Review
Journal of Medical Council of Iran, Volume 42, Issue 1, 2024
https://doi.org/10.22034/42.1.33

The Need to Pay Attention to Liver Problems in Patients with COVID-19 Infection

Mahdi Mashhadi Akbar Boojar

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Corresponding Author**

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: mahdimashhadi@yahoo.com

Received: Jun 06 2022

Accepted: Mar 16 2024

Abstract

Background: The recent outbreak of the new coronavirus (SARS-COV-2) since December 2019 has been an important threat to global health, and in the meantime, it is important to pay attention to the underlying diseases of the people involved and the role of these diseases in the infection process. The liver may be affected by exposure to the virus, drugs metabolized in the liver, inflammation caused by over activity of the immune system, and possibly the expression of receptors of similar pathways involved in the initiation of the inflammatory process is effective in the entry of more of the COVID-19 virus into the cells. Of course, liver is also exposed to damage.

Method: In this review study, the content analysis of the texts related to the category of health and liver function in patients with COVID-19 infection has been carried out by examining the researches indexed in the international databases of PubMed, Google Scholar and Scopus.

Finding: Considering that about 10% of patients with severe COVID-19 infection have major liver problems, it is an important challenge to evaluate the liver function and condition of patients during infection and after recovery. All kinds of liver disorders and abnormal levels of aminotransferases have been reported in nearly half of the affected patients, and even in some cases, severe liver damage has also been recorded. A previous history of hepatitis may be the reason for increased viral replication during SARS-CoV-2 infection.

Conclusion: In patients with liver diseases, attention should be paid to the changes observed in the primary liver disease, and monitoring and evaluation of liver function in patients with severe diseases should be intensified during treatment. On the other hand, the therapist must carefully identify and monitor the causes of liver damage in combination with the pathophysiological changes caused by COVID-19. Also, parallel to the active treatment of the primary disease, liver protective treatment should also be performed to reduce liver damage.

Keywords: SARS-CoV-2, Liver, Coronavirus, COVID-19, Hepatitis

Copyright 2024, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

Journal of Medical Council of Iran, Volume 42, Issue 1, 2024
https://doi.org/10.22034/42.1.33

مقـاله مروری

ضرورت توجه به مشکلات کبدی در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹

مهدی مشهدی اکبر بوجار*

گـروه فارماکـولـوژی و سم‌شنـاسـی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

*** نشانی نویسنده مسئول:**
دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
نشانی الکترونیک:
mahdimashhadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۶

چکیده

زمینه: شیوع اخیر کرونا ویروس جدید (SARS-COV-2) از دسامبر ۲۰۱۹ تهدید مهمی برای سلامت جهانی بوده و در این میان توجه به بیماری‌های زمینه ای افراد درگیر و نقش این بیماری‌ها در روند عفونت حائز اهمیت است. کبد ممکن است تحت تأثیر قرارگرفتن در معرض ویروس، داروهای متابولیزه شونده در کبد، التهاب ناشی از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی و احتمالاً بیان گیرنده‌های مسیرهای مشابه دخیل در به راه افتادن فرآیند التهاب در واردشدن بیشتر ویروس COVID-19 به سلول‌ها مؤثر باشد و البته خود نیز در معرض آسیب باشد.

روش کار: در این مطالعه مروری، تحلیل محتوی متون مرتبط با مقوله سلامت و عملکرد کبد در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ با بررسی پژوهش‌های نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی بین المللی Google Scholar، PubMed و Scopus صورت پذیرفته است.

یافته ها: با توجه به اینکه حدود ۱۰% از مبتلایان به عفونت شدید کووید-۱۹ دارای مشکلات کبدی وخیم و دردسرساز هستند، ارزیابی عملکرد و وضعیت کبد بیماران حین ابتلا و پس از بهبود چالشی مهم است. انواع اختلالات کبدی و سطوح غیرطبیعی آمینوترانسفرازها در نزدیک به نیمی از بیماران مبتلا گزارش شده‌اند و حتی در برخی موارد در بیماران آسیب کبدی بسیار شدید نیز ثبت شده است. داشتن سابقه قبلی ابتلا به هپاتیت ممکن است دلیل افزایش تکثیر ویروس در طول عفونت SARS-CoV-2 باشد.

نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی از یک طرف ضروری است به تغییرات در بیماری اولیه کبد توجه شود و نظارت و ارزیابی عملکرد کبد در بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید در طول درمان تشدید شود. از سوی دیگر، درمانگر بایستی به دقت علل آسیب کبدی را در ترکیب با تغییرات پاتوفیزیولوژیکی ناشی از COVID-19 شناسایی و پایش مستمر کند. همچنین به موازات درمان فعال بیماری اولیه، درمان محافظت کننده از کبد نیز باید برای کاهش آسیب کبدی نیز انجام شود.

واژگان کلیدی: سارس کووید-۲، کبد، کرونا ویروس، کووید-۱۹، هپاتیت

Copyright 2024, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

شیوع سوش تغییر یافته ویروس کرونا عمل عفونت تنفسی فوقانی شدید (SARS-COV-2[1]) از دسامبر ۲۰۱۹ تهدید مهمی برای سلامت جهانی بوده است. این بیماری از شهر ووهان چین سرچشمه گرفته و در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) به عنوان یک بیماری پاندمیک اعلام شد (۲،۱). بر اساس گزارش وضعیت کووید-۱۹ ثبت شده در سازمان جهانی بهداشت، تا ژانویه ۲۰۲۴، بیش از ۷۷۴ میلیون مورد ابتلا و متأسفانه بیش از هفت میلیون مرگ در سراسر جهان بصورت رسمی ثبت شده است. علی رغم اینکه آمار ماهانه ابتلا و بستری به سرعت رو به کاهش می باشد، شکل‌گیری سوش‌های جدید این ویروس با قابلیت سرایت پذیری بالاتر همچنان نگران کننده است (۳).

SARS-COV-2 باعث ایجاد مجموعه‌ای از بیماری‌های شدید تنفسی می‌گردد که در بسیاری از موارد منجر به بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه با علائم فراگیر شدید توأم با نارسایی حاد تنفسی شده است (۴). علاوه بر این، در تعدادی از این بیماران حتی پس از بهبود نیز گاهی تظاهرات خارج ریوی مانند اسهال و افزایش آنزیم‌های کبدی (آمینوترانسفرازها) گزارش شده است (۵). علاوه بر این، بیماری‌های زمینه‌ای از جمله اختلالات کبدی در ۶۰ درصد از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است و از آنجایی که توالی ژنوم این ویروس بیش از ۸۰ درصد مشابه SARS-CoV-2 جدید است، ضروری است به کبد بعنوان بزرگترین عضو بدن انسان توجه بیشتری معطوف گردد (۶).

روش ها

در این مطالعه مروری، واژه‌های کلیدی «SARS-COV-2، کبد، کرونا ویروس، کووید-۱۹، هپاتیت» در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar و Scopus بصورت ترکیبی و تفکیکی جستجو شده و تا تاریخ اول اکتبر ۲۰۲۳، از مجموع هفتادوهشت مقاله مرتبط تشخیص داده شده، نهایتاً نتایج بیست و نه مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین در نگارش این مقاله از یافته‌های دیگر مطالعات قابل استناد نیز بهره گرفته شده است.

یافته‌ها

یافته‌های این پژوهش را می‌توان بصورت زیر دسته بندی نمود:

نقش بالقوه کبد در به راه افتادن فرآیند التهابی ناشی از عفونت COVID-19

کبد ممکن است در صورت قرارگرفتن در معرض ویروس‌ها، داروهای متابولیزه شونده در کبد، التهاب ناشی از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی و احتمالاً بیان گیرنده‌های مسیرهای مشابه دخیل در به راه افتادن فرآیندهای التهابی، در وارد شدن بیشتر ویروس COVID-19 به سلول‌ها مؤثر باشد (۷،۸). چندین مطالعه موردی (غالباً از کشور چین) که ویژگی‌های بالینی متفاوتی از COVID-19 را بررسی کرده اند، نشان داده است که در دو تا یازده درصد بیماران مبتلا، انواع اختلالات کبدی و همچنین در ۱۴ تا ۵۳ درصد موارد سطوح غیرطبیعی آمینوترانسفرازها وجود داشته است و حتی در برخی بیماران آسیب کبدی بسیار شدید نیز ثبت شده است (۹).

اولین شواهد از کشور چین حاکی از آن است که بیماران کووید-۱۹ در صورت ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای از جمله سندرم متابولیک، در مقابل ورود به فاز حاد بیماری و همچنین عوارض تهدیدکننده حیات آسیب پذیرتر هستند. با توجه به ناهنجاری‌های متابولیک مداوم، به نظر می‌رسد بیماری کبد چرب غیرالکلی (Nonalcoholic Fatty Liver Disease) یک عامل خطر بالقوه برای ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 و ایجاد عوارض مرتبط با آن باشد (۱۰). همچنین می‌توان متصور بود که این امر به دلیل تداخل مسیرهای التهابی فعال مزمن در طوفان سایتوکاینی حاد مرتبط با NAFLD و COVID-19 باشد (۱۱).

ارتباط احتمالی میان آسیب‌های کبدی قبلی با شدت علائم عفونت COVID-19

در بررسی پرونده بیماران مشکوک به عفونت تنفسی ناشی از COVID-19 مراجعه کننده به بخش اورژانس یکی از بیمارستان‌های ارجاعی اصلی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران، که تحت تصویربرداری CT اسکن قفسه سینه قرار گرفتند، از مجموع ۴۴۱ بیمار ارزیابی‌شده در شرایط سرپایی، ۱۲۵ نفر (۲۸/۳%) پنومونی COVID-19 با درگیری شدید ریه را نشان دادند. توجه به تراکم کبد در سی‌تی اسکن بدون کنتراست جهت تشخیص غیرتهاجمی استئاتوز، نشان داد که بیماری کبد چرب متوسط تا شدید در افراد مبتلا به پنومونی کووید-۱۹ به طور قابل توجهی شیوع بیشتری داشته است (۱۶/۸% در مقابل ۲/۲%). تضعیف کبد در تصویر CT به تنهایی برای استئاتوز کبدی متوسط تا شدید بسیار اختصاصی است و امکان شناسایی غیرتهاجمی مطمئن گروه‌های گذشته‌نگر/آینده‌نگر بزرگ برای ارزیابی تاریخچه طبیعی بیماری کبد چرب غیرالکلی اتفاقی را فراهم می‌کند (۱۲،۱۳).

کبد چرب غیرالکلی در بزرگسالان ایرانی بین ۲۰ تا ۳۵ درصد شیوع دارد که عمدتاً در افراد دارای اضافه‌وزن و چاقی دیده می‌شود (۱۴). این بیماری در جمعیت ایرانی با جنسیت مرد، سن بالا، چاقی و ویژگی‌های سندرم متابولیک با مشکلات بیشتری همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که سطح فعالیت آلانین آمینوترانسفراز

۱. Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2

(ALT) و برخی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به کبدچرب غیرالکلی در مقایسه با افراد کنترل بالاتر بوده است. بنابراین، استئاتوز و التهاب در نتیجه عوامل پیش التهابی بیش از حد در این عارضه کبدی ایجاد می‌شود (۱۵). البته باید در نظر داشت که چاقی به تنهایی، خود به عنوان یک عامل خطر برای شدت بیشتر COVID-19 در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب مرتبط با سندروم متابولیک معرفی شده است. چاقی با افزایش تقریباً سه برابری خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید همراه با رابطه دوز- اثر بین افزایش BMI و نسبت بیماران مبتلا به بیماری شدید مرتبط است (۱۶).

مشخص شده است که انتقال انسانی و شدت پاتوژنز COVID-19 به اتصال ویروس، شناسایی گیرنده، برش پروتئاز و همجوشی غشایی به سطوح پروتئین S، آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ (ACE2) و پروتئاز سرین گذرنده میزبان بستگی دارد (۱۷). داده‌های حاصل از واکاوی mRNA بافت‌های طبیعی پاراکارسینوم بدست آمده از اطلس ژنوم سرطان انسان که میانگین بیان ژن ACE2 در اندام‌های مختلف را اندازه‌گیری کرده است، نشان داده است که بیان ژنACE2 در برخی از موارد، خصوصاً در مجاری صفراوی کبد، حتی بالاتر از ریه‌ها نیز بوده است (۱۸). بنابراین، کروناویروس جدید لزوماً مستقیماً سلول‌های کبدی را آلوده نمی‌کند، اما با اتصال به سلول‌های مجرای صفراوی که نقش مهمی در بازسازی دیگر سلول‌های کبدی و از طرفی پاسخ ایمنی متعادل دارند، باعث اختلال عملکرد مجرای صفراوی می‌شود. ازاین رو، آسیب کبدی ممکن است در اثر آسیب به سلول‌های مجرای صفراوی ناشی از COVID-19 ایجاد شود (۱۹). در مطالعه ژو و همکاران (۲۰) و گزارشات مشابه دیگر (۱۲)، گزارش مردی ۵۰ ساله منتشر شد که بر اثر کووید-۱۹ فوت کرده بود و بیوپسی‌های پس از مرگ، کبد با استئاتوز میکروزیکولار متوسط و فعالیت خفیف لوبولار و پورتال را نشان می‌داد. براساس یافته‌های مطالعه صورت گرفته توسط ژانگ و همکاران، بروز آسیب کبدی ممکن است به ۷۸ درصد در میان ۸۲ مرگ ناشی از عفونت SARS-CoV-2 تأیید شده آزمایشگاهی برسد (۲۱).

در یک مطالعه گذشته نگر که توسط Medeiros و همکاران بر روی ۳۱۶ بیمار انجام شد، تجزیه و تحلیل رگرسیون، احتمال استئاتوز ۴/۷ برابری را در گروه مثبت COVID-19 در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (۲۲). اینکه آیا کبد چرب غیرالکلی، بیماران را مستعد ابتلا به کووید-۱۹ می‌کند و یا داشتن گیرنده‌ها و مسیرهای مشترک باعث بروز همزمان آنها می‌شود، باید به دقت ارزیابی شود. ارتباط بین بیماری کبد چرب متوسط تا شدید و COVID-19 ممکن است منجر به درک بهتر پاتوژنز این بیماری همه گیر در حال ظهور و به سرعت در حال تکامل شود (۱۲).

از طرف دیگر، برخی مطالعات قبلی نشان داده‌اند که بیماران COVID-19 که هم زمان مبتلا به ویروس هپاتیتB (HBV) و عفونت ویروس هپاتیتC (HCV) می‌باشند، بیشتر احتمال دارد به هپاتیت شدید مبتلا شوند که ممکن است به دلیل افزایش تکثیر ویروس در طول زمان عفونت SARS-CoV-2 باشد (۲۳). قبلاً گزارش شده بود که بیماران هپاتیت B مزمن مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 ممکن است مدت بیشتری طول بکشد تا ویروس از بدن آنها بطور کامل پاک شود (۲۴). ژا و همکاران ارتباط مستقیمی بین عفونت مزمن هپاتیت B و زمان لازم برای پاکسازی SARS-CoV-2 پیدا کردند و نشان دادند پاکسازی ویروسی در بیماران مبتلا به HBV مزمن بطور میانگین ده روز بیشتر زمان می‌برد (۲۵). این مکانیسم ممکن است به دلیل اختلال عملکرد سلول‌های CD8 در بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV در پاسخ به سایر ویروس‌ها باشد، اما ارتباط بین آنها نیاز به بررسی بیشتر دارد. در یک مطالعه روی ۱۰۹۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ۲/۱% افراد مورد بررسی، عفونت فعال HBV داشتند. شواهد حاکی از این واقعیت است که احتمال ابتلای بیماران با عفونت شدید HBV به کووید-۱۹ بیشتر از افراد بدون بیماری شدید بوده است (۲۶).

عوارض کبدی ناشی از مصرف داروهای مورد استفاده در عفونت COVID-19

باید توجه داشت که بیماران COVID-19 بستری شده در بیمارستان یا حتی بیماران سرپایی ممکن است با داروهایی که بالقوه خطر القای سمیت کبدی دارند، تحت درمان قرار گیرند که البته این خطر در بیماران چاق بیشتر است. مصرف داروهای متعدد چه بصورت اولیه، چه جهت درمان علائم عفونت کووید-۱۹ (Polypharmacy) بصورت بالقوه ریسک چنین عارضه‌ای را افزایش می‌دهد. افزایش سطوح آمینوترانسفرازها و توقف در مسیر حرکت صفرا با مصرف داروهایی همچون Hy-، Remdesivir، Lopinavir/Ritonavir، Azithromycin، droxychloroquine و Tocilizumab که حداقل دوره ای در درمان علائم کووید مفید معرفی شده بودند، گزارش شده است (۲۷). تشخیص افتراقی اثرات نامطلوب دارو و آسیب عضوی ناشی از بیماری یا بیماری‌های زمینه‌ای، یک چالش بالینی مهم در این مقوله است. گرفتن تاریخچه دقیق و تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی بیومارکرهای خون بیماران در زمان پذیرش برای تشخیص افتراقی آسیب عضوی ناشی از دارو و یا خود بیماری بسیار حائز اهمیت است (۲۸).

طبق نظر انجمن داروسازان چین، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با آسیب قابل توجه کبدی باید با عوامل محافظت‌کننده کبد، ضدالتهاب و بهبود دهنده متابولیسم و جریان صفرا مانند پلی ان-فسفاتیدیل کولین، اسید گلایسیریزیک (موجود درشیرین بیان)، مشتقات جدیدتری نظیر بی‌سیکلول و ویتامین E درمان شوند. درمان در بیماران بدحال باید بر اساس آسیب عملکرد کبد انتخاب شود و

ممکن است شامل ۱ یا ۲ نوع دارو باشد تا از تشدید بار کبدی و تداخل بین داروها جلوگیری گردد (۲۵). اخیراً Chen و Du گزارش کردند که مشتقات اسیدگلایسیریزیک نیز ممکن است فعالیت ضدویروسی قدرتمندی علیه SARS-CoV-2 داشته باشند (۲۹). شیرین بیان (لیکوریس) در بسیاری از منابع، داروی ضدالتهابی ارجح برای محافظت در برابر بیماری‌های کبدی بوده و سال هاست که در بالین استفاده می‌شود (۳۰).

عوارض کبدی ناشی از عفونت COVID-19 پس از بهبود

آسیب کبدی می‌تواند از جمله عوارض جانبی طولانی مدت و علائم ماندگار پس از بهبودی بیماران مبتلا به COVID-19 باشد (۳۱). این عوارض در بیماران عمدتاً به صورت شاخص‌های بیوشیمیایی غیرطبیعی کبد ظاهر می‌شود، اما تاکنون هیچ گزارشی مبنی بر نارسایی کبدی (بشکل سیروز) ناشی از این بیماری وجود ندارد (۳۲). مطالعه سو و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داد که میزان بروز آسیب کبدی پس از بهبود عفونت COVID-19 بین ۱۵ تا ۵۳ درصد بوده و عموماً علت احتمالی آن شامل اثر سایتوپاتیک مستقیم ویروسی، سایتوکینز و آسیب کبدی ناشی از مصرف داروهای ضدویروس و ضدالتهاب است (۳۳).

با توجه به اینکه حدود ۱۰% از مبتلایان به عارضه کووید-۱۹ دارای مشکلات کبدی هستند، ضروری است توجه بیشتری باید بر وضعیت عملکرد کبد بیماران مبتلا به این عفونت متمرکز شود. در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی از یک طرف باید به تغییرات در بیماری اولیه کبدی توجه شود و نظارت و ارزیابی عملکرد کبد در بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید در طول درمان افزایش یابد. از سوی دیگر، درمانگر بایستی به دقت علل آسیب کبدی را در ترکیب با تغییرات پاتوفیزیولوژیکی ناشی از COVID-19 شناسایی و پایش مستمر کند. همچنین به موازات درمان فعال بیماری اولیه، درمان محافظتی از کبد نیز باید برای کاهش آسیب کبدی احتمالی انجام شود. اختلال عملکرد کبد ممکن است پیش بینی کننده میزان تشدید و وخامت حال بیماران مبتلا به COVID-19 باشد.

منابع

1. Kumar A, Singh R, Kaur J, Pandey S, Sharma V, Thakur L, Sati S, Mani S, Asthana S, Sharma TK, Chaudhuri S, Bhattacharyya S, Kumar N. Wuhan to World: The COVID-19 Pandemic. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Mar 30;11:596201.

2. Saeedi E, Soodmand M, Mashhadi Akbar Boojar M, Aghaabdollahian S, Bahramifar A, Asghardoust M, Bagheri M. A Review of Pharmacotherapy for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Journal Mil Med. 2020;22(11):1130-44.

3. https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-15-march-2024.

4. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, Soni D, Das S, Hasan M, Patel M, Senan AM. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. Nature materials. 2021;20(5):593-605.

5. Weber S, Mayerle J, Irlbeck M, Gerbes AL. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020;69(7):1365-7.

6.Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-Elsalam S, Hwang J, Qi X, Cua IH, Suh JI, Park JG. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). Hepatology international. 2020;14(5):690-700.

7. Syed A, Khan A, Gosai F, Asif A, Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2–a literature review. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. 2020;10(6):523-8.

8. Ebrahimnegad HR, Boojar MM, Cheraghali AM, Shankayi Z, Mohammadzadeh T, Mirasheh MH, Poorhaji MM, Eidnezhad MH, Shahriari M, Asadi MM, Amanpoor H. Evaluation of pharmacotherapy protocols for COVID 19 patients in Baqiyatallah Hospital and their outcomes. Bulletin of Pharmaceutical Sciences. Assiut. 2021;44(1):89-97.

9. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Van Poucke S, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. Journal of clinical and translational hepatology. 2020;8(1):18.

10. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. SN comprehensive clinical medicine. 2020;2(12):2726-9.

11. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: a preliminary analysis. J Hepatol. 2020;73(2):451-3.

12. Anushiravani A, Radmard AR, Rayatpisheh M. Fatty Liver in COVID-19: A Risk Factor or a Common Receptor?. Archives of Iranian medicine. 2021;24(9):722-3.

13. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. European radiology. 2012;22(5):1075-82.

14. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, Fallahzadeh MK, Maharlouei N, Babaeinejad M, Mehravar S, Geramizadeh B. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. Hepatitis monthly. 2013;13(5): e9248

15. Hadinia A, Doustimotlagh AH, Goodarzi HR, Arya A, Jafarinia M. Circulating levels of pro-inflammatory cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Iranian Journal of Immunology. 2019;16(4):327-33.

16. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, Liu WY, George J, Zheng MH. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. Metabolism. 2020;108:154244.

17. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang

Y. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):1-8.

18. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, Cai J. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. biorxiv. 2020.

19. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, Song Q, Jia Q, Wang J. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. PloS one. 2020;15(7):e0235458.

20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Case Rep;8:420-2.

21. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, Zhu H, Hu K, Liu J, Liu Z, Wang S. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. medRxiv. 2020. Google Scholar. 2020.

22. Medeiros AK, Barbisan CC, Cruz IR, de Araújo EM, Libânio BB, Albuquerque KS, Torres US. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. Abdominal Radiology. 2020;45(9):2748-54.

23. Kumar R, Semaine W, Johar M, Tyrrell DL, Agrawal B. Effect of various pyrimidines possessing the 1-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxy) methyl] moiety, able to mimic natural 2 '-deoxyribose, on wild-type and mutant hepatitis B virus replication. Journal of medicinal chemistry. 2006;49(12):3693-700.

24. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. The Lancet. 2003;361(9371):1767-72.

25. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, Chen L, Yang G, Villanueva EV. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Med J Aust. 2020

26. Reddy KR. SARS-CoV-2 and the liver: considerations in hepatitis B and hepatitis C infections. Clinical Liver Disease. 2020;15(5):191.

27. Ferron PJ, Gicquel T, Mégarbane B, Clément B, Fromenty B. Treatments in Covid-19 patients with pre-existing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A potential threat for drug-induced liver injury?. Biochimie. 2020;179:266-74.

28. Ommati MM, Mobasheri A, Heidari R. Drug-induced organ injury in coronavirus disease 2019 pharmacotherapy: Mechanisms and challenges in differential diagnosis and potential protective strategies. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2021;35(7):e22795.

29. Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection. 2020.

30. Jung JC, Lee YH, Kim SH, Kim KJ, Kim KM, Oh S, Jung YS. Hepatoprotective effect of licorice, the root of Glycyrrhiza uralensis Fischer, in alcohol-induced fatty liver disease. BMC complementary and alternative medicine. 2015;16(1):1.

31. Zarei M, Bose D, Nouri-Vaskeh M, Tajiknia V, Zand R, Ghasemi M. Long-term side effects and lingering symptoms post COVID-19 recovery. Reviews in medical virology, 2022;32(3):e2289.

32. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. Journal of medical virology, 2020;92(10):1818-1824.

33. Su YJ, Chang CW, Chen MJ, Lai YC. Impact of COVID-19 on liver. World journal of clinical cases, 2021;9(27):7998.