



مستوى وظائف الكبد لدى المرضى المصابين بفيروس كورونا المتواجدين داخل قسم العزل في مركز مصراتة الطبي

صفاء علي الشركسي
كلية التقنية الطبية مصراتة

إسراء محمد خالد
كلية التقنية الطبية مصراتة

محمد عبد الله الشاوش
كلية التقنية الطبية مصراتة

محمد حسين بن حسن
كلية التقنية الطبية مصراتة

الملخص

عرف فيروس متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الشديدة 2 (SARS-COV-2)، بأنه المسبب للوباء الحالي والذي سمي بمرض فيروس كورونا 19 (COVID-19) مع مرور الوقت، تطور مفهوم المرض وأصبح من الواضح أنه لا يصيب الجهاز التنفسي فقط؛ وإنما يمكن أن يصيب أيضاً القلب والكلي والجهاز الهضمي، خاصة الكبد. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم مستوى وظائف الكبد (AST, ALT, ALP, T-bilirubin) لدى مرضى فيروس كورونا (COVID-19)، والذين تم تشخيصهم بواسطة اختبار RT-PCR المتواجدين داخل قسم العزل في مركز مصراتة الطبي. إذ تم تجميع نتائج تحاليل المرضى بالنسبة لـ AST, ALT, ALP, T-bilirubin وتحليلها إحصائياً وإيجاد متوسط ارتفاع معدلاتها على مدى أربع أسابيع خلال فترة تواجدهم في قسم العزل. أظهرت النتائج وجود ارتفاع في أنزيمات الكبد AST, ALT, ALP في الأسبوع الثاني والثالث بفارق معنوي $P < 0.05$ ؛ بينما وجدت نتائج التحليل الإحصائي T. Bilirubin ذات دلالة غير معنوية $P > 0.05$. نستنتج من الدراسة الحالية بأن المرض يمكن أن يؤثر على وظائف الكبد ولذلك يجب مراقبة الأنزيمات المسؤولة على وظائف الكبد وخاصة في المرضى الذين لديهم مشاكل سابقة في الكبد قبل الإصابة بالفيروس.

استلمت الورقة بتاريخ
2022/4/5، وقبلت بتاريخ
2022/5/10، ونشرت
بتاريخ 2022/06/07

الكلمات المفتاحية:

مرض فيروس كورونا-
19، انزيمات وظائف
الكبد، البيلوروبين الكلي،
انزيم مغير الانجيوتنسين-
2

المقدمة Introduction

ظهر مرض فيروس كورونا 19 (COVID-19) لأول مرة مع ظهور حالات التهاب رئوي فيروسي حاد في ديسمبر 2019 في مدينة Wuhan بمقاطعة Hube الصينية [1]. منذ ذلك الحين، انتشر المرض على مستوى العالم، وتم الاعتراف به على أنه جائحة عالمية من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO). هذا المرض الناجم عن الإصابة بما عرف بفيروس متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الشديدة 2 (SARS-COV-2) Severe acute respiratory syndrome (COVID-2) coronavirus 2، قد تسبب في دخول أعداد كبيرة من الحالات إلى المستشفيات والعديد من الوفيات، مما أدى إلى ضغوط شديدة على موارد الرعاية الصحية، ومع مرور الوقت، تطور مفهوم المرض وأصبح من الواضح أنه لا يشمل فقط الجهاز التنفسي، ولكن يمكن أن يؤثر بشكل سلبي أيضاً على القلب والأوعية الدموية والكلي والجهاز الهضمي وخاصة الكبد [2]. ثبت من خلال الدراسات السابقة أن المدخل الرئيسي لفيروس SARS-COV-2 أو ما يعرف بالفيروس المسبب COVID-19 لإصابة الخلايا البشرية يكون من خلال مستقبلات انزيم مغير الانجيوتنسين 2 (ACE-2) converting enzyme 2 الذي يلعب دوراً حاسماً في تنظيم ضغط الدم، والتمثيل الغذائي، ومكافحة الالتهاب، ويظهر في الغالب في الجهاز التنفسي. ومع ذلك، تم العثور على هذا الإنزيم أيضاً بنسبة صغيرة في خلايا الكبد (2.6%) و(59.7%) في الخلايا الظهارية للقناة الصفراوية، الأمر الذي يمكن أن يتيح للفيروس

فرصة إصابة هذه الخلايا والإخلال بوظائف الكبد [4,3]. إن مدى دخول الفيروس للجسم وتكاثره داخل خلايا الإنسان يؤثر على شدة الإصابة بـ SARS-COV-2، وتم التعرف على تورط الكبد بشكل كبير في اثنين من الفيروسات التاجية الممرضة الحديثة، مثل فيروس متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الشديدة (SARS-COV)، ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS-COV) وكان لهذين الفيروسين تشابه جيني كبير مع الفيروس التاجي الجديد (SARS-COV-2) وخاصة SARS-COV [5]، مما يزيد الشكوك حول ما إذا كان لفيروس SARS-COV-2 تأثيراً على الكبد. في الواقع، أشارت عدة تقارير إلى وجود ارتفاع في أنزيمات الكبد مع الإصابة بفيروس SARS-COV-2، وتشمل الأبحاث المنشورة مؤخراً حول الأسباب المتوقعة لإصابة الكبد خلال فترة المرض إلى إمكانية التأثير المباشر للفيروس على خلايا الكبد أو الظهارة الصفراوية، أو إصابة الكبد المرتبطة بالاستجابة المناعية (cytokine storm) والضرر المناعي وسمية الأدوية ونقص التروية (Ischemia) والتهاب الكبد الذي يمكن أن يحدث في المرضى الذين يعانون من خلل في العديد من الأعضاء [6]. على كل حال الأليات المتعلقة بالتورط الكبدي في COVID-19 تعتبر غير واضحة مع تباين في تعاريف ضعف الكبد والاختلاف في الأعراض السريرية وشدة المرض في التقارير المدرجة المنشورة [7,8]. تعد الأهمية السريرية للخلل الكبدي المصاحب لمرض COVID-19 ومدى انتشاره غير واضحة تماماً لندرة الدراسات المتوافرة حول الموضوع [4]. وكانت الغاية من إجراء هذه الدراسة فهم الموضوع والوصول في نهاية المطاف إلى استنتاجات تساهم في تأكيد أو نفي

تورط الكبد وبالتالي قد تساعد في دراسات مستقبلية في كيفية التعامل مع المرض وتجنب خطر إصابة الكبد.

الهدف من الدراسة Aim of the study

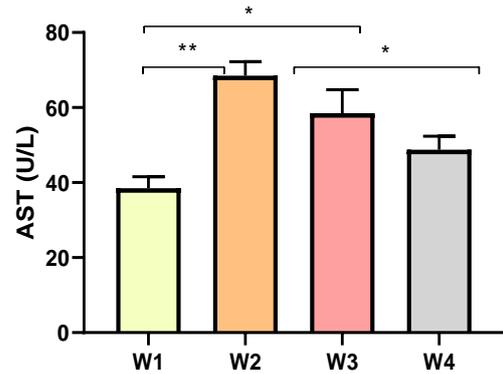
الهدف من إجراء هذه الدراسة هو تقييم تأثير مرض كورونا الناجم عن SARS-COV2 على وظائف الكبد في المرضى المتواجدين في قسم العزل بمركز مصراة الطبي عن طريق قياس مستويات انزيمات الكبد، انزيم ناقلة الأمين الأسبارتية (ALT)، انزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)، انزيم فوسفاتاز قلبية (ALP)، والبيوروبين الكلي.

المواد وطرق البحث Material and Methods

أجريت هذه الدراسة الاسترجاعية (Retrospective study) عن طريق تجميع نتائج مرجعية لمستويات انزيمات الكبد، ALT، AST، والبيوروبين الكلي (Total Bilirubin) من واقع سجلات المرضى المتواجدين في قسم العزل بمركز مصراة الطبي، والتي تضمنت 50 حالة عشوائية وغير مصابة بأمراض الكبد، ومؤكدة الإصابة بـ COVID-19 عن طريق التفاعل البوليميري المتسلسل في الوقت الحقيقي (RT PCR)، مختلفة العمر والجنس، في الفترة ما بين شهر أغسطس 2020 وشهر مارس 2021. أجريت اختبارات وظائف الكبد والبيوروبين الكلي باستخدام جهاز Mindray BS-240 pro (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, China) الذي يعتمد على الطريقة اللونية Colorimetry، واختبار RT PCR للكشف عن فيروس كورونا على جهاز CFX connect (BIO-RAD, Singapore) باستخدام Bio-speedy kit (Bioexsen R&D Technologies Incorporated Company, Turkey) وتم إيجاد متوسط معدلات الانزيمات والبيوروبين الكلي على مدى أربع أسابيع خلال فترة تواجدهم في قسم العزل وتحليلها إحصائياً باختبار (one-way ANOVA)، باستخدام البرنامج الإحصائي Graph Pad software, San Diego, CA, USA ويتم قبول الفرضية في حالة $P < 0.05$ ورفضها في حالة $P > 0.05$.

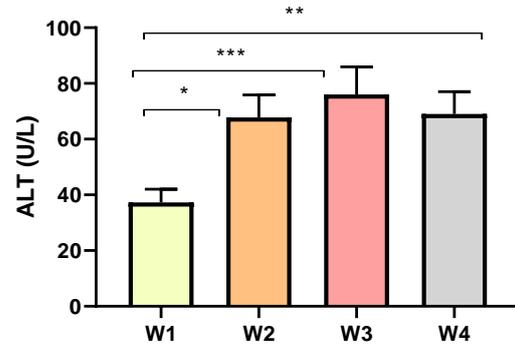
النتائج RESULTS

سجلت نتائج اختبار AST، كما في الشكل (1)، زيادة معنوية في متوسط مستوى الانزيم عند مقارنة الأسبوع الثاني مع الأسبوع الأول ($P < 0.01$)، وعند مقارنة الأسبوع الثالث بالأسبوع الأول، بينما أظهرت النتائج انخفاض معنوي للانزيم في الأسبوع الرابع مقارنة مع الأسبوع الثالث ($P < 0.05$)، أيضاً بينت النتائج عدم وجود فرق معنوي في متوسط معدل الانزيم عند مقارنة الأسبوع الرابع مع الأسبوع الأول ($P > 0.05$).



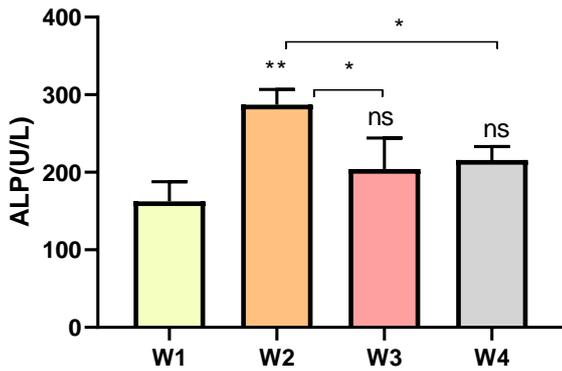
الشكل (1) يوضح متوسط مستوى AST للمرضى خلال أربع أسابيع.

وأوضحت نتائج اختبار ALT، كما في الشكل (2)، وجود زيادة في متوسط معدل الانزيم في الأسبوع الثاني مقارنة بالأسبوع الأول، حيث كانت الزيادة بين متوسط القراءات ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، وبمقارنة الأسبوع الثالث مع الأسبوع الأول كانت الزيادة في متوسط معدلات الانزيم كبيرة ومعنوية ($P < 0.001$)، وبمقارنة الأسبوع الرابع مع الأسبوع الأول في متوسط معدلات الانزيم، تبين وجود زيادة معنوية ($P < 0.01$) ولكنها أقل من الأسبوع الثالث.



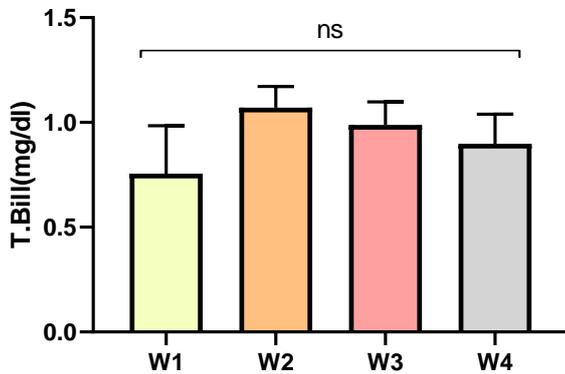
الشكل (2) يوضح متوسط مستوى ALT للمرضى خلال أربع أسابيع.

وأوضحت نتائج اختبار ALP، كما في الشكل (3)، وجود زيادة معنوية في معدل الانزيم في الأسبوع الثاني مقارنة بالأسبوع الأول ($P = 0.01$)، وبمقارنة الأسبوع الثالث والرابع مع الأسبوع الأول، انخفاض معنوي ($P < 0.05$) مقارنة بالأسبوع الثاني في حين عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$) في معدلات الانزيم في الأسبوع الثالث والرابع مقارنة بالأسبوع الأول.



الشكل (3) يوضح متوسط مستوى ALP للمرضى خلال أربع أسابيع.

وبالنسبة لاختبار T-bilirubin, كما في الشكل (4)، بالرغم من وجود زيادة في متوسط معدلات البيليروبين بعد الأسبوع الأول، كانت نتائج المقارنة بين متوسط قراءات الأسابيع الأربعة عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$).



الشكل (4) يوضح متوسط معدل T-Bilirubin للمرضى خلال أربع أسابيع

المناقشة DISCUSSION

أظهرت نتائج هذه الدراسة ارتفاعاً في مستويات إنزيمات الكبد ALT, ALP, AST خلال الأسبوع الثاني والثالث مقارنة بالأسبوع الأول، حيث كانت فالأسبوع الأول ضمن المعدل الطبيعي مما يدل على أن هؤلاء المرضى لا يعانون من أمراض كبد مسبقاً، وأن هذا الارتفاع ناتج عن التأثير بالفيروس أيضاً، مما يؤكد على ذلك التراجع الملحوظ في مستويات هذه الإنزيمات في الأسبوع الرابع، والذي قد يرجع إلى استقرار الوضع الصحي للمريض، وتمكن الجسم من القضاء على الفيروس بشكل شبة تام. وهذا ما جاء متوافقاً مع ما استنتجته دراسة سابقة أجراها Xie وآخرون، حيث أكدت فيها وجود ارتفاع في مستويات ALT, ALP, AST في مجموعة من المرضى المصابين بـ COVID-19، والتي تضمنت 79 مريضاً، ومما يلاحظ هنا هو عدم توافق نتائج البيليروبين المتحصل عليها من خلال هذا البحث مع ما جاء في هذه الدراسة [9]، حيث لم ترصد نتائج البحث ارتفاع ذو دلالة إحصائية في مستويات البيليروبين. اختلفت أيضاً النتائج المتحصل عليها من خلال هذا البحث مع دراسة أجريت سابقاً حول مدى تأثير البيليروبين عند الإصابة بـ SARS-COV-2 حيث جاء فيها أن

للبيروبين تأثير شديد الوضوح عند مرضى COVID-19 وكما زادت مستوياته ازدادت حدة المرض وشدته [10].

وفي الدراسة التي أجرتها Higuera-de la Tijera وآخرون، ثبت أن لـ SARS-COV-2 تأثير على أنزيمات الكبد، وشدت من خلال الدراسة على ضرورة مراقبة أنزيمات الكبد لدى مرضى COVID-19 المتواجدين في المستشفيات، وأولئك المصابين بأمراض خطيرة [11].

توافقت أيضاً نتائج الدراسة فيما يتعلق بارتفاع أنزيمات الكبد ALT, AST, ALP مع العديد من الدراسات التي أجريت سابقاً، لتوضيح مدى تأثير SARS-COV-2 على الكبد [12, 13, 14]. وفي محاولة لفهم وتحديد الآليات والأساليب التي تحدث من خلالها إصابة الكبد، أظهرت دراسات سابقة أنه من الشائع أن تسبب الفيروسات التي تستهدف بشكل أساسي الجهاز التنفسي العلوي، إصابة في الكبد واحداث خلل في وظائفها مثل: SARS-COV و MERS-COV [15, 16]. وبذلك ليس من المستبعد إصابة الكبد المباشرة بسبب SARS-COV-2، الذي ينتمي إلى نفس هذه العائلة Coronaviridae.

وكما ذكر فيما سبق، فإن المدخل الرئيسي للفيروس يكون من خلال ACE2، والذي يتيح من خلال تواجده في الكبد إصابة خلاياها والإخلال بوظائفها.

ومن خلال دراسة أجريت لمقارنة حالات إصابة الكبد الناجمة عن SARS و Coronavirus، أشار Yang وآخرون، إلى أن عدوى الفيروس التاجي البشري شديد الإراضية يمكن أن يؤدي مباشرة إلى إصابة الكبد، أو قد تكون ناتجة عن تفاعل مرضي مناعي ناتج عن الاستجابة الالتهابية المفرطة [17].

أظهر Chau وآخرون في الدراسة التي أجراها، أن البروتين الخاص بفيروس SARS-COV 2 يمكن أن يحفز موت الخلايا المبرمج في أعضاء مختلفة (بما في ذلك الرئة والكلى والكبد)، من خلال المسار المعتمد على Caspase، مما يؤكد أيضاً إمكانية قيام الفيروس بمهاجمة أنسجة الكبد مباشرة [18].

كما أشارت الدراسة التي أجراها Chai وآخرون، من خلال فحص أنسجة وخلايا الكبد لمرضى ماتوا نتيجة الإصابة بـ COVID-19، بأن الفيروس يرتبط بالخلايا الصفراوية عن طريق ACE2، وأن اضطرابات أنزيمات الكبد قد تكون ناتجة بسبب تضرر في الخلايا الصفراوية التي تلعب أدواراً مهمة في تجديد الكبد والاستجابات المناعية [19].

تشير كذلك بعض الدراسات، إلى أن إصابة الكبد قد تكون ناتجة عن فرط التهابي مناعي؛ حيث أظهر المرضى المصابين بـ COVID-19 مستويات عالية من الإنترلوكين 1b (IL-1B) والإنترلوكين 6 (IL-6) والإنترفيرون 1 (IFN-I) [20, 21, 22, 23]. ويمكن أن يؤدي فرط هذه السيتوكينات إلى تفاقم الوضع الصحي للمرضى قد يصل إلى إحداث اضطراب في وظائف الكبد.

ومن المحتمل أيضاً، أن يكون الضرر الذي يصيب الكبد ناجماً عن سمية الأدوية المستعملة للعلاج والتخفيف من أعراض المرض مثل (Antiviral Antibiotic, Steroids, Paracetamol infusion) (injection).

حيث أوضحت الدراسات التي أجريت أن لهذه الأدوية تأثيراً جانبياً قد يطل الكبد باعتبارها الجزء المسؤول على تنقية الجسم من السموم [24, 25].

الاستنتاجات Conclusions

نستنتج من هذه الدراسة، أن لفيروس SARS-COV-2 تأثير على

وظائف الكبد ويظهر ذلك كارتفاع في أنزيمات الكبد ALT,ALP,AST، ويعكس مدى ارتفاعها شدة المرض. لذلك يجب الانتباه ومراقبة وظائف الكبد لدى المرضى COVID-19، وخاصة الأشخاص الذين يعانون من أمراض كبد مسبقا.

المراجع References

- 1- World Health Organisation. Interim guidance: Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2nd Edition. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.
- 2- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung K, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan K, Yuen K, Leung WK. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159(1): PP81-95.
- 3- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *J Med Virol.*2020;92(7): PP 726-730.
- 4- Cheng H, wang Y, wang G. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of medical virology.*2020;92(7): PP726-730.
- 5- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5): PP998-1004.
- 6- Guan GW, Gao L, Wang JW, Wen XJ, Mao TH, Peng SW, Zhang T, Chen XM, Lu FM. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020;28(2): PP100-106.
- 7- Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(6): PP529-530.
- 8- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5): PP428-430.
- 9- Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *liver Int.*2020;40(6): PP1321-1326.
- 10- liu Z, Li J, long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, Chen D, Wang S, Li Q, Hu D, Guo L, Li Z, Wu X. Bilirubin Levels as Potential Indicators of Disease Severity in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Med.* 2020; 7:10.3389/fmed.2020.598870.
- 11- Higuera-de la Tijera F, Servin-Caamaño A, Reyes-Herrera D, Flores-Lopez A, Robiou-Vivero EJA, Martinez-Rivera F, Galindo-Hernandez V, Chapa-Azuela O, Chavez-Morales A, Rosales-Salyano VH. Impact of liver enzymes on SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical course of COVID-19. *Liver research.*2021;5 (1): PP21-27.
- 12- wang Y, liu S, liu H, Li W, Lin F, Jiang L, Li X, Xu P, Zhang L, Zhao L, Cao Y, Kang J, Yang J, Li L, Liu X, Li Y, Nie R, Mu J, Lu F, Zhao S, Lu J, Zhao J. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology.*2020;73(4): PP807-816.
- 13- Medetalibeyoglu A, Catam Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, Bayramlar OF, Yildiz G, Akyuz F, Kaymakoglu S, Tukek T. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *science Direct.*2020;19(6): PP 614-621.
- 14- Kulkarni AV, kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao PN, Reddy DN. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Wiley Online Library.*2020;19(6): PP584-599.
- 15- Schaefer EA, Arvind A, Bloom PP, Chung RT. Interrelationship Between Coronavirus Infection and Liver Disease. *Clinical Liver Disease.* 2020;15(5):PP175-180.
- 16- Kukla M, Skonieczna-Zydecka K, Kotfist K, Maciejewska D, Loniewski I, Lara LF, Pazgan-Simon M, Stachowska E, Kaczmarczyk M, Koulaouzidis A, Marlicz W. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury-systematic review of the existing literature. *Journal of clinical medicine.* 2020;9(5): 1420
- 17- Yang Z, Xu M, Yi JQ, Jia WD. Clinical characteristics and mechanism of liver damage in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin J Infect Dis.* 2005; 4(1): PP60-63.
- 18- Chau T, Lee K, Yao H, Tsang T, Chow T, Yeung Y, Choi K, Tso Y, Lau T, Lai S, Lai C. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology.* 2004; 39(2): PP302-310.
- 19- Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, Cai J, Fan J, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* 2020. Preprint.
- 20- Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;69 (7): PP1335-1342.
- 21- Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nature Reviews*

- Gastroenterology & Hepatology. 2019;16: PP81-269.
- 22- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du J, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7): PP 934-943.
- 23- - Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020;80(6): PP 607-613.
- 24- Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(9): PP 892–913.
- 25- Weber S, Mayerle J, Irlbeck M, Gerbes AL. Severe liver failure during SARS-COV-2 infection. *GUT.* 2020;69(7): PP 1365-1367.
- 26- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du J, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7): PP 934-943.
- 27- - Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020;80(6): PP 607-613.
- 28- Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(9): PP 892–913.
- 29- Weber S, Mayerle J, Irlbeck M, Gerbes AL. Severe liver failure during SARS-COV-2 infection. *GUT.* 2020;69(7): PP 1365-1367.