




COVID-19 Tedavisinde Favipiravir ve Hidroksiklorokin Karaciğer Güvenliğinin Karşılaştırılması

Comparison of Liver Safety of Favipiravir and Hydroxychloroquine in COVID-19 Treatment

Feyza İzci-Çetinkaya¹ , Hatice Karagöz² , Orhan Yıldız¹ 

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Acıbadem Kayseri Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkan ilk vakadan bu yana, COVID-19 tüm dünyaya yayıldı ve 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. COVID-19'u tedavi etmek veya önlemek için spesifik bir antiviral ilaç ya da aşı olmamakla birlikte; favipiravir, hidroksiklorokin ve kombinasyonları ülkemizde COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada COVID-19 tanısıyla takip ettiğimiz hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları, verilen tedavilerin ve bunların özellikle karaciğer testleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışma retrospektif olarak tasarlandı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 3 Nisan 2020-28 Eylül 2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Kılavuzlarına göre "kesin vaka" kriterlerini karşılayan COVID-19 hastaları çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, hastanede kalış süresi, komorbiditeler, maligniteler, semptomlar, hastalık şiddeti, kullanılan antibiyotikler ve diğer ilaçlar, laboratuvar ve toraks bilgisayarlı tomografi bulguları, mortalite oranları kaydedildi. Hastalar hidroksiklorokin ve favipiravir grubu olarak ikiye ayrıldı. Gruplar demografik veriler, klinik bulgular, tedavi protokolleri ve laboratuvar bulguları (özellikle karaciğer testleri) açısından değerlendirildi. Karaciğer testlerinin sonuçları tedavinin 0., 3. ve 5. günlerinde ve tedavi bitiminden 48-72 saat sonra kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya hidroksiklorokin grubunda 20 ve favipiravir grubunda 32 olmak üzere COVID-19 tanısı konulmuş toplam 52 hasta alındı. Genel olarak, iki grup arasında hastaların temel özellikleri bakımından anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Hidroksiklorokin grubunda aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz (ALT), total bilirübin, direkt bilirübin, laktat dehidrogenaz (LDH), γ -glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz değerlerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı. Favipiravir grubunda ise, ALT ($p<0.0001$), LDH ($p=0.01$) ve GGT ($p<0.0001$) değerlerinde anlamlı artışlar olduğu bulundu.

Abstract

Objective: Since the first case from Wuhan, China in December 2019, COVID-19 has spread all over the world and a pandemic was declared by the World Health Organization on January 30, 2020. While there are no specific effective antiviral drugs or vaccines to treat or to prevent COVID-19; favipiravir, hydroxychloroquine and their combination are used in the treatment of COVID-19 in Turkey. In this study, it was aimed to evaluate the demographic, clinical and laboratory findings, the treatments given and the effects of treatments on liver tests of the patients followed up with the diagnosis of COVID-19.

Methods: This study was retrospectively designed, and included COVID-19 patients who met the "definitive case" criteria in guidelines of Ministry of Health of Turkey between April 3, 2020 and September 28, 2020 in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology at Faculty of Medicine, Erciyes University. Age, gender, hospitalization time, comorbidities, malignancies, symptoms, disease severity, antibiotics and other medications used, laboratory and thorax computed tomography findings, and mortality rates were recorded. The patients were divided into two groups as hydroxychloroquine and favipiravir group. Both groups were evaluated in terms of clinical findings, treatment protocols and laboratory findings, particularly liver tests. Results of liver tests were recorded on the 0th, 3rd and 5th days of treatment and 48-72 hours after the end of treatment.

Results: A total of 52 patients with COVID-19, 20 in the hydroxychloroquine group and 32 in the favipiravir group, were enrolled in study. Significant differences between two groups were not generally observed in terms of basic characteristics of patients. It was not noticed statistically significant increases in aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, direct bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), γ -glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase values in the hydroxychloroquine group, but significant increases were found in ALT ($p<0.0001$), LDH ($p=0.01$) and GGT ($p<0.0001$) values in favipiravir group.

ORCID iDs of the authors: F.İ.Ç. 0000-0002-2492-3753; H.K. 0000-0002-9891-5211; O.Y. 0000-0001-6019-0430

Cite this article as: İzci-Çetinkaya F, Karagöz H, Yıldız O. [Comparison of liver safety of favipiravir and hydroxychloroquine in COVID-19 treatment]. *Klinik Derg.* 2020; 33(3): 235-40. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Hatice Karagöz, Acıbadem Kayseri Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-posta / E-mail: haticeeverest@hotmail.com

(Geliş / Received: 27 Kasım / November 2020; Kabul / Accepted: 30 Kasım / November 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.49

Sonuçlar: Favipiravirin COVID-19 tedavisinde kesin etkinliğini ispatlayacak başka klinik çalışmalara gereksinim duyulmasının yanı sıra favipiravire bağlı karaciğer hasarının da tedavi sırasında göz ardı edilmemesi gereken önemli bir durum olduğu kanısındayız.

Klimik Dergisi 2020; 33(3): 235-40.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, favipiravir, hidroksiklorokin, karaciğer testleri.

Conclusions: In addition to the need for other clinical studies to prove the definitive efficacy of favipiravir in the treatment of COVID-19, we think that favipiravir-induced liver damage is an important point that should not be ignored during treatment.

Klimik Dergisi 2020; 33(3): 235-40.

Key Words: COVID-19, favipiravir, hydroxychloroquine, liver tests.

Giriş

Koronavirüsler insanlarda, domuzlarda, farelerde, köpeklerde, kedilerde ve diğer hayvanlarda yaygın olarak bulunur ve bilinen tüm RNA virüsleri arasında en büyük genoma sahiptir. Yedi koronavirüs türü arasından üçünün insanlarda yüksek patojenite potansiyeli vardır. Bunlar ağır akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve sonradan SARS-CoV-2 olarak gösterilen 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV)'dur (1). Bu üç virus solunum sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer ve sinir sistemi hastalıklarına neden olabilir ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme yol açabilirler (2). SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık "**CO**rona**VI**rus **D**isease-2019" (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (3).

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ilk vakadan bu yana, COVID-19 tüm dünyaya yayıldı ve bu nedenle 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir pandemi olarak ilan edildi. 30 Kasım 2020 itibarıyla dünya genelinde COVID-19 tanısı alan 60 milyonun üzerinde doğrulanmış olgu ve 1.5 milyona yakın ölüm olduğu bildirildi (3). Bilim insanları bu hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçları bulmak için yoğun araştırmalar yapmaktadır ve "Batı" ilaçları, geleneksel Çin ilaçları ve COVID-19'a karşı potansiyel olarak etkili olabilecek doğal ürünler dahil olmak üzere 30'dan fazla ajan üzerinde çalışmalar sürmektedir. Halen COVID-19'u tedavi edebilecek spesifik etkili antiviral ilaçlar veya önleyebilecek aşılardan yoktur. Klinik çalışmaların ön sonuçlarına göre hazırlanan kılavuzlarda, kullanılması önerilen ajanlar arasında interferon- α , lopinavir/ritonavir, ribavirin, klorokin fosfat ve arbidol vardır (4). Bu ilaçların yanı sıra, yeni bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü olan favipiravir, COVID-19 tedavisi için çeşitli klinik çalışmalarda da ele alınan geniş spektrumlu bir antiviraldir (5). Ülkemizde favipiravir, hidroksiklorokin ve bunların kombinasyonu, COVID-19 tedavisi için Sağlık Bakanlığı Kılavuzu'nda önerilen ilaçlardır (6).

Bu çalışmada COVID-19 tanısıyla takip ettiğimiz hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra verilen tedavilerin ve bunların özellikle karaciğer testleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış ve 3 Nisan 2020-28 Eylül 2020 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kılavuzu'na göre "kesin vaka" kriterlerini karşılayan ve hidroksiklorokin veya favipiravir tedavisi alan COVID-19 hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, hastanede kalış süreleri, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite gibi komorbiditeleri, semptomları (ateş, nefes darlığı, öksürük, bulantı ve kusma, ishal ve myalji), hastalık şiddeti, laboratuvar bulguları, tedavi

başlangıcındaki toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) bulguları, tedavide kullanılan antibiyotikler ve diğer ilaçlarla mortalite oranları hasta takip kartlarından kaydedildi.

Laboratuvar bulguları aşağıdaki parametreleri içeriyordu: Aspartat aminotransferaz (AST) alanin aminotransferaz (ALT), total bilirübin (TB), direkt bilirübin (DB), laktat dehidrogenaz (LDH), γ -glutamil transferaz (GGT), albümin (ALB) ve alkalen fosfat (ALP).

Hastalar orta veya şiddetli pnömonisi olup hidroksiklorokin veya favipiravir tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Orta veya şiddetli pnömoni tanımları aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır (7).

Ateş, myalji/artralji, öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomları olup solunum hızı <30 /dakika, oda havasında $SpO_2 >90$ ve göğüs röntgeni veya BT'de hafif ve orta derecede pnömoni bulguları olması "orta derecede pnömoni" olarak tanımlandı. Ateş, myalji/artralji, öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomlarının yanında, takipne (solunum hızı 30/dakika), oda havasında $SpO_2 \leq 90$ ve göğüs röntgeni veya BT'de bilateral difüz pnömoni bulgularının olması "ağır pnömoni" olarak tanımlandı.

Mevcut gruplar demografik, klinik ve laboratuvar bulguları (özellikle karaciğer testleri) ve kullanılan diğer tedavi protokolleri açısından karşılaştırıldı. Karaciğer testleri, hidroksiklorokin veya favipiravir tedavisi başlanmadan önce, tedavinin 3. ve 5. günlerinde ve tedavi bitiminden 48-72 saat sonra kaydedildi.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler için IBM SPSS Statistics for Windows. Version 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımını kontrol etmek için Shapiro-Wilk analiz testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan ve çeyrekler arası uzaklık (IQR) değerleri olarak ifade edildi. İki farklı zaman arasındaki ölçümlerin ikili karşılaştırmaları için Wilcoxon testi kullanıldı. Üç farklı zaman arasındaki ölçümlerde, gruplar homojen değilse ve hasta dağılımı parametrik test varsayımlarına uymuyorsa, parametrelerin zaman içindeki değişiminin istatistiksel anlamlılığı Friedman testiyle incelendi. Sayılabilir verilerin dağılımı ise yüzde (%) olarak tanımlandı. İstatistiksel fark için $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/559 tarih ve sayı).

Bulgular

Çalışmaya hidroksiklorokin grubunda 20 ve favipiravir grubunda 32 olmak üzere toplam 52 COVID-19 hastası dahil edildi. Hidroksiklorokin grubunda hastaların 10 (%50)'u, favipiravir grubunda 15 (%46.9)'i erkekti. Hidroksiklorokin grubunun medyan yaşı 47 yıl iken, favipiravir grubunda medyan yaş 56 yıl idi. Her iki grupta da hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı en sık görülen komorbiditelerdi. Hid-

Tablo 1. Hastaların Başlangıç Özellikleri

Özellikler	Tedavi Grupları				p
	Hidroksiklorokin (n=20)		Favipiravir (n=32)		
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Medyan yaş (yıl)	47		56		0.48
Erkek cinsiyet	10	(50)	15	(46.9)	0.52
Komorbiditeler	6	(30)	16	(50)	0.15
Hipertansiyon	4	(20)	10	(31.3)	0.52
Diabetes mellitus	3	(15)	6	(18.8)	0.72
Koroner arter hastalığı	3	(15)	8	(9.4)	0.53
Kronik böbrek yetmezliği	0	-	1	(3.1)	0.42
Malignite	2	(10)	1	(3.1)	0.30
Semptomlar					
Ateş	8	(40)	21	(65.6)	0.07
Dispne	8	(40)	8	(25)	0.25
Öksürük	12	(60)	14	(43.8)	0.25
Bulantı/kusma	1	(5)	6	(18.8)	0.15
İshal	0	(0)	2	(6.3)	0.25
Myalji	12	(60)	18	(56.3)	0.79
Hastalık şiddeti					
Orta	16	(80)	23	(71.9)	0.51
Ağır	4	(20)	9	(28.1)	
Ortalama yatış süresi (gün)	9	(6)	11	(4)	0.22
Mortalite	2	(10)	0	(0)	0.06

Tablo 2. Tedavide Kullanılan Diğer İlaçlar

Diğer İlaçlar	Tedavi Grupları				p
	Hidroksiklorokin (n=20)		Favipiravir (n=32)		
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Kortikosteroid	0	(0)	20	(62.5)	<0.0001
Parasetamol	8	(40)	18	(56.3)	0.25
Nonsteroid anti-inflamatuarlar	1	(5)	0	-	0.20
Antibiyotikler					
Azitromisin	17	(85)	2	(6.3)	<0.0001
Levofloksasin	1	(5)	23	(71.9)	<0.0001
Piperasilin-tazobaktam	2	(10)	13	(40.6)	0.01
Seftriakson	1	(5)	0	-	0.20
Meropenem	1	(5)	3	(9.4)	0.56
Tosilizumab	0	-	3	(9.4)	0.15

roksiklorokin ve favipiravir gruplarında görülen semptomların oranı sırasıyla aşağıdaki gibiydi: Ateş 8 (%40) / 21 (%65.6), dispne 8 (%40) / 8 (%25), öksürük 12 (%60) / 14 (%43.8), bulantı ve kusma 1 (%5) / 6 (%1.8), ishal 0 (%0) / 2 (%6.3) ve

myalji 12 (%60) / 18 (%56.3). Hidroksiklorokin grubunda 16 (%80) hastada orta derecede ve 4 (%20) hastada ağır pnömoni saptandı. Favipiravir grubunda ise 23 (%71.9) hastada orta derecede ve 9 (%28.1) hastada ağır pnömoni vardı. Ortalama hastanede kalış süresi hidroksiklorokin grubunda 9 gün, favipiravir grubunda 11 gündü. Hidroksiklorokin grubunda 2 (%10) hasta kaybedildi; favipiravir grubunda hiç ölüm yoktu. Gruplar arasında ortalama yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, semptomlar, hastalığın şiddeti ve hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tedavide kullanılan diğer ilaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Hidroksiklorokin grubunda azitromisin, favipiravir grubunda ise kortikosteroid, levofloksasin, piperasilin-tazobaktam kullanım oranları anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 3 ve Tablo 4'te tedavi sürecindeki laboratuvar verileri değişiklikleri özetlenmiştir. Hidroksiklorokin grubunda AST, ALT, TB, DB, LDH ve GGT değerlerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmedi. İlginç bir şekilde, bu grupta açıklanamayan ılımlı bir ALP düşüşü saptandı. ALB değerlerinde ise başlangıca göre takip süresince azalma saptandı ($p=0.04$). Favipiravir grubunda AST, TB, DB ve ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmazken, ALT, LDH ve GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar bulundu (sırasıyla $p<0.0001$, $p=0.01$ ve $p<0.0001$). Medyan ALB değerlerinde başlangıca göre takip süresince azalma saptandı ($p<0.0001$).

Başlangıç laboratuvar verileri, takip sonu (tedavi bitiminden 48-72 saat sonra) verileri karşılaştırıldığında hidroksiklorokin grubunda sadece ALB ve ALP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerin devam ettiği ve başka herhangi bir testte değişiklik olmadığı saptandı. (Tablo 5). Favipiravir grubunda AST, TB, DB ve ALP'nin istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermediği, ancak ALT, LDH ve GGT seviyelerinin arttığı bulundu (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.02$ ve $p<0.0001$). Medyan ALB seviyelerindeki azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$) (Tablo 6).

İrdeleme

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, COVID-19'daki karaciğer hasarının, esas olarak ALT/AST seviyelerinde anlamlı, bilirübin seviyelerinde ise hafif yükselmelerin eşlik etmesiyle karakterize bir durum olduğunu göstermiştir. Guan ve arkadaşları (7)'nin yaptıkları 1099 hastayı içeren çalışmada, anormal AST düzeylerinin oranı, tüm hastalar için %22.2, ağır vakalar için %39.4 olarak bildirilirken; bu oranlar ALT için %21.3 ve TB için %10.5 olarak bildirilmiştir. Chen ve arkadaşları (8)'nin çalışmasında yüksek AST, ALT ve TB düzeylerinin oranları sırasıyla %35, %28 ve %18; anormal ALB oranı ise %98 olarak saptanmıştır. Huang ve arkadaşları (9)'nin çalışmasında ise yüksek AST, ALT ve TB düzeylerinin oranları sırasıyla %58.06, %13.3 ve %12.9 olarak bildirilmiştir (10).

Sınırlı sayıda olsa da, SARS-CoV-2'nin karaciğer hasarına sebep olan mekanizmaları hakkındaki çalışmalar, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'nin, SARS-CoV'da olduğu gibi, bu virusun da giriş reseptörü olduğunu göstermiştir (10). Karaciğer rejenerasyonunda ve bağışıklık yanıtında önemli roller oynadığı bilinen safra kanalı epitel hücreleri, karaciğer hücrelerine göre çok daha yüksek ACE2 ekspresyon ederler. Bu

Tablo 3. Hidroksiklorokin Grubunda Tedavi Sürecinde Laboratuvar Verileri Değişiklikleri

Laboratuvar Testleri	Takip Günleri			p
	Başlangıç Medyan (IQR)	Üçüncü Gün Medyan (IQR)	Beşinci Gün Medyan (IQR)	
AST	23 (18)	22.5 (7)	27 (14)	0.66
ALT	21 (25)	17.5 (18)	23.5 (19)	0.08
Total bilirübin	0.42 (0.17)	0.41 (0.14)	0.37 (0.23)	0.05
Direkt bilirübin	0.17 (0.11)	0.15 (0.09)	0.17 (0.10)	0.843
Laktat dehidrogenaz	187.5 (80)	188 (150)	180.5 (114)	0.142
GGT	27 (37)	24 (32)	28 (24)	0.846
Albümin	4.59 (0.73)	4.25 (0.58)	4.12 (0.78)	0.04
Alkalen fosfataz	69.5 (27)	63 (22)	67.5 (24)	0.01

IQR: çeyrekler arası uzaklık, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransaminaz, GGT: γ -glutamil transferaz.

Tablo 4. Favipiravir Grubunda Tedavi Sürecinde Laboratuvar Verileri Değişiklikleri

Laboratuvar Testleri	Takip Günleri			p
	Başlangıç Medyan (IQR)	Üçüncü Gün Medyan (IQR)	Beşinci Gün Medyan (IQR)	
AST	36.5 (44)	39 (36)	49 (47)	0.214
ALT	31 (31)	35.5 (53)	51.5 (70)	<0.0001
Total bilirübin	0.32 (0.26)	0.33 (0.36)	0.42 (0.35)	0.08
Direkt bilirübin	0.14 (0.10)	0.15 (0.15)	0.22 (0.18)	0.166
Laktat dehidrogenaz	312 (233)	337 (167)	375 (185)	0.01
GGT	32 (49)	49.5 (78)	84.5 (151)	<0.0001
Albümin	4.11 (0.50)	3.74 (0.66)	3.68 (0.64)	<0.0001
Alkalen fosfataz	60 (26)	58 (33)	62 (41)	0.36

IQR: çeyrekler arası uzaklık, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransaminaz, GGT: γ -glutamil transferaz.

Tablo 5. Hidroksiklorokin Grubunda Başlangıç ve Tedavi Sonundaki Laboratuvar Verileri Değişiklikleri

Laboratuvar Testleri	Takip Günleri		
	Başlangıç Medyan (IQR)	Tedavi Sonrası (48-72 saat) Medyan (IQR)	p
AST	23 (18)	26 (25)	0.72
ALT	21 (25)	31.5 (28)	0.15
Total bilirübin	0.42 (0.17)	0.33 (0.18)	0.07
Direkt bilirübin	0.17 (0.11)	0.15 (0.09)	0.82
Laktat dehidrogenaz	187.5 (80)	205 (130)	0.26
GGT	27 (37)	29 (29)	0.62
Albümin	4.59 (0.73)	4.01 (0.70)	0.001
Alkalen fosfataz	69.5 (27)	61 (12)	0.03

IQR: çeyrekler arası uzaklık, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransaminaz, GGT: γ -glutamil transferaz.

Tablo 6. Favipiravir Grubundaki Başlangıç ve Tedavi Sonundaki Laboratuvar Verileri Değişiklikleri

Laboratuvar Testleri	Takip Günleri		
	Başlangıç Medyan (IQR)	Tedavi Sonrası (48-72 saat) Medyan (IQR)	p
AST	36.5 (44)	38 (23)	0.44
ALT	31 (31)	49 (55)	0.005
Total bilirübin	0.32 (0.26)	0.45 (0.28)	0.16
Direkt bilirübin	0.14 (0.10)	0.19 (0.16)	0.16
Laktat dehidrogenaz	312 (233)	334 (221)	0.02
GGT	32 (49)	105.5 (138)	<0.0001
Albümin	4.11 (0.50)	3.59 (0.33)	<0.0001
Alkalen fosfataz	60 (26)	64.5 (43)	0.36

IQR: çeyrekler arası uzaklık, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransaminaz, GGT: γ -glutamil transferaz.

durum her ne kadar COVID-19'daki karaciğer hasarının, karaciğer hücrelerine verilen hasar yerine safra kanalı hücrelerinin hasarından kaynaklandığını düşündürse de SARS-CoV-2 infek-

siyonundaki karaciğer hasarının mekanizmaları büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır (11). Bir COVID-19 hastasının *post mortem* biyopsilerinde saptanan orta derecede mikrovasküler

steatozla birlikte hafif lobüler ve portal aktivite, karaciğer hasarının nedenlerinin virusun direkt etkisine veya ilaç hasarına bağlı olabileceğini düşündürmüştür (12). Antibiyotikler, antiviraller ve kortikosteroidler COVID-19 tedavi sürecinde sık olarak kullanılan ilaçlardır ve henüz kesin olmamakla birlikte bunların tümü karaciğer hasarının potansiyel nedenleri de olabilir (13). Bir çalışmada, COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar, lopinavir/ritonavirin karaciğer hasarına neden olabileceği bildirilmiştir (14). İlaça bağlı karaciğer hasarı, COVID-19 tedavisi sırasında göz ardı edilmemesi gereken ve dikkatle araştırılması gereken önemli bir noktadır.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Kılavuzu'na uygun olarak, COVID-19 tedavisinde favipiravir, hidroksiklorokin ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (6). Klorokin ve hidroksiklorokin sıtma tedavisinde 50 yılı aşkın bir süredir kullanılan ve ayrıca romatoid artrit ve sistemik lupus erythematosus gibi otoimmün hastalıklarda faydaları olan, immünomodülatör etkilere sahip ilaçlardır (15). Hidroksiklorokin, klorokinin daha güvenli bir analogudur ve SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (16-18). Hidroksiklorokin fagolizozom füzyonunun azalmasına neden olan hücre içi pH'yı yükseltir ve sonunda viral reseptör glikozilasyonu bozulur. Bu mekanizmanın ilacın doğrudan antiviral etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu ilacın ek olarak Toll benzeri reseptör sinyallemesini inhibe ettiği; ayrıca sitokinlerin özellikle de interlökin (IL)-1 ve IL-6'nın üretimini azaltan mekanizmalarla, immünomodülatör etki gösterdiği ve potansiyel bir antitrombotik özelliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür (19). Hidroksiklorokin kritik hastalarda kullanılması, ventriküler aritmiler, QT aralığında uzama ve diğer kardiyak toksisiteler yönünden risk oluşturabilir (20). Fransız Ulusal Farmakovijilans Ajansı'na 27 Mart 2020'den bu yana, 10 aritmi + senkop, 37 QT uzaması ve 4 ölümlü sonuçlanan 7 ani kardiyak arrest vakası dahil toplam 54 önemli kardiyak yan etki bildirilmiştir (21). Nadir olmakla birlikte, hidroksiklorokinle ilişkili şiddetli karaciğer toksisitesi bildirilen vakalar da vardır. Falcão ve arkadaşları (22) hidroksiklorokin tedavisinden sonra serum transaminaz seviyelerinde 10 kat artış saptanan ve ilaç kesildikten sonra da hızlı bir düşüş gösteren ağır bir COVID-19 hastası bildirmişlerdir. Makin ve arkadaşları (23), romatolojik hastalığı için iki hafta boyunca günde 400 mg hidroksiklorokin kullandıktan sonra fulminan hepatit gelişen iki vaka bildirmişlerdir. Bu hastalardan birinde karaciğer nakli gerekmiş ve sonuçta iki hasta da kaybedilmiştir. Ayrıca Bu çalışmamızda, hidroksiklorokin grubunda sadece ALB değerlerinde anlamlı fark tespit edilirken ($p < 0.05$), diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Bu durumun, enfeksiyona bağlı negatif akut faz reaktan değişikliklerine bağlı olması da olasıdır.

Favipiravir, influenza tedavisi için onaylanmış, aktif metabolit favipiravir ibofuranosil-5 -trifosfat (T-705-RTP) oluşturmak için hücre içinde fosforibozilasyona uğrayan bir ön ilaçtır ve bu aktif metabolit RdRp'yi potansiyel olarak inhibe eder (24). Favipiravir ayrıca bunya-, arena-, noro-, filavi-, alfa-, filovirusların ve diğer RNA viruslarının replikasyonu üzerinde de inhibe edici etkilere sahiptir (25). Favipiravirin influenza tedavisi sırasında bildirilen en sık yan etkileri, hafif-orta dereceli diyare, kan ürik asid ve transaminazlarında asemptomatik artış ve nötrofil sayısında azalma olmuştur (26). Bununla

birlikte, literatür taramamızda favipiravirin COVID-19 tedavisinde kullanılmasına bağlı olarak gelişen karaciğer toksisitesiyle ilgili çok yayına rastlamadık. Açık etiketli, kontrollü bir çalışmada favipiravir kolundaki 35 hastadan 1 (%2.8)'inde karaciğer testlerinde bozulma saptanmıştır (27). Chen ve arkadaşları (28) tarafından yapılan, COVID-19 tedavisinde favipiravirin etkinlik ve güvenliğini arbidolle kıyaslayan bir çalışmada, psikiyatrik reaksiyonlar, sindirim sistemi reaksiyonları ve serum ürik asid artışı yanında karaciğer testleri anormalliğinin de favipiravirle ilişkili en sık görülen yan etkilerden biri olduğu bulunmuştur (116 hastadan 10'u, %8.62, $p=0.7156$). Bizim çalışmamızda da favipiravir grubunda ALT, LDH ve GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptadık. Çalışmamızın retrospektif yapısı, hasta sayısının azlığı ve hidroksiklorokinle favipiravir dışında kullanılan tedavilerin karaciğer testlerinin bozulmasına ek katkılarının dışlanamaması en önemli sınırlayıcı faktörlerdir.

Sonuç olarak, önceki çalışmalarda güvenilirlik verileri dikkate alındığında favipiravire bağlı karaciğer hasarının da tedavi sırasında göz ardı edilmemesi gereken önemli bir nokta olduğunu düşünüyoruz. Karaciğer üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, favipiravir tedavisi sırasında karaciğer testlerinin sık izlenmesi, oluşabilecek komplikasyonların yönetimi açısından faydalı olacaktır. Ayrıca, COVID-19 tedavisinde antiviral ajanların yanı sıra birçok hastada antibiyotikler, steroidler ve diğer ilaçlar da kullanıldığı için favipiravirin bu ajanlarla etkileşimi de dikkate alınarak randomize, kontrollü çalışmalar planlanmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40(5): 998-1004. [Crossref]
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-33. [Crossref]
- World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19 - 30 November 2020 [Internet]. Geneva: WHO [erişim 30 Kasım 2020]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update---30-november-2020>.
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat corona virus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020; 14(1): 58-60. [Crossref]
- Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108(2): 242-7. [Crossref]
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 30 Kasım 2020]. <https://khgmstokyonetimdb.saglik.gov.tr/Eklenti/37044/0/covid-19rehberipdf.pdf>.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20. [Crossref]
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13. [Crossref]

9. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. [\[Crossref\]](#)
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271-80.e8. [\[Crossref\]](#)
11. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(5): 269-81. [\[Crossref\]](#)
12. Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420-2. [\[Crossref\]](#)
13. Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475-81. [\[Crossref\]](#)
14. Fan Z, Chen L, Li J, *et al.* Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(7): 1561-6. [\[Crossref\]](#)
15. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(SI-1): 611-9. [\[Crossref\]](#)
16. Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30(3): 269-71. [\[Crossref\]](#)
17. Liu J, Cao R, Xu M, *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 16. [\[Crossref\]](#)
18. 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; 71(15): 732-9. [\[Crossref\]](#)
19. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3(11): 722-7. [\[Crossref\]](#)
20. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, *et al.* Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(4): e208857. [\[Crossref\]](#)
21. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, *et al.* QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020; 17(9): 1425-33. [\[Crossref\]](#)
22. Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case report: Hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 102(6): 1214-6. [\[Crossref\]](#)
23. Makin AJ, Wendon J, Fitt S, Portmann BC, Williams R. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. *Gut*. 1994; 35(4): 569-70. [\[Crossref\]](#)
24. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93(7): 449-63. [\[Crossref\]](#)
25. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018; 153: 85-94. [\[Crossref\]](#)
26. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, *et al.* Ebola virus infection: Review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55(8): 907-23. [\[Crossref\]](#)
27. Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020; 6(10): 1192-8. [\[Crossref\]](#)
28. Chen C, Huang J, Yin P, *et al.* Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432. [\[Crossref\]](#)