsorluğunda yapılan adaptif COVID-19 tedavisi çalışmasının (ACTT: "Adaptive C19 Treatment Trial") ara sonuçları remdesivirin plaseboya göre iyileşmeyi ve hastaneden çıkışı anlamlı derecede hızlandırdığı (11 gün – 15 gün, p<0.001) şeklindedir (74). Remdesivir sağkalım açısından da plaseboya üstünlük sağlamış (14 günlük mortalite %7.1 – %11.9, HR 0.70,95% CI 0.47-1.04).
- Remdesivirin faz 3 çalışmasında başlangıçta mekanik ventilasyon gerekmeyen ciddi COVID-19 hastalarında 5gün ve 10 günlük tedavilerin benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır (28). Aslında hastaneden çıkış ve mortalite oranları açısından 5 günlük tedavi daha etkin bulunmuştur. Bunun sebebi olarak 10 gün tedavi alan grubun daha sık invazif mekanik ventilasyon, yüksek voümlü oksijen tedavisi alması ve daha sık olarak erkek hastaları kapsamaması ileri sürülebilir.
- 5 günlük tedavide %2,5, 10 günlük tedavide ise 3.6 hastada tedavi kesilmesini gerektirecek aminotransferaz >5-10XNÜS) yükseklikleri olmuştur.
- Remdesivir klinik geliştirme programında, VigiBase ve WHO güvenlik raporlarında 10 katına kadar yükselen karaciğer testleri görülmüştür (75). Remdesivir alanlarda %6 (32/532) serum ALT, AST yükselmesi görülürken, bu oran plasebo grubunda %0,4 (2/532) bulunmuştur. Araştırma amaçlı veya indikasyon dışı remdesivir kullanımlarında hepatotoksisiteye bağlı ilaç kesilmesi sık değildir (Tablo-2).

Deksametazon

- RECOVERY klinik çalışmasında deksametazon 6mg/gün oral veya IV 10 güne kadar kullanımı mortaliteyi anlamlı derecede azaltmıştır (RR 0.83, 95% CI 0.74-0.92, p<0.001) (65). Bu tedavi mortaliteyi invazif

mekanik ventilasyon alanlarda %35 (RR 0.65,95% CI 0.51-0.82, p<0.001), sadece oksijen tedavisi verilenlerde ise %20 (RR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, p=0.002) azaltmıştır. Solunum desteği gerekmeyen hastalarda deksametazon yararlı bulunmamış, hatta olumsuz etkisi görülmüştür (RR 1.22, 95% CI 0.93-1.61, p=0.14)...

- Değişik kortikosteroidlerin (deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon) verildiği 1703 hastayı içeren 7 ayrı çalışmanın meta-analizi; 28 günlük mortalite oranlarında plaseboya göre belirgin derecede yüksek bir azalma olduğunu (özet "Odds Ratio": OR 0.66) ortaya koymuştur (66).
- Çin'de yapılan bir retrospektif çalışmada tedavisiz kronik B hepatitli 20 COVID-19 hastasının 3'ünde, kortikosteroid veya interferon alfa-1b tedavisi sonrası hepatit B akut alevlenmesi saptanmıştır (76).
- NIH mekanik ventilasyonda olan veya oksijen desteği gereken yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında deksametazon veya diğer kortikosteroidlerin kullanılmasını önermektedir (71). IDSA ("Infectious Disease Society of America") hastanede yatan kritik derecede veya ciddi COVID 19 hastalığı olanlarda deksametazon tedavisini tavsiye etmektedir (77).

Tocilizumab

- IL-6 reseptör blokleri ilaçlar (Tocilizumab ve dierleri) hastanede yatan orta ve ileri derecede ciddi COVID-19 hastalarında test edilmiş ve etkin bulunmamıştır. Bu nedenle NIH ve IDSA "tocilizumab sadece klinik araştırmalar kapsamında kullanılmalıdır" görüşündedir (78). Yeni tamamlanan, toplam 243 ciddi seyirli COVID-19 hastasını içeren çift-kör plasebo kontrollü çalışmada; tocilizumabın klinik ve sağkalıma üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir (79).
- Bir başka IL-6 blokleri olan sarilumab ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada herhangi bir olumlu etki saptanmamış, üstelik daha sık ALT ve AST yükseklikleri tesbit edilmiştir. Be nedenle COVID-19 hastalığı tedavisinde yeri yoktur (80).
- Faz 3 COVACTA çalışmasında randomize olarak tocilizumab ve plasebo verilen 450 ağır seyirli COVID-19 hastasında primer ve sekonder sonlanım kriterleri açısından plasebodan anlamlı olarak farklı herhangi bir olumlu etki bildirilmemiştir.

Monoklonal Antikor Kokteyli

- Bu monoklonal antikorlar SARS-CoV-2 virusu "spike protein"ini bloke ederek virusun ACE2 reseptörlerine bağlanmasını ve hücreye girişini engelleyerek etkili olurlar (81). Bu monoklonal antikorların değişik doz ve kombinasyonlarda kullanıldığı toplam 799 hastayı içeren çalışmaların ara sonuçlarına göre, özellikle erken dönemde ve seronegatif hastalarda virus

yükü azalmaktadır. Ayrıntılı sonuçlar beklenmektedir.

Hidroksiklorokin

- Hidroksiklorokin (klorokin daha güvenli profile sahip analogu) in vitro araştırmalara göre anti-SARS-CoV-2 aktiviteye sahiptir (82). Ancak bu ilaçların (klorokin ve hidroksiklorokin) klinik çalışmalarda belirli bir yararının olmaması ve kardiyak yan etkilerinin ortaya çıkması üzerine FDA tarafından verilmiş olan EUA kararı iptal edilmiştir (83). NIH ise kardiyak yan etkileri (özellikle QT uzaması) nedeniyle hidroksiklorokin ve azitromisin acak klinik araştırmalarda kullanılabileceğini belirtmiştir (71). CDC ilaç formu olmayan klorokin fosfatın (ticari formu akvaryumlarda kullanılan bir kimyasal) COVID-19'dan korunmak veya tedavi olmak için kullanılmasının ciddi kardiyak ve gastrointestinal komplikasyonlara hatta ölüme yol açtığı konusunda uyarı yayınlamıştır.

Immun Plazma ("Convalescent Plasma")

- COVID-19 hastalığından iyileşmiş insanlardan alınan plazma ile yapılan tedavi FDA tarafından 23 Ağustos 2020'de EUA kararı ile hastanede yatan hastalar için onay almıştır (84-86). Hastaların kanındaki antikor düzeyleri çok değişkendir ve ölçümde bazı sorunlar vardır. İmmun plazma ve standart tedavi uygulanan açık katılımlı-randomize kontrollü PLACID çalışmasında hastalığın progresyonu ve sağkalım açısından olumlu bir etki saptanamamıştır (87). Bu sebeple NIH ve IDSA immün plazmanın standart COVID-19 tedavisinde yeri olmadığını, ancak prospektif, iyi dizayn edilmiş ve geniş katılımlı, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

Lopinavir/ritonavir

- NIH COVID-19 hastalığı için lopinavir/ritonavir tedavisine karşıdır. Klinik araştırmalarda kullanılabilir görüşündedir(71). Açık-etiketli, randomize-kontrollü çalışmada lopinavir/ritonavir standart tedavi ile karşılaştırılmış, etkisiz bulunmuştur. Üstelik yan etkilerinden dolayı çalışma erken sonlandırılmıştır (88). Faz 2 açık-etiketli randomize çalışmada lopinavir/ritonavir + ribavirin + interferon beta-1b kombine tedavisi ile tek başına lopiavir/ritonavire göre nazal sürüntüde viral klirensin daha süratli ve erken sağlandığı bildirilmiştir (89). -Ritonavir potent bir CYP3A4 enzim inhibitörü olup kalsinörin inhibitörleri, sirolimus ve everolimus metabolizmasını etkiler, ciddi doz ayarlamaları gerekebilir. Örneğin ritonavir kullanıldığında tacrolimus dozunun 1/20-1/50 aralığında azaltılması gerekir.

Tablo-2 COVID-19 Hastalığı Tedavisinde Onaylı ve Araştırma Aşamasında Olan Tedaviler

İlaç (kullanım şekli ve Mekanizma)	Hedef hastalar	Güvenlik	Karaciğere Etkileri	Onaylanma durumu
Remdesivir IV/nükleotid analogu	Orta-ileri derece ağır (O2 alan) hastalar	Bulantı, kusma. Akut Renal Hasarda ilaç birikmesi. GFR<30ml ve/veya ALT, AST >5XNÜS ilaç verilmez.	ALT,AST, bilirubin artışı plasebo gibi, ALT>10XNÜS veya Bilirubin, ALP artışı varsa ilacı kes.	FDA onayı var; >12yaş ve >40kg EUA <12 yaş ve <40kg için...
Favipiravir Oral, RdRp inhibitörü	Erken ve Hafif hastalık			Asyas'da influenza onaylı, IFN-alfa ile birlikte deniyor..
Lopinavir/ritonavir Oral/HIV proteaz inhibitörü	Orta-ileri devrede	CYP3A4 substratı. CNI ile ciddi DDI.Yan etki için %13 ilaç kesilmesi	Karaciğer hastalığı /hasarı olanlarda dikaktle olunmalı	HIV için FDA onaylı Çalışmalarda etkisiz. RBV ve IFN beta-1b ile kombinasyonu? (89)
Nitazoxanide Oral/Konak proteinleri Anti-paraziter, anti-viral	Orta-ileri devrede	İnfluenza çalışması: Plasebo ile benzer		Criptosporidium ve Giardia FDA onaylı.. Coronaya in vitro etki.
Hydroxychloroquine Oral/Konak proteinleri	Orta-ileri devrede	QTc uzaması, bulantı, kusma ve dispepsi. OTc>415ms, kardiyomiyopati,G6PD eksikliği: ilaç kontrendike.		FDA etkili olmadığı için EUA'yı iptal etti. Malarya, Lupus ve Romatoid Artrit için FDA onayı var.
Chloroquine Oral/Konak proteinleri	Orta-ileri devrede	QTc uzaması, bulantı, kusma ve dispepsi. OTc>415ms, kardiyomiyopati,G6PD eksikliği: ilaç kontrendike.		FDA etkili olmadığı için EUA'yı iptal etti. Malarya'da onaylı. Çin'de yaralı olduğu bildiriliyor...
Azithromycine Oral/Konak proteinleri	Orta-ileri devrede	CYP3A4 substratı. CNI ile ciddi DDI. QTc>415 ms ise ilac kontrindike	Nadir kolestatik hepatit yapabilir.	FDA: bakteriyel inf. için onaylı. EUA iptal edildi.
Famotidine (Oral/ IV) proteaz inhibitörü	Bütün hastalarda	Ciddi bir yan etki yok. Famotidine kullanımı ile COVID-19'da daha az hastane mortalitesi (OR 0.37) (110). Yoğun bakımda intübasyon ve mortalite oranlarında anlamlı azalma (aHR 0.42.95%CI 0.21-0.85)(111).		
Monoklonal antikor kombinasyonları IV/SARS-CoV-2 proteinleri	Bütün hastalarda	Yarı-ömür 18-21 gün Plasebo kontrollü çalışmalara devam.		10/08/2020'de FDA'ya EUA için gönderildi....
Tocilizumab IV/Monoklonal IL-6 reseptör antagonisti	Ağır (yoğun bakımdaki) hastalarda	ALT, AST yüksekliği Nötropeni/Trombopeni Fırsatçı infeksiyonlar. ALT>5xNÜS,ANC<2000/uL, PLT 100.000/uL ilaç yok.	ALT, AST yüksekliği %20-%40 arası (Grd3 %1-%2). Akut Kc Yetmezliği <%1	COVID-19 klinik çalışmalarda kullanılmalı. 243 hastalık RCT ile yararı görülmedi. FDA: RA için onaylı.
Siltuximab IV/Monoklonal antikor	Ağır hastalar (yüksek IL-6)	Hafif ALT yüksekliği Raş %30, trombopeni %9 hastada. Kontrindikasyon: ALT>5XNÜS .		COVID-19 klinik çalışmada verilebilir FDA: Castleman hast. için onaylı.
Convalescent Plasma (IV/Nötralizan antikor)	Ağır hastalar	Potansiyel TRALI ve anafilaksi riski; Yoğun bakımda izlenir. Kan yolu ile bulaşan infeksiyonlar önlenmelidir .		FDA, EUA onaylı. Yoğun bakımda oksijen desteği alanlarda verilmeli.
Dexamethasone (Oral/IV yolla) anti-inflamatuar	Orta-İleri evre hastalar	Hiperglisemi, HBV, herpes virus ve tüberküloz reaktivasyonu	İlk haftada HBV reaktivasyonu olabilir	FDA onaylı. NIH önerisi: Hastanede 6mg oral /IV 10gün.

ANC: Absolute Neutrophil Count, CNI: Calcineurin inhibitor, DDI: Drug-Drug Interactions, EUA: Emergency Use Authorization, G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase, GFR: glomerular Filtration Rate, HIV: Human Immunodeficiency Virus, ICU: Intensive Care Unit, IV: Intravenous, RA: Rheumatoid Arthritis, RCT: Randomized controlled Trial, SC: Subcutaneous, TRALI: Transfusion-Related Acute Lung Injury, NÜS: Normalin Üst Sınır...

Favipiravir*

- Diğer RNA virüslerine etkili olan ilaçların SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde etkili olabileceği düşüncesi ile yapılan çalışmalar bağlamında, geniş spektrumlu bir RdRp inhibitörü olan ve influenza tedavisinde kullanılan favipiravirin, erken dönemde ve yüksek dozlarda COVID-19 hastalarında yararlı olduğu ileri sürülmüştür (93a, 93b). Deneysel çalışma yüksek doz favipiravir ile SARS-CoV-2 virüs yükünde anlamlı derecede azalma ve akciğer histopatolojisinde düzelme olduğu gösterilmiştir (93c). Ancak mevcut çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde elde edilen verilerin tatminkar bir değerlendirme yapmaya yeterli olmadığı, iyi planlanmış prospektif kontrollü ve çok sayıda hasta içeren çalışma gerektiği vurgulanmıştır (93d). *YÇ ilavesidir.

TAVSİYELER (“RECOMMENDATIONS”)

- **Herkese COVID-19 tedavisinde antiviral ve immunomodülatör ilaç çalışmalarını NIH “clinical.trial.gov” sitesinden takip etmeleri önerilir.**
 - Remdesivir tedavisi başlanılanlarda karaciğer testleri(ALT, AST, GGT, ALP, LDH, bilirubinler, INR) tedavi öncesi bakılmalı ve tedavi boyunca düzenli izlenmelidir.
 - ALT $\geq 5 \times \text{NÜS}$ ve GFR(glomeruler filtration rate) $< 30 \text{ ml/dk}$ olanlarda remdesivir tedavisi verilmemelidir.
 - Tedavi sırasında ALT $> 10 \times \text{NÜS}$ olursa veya daha düşük ALT düzeyi yükselmesi ile birlikte karaciğer inflamasyonu ve/veya toksisiteye ait diğer belirtiler (hiperbilirubinemi, ALP artışı ve INR uzaması vb) varsa remdesivir tedavisi kesilmelidir.
 - İzlemede ALT $< 5 \times \text{NÜS}$ olunca remdesivir tekrar başlanabilir. Yakızc izleme esastır.
- **NIH ve IDSA; orta ve ileri derecede ağır, solunum desteği (mekanin ventilasyon veya oksijen desteği) gereken hastalarda 10 gün günde 6mg oral veya IV deksametazon tedavisini tavsiye eder.**
 - Deksametazon yoksa diğer kortikosteroidlerle (prednisolon 40mg/gün, metilprednisolon 32mg/gün veya hidrokortizon 160mg/gün) 10 gün tedavi uygulanabilir.
 - Uzamış steroid tedavisi başta hepatit B olmak üzere bazı enfeksiyonların (herpesvirus, strogiloides, tüberküloz vb) reaktivasyonuna sebep olabilir. Dikkatli olunmalıdır.
 - Deksametazon CYP4A4 enzim indükleyicisidir. Kalsinörin ve m-TOR inhibitörü ilaçların dozlarında ayarlama gerekebilir.
- **IL-6 yolağı inhibitörü ilaçların klinik araştırmalar dışında kullanımı önerilmez (79,80).**
- **Mevcut veriler lopinavir/ritonavir kullanımına karşıdır. Yararı yoktur (71,88).**

- **Hidroksiklorokin ve azitromisin rutin olarak verilmemelidir. QT aralığı uzaması gibi ciddi yan etkiler olabilir.**
- **Asetaminofen (Parafon) (günde 2gr'ı geçmeyecek şekilde) tercih edilen antipiretik ve analjeziktir. Aslında alkolik olmayanlarda daha yüksek dozlara (3gr.a kadar) çıkılabilir. NSAID (“Nonsteroid Antiinflammatory Drugs”) gerektiğinde kısa süreli veya ihtiyaca göre uzun süreli alınabilir.**
- **İlaç etkileşimleri için Liverpool Üniversitesi İlaç Etkileşimi web sayfasına (“[COVID-19 Drug Interaction Checker](https://www.liverpool.ac.uk/medicines/COVID-19/Drug-Interaction-Checker/)”) başvurulması önerilir.**

İşlemlerle İlgili Öneriler

- **SARS-CoV-2 virüsü fekal-oral yolla bulaşabilir ve tükürkte tesbit edilmiştir (5,27,42,94-96). Bulaşma ve korunma konusunda dikkatli olunmalıdır.**
- **Endoskopi ünitelerinin çalışma şartları, indikasyonlar ve acil işlemler uluslararası ve ulusal kılavuzların COVID-19 kılavuzlarına göre olmalıdır.**
- **Bazı diagnostik ve terapötik işlemler ertelenemez, yapılması gerklidir;**
 - Karaciğer nakli hastasında rejeksiyon tanısı ve tedavisi, otoimmün hepatit hastasında tanısı ve tedavi kararı için karaciğer biyopsisi
 - Terapötik (ve diagnostik) parasentez
 - Varis kanamaları için TIPS (Transjüğüler intrahepatik Portosistemik Şant) veya EBL (Endoskopik Band Ligasyonu), bir sonraki seans EBL
 - Kolestazi-kolanjiti olan sepsis riskindeki hastalarda biliyer girişimsel tedaviler (Terapötik ERCP, Perkütan Girişimler)...
- **Az sayıda personel ile tüm kişisel koruyucu ekipmana (özel endoskopi kıyafeti, N95 maske, siperlik ve çift kat eldiven dahil) sahip olarak, negatif basınçlı (“aerosol generating”) ortamlarda her türlü dezenfeksiyon şartlarına haiz bir şekilde işlemler yapılmalıdır. Referans olarak “ASGE Recommendations” önerilir (97-99).**
- **Hastalarla tedavi, izleme ve gerekirse araştırma amacı ile görüşmeler hastanede yüz yüze değil televizit, internet ve diğer iletişim araçları ile “online” olarak yapılmalıdır (100).**

Not: Daha çok ilgili ülkelerdeki kurumlar ve araştırma ünitelerinin kendilerine özgü kurallar uyguladığı “Araştırmalar ve Eğitimle” ilgili bölümlere bu yazıda yer verilmemiştir. 101-109 nolu 9 kaynak bu bölümle ilgilidir.



KAYNAKLAR

1. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581:215–220.
2. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 ;426:450–454.
3. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020 May 21;526:135–140.
4. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807–816.
5. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 April 30;382:1708–1720.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:507–513.
7. Fan Z, Chen L, Li J, Xin C, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 June;18:1561–1566.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
9. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40:998–1004.
10. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 1;5:428–430.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
12. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute liver injury in COVID-19: Prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *Hepatology* 2020 doi: 10.1002/hep.31404.
13. Ferm S, Fisher C, Pakala T, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 September;18:2378–2379.
14. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Abnormal liver tests in COVID-19: A retrospective observational cohort study of 1827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology* 2020 July 29. doi: 10.1002/hep.31487.
15. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the US; a multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020;159:765–767.
16. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020; 72:389–398.
17. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2020 June;115:941–942.
18. Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J* 2020 May 5;133:1032–1038.
19. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020 July;20:1800–1808.
20. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1063–1071.
21. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 April 23;382:1663–1665.
22. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 June;26:832–834.
23. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *NEJM* 2020; 383:334–346.
24. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with ARDS. *Lancet Respir Med* 2020 April;8:420–422.
25. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Z Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49:411.
26. Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020 November;33:2147–2155.
27. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158:1518–1519.
28. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *NEJM* doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
29. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int* 2020 August;40:1901–1905.
30. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *N Engl J Med* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
31. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020 June;38:529–532.
32. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 June 16;75:2950–2973.
33. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020 July 7;76:122–124.
34. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020 August;73:451–453.
35. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published April 2, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Accessed November 2020.
36. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020 August;296:E115–E117.
37. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020 July;215:87–93.
38. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-



- 19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 August;296:E32–E40.
39. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. Published March 22, 2020. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/>
40. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections — the state of the art. *Emerging Microbes & Infections* 2020 December;9:747–756.
41. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 11;323:1843–1844.
42. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 24;383:1283–1286.
43. US FDA Qualitative detection of nucleic acid from the SARS-CoV-2 virus in direct nasal, nasopharyngeal or throat swabs and nasal, nasopharyngeal or throat swabs eluted in viral transport media from individuals who are suspected of COVID-19 by their healthcare provider. September 17, 2020. <https://www.fda.gov/media/136522/download>.
44. Walker M. First antibody test for COVID-19 gets FDA authorization - Emergency use OK'd to diagnose infection. Published April 2, 2020. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85772>.
45. FDA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first antigen test to help in the rapid detection of the virus that causes COVID-19 in patients. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>. Accessed November 2020.
46. Infectious Diseases Society of America. IDSA COVID-19 antibody testing primer. Published May 4, 2020. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf>.
47. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020/cid/ciaa1275.
48. CDC. Ten clinical tips on COVID-19 for healthcare providers involved in patient care. Published April 30, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-tips-for-healthcare-providers.html>.
49. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406–1407.
50. CDC Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with COVID-19-US. *MMWR* 2020; 69:382–386.
51. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
52. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: a multi-center research network study. *Gastroenterology* 2020 159:768–771.
53. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, et al. COVID-19 and NAFLD: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest* 2020 ;50:e13338.
54. Lens S, Miquel M, Mateos-Muñoz B, et al. SARS-CoV-2 in patients on antiviral HBV and HCV therapy in Spain. *J Hepatol* 2020 ;73:1262–1263.
55. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020 21:335–337.
56. Rich NE, John BV, Parikh ND, et al. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multi-center cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2020 doi: 10.1002/hep.31159.
57. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020 July;10:806–813.
58. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020 73:705–708.
59. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone. *Gut* 2020 July 13. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322118
60. Agopian V, Verna E, Goldberg D. Changes in liver transplant center practice in response to COVID-19: unmasking dramatic center-level variability. *Liver Transpl* 2020 August;26:1052–1055.
61. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation. Published March 20, 2020. Accessed November 2020.
62. Gerussi A, Rigamonti C, Elia C, et al. COVID-19 in autoimmune hepatitis: a lesson from immunosuppressed patients. *Hepatology Communications* 2020 June 9;4:1257–1262.
63. Chopra V, Toner E, Waldhorn R, Washer L. How should U.S. hospitals prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020 May 5;172:621–622.
64. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 1;5:P532-533.
65. RECOVERY Collaborative Group, Horby P et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 July 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
66. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT). Sterne JAC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020 Released November 9, 2020 37
67. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2020 doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.040.
68. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: An international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30271-5
69. Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 August;5:724–725.
70. Rabiee A, Sadowski B, Adeniji N, et al. Liver injury in liver transplant recipients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): US multicenter experience. *Hepatology* 2020 doi: 10.1002/hep.31574.
71. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. November 3, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
72. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet* 2020 April 11;395:P1225-1228.



73. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 March;30:269–271.
74. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [Online ahead of print]
75. Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 November;18:2835–2836.
76. Liu J, Wang T, Cai Q, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic HBV infection. *Hepatol Res* 2020 August 6. doi: 10.1111/hepr.13553.
77. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Published September 25, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>.
78. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 April 27. doi: 10.1093/cid/ciaa478. [Online ahead of print]
79. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
80. Sanofi. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 patients. 2020. <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00-2057183>.
81. Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020; 369:1010–1014.
82. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020 July 28;71:732–739.
83. US FDA. COVID-19 update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. Published June 15, 2020.
84. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 March 27;323:1582–1589.
85. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117:9490–9496.
86. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1888–1897.
87. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India (PLACID Trial). *BMJ* 2020 22;371:m3939.
88. 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 382:1787–1799.
89. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of IFN beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19. *The Lancet* 2020 May 30;395:P1695-1704.
90. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 April;8:e21.
91. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of ACE2 in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005 11:875–879.
92. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. RAAS inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 April 23;382:1653–1659.
93. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA* 2020; 14;324:168–177.
- 93a. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering* 2020;6:1192-98.
- 93b. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021; 102: 501-508.
- 93c. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *PNAS* 2020; 117:26955-26965.
- 93d. Chen P-J, Chao C-M, Lai C-C. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *J Infection* 2020, in press.
94. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020 March 5;382:929–936.
95. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020 May;158:1831-1833.e3.
96. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020 July 28;71:841–843.
97. Hennessy B, Vicari J, Bernstein B, et al. Guidance for resuming GI endoscopy and practice operations after the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc* 2020 92:743–747.
98. Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc* 2020 92:176–183.
99. Sultan S, Lim J, Altayar O, et al. AGA Institute rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology* 2020 August;159:739–758.
100. Verna EC, Serper M, Chu J, et al. Clinical research in hepatology in the COVID-19 pandemic and post-pandemic era: Challenges and the need for innovation. *Hepatology* 2020; 72:1819–1837.
101. Palchadhuri S, Gabre J, Prenner S, Solga S. COVID-2019 reboot: Returning a GI fellowship to prepandemic practices. *Dig Dis Sci* 2020; 65:2461–2465.
102. Terry K. Telehealth seen as a key tool to help fight COVID-19. *The Hospitalist*. Published March 6, 2020.
103. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care's digital revolution. *N Engl J Med* 2020 June 4;382:e82.
104. Serper M, Cubell AW, Deleener ME, et al. Telemedicine in liver disease and beyond: can the COVID-19 crisis lead to action? *Hepatology* 2020 72:723–728.
105. Fix OK, Serper M. Telemedicine and telehepatology during the COVID-19. *Clinical Liver Disease* 2020;15:187–190.
106. Lowey NM. H.R.6074 - 116th Congress (2019-2020): Coronavirus Preparedness and Response Supplemental Appropriations Act. Published March 6, 2020.
107. Nouri S, Khoong EC, Lyles CR, Karliner L. Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the COVID-19 pandemic. *NEJM Catalyst* 2020 May 4. doi: 10.1056/CAT.20.0123.



108. Tapper EB, Asrani SK. COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol* 2020 August;73:441–445.

109. American College of Surgeons. Local resumption of elective surgery guidance. Published April 17, 2020. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/resuming-elective-surgery>.

110. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1617–1623.

111. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: *Gastroenterology* 2020;159:1129.