

Ağır COVID-19 Hastalarında Serum IL-33 Düzeylerinin Pulmoner Fibrozis ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çiğdem Damla DENİZ¹
Fatih YÜCEL²
Hasan ŞENAY³
Fatma KAÇAR⁴
Mehmet Sinan İYİSOY⁵
Nahide BARAN⁶
Betül KOZANHAN⁷
Mehmet Ali ERYILMAZ⁸
Mehmet KOÇ⁹

Özet: Bu çalışmanın amacı, COVID-19 tanısı alarak, takip edilen hastalarda, pulmoner fibrozis gelişiminde IL-33'ün prediktif değerini araştırmaktır. Çalışmamız Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmiş COVID-19 kesin tanı hastalar üzerinde yapılmıştır. IL-33 konsantrasyonlarını ölçmek için ELISA yöntemi kullanılmıştır. Hastaların, beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin değeri, trombosit (PLT) ve lenfosit (LNF) sayıları; D-dimer ve fibrinojen gibi koagülasyon ile ilişkili parametreleri; C-reaktif protein (CRP), albümin (Alb), ürik asit, ferritin (FER) ve arter kan gazlarından laktat ve pO₂ sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir. Sitokin düzeyleri ile klinik, biyokimyasal, radyografik verilerin korelasyonları analiz edilmiştir. Şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında önemli ölçüde daha yüksek serum IL-33 konsantrasyonu olduğu bulunmuştur. IL-33'ün serum değerleri ile CRP, CRP/Alb oranı ve ürik asit arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Subplevral bant varlığında IL-33 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek, FER ve PLT düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Fibrotik şerit varlığında IL-33 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek; WBC, PLT ve PLT/LNF oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. ROC analizi sonuçlarına göre IL-33 için sensitivite %97, spesifite %86 ve AUC değeri 1,97 olarak bulunmuştur. IL-33, COVID-19'un bazı radyolojik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkili ve COVID-19'da umut verici bir belirteç olarak belirlendiği için terapötik bir hedefi temsil

¹Corresponding author, Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, c.d.cetinkaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6052-4645

²Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, fyucel81@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-1947-5853

³Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, hasansenay@msn.com, ORCID: 0000-0001-9956-1788

⁴Uzm. Dr., Medova Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye, drkacar42@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7013-6403

⁵Öğr. Gör. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, siyisoy@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5895-9984

⁶Uzm. Dr., Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Radyoloji, Konya, Türkiye, nahidetk@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6387-423X

⁷Doç. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, betulkozanhan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5097-9291

⁸Prof. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, mali_eryilmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-5280-3943

⁹Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, m_koc42@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-1433-8403

edebilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, IL-33, akciğer fibrozisi, prognoz, ROC

Evaluation of The Relationship Between Serum IL-33 Levels and Pulmonary Fibrosis in Severe COVID-19 Patients

Abstract: The aim of this study is to investigate the predictive value of IL-33 in the development of pulmonary fibrosis in patients diagnosed with COVID-19 and followed up. Our study was carried out on patients with a definitive diagnosis of COVID-19 who were followed up in the Intensive Care Unit of Konya Training and Research Hospital. ELISA method was used to measure IL-33 concentrations. White blood cell (WBC), hemoglobin value, platelet (PLT) and lymphocyte (LNF) counts of the patients; coagulation-related parameters such as D-dimer and fibrinogen; C-reactive protein (CRP), albumin (Alb), uric acid, ferritin (FER) and lactate and pO₂ results from arterial blood gases were included in the study. Correlations of cytokine levels with clinical, biochemical and radiographic data were analyzed. We found that COVID-19 patients with severe disease had a significantly higher serum IL-33 concentration. A moderate positive correlation was found between serum values of IL-33 and CRP, CRP/Alb ratio and uric acid. In the presence of subpleural band, IL-33 levels were found to be significantly higher, and FER and PLT levels were significantly lower. In the presence of fibrotic stripe, IL-33 levels were significantly higher; WBC, PLT and PLT/LNF ratios were found to be significantly lower. According to the results of the ROC analysis, the sensitivity for IL-33 was 97%, the specificity was 86%, and the AUC value was 1.97. IL-33 is associated with some radiological and laboratory parameters of COVID-19 and is a promising marker in COVID-19 and may also represent a therapeutic target.

Keywords: COVID-19, IL-33, lung fibrosis, prognosis, ROC

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkmıştır (Zhou et al., 2020; Atalay et al., 2021). Koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak bilinen ateşli bir solunum yolu hastalığına neden olan bu virüs, son yirmi yılda insanları enfekte eden üçüncü zoonotik koronavirüsdür (Paules et al., 2020).

Koronavirüslerin, akut respiratuar distres sendromu gelişimine katkıda bulunabilecek aşırı ve düzensiz konak immün yanıtını aktive ettiği gözlemlenmiştir (Channappanavar & Perlman, 2017; Li & Fan, 2020). ARDS ile komplike olan Covid-19 hastaları incelendiğinde, sitotoksik T hücrelerinin hiperaktivasyonu ve yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik granüllerin oluşumu gözlemlenmiştir (Xu et al., 2020).

İnterlökin-33 (IL-33), interlökin-1 (IL-1) ailesinden yeni tespit edilmiş bir sitokindir. IL-33, endotel hücreleri, bronş hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri dahil olmak üzere insan vücudundaki çeşitli dokularda eksprese edilir (Moussion et al., 2008). Reseptörü IL-1 reseptör ailesinden olan ST2 dir. IL-33; allerji ve otoimmünite, obezite, ateroskleroz, kardiyak fibrozis gibi bazı koşullarda koruyucu özellik gösterebileceği düşünülmektedir (Hasan et al., 2014; Miller et al., 2010). Tip 2 inflamatuvar hastalıklar da, örneğin şiddetli astım (Préfontaine et al., 2009) ve inflamatuvar bağırsak hastalığında (Beltrán et al., 2010) IL-33 ekspresyonu incelenmiştir. IL-33/ST2 sinyali, ventilatör kaynaklı akciğer hasarı dahil olmak üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer fibrozisi (Li et al., 2014; Xia et al., 2015; Yang et al., 2015) gibi çeşitli akciğer hastalığı tiplerinde rol oynar. Çalışmalar göstermiştir ki IL-33, ST2'ye bağlı organ doku fibrozunu akciğer (Li et al., 2014), pankreas (Nishida et al., 2010) ve karaciğer (Marvie et al., 2010)'i içeren bazı hayvan modellerinde teşvik etmektedir.

Pulmoner fibrozis (PF), normal dokunun tahribatı ve ekstrasellüler matriksin düzensiz birikimi ile karakterize, son dönem organ yetmezliği ile sonuçlanan kronik ve ilerleyici bir interstisyel akciğer hastalığıdır. PF'in, şimdiye kadar kanıtlanmış etkili bir tedavisi yoktur, ilerleyici seyir ve kötü prognozlu ciddi bir durumdur. Sitokin IL-33'ün, ventilatör kaynaklı akciğer hasarı ve pulmoner fibroziste yükseldiği bilinmektedir (Shieh et al., 2019).

COVID-19 hastalarının tanısı, tedaviyi yönlendirmesi ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi açısından laboratuvar verileri oldukça önemlidir. Hastaların ayaktan tedavi, servise yatırılarak tedavi veya yoğun bakımda yatırılarak tedavisini yönlendirmesi ve böylece maliyeti azaltmaya yönelik katkıları da göz önüne alınmalıdır (Keleş & Bozkurt, 2021).

Bu çalışma ile Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, COVID-19 tanısı alarak Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen klinik olarak kritik hastalarda, pulmoner fibrozis gelişiminde, IL-33'ün prediktif değerinin radyolojik bulgular vasıtasıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Popülasyon

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik İnceleme Kurulu'ndan (onay no: 2020/2683) onay alınmıştır. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (05.06.2020 tarih ve 39-04 sayı), çalışmanın hastanede yapılmasını ve maddi olarak desteklenmesini uygun bulmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi tanı kriterleri esas alınarak; sadece COVID-19 kesin vaka tanımına uyan yüksek akımlı oksijen tedavisi alan 30 hasta ve 28 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. COVID-19 tanısıyla Mayıs 2020 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen hastalardan ilk gelişte ve takibin 20. günde alınan kan numuneleri çalışma için kullanılmıştır. Dahil edilme kriterleri: 1) COVID-19 tanısı almış olmak, 2) 18 yaşından büyük olmak. Dışlama kriterleri 1) Hastalık tanısı için ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu çalışılmamış olması, 2) hastanın ön tanısının değiştirilmesi ve COVID-19'un dışlanması, 3) laboratuvar verilerine ulaşılamaması, 4) hastaya ait radyolojik görüntü sonuçlarının olmaması. 5) kronik ek hastalık, malignite, otoimmün hastalık, alerji, 6) sigara kullanımı olarak belirlenmiştir. Rutin laboratuvar test sonuçları, radyolojik bulgular ile yaş ve cinsiyet gibi demografik verilere hastaların tıbbi kayıtlarından ulaşılmıştır.

Serum Biyobelirteçleri

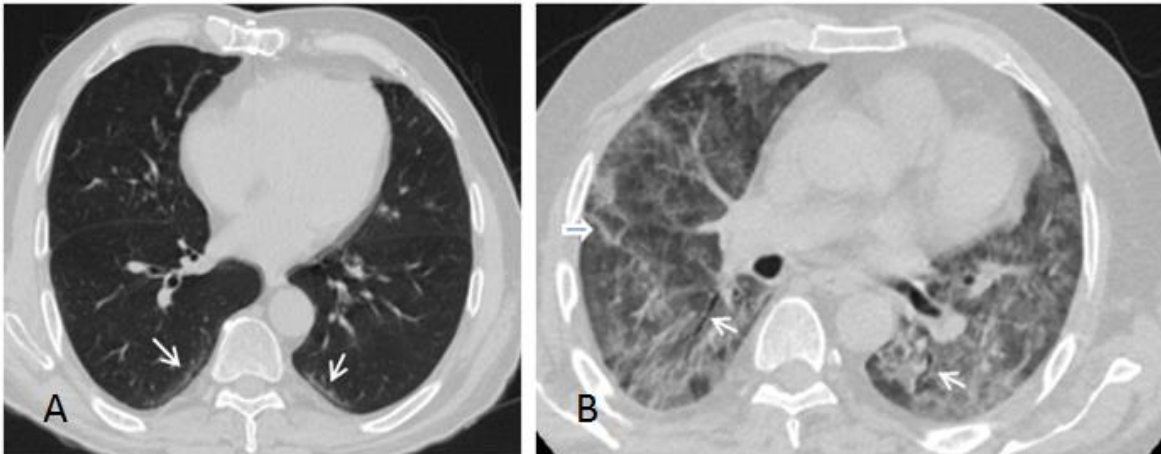
Venöz kan jelli serum ayırıştırma tüplerine, rutin için alınacak kanlardan arda kalan kanların 10 dakika boyunca 1500 x g'de santrifüjlenmesi ile elde edilmiş serum numuneleri çalışma için kullanılmıştır. Rutin biyokimyasal analiz, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Laboratuvarda beyaz kan hücresi (WBC) $10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin (HB) değeri g/dL, trombosit (PLT) $10^3/\text{mm}^3$ ve lenfosit (LYM) $10^3/\text{mm}^3$ cinsinden SYSMEX XT2000 Hematoloji Analizöründe (Sysmex, Almanya) ölçülmüştür. D-dimer (mg/L), Siemens BCS XP (Siemens Inc., Marburg, Almanya)'de ölçüldü. Fibrinojen (mg/L) konsantrasyonları, tam otomatik koagülasyon cihazında değerlendirilmiştir. C-reaktif protein (CRP) mg/L cinsinden Siemens BN2 nefelometresinde Siemens marka kitler aracılığıyla nefelometrik yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Serum albümin (Alb) (g/L) Bromokresol yeşili yöntemiyle ve ürik asit (mg/L) düzeyi Beckman Coulter AU480 biyokimyasal analiz cihazı (Beckman Coulter, Inc., ABD)'nda ürikaz enzimatik tahlili kullanılarak Beckman Kitleri ile analiz edilmiştir. CRP/Alb oranı sistemik inflamasyon belirteci olarak hesaplanmıştır. Ferritin (FER)

(ng/mL) kemilüminesans yöntem kullanılarak bir Siemens immulite 2000 xPi immünoassay analizörü (Siemens Inc.) ile ölçülmüştür. Hastaların arter kan gazlarından Laktat ve pO₂ çalışmaya dahil edilmiştir.

Sitokin çalışması için ayrılan serum örnekleri IL-33 çalışmasının yapılacağı güne kadar -80°C'de eppendorf tüplerde saklanmıştır. IL-33 konsantrasyonlarını ölçmek için üreticinin (Elabscience Biotechnology Co., USA) talimatları izlenerek ticari olarak temin edilebilen enzim bağlı immünosorbent ölçüm (ELISA) kitleri kullanılmıştır. Bu kitin prensibi, sırasıyla yakalama ve tespit etme amaçları için yakalama antikorları ve biyotinitle edilmiş tespit antikorları kullanan sandviç ELISA bazlı tekniktir. Optik yoğunluk, spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Radyolojik Değerlendirme

Yoğun bakım hastaları kan numunelerinin elde edildiği tarihlerdeki akciğer tomografisi sonuçları ile radyolojik evreleme yapılmıştır. Radyografik özellikler 5 puanlık bir puanlama ölçeğine göre tanımlanmıştır (Yoon et al., 2020); 1-normal; 2-yamalı atelektazi ve/veya hiperinflasyon ve/veya bronşiyal duvar kalınlaşması; 3-fokal konsolidasyon; 4-çok odaklı konsolidasyon; ve 5-diffüz alveolar değişiklikler. COVID-19 hasta grubuna ait Akciğerin alt lobundaki fokal konsolidasyon ve fibrozis düşündürülen radyolojik bulguları içeren görüntüler Şekil 1 ve Şekil 2'de yer almaktadır.



Şekil 1. Fibrozisi düşündürülen bulgular. A; subplevral bantlar (ince oklar), B; fibrotik şeritler (kalın oklar) ve bronş distorsiyonu (ince oklar).



Şekil 2. Akciğerin alt lobundaki fokal konsolidasyon (ok).

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel Analiz Yazılımı, Jamovi project 2022 (The jamovi Project, n.d.) veri analizleri için kullanılmıştır. Wilcoxon rank sum testi, ANOVA ve bağımsız örneklem t-testi uygulanmıştır ve sonuçlar Median ve Çeyrekler açıklığı (IQR) olarak gösterilmiştir. Pearson's korelasyonu ile, değişkenler arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir. Korelasyonun gücü, negatif veya pozitif zayıf (-0,3 ila -0,1 veya 0,1 ila 0,3), orta (-0,5 ila -0,3 veya 0,3 ila 0,5) veya güçlü (-1,0 ila -0,5 veya 1,0 ila 0,5) olarak tanımlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma COVID-19 tanılı 30 Yoğun Bakım Hastası ve 28 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 58 birey üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerin yaşları 18 ile 75 arasındadır. Çalışmaya alınan hastaların 16'sı erkek, 14'ü kadın olmak üzere, ortalama yaş $70 \pm 11,26$ idi.

Wilcoxon rank sum test kullanılarak kontrol grubu 0,9 (0,6, 1,3) ve yatarak 4,3 (3,4, 6,9) tedavi alan Covid-19 hastaları IL-33 düzeyleri kıyaslandığında, yoğun bakımda tedavi alan hastaların sitokin düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Oysaki taburcu olan ve vefat eden yoğun bakım hastaları laboratuvar parametreleri kıyaslandığında hiçbir parametre için anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 1). Yoğun bakım hastaları IL-33 düzeyleri incelendiğinde, ilk gelişte ($6,71 \pm 7,90$) ve takibin 20. günde ($6,49 \pm 7,48$) alınan kan numuneleri sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p = 0,885$).

Korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde CRP, CRP/Alb oranı ve ürik asit düzeyleri ile IL-33 arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür (Pearson korelasyon katsayıları sırasıyla 0,400; 0,307 ve 0,304). Yaş ve IL-33 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Subplevral bant ile laboratuvar parametreleri kıyaslandığında; Subplevral bant varlığında IL-33 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0,001$), FER ve PLT düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p = 0,035$ ve $p = 0,042$) (Table 2).

Bronş distorsiyonu ile laboratuvar parametreleri kıyaslandığında; hiçbir laboratuvar parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Fibrotik şeritler ile laboratuvar parametreleri kıyaslandığında; Fibrotik şerit varlığında IL-33 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek ($p = 0,004$), WBC, PLT ve PLT/LNF oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p = 0,077$, $p = 0,002$ ve $p = 0,026$) (Table 3).

ROC analizi sonuçlarına göre IL-33 için sensitivite %97, spesifisite %86 ve AUC değeri 1,97 olarak bulunmuştur (Şekil 3).

Tablo 1. Sağkalım durumuna göre yoğun bakım hastaları laboratuvar bulgularının kıyaslanması (sonuçlar median ve çeyrekler açıklığı (IQR) olarak ifade edilmiştir).

Parametreler	Durumu		P
	Taburcu (n=13)	Vefat (n=16)	
IL-33 (1)	4 (3, 7)	5 (4, 7)	0,6
IL-33 (2)	4,0 (1,7, 4,9)	4,7 (3,6, 6,7)	0,3
CRP	79 (62, 147)	133 (86, 179)	0,2
Albumin	27,78 (24,91, 30,50)	27,46 (26,94, 30,45)	0,8
D-dimer	2,1 (0,8, 4,4)	1,5 (1,1, 2,0)	0,7
Fibrinojen	679 (618, 718)	766 (641, 906)	0,3
Ferritin	733 (359, 1,170)	505 (383, 1,049)	0,9
WBC	8,9 (5,2, 9,7)	7,8 (7,2, 16,1)	0,4
Hb	12,70 (12,10, 13,90)	13,10 (11,80, 14,00)	0,9

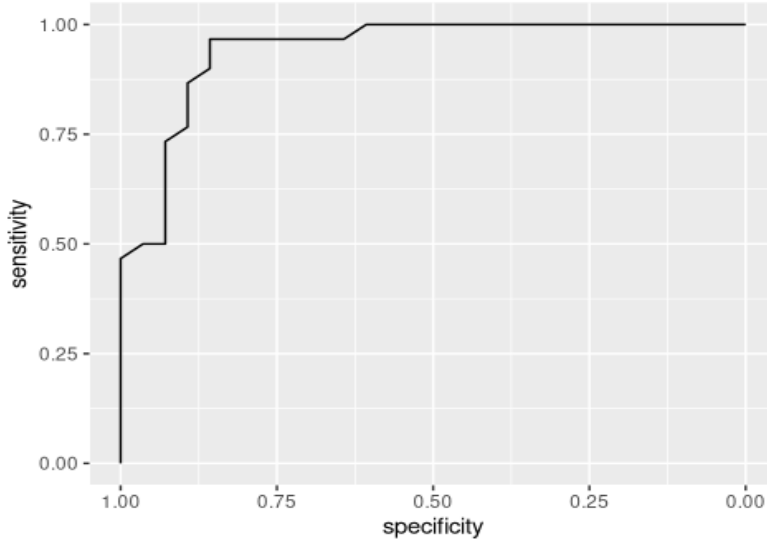
PLT	196 (149, 278)	176 (123, 284)	0,9
LNF	1,01 (0,78, 1,49)	1,06 (0,74, 1,25)	0,7
PCT	0,23 (0,12, 0,39)	0,28 (0,21, 0,39)	0,8
Ürik asit	4,33 (3,79, 7,48)	5,78 (3,70, 7,47)	0,9
P0²	38 (34, 56)	30 (27, 37)	0,069
Laktat	2,79 (2,39, 3,12)	2,60 (2,28, 2,92)	0,7
CRP/ALB	2,65 (2,23, 4,82)	4,49 (3,01, 6,72)	0,3
PLT/LNF	209 (171, 275)	222 (142, 324)	>0,9

Table 2. Subplevral bant varlığına göre laboratuvar verileri.

Parametreler	Subplevral Bant		p
	Yok	Var	
IL-33 (1)	1,2 (0,6, 3,3)	4,0 (3,3, 6,1)	<0,001
IL-33 (2)	4,3 (3,8, 5,0)	4,2 (1,5, 8,1)	0,9
CRP	140 (80, 190)	99 (77, 161)	0,7
Albumin	28,34 (26,21, 30,76)	27,46 (25,74, 30,48)	>0,9
D-dimer	1,9 (1,0, 2,4)	1,5 (0,9, 4,2)	0,8
Fibrinojen	715 (646, 879)	718 (625, 849)	0,8
Ferritin	1,130 (675, 1,300)	446 (238, 697)	0,035
WBC	9,2 (7,4, 13,9)	7,8 (6,2, 9,6)	0,3
Hb	13,70 (13,08, 14,30)	12,10 (11,60, 13,15)	0,065
PLT	281 (176, 299)	150 (108, 252)	0,042
LNF	1,04 (0,95, 1,14)	0,81 (0,57, 1,27)	0,6
PCT	0,23 (0,17, 0,32)	0,25 (0,16, 0,51)	0,7
Ürik asit	3,80 (3,51, 5,31)	6,63 (3,79, 7,48)	0,3
PO ₂	32 (29, 36)	36 (27, 52)	0,6
Laktat	2,74 (2,28, 3,21)	2,56 (1,99, 2,82)	0,3
CRP/ALB	4,71 (2,52, 7,45)	3,99 (2,64, 5,88)	0,8
PLT/LNF	244 (200, 279)	188 (126, 308)	0,5

Table 3. Fibrotik şerit varlığına göre laboratuvar verileri.

Parametreler	Fibrotik Şeritler		p
	Yok	Var	
IL-33 (1)	1,3 (0,7, 4,0)	4,0 (3,1, 5,2)	0,004
IL-33 (2)	4,7 (3,8, 5,9)	3,5 (1,2, 5,7)	0,2
CRP	95 (63, 168)	135 (84, 173)	0,5
Albumin	27,46 (25,65, 30,70)	30,03 (27,23, 30,49)	0,4
D-dimer	2,0 (0,8, 3,5)	1,4 (1,0, 3,5)	>0,9
Fibrinojen	715 (629, 862)	722 (649, 874)	>0,9
Ferritin	768 (430, 1,170)	409 (205, 733)	0,2
WBC	9,7 (7,5, 12,8)	7,3 (5,9, 9,0)	0,077
Hb	13,40 (12,10, 14,10)	12,25 (11,50, 13,07)	0,2
PLT	278 (176, 306)	118 (105, 175)	0,002
LNF	1,01 (0,78, 1,09)	1,01 (0,66, 1,27)	>0,9
PCT	0,27 (0,18, 0,40)	0,24 (0,13, 0,38)	0,6
Ürik asit	4,33 (3,74, 6,20)	7,47 (3,53, 7,99)	0,4
PO ₂	33 (29, 36)	32 (26, 51)	>0,9
Laktat	2,66 (2,30, 3,20)	2,49 (1,91, 2,77)	0,2
CRP/ALB	3,45 (2,62, 6,50)	4,65 (2,97, 5,98)	0,7
PLT/LNF	275 (209, 324)	147 (82, 222)	0,026



Şekil 3. IL-33 ROC eğrisi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

İnterlökin-1 (IL-1) ailesinde yeni tespit edilmiş bir sitokin olan İnterlökin-33 (IL-33) çeşitli dokularda eksprese edilir (Schmitz et al., 2005); adipositlerin (Miller et al., 2010) yanısıra başlıca endotel, epitel ve miyokard gibi hücrelerde bulunur (Carriere et al., 2007; Miller & Liew, 2011). IL-1 ailesinin diğer üyelerinin yaptığı gibi IL-33'ün inflamatuvar prosese erken dönemde katıldığı tespit edilmiştir (Lee et al., 2016). IL-33 çift işlevli bir sitokindir: tam uzunlukta IL-33 proteini (fIL-33) intranükleer gen regülatör olarak hizmet eder ve olgun IL-33 (mIL-33), hasarlı veya nekrotik hücrelerden salındığında hücre dışı bir sitokin görevi görür (Li et al., 2014). IL-33'ün alerji ve otoimmünite gibi durumlarda proenflamatuar etkili, obezite ve aterosklerozda koruyucu metabolik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Liew et al., 2010; Miller et al., 2010; Miller et al., 2008; Sakashita et al., 2008). IL-33 uyarılara veya hücre hasarına yanıtta, doku bariyeri bileşeni olarak pasif ve hızlı bir şekilde hasarlı hücrelerden salınır. Ancak aktif olarak bağışıklık hücreleri tarafından da salgılanabilir. Aşırı bazal IL-33 ekspresyonu dokularda inflamasyon sırasında daha da artabilir (Drake et al., 2017). IL-33, birkaç hedef hücrede çeşitli proinflamatuvar sitokinleri (örneğin, GM-CSF, IL-1 β , IL-6, TNF, granülosit koloni uyarıcı faktör [G-CSF]), kemokinleri (örn., CXCL1, CXCL2, CXCL6, CXCL8, CCL2, CCL20), ve yapışma moleküllerini (örneğin, E-selektin, ICAM1, VCAM1) indükleyerek akciğer iltihabını güçlendirir (Kritas et al., 2020; Zaibi et al., 2018). Tersine, tip 1 interferonlar'ı inhibe ederek, IL-12p35, IL-33 bozulmuş antiviral sitotoksik cevaba katkıda bulunabilir (Ravanetti et al., 2019).

Çalışmamızda yatarak tedavi alan COVID-19 hastaları çalışma grubunun serum IL-33 düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca akciğerde subplevral bant ve fibrotik şerit varlığında IL-33 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, ağır COVID-19 hastalarında, IL-33'ün pulmoner fibrozis gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Pulmoner fibrozis primer olarak kontrolsüz bir yara iyileşme tepkisinden kaynaklanan neoplastik olmayan bir akciğer hastalığıdır. İnflamasyon ile karakterize bilinmeyen etiyolojiye sahip İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) oldukça ölümcül bir hastalıktır. IPF (Lee et al., 2017) ve sistemik skleroz (Manetti et al., 2010) ile ilişkili fibroziste, bronkoalveolar lavaj sıvılarında IL-33 mRNA ve protein seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, Luzina ve arkadaşları IL-33 mRNA ekspresyonunun, İPF akciğer dokusunda da arttığını göstermişlerdir (Luzina et al., 2013).

Fibroblastların güçlü aktivatörü olan mIL-33, proliferasyonu ve artan kollajen sentezini uyarır ve böylece pulmoner fibrozisi güçlendirir. IL-33, alternatif olarak aktive edilmiş makrofajların ve doğuştan gelen lenfoid hücrelerin indüklenmesiyle ST2'ye bağlı akciğer fibrozunu desteklediği farelerde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Li et al., 2014). Ayrıntılı olarak, IPF fibroblastları IL-13 gibi sitokinlere aşırı duyarlıdır, aynı zamanda, fibroblastlar ve doğuştan gelen innate bağışıklık hücreleri IL-33 için önemli kaynaklardır (Cayrol & Girard, 2018).

COVID-19 hastaları bronkoalveolar lavaj sıvısının transkriptomik analizlerinde güçlü bir IL-33 upregülasyonu olduğu gösterilmiştir (Xiong et al., 2020). IL-33 işlevleri arasında, Foxp3+ düzenleyici T (Treg) hücreleri TGF- β aracılı diferansiasyonunu arttırmak ve Treg hücre geniş-lemesini sağlayan IL-2'yi salgılamak için CD11c miyeloid dendritik hücreleri uyarmak ve böylece en sonunda inflamasyonun rezölüsyonunun desteklenmesi yer almaktadır (Matta et al., 2014). Daha hafif semptomlara sahip SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişiler, çok sayıda Treg hücresine ve çöpçü (FABP4+) fenotipinde alveolar makrofajlara sahip olma eğilimindedir (Liao et al., 2020). Hafif veya asemptomatik COVID-19 formlarına sahip bireyler, yeterli bir bağışıklık tepkisi ve virüs temizleme varlığında, IL-33 Treg hücresine bağlı, hızlı solunumun doku homeostazisini kontrol altına alabilmektedirler (Zizzo & Cohen, 2020).

Moleküler patern ile ilişkili hasar molekülü IL-33, hücrel hasarı veya enfeksiyonu gösteren bir alarm olarak kabul edilmiştir (Liew et al., 2016). Son gözlemler yaşlı COVID-19'lu hasta-larda serum IL-33'ün up-regüle olduğunu ve advers reaksiyonlarla ilişkili olduğunu meydana çıkarmıştır (Gomez-Cadena et al., 2021). Bizim çalışmamızda yaş ve IL-33 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Subplevral ve fibrotik bant ile laboratuvar parametrelerini kıyaslandığımızda; bu akciğer hasarı bulguları varlığında, IL-33 düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek, PLT düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalar trombositopeni ile COVID-19'un şiddeti ve buna bağlı mortalite arasında bir ilişki bulmuştur. Trombosit sayısı azaldıkça mortalitenin arttığı bildirilmiştir (Lippi et al., 2020; Yang et al., 2020). Güçlü E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, trombositopeninin non-survivors grupta, survivors gruba göre daha olası olmasına rağmen, trombosit düzeyi ile hastalık şiddeti veya mortalite arasında herhangi bir ilişki bulanamamıştır (Güçlü & Kocayığıt, 2020). Hem kabul gününde hem de üçüncü takip gününde non-survivors grupta trombosit sayıları survivors gruptan daha düşük olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile benzer olarak, başka çalışmalarda da birçok hastada hastaneye başvuru anında trombosit değerlerinin normal olduğu bildirilmiştir (Fan et al., 2020). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar testlerin zamanıyla ilgili olabilir. Ayrıca COVID-19'dan şüphelenilen çoğu ülkede hidrksiklorokin, azitromisin ve enoksaparin tedavisine başlanmıştır. Bu ilaçlar trombositopeniye neden olabilmektedir (Butt & Jabri, 2019; Demir et al., 2014). Çalışmalar arasındaki farklılığın bir başka nedeni de ilaçlara bağlı trombositopeni ile hastalığa bağlı trombositopeninin karmaşık bir yapı sergilemesi olabilir.

Shieh et al. (Shieh et al., 2019) farelerde akciğer hasarının erken inflamatuvar yanıtın patojenik rolünden, artan ürik asit birikiminden ve temel sitokin inflamatuvar yollarının seçici modü-lasyonundan kaynaklandığını belirtmektedir. Çalışmamızda CRP, CRP/Alb oranı ve ürik asit düzeyleri ile IL-33 arasında orta düzeyde korelasyon olduğu görülmüştür.

COVID-19'un dünya çapındaki sağlık sistemleri üzerindeki etkisi çok büyük ve benzeri görülmemişti. Hastanede yatan hastalarda ölüm oranları yüksektir. Kötü sonucu öngören spesifik sitokinlerin tanımlanmasıyla, bu hastalar için sonuçları iyileştirmek üzere hastaları spesifik immünomodülatör

tedavi seçeneklerine göre sınıflandırmaya yardımcı olabilir. Akciğer tutu-lumunun değerlendirilmesinde %97 sensitivite ve %86 spesifisiteye sahip olduğunu bulduğumuz, IL-33 profilinin, akut hastane ortamında ölçülmesi mümkündür.

Öneriler

Klinik değerlendirmeyele birleştirilen bazı laboratuvar testleri, COVID-19 hastalarında en uygun yaklaşımı ve önceliği bulmada klinisyenlere rehberlik etmek için hastanın durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir.

Pulmoner fibrozisi işaret eden bazı radyolojik bulgular ile ilişkili olduğunu gösterdiğimiz IL-33'ün, COVID-19'da prediktif değeri olan bir belirteç olduğunu ve aynı zamanda terapötik bir hedefi temsil edebileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu makale ile ilgili başka kişi veya kurumlar ile çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKÇA

- Atalay, E., Çelik, S., & Kahraman, İ. (2021). Investigation of the Effect of COVID-19 on Kidney Functions. *Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*, 4(2), 75-79.
- Beltrán, C. J., Núñez, L. E., Díaz-Jiménez, D., Farfan, N., Candia, E., Heine, C. ... Hermoso, M. A. (2010). Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 16(7), 1097-1107. <https://doi.org/10.1002/ibd.21175>
- Butt, M. U., & Jabri, A. (2019). Azithromycin-Induced Thrombocytopenia: A Rare Etiology of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Case Reports in Medicine*, 2019, 1(3). 6109831. <https://doi.org/10.1155/2019/6109831>
- Carriere, V., Roussel, L., Ortega, N., Lacorre, D. A., Americh, L., Aguilar, L. ... Girard, J. P. (2007). IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(1), 282-287. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606854104>
- Cayrol, C., & Girard, J. P. (2018). Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological reviews*, 281(1), 154-168. <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39(5), 529-539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Demir, D., Öcal, F., Abanoz, M., & Dermenci, H. (2014). A case of thrombocytopenia associated with the use of hydroxychloroquine following open heart surgery. *Int J Surg Case Rep*, 5(12), 1282-1284. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.052>
- Drake LY, Kita H. (2017). IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease. *Immunol Rev.*, 278(1):173-184. <https://doi.org/10.1111/imr.12552>.
- Fan, B. E., Chong, V. C. L., Chan, S. S. W., Lim, G. H., Lim, K. G. E., Tan, G. B. ... Ong, K. H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*, 95(6), E131-e134. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>

- Gomez-Cadena, A., Spehner, L., Kroemer, M., Khelil, M. B., Bouiller, K., Verdeil, G. ... Jandus, C. (2021). Severe COVID-19 patients exhibit an ILC2 NKG2D(+) population in their impaired ILC compartment. *Cell Mol Immunol*, 18(2), 484-486. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00596-2>
- Güçlü, E., & Kocayiğit, H. (2020). Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(8), 1122-1127. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1122>
- Hasan, A., Al-Ghimlas, F., Warsame, S., Al-Hubail, A., Ahmad, R., Bennakhi, A. ... Dermime, S. (2014). IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol*, 15, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-15-19>
- Keleş, G. T., & Bozkurt, İ. (2021). COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(2), 380-387.
- Kritas, S. K., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., & Conti, P. (2020). Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(1), 9-14. <https://doi.org/10.23812/20-Editorial-Kritas>
- Lee, J. S., Seppanen, E., Patel, J., Rodero, M. P., & Khosrotehrani, K. (2016). ST2 receptor invalidation maintains wound inflammation, delays healing and increases fibrosis. *Exp Dermatol*, 25(1), 71-74. <https://doi.org/10.1111/exd.12833>
- Lee, J. U., Chang, H. S., Lee, H. J., Jung, C. A., Bae, D. J., Song, H. J. ... Park, C. S. (2017). Upregulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin levels in the lungs of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 17(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0380-z>
- Li, D., Guabiraba, R., Besnard, A. G., Komai-Koma, M., Jabir, M. S., Zhang, L. ... Xu, D. (2014). IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J Allergy Clin Immunol*, 134(6), 1422-1432.e1411. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.011>
- Li, G., & Fan, Y. (2020). Coronavirus infections and immune responses. 92(4), 424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J. ... Amit, I. (2020). Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26, 842-844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
- Liew, F. Y., Girard, J. P., & Turnquist, H. R. (2016). Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 16(11), 676-689. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.95>
- Liew, F. Y., Pitman, N. I., & McInnes, I. B. (2010). Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol*, 10(2), 103-110. <https://doi.org/10.1038/nri2692>
- Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 506, 145-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
- Luzina, I. G., Kopach, P., Lockett, V., Kang, P. H., Nagarsekar, A., Burke, A. P. ... Atamas, S. P. (2013). Interleukin-33 potentiates bleomycin-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 49(6), 999-1008. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0093OC>

- Manetti, M., Ibba-Manneschi, L., Liakouli, V., Guiducci, S., Milia, A. F., Benelli, G. ... Cipriani, P. (2010). The IL1-like cytokine IL33 and its receptor ST2 are abnormally expressed in the affected skin and visceral organs of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 69(3), 598-605. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.119321>
- Marvie, P., Lisbonne, M., L'Helgoualc'h, A., Rauch, M., Turlin, B., Preisser, L. ... Samson, M. (2010). Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med*, 14(6b), 1726-1739. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00801.x>
- Matta, B. M., Lott, J. M., Mathews, L. R., Liu, Q., Rosborough, B. R., Blazar, B. R. ... Turnquist, H. R. (2014). IL-33 is an unconventional Alarmin that stimulates IL-2 secretion by dendritic cells to selectively expand IL-33R/ST2+ regulatory T cells. *J Immunol*, 193(8), 4010-4020. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400481>
- Miller, A. M., Asquith, D. L., Hueber, A. J., Anderson, L. A., Holmes, W. M., McKenzie, A. N. ... Liew, F. Y. (2010). Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ Res*, 107(5), 650-658. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.218867>
- Miller, A. M., & Liew, F. Y. (2011). The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*, 131(2), 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.02.005>
- Miller, A. M., Xu, D., Asquith, D. L., Denby, L., Li, Y., Sattar, N. ... Liew, F. Y. (2008). IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*, 205(2), 339-346. <https://doi.org/10.1084/jem.20071868>
- Moussion, C., Ortega, N., & Girard, J. P. (2008). The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One*, 3(10), e3331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003331>
- Nishida, A., Andoh, A., Imaeda, H., Inatomi, O., Shiomi, H., & Fujiyama, Y. (2010). Expression of interleukin 1-like cytokine interleukin 33 and its receptor complex (ST2L and IL1RAcP) in human pancreatic myofibroblasts. *Gut*, 59(4), 531-541. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.193599>
- Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections--More Than Just the Common Cold. *Jama*, 323(8), 707-708. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
- Préfontaine, D., Lajoie-Kadoch, S., Foley, S., Audusseau, S., Olivenstein, R., Halayko, A. J. ... Hamid, Q. (2009). Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol*, 183(8), 5094-5103. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802387>
- Ravanetti, L., Dijkhuis, A., Dekker, T., Sabogal Pineros, Y. S., Ravi, A., Dierdorff, B. S. ... Lutter, R. (2019). IL-33 drives influenza-induced asthma exacerbations by halting innate and adaptive antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol*, 143(4), 1355-1370.e1316. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.051>
- Sakashita, M., Yoshimoto, T., Hirota, T., Harada, M., Okubo, K., Osawa, Y. ... Tamari, M. (2008). Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy*, 38(12), 1875-1881. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03114.x>
- Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song, Y., Murphy, E., McClanahan, T. K. ... Kastelein, R. A. (2005). IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and

- induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 23(5), 479-490. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
- Shieh, J. M., Tseng, H. Y., Jung, F., Yang, S. H., & Lin, J. C. (2019). Elevation of IL-6 and IL-33 Levels in Serum Associated with Lung Fibrosis and Skeletal Muscle Wasting in a Bleomycin-Induced Lung Injury Mouse Model. 2019, 7947596. <https://doi.org/10.1155/2019/7947596>
- Xia, J., Zhao, J., Shang, J., Li, M., Zeng, Z., Zhao, J. ... Xie, J. (2015). Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 308(7), L619-627. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00305.2014>
- Xiong, Y., Liu, Y., Cao, L., Wang, D., Guo, M., Jiang, A. ... Lin, Y. (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. 9(1), 761-770. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C. ... Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)
- Yang, S. H., Lin, J. C., Wu, S. Y., Huang, K. L., Jung, F., Ma, M. C., Wang Hsu, G. S., & Jow, G. M. (2015). Membrane translocation of IL-33 receptor in ventilator induced lung injury. *PLoS One*, 10(3), e0121391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121391>
- Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y. ... Shang, Y. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18(6), 1469-1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
- Yoon, S. H., Lee, K. H., Kim, J. Y., Lee, Y. K., Ko, H., Kim, K. H., ... Kim, Y. H. (2020). Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol*, 21(4), 494-500. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0132>
- Zaibi, M. S., Kępczyńska, M. A., Harikumar, P., Alomar, S. Y., & Trayhurn, P. (2018). IL-33 stimulates expression of the GPR84 (EX33) fatty acid receptor gene and of cytokine and chemokine genes in human adipocytes. *Cytokine*, 110, 189-193. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.05.008>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zizzo, G., & Cohen, P. L. (2020). Imperfect storm: is interleukin-33 the Achilles heel of COVID-19? *Lancet Rheumatol*, 2(12), e779-e790. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30340-4](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30340-4)