

Investigating the Level of Lung Involvement by CT scans in Covid-19 Patients and its Relationship with the Level of Blood Biomarkers: A Retrospective Study

Hamidreza Asaiyan¹
Farzaneh Shoja Shafiee²
Bahareh Aghajani³
Baharerh Lashtoo Aghae⁴

¹ Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

² Radiology Specialist, Imam Sajad Hospital, Ramsar, Iran

³ Medical Student, Department of Medicine, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

⁴ Assistant Professor, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

(Received October 28, 2023 ; Accepted November 25, 2023)

Abstract

Background and purpose: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a multi-organ illness characterized by significant involvement of the coagulation cascade, immune response, and inflammation. This investigation aimed to explore the significance of various biomarkers, such as interleukin 6 (IL-6), lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer, and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), concerning lung complications in COVID-19 patients.

Materials and methods: This retrospective study was conducted at Imam-Sajjad Hospital in Ramsar, Mazandaran, from May to August 2021 and focused on all COVID-19 patients with lung involvement who were admitted. An experienced radiologist assessed each patient's computed tomography (CT) scans and assigned a lung involvement score ranging from zero to 10 for each lung. These scores were categorized as mild (0-10), moderate (10-15), or severe (15-20). In addition to demographic data, serum levels of IL-6, LDH, D-dimer, and NT-proBNP were obtained from patient records, and all the achieved data were statistically analyzed.

Results: A total of 154 patients were included. The distribution across mild (27.3%), moderate (33.7%), and severe (39%) lung involvement in COVID-19 was observed. Notably, levels of IL-6 ($P=0.002$), D-dimer ($P=0.035$), and LDH ($P<0.001$) exhibited variations among these three groups of COVID-19 lung involvement. Furthermore, statistically significant positive correlations were observed between the calculated lung involvement score and plasma levels of IL-6 ($P=0.008$, $r= 0.280$), D-dimer ($P=0.008$, $r= 0.307$), and LDH ($P<0.001$, $r= 0.320$).

Conclusion: This study suggests that plasma levels of biomarkers, including IL-6, D-dimer, and LDH, may be associated with lung involvement in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, lungs involvement, blood biomarkers

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (227): 153-158 (Persian).

Corresponding Author: Baharerh Lashtoo Aghae - Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran. (E-mail: b.ghae@mazums.ac.ir)

بررسی میزان درگیری سی تی اسکن ریه بیماران کووید ۱۹ و ارتباط آن با سطح بیومارکرهای خونی: یک مطالعه گذشته نگر

حمیدرضا عصائیان^۱فرزانه شجاع شفیعی^۲بهاره آقاجانی^۳بهاره لشتوآقایی^۴

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کووید ۱۹ یک بیماری با درگیری چند ارگانی می باشد که نقش آبخار انعقادی، سیستم ایمنی و التهابی در آن بسیار پر رنگ است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بیومارکرهایی هم چون N-ترمینال پروهورمون پپتید ناتریوریتیک مغز (NT-proBNP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و D-dimer با میزان درگیری ریه در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه گذشته نگر، در خرداد، تیر و مرداد ۱۴۰۰ در بیمارستان امام سجاد شهر رامسر مازندران انجام گردید که جامعه آماری آن بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ با درگیری ریوی بودند. سی تی اسکن ریه هر بیمار مورد بررسی قرار گرفت و به میزان درگیری هر ریه نمره ۰-۱۰ داده شد. هم چنین، علاوه بر اطلاعات دمویوگرافیک، سطوح بیومارکرهای IL-6، NT-proBNP، D-dimer و LDH از پرونده بیماران استخراج گردید و داده های حاصل تحت آنالیز آماری قرار گرفتند.

یافته ها: ۱۵۴ بیمار وارد مطالعه شدند. براساس اعداد به دست آمده از نمره سی تی اسکن، ۴۲ نفر (۲۷/۳ درصد) درگیری خفیف، ۵۲ نفر (۳۳/۷ درصد) درگیری متوسط و ۶۰ نفر (۳۹ درصد) درگیری شدید ریه داشتند. سطوح بیومارکرهای IL-6، D-dimer و LDH در سه گروه یاد شده بر اساس نمره سی تی اسکن دارای تفاوت آماری معنی داری بود. هم چنین برای نمره محاسبه شده شدت درگیری ریه در سی تی اسکن و سطوح پلاسمایی IL-6 ($P=0/008$ و $r=0/280$)، LDH ($P<0/001$) و D-dimer ($P=0/008$ و $r=0/307$) همبستگی مثبت و معنی داری یافت گردید.

استنتاج: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بیومارکرهایی هم چون IL-6، D-dimer و LDH می توانند با میزان آسیب ریوی بیماری کووید ۱۹ در ارتباط باشند.

واژه های کلیدی: کووید ۱۹، درگیری ریوی، بیومارکرهای خونی

مقدمه

چین آغاز گردید بنا بر اعلام سازمان جهانی بهداشت
(WHO) منجر به یک پاندمی گشت (۲۰۱۹). این بیماری

بیماری کووید ۱۹ (Coronavirus disease 2019; COVID-19) که در سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان کشور

E-mail: b.aghae@mazums.ac.ir

مؤلف مسئول: بهاره لشتوآقایی - رامسر: پردیس خودگردان دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. استادیار، گروه بیماری های عفونی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران

۲. متخصص رادیولوژی، بیمارستان امام سجاد، رامسر، ایران

۳. دانشجوی پزشکی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران

۴. استادیار، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۹/۴

در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه گذشته‌نگر، در سال ۱۴۰۰ در بیمارستان امام سجاد شهر رامسر مازندران با کد اخلاق به شماره IR.MAZUMS.3.REC.1402.17539 انجام گردید. جامعه آماری شامل تمامی بیماران کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان امام سجاد در خرداد، تیر و مرداد ۱۴۰۰ بود که به روش سرشماری وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران بستری شده در بیمارستان امام سجاد رامسر که دارای بیماری متوسط و شدید کووید ۱۹ به همراه درگیری ریوی (براساس نمره سیتی‌اسکن) با حداقل سن ۱۸ سال و وجود اطلاعات مورد نیاز در پرونده پزشکی بود مشخص گردید (۱۲). دو پژوهشگر به صورت کور از هم به استخراج اطلاعات مانند سن، جنس، سطوح آزمایشگاهی بیومارکرهای IL-6، LDH و D-dimer، NT-proBNP در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ پرداختند. برای ارزیابی سی‌تی‌اسکن‌های بیماران یک رادیولوژیست با تجربه نسبت به تفسیر تصاویر اقدام نمود. در این مرحله هر ریه به ۱۰ سگمان تقسیم‌بندی گردید که در صورت عدم درگیری هر سگمان به آن امتیاز ۰، درگیری زیر ۵۰ درصد نیم امتیاز و در درگیری بالای ۵۰ درصد یک امتیاز کامل داده شد. بنا به این روش حداکثر امتیاز فرد ۲۰ و حداقل آن ۰ خواهد بود. پس از محاسبه امتیاز شخص شدت درگیری ۱۰-، خفیف، ۱۵-۱۰ متوسط و ۲۰-۱۵ شدید طبقه‌بندی گردید. پس از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها توسط نرم‌افزار Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) نسخه ۲۶ مورد آنالیز قرار گرفت. به منظور ارزیابی توزیع نرمالیتی داده‌ها از آزمون KolmogorovSmirnov استفاده شد. برای بررسی بین گروهی نیز آزمون Student T test و Chi-Square مورد استفاده قرار گرفتند. برای تمامی آزمون‌ها، P-value کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

که ناشی از ویروس SARS-CoV-2 می‌باشد، می‌تواند منجر به درگیری چند ارگانی در سیستم‌هایی مانند سیستم تنفسی، سیستم قلبی عروقی، کلیه و سایر ارگان‌های حیاتی شود (۳-۵). همان‌طور که اشاره گردید، کووید ۱۹ اگرچه با درگیری‌های متعدد چند ارگان در بیماران بد حال شناخته می‌شود، اما واکنش‌های آبشار انعقادی، سیستم ایمنی و التهاب نقش بسیار بسزایی در پاتوژنز این بیماری دارد (۴). التهاب در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می‌تواند به صورت افزایش اینترلوکین‌ها (ILs) بالاحص IL-6 که یکی از مهم‌ترین فاکتورهای التهابی می‌باشد نمایان گردد (۶).

این سایتوکاین که به‌عنوان یک عامل مهم در القای سنتز پروتئین‌های واکنشی فاز حاد شناخته می‌شود، نقش بسیار مهمی را در پروگنوز بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ایفا می‌کند (۷، ۸). همان‌طور که اشاره شد، سیستم قلبی عروقی بدن نیز متأثر از ویروس SARS-CoV-2 قرار می‌گیرد. در سیستم عروقی، ثانویه به التهاب سلول‌های اندوتلیال آبشار انعقادی فعال می‌شود که می‌تواند باعث بروز حوادث ترمبومبولی در بدن بالاحص عروق ریه گردد (۴، ۹). با درگیری ریه توسط ویروس و بروز سندرم حاد زجر تنفسی و هم‌چنین درگیری عروقی ریه ثانویه به التهاب و حوادث ترمبومبولی در کنار میکاردیت ناشی از ویروس می‌توان انتظار آسیب مستقیم و غیر مستقیم قلبی را در این بیماران داشت (۳، ۹، ۱۰). عوامل مختلفی به عنوان بیومارکرهای قلبی در نظر گرفته می‌شوند که می‌توان از میان آن‌ها به N-ترمینال پروهورمون پپتید ناتریوریتیک مغز (NT-proBNP) اشاره داشت (۱۰). هم‌چنین، لاکتات دهیدروژناز (LDH) را نیز می‌توان به‌عنوان یک بیومارکر آسیب به عضله قلبی در نظر گرفت که البته به صورت اختصاصی عمل نمی‌کند و در سایر آسیب‌های عضلانی، ریه، کبد و کلیه نیز افزایش می‌یابد (۱۱). هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط میزان درگیری ریه (با استفاده از مودالیتیه سی‌تی‌اسکن) و سطوح پلاسمایی بیومارکرهای IL-6، NT-proBNP، LDH و D-dimer

یافته‌ها و بحث

LDH ($P=0/046$) و NT-proBNP ($P=0/007$) به صورت معنی داری میان افراد متوفی و زنده متفاوت بودند.

جدول شماره ۱: سطوح پلاسمایی بیومارکرهای IL-6، proBNP، LDH و D-dimer در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹

بیومارکر	انحراف معیار \pm میانگین	حداقل	حداکثر	تعداد نمونه
IL-6 (pg/ml)	31/95 \pm 53/74	1/70	351	89
LDH (U/l)	658/08 \pm 336/60	36/00	3450	130
NT-proBNP (pg/ml)	803/53 \pm 903/54	25/18	3779	45
D-dimer (mg/l)	569/15 \pm 488/15	17/00	2545	74

IL-6: Interleukin 6;

LDH: Lactate dehydrogenase;

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

جدول شماره ۲: میانگین سطوح پلاسمایی بیومارکرهای IL-6، proBNP، LDH و D-dimer در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹

به تفکیک شدت درگیری ریه

بیومارکر	درگیری خفیف (انحراف معیار \pm میانگین)	درگیری متوسط (انحراف معیار \pm میانگین)	درگیری شدید (انحراف معیار \pm میانگین)	سطح معنی داری
IL-6 (pg/ml)	15/30 \pm 16/61	22/69 \pm 24/51	49/17 \pm 76/59	0/002
LDH (U/l)	446/41 \pm 170/61	698/83 \pm 786/81	756/13 \pm 281/39	<0/001
NT-proBNP (pg/ml)	924/98 \pm 1343/86	893/82 \pm 906/87	803/53 \pm 903/54	0/007
D-dimer (mg/l)	328/33 \pm 295/83	515/77 \pm 337/81	709/15 \pm 594/84	0/025

IL-6: Interleukin 6;

LDH: Lactate dehydrogenase;

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

این تفاوت برای سطوح پلاسمایی بیومارکرهای D-dimer ($P=0/106$) و IL-6 ($P=0/057$) دیده نشد. به علاوه، براساس مطالعه تک مرکزی انجام شده، سطوح پلاسمایی IL-6 در بیماران کووید ۱۹ بستری یک همبستگی معنی دار مثبت با آسیب ریه‌ها در سی تی اسکن داشته است (۱۳). هم چنین در یک مطالعه گذشته نگر بر روی ۴۵۰ مورد سی تی اسکن ریه متعلق به بیماران کووید ۱۹ مشخص گردید که سطوح LDH با میزان آسیب ریوی در این بیماران مرتبط می باشد (۱۴).

در مطالعه دیگری که بر روی سطوح پلاسمایی D-dimer بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و نمره درگیری ریوی آنان بر اساس یافته‌های سی تی اسکن تمرکز داشت، نشان داده شد که لگاریتم طبیعی این بیومارکر به صورت معنی داری مرتبط با میزان آسیب ریوی (نمره سی تی اسکن ریه‌ها) بود (۱۵). هم چنین مطابق با مطالعات انجام شده،

تعداد نهایی ۱۵۴ بیمار به مطالعه حاضر راه یافتند که از این بین ۷۲ نفر (۴۶/۸ درصد) مرد و ۸۲ نفر (۵۳/۲ درصد) نیز زن بودند. میانگین نمره سی تی اسکن ریه بیماران بستری معادل $12/48 \pm 4/81$ محاسبه گردید. بنا به اعداد به دست آمده از نمره سی تی اسکن ۱۵۴ بیمار مورد بررسی، ۴۲ نفر (۲۷/۳ درصد) درگیری خفیف، ۵۲ نفر (۳۳/۷ درصد) درگیری متوسط و ۶۰ نفر (۳۹ درصد) درگیری شدید ریه داشتند. اطلاعات مربوط به میزان سطوح پلاسمایی بیومارکرهای IL-6، NT-proBNP، LDH و D-dimer در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ در جدول شماره ۱، گردآوری و ارائه شده است. با توجه به بررسی‌های انجام شده مشخص گردید که سطوح پلاسمایی بیومارکرهای IL-6 ($P=0/426$)، NT-proBNP ($P=0/212$) و D-dimer ($P=0/697$) در زنان و مردان هیچ گونه تفاوت آماری معنی داری با هم نداشتند. این در حالی بود که سطوح پلاسمایی LDH به صورت معنی داری در مردان بالاتر از زنان بود ($P=0/010$). سپس سطوح پلاسمایی بیومارکرهای مورد ارزیابی در این مطالعه در سه گروه درگیری خفیف، متوسط و شدید ریه مورد ارزیابی قرار گرفتند. همان طور که جدول شماره ۲ نشان می دهد، بیومارکرهای IL-6 ($P=0/002$)، LDH ($P<0/001$) و D-dimer ($P=0/035$) در سه گروه دسته بندی شده براساس نمره درگیری ریه دارای تفاوت آماری معنی داری بودند. از میان بیومارکرهای ارزیابی شده تنها NT-proBNP ($P=0/607$) در میان سه گروه درگیری خفیف، متوسط و شدید ریه تفاوت آماری معنی داری از خود نشان نداد (جدول شماره ۲).

براساس آزمون همبستگی پیرسون، میان نمره محاسبه شده شدت درگیری ریه در سی تی اسکن و سطوح پلاسمایی IL-6 ($P=0/008$ و $r=0/280$)، LDH ($P<0/001$ و $r=0/320$) و D-dimer ($P=0/008$ و $r=0/307$) همبستگی مثبت و معنی داری یافت گردید. طبق آنالیزهای انجام شده، سطوح پلاسمایی بیومارکرهای

حاضر نشان داده شد که سطح سرمی سایتوکاین التهابی IL-6 در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در پیش‌بینی شدت بیماری و پیش‌آگهی می‌تواند کمک‌کننده باشد (۲۲). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد سطوح پلاسمایی بیومارکرهای IL-6، D-dimer، و LDH با میزان درگیری ریوی می‌توانند در پیش‌بینی میزان آسیب ریوی در بیماران کووید ۱۹ کمک‌کننده باشند.

سطوح LDH و NT-proBNP در بیماران بد حال یا افراد متوفی ناشی از بیماری کووید ۱۹ افزایش داشته است که همسو با نتایج حاصل از این مطالعه می‌باشد (۱۶، ۱۷). بر خلاف نتایج به دست آمده در این مطالعه، سطوح پلاسمایی IL-6 در بیماران کووید ۱۹ توانایی پیشگویی پیش‌آگهی بیماران را در مطالعات مختلف دارا بوده است (۲۱-۱۸). در مطالعه داوودی و همکاران برخلاف مطالعه

References

- Borges do Nascimento IJ, O'Mathúna DP, von Groote TC, Abdulazeem HM, Weerasekara I, Marusic A, et al. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 525.
- Norooznehad AH, Najafi F, Riahi P, Moradinazar M, Shakiba E, Mostafaei S. Primary Symptoms, Comorbidities, and Outcomes of 431 Hospitalized Patients with Confirmative RT-PCR Results for COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103(2): 834-837.
- Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)* 2021; 398(10300): 622-637.
- Norooznehad AH, Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microvasc Res* 2021; 137: 104188.
- Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2022; 38(3): 473-489.
- Hasanvand A. COVID-19 and the role of cytokines in this disease. *Inflammopharmacology* 2022; 30(3): 789-798.
- Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242(2): 237-239.
- Rostamian A, Ghazanfari T, Arabkheradmand J, Edalatfard M, Ghaffarpour S, Salehi MR, et al. Interleukin-6 as a Potential Predictor of COVID-19 Disease Severity in Hospitalized Patients and its Association with Clinical Laboratory Routine Tests. *Mmunoregulation* 2020; 3(1): 29-36.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-128.
- Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(3): 345-357.
- Heidari Beigvand H, Heidari K, Hashemi B, Saberinia A. The Value of Lactate Dehydrogenase in Predicting Rhabdomyolysis-Induced Acute Renal Failure; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med* 2021; 9(1): e24.
- Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with

- thin-section CT. *Radiology* 2005; 236(3): 1067-1075.
13. Citu C, Gorun OM, Motoc A, Citu IM, Gorun F, Malita D. Correlation of Lung Damage on CT Scan with Laboratory Inflammatory Markers in COVID-19 Patients: A Single-Center Study from Romania. *J Clin Med* 2022; 11(15): 4299.
 14. Kojima K, Yoon H, Okishio K, Tsuyuguchi K. Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease. *Sci Rep* 2023; 13(1): 1012.
 15. Wang L, Yang L, Bai L, Huang Z, Peng Y. Association between D-dimer level and chest CT severity score in patients with SARS-COV-2 pneumonia. *Sci Rep* 2021; 11(1): 11636.
 16. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1021-1028.
 17. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38(7): 1504-1507.
 18. Zhou J, He W, Liang J, Wang L, Yu X, Bao M, et al. Association of Interleukin-6 Levels with Morbidity and Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Jpn J Infect Dis* 2021; 74(4): 293-298.
 19. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26(10): 1636-1643.
 20. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 25-32.
 21. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* 2020; 11: 1446.
 22. Davoudi A, Azadeh S, Najafi N, Soleimanpourian B, Alishahi A, Mokhtariani A, et al. Comparative Study on the Role of Serum Levels of Interleukin-6 and Interleukin-8 in Predicting the Severity of COVID-19 and Prognosis in Patients Admitted to Ghaemshahr Razi Hospital. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2023; 32(217): 124-134 (Persian).