

## Liver function disorders in COVID-19 patients admitted to Tishreen University Hospital in Lattakia

Dr. Ismael Hammad\*

Dr. Youssef Zreik\*\*

Yazan Ellewa\*\*\*

(Received 13 / 2 / 2023. Accepted 12 / 4 / 2023)

□ ABSTRACT □

**Purpose :** We aim to study the effect of liver function disorders (Alanine aminotransferase ALT / Aspartate aminotransferase AST / Total Bilirubin T.Bili / Direct (Conjugated) Bilirubin D.Bili) on prognosis in COVID-19 patients , with evaluation of a statistically significant relationship between infection with COVID-19 and liver function disorders in terms of gender , age , average hospitalization period , need for mechanical ventilation (ventilator / intensive care unit ICU) and mortality.

**Methods :** A retrospective cohort study was performed that included 471 COVID-19 patients admitted to the isolation department at Tishreen University Hospital in Lattakia in the period between 2020 – 2021 . We did a retrospective study of the files of patients who met the admission criteria , and studied the aforementioned variables and liver function disorders (ALT / AST / AST/ALT Ratio / T.Bili / D.Bili).

**Results :** Our study included 471 COVID-19 patients , their average age was 63.21 years , and the percentage of males was (61.36%) (Sex Ratio M;F 1.59:1). The patients were divided according to liver function tests conducted upon admission into two groups , the group of patients who had normal liver function tests (n = 190 , 40.34%) and the group of patients who had abnormal liver function tests (n = 281 , 59.66%).

When comparing the results between the two study groups , we found no statistically significant difference in terms of age (P-value = 0.176) , sex (P-value = 0.165515) , and the average hospitalization period (P-value = 0.063425) , between the two study arms.


The total death rate reached 251 deaths ( 53.29%) , and this rate was higher in the group of patients with impaired liver functions (60.49%) compared to (42.63%) in the group of patients with normal liver functions , and this constituted a statistically significant difference

(P-value = 0.000092) . Also the rate of need for mechanical ventilation (ventilator / intensive care unit) was higher in the group of patients with abnormal liver functions (33.45%) compared to (13.16%) in the group of patients with normal liver functions , with a statistically significant difference (P-value = 0.000057).

**Conclusion :** Our study showed that hepatic injury in COVID-19 had a significant effect on survival , the need for mechanical ventilation (ventilator / intensive care unit) compared to the absence of this injury , but it did not significantly affect the average hospitalization period in patients with COVID-19.

We need more studies and research to characterize causes and the extent of liver damage in COVID-19 , in addition to the effect of SARS-CoV-2 infection on chronic liver diseases.

**Key words :** COVID-19 , liver function , mechanical ventilation.

**Copyright**  :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\*Professor – Department of Internal Medicine (Digestive System Diseases) – Faculty of Medicine – Tishreen University – Lattakia – Syria .

\*\*Assistant Professor - Department of Laboratory Medicine - Faculty of Medicine – Tishreen University – Lattakia – Syria .

\*\*\*Postgraduate student – Department of Internal Medicine (Digestive System Diseases) – Faculty of Medicine – Tishreen University – Lattakia – Syria . yazan.aliwa@tishreen.edu

## دراسة اضطرابات وظائف الكبد لدى مرضى كوفيد-19 المقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

د. اسماعيل حماد\*

د. يوسف زريق\*\*

يزن الليوا\*\*\*

(تاريخ الإيداع 13 / 2 / 2023. قبل للنشر في 12 / 4 / 2023)

### □ ملخص □

**هدف الدراسة :** نهدف إلى دراسة تأثير اضطرابات وظائف الكبد (الأنين أمينو ترانسفيراز ALT / أسبارتات أمينو ترانسفيراز AST / البيليروبين الكلي T.Bili / البيليروبين المباشر (المقترن) D.Bili ) في الإنذار لدى مرضى COVID-19 مع تقييم وجود علاقة هامة احصائياً بين الإصابة ب COVID-19 واضطرابات وظائف الكبد من حيث الجنس ، العمر ، متوسط مدة الاستشفاء ، الحاجة للتنوية الآلية (المنفسة / وحدة العناية المركزة ICU) و الوفيات .

**عينة و طرق الدراسة :** تم إجراء دراسة حشدية راجعة شملت 471 مريض COVID-19 مقبول في قسم العزل ضمن مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة بين عامي 2021 - 2020 . قمنا بدراسة راجعة لملفات المرضى المستوفين لمعايير الإدخال و دراسة المتغيرات المذكورة سابقاً و اضطرابات وظائف الكبد ( D.Bili / T.Bili / AST/ALT Ratio / ALT / AST ) .

**النتائج :** شملت دراستنا 471 مريض COVID-19 ، بلغ متوسط أعمارهم 63.21 سنة ، و نسبة الذكور (61.36%) (Sex Ratio M:F 1.59 : 1) تم تقسيم المرضى بحسب اختبارات وظائف الكبد المجرأة لهم عند القبول إلى مجموعتين ، مجموعة المرضى الذين لديهم اختبارات وظائف كبد طبيعية (40.34% ، n = 190) ومجموعة المرضى الذين لديهم اختبارات وظائف كبد مضطربة (n = 281 ، 59.66%)

عند مقارنة النتائج بين مجموعتي الدراسة **وجدنا :** لا فارق هام ذو دلالة احصائية من حيث العمر (P-value = 0.176) ، الجنس (P-value = 0.165515) و متوسط مدة الاستشفاء (P-value = 0.063425) بين ذراعي الدراسة .

بلغ معدل الوفيات الكلي 251 حالة وفاة (53.29%) و كان هذا المعدل أعلى في مجموعة المرضى مضطربي وظائف الكبد (60.49%) مقابل (42.63%) في مجموعة المرضى طبيعيين وظائف الكبد و شكّل ذلك فارقاً ذو دلالة احصائية هامة (P-value = 0.000092) وكذلك كان معدل الحاجة للتنوية الآلية (المنفسة / وحدة العناية المركزة ICU) أعلى في مجموعة المرضى مضطربي وظائف الكبد (33.45%) مقابل (13.16%) في مجموعة المرضى طبيعيين وظائف الكبد مع فارق ذو دلالة هامة احصائياً (P-value = 0.000057)

**الخلاصة :** أظهرت دراستنا أن الأذية الكبدية في سياق COVID-19 أحدثت تأثيراً هاماً في البقاء ، الحاجة للتنوية الآلية (المنفسة / وحدة العناية المركزة ICU) مقارنةً بغياب هذه الأذية ، لكنها لم تؤثر بشكل هام في متوسط مدة الاستشفاء لدى مرضى COVID-19 . نحن بحاجة إلى مزيد من الدراسات و الأبحاث لتوصيف أسباب و مدى الأذية الكبدية في سياق COVID-19 ، إضافةً إلى تأثير الخمج بالفيروس التاجي المستجد SARS-CoV-2 في أمراض الكبد المزمنة .  
**الكلمات المفتاحية :** COVID-19 ، وظائف الكبد ، التنوية الآلية .



حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الهضمي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

\*\* مدرس - قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

\*\*\* طالب ماجستير - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الهضمي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. yazan.aliwa@tishreen.edu

## مقدمة

## الفيروسات التاجية Coronaviruses :

تنتمي الفيروسات التاجية إلى عائلة Coronaviridae من رتبة Nidovirales ، وسُميت هذه الفيروسات بالتاجية نسبة إلى الأشواك الشبيهة بالتاج على السطح الخارجي للفيروس.

الفيروسات التاجية دقيقة الحجم حيث تقيس بين 65 و 125 نانومتر قطراً ، وتحوي مادة نووية ممثلة بالحمض النووي الريبي (RNA) وحيد السلسلة يتراوح حجمه بين 26000 و 32000 أساس طولاً .(1)

## الفيروس التاجي المستجد SARS-CoV-2 :

في كانون الأول من عام 2019 تم تشخيص ذات رئة مجهولة السبب لدى مرضى في مدينة ووهان ، الصين . أفادت دراسات سابقة أن عدداً كبيراً من حالات ذات الرئة البديئية ارتبطت بالمنتجات المباعة في سوق المأكولات البحرية في مدينة ووهان والتي تم تطهيرها في 30 كانون الأول من عام 2019 ، وتم إغلاقها رسمياً بتاريخ 1 كانون الثاني من عام 2020 .(2)

سمي الفيروس المسبب SARS-COV-2 من قبل اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات وأطلقت منظمة الصحة العالمية على المرض اسم COVID-19 ، ومنذ ذلك الحين أصبح COVID-19 وباءاً عالمياً .(3)

الفيروس التاجي المستجد SARS-CoV-2 هو فيروس كروي محاط بغلاف بقطر تقريبي 120 نانومتر .(4)

يحتوي الفيروس التاجي الناضج أربعة بروتينات بنوية رئيسية هي :

The Nucleocapsid Protein	(N)	بروتين القفيصة النووية
The Transmembrane Protein	(M)	البروتين العابر الغشاء
The Envelope Protein	(E)	البروتين المغلف
The Spike Protein	(S)	البروتين الشوكي

(5)

على الرغم من أن معظم التظاهرات السريرية الهامة متعلقة بأذية الرئتين إلا أن الموجودات السريرية المرضية قد تحدث في أعضاء أخرى مثل الكبد ، البنكرياس ، الكليتين وذلك بسبب احتواء تلك الأعضاء على المستقبل الذي يشكل المدخل الرئيسي للفيروس إلى الخلايا و الذي يدعى الأنزيم المحول للأنجيوتنسين-2 (ACE-2) .(6)

بسبب توزع المستقبل المذكور ضمن الجسم فإن SARS-CoV-2 قد يصيب الخلايا الكبدية و خلايا الطرق الصفراوية مسبباً بذلك اضطرابات وظائف الكبد المشاهدة لدى هؤلاء المرضى . (6)

يعتبر الكبد الهدف الرئيسي لبعض الفيروسات التي تتكاثر ضمنه و التي تدعى الفيروسات الكبدية ، منها فيروس التهاب الكبد A ، فيروس التهاب الكبد B ، فيروس التهاب الكبد C وفيروس التهاب الكبد E . في جميع الانتانات الفيروسية السابقة يحدث التهاب كبد وأذية للخلية الكبدية كنتيجة للاستجابة المناعية تجاه الفيروس ضمن الكبد . (7)

بالإضافة لما سبق قد يتأثر الكبد كجزء من انتان فيروسي معمم في العضوية ، بفيروسات تستهدف بشكل أساسي أنسجة أخرى خاصة السبيل التنفسي العلوي مثل فيروسات الحلا (فيروس ايبشتاين بار ، الفيروس المضخم للخلايا ، فيروس الحلا البسيط) ، الفيروس الغدي و الفيروس التاجي المستجد SARS-CoV-2 . (7)

### الأذية الكبدية في سياق COVID-19 : Liver Damage in COVID-19

تعرف أذية الكبد المتعلقة ب COVID-19 بأنها أية أذية كبدية تحدث خلال سير المرض والعلاج لدى مرضى COVID-19 مع أو دون مرض كبدي سابق ،

ويشمل ذلك مجموعة واسعة من الآليات الإراضية المحتملة مثل :

- السمية الخلوية المباشرة بسبب التناسخ الفيروسي الفعال ل SARS-CoV-2 في الكبد.
- الأذية المتوسطة بالمناعة بسبب الاستجابة الالتهابية الشديدة (متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية SIRS في سياق COVID-19) .
- التبدلات المسببة لنقص الأكسجة (المحرضة بالقصور التنفسي ، التبدلات الوعائية بسبب اضطرابات التخثر والتهاب بطانة الأوعية أو الاحتقان القلبي بسبب قصور القلب الأيمن).
- أذية الكبد الدوائية .
- تفاقم مرض كبدي موجود مسبقاً . (8)

### الاختبارات الكيميائية الحيوية للكبد : Liver biochemistry

ALT (SGPT) , AST (SGOT) , LDH	اختبارات ذات دلالة نخرية
GGT , ALP , Bilirubin	اختبارات ذات دلالة ركودية
PT , Albumin	اختبارات تقييم الوظيفة الإنشائية للكبد
رحلان البروتينات المصلية , الرحلان المناعي للبروتينات	اختبارات تقييم ارتكاس اللحمية المتوسطة

تتراوح نسبة حدوث ارتفاع ناقلات الأمين ( ALT و AST ) لدى مرضى COVID-19 من 2.5% إلى 76.3% . (8) ويمكن أن تتراوح تلك الشذوذات مع ارتفاع طفيف في مستويات البيليروبين الكلي بنسبة تصل حتى 35% من الحالات . (8) في حين أن ارتفاع أنزيمات الكبد الركودية ( الفوسفاتاز القلوية ALP و الغاماغلوتاميل ترانسفيراز GGT ) كان يعتبر نادراً إلى حد ما في البداية ، فإن مراجعات منهجية حديثة تشير إلى ارتفاع في مستويات ALP و GGT لدى 6.1% و 21.1% من مرضى COVID-19 على الترتيب . (8)

#### مبررات البحث :

يعتبر COVID-19 مرض جديد عالمياً ، لم تجر عليه دراسات كافية فيما يتعلق بتأثيره في الوظائف الكيميائية الحيوية للكبد . سنحاول دراسة تأثير الفيروس في الجهاز الهضمي و بشكل خاص الكبد .

#### أهداف البحث :

#### الهدف الأساسي :

التنبؤ بتأثير اضطرابات وظائف الكبد في الإنذار لدى مرضى COVID-19 .

#### الهدف الثانوي :

تقييم وجود علاقة هامة إحصائياً بين الإصابة ب COVID-19 و اضطرابات وظائف الكبد لدى مرضى الدراسة .

**عينة المرضى و طرائق البحث :**

نوع الدراسة :

Retrospective Cohort Study

مكان و زمان الدراسة :

مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2020 - 2021

معايير الاشتمال :

كل مريض COVID-19 (مثبت بالمسحة) أُجريت له وظائف كبد عند القبول.

معايير الاستبعاد :

مرضى COVID-19 الذين في سوابقهم أمراض تسبب اضطراب وظائف الكبد (مثل التهابات الكبد الفيروسيّة ، التهاب الكبد المناعي الذاتي ، تشمع الكبد.....).

**استبيان جمع المعلومات :**

تاريخ الوفاة	تاريخ التخرج	تاريخ القبول	رقم الإضبارة	السوابق المرضية	الجنس	العمر	الاسم الثلاثي
ALT (SGPT) (IU/L)	AST (SGOT) (IU/L)	AST/ALT Ratio	Total Bilirubin (MG/DL)	Direct Bilirubin (MG/DL)			

**الدراسة الإحصائية Statistical Study :**

تصميم الدراسة : Retrospective Cohort Study

سيتم استخدام قوانين الإحصاء الوصفي Description Statistical على المتغيرات المدروسة .

اعتماد  $\alpha = 5\%$  .

النسب المئوية ومجالات الثقة للمتغيرات النوعية qualitative .

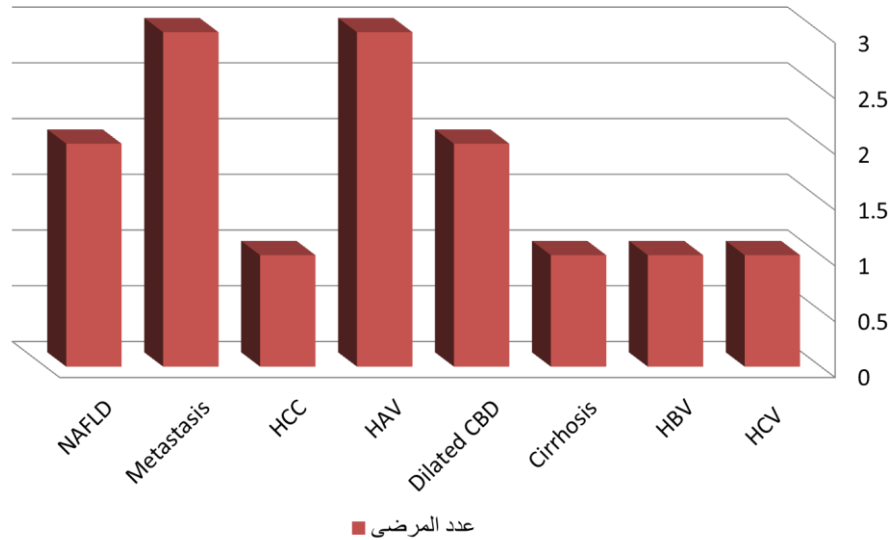
اعتماد العرض البياني Graphs لتمثيل البيانات المدروسة .

إحصاء استدلال Inferential Statistical باعتماد اختبار Chi-square لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية .

### النتائج :

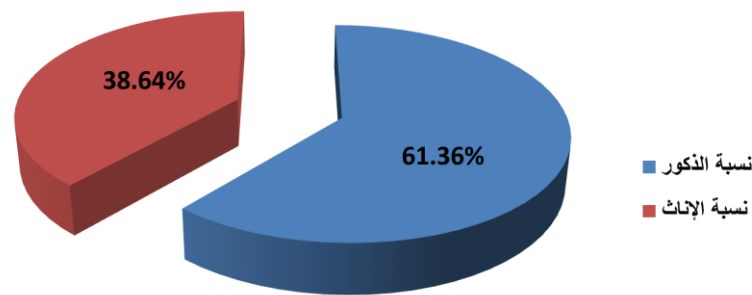
شملت الدراسة 485 مريضاً مصاباً ب COVID-19 من المرضى المقبولين في قسم العزل في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية.

تم استبعاد 14 مريض من الدراسة للأسباب الموضحة في الشكل البياني التالي :



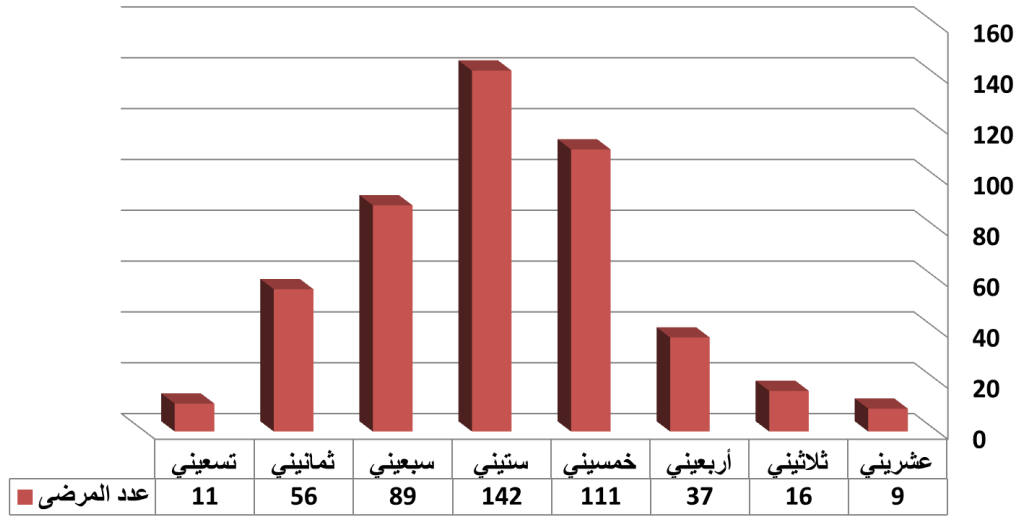
الشكل (1) : توزيع المرضى المستبعدين من الدراسة حسب أسباب الاستبعاد

من بين المرضى المقبولين في الدراسة كان عدد الذكور 289 ذكراً (61.36%) وعدد الإناث 182 أنثى (38.64%).



الشكل (2) : توزيع مرضى COVID-19 حسب الجنس

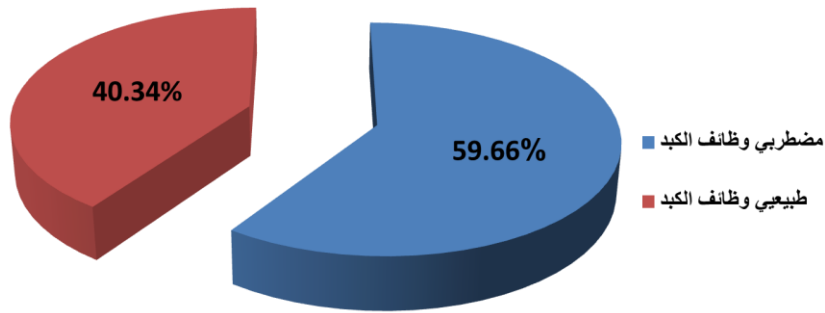
تراوحت أعمار المرضى بين 22 و 92 سنة وبمعدل وسطي  $63.21 \pm 13.69$  سنة.



الشكل(3) : توزيع مرضى COVID-19 حسب العمر

كان عدد المرضى طبيعياً وظائف الكبد 190 (40.34%) من بينهم 109 ذكر (57.37%) و 81 أنثى (42.63%).

كان عدد المرضى مضطرباً وظائف الكبد 281 (59.66%) من بينهم 180 ذكر (64.06%) و 101 أنثى (35.94%).



الشكل(4) : توزيع مرضى COVID-19 طبيعياً ومضطرباً وظائف الكبد

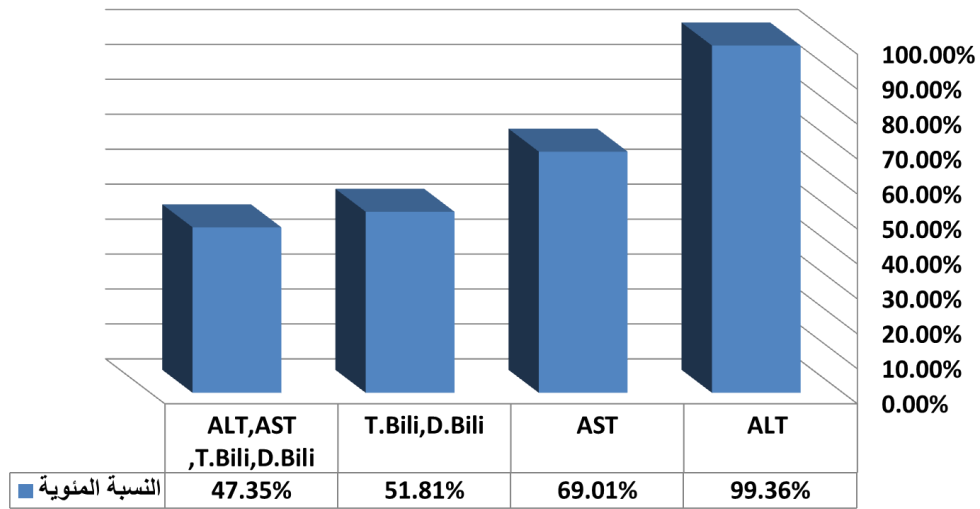
تراوحت مدة الاستشفاء بين 1 و 42 يوم بزمناً استشفاءً وسطي  $8.61 \pm 6.55$  يوم.

تم إجراء تحليل ALT لـ 468 مريض (99.36%).

تم إجراء تحليل AST لـ 325 مريض (69.01%).

تم إجراء تحليل T.Bili , D.Bili لـ 244 مريض (51.81%).

تم إجراء تحليل ALT , AST , T.Bili , D.Bili لـ 222 مريض (47.35%).



الشكل (5) : توزيع مرضى COVID-19 حسب وظائف الكبد التي أجريت لهم

بالنسبة لاختبارات وظائف الكبد المجرة لمرضى الدراسة وبحسب القيم المرجعية في المختبر المركزي لمستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (مركز إجراء البحث) :

القيمة الطبيعية ل ALT وAST تتراوح بين 0 ← 40 IU/L .

القيمة الطبيعية ل T.Bili تتراوح بين 0.00 ← 1.00 MG/DL .

القيمة الطبيعية ل D.Bili تتراوح بين 0.00 ← 0.20 MG/DL .

جدول (1) : نتيجة اختبارات وظائف الكبد (1)

النسبة المئوية للمرضى مضطربي وظائف الكبد من المرضى الذين أجري لهم الاختبار	عدد المرضى مضطربي الاختبار المجري	عدد المرضى الذين أجري لهم الاختبار	الاختبار
43.16%	202	468	ALT
44.61%	145	325	AST
37.65%	122	324	ALT , AST معاً



جدول(2) : نتائج اختبارات وظائف الكبد(2)

النسبة المئوية (%)	عدد المرضى (N)	الاختبار
68.79%	324	ALT , AST معاً
37.65%	122	مضطربي ALT , AST معاً
24.59%	30	AST\ALT > 1
75.41%	92	AST\ALT < 1

نلاحظ من الجدول السابق أن النسبة العظمى من المرضى مضطربي القيم المصلية ل ALT و AST معاً (75.41%) لديهم  $AST\ALT < 1$  مما يشير إلى حدوث أذية نخرية في الخلية الكبدية في سياق الخمج ب-SARS-CoV-2 حيث أن (ALT أنزيم هبولى نوعي للكبد) ومع ذلك فإن ارتفاع قيمتها المصلية لا يملك أية دلالة إنذارية في أذية الخلية الكبدية .

جدول(3) : القيم المخبرية عند القبول

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	القيمة العليا	القيمة الدنيا	العدد	
8.91	21.85	40	4.6	266	ALT ≤ 40
360.29	137.58	4800	40.9	202	ALT > 40
7.79	25.42	40	8	180	AST ≤ 40
270.63	116.52	3200	41	145	AST > 40
0.28	0.61	1	0.04	170	T.Bili ≤ 1
2.79	2.47	18.17	1.02	74	T.Bili > 1
0.06	0.15	0.2	0.01	106	D.Bili ≤ 0.2
1.71	0.87	13.9	0.21	136	D.Bili > 0.2

جدول (4) : مقارنة متوسط القيم المصلية للاختبارات بين مجموعتي المرضى مضطربي و طبيعي وظائف الكبد

P-value	المرضى طبيعياً وظائف الكبد N = 190 SD ± mean	المرضى مضطربي اختبارات وظائف الكبد N = 281 SD ± mean	الاختبار
<b>0.000008</b>	<b>21.85 ± 8.91</b>	<b>137.58 ± 360.29</b>	<b>ALT</b>
<b>0.000078</b>	<b>25.42 ± 7.79</b>	<b>116.52 ± 270.63</b>	<b>AST</b>
<b>0.00000001</b>	<b>0.61 ± 0.28</b>	<b>2.47 ± 2.79</b>	<b>T.Bili</b>
<b>0.000009</b>	<b>0.15 ± 0.06</b>	<b>0.87 ± 1.71</b>	<b>D.Bili</b>

جدول (5) : مقارنة المرضى مضطربي وظائف الكبد حسب AST/ALT Ratio

P-value	AST/ALT > 1 N = 30	AST/ALT < 1 N = 92	
<b>0.00002</b>	<b>(30%) 9</b>	<b>(38.04%) 35</b>	<b>الحاجة للمنفسة (ICU)</b>
<b>P-value &lt; 0.05</b>	<b>(73.33%) 22</b>	<b>(66.30%) 61</b>	<b>الوفيات</b>
<b>0.074</b>	<b>8.2 ± 5.61034</b>	<b>8.0761 ± 6.87763</b>	<b>متوسط مدة الاستشفاء</b>

كانت نسبة المرضى مضطربي وظائف الكبد الذين لديهم  $AST/ALT < 1$  واحتاجوا منفسة (ICU) (38.04%) بينما كانت تلك النسبة لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد مع  $AST/ALT > 1$  (30%) هيث يوجد فرق هام احصائياً بين المجموعتين  $P\text{-value} = 0.00002$ .

بلغت نسبة الوفيات لدى مجموعة المرضى مضطربي وظائف الكبد مع  $AST/ALT < 1$  (66.30%) بينما كانت لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد مع  $AST/ALT > 1$  (73.33%) وكان هناك فرق هام احصائياً بين المجموعتين  $P\text{-value} < 0.05$ .

بلغ متوسط مدة الاستشفاء لدى مجموعة المرضى مضطربي وظائف الكبد مع  $AST/ALT < 1$  ( $8.0761 \pm$ ) و  $AST/ALT > 1$  ( $6.87763 \pm 5.61034$ ) بينما كان لدى مجموعة المرضى مضطربي وظائف الكبد مع  $AST/ALT > 1$  ( $8.2 \pm$ ) و لم يكن هناك أي فرق هام إحصائياً بين المجموعتين .  $P\text{-value} = 0.074$

بمقارنة المتغيرات بين مجموعتي المرضى طبيعياً ومضطرباً وظائف الكبد وجدنا ما يلي :

جدول (6) : مقارنة المتغيرات بين مجموعتي المرضى طبيعياً ومضطرباً وظائف الكبد

P-value	المرضى مضطرباً وظائف الكبد (N= 281)	المرضى طبيعياً وظائف الكبد (N=190)		
0.165515	180 (64.06%)	109 (57.37%)	ذكور	الجنس
	101 (35.94%)	81 (42.63%)	إناث	
0.176	$62.09 \pm 14.14$	$64.44 \pm 13.37$	العمر الوسطي	
0.000057	94 (33.45%)	26 (13.16%)	الحاجة للمنفسة (ICU)	
0.063425	$8.81 \pm 6.55$	$8.19 \pm 6.55$	متوسط مدة الاستشفاء	
0.000092	170 (60.49%)	81 (42.63%)	الوفيات	

نلاحظ عدم وجود فرق هام إحصائياً في معدل حدوث اضطراب وظائف الكبد بين الذكور والإناث من مرضى الدراسة حيث كانت  $P\text{-value} = 0.165515$  .

كانت نسبة المرضى مضطرباً وظائف الكبد الذين احتاجوا منفسة (ICU) ( $33.45\%$ ) أكبر بشكل هام إحصائياً مما كانت عليه لدى المرضى طبيعياً وظائف الكبد الذين احتاجوا منفسة (ICU) ( $13.16\%$ ) حيث كانت  $P\text{-value} = 0.000057$  .

تراوحت أعمار المرضى مضطرباً وظائف الكبد بين 22 و 92 سنة بعمر وسطي ( $62.09 \pm 14.14$ ) بينما تراوحت أعمار المرضى طبيعياً وظائف الكبد بين 24 و 90 سنة بعمر وسطي ( $64.44 \pm 13.37$ ) مع  $P\text{-value} = 0.176$  ونلاحظ عدم وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين .

بلغ متوسط مدة الاستشفاء لدى المرضى مضطرباً وظائف الكبد  $8.81 \pm 6.55$  (1 ← 42 يوم) بينما كان لدى المرضى طبيعياً وظائف الكبد  $8.19 \pm 6.55$  (1 ← 40 يوم) مع  $P\text{-value} = 0.063425$  ونلاحظ عدم وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين .

كانت نسبة الوفيات لدى المرضى مضطرباً وظائف الكبد ( $60.49\%$ ) أكبر بشكل هام إحصائياً مما كانت عليه لدى المرضى طبيعياً وظائف الكبد ( $42.63\%$ ) حيث كانت  $P\text{-value} = 0.000092$  .

المناقشة :

المقارنة مع الدراسات المرجعية :

جدول (7) : المقارنة مع الدراسات المرجعية(1)

دراستنا الحالية 2020-2021	دراسة صينية 2020 (11)	دراسة متعددة المراكز في أمريكا اللاتينية 2020 (9)	دراسة تركية 2020 (10)	دراسة صينية متعددة المراكز 2019-2020 (12)	
471	109	1611	554	5771	عدد المرضى
63.2 سنة	63 سنة	52.3 سنة	66.21 سنة	56 سنة	العمر الوسطي
(61.36%) 289	(46.8%) 51	(57.2%) 931	(59.2%) 328	(47.2%) 2724	عدد الذكور
(38.64%) 182	(51.21%) 58	(42.2%) 680	(40.8%) 226	(52.79%) 3047	عدد الإناث
(59.66%) 281	(35.8%) 39	(45.1%) 729	(27.6%) 153	(20.55%) 1186	عدد المرضى مضطربي وظائف الكبد
(40.34%) 190	(64.2%) 70	(54.9%) 882	(72.4%) 401	(79.45%) 4585	عدد المرضى طبيعي وظائف الكبد

جدول (8) : المقارنة مع الدراسات المرجعية(2)

دراستنا الحالية 2020-2021	دراسة متعددة المراكز في أمريكا اللاتينية 2020 (9)	دراسة تركية 2020 (10)	
63.21 ± 13.69	52.3 ± 17.4	66.21 ± 15.45	العمر الوسطي للمرضى
62.09 ± 14.14	54.2 ± 16.1	56.41 ± 16.48	العمر الوسطي لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد
64.44 ± 13.37	50.7 ± 18.2	57.01 ± 15.58	العمر الوسطي لدى المرضى طبيعي وظائف الكبد
0.176	0.0001	0.237	P-value

جدول (9) : المقارنة مع الدراسات المرجعية (3)

دراسة الحالية 2020-2021	دراسة متعددة المراكز في أمريكا اللاتينية 2020 (9)	دراسة تركية 2020 (10)	
(25.48%) 120	(18.1%) 292	(13.9%) 77	الحاجة للمنفسة (ICU)
(33.45%) 94	(24.3%) 177	(22.9%) 35	الحاجة للمنفسة (ICU) لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد
(13.69%) 26	(13%) 115	(10.5%) 42	الحاجة للمنفسة (ICU) لدى المرضى طبيعيي وظائف الكبد
<b>0.000057</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0.001</b>	<b>P-value</b>

جدول (10) : المقارنة مع الدراسات المرجعية (4)

دراسة الحالية 2020-2021	دراسة متعددة المراكز في أمريكا اللاتينية 2020 (9)	دراسة تركية 2020 (10)	
(53.3%) 251	(14.5%) 233	(7.2%) 40	عدد الوفيات الكلي
(60.49%) 170	(17.9%) 131	(13.7%) 21	عدد الوفيات من المرضى مضطربي وظائف الكبد
(42.63%) 81	(11.6%) 102	(4.7%) 19	عدد الوفيات من المرضى طبيعيي وظائف الكبد
<b>0.000092</b>	<b>0.01</b>	<b>0.001</b>	<b>P-value</b>

جدول(11) : المقارنة مع الدراسات المرجعية(5)

دراستنا الحالية 2020-2021	دراسة تركية 2020 (10)	
8.6 ± 6.5	16.87 ± 11.6	متوسط مدة الاستشفاء
8.81 ± 6.55	10.76 ± 8.39	متوسط مدة الاستشفاء لدى مجموعة مضطربي وظائف الكبد
8.19 ± 6.55	8.87 ± 5.92	متوسط مدة الاستشفاء لدى مجموعة المرضى طبيعيين وظائف الكبد
0.063425	0.048	P-value

جدول(12) : المقارنة مع الدراسات المرجعية(6)

دراستنا الحالية 2020-2021	دراسة صينية 2020 (11)	دراسة صينية متعددة المراكز 2019-2020 (12)	
اضطراب وظائف الكبد ترتبط بشكل وثيق بخطورة وفاة أعلى لدى مرضى COVID-19	اضطراب وظائف الكبد لا تملك أي تأثير سلبي في الإنتذار لدى مرضى COVID-19	اضطراب وظائف الكبد خاصة AST ترتبط بشكل وثيق بخطورة وفاة أعلى لدى مرضى COVID-19	نتيجة الدراسة
0.000092	0.414	< 0.001	P-value

شملت دراستنا 471 مريض COVID-19 (مثبت بالمسحة) مقبول في شعبة العزل في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية ، و بلغت نسبة حدوث اضطراب وظائف الكبد عند القبول (59.66%) وكانت هذه النسبة أعلى مما هي عليه في الدراسات المرجعية حيث تراوحت النسبة بين (20.55%) في الدراسة الصينية متعددة المراكز

2020 و (45.1%) في الدراسة متعددة المراكز التي أجريت في أمريكا اللاتينية وبلغت تلك النسبة في تقارير عالمية أخرى (76.3%).

بلغت نسبة الذكور في دراستنا (61.36%) و نسبة الإناث (38.64%) ولم نجد أي فرق هام إحصائياً بين الجنسين من حيث نسبة حدوث اضطراب وظائف الكبد عند القبول حيث كانت لدى الذكور (64.06%) ولدى الإناث  $P\text{-value} = 0.165515$  (35.94%).

بلغ العمر الوسطي لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد في دراستنا  $62.09 \pm 14.14$  بينما كان لدى المرضى طبيعيين وظائف الكبد  $64.44 \pm 13.37$  ولم نجد أي فرق هام إحصائياً بين المجموعتين وهذا ما توافق مع الدراسة التركية ولكن تعارض مع دراسة أمريكا اللاتينية ، دراستنا

$P\text{-value} = 0.176$  \ الدراسة التركية  $P\text{-value} = 0.237$  \ دراسة أمريكا اللاتينية  $P\text{-value} = 0.0001$  . نتج معنا في دراستنا أن الحاجة للمنفسة (ICU) كانت أكبر بشكل هام إحصائياً لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد مما هي عليه لدى المرضى طبيعيين وظائف الكبد و هذا ما توافق مع الدراسات المرجعية ، دراستنا  $P\text{-value} = 0.000056$

الدراسة التركية  $P\text{-value} = 0.001$  \ الدراسة في أمريكا اللاتينية  $P\text{-value} < 0.0001$  . لم نلاحظ وجود فرق هام إحصائياً بين متوسط أعمار المرضى مضطربي وظائف الكبد ( $62.09 \pm 14.14$ ) وطبيعيين وظائف الكبد ( $64.44 \pm 13.37$ ) مع  $P\text{-value} = 0.176$  .

لم نلاحظ في دراستنا وجود أي فرق هام إحصائياً بين مجموعتي المرضى مضطربي و طبيعيين وظائف الكبد من حيث متوسط مدة الاستشفاء بخلاف الدراسات المرجعية ، دراستنا  $P\text{-value} = 0.06342$  / الدراسة التركية  $P\text{-value} = 0.048$  . قد يعزى ذلك في جانب منه إلى الخروج الطوعي لبعض المرضى من المستشفى والتحويل إلى مستشفيات أخرى ، ومن الجانب الآخر إلى إطالة مدة الاستشفاء المتعمدة من قبل بعض المرضى لاعتبارات عديدة....

لاحظنا في دراستنا أن نسبة الوفيات لدى المرضى مضطربي وظائف الكبد أكبر بشكل هام إحصائياً مما هي عليه لدى المرضى طبيعيين وظائف الكبد ، و هذا ما توافق مع أغلب الدراسات المرجعية ، دراستنا  $P\text{-value} = 0.000092$  / الدراسة التركية

$P\text{-value} = 0.001$  / الدراسة في أمريكا اللاتينية  $P\text{-value} = 0.01$  / الدراسة الصينية متعددة المراكز  $P\text{-value} < 0.001$  . وهذا ما تفسره الأهمية الكبيرة للكبد بكونه محطة العبور بين جهاز الهضم و مجرى الدم ووظائفه الحيوية العديدة و التي تتجاوز 500 وظيفة (من تنظيم مستويات العديد من العناصر الهامة في الدم ، تفكيك العديد من المواد الدوائية و المواد السامة قبل انتشارها إلى باقي أنحاء الجسم ، تركيب و تخزين العديد من العناصر الهامة كالألبيومين ، عوامل التخثر ، المعادن وبعض الفيتامينات و التي تعتبر ضرورية لمجمل العمليات الاستقلابية والحيوية في الجسم) .

جدول(13) : المرضى مع أذية كبدية حادة في سياق COVID-19

INR	D.Bili (MG/DL)	T.Bili (MG/DL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	الحاجة للمنفسة	مدة الاستشفاء (يوم)	السوابق المرضية	الجنس	العمر (سنة)
1.79	5	5.56	3200	4800	نعم	4	قصور درق	أنثى	51
2.07	0.92	1.47	301.9	828.3	نعم	16	-	ذكر	26
1.61	1.4	2	226	1135	نعم	12	HTN DMII MI UC	ذكر	67
1.72	0.81	1.4	490	675	نعم	1	-	أنثى	49
1.61	2.1	3	352.8	496.1	نعم	42	HTN CABG	أنثى	75

تعتبر الأذية الكبدية شائعة لدى مرضى COVID-19 والتي قد تنتج عن آليات إمرضية عديدة، حيث ذكرت دراسة حشدية أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية شملت 2273 مريض مصاب ب COVID-19 أن نسبة حدوث أذية كبدية حادة شديدة (6.4%) ، بينما كانت هذه النسبة في دراستنا (1,06%) (ارتفاع شديد بناقلات الأمين + يرقان + اضطراب تخثر  $INR > 1.5$ ). لم نستطع تقدير وجود الاعتلال الدماغي الكبدي أو تطوره لدى هؤلاء المرضى والبالغ عددهم 5 مرضى ، بحكم أن دراستنا راجعة وبحاجة لبيانات مسجلة بدقة عن تطور الحالة السريرية لدى هؤلاء المرضى إضافة إلى أن بعضهم تم قبوله في المستشفى بحالة غياب وعي .

لازلنا بحاجة لدراسات إضافية لتقصي حدوث قصور الخلية الكبدية الحاد في سياق الخمج بالفيروس التاجي المستجد SARS-CoV-2 .

#### التوصيات :

يجب إغارة اهتمام أكبر لتقصي الأذية الكبدية لدى جميع مرضى COVID-19 عند القبول وخاصة المرضى كبار السن ، مضعفي المناعة و الذين لديهم إمرضيات مرافقة و خاصة أمراض الكبد ، حيث أن الأذية الكبدية في سياق COVID-19 تترافق مع معدل وفيات و حاجة للمنفسة (ICU) أعلى مما سيكون عليه في حال غياب الأذية الكبدية.

يجب إجراء بروفابل كبدي كامل لجميع مرضى COVID-19 عند القبول مع تصوير بالأموح فوق الصوتية للكبد و الطرق الصفراوية و إجراء مراقبة دورية لخمائر الكبد و المشعرات الركودية و خاصة لدى المرضى مع سير مرض شديد و لدى بدء المعالجة بالأدوية المضادة للفيروسات و التي قد تفاقم أذية الكبد المحدثة في سياق المرض و للوقاية من حدوث قصور كبدي حاد .



يجب أخذ قصة مرضية مفصلة لجميع مرضى COVID-19 عند القبول مع التركيز على السوابق المرضية التي تتعلق بالكبد (مثل التهابات الكبد الفيروسية و تشمع الكبد....) لاختيار التدبير العلاجي المناسب و الموازنة بين الفوائد و المضار التي قد تنتج عن أية تجربة علاجية .

رغم تحديد عدة آليات إمرضية محتملة لأذية الكبد في سياق COVID-19 إلا أننا لازلنا بحاجة لدراسات أكثر مع متابعة طويلة الأمد لتوصيف أسباب و مدى هذه الأذية ، كما أن تأثير الخمج ب SARS-CoV-2 في أمراض الكبد المزمنة ومدى تأثير العلاج الموجه ل COVID-19 بحاجة أيضاً إلى أبحاث إضافية.

## Reference

- 1- M.A. Shereen et al. COVID-19 infection : origin , transmission and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research 24 (2020) 91–98 .
- 2-A.Beig parikhani et al . The inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology ,Epidemiology , Diagnosis , and potential Management options .Current Microbiology (2021)78:1099-1114.
3. Fu L , Fei J , Xu S , Xiang HX , Xiang Y, Hu B , et al . Liver dysfunction and its association with the risk of death in COVID-19 patients. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2020 vol. 8.
4. Yi et al.COVID-19 pandemic : A multidisciplinary perspective on the pathogenesis of a novel coronavirus from infection , immunity and pathological responses. 10.3389/fimmu.2022.978619 .
5. HASÖKSÜZ et al. Coronaviruses and SARS-COV-2 . Turk J Med Sci (2020) 50: 549-556 .
6. Alpay Medetalibeyoglu a , Yunus Catma a , Naci Senkal a , Asli Ormeci b , Bilger Cavus b , et al . The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19 . Annals of Hepatology 19 (2020) 614-621
7. David H. Adams and Stefan G. Hubscher . Systemic Viral Infections and Collateral Damage in the Liver. American Journal of Pathology, Vol. 168, No. 4, April 2006 .
8. Nardo et al . Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 . Liver International. 2020;00:1–13 .
9. M.Mendizabal,F.Piñero,E.Ridruejo et al.Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission . Annals of Hepatology 21 (2021) 100298.
10. A.Medetalibeyoglu et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. Annals of Hepatology 19 (2020) 614–621.
11. Ma et al. Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. Ann Transl Med 2021;9(1):10.
- 12- Lei, Liu, et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. Hepatology, Vol. 72, No. 2, august 2020 .