

Breytingar í lungnavef á tölvusneiðmyndum sjúklinga með kórónuveirusjúkdóm 2019 (COVID-19)

Arnljótur Björn Halldórsson¹

Gísli Þór Axelsson²

Helgi Már Jónsson¹

Jóhann Davíð Ísaksson¹

Hrönn Harðardóttir³

Gunnar Guðmundsson^{2,3}

Sif Hansdóttir^{2,3}

Höfundar eru allir læknar.

¹Myndgreiningardeild Landspítala, ²Læknadeild Háskóla Íslands, ³Lungnadeild Landspítala

Fyrirspurnum svarar Sif Hansdóttir, sifhan@landspitali.is

Inngangur

Nýtt afbrigði kórónuveiru kom fram í Wuhanborg í Kína í desember 2019 sem olli smitsjúkdómi í mönnum. Veiran var nefnd *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Sýking af völdum hennar nær meðal annars til öndunarfæra og getur leitt til lífshættulegrar og stundum banvænnar lungnabólgu.^{1,2} Sjúkdómurinn var nefndur kórónuveirusjúkdómur 2019 (COVID-19). Veiran smitast auðveldlega milli manna og í mars 2020 gaf Alþjóðaheilbrigðisstofnunin (WHO) út að um heimsfaraldur væri að ræða.³ Síðan þá hefur fjöldi smita og dauðsfalla af völdum sjúkdómsins farið stöðugt vaxandi.

Fljótlega eftir að fyrstu tilfellin greindust í byrjun mars 2020 var komið á fót COVID-19 göngudeild á Landspítala. Þessi deild sá um eftirlit allra greindra COVID-19 sjúklinga í bráðum fasa sjúkdómsins. Um var að ræða símaeftirlit en ef einkenni voru metin alvarleg voru einstaklingar kallaðir inn til frekari rannsókna.⁴ Í fyrstu bylgju faraldursins, sem stóð frá 28. febrúar 2020 til 14. júní 2020, greindust 1810 einstaklingar með COVID-19. Af þeim lögðust 118 inn á spítala og 10 létust.⁵

Á G R I P

INNGANGUR

Sýking af völdum kórónuveiru sem veldur kórónuveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) getur leitt til lungnabólgu sem í sumum tilvikum er lífshættuleg eða jafnvel banvæn. Þekkt er að þeir sem fá alvarlegri sjúkdóm hafa meiri breytingar í lungnavef á tölvusneiðmyndum (TS) af brjóstholi. Tilgangur rannsóknarinnar var að lýsa myndbreytingum í lungum í bráðafasa COVID-19 og í eftirliti og um leið að meta hvort umfang lungnabreytinga á TS hefði tengsl við alvarleika sjúkdómsins, bakgrunnspætti og fyrra heilsufar.

EFNIVÍÐUR OG AÐFERÐIR

Rannsóknin náði til allra einstaklinga með staðfest COVID-19 sem komu í eftirlit á göngudeild og fóru í TS eftirlitsrannsókn af brjóstholi á Landspítala frá 6. maí 2020 til 24. september 2020. Upplýsingar um sjúkrasögu sjúklinga voru fengnar úr gagnagrunni Landspítala á afturskyggjan máta. Allar tölvusneiðmyndir voru endurskoðaðar og notað var við alþjóðlegt stigunarkerfi til að meta umfang lungnabreytinga.

NIÐURSTÖÐUR

Alls voru 85 þátttakendur í rannsókninni, meðalaldur var 59 ár og karlar í meirihluta (52%). Sextíu (71%) lögðust inn á sjúkrahús, þar af 18 (21%) á gjörgæslu. Útbreiddari lungnabreytingar sáust oftar hjá karlmönnum og sjúklingum sem voru innliggjandi á gjörgæslu. Jafnframt voru þeir líklegri til að þurfa öndunarvélameðferð. Í eftirliti sáust marktæk tengsl færri TS-stiga við kvenkyn en marktæk tengsl fleiri TS-stiga voru við hækkanði aldur, gjörgæslulegu og lengd gjörgæslulegu. Lungnabreytingar voru horfnar hjá tæplega þriðjungi þátttakenda við eftirlit (að miðgildi 68,5 dögum eftir bráðarannsókn).

ÁLYKTUN

Einstaklingar með alvarlegan COVID-19 hafa umfangsmeiri lungnabreytingar í bráðum veikindum og við eftirlit en þeir sem fá vægari sjúkdóm. Eldri einstaklingar og karlmenn eru í aukinni áhættu.

Einkenni COVID-19 eru oftast frá öndunarfærum og þegar líður á sjúkdóminn getur orðið bólga og bjúgur í lungum.⁶ Í sumum tilfellum leiðir þetta til bráðs andnaðarheilkennis (e. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) sem er ein meginorsök dauðsfalla í COVID-19.⁷ Útlit COVID-19 lungnabólgu í bráðafasa sjúkdómsins er oft dæmigert á tölvusneiðmynd (TS). TS hefur nýst sem hjálpartæki við greiningu bráðveikra sjúklinga og ef RT-PCR (e. *Reverse transcription polymerase chain reaction*) er falskt neikvætt^{8,9} en næmi TS í COVID-19 er mjög hátt.¹⁰

Meinmyndun sjúkdómsins í lungum byggir á því að SARS-CoV-2 fjölgar sér innan lungnablöðrufrumna, sem leiðir til frumskemmda. Við það verður staðbundið bólgusvar sem leiðir til aukins gegndræpis smáæða og bjúgs í millivefjum og loftrýmum.^{9,11} Á TS myndar þessi bjúgur hélubreytingar (e. *ground-glass opacities*) í lungnavef en það eru íferðir sem afmá ekki útlínur æða eða berkja. Þetta er í snemmafasa sjúkdómsins sem er um fyrstu fjórir dagarnir frá upphafi einkenna. Þá eru stöku íferðarflákar í lungum sem oftast eru jaðarlægir og í neðri lungnablöðum.¹²

Áframhaldandi bólgusvar leiðir svo til bjúgs og ífarandi frumna í millibleðlaskiptum (e. *interlobular septa*) eða innanbleðlaskiptum (e. *intraalobular septa*). Fæst þá mynstur í lungnavef sem kennt er við hellulögn (e. *crazy paving*).⁹ Við frekari frumskemmdir og bólgusvar eykst umfang frumna og próteina í loftrýmum og hélubreytingar verða alþéttar íferðir (e. *consolidation*).^{2,9} Þetta gerist í ágengum fasa (e. *progressive stage*) og hámarksfasa sjúkdómsins (e. *peak stage*). Samhliða tilkomu hellulagnamynsturs og alþéttra íferða er útbreiðsla hélubreytinga að aukast og hlutfall lungnavefs sem bólga nær til fer hækkandi. Um tveimur vikum frá upphafi einkenna hefst frásogsfasi (e. *absorption stage*) sem er þegar íferðirnar dofna smám saman og millivefþéttingar hverfa. Eftir sitja hélubreytingar og bandlaga þéttingar innan við fleiðru (e. *subpleural banding*) sem minnka með tímanum.^{12,13}

Frásogsfasinn getur þó hafist allt að tveimur vikum síðar og getur staðið yfir í margar vikur eða lengur.^{12,14} Bandlaga þéttingar við fleiðru sjást fyrst í hámarksfasa COVID-19. Þær benda til bandvefsmýndunar í lungum og þar með gróanda á sködduðum lungnavef.^{9,15} Rannsóknir hafa bent til að þær tengist mögulega verri horfum og langvinnum breytingum á lungnavef.¹⁶

Vísbendingar eru til staðar um að þeir sem fá alvarlegri sjúkdóm hafi meiri breytingar í lungnavef á TS¹⁷ en ekki er mikið vitað um lungnabreytingar í COVID-19 til lengri tíma. Tilgangur þessarar rannsóknar var að lýsa myndbreytingum í lungum í bráðafasa COVID-19 á Íslandi og þróun lungnabreytinga við eftirlit tveimur til þremur mánuðum eftir að einkenni hófust og að meta hvort umfang þeirra héldist í hendur við alvarleika sjúkdómsins og fyrra heilsufar sjúklinga. Til viðbótar var metið hvort fylgni væri milli umfangs lungnabreytinga í bráðum veikindum og í eftirliti.

Efniviður og aðferðir

Sjúklingahópur og forsendur þátttöku

Rannsóknin náði til allra einstaklinga með COVID-19 sem fóru í TS-eftirlitsrannsókn af brjóstholi á Landspítala frá 6. maí 2020 til 24. september 2020. Þetta var hluti af klínísku eftirliti á göngudeild á vegum lungnadeildar Landspítala og stóð þeim sjúklingum til boða sem sýndu merki um neðri öndunarvegasykingu. Um er að ræða 85 einstaklinga sem allir veiktust í fyrstu bylgju faraldursins

á Íslandi og markmiðið var að eftirlitið færi fram tveimur til þremur mánuðum eftir upphaf einkenna. Einstaklingum sem voru innlagðir eða komu í mat á COVID-19 göngudeild og uppfylltu eftirfarandi skilyrði var boðið að koma í eftirlit:

- Súrefnismettun 94% eða lægri í hvíld án súrefnisgjafar.
- Fall í súrefnismettun við tveggja mínútna göngupróf um >3%.

Samkvæmt WHO flokkast sjúklingar í rannsókn þessari með miðlungs, alvarlegan eða hættulegan sjúkdóm.⁷ Hluti af þýðinu hafði einnig gengist undir TS-rannsókn í bráðum fasa sjúkdómsins og voru þeir skoðaðir sérstaklega. Um er að ræða 40 einstaklinga sem allir höfðu verið innlagðir á Landspítala vegna COVID-19. Hægt var að meta þróun lungnabreytinganna í COVID-19 með vissu hjá þessum undirhópi rannsóknarinnar. Einnig voru röntgenrannsóknir af lungum í bráðum sjúkdómsfasa yfirfarnar en þær voru til fyrir 69 einstaklinga. Leyfi fyrir rannsókn var fengið frá Vísindasiðanefnd. Númer leyfisins er VSN-20-078 (NBC-20-078).

Gagnaöflun og skráðar breytur um bakgrunnspætti sjúklinga

Upplýsingar um sjúkrasögu og bakgrunnspætti allra sjúklinga sem uppfylltu ofangreind skilyrði voru fengnar úr sjúkraskrá Landspítala á afturskyggjan máta. Skráð var kyn, aldur og líkamsþyngdarstuðull sjúklinga. Upphafsdagur einkenna og dagsetning PCR-greiningar var skráð, hvort og hvenær sjúklingar voru inniliggjandi á Landspítala eða hvort þeir hafi einungis verið í eftirliti á COVID-19 göngudeild. Ef sjúklingar voru meðhöndlaðir inniliggjandi var skráð hvort þeir hefðu legið inni á gjörgæslu (GG) og þá í hve marga daga og hvort þeir hefðu þurft öndunarvélameðferð.

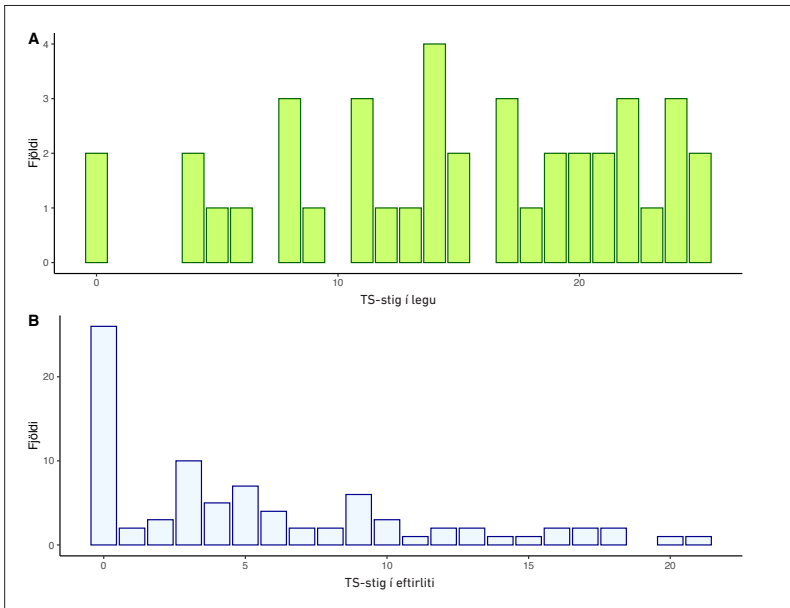
Fengnar voru upplýsingar úr göngudeildarviðtölum um langvinna sjúkdóma. Þar má helst nefna háþrýsting, sykursýki, lungnasjúkdóma, hjartasjúkdóma og kæfisvefn. Einnig var skráð hvort, hvenær og hversu mikið sjúklingar höfðu reykt yfir ævina. Upplýsingar um dagsetningu myndrannsóknna í bráðafasa og eftirliti voru skráðar fyrir alla sjúklinga.

Röntgenrannsóknir af lungum

Notuð var fyrsta röntgenrannsókn af lungum sem framkvæmd var á sjúklingi í innlögn eða fyrsta lungnamyndin sem framkvæmd var á vegum COVID-19 göngudeildar ef sjúklingur lagðist ekki inn á sjúkrahúsið. Þær breytur sem voru skráðar út frá lungnamyndum voru hvort íferðir, millivefþéttingar eða fleiðruvökvi voru til staðar. Þær upplýsingar voru fengnar úr skýrslu röntgenlæknis sem sá um úrlestur rannsóknarinnar. Það liðu 10 dagar að miðgildi frá upphafi einkenna að fyrstu röntgenrannsókn (vikmörk 4-38 dagar).

Aðferðalýsing TS-rannsókna

TS-tækin á Landspítala eru þrjú talsins, 80 sneiða, 320 sneiða og 640 sneiða Aquilion tæki frá Toshiba og Canon. TS og röntgenrannsóknir voru skoðaðar og metnar í myndgreiningarkerfinu Agfa HealthCare Enterprise Imaging®. Tölvusneiðmyndir voru allar metnar með eins millimetra sneiðapykkt, með gluggamiðju (e. *window level*) 30 og gluggabreidd (e. *window width*) 400 til að meta mjúkvæfi og gluggamiðju -500 og gluggabreidd 1500 til að meta lungun.



Mynd 1 Dreifing TS-stiga í legu og í eftirliti. Útbreiðsla lungna-breytinga hjá COVID-19 sjúklingum var metin á tölvusneid-myndum og stig gefin á bilinu 0-25 eftir því hve stórt hlutfall lungnavefs var undirlagt af breytingum. Núll stig eru gefin ef engar lungnabreytingar eru til staðar og 25 stig eru gefin ef >75% lungnavefs er undirlagður. Myndirnar sýna fjölda TS-stiga á x-ásnum og fjölda sjúklinga á y-ásnum. A er dreifing TS-stiga hjá þýðinu í bráðum sjúkdómsfasa og B er dreifing TS-stiga í eftirliti.

Í rannsóknarþýðinu liðu 13,5 dagar að miðgildi (vikmörk 5-41 dagar) frá upphafi einkenna að fyrstu TS-rannsókn og 73 dagar að miðgildi (vikmörk 30-178 dagar) frá upphafi einkenna sjúklings að TS-rannsókn í eftirliti. Hjá þeim sem áttu TS-í bráðum sjúkdómsfasa liðu 68,5 dagar að miðgildi (vikmörk 25-163 dagar) að eftirlitsrannsókn. Að jafnaði liðu því um tveir mánuðir milli rannsókna hjá meirihluta þýðisins. Ef fleiri en ein rannsókn var gerð í bráðum fasa sjúkdómsins, var rannsókn í hámarksfasa valin inn í rannsóknina. Ef minna en 8 vikur voru á milli TS-rannsókna í bráða-fasa og eftirliti og sjúklingur átti nýlegri rannsókn var sú nýrri notuð fyrir rannsóknina. Allar TS-rannsóknir sem voru notaðar voru framkvæmdar á Landspítala nema ein sem tekin var á Heilbrigðisstofnun Suðurlands áður en sjúklingur fluttist á Landspítala.

Greining TS-rannsókna og stigon

Skráðar breytingar sem greindar voru á lungnaglugga voru hélu-breytingar, alþéttar íferðir, netlaga millivefsmynstur (e. *reticular interstitial pattern*), bandlaga þéttingar við fleiðru, berkjuskúl (e. *bronchiectasis*), þykkun á berkjuvegg og lungnaþemba (e. *emphysema*). Ef íferðir voru til staðar var skráð í hve mörgum lungnablöðum þær voru, hvort þær væru að mestu staðsettar ofan eða neðan til í lungum og hvort þær væru meiri í jaðri lungna (e. *peripheral*) eða miðlægt í brjóstholi (e. *central*). Á mjúkvefjaglugga voru metnar eitlastækkanir og fleiðruvökvi. Eitlar voru metnir stækkaðir ef þeir voru með skammásspvermál 10 mm eða meira. Stuðst var við staðfestan úrlestur röntgenlæknis fyrir þessa skráningu en ef ekki var tekin afstaða til ofangreindra breyta í skýrslunni var rannsóknin endurmetin með tilliti til þeirra.

Fyrirfram skilgreint stigunarkerfi var notað til að meta útbreiðslu COVID-19 í lungnavef. Hverju af lungnablöðunum fimm voru gefin stig eftir því hve stórt hlutfall þeirra var undirlagt af íferðum. Núll stig merkir að engar íferðir eru til staðar. Eitt stig fæst ef þær eru í minna en 5% lungnavefs, tvö stig ef í 5-25%, þrjú stig ef í 25-50%, fjögur stig ef í 50-75% og 5 stig ef meira en 75% lungnablaðsins er undirlagt af íferðum. Möguleg heildarútbreiðslustig eru því á bilinu 0-25. Þessi aðferð var áður notuð í birtum rannsóknum og í þeim var sýnt fram á tengsl milli þessara

útbreiðslustiga og alvarleika sjúkdóms.^{12,17,18} Mörg útbreiðslustig eru einnig talin spá fyrir um langvinnar trefjunarlíkar breytingar í lungum.¹⁸ Allar TS-rannsóknir voru stigaðar af tveimur læknum, sérnámslækni í myndgreiningu með tveggja ára reynslu og sérfræðingi í myndgreiningu. Myndskoðun var óháð hvorri annari. Rannsóknirnar voru endurskoðaðar og komist að sameiginlegri niðurstöðu þegar ekki var samræmi í niðurstöðum þeirra.

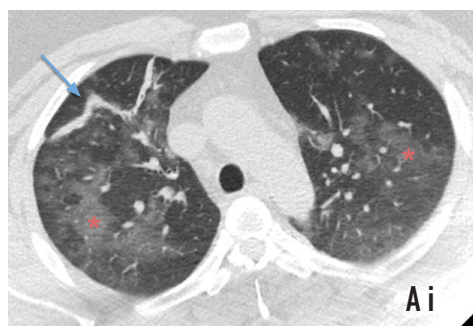
Tölfræðileg úrvinnsla

Lýsandi tölfræði var unnin fyrir sjúklingahópin í heild og er birt í töflu I. Þátttakendum var skipt upp í hópa eftir umfangi lungnabreytinga á TS í eftirliti, það er hvort þeir skorðu 0 stig, milli 1 og 9 eða 10 eða fleiri og borið var saman meðaltal, miðgildi og hlutfall bakgrunnspáttu og þátta sem sögðu til um alvarleika veikinda milli þessara hópa. Til samanburðar voru notuð kí-kvaðrat, Fisher's (e. *Fisher's exact test*), ANOVA og Kruskal-Wallis próf eftir því sem við átti. Upplýsingar vantaði um reykingasögu eins einstaklings en annars voru upplýsingar til um bakgrunnspætti allra einstaklinga.

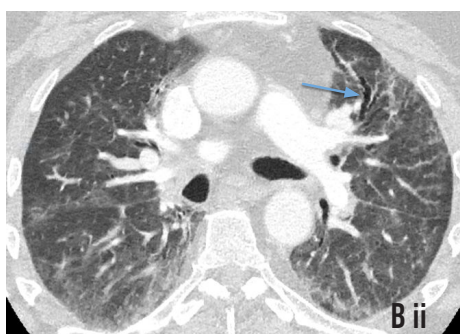
Könnuð voru tengsl bakgrunnspáttu og þátta sem vörðuðu alvarleika veikinda við TS-stig í legu (n = 40) og TS-stig í eftirliti (n = 85) sem og við bandlaga þéttingar við fleiðru í eftirliti (n = 85). Tengsl við TS-stig í legu voru könnuð með línulegri aðhvarfsgreiningu. Þar sem dreifing TS-stiga í eftirliti var langt frá normaldreifingu (mynd 1B) var notuð neikvæð tvíliða aðhvarfsgreining (e. *negative binomial regression*). Notuð var tvíkosta aðhvarfsgreining til að kanna tengsl við bandlaga þéttingar. Líkön með bakgrunnspáttum voru án leiðréttingar fyrir blandandi þáttum en líkön sem sneru að alvarleika veikinda voru leiðrétt fyrir aldri og kyni þátttakenda. Fyrir gerð aðhvarfslíkana var fyllt inn í (e. *impute*) gagnaeyður með k-Nearest Neighbour algrími. Tölfræðiúrvinnsla var unnin í R, útgáfu 4.0.3.

Niðurstöður

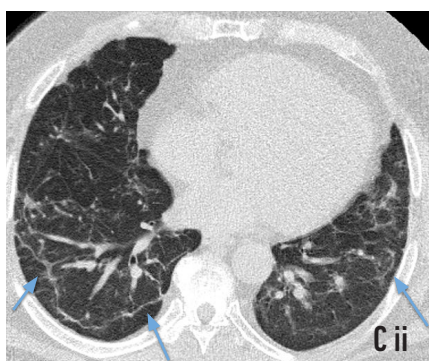
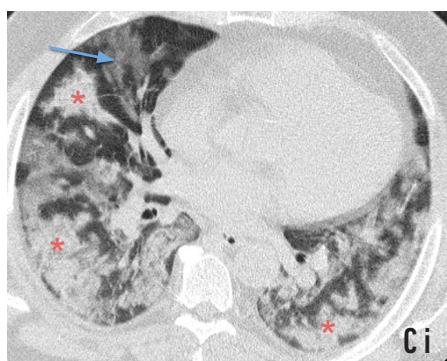
Yfirlit yfir þátttakendur er sýnt í töflu I. Meðalaldur þátttakendanna var 59 ár og var 41 þeirra konur (48%). Sextíu lögðust inn á sjúkrahús (71%), þar af 18 á gjörgæslu (21%). Sjúklingar með reykt



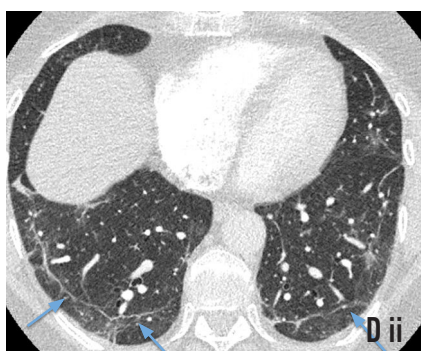
Ai er af COVID-19 sjúklingi á 12. degi veikinda (TS-stig 19/25). Meirihluti lungnavefs er undirlagður af hélubreytingum (rauðar stjörnur) og bandlaga þétting aðlægt fleiðru er í hægra lunga (blá ör). Á Aii í eftirliti 8 vikum síðar hafa iferðir hreinsast upp og engar langvinnar COVID-19 lungnabreytingar eru til staðar (TS-stig 0/25).



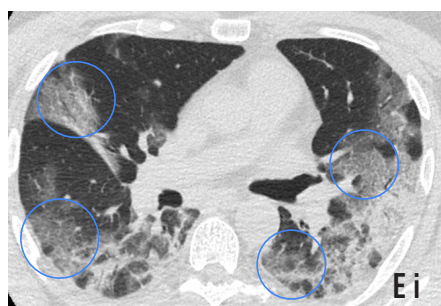
Bi er sjúklingur með alvarlegan COVID-19 á 30. degi veikinda. Á fyrri myndinni eru miklar iferðir enn til staðar þrátt fyrir að bráðafasi sjúkdómsins sé liðinn (TS-stig 23/25). Einnig eru til staðar berkjuskúlk (bláar örvar), hellulagnamynstur (rauðar stjörnur) og bandlaga þéttingar aðlægt fleiðrum. Bii er tekin 6 vikum síðar (TS-stig 20/25) og eftir sitja trefjaðar (e. fibrotic) lungnabreytingar með breytingu á formgerð lungnanna þar sem iferðir voru mestar áður og berkjuskúli (blá ör).



Ci er af COVID-19 sjúklingi á 13. degi veikinda og sýnir útbreiddar alþéttar iferðir (rauðar stjörnur) og hélubreytingar (blá ör) með TS-stig 25/25. Cii er mynd fjór- um mánuðum síðar. Þar sem áður voru þéttar iferðir eru nú þunnar bandlaga breytingar aðlægt fleiðrum (bláar örvar) ásamt daufum hélubreytingum. Því voru enn miklar lungnabreytingar til staðar þrátt fyrir langan tíma frá upphafi einkenna með útbreidslustig 21/25.



Di er af COVID-19 sjúklingi á 30. degi veikinda og sýnir þykkar bandlaga breytingar við fleiðru aftantil í lungum (bláar örvar) og ekki teljandi hélubreytingar (TS-stig 20/25). Dii er um 7 vikum síðar og eru bandlaga breytingarnar nú mun þynnri en áður. Einnig eru tilkomnar daufar hélubreytingar aðlægt þeim (bláar örvar) (TS-stig 14/25).



Ei er af COVID-19 sjúklingi á 24. degi veikinda með alþéttar iferðir og hélubreytingar ásamt hellulagnamynstri aftan til í öllum lungnablöðum (bláir hringir, TS-stig 24/25). Eii er tekin tæplega tveimur mánuðum síðar. Engar bandlaga breytingar voru til staðar þá í lungum heldur mjög daufar en útbreiddar hélubreytingar (TS-stig 17/25).

Mynd 2 TS-rannsóknir í bráðafasa og við eftirlit. Hver bókstafur táknar mismunandi sjúkling og mynd merkt i er í bráðum sjúkdómsfasa og mynd merkt ii er sama sneið í eftirliti.

Tafla I: Bakgrunnspættir, meðferðarstig og heilsufar, í heild og skipt upp eftir myndrænum útkomum við eftirlit

TS-útbreiðslustig við eftirlit (0-25)					
	Í heild	0	1-9	>9	P-gildi
Fjöldi	85	26	41	18	
Aldur (meðaltal (SF*))	59 (14)	48 (15)	63 (11)	64 (11)	<0,001
Kyn, konur (%)	41 (48)	20 (77)	17 (42)	4 (22)	<0,001
Deild (%)					<0,001
Göngudeild	25 (29)	17 (65)	8 (20)	0 (0.0)	
Legudeild	42 (49)	8 (31)	25 (61)	9 (50)	
Gjörgæsla	18 (21)	1 (4)	8 (20)	9 (50)	
Öndunarvél (%)	10 (12)	0 (0.0)	5 (12)	5 (28)	0,014
Dagar á GG** (Miðgildi (IQR***)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	2 (0-8,75)	0,008
LpS**** (Miðgildi (IQR***)	30 (26-33)	29 (26-36)	30 (26-33)	32 (28-33)	0,90
Háþrýstingur (%)	55 (65)	20 (77)	25 (61)	10 (56)	0,27
Kæfisvefn (%)	16 (19)	2 (8)	8 (20)	6 (33)	0,10
Lungnasjúkdómur (%)	23 (27)	6 (23)	12 (29)	5 (28)	0,85
Hefur reykt sígarettur (%)					0,004
Aldrei reykt	41 (49)	17 (65)	15 (38)	9 (50)	
Yfir 20 pakkaár	30 (36)	3 (12)	22 (55)	5 (28)	
Undir 20 pakkaár	13 (16)	6 (23)	3 (8)	4 (22)	
Reykir sígarettur (%)	2 (2,4)	1 (4)	1 (4)	0 (0.0)	1
Dagar að eftirliti (meðaltal (SF*))	78 (23)	75 (26)	79 (24)	78 (17)	0,81

*Staðalfrávik (SF), **gjörgæsla (GG), ***Interquartile range (IQR), ****líkamspýngdarstuðull (LpS)

ingasögu voru 43 (51%) og af þeim höfðu 17 reykt pípu eða vindla (20%) og tveir reykt rafrettur. Þegar þátttakendur voru bornir saman eftir umfangi lungnabreytinga í eftirliti samkvæmt TS-útbreiðslustigun komu fram tengsl hærri aldurs, karlkyns, innlagnar og reykingasögu við meiri lungnabreytingar. Þeir sem lögðust inn á gjörgæslu og þeir sem þurftu öndunarvélameðferð höfðu oftar fleiri útbreiðslustig.

Myndrannsóknir í bráðum sjúkdómsfasa

Alls fóru 40 sjúklingar í TS af brjóstholi í bráðum sjúkdómsfasa og lögðust þeir allir inn á sjúkrahús. Allar TS-rannsóknir voru gerðar á meðan á innlögn stóð. Röntgenmynd var tekin af 69 sjúklingum (81%) en af þeim fór 31 einnig í TS. Sjö einstaklingar áttu enga myndrannsókn í bráðum sjúkdómsfasa. Mynd 2 sýnir algengustu breytingar sem lýst hefur verið á TS af brjóstholi hjá sjúklingum með COVID-19 og komu fram í rannsókn okkar.

Miðgildi TS-stiga í bráðum sjúkdómsfasa var 15 og var dreifingin nokkuð jöfn (mynd 1A). Eins og sjá má í töflu II voru hélubreytingar til staðar hjá 38 af 40 sjúklingum (95%) (myndir 2A-C og 2E) og 32 höfðu þéttar íferðir (80%) (mynd 2C). Færri höfðu netlaga millivefsmynstur, eða 24 (60%) (mynd 2Ei), og 26 (65%) höfðu bandlaga þéttingar aðlægt fleiðrum (myndir 2A-2D). Flestir höfðu breytingar í öllum lungnablöðum en þó voru TS-stig fleiri í neðri lungnablöðum en í þeim efri (tafla II). Íferðir voru mestar í neðri hlutum lungna hjá 11 (27,5%), í efri hlutum lungna

hjá 3 (8%) en umfang þeirra var sambærilegt í bæði efri og neðri hlutum lungna hjá 23 (58%). Dreifing íferða á TS í bráðum sjúkdómsfasa var að mestu jaðarlæg hjá 26 (65%) og íferðir voru bæði jaðarlægar og miðlægar hjá 13 (33%). Tíu einstaklingar voru með stækkaða eitla í brjóstholi (25%), þrír voru með fleiðruvökva og þrír með þykkun á berkjuveggi.

Af þeim 69 sem fóru í lungnamynd greindust 55 (80%) með íferðir í lungum, flestar jaðarlægar, og tæpur helmingur (32 sjúklingar) hafði millivefsbreytingar (tafla II).

Sýnt var fram á minni alvarleika lungnabreytinga hjá konum (beta = -5,6; > p = 0,016) þegar tengsl milli alvarleika lungnabreytinga í formi TS stiga í bráðafasa voru borin saman við bakgrunnspætti og sjúkrahúslegu. TS-stig voru fleiri hjá sjúklingum sem lágu á gjörgæslu (beta = 6,8; > p = 0,0013), hjá þeim sem lágu lengur á gjörgæslu (beta = 0,51; > p = 0,0011) og fengu öndunarvélameðferð (beta = 5,1; > p = 0,0032) (tafla III). Líkön sem snéru að alvarleika veikinda voru leiðrétt fyrir aldri og kyni.

Myndrannsóknir í eftirliti

Miðgildi TS-stiga í eftirliti var 4 og voru engar breytingar hjá um þriðjungi sjúklinga (31%) (mynd 2Aii). Af þeim 38 sem voru með lungnabreytingar í bráðafasa voru 33 (82,5%) ennþá með breytingar í eftirliti. Hélubreytingar (68%) voru mun algengari en þéttari íferðir (4%) (myndir 2B og 2D-E), netlaga millivefsmynstur (14%) (mynd 2Ei) og bandlaga þéttingar við fleiðru (34%) (myndir 2C-D).

Tafla II: Yfirlitstafla yfir myndbreytingar, bæði í bráðum fasa og eftirliti

	TÖLVUSNEIÐMYNDIR		RÖNTGENMYNDIR	
	Bráðafasi	Eftirlit	Fjöldi	Bráðafasi
Fjöldi (%)	40 (47)	85 (100)	Fjöldi	69 (81)
TS-stig (miðgildi (IQR*))	15 (10,5-21)	4 (0-9)	Íferðir (%)	55 (80)
Hélubreytingar (%)	38 (95)	58 (68)	Útlægar íferðir (%)	38 (55)
Þéttingar (%)	32 (80)	3 (4)	Millivefsbreytingar (%)	32 (46)
Fjöldi blaða (miðgildi (IQR))	5 (5-5)	4 (0-5)		
Netlaga millivefsmynstur (%)	24 (60)	12 (14)		
Bandlaga þéttingar (%)	26 (65)	29 (34)		
Berkjuskúlk (%)	7 (18)	10 (12)		
Lungnaþemba (%)	5 (13)	9 (11)		
Þykkun á berkjuvegg (%)	3 (8)	1 (1)		
Eitlastækkanir (%)	10 (25)	2 (2)		
Fleiðruvökvi (%)	3 (8)	0 (0)		
Hnútar í lungum (%)		6 (7)		
Dreifing íferða				
Jaðarlægar	26 (65)	52 (61)		
Bæði jaðarlægar og miðlægar	13 (33)	7 (8)		
TS-stig innan lungnablaða (miðgildi (IQR))				
Hægra efra lungnablað	3 (1,75-5)	1 (0-2)		
Hægra neðra lungnablað	4 (3-5)	1 (0-2)		
Hægra miðjulungnablað	2 (1-3)	0 (0-1)		
Vinstra efra lungnablað	3 (1,75-4,25)	1 (0-2)		
Vinstra neðra lungnablað	4 (2-5)	1 (0-2)		
Dagar að rannsókn frá upphafi einkenna (miðgildi (spönn/IQR))	14 (5-41/9-22)	73 (30-178/67-82)		
Dagar milli TS-rannsókna (miðgildi (spönn/IQR))	62 (25-163/52-72)			

*Interquartile range (IQR)

Berkjuskúlk var til staðar hjá 10 sjúklingum í eftirliti (12%) en hjá 7 sem fóru í TS-rannsókn í bráðum sjúkdómsfasa (18%) (myndir 2B). Yfirlit yfir myndbreytingar í bráðum sjúkdómsfasa og í eftirliti má sjá í töflu II.

Tafla IV sýnir tengsl bakgrunnspátta við myndbreytingar í eftirliti og klíniska þætti tengda alvarleika lungnasjúkdómsins. Hærrí aldur (hlutfall væntra TS-stiga (HVS) = 1,04; $p = 9,0 \times 10^{-6}$), meðferðarstig (HVS fyrir gjörgæslu = 4,39; $p = 4,9 \times 10^{-5}$), dagar á gjörgæslu (HVS = 1,05; $p = 0,034$) og TS-stig í legu (HVS = 1,09; $p =$

$4,3 \times 10^{-6}$) tengdust auknum fjölda TS-stiga í eftirliti. Aftur á móti tengdist kvenkyn (HVS = 0,40; $p = 0,0007$) lægri TS-stigafjölda í eftirliti. Svipuð tengsl mátti sjá við bandlaga þéttingar, það er tengsl þeirra við hækkandi aldur (OR = 1,06; $p = 0,0054$), kyn (OR fyrir kvenkyn = 0,34; $p = 0,025$), innlögn á gjörgæslu (OR = 11,4; $p = 0,011$), legutíma á gjörgæsludeild (OR á dag = 1,35; $p = 0,0084$) og TS-stig í legu (OR = 1,22; $p = 0,0072$) (Tafla IV).

Tafla III: Tengsl við TS-stig í bráðafasa

	Beta	95% CI	P-gildi
Aldur	0,04	-0,12-0,20	0,58
Kvenkyn	-5,6	-10 - -1,1	0,016
LPS*	0,14	-0,16-0,44	0,36
Lungnasjúkdómar	-2,7	-7,5-2,1	0,26
Reykingasaga			
Undir 20 pakkaár	1,1	-3,9-6,0	0,66
Yfir 20 pakkaár	4,9	-2,2-12	0,17
Gjörgæsluvist**	6,8	2,9-11	0,0013
Dagar á gjörgæslu**	0,51	0,22-0,81	0,0011
Öndunarvélameðferð**	5,1	1,8-8,4	0,0032

Niðurstöður línulegra aðhvarfsgreiningarlíkana þar sem tengsl þáttanna í töflunni við TS-stig í bráðum veikindum eru könnuð.

* Líkamspýngdarstuðull (BMI)

** Líkón sem snúa að alvarleika veikinda. Leiðrétt fyrir aldri og kyni

Umræður

Hér er myndbreytingum lýst hjá sjúklingum með að miðlungi alvarlegan eða alvarlegan COVID-19 samkvæmt skilgreiningu WHO⁷, bæði í bráðum veikindum og í eftirliti tveimur til þremur mánuðum síðar. Úrtakið náði til allra sem komu á Landspítala í fyrstu bylgju COVID-19 faraldursins á Íslandi. Sjúklingar höfðu almennt miklar breytingar í lungum á myndrannsóknnum í bráðum veikindum og af þeim voru hélubreytingar algengastar. Myndbreytingar í eftirliti voru talsvert minni og voru þar bandlaga þéttingar aðlægt fleiðru áberandi en þó voru hélubreytingar áfram algengastar. Myndbreytingar í bráðafasa veikinda höfðu sterk tengsl við alvarleika þeirra og tengdust kyni þátttakenda en ekki öðrum bakgrunnspáttum. Myndbreytingar við eftirlit höfðu tengsl við umfang myndbreytinga í legu og alvarleika veikinda auk aldurs og kyns. Ekki fundust marktæk tengsl milli lungnabreytinga og þess tíma sem leið frá upphafi veikinda að TS-efirlitsrannsókn og hefur hann því ekki marktæk tölfræðileg áhrif á niðurstöður.

Líkt og í mörgum öðrum rannsóknnum var meirihluti þýðisins með hélubreytingar í bráðafasanum^{14,19-21} en nokkrir myndfundir voru algengari í rannsókn okkar en lýst hefur verið annars staðar, til að mynda alþéttar íferðir (80%),^{15,17,19,21,22} bandlaga þéttingar við fleiðru (65%)^{19,21,22} og eitlastækkanir (25%).¹⁶ Það gæti skýrst af því að í rannsókn okkar fóru margir sjúklingar í TS nokkuð seint í bráðum sjúkdómsfasa. Algengi annarra skráðra lungnabreytinga í bráðafasa og dreifing þeirra var svipuð öðrum rannsóknnum.^{14-17,19,20}

Minnkandi umfang myndbreytinga í endurteknum TS-rannsóknnum er í samræmi við erlendar rannsóknir.²³⁻²⁵ Sömuleiðis var meirihluti sjúklinga enn með lungnabreytingar, þá helst hélubreytingar og bandlaga þéttingar við fleiðru, um tveimur mánuðum eftir TS-mynd í bráðafasa (69%) en algengi langvinnra breytinga í lungum og gerð þeirra var sambærileg öðrum rannsóknnum.^{18,24,26} Þannig sýndu tvær rannsóknir að um 70% sjúklinga voru enn með breytingar við þriggja mánaða eftirlit^{23,27} og í rannsóknnum frá Kína og Ítalíu höfðu 62% og

72% sjúklinga enn óeðlilega TS af lungum við 6 mánaða eftirlit.^{18,28} Umfang TS-breytinga í bráðum sjúkdómsfasa hafði marktæk tengsl við TS-stig í eftirliti, sem er sambærilegt við niðurstöður annarra.^{18,24} Útbreiðslustig á TS og aldur höfðu tengsl við alvarleika sjúkdómsins í rannsókn okkar, sem er einnig sambærilegt öðrum rannsóknnum^{12,21} sem hafa sýnt tengsl aldurs við meiri lungnabreytingar, bandlaga þéttingar við fleiðru,¹⁹ og trefjunarbreytingar á TS í eftirliti.¹⁸ Trefjunarbreytingar í eftirliti voru einnig tengdar meðferð á gjörgæslu og því að hafa 18 útbreiðslustig eða fleiri á TS í bráðum sjúkdómsfasa.¹⁸ Í rannsókn Han og félaga var miðgildi TS-stiga 15 eftir 6 mánuði, sem er það sama og í rannsókn okkar við um tveggja mánaða eftirlit.¹⁸

Athygli vekur að í rannsókn okkar fundust ekki tengsl COVID-19 breytinga í bráðum sjúkdómi né í eftirliti við undirliggjandi lungnasjúkdóma eða reykingar. Sumar erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl reykinga við auknar lungnabreytingar eftir COVID-19 í eins árs eftirliti.²⁹ Einnig tengsl undirliggjandi lungnasjúkdóma og langvinnra COVID-19 breytinga við 6 mánaða eftirlit¹⁸ en tvær aðrar rannsóknir sýndu ekki fram á þessi tengsl.^{24,28} Nærtæk skýring á því að engin tengsl fundust við reykingar eða lungnasjúkdóma í þessari rannsókn getur verið lág tíðni reykinga í þýðinu og að upplýsingar um undirliggjandi lungnasjúkdóma fengust hjá þátttakendum sjálfum án stuðnings við annað greiningarkerfi. Því er líklegt að skortur sé á tölfræðilegu afli til að meta með vissu tengsl þessara þátta við bráðar eða langvinnar COVID-19 breytingar.

Ekki er vitað með vissu hve langan tíma það tekur COVID-19 bólguferðir að hverfa og hvort lungnavefurinn jafnar sig að fullu. Fyrri rannsóknir benda þó til þess að margir sjúklingar í SARS (e. *severe acute respiratory syndrome*) faraldrinum 2002-2003 hafi verið með hélubreytingar og bandlaga þéttingar í lungum allt að 15 árum eftir sýkinguna.²⁵ Margir MERS (e. *Middle-Eastern respiratory syndrome*) sjúklingar hafa merki um bandvefsmyndun í lungnavef og formbreytingu á þeim mörgum mánuðum eftir sjúkdóminn.³⁰ Bæði SARS og MERS eru sjúkdómar í neðri öndunarfarum sem kórónuveirur ollu. Að auki hefur langvinnum breytingum í lungnavef verið lýst hjá sjúklingum sem fengið hafa ARDS (e. *acute respiratory distress syndrome*).³¹

Bandlaga þéttingar undir fleiðru eru þær breytingar sem helst eru taldar geta orðið langvinnar og verið merki um bandvefsmyndun í gróandaferli lungnanna.^{9,15,16} Algengi þessara breytinga við þá eftirfylgd sem hér er lýst vekur grun um að COVID-19 geti haft langvinnar lungnabreytingar í för með sér hjá sumum sjúklingum. Af sjúklingum í þessari rannsókn voru 34% (n=29) með bandlaga þéttingar í eftirliti, eða 49% af þeim sem voru enn með COVID-19 lungnabreytingar. Í bráðum sjúkdómsfasa voru 26 (65%) með bandlaga þéttingar við fleiðru. Tengsl bandlaga þéttinga og TS-stiga í eftirliti við alvarleika sjúkdómsins og bakgrunnspætti sjúklinga gefa einnig vísbendingar um hvaða hópur sé í mestri

hættu á langvinnum lungnabreytingum. Þó er um að ræða stutta eftirfylgd og í raun á tím-inn eftir að leiða í ljós hve lengi þessar breytingar vara. Athyglisvert er að áhættuþættir fyrir auknum COVID-19 breytingum eru karlkyn, hár aldur og saga um reykingar, sem einnig eru áhættuþættir algengustu millivefslungnasjúkdóma.³²

Algengi þessara breytinga við þá eftirfylgd sem hér er lýst vekur grun um að COVID-19 geti haft langvinnar lungnabreytingar í för með sér hjá sumum sjúklingum.

Tafla IV: Tengsl við TS-stig í eftirliti og bandlaga þéttingar nálægt fleiðru

	TS stig í eftirliti			Bandlaga þéttingar		
	HVS	95% CI	P-gildi	OR	95% CI	P-gildi
Aldur	1,04	1,02-1,07	9,0×10 ⁻⁶	1,06	1,02-1,10	0,005
Kvenkyn	0,40	0,24-0,68	0,0007	0,34	0,13-0,87	0,02
LbS*	0,98	0,94-1,03	0,43	0,99	0,93-1,06	0,86
Lungnasjúkdómar	1,00	0,55-1,94	0,99	1,35	0,50-3,64	0,55
Reykingasaga						
Undir 20 pakkaár	1,18	0,54-2,82	0,54	1,43	0,53-3,84	0,74
Yfir 20 pakkaár	1,21	0,66-2,26	0,69	1,11	0,29-4,30	0,77
Deild						
Legudeild**	2,73	1,50-4,95	0,002	3,12	0,57-17	0,19
Gjörgæsla**	4,39	2,18-8,89	4,9×10 ⁻⁵	11,4	1,8-75	0,011
Dagar á gjörgæslu**	1,05	1,00-1,10	0,034	1,35	1,08-1,68	0,008
Öndunarvélemeðferð**	1,42	0,90-2,38	0,15	-	-	-
TS-stig í bráðafasa**	1,09	1,05-1,13	4,3×10 ⁻⁶	1,22	1,06-1,42	0,0072

Niðurstöður neikvæðra tvíliða aðhvarfsgreiningarlíkana og tvíkosta aðhvarfsgreiningarlíkana þar sem tengsl atriðanna í töflunni við TS-stig í eftirliti og bandlaga þéttingar í eftirliti voru könnuð.

HVS: Hlutfall væntra TS stiga.

OR: Gagnlíkindahlutfall.

* Líkamspýngdarstuðull (BMI)

** Líkón sem snúa að alvarleika veikinda, leiðrétt fyrir aldri og kyni

Þessi rannsókn nær til allra sjúklinga sem uppfylltu skilyrði um alvarleg COVID-19 veikindi og voru greindir og meðhöndlaðir á Landspítala og er það styrkleiki rannsóknarinnar. Ekkert brottfall var af sjúklingum og því um tæmandi uppgjör að ræða. Myndgreiningar voru gerðar á samskonar tölvusneiðmyndatækjum og voru allar lesnar af sömu einstaklingum. Óháð stigun mynda af að minnsta kosti tveimur læknum á röntgendeild tryggði samstöðu (e. *consensus*) um niðurstöðu. Kerfisbundin skráning upplýsinga í sérhæfðan gagnagrunn tryggði gæði gagna um sjúklinga með COVID-19 á Landspítala.

Þessar niðurstöður ber að skoða í ljósi nokkurra takmarkana. Í fyrsta lagi var rannsóknin fámenn og skorti því tölfræðilegt afl að sumu leyti, til dæmis til að fullyrða um hvort sjaldgæfari atriði í heilsufarssögu þátttakenda hefðu tengsl við myndbreytingar eða til að greina algengi ákveðinna myndbreytinga milli aldurshópa. Gagnaeyður og ófullkomin skráning komu fyrir í gögnunum, eins og gera má ráð fyrir þegar um klínísk gögn er að ræða. Í öðru lagi má nefna að þó að tímasetning myndgreiningar í eftirliti hafi verið nokkuð stöðluð var tímasetning myndgreiningar í legu það ekki, ekki var regla á því hvort sjúklingar undirgengust myndgreiningu í byrjun eða lok legu. Breytileiki á því hvenær sjúklingar fóru í myndrannsókn í eftirliti hafði þó ekki marktæk tengsl við umfang lungnabreytinga á þeim rannsóknum. Í þriðja lagi eru Íslendingar einsleit þjóð í erfðafræðilegu tilliti og því gildir það sama um þýði þessarar rannsóknar. Að lokum má nefna að alvarleiki veikinda var met-

inn út frá staðgengilsbreytum því ekki var til staðar staðlað mat á einkennamynd í legu. Sem dæmi um staðgengilsbreytu í rannsókninni er þegar alvarleiki veikinda er metinn út frá því hvort sjúklingur lagðist inn á gjörgæslu eða ekki.

Niðurstöðurnar sýna hlutfallslegt algengi og gerð myndbreytinga hjá sjúklingum með að miðlungi alvarlegan eða alvarlegan COVID-19. Einnig er langvarandi breytingum á tölvusneiðmyndum eftir COVID-19 lýst og sýnt fram á hvaða sjúklingahópar eru í mestri áhættu á að hafa slíkar breytingar. Framþróun og klínísk þýðing þessara breytinga er efni frekari rannsókna. Mikilvægt er að fylgja þessum niðurstöðum eftir með því að kanna lungnaástand þeirra sem enn voru með lungnabreytingar í eftirlitstölvusneiðmynd af brjóstholi þegar frá líður, til dæmis eftir ár, til að kanna hvort einhverjar breytinganna séu varanlegar.

Þakkir

Sérstakar þakkir fá Thor Aspelund, prófessor í líftölfræði við Læknadeild Háskóla Íslands, Sigríður Erla Sigurðardóttir hjúkrunarfræðingur og Runólfur Pálsson, forstöðumaður lyflækningsviðs Landspítala.

Greinin barst blaðinu 26. apríl, samþykkt til birtingar 12. september.

Parenchymal lung changes on CT in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Arnþjótur Björn Halldórsson¹Gísli Þór Axelsson²Helgi Már Jónsson¹Jóhann Davíð Ísaksson¹Hrönn Harðardóttir³Gunnar Guðmundsson^{2,3}Sif Hansdóttir^{2,3}

¹Landspítali, National University Hospital of Iceland, Department of radiology, ²University of Iceland, Faculty of medicine, ³Landspítali, National University Hospital of Iceland, Department of Respiratory Medicine and Sleep

Correspondence: Sif Hansdóttir, sifhan@landspitali

Key words: COVID-19, pneumonia, Computed Tomography, (CT) scan

INTRODUCTION Infections due to COVID-19 can lead to life threatening pneumonia.

Accompanying severe disease are more prominent pulmonary changes on Computed Tomography (CT) scan of the chest. The goal of this study was to describe pulmonary CT changes during acute COVID-19 and at follow up and whether the extent of changes correlate with severity of illness, demographics or other risk factors.

MATERIALS AND METHODS Included in this study are all individuals that had confirmed COVID-19 and came for a follow up CT of the chest at Landspítali from May to September 2020. Information regarding medical history was obtained retrospectively from medical charts. All CT scans were reviewed using an international staging system to evaluate the extent of lung changes.**RESULTS** Eighty-five patients with a mean age of 59 years were included in the study. Sixty patients (71%) were hospitalized during the acute phase and 18 (21%) were admitted to the ICU. During the acute phase more pronounced lung involvement was seen in males and patients admitted to the ICU. At follow-up females had less lung involvement but there was a significant relationship between a higher CT score and age, ICU admissions and days in the ICU. Full recovery was seen at follow-up CT in 31% of patients (median 68,5 days between acute and follow-up imaging).**CONCLUSION** Patients with severe COVID-19 have more pronounced lung involvement on CT than patients with milder disease during the acute phase and follow-up. Older patients and males are at greater risk of acute and persistent COVID-19 related lung changes.

Heimildaskrá

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324: 782-793.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020 - 12. mars 2021.
- Helgason D, Eythorsson E, Olafsdóttir LB, et al. Beating the odds with systematic individualized care: Nationwide prospective follow-up of all patients with COVID-19 in Iceland. *J Intern Med* 2021; 289: 255-258.
- COVID-19 á Íslandi - Tölfræði frá 28.02 til og með 14.06 covid.is/tolulegar-upplýsingar-gamalt. - mars 2021.
- Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, et al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study. *BMJ* 2020; 371.
- who.int -Covid-19 Clinical management: Living guidance. www.who.int - janúar 2021.
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology* 2020; 296: 172-180.
- Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Medica* 2020; 125: 636-646.
- Xu B, Xing Y, Peng J, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2020; 30: 5720-5727.
- Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020; 55.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295: 715-721.
- Ding X, Xu J, Zhou J, et al. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol* 2020; 127: 109009.
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol* 2020; 215: 87-93.
- Nagpal P, Narayanasamy S, Vidholia A, et al. Imaging of COVID-19 pneumonia: Patterns, pathogenesis, and advances. *Br J Radiol* 2020; 93: 20200538.
- Ali TF, Tawab MA, ElHariri MA. CT chest of COVID-19 patients: what should a radiologist know? *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020; 51: 120.
- Francone M, Iafraite F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol* 2020; 30: 6808-6817.
- Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology* 2021: 203153.
- Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30: 6129-6138.
- Parry AH, Wani AH, Yaseen M, et al. Spectrum of chest computed tomographic (CT) findings in coronavirus disease-19 (COVID-19) patients in India. *Eur J Radiol* 2020; 129.
- Malpani Dhoot N, Goenka U, Ghosh S, et al. Assigning computed tomography involvement score in COVID-19 patients: prognosis prediction and impact on management. *BJR Open* 2020; 2: 20200024.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 295: 685-691.
- Liu N, He G, Yang X, et al. Dynamic changes of Chest CT follow-up in Coronavirus Disease-19 (COVID-19) pneumonia: relationship to clinical typing. *BMC Med Imaging* 2020; 20: 92.
- Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, et al. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol* 2020; 27: 711-719.
- Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; 8.
- Lerum TV, Aaløkken TM, Bronstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* 2020: 2003448.
- Zhao Y-miao, Shang Y-min, Song W-bin, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020; 25: 100463.
- Caruso D, Guido G, Zerunian M, et al. Postacute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: 6-month Chest CT Follow-up. *Radiology* 2021: 210834.
- Chen Y, Ding C, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2021 191 2021; 19: 1-11.
- Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017; 27: 342-349.
- Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2012; 57: 607-612.
- Choi W Il, Dauti S, Kim HJ, Park SH, Park JS, Lee CW. Risk factors for interstitial lung disease: A 9-year Nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2018; 18.