



COVID-19 Tanılı Hastalarda İnterlökin-6, C-reaktif Protein ve Prokalsitonin Düzeylerinin Hastalığın Prognozu Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of Interleukin-6, C-reactive Protein and Procalcitonin on the Prognosis of the Disease in Patients with COVID-19

Demet Gür Vural¹, Büşra Usta¹, Muhammet Samet Emre Daştan¹, Yeliz Tanrıverdi Çaycı¹, Kemal Bilgin¹, Heval Can Bilek², Asuman Birinci¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Atf: Gür Vural D, Usta B, Daştan MSE, Tanrıverdi Çaycı Y, Bilgin K, Bilek HC, Birinci A. Evaluation of the Effects of Interleukin-6, C-reactive Protein and Procalcitonin on the Prognosis of the Disease in Patients with COVID-19. Turk J Immunol 2022;10(3):149-54

Geliş Tarihi: 22.09.2022

Kabul Tarihi: 06.12.2022

Sorumlu Yazar: Demet Gür Vural, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 362 312 19 19 E-posta: demet.gur@yandex.com ORCID: orcid.org/0000-0003-2974-6589

Öz

Amaç: Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2'nin neden olduğu Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyada devam etmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarının bazılarında viral kaynaklı hiperenflamasyona sekonder sitokin fırtınası gelişmektedir. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarında interlökin-6 (IL-6), prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısı konulan 63 hasta dahil edilmiştir. Demografik ve klinik özellikler ile başvuru sırasındaki IL-6, CRP ve PCT düzeyleri hakkında veriler toplanmış, IL-6 düzeyinin mortaliteyi öngörmeye tanınan bir değeri olup olmadığını belirlemek için ROC analizi uygulanmıştır. IL-6, CRP ve PCT değerleri Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Mortaliteyi öngörmeye açısından yapılan ROC analizinde IL-6 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mortaliteyi öngördüğü gözlenmiştir (eğri altında kalan alan: 0.708, p=0.004, %95 güven aralığı: 0.583-0.833). IL-6 için >358.3 pg/mL değeri mortalite üzerinde prognostik önem göstermiş; IL-6, CRP ve PCT değerlerinin aralarında yapılan Spearman korelasyon analizinde CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir (r=0.474, p=0.001).

Sonuç: IL-6 ve CRP serum seviyeleri, COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini etkili bir şekilde değerlendirebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, interlökin-6, C-reaktif protein, prokalsitonin

Abstract

Objective: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 continues across the world. Some patients with COVID-19 develop cytokine storm secondary to virally driven hyper-inflammation. This study aimed to assess the relationship of interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels with the severity of the disease in patients with COVID-19.

Materials and Methods: This retrospective study included 63 patients diagnosed with COVID-19 from January 2020 to March 2021. Data on demographic characteristics and clinical characteristics with the levels of IL-6, CRP, and PCT on admission were collected. ROC analysis was performed to determine whether interleukin-6 had a diagnostic value in predicting mortality. IL-6, CRP and procalcitonin values were evaluated by the Spearman correlation analysis.

ORCID: D. Gür Vural 0000-0003-2974-6589, B. Usta 0000-0002-7282-2180, M. S. E. Daştan 0000-0003-4816-6379, Y. Tanrıverdi Çaycı 0000-0002-9251-1953, K. Bilgin 0000-0002-8892-2223, H. Can Bilek 0000-0002-4330-3293, A. Birinci 0000-0002-8653-4710

Results: In the ROC analysis performed in terms of predicting mortality, it was observed that IL-6 level predicted mortality at a statistically significant level (area under the curve: 0.708, $p=0.004$, 95% confidence interval: 0.583-0.833). A value of >358.3 pg/mL for IL-6 showed prognostic significance on mortality. In the Spearman correlation analysis performed between IL-6, CRP and procalcitonin values, a positive correlation was observed between CRP and procalcitonin ($r=0.474$, $p=0.001$).

Conclusion: The serum levels of IL-6 and CRP can effectively assess disease severity in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin

Giriş

Günümüzde devam etmekte olan şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün sebep olduğu yeni Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi şimdiye dek 4 milyondan fazla kişinin hayatını kaybetmesine yol açmıştır (1). Yüksek sitokin düzeyleri sonucu oluşan aşırı enflamasyon ilişkili sitokin fırtınası tablosu hastalarda akut solunum distress sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği gibi mortalitesi yüksek tablolara yol açmaktadır (2). İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar sitokinler virüsle enfekte olmuş hastaların ilk aşamadaki bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynarken, IL-10 gibi anti-enflamatuvar moleküller ise sürekli enflamasyonu kontrol etmek ve bağışıklık homeostazisini korumak için enfeksiyon süresince devamlı üretilirler (3).

Virüsün oluşturduğu doku hasarı pro-enflamatuvar sitokinlerin aşırı artışı, granülosit ve makrofajların olaya katılmasıyla birliktedir. Bu hücrelerin aktivasyonu, patolojiyi yönlendiren pro-enflamatuvar sitokinlerin şiddetli salınımına yol açar (4). Sitokinlerin aşırı salınımı aynı zamanda apoptoza bağlı immün baskılanmaya da neden olur (5). Bu durum makrofaj aktivasyon sendromu veya sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik olarak da adlandırılır ve ARDS'ye neden olan sitokin fırtınasına yol açar (6). Bu tablo Koronavirüs ailesinden Orta Doğu solunum sendromu ve SARS-CoV virüsleri ilişkili enfeksiyonlarda da benzer görünüm sergilemiştir (7).

IL-6 enfeksiyonlara ve doku hasarına yanıt olarak; farklı bağışıklık hücreleri, mezenkimal hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilen çok işlevli (pleiotropik) bir sitokindir (8). Koronavirüs ile enfekte olan kişilerde aktive olan lökositlerden IL-6 ve diğer enflamatuvar sitokinler salgılanmaya başlar (8). IL-6 ve enflamatuvar kaskatın diğer elemanları enfeksiyonlara karşı konak savunmasında rol alır. Öte yandan IL-6'nın aşırı üretimi yoğun bir akut sistemik enflamatuvar yanıt olan sitokin fırtınasına neden olur ve sonuçta vasküler hiperpermeabilite, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gerçekleşir (9,10).

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından üretilen ve IL-6 gibi çeşitli enflamatuvar medyatörler tarafından indüklenen bir plazma proteinidir. Spesifik olmamasına rağmen, çeşitli enflamatuvar durumlar için bir biyobelirteç olarak kullanılır; CRP seviyelerindeki artış, hastalık

şiddetindeki artışla ilişkilendirilmiştir (9). Ciddi COVID-19 hastaları için enfeksiyonun ilk aşamalarında bile bilgisayarlı tomografi ile kritik bulguların endikasyonlarından önce CRP belirtecinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Birçok çalışmada, CRP hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (11).

Prokalsitonin (PCT), bakteriyel enfeksiyonların varlığında viral enfeksiyonlara göre önemli ölçüde artan bir akut faz reaktan peptididir (12). Bununla birlikte, CRP'ye benzer şekilde, yüksek PCT düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlar için %100 spesifik değildir ve diğer sistemik enflamatuvar yanıtlarda da görülebilir (13). Bazı çalışmalarda, şiddetli COVID-19 olan hastaların daha yüksek PCT konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun bakteriyel süperenfeksiyon, viral enfeksiyonun şiddeti veya her ikisinin kombinasyonu ile ilişkili olup olmadığı açık değildir (14).

Çalışmamızda COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin hastalığın şiddeti ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2020 Ocak-2021 Mayıs arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'ne COVID-19 semptomları ile başvuran, nazofarengal sürüntü örneklerinde COVID PCR (Bio-speedy® SARS CoV-2 Triple Gene RT-qPCR, Turkey) testi pozitif olan IL-6 düzeyleri çalışılan hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. "COVID-19 Tanı ve Tedavi Kılavuzu"ndaki tanımlara göre; ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30 /dakika olan, oda havasında $SpO_2 > \%90$ üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hafif-orta seyirli pnömoni olarak tanımlanmıştır (15). Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO_2 düzeyi $\leq \%90$ 'ın altında olan ve akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu olan hastalar ağır pnömoni olarak tanımlanmıştır (15). Hastaların kabul sırasında oda havasında oksijen saturasyonları ve yatış sonrası ilk 48 saat içerisindeki venöz kan örneklerindeki CRP, PCT düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarımıza ulaşan kan örneklerinden CRP (Siemens Healthineers-BN II System, Germany) nefelometrik yöntemi ile IL-6 (Roche's Elecsys

IL-6, Germany) ve PCT (Roche's Elecsys, Germany) düzeyleri kemilüminesans immünoassay yöntemiyle çalışılmıştır. Akciğer tutulumu açısından bilgisayarlı tomografi sonuçlarına bakılarak pnömoni tablosunun varlığı verilere eklenmiştir.

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (karar numarası: KAEK 2022/74, tarih: 16.03.2022).

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS v21 (Chicago, IL) ile bilgisayar ortamına yüklenmiştir. Tanımlayıcı analizler yüzde, medyan, ortalama ve sapma olarak sunulmuş, mortaliteyi öngörmel için ROC analizi yapıldıktan sonra kesim noktası Youden indeksine göre (sensitivite+spesifite-1) hesaplanmıştır.

Bulgular

Çalışmada 64 hastanın verileri incelendiğinde, yaş ortalaması 58.4 ± 14.0 (17-90) yıl olarak saptanan hastaların %65.6'sı (n=42) erkek ve %34.4'ü (n=22) kadındır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında pnömoni saptanmıştır. Hastaların %75.4'ünde (n=49) komorbid kronik hastalıklar mevcuttu. En sık rastlanılan hastalıkların sırasıyla %48 (n=31) hipertansiyon (HT), %25 (n=16) diabetes mellitus (DM), %23 (n=15) koroner arter hastalığı, %6 (n=4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı şeklinde olduğu görülmüştür. Eşlik eden hastalıklara göre hastaların klinik gidişatlarına bakıldığında HT eşlik eden hastaların %54.8'i ölüm, %45.2'si şifa; DM eşlik eden hastaların %50'si ölüm, %50'sinin şifa; KOAH varlığında %60'ının ölüm, %40'ının şifa ve komorbidite olarak renal transplantasyon hastası olan 4 hastanın da durumunun ölüm

ile sonuçlandığı görülmüştür. Hastaların ortalama yatış süresi 18.9 ± 11.5 (4-56) gün olarak saptanmıştır.

Hastaların yaş ortalaması sağkalım durumlarına göre incelendiğinde ölüm ile sonuçlanan hasta grubunda yaş ortalamasının 60.7, iyileşme ile sonuçlanan hasta grubunda ise yaş ortalamasının 56.9 olduğu görülmüş; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Cinsiyete göre hasta sağkalımlarına bakıldığında; ölen hastaların 14'ünün (%53.8) erkek, 12'sinin (%46.1) kadın hastalar olduğu görülmüştür.

Hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacının varlığı incelendiğinde hastalık tablosu mortal seyreden hasta grubunda %80.6 (n=25), şifa ile taburcu olan hasta grubunda ise %19.4 (n=6) olduğu görülmüştür. Ölüm ile sonuçlanan hasta grubunda mekanik ventilasyon ihtiyacı istatistiksel olarak yüksek ve anlamlı saptanmıştır ($p<0.0001$).

Kabul sırasında oda havasındaki oksijen parametrelerinde 33 (%51.6) hastanın SpO_2 değerlerinin <90 olduğu gözlenmiş ve hastalar $SpO_2<90$ ve $SpO_2\geq 90$ olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında mortalite oranları karşılaştırıldığında, $SpO_2<90$ olan gruptaki hastaların mortalite seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (%68.2'ye karşı %30.8, $\chi^2: 5.473$, $p=0.019$). Tablo 1'de $SpO_2<90$ ve $SpO_2\geq 90$ hastaların mortalite oranları karşılaştırılması gösterilmiştir.

IL-6 ile hastaların yatış sonrası 48 saat içerisinde alınan başlangıç periferik ven kan örneklerindeki CRP ve PCT düzeylerinin mortaliteyi öngörmesi açısından yapılan ROC analizinde (Tablo 2), IL-6 düzeyinin istatistiksel anlamlı düzeyde mortaliteyi öngördüğü (eğri

Tablo 1. $SpO_2<90$ ve $SpO_2\geq 90$ olan hastaların mortalite açısından karşılaştırılması

Şifa (n=38)	Taburcu şekli		Toplam	İstatistik	p
	Ölüm (n=26)				
$SpO_2<90$	n	15	18	33	
	%	39.5	69.2		
$SpO_2\geq 90$	n	23	8	31	$\chi^2:5.473$
	%	60.5	30.8		
				48.4	0.019

SpO_2 , Periferik oksijen saturasyonu

Tablo 2. IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin mortaliteyi öngörmesi açısından yapılan ROC analizi

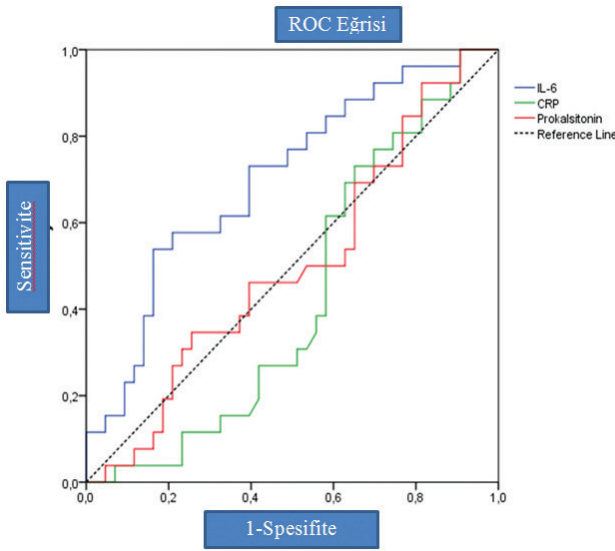
	EAKA	Standart hata	p	%95 güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
IL-6	0.702	0.065	0.005	0.576	0.829
CRP	0.428	0.069	0.316	0.293	0.563
PCT	0.501	0.072	0.985	0.361	0.642

EAKA: Eğri altında kalan alan, CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, PCT: Prokalsitonin

altında kalan alan: 0.708, $p=0.004$, %95 güven aralığı: 0.583-0.833) gözlenmiştir. Youden indeksine göre seçilen kesim noktasının (358.3 pg/mL) sensitivitesinin %53.8 ve spesifitesinin %84.1 olduğu saptanmıştır. Şekil 1'de IL-6 değerlerinin mortalite için ROC analiz eğrisi gösterilmiştir.

IL-6, CRP ve PCT değerlerinin aralarında yapılan Spearman korelasyon analizinde CRP ve PCT arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($r=0.474$, $p=0.001$) (Tablo 3).

Hastalar klinik gidişatlarına göre ölüm ve sağkalım olarak iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında IL-6 değerlerinin istatistiksel anlamlı farklı olduğu gözlenmiştir



Şekil 1. IL-6 değerlerinin mortalite için ROC analiz eğrisi
CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, ROC: Alıcı işletim karakteristiği

Tablo 3. IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin korelasyon analizleri

	CRP	PCT	IL-6
CRP	-	-	-
Prokalsitonin	0.474*	-	-
IL-6	0.016	0.030	-

* $p<0.001$, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6

Tablo 4. IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin karşılaştırılması*

Çalışma parametresi	Sağkalım (n=38) Medyan (Q1-Q3)	Ölüm (n=26) Medyan (Q1-Q3)	Z	p
CRP	104.5 (35.23-184.25)	92.35 (48.34-146.25)	0.567	0.571
PCT	0.20 (0.08-0.35)	0.19 (0.10-0.79)	0.841	0.401
IL-6	100.84 (28.73-283.03)	373.79 (105.17-660.50)	2.789	0.005

*Mann-Whitney U testi yapılmıştır. PCT: Prokalsitonin, CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6

($Z=2.789$, $p=0.005$). Tablo 4'te IL-6, CRP ve PCT düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tartışma

COVID-19 klinik tablosunun hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ağır pnömoni, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine kadar geniş yelpazede değişen olgulara yol açmakta olduğu bilinmektedir (16). Bu olgulardan hastanede yatarak tedavi gören hasta grubunun çoğunluğunu solunum yetmezliğinin eşlik ettiği pnömoni olguları ve komorbid hastalığı olan hastalar oluşturmaktadır (17). Bu hastaların mortalite oranının ayakta tedavi gören veya eşlik eden komorbid hastalığı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (18). Dolayısıyla klinik tablonun ilerlemesini öngörmek ve uygun tedaviyi başlamak önem arz etmektedir.

COVID-19'a duyarlılık tüm yaş gruplarını kapsamakla birlikte, bağışıklık sistemi zayıf olan ve/veya komorbiditesi olan kişiler daha yüksek risk altındadır (18). İnsan yaşlanması, edinsel ve doğal immünitinin azalmasıyla ilişkilidir ve vücut enfeksiyonlara karşı koruma yeteneğini kaybeder (19,20). Salman ve ark. (21) Ankara'da yaptıkları çalışmada yatarak tedavi alan hastalarda yaş ortalamasını 48.8 olarak bulmuşlardır. Virologlar ve klinisyenler, yaşlı yetişkinlerin COVID-19'a karşı daha savunmasız olduğu ve hastanın yaşının semptomlar ve komorbiditelerle güçlü bir şekilde ilişkili olabileceği konusunda hemfikirdir (22,23).

Pek çok çalışmada kadınların güçlü doğal ve adaptif bağışıklık tepkileri nedeniyle, erkeklerin kadınlara göre bakteri ve virüslerle enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğu varsayılmaktadır (24,25). Elli beş araştırmayı kapsayan bir meta-analizde ciddi ve ciddi olmayan enfeksiyon oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek

olarak rapor edilmiştir (26). Çalışmamızda ise cinsiyetin mortalite açısından etkisi incelendiğinde oransal olarak erkek cinsiyette mortalite daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Epidemiyolojik çalışmalarda HT COVID-19 hastalarında en sık görülen komorbidite ve COVID-19 ile ilişkili artan şiddet ve mortalite için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (27). Ssentongo ve ark.'nın (28) yaptığı derleme ve meta-analiz çalışmasında 484 COVID-19 tanılı hastanın eşlik eden hastalık varlığı ve mortalite üzerine etkisi araştırılmış ve kardiyovasküler hastalık, HT, DM, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve kanser varlığının komorbiditesi olmayan hasta grubuna göre artmış mortalite riski taşıdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık eşlik eden hastalık HT olarak görülmektedir.

Bizim çalışmamızdaki renal transplantasyon öyküsü olan 4 hastanın kliniğinin ölüm ile sonuçlanması dikkat çekici olup hasta sayısı az olsa da veriler incelendiğinde mortalite açısından Youden indeksine göre belirlenen IL-6 kesim noktasının 4 hastanın 3'ünde bu değerin üzerinde saptandığı görülmüştür. Bu hastaların yaş ortalaması 59 iken, cinsiyet dağılımlarını ise %50 erkek, %50 kadın cinsiyet oluşturmaktadır.

Del Valle ve ark.'nın (29) yaptığı yatarak tedavi alan 1.484 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada serum IL-6, IL-8, TNF- α düzeylerinin hasta sağkalımının güçlü ve bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir. Herold ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada ise yüksek IL-6 ve CRP düzeylerinin hastalarda gelişecek mekanik ventilasyon ihtiyacını öngördüğü gösterilmiştir. Çalışmalarında 80 pg/mL'lik bir IL-6 kesme değerinin solunum yetmezliğinin yüksek bir göstergesi olduğunu ve entübasyon gerektirmeyen sadece bir hastayı yanlış sınıflandırdığını bulmuştur. Bizim çalışmamız ise 358.3 pg/mL kesim noktası üzerindeki IL-6 düzeyinin mortalite üzerine prognostik değerinin anlamlı olduğunu göstermiştir.

IL-6, CRP salınımını uyarıcı ve kötü sonuçlarla ilişkili sitokin fırtınasının itici gücü olarak tanımlanan güçlü bir pro-enflamatuvar sitokindir (17). Virüsün neden olduğu enflamatuvar yanıt ile ikincil bakteriyel enfeksiyon arasında ayırım yapmak, COVID-19 hastalarını yönetmede zor olabilir. Yüksek CRP, COVID-19'un ciddiyeti ile ilişkili daha yüksek konsantrasyonlarla COVID-19'lu hastaların çoğunda görülür ve bakteriyel süperenfeksiyonun tanımlanmasına her zaman yardımcı olmayabilir (31). Dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, PCT konsantrasyonlarının daha şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bununla birlikte, komplike olmayan COVID-19 hastalarında PCT, normal

referans sınırları içinde kalabilmektedir (13). Çalışmamızda IL-6 ile CRP, PCT değerleri arasında korelasyon saptanmamakla birlikte CRP ve PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. IL-6 ile CRP ve PCT için farklı zamanlarda kan alınmasının buna neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 hastalarındaki yüksek serum IL-6 düzeylerinin hastaların klinik durumunun ağırlığı ve dolayısıyla mortalite üzerinde prognostik değerini görmüş olmakla birlikte, daha geniş hasta grupları ile yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (KA EK 2022/74, 16.03.2022).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: D.G.V., B.U., M.S.E.D., Y.T.Ç., K.B., H.C.B., A.B., Veri Toplama veya İşleme: D.G.V., B.U., M.S.E.D., Analiz veya Yorumlama: D.G.V., B.U., M.S.E.D., Y.T.Ç., K.B., H.C.B., A.B., Literatür Arama: D.G.V., B.U., M.S.E.D., Y.T.Ç., K.B., H.C.B., A.B., Yazan: D.G.V., B.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Organization WH. Weekly Operational Update on COVID-19 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---30-august-2021>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
3. Rojas JM, Avia M, Martín V, Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J Immunol Res*. 2017;2017:6104054.
4. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:250-6.
5. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*. 2009;37:291-304.
6. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41:7-18.
7. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39.
8. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-

- 10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1123-30.
9. Zhang Y, Yu L, Tang L, Zhu M, Jin Y, Wang Z, et al. A Promising Anti-Cytokine-Storm Targeted Therapy for COVID-19: The Artificial-Liver Blood-Purification System. *Engineering (Beijing)*. 2021;7:11-3.
 10. Odabasi Z, Cinel I. Consideration of Severe Coronavirus Disease 2019 As Viral Sepsis and Potential Use of Immune Checkpoint Inhibitors. *Crit Care Explor.* 2020;2:e0141.
 11. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:389-99.
 12. Holub M, Lawrence DA, Andersen N, Davidová A, Beran O, Marešová V, et al. Cytokines and chemokines as biomarkers of community-acquired bacterial infection. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:190145.
 13. Albrich WC, Harbarth S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Med.* 2015;41:1739-51.
 14. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190-1.
 15. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/algorithmalar/COVID19>.
 16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42.
 17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846-8.
 18. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Scientific Reports.* 2021;11:1-13.
 19. Rahman MM, Hamiduzzaman M, Akter MS, Farhana Z, Hossain MK, Hasan MN, Islam MN. Frailty indexed classification of Bangladeshi older adults' physio-psychosocial health and associated risk factors- a cross-sectional survey study. *BMC Geriatr.* 2021;21:3.
 20. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(Suppl 5):S422-8.
 21. Salman E, Çelikkilek N, Aydoğan S, Özdem B, Gökay S, Kırca F, ve ark. COVID-19 tanılı hastalarda sistemik immün-inflamasyon indeksi, c-reaktif protein ve interlökin-6'nın viral dinamik ile ilişkisinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55:539-52.
 22. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak - Statement - Older people are at highest risk from COVID-19, but all must act to prevent community spread. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-older-people-are-at-highest-risk-from-covid-19,-but-all-must-act-to-prevent-community-spread> (accessed March 24, 2021). [Google Scholar]
 23. Rahman MM, Bhattacharjee B, Farhana Z, Hamiduzzaman M, Chowdhury MAB, Hossain MS, et al. Age-related risk factors and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2021;62:E329-71.
 24. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:626-38.
 25. Ciarambino T, Para O, Giordano M. Immune system and COVID-19 by sex differences and age. *Womens Health (Lond).* 2021;17:17455065211022262.
 26. Berek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon.* 2020;6:e05684.
 27. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55:2000547.
 28. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0238215.
 29. 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;26:1636-43.
 30. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:128-36.e4.
 31. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, Vojtkova J, Bobcakova A, et al. Immune Parameters and COVID-19 Infection - Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:364.