



Abdulhalim Karayel,
Asu Özgültekin,
Buket Yağcı,
Ahmet Sari,
Yelda Balık,
Sebahat Aksaray,
Osman Ekinci

Kritik COVID-19 Hastalarında İL-6 Düzeyleri ve Diğer Enflamatuvar Parametreler ile Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Skorları Arasında Korelasyon Var mıdır?

Do IL-6 Levels and Other Inflammatory Parameters Correlate with the Lung Computed Tomography Involvement Scores in Critical COVID-19 Patients?

Geliş Tarihi/Received : 10.07.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 13.09.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Abdulhalim Karayel
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Asu Özgültekin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Buket Yağcı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Ahmet Sari
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yelda Balık
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sebahat Aksaray
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Kliniği, İstanbul, Türkiye

Osman Ekinci
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abdulhalim Karayel (✉),
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta : dr.northwest01@gmail.com

Tel. : +90 545 908 88 65

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-9835-9817

ÖZ Amaç: Bu çalışmada, ağır-kritik COVID-19 hasta grubunda yoğun bakım başvurusu sırasında interlökin (İL-6) ve diğer enflamatuvar belirteçler ile akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının ağırlığının korelasyonunu değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Şüpheli COVID-19 tanısı ile yoğun bakıma yatırılan 90 hasta değerlendirildi ve tanı konulan [polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), spesifik BT bulgusu veya öykü-klinik bulgu-laboratuvar] ve yatış BT'leri ile İL-6, enflamatuvar parametre düzey ölçümleri eksiksiz elde edilen 30 hasta son analize alındı. Başvuru sırasında çekilen BT bulguları 40 puanlı bir sistem ile değerlendirildi ve yine yoğun bakım yatışı sırasında alınan İL-6, C-reaktif protein, prokalsitonin, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Aynı dönemde alınmış olan BT bulguları ile İL-6 seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamadı. İL-6 düzeyleri, bakteriyel bir süper enfeksiyonu akla getirir şekilde prokalsitonin ve mortalite oranları ile paralellik gösterdi.

Sonuç: Çalışmamızda BT bulgularının ağırlığı ile İL-6 düzeylerinin yüksekliği paralellik göstermemiştir. Hücre ölümü, trombotik komplikasyonlar ve alveoler ödem oluşumu ile seyreden COVID-19 pnömonisinde, sitokin fırtınasının rolü ilerleyen çalışmalarla açıklanacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, BT skoru, İL-6, yoğun bakım

ABSTRACT Objective: In this retrospective study, we assessed if the admission levels of interleukin (IL)-6 and other inflammatory parameters correlate with the extension of lung involvement on computed tomography (CT) in severe-critical COVID patients.

Materials and Methods: Ninety patients with a diagnosis of COVID-19 in the intensive care unit were included; however, 30 of these patients who were diagnosed as COVID-19 [polymerase chain reaction (PCR), CT, or history-clinical presentation-laboratory] and whose CT and IL-6 inflammatory parameter results could be obtained were finally analyzed.

Admission CT scan findings were analyzed according to a 40-point system, and compared to the admission levels of plasma IL-6 as well as c-reactive protein, procalcitonin, lymphocyte, and neutrophil/lymphocyte ratios.

Results: No correlation was found between the IL-6 levels and CT scores taken in the same time period. IL-6 levels were correlated with procalcitonin levels and mortality rate suggesting that bacterial infections were supervened on the clinical scene of these patients.

Conclusion: In our study, we could not show any correlation between CT scores and an elevation of IL-6 levels. The role of the cytokine storm in COVID-19 pneumonia that manifests with cell death, thrombotic sequences, and alveolar edema might be explained by ongoing studies.

Keywords: COVID-19, CT score, IL-6, intensive care

Giriş

COVID-19'lu hastaların çoğu asemptomatiktir veya hafif-orta ağırlıkta solunum yolu hastalığı yaşamaktadır. Ancak sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) gibi komplikasyonlara rastlanma oranı bugüne kadar toplanan veriler doğrultusunda %2-20 arasında bulunmuştur (1-3).

Virüsün giriş yolu olan akciğerlerde gösterilen fizyopatolojik bulgular, alveolar hyalin membranlar ve alveolar ödemin yanı sıra, yaygın endotel tutulumu ile ilişkili mikro ve makro düzeyde trombüs oluşumu nedenli embolileri göstermektedir (4).

Akciğerdeki yaygın hasarın nedeni direk virüs-ACE2 reseptör ilişkisi ile başlayan hasar ile birlikte lokal ve daha sonra sistemik etkiler gösteren sitokin fırtınası olarak açıklanmaktadır (5).

Bu süreçte COVID-19'un klinik tanısında olduğu kadar, hastalığın ağırlık derecesi ve prognostik takibinde de akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ön plana çıkan ve faydalanılan bir değerlendirme aracı olmuştur (3,6).

Çalışmamızda COVID-19'un sitokin fırtınasında suçlanan önemli bir enflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-6 düzeyleri ile diğer enflamatuvar parametrelerin akciğer BT tutulum ağırlığı ile aralarında korelasyonun olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma gerekli Sağlık Bakanlığı izni ve etik kurul onayı 29/06/2020 tarihinde HNEAH-KAEK 2020/121 numarası ile alındıktan sonra pandemi yoğun bakımına çevrilen düzey III yoğun bakıma yatırılan, bakanlık rehberi tanımlamasına göre ağır-kritik düzeydeki COVID-19 hasta grubunda yapılmıştır (7). Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek veriler değerlendirilmiştir. Pandemi dönemi yoğun bakıma yatan 90 hasta taranmıştır.

Pandemi döneminde hastaların polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin pozitif olması; BT'de COVID-19 spesifik bulguların olması (bkz. toraks BT değerlendirilmesi); yada PCR ve BT negatif olan hastalarda; yurt dışı seyahat hikayesi yada COVID-19 kesin tanıli hastalarla yakın temasın varlığı; ateş, kuru öksürük, anosmi, diyare, miyalji, hipoksi-solunum distressi gibi semptomların olması beraberinde lenfositopeni, D-dimer, ferritin, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği (normal düzeyde prokalsitonin) tanı kriterleri olarak kullanılmıştır. Bu kriterleri sağlayan tüm hastalar radyoloji-enfeksiyon hastalıkları-yoğun bakım uzmanları

tarafından değerlendirilmiş, COVID-19 tanısı konulanlar pandemi servisine veya yoğun bakımına alınmıştır.

Hastaların yoğun bakıma kabul gününde çekilen akciğer BT'leri radyoloji uzmanı tarafından tüm bulgularla detaylı olarak değerlendirilerek BT skorlaması yapıldı. Pandemi döneminde COVID-19 için rutin olarak yatış günü bakılan laboratuvar değerlerinden IL-6, prokalsitonin (PRC), CRP, lenfosit sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) kaydedildi, BT skoru ile belirtilen parametreler arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi.

Toraks BT Protokolü

Toraks BT çekimleri hastanemizde bulunan 16-detektörlü, GE Optima CT520 model BT cihazı ile yapılmıştır. Görüntüler tek nefes tutma esnasında, eller yukarıda ve supin pozisyonda elde edilmiştir. Tüp voltajı standart 120 kV, akım 70 mA, pitch 1.375, FOV 512 mm, kesit kalınlığı 1,25 mm'dir.

Görüntü Analizi ve Toraks BT Skoru Değerlendirmesi

Hastaların başvuru esnasındaki ilk BT leri, radyoloji uzmanı tarafından (B.Y.), klinik bilgilerden habersiz olarak değerlendirildi. Tüm görüntüler (Digital Imaging and Communications in Medicine) DICOM formatında, hastanemizin PACS sisteminde mevcuttur.

COVID-19 pnömonisi şiddetini-yaygınlığını daha anlaşılır ifade etmek amacıyla (CT severity score; CT-SS) BT skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde, akciğerlerin loblarının tutulum oranı semikantitatif olarak belirtilmektedir. Anatomi olarak her iki akciğerde toplam 5 lob ve 18 segment bulunmaktadır. Standardizasyonu sağlamak ve simetriyi korumak amacıyla 20 lob varmış gibi değerlendirme yapıldı (sol akciğer üst lob apikoposteriyor segment; apikal ve posteriyor segmentler olarak bölündü, sol akciğer alt lob anteromedial-bazal segment ise anterior ve bazal segmentler olarak bölündü) (6). BT görüntülerinde, hangi lobların tutulduğunu, lezyonların yerleşim yerini, akciğerlerin fokal ya da multifokal tutulumu değerlendirildi. Lezyonların paternleri; buzlu cam opasitesi (BCO), konsolidasyon, crazy paving (Arnavut kaldırımı), liner kalınlaşma, tree-in bud (tomurcuklanmış ağaç) olarak kategorize edildi (8,9). Hastaların COVID-19 için patognomonik BT bulguları tanımlandıktan sonra bu bulgulardan en az birinin varlığı o segmentin tutulumu olarak değerlendirildi. Tutulan her bir segment "0", "1" ve "2" olarak puanlandırıldı (segment parankiminde tutulum yok ise "0" puan, segmentin %0-50'sini kaplıyor ise "1" puan, %50'den fazlasını kaplıyor ise "2" puan). Akciğerin tarif edilen 20 bölgesine tek tek "0",

"1", "2" puan verildiğinde, BT-SS (skorlama sistemi) 0-40 puan aralığında olmaktadır (6).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Pandemi döneminde yoğun bakım kliniğine yatmış olan 90 hasta retrospektif olarak taranarak hem tanısı kesin olan,

	Min-Maks	Ort ± SS
İL-6 _(medyan)	2-5400	385,65±978,69 (100,8)
PRC _(medyan)	0,05-104,17	7,5±19,32 (0,4)
CRP	0,2-27,1	17,25±6,67
Lenfosit _(medyan)	0,16-3	1,05±0,71 (0,8)
NLR	3,62-41,22	13,94±9,36

İL: İnterlökin, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

hem de istenilen laboratuvar parametreleri eksiksiz olan 30 hasta son analize dahil edilmiştir.

Kadın/erkek oranı 10/20 (%33,3/%66,7), yaş ortalaması 71,37±14,4'tür (32-93).

İL-6, prokalsitonin, CRP, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı özetlenmiştir (Tablo 1).

30 hastanın 16'sında (%53,3) PCR sonucu negatifken, 14'ünde (%46,7) pozitif gelmiştir. Yine 30 hastanın 9'unda (%30) BT bulguları nonspesifik iken, 21 hastanın (%70) BT bulguları COVID-19 spesifik olarak yorumlanmıştır. Ayrıca 30 hastanın 3 tanesinde (%10) BT bulguları non-spesifik ve PCR negatif iken anamnez-klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak enfeksiyon hastalıkları-radyoloji ve yoğun bakım uzmanlarınca alınan ortak kararla COVID-19 tanısı konmuştur (Tablo 2a). BT skorlamasında bulunan skor aralığı 4-38'dir (Tablo 2b).

Olguların COVID-19 spesifik BT bulgularının olup olmayışı ya da PCR pozitifliği ile İL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p > 0,05$).

Eksitus olanların İL-6 değerleri, taburcu olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,001$) (Tablo 2b).

İL-6 düzeyi ile yaş, BT skoru, CRP, lenfosit ve NLR parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Sadece BT spesifik bulgu	BT spesifik ve PCR pozitif	Anamnez, klinik ve laboratuvar
13 (%43,3)	14 (%46,7)	3 (%10)

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BT: Bilgisayarlı tomografi

	n (30)	Sonuç	İL-6
			Ort ± SS (medyan)
PZR	16	Negatif	455,48±1324,53 (83,6)
	14	Pozitif	305,84±315,57 (181)
		p	0,198
BT	9	Non-spesifik	696,47±1764,94 (90)
	21	Spesifik	252,44±284,19 (109)
		p	0,839
Sonuç	18	Eksitus	591,87±1230,84 (206,5)
	12	Taburcu	76,31±99,71 (56,4)
		p	0,001

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, İL: İnterlökin, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, BT: Bilgisayarlı tomografi

İL-6 düzeyi ile PRC değerleri arasında pozitif yönlü, %49,4 oranında ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,006$). (Tablo 3)

Korelasyon analizinde, İL-6 düzeyleri ile BT skoru, lenfosit sayısı ve NLR oranı arasında istatistiksel olmayan negatif yönde zayıf ($p>0,05$), yaş ve CRP ile istatistiksel olmayan pozitif yönde ve zayıf ($p>0,05$), PCT ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ($p<0,05$) değişimler bulunmuştur (Tablo 4).

BT skoru ile yaş ve NLR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde, PRC, CRP ve lenfosit sayısı ile de istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde değişimler vardır ($p>0,05$).

Tablo 3: İL-6 düzeyi ile yaş, BT skoru, PRC, CRP, lenfosit sayısı ve NLR parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi		
		İL-6
Yaş	R	0,004
	p	0,984
BT skor	R	-0,119
	p	0,533
PRC+	R	0,494
	p	0,006
CRP	R	0,326
	p	0,079
Lenfosit+	R	-0,325
	p	0,08
NLR	R	-0,019
	p	0,922
Pearson korelasyon analizi, +SpearmanRho korelasyon analizi, CRP: C-reaktif protein, BT: Bilgisayarlı tomografi, PRC: Prokalsitonin		

Tablo 4: BT skoru ile yaş, PRC, CRP, lenfosit ve NLR değerleri arasında korelasyon analizi		
		BT skoru
Yaş	R	0.284
	p	0.128
PRC	R	-0.152
	p	0.422
CRP	R	-0.074
	p	0.696
Lenfosit	R	-0.15
	p	0.429
NLR	R	0.191
	p	0.313
Pearson korelasyon analizi, BT: Bilgisayarlı tomografi, CRP: C-reaktif protein, PRC: Prokalsitonin		

Tartışma

Ağır akut solunum sendromu-yeni koronavirüs-2 (SARS-COV-2) pandemisi sırasında, laboratuvar tanı araçlarının yetersizliği ve uzun zaman alması klinisyenleri daha hızlı tanı koyacak yöntemlere yöneltmiştir. Bunlardan özellikle akciğer tomografisinin tutulum özelliklerine göre daha hızlı tanı koymak mümkün hale gelmiş ve bu süreçte akciğer BT değerlendirilmesi, pratikte yaygın bir şekilde kullanılabilir hale gelmiştir. Beraberinde, COVID-19 spesifik akciğer tomografik tutulumu için özelliklerine ve tutulum ağırlığına göre çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve skorlamanın hastalık şiddeti ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (3,8).

Laboratuvar olarak birçok parametre hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiş olsa da özellikle İL-6 bu alanda en çok üzerinde durulan parametre olmuştur ve İL-6'nın da hastalık şiddetini öngördüğü bildirilmiştir (5).

Ağır-kritik COVID-19 hastalığı patofizyolojisinde sitokin fırtınası, ya da makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ya da sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH) adı verilen ve lokal olduğu kadar sistemik etkilerden de sorumlu tutulan tabloda, konağın virüse olan hiperimmün disregüle yanıtının, yani viral sepsis tablosunun ortaya çıktığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (10). Akciğer tutulumu ön planda olsa da, klasik MAS/sHLH tablosunda ateş, adenopati, hepatosplenomegali, sitopeni ve enflamasyona sekonder intravasküler koagülasyon ile sistemik immün cevaba bağlı organ etkilenimi görülür ve genellikle olaya belirgin hipersitokinemi eşlik eder (10). Primer MAS/sHLH hastalığı çocuklukta başlayan, otozomal resesif ve natural killer (NK), CD8+ sitotoksik T-hücre mutasyonuna sekonder bir hastalıktır. COVID-19 ile tetiklenen bu tabloyla örtüşen özelliklere sahip olan sekonder sHLH tablosunda da, primer hastalığa benzer şekilde ilk engel olan anti-viral savunma mekanizmasının yetersiz kalması, daha agresif bir immünite cevabı, abartılı bir İL-6 üretimi ile artmış doku hasarıyla sonlanan bir sekonder sitokin fırtınası söz konusudur (11).

COVID-19 hastalığında histopatoloji bulguları, viral MAS-benzeri bir immünopatolojinin yanı sıra, virüs-ACE2 reseptör ilişkili bir lokal endotel hasarının tablonun gelişmesinde belki de daha etkin bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Virüsün primer giriş yeri olan solunum yolu ve akciğerin hastalığın primer odağı oluşu, belki de sitokin fırtınasına bağlı doku hasarından çok direk virüs ile infekte hücre ölümü (apoptosis) ve sekonder olarak gelişen sitokin fırtınasından

önce daha ılımlı bir lokal sitokin etkilenimini akla getirmelidir. Virüs etkisiyle tetiklenen lokal enflamatuvar cevap ile salınan pro-enflamatuvar ve prokoagülanlar kapiller ağa sızar. Alveoler yapının proksimalindeki vasküler sistemin düşük basınçlı yapısı ve ince damar duvarları çeşitli mekanizmalarla (pro-enflamatuvar sitokinlerin lokal yükselişleri, vasküler endotelial hasar ile doku faktörünün açığa çıkışı ve küçük damarlarda direk hasar oluşumu) immünotrombozu tetikler. Fibrinolitik aktivite artışı belirgin olsa da (D-dimer yüksekliği), aşırı mikrotrombüs formasyonunu kompanse edemez ve olay pulmoner mikro-makro infarktın gelişimi, yaygın kanamalar ve pulmoner intravasküler koagülopatinin neden olduğu pulmoner hipertansiyonla sonlanır. COVID-19 enfeksiyonunda normal bir bronkopnömoniden çok farklı olarak, tip II pnömositlerin üzerindeki ACE-2 reseptörlerinin yaygınlığı, hastalığın çok büyük bir akciğer yüzey alanını ilgilendirmesine neden olur ki bu durum COVID-19 enfeksiyonunun yol açtığı geniş tutulumlu buzlu cam-konsolidasyon-crazy paving gibi tipik akciğer lezyon görüntülerini ortaya çıkarmakta etkindir. (12)

İL-6 enfeksiyon ve doku hasarına karşı konak cevabında önemli role sahip pro-enflamatuvar bir mediatördür ve COVID-19 hastalığında İL-10 ve CRP ile birlikte klinik tablonun ağırlığı ile düzeylerindeki artış ilişkili bulunmuştur (5).

BT bulguları ile hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkiyi analize eden bir çalışmada, klinik olarak hafif tip grupta belirgin BT değişikliği yok veya hafif bulgular var iken, klinik olarak ağır olan hastaların BT bulgularında 21 hastanın 16'sında (%76), bilateral yaygın buzlu cam ve konsolidasyon alanları, ve kritik olan grupta ise (%4) atalektazi ve plevralefüzyon ile birlikte 'beyaz akciğer' tipi yaygın bir tutulum görülmüştür (13).

Çalışmamız yoğun bakımda, ağır-kritik COVID-19 hasta grubunda yapılmıştır. Hastaların 5'i (%16,7) ağır, 25'i (%83,3) kritik COVID-19 kliniğine sahiptir. BT skorlaması 20 ayrı bölge için 0-40 arasında puanlanmıştır. Otuz hastanın 21'inde BT skoru 20'nin üzerinde, yani kabaca akciğer alanlarının %50 sinin üzerinde tutulum göstermiştir. İL-6 düzeylerine baktığımızda ise, BT skorlamasından bağımsız olarak hastaların çoğunda ılımlı bir yükselme (<150 pg/mL) gördüğümüzü söyleyebiliriz. İL-6 düzeyi >200 pg/mL bulunan 8 hastanın kültür yollanan 5 tanesinde eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon görülmüştür ki bu durum çalışmamızda görülen İL-6 düzeylerinin prokalsitonin seviyeleri ile pozitif yönde anlamlı ilişkisini açıklayabilir. İL-6 düzeylerinin bakteriyel sepsis ve sitokin fırtınası tablolarında daha yüksek düzeylere çıktığına ilişkin literatür bilgileri de

mevcuttur (14-16). Çalışmamızda İL-6 düzey yüksekliği aynı zamanda mortalite artışıyla da birliktedir ki, yüksek sitokin düzeyleri, klinik tablonun ağırlığı ve mortalite yüksekliğinin COVID-19 hastalığında paralellik gösterdiği bilinmektedir.

Yaptığımız çalışmada, bu iki hastalık şiddeti öngörücüsü olan İL-6 düzeyi ile BT skorunun korelasyonunu ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamızda akciğer tutulumunun ağırlığını gösteren BT'de alan tutulum skorlaması ile İL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Bunun yanı sıra, bakılan diğer laboratuvar parametrelerinde de BT skoru ile pozitif ya da negatif yönde değişimler görülsede, klinik ve istatistik açıdan bu korelasyonlar da herhangi bir anlam ifade etmemektedirler ($p>0,05$).

BT bulguları ve hastalık dönemlerini karşılaştıran bir çalışma, erken dönemdeki hastalıkta (0-4 gün) BT'lerin %21 oranında normal, %76,5 oranında çoğunlukla periferik buzlu cam görüntüsü gösterdiğini, crazy paving paterni (%36,1), konsolidasyon (%25,5) veya lineer opasite (%6,3) gibi bulguların erken dönem görülmesinin daha çok hızlı ve kötü seyirli ya da kısa ve iyi seyirli hastalıkta görüldüğünü bildirmiştir. Beşinci günden sonra progressif hastalıkta bu bulgular artış göstermektedir (17). Bizim grubumuz ağır-kritik COVID-19 hastalığına bağlı solunum desteği alan hastalardır. Genellikle pandemi servisinden kabul edilmiş, ilk hafta içinde hızlı kötüleşme gösteren vakalardır. Mortalite oranı %60 olan bu grupta solunum tutulumu ön plandadır ve hızlı kötüleşen hastalar vardır ancak tüm hastalarda MAS tipik bulgular gözlenmemiştir.

Sonuç

Çalışmamızdaki sınırlı sayıda olguda, BT bulgularının ağırlığı ile İL-6 düzeylerinin yüksekliği paralellik göstermemiştir. COVID-19 enfeksiyonu primer giriş yolu olan akciğerlerde, diğer organ tutulumlarından daha erken, daha ağır ve daha yaygın bir hasar oluşturabilir. Bu tablo belki de sistemik sitokin fırtınasından önce, virüsün ACE-2 reseptörleri üzerinden alveoler tip 2 hücre hasarı ve akciğer kapiller endoteli tutulumu ve daha lokal bir sitokin etkisi ile ilişkili olabilir. Bu konudaki verilerin toplanması ve yayınlanması ile bu mekanizmalar netlik kazanacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma gerekli Sağlık Bakanlığı izni ve etik kurul onayı 29/06/2020 tarihinde HNEAH-KAEK 2020/121 numarası ile alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamına gerek duyulmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.K., A.Ö., Dizayn: A.K., A.Ö., Veri Toplama veya İşleme: A.K., A.Ö., B.Y., A.S., Y.B., S.A., O.E., Analiz veya

Yorumlama: A.K., A.Ö., Literatür Arama: A.K., A.Ö., Yazan: A.K., A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:612-7.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623.
4. Al-Ania F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res* 2020;192:152-60.
5. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:1123-30.
6. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *J Thorac Imaging* 2020;2.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid 19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. (05.07.2020) Available from: URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38700/0/covid-19salginyonetimivecalismarehberipdfpdf.pdf>
8. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
9. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol* 2020;30:4417-26.
10. Devocioğlu Ö. COVID-19 ve Hemofagositik Lenfositosis. *SABIAD* 2020;3:49-52.
11. Bıçakçı Z, Metin A. Hemofagositik Lenfositosis: Olası Patogeneze Bakış. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20:241-50.
12. McGonagle D, Sharif K, O' Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;19:102537.
13. Liu KC, Xu P, Lv WF, Qiu XH, Yao JL, Gu JF, et al. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol* 2020;126:108941.
14. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:342-7.
15. Qu J, Lü X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res* 2015;141:315-21.
16. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.
17. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT Findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol* 2020;127:109009.