

19. BÖLÜM / CHAPTER 19

COVID-19 Hastalığının Gastrointestinal Sistem ve Hepatik Manifestasyonları

Gastrointestinal System and Hepatic Manifestations of COVID-19 Disease

Resul Kahraman¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
e-posta: drkahraman@hotmail.com
ORCID ID: R.K. 0000-0001-5534-0860

ÖZ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), *Betacoronavirus* cinsinin üyesi tek sarmallı bir RNA virüsü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) tarafından oluşturulur. Hastalar tipik olarak ateş ve solunum sistemi enfeksiyonu semptomları ile başvururlar, ancak bazı hastalarda tipik solunum sistemi enfeksiyonu belirtileri ile birlikte veya bu belirtiler olmaksızın ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem belirtileri bulunmaktadır. Hastaların tetkiklerinde karaciğer hasarını gösteren belirteçler olan karaciğer enzimleri ve bilirubin yüksekliği gibi karaciğer biyokimyasal değerlerinin de yükseldiği saptanmıştır. Karaciğer hasarının sebepleri arasında virüsün direkt sitotoksik etkisi, kullanılan ilaçların hepatotoksitesisi, sitokin fırtınası ve sepsis sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda enfekte kişilerin rektal sürüntü örneklerinde ve dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tanımlanmıştır. Ayrıca virüsün bağlandığı reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün gastrointestinal sistem epitel hücrelerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Üst solunum yollarında virüsün temizlenmesinden sonra bile gastrointestinal sistemde ACE2 ekspresyonunun arttığı ve gaita örneklerinde virüs replikasyonun uzun süre devam ettiği gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemdeki ACE2 ekspresyon artışı ve viral replikasyonun saptanmasının enfeksiyon oluşumunda, seyrinde ve bulaşmada rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu yazıda COVID-19 hastalığının gastrointestinal sistem ve karaciğer üzerine etkileri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 hastalığı, SARS-CoV-2, Gastrointestinal sistem

ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a single-stranded RNA virus that is a member of the *Betacoronavirus* genus. Patients typically present with symptoms of fever and respiratory tract infection, but some patients have diarrhea, nausea, vomiting, and gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, loss of appetite, with or without typical respiratory symptoms. In the laboratory tests of the patients, liver biochemical tests, and bilirubin levels, which are markers of liver damage, were found to be elevated. Among the causes of liver damage, the direct cytotoxic effect of the virus, hepatotoxicity of drugs, cytokine storm, and sepsis are held responsible. Studies have identified SARS-CoV-2 RNA in a rectal swab and stool samples of patients with COVID-19 disease. In addition, it has shown that the expression of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is the receptor to which the virus binds, increases in the epithelial cells of the gastrointestinal system. The ACE2 expression increased in the gastrointestinal tract even after the virus was cleared in the upper respiratory tract and the virus replication continued in stool samples and was detected for a long time. It is thought that the increase in ACE2 expression and viral replication in gastrointestinal epithelial cells may play a role in the formation and course of infection and transmission. In this article, we will review the gastrointestinal system and liver manifestations of COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19 disease, gastrointestinal system, liver, fecal transmission, SARS-CoV-2

EXTENDED ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), a single-stranded enveloped RNA virus that is a member of the Betacoronavirus genus. The rapid transmission of COVID-19 disease poses a significant threat to global public health as the cause of the pandemic. COVID-19 uses angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as the receptor to enter cells in the respiratory tract of humans. It has also been reported that the ACE2 receptor is highly expressed in gastrointestinal epithelial cells in COVID-19 patients. Patients typically present with symptoms of fever and respiratory tract infection, fatigue, headache, muscle, and joint pain, but some patients present with typical respiratory symptoms or without respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting and abdominal pain, and loss of appetite. Studies have shown that SARS-CoV-2 RNA can be detected in stool samples of COVID-19 patients for more than a month. Additionally, increased ACE2 replication and viral RNA were detected in the intestinal epithelium. These results point to a gastrointestinal epithelial involvement of the virus and suggest a potential fecal-oral transmission. In addition, especially in the late period of COVID-19 disease, the rate of virus detection in oral and nasal swab samples decreases and diagnosis becomes difficult. It is thought that virus RNA polymerase chain reaction (PCR) tests in anal swabs or fecal samples for diagnosis in the late stages of the disease may be helpful in diagnosis.

Gastrointestinal symptoms were found in about 15% of the patients without respiratory system symptoms. The most common gastrointestinal finding is appetite loss, which occurs in approximately one fifth of the patients. Other gastrointestinal findings such as nausea and vomiting may occur in 7-15% of patients. In studies and meta-analyzes, approximately 5-18% of COVID-19 patients have diarrhea and approximately 3% have abdominal pain symptoms. In a meta-analysis evaluating the severity of COVID-19 disease and gastrointestinal symptoms, it was found that the frequency of abdominal pain was 4 times higher in severe patients.

In examinations of COVID-19 patients, it was found that liver biochemical tests such as liver enzymes and increased bilirubin, which are markers of liver damage, were found to be elevated. In a meta-analysis, the elevation of liver enzymes was found in 15% of the patients. The cause of liver damage in COVID-19 patients has not been clearly established. It is thought that the virus, which replicates in the intestinal epithelium, may infect by binding to ACE2 receptors in hepatocytes and cholangiocytes as a result of its translocation through the intestinal barrier, which is disrupted due to inflammation and ischemia. Among the causes of liver damage; direct cytotoxic effect of the virus, immune-mediated damage due to cytokine storm, sepsis, disseminated intravascular coagulation, thrombotic microangiopathy, hepatic ischemia due to hypoxia, and hepatotoxicity of the drugs used are blamed on hepatocytes. Significantly higher concentrations of liver enzymes including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) and serum total bilirubin were found in patients with severe COVID-19 compared to non-severe patients.

COVID-19 disease is a serious global public health problem that can cause morbidity and mortality from severe pneumonia, acute respiratory failure. and multi-organ damage. Patients may have gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting and abdominal pain, loss of appetite, with or without typical respiratory tract symptoms. In some patients, gastrointestinal symptoms may appear before other symptoms. It has been shown that patients with anorexia and abdominal pain have an increased risk of severe disease. Liver biochemical tests such as liver enzymes and bilirubin were found to be elevated in the examinations of the patients. In addition, it has been reported that virus replication continues to be detected for a long time in the gastrointestinal system and stool

samples even after the virus has been cleared in the upper respiratory tract. Although there is no definitive evidence about fecal-oral transmission, it is thought that compliance with hygiene and sanitation conditions will prevent the spread and transmission of the disease by reducing exposure to the virus. Further studies are needed on the effects of COVID-19 disease on the gastrointestinal system and its fecal-oral transmission.

GİRİŞ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), *Betacoronavirus* cinsinin bir üyesi tek sarmallı zarflı RNA virüsü olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) sebebiyet verdiği bir hastalıktır (1). COVID-19 hızla bulaşması nedeniyle pandemi oluşturarak küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. SARS-CoV-2 insanların solunum yollarındaki hücrelere giriş sağlamak için reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında ACE2 reseptörünün gastrointestinal epitel hücrelerinde de yüksek oranda eksprese edildiği belirtilmiştir (2). Hastalar tipik olarak ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları, yorgunluk, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı şikayetleri ile başvurumaktadırlar, ancak bazı hastalarda tipik solunum yolu belirtileri ile birlikte veya solunum sistemi belirtileri olmaksızın ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler bulunmaktadır (3). Bir çalışmada, COVID-19 hastalarının %83,3'ünde gaitada bir aya kadar uzayan sürelerde SARS-CoV-2 RNA'nın tespit edilebildiği gösterilmiştir (4). Ek olarak, başka bir çalışmada, COVID-19 hastalarından %49'unun gaita incelemesinde viral RNA bulunduğunu gösterilmiştir. Hastaların %23'ünde viral RNA solunum yollarından temizlendikten sonra bile gaita örneklerinde pozitif saptanmıştır (5). Onaltı COVID-19 hastasının alındığı bir çalışmada başlangıç testlerinde 8 hastada oral sürüntü pozitif, 4 hastada anal sürüntü pozitif bulunmuştur. Beşinci günde tekrarlanan testlerde 16 hastanın 4'ünde oral sürüntü pozitif saptanırken anal sürüntü incelemesinde altı hastada SARS-CoV-2 RNA pozitif saptanmıştır. Beşinci günde anal sürüntüsü pozitif çıkan altı hastadan dördü başlangıçtan itibaren oral ve anal sürüntüleri negatif olan hastalar olduğu saptanmıştır (6). Bu sonuçlar virüsün gastrointestinal epitel tutulumuna işaret etmekte ve potansiyel bir fekal-oral bulaşmanın olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca özellikle COVID-19 hastalığının geç döneminde oral ve nazal sürüntü örneklerinde virüs saptama oranları azalmakta ve tanı konulması zorlaşmaktadır. Hastalığın geç döneminde tanı için sürüntü veya fekal örneklerde virüs RNA polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testlerinin tanı koymaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir (6).

COVID-19 Hastalığında Gastrointestinal Semptomlar

İştahsızlık

COVID-19 hastalarında en sık rastlanan gastrointestinal semptom iştahsızlıktır. Toplam 4343 hastayı ve 60 çalışmayı içeren bir meta-analizde hastaların %26,8'inde saptanmıştır (7). COVID-19 hastalardaki sistemik inflamasyon ve/veya gastrointestinal viral etkilere bağlı oluşabilen iştahsızlığa rağmen oral beslenmenin devamı önerilmektedir (8). Bağırsak mukozası ile besin temasının olmaması; intestinal lenfoid doku atrofisine, bakteriyel aşırı çoğalma ve bakteriyel translokasyona neden olduğu gösterilmiştir (9).

Bulantı/Kusma

Toplam 5955 COVID-19 hastasının alındığı meta-analizde bulantı, kusma prevalansı %7,8 olarak saptanmıştır. Toplam 1901 hastanın alındığı Çin dışındaki ülkelerin değerlendirildiği alt grup analizinde ise bulantı, kusma prevalansı %14,9 saptanmıştır (10).

Karın Ağrısı

Toplam 4031 COVID-19 hastasının değerlendirildiği meta-analizde karın ağrısı sıklığı %3,6 olarak saptanmıştır (10). Hastalardaki karın ağrısı hipoksemi, trombotik mikroanjiyopatiye bağlı intestinal iskemi veya intestinal inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek karın ağrısı prevalansı bulunmuştur (11). COVID-19 hastalığının şiddeti ile gastrointestinal semptomların değerlendirdiği meta-analizde ise şiddetli hastalarda abdominal ağrı sıklığının 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (11).

Ishal

Toplam 43 çalışmada PZR testi ile doğrulanan 10.676 hastanın dahil edildiği meta analizde ishal prevalansı %7,7 saptanmıştır. Bu oran Çin'de yapılan çalışmalarda %5,8 iken, Çin dışındaki ülkelerde %18,3 bulunmuştur. Yatan hastalarda ishal prevalansı %10,4 olup ayaktan hastalarda ise %4 bulunmuştur. Hastaların %7,9'unda başlangıç semptomları arasında ishal saptanmıştır (10). Jin ve arkadaşlarının çalışmasında 651 yatan hastanın %8,6'sında başlangıçta herhangi bir tedavi almadan ishal saptanmıştır (13). Toplam 1141 COVID-19 hastasının değerlendirildiği meta-analizde 183 (%16) hastada solunum sistemi belirtileri olmadan yalnızca gastrointestinal belirtiler saptanmıştır. Gastrointestinal belirtileri olan hastaların %37'sinde ishal saptanmıştır (14). Bu çalışmada COVID-19 hastalarında ishal sıklığının ortalama 6 kez olduğu, 1-4 gün sürdüğü ve kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir (15). Hastanede yatan toplam 138 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %10'unda ateş ve dispne gelişmeden 1-2 gün önce bulantı, ishal geliştiği bildirilmiştir (16). COVID-19 hastalarında gastrointestinal şikayetler diğer bulgulardan birkaç gün önce ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19 sıklığının yüksek olduğu bölgelerde veya COVID-19 hastaları ile temas öyküsü olan kişilerde yeni ortaya çıkan gastrointestinal semptomlarda COVID-19 tanısı akla gelmelidir.

COVID-19 Hastalığı ve Hepatobiliyer Sistem Bulguları

Hastaların tetkiklerinde karaciğer hasarını gösteren belirteçler olan karaciğer enzimleri ve bilirubin yüksekliği gibi karaciğer biyokimyasal testlerinin yükseldiği saptanmıştır. Toplam 2711 COVID-19 hastasının alındığı meta-analizde hastaların %15'inde karaciğer enzimlerinin yüksekliği saptanmıştır (10). COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının nedeni kesin olarak ortaya konamamıştır. İntestinal epitelde replike olan virüsün inflamasyona ve iskemiye bağlı olarak bozulan intestinal bariyerden translokasyonu sonucunda hepatositlerde ve kolanjiositlerdeki ACE2 reseptörlerine bağlanarak enfekte edebileceği düşünülmektedir. Karaciğer hasarının sebepleri arasında; hepatositlere virüsün direkt sitotoksik etkisi, sitokin fırtınası sonucu immün aracılı hasarlanma, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroanjiopati, hipoksiye bağlı hepatik iskemi ve kullanılan ilaçların hepatotoksitesi sorumlu tutulmaktadır. Şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayan hastalara göre alanin aminotrasferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) dahil karaciğer enzimleri ve serum total bilirubin konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha yükseldiği saptanmıştır (11,17).

COVID-19 TEDAVİLERİNDE KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER VE HEPATOTOKSİSİTE

Antimalaryal İlaçlar (Klorokin ve Hidroksiklorokin)

Hidroksiklorokin ve klorokin, lizozomlar ve inflamasyonlu dokular gibi asidik ortamlarda biriken zayıf bazik yapıda ilaçlardır. Hem hidroksiklorokin hem de klorokin, vücutta büyük bir dağılım hacmine ve 50 gün gibi uzun bir yarı ömre sahiptir. Hidroksiklorokin ve klorokin moleküler olarak lizozomal aktivite, otofaji, membran stabilitesi ve sinyal ileti yolları üzerine etkiler göstermektedir. Hücresel düzeyde, bu ilaçların doğrudan ve dolaylı mekanizmaları, Toll benzeri reseptör sinyalini ve sitokin üretimini azaltarak immün aktivasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır (18). COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlardan klorokin ve hidroksiklorokine bağlı nadir olarak mide bulantısı, kusma karın ağrısı ve ishal bildirilmiştir. Klorokine nadiren aminotransferazlarda yükselmeye neden olabilmektedir. Bu durum hipersensitivite reaksiyonu ve ilaç etkileşimleri ile ilişkilendirilmiştir (10). Hidroksiklorokin karaciğerde metabolize edildiğinden kronik karaciğer hastalarında ve hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında hepatotoksiste yönünden dikkatli olunmalıdır. İlaç etkileşimleri ve QT uzamasına neden olarak kardiyak aritmilere yol açması diğer bir önemli yan etkisidir (10).

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Favipiravir

Favipiravir, dirençli influenza virüsünün tedavisi için geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır. Viral genomun transkripsiyonunda ve replikasyonunda rol alan RNA polimeraz enziminin inhibitörüdür (19). COVID-19 hastalarında favipiravir kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada 116 hastanın 16'sında (%13,7) mide bulantısı, şişkinlik gibi sindirim sistemi şikayetleri bildirmiştir. Karaciğer enzimlerinden (AST veya ALT) herhangi birinde yükselme 116 hastanın 9'unda (%7,7) bildirilmiştir (20). Diğer bir çalışmada ise favipiravir kullanan COVID-19 hastalarının %5,7'sinde (2/35) ishal, %2,9'da (1/35) hepatotoksisite bildirilmiştir (21).

Remdesivir

Remdesivir, viral RNA polimeraz inhibitörü olan nükleotid analogudur (22). COVID-19 hastalarında Remdesivir kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlı olup 53 hastadan oluşan bir vaka serisinde hastaların %22'ünde karaciğer enzim yüksekliği, %9'unda ishal bildirilmiştir (22).

Lopinovir/Ritonavir

İnsan immün yetmezlik virüs (HIV) tedavisinde kullanılan kombinasyon olan Lopinovir/Ritonavir tedavisinin COVID-19 tedavisinde kullanıldığı 99 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %9,5'inde bulantı, %6,3'ünde kusma, %4,2'sinde ishal saptanmıştır. Bu çalışmada hepatotoksisite artışı saptanmamıştır (23). HIV hastalarındaki Lopinovir/Ritonavir kombinasyonunun kullanımında hastaların %3-10'unda orta-şiddetli karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır (24). Cai ve ark. yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarında Lopinovir/Ritonavir kullanımının karaciğer hasarı riskini 4 kat arttırdığı saptanmıştır (25).

ANTI-SİTOKİN TEDAVİLER

Tosilizumab

Tosilizumab, romatoid artrit ve otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılan interlökin-6 (IL-6) reseptörüne yönelik monoklonal bir antikordur. Tosilizumab'ın, COVID-19 ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastalığında sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde kullanılmaktadır (26). Tosilizumab kullanan hastaların %10-50'sinde normalin 1-3 katı kadar aminotransaminaz yüksekliği saptanmış ve 2-6 hafta içerisinde kendiliğinden normale döndüğü bildirilmiştir. Hastaların %1-2'sinde normalin 5 katını geçen şiddetli karaciğer hasarına neden olabileceği ifade edilmiştir. İmmünsüpresif ajan olması nedeniyle hepatit B reaktivasyonu ve sitomegalovirüs reaktivasyonu bildirilmiştir (27).

SONUÇ

COVID-19 hastalığı, şiddetli pnömoni, akut solunum yetersizliği ve çoklu organ hasarına bağlı morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir global halk sağlığı sorunudur. Hastalarda tipik solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ile birlikte veya solunum sistemi belirtileri olmaksızın ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler bulunabilmektedir. Bazı hastalarda gastrointestinal belirtiler diğer belirtilerinden önce ortaya çıkabilmektedir. İştahsızlık ve karın ağrısına sahip hastalarda şiddetli hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir. Hastaların tetkiklerinde karaciğer hasarını gösteren belirteçler olan karaciğer enzimleri ve bilirubin yüksekliği gibi karaciğer biyokimyasal testlerinin yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca üst solunum yollarında virüsün temizlenmesinden sonra bile gastrointestinal sistemde ve gaita örneklerinde virüs replikasyonunun uzun süre saptanmaya devam

ettiği bildirilmiştir. Fekal-oral yolla bulaşma ile ilgili kesin kanıtlar olmasa da hijyen ve sanitasyon koşullarına uyulması virüse maruziyeti azaltarak hastalığın yayılımının ve bulaşmasını önleyeceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalığının gastrointestinal sistemdeki etkileri ve fekal-oral bulaşıcılığı ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
2. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1831-3.
3. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 629-30.
4. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(6): 1547-51.
5. Chen, J, Zhu H, Wang D, Zheng Y, Xu J, Zhu G, et al. Clinical Features of Stool SARS-CoV-2 RNA Positive in 137 COVID-19 Patients in Taizhou, China. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3551383>
6. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 386-9.
7. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159: 81-95.
8. Aguila EJT, Cua IHY, Fontanilla JAC, Yabut VLM, Causing MFP. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: Impact on Nutrition Practices. *Nutr Clin Pract.* 2020; 35(5): 800-5.
9. Szeffel J, Kruszewski WJ, Buczek T. Enteral feeding and its impact on the gut immune system and intestinal mucosal barrier. *Prz Gastroenterol.* 2015; 10: 71-7.
10. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020; 159: 320-34.
11. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 667-8.
12. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit J, Lippi G. Gastrointestinal symptoms associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Intern Emerg Med.* 2020; 15: 857-9.
13. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69: 1002-9.
14. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 1636-7.
15. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(6): e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323: 1061-9.
17. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 428-30.
18. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 155-66.
19. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol.* 2013; 87: 3741-51.

20. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv; 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
21. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
22. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2327-36.
23. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1787-99.
24. Lopinavir. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547961/>
25. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020; 73(3): 566-74.
26. Kewan T, Covut F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100418>
27. Tocilizumab. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Updated 2020 Apr 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548243/>