

## تأثیر CRP، LDH و IL-6 بر شدت بیماری در بیماران مبتلا به ویروس کرونا در بیمارستان سینا، سال ۱۳۹۹

زهرا مکاریانی<sup>۱</sup>، مهدیس مکاریانی<sup>۱</sup>، فاطمه امیری<sup>۲</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

کرونا بیماری است که به سرعت گسترش یافته، باعث صدمات جبران‌ناپذیر و مرگ می‌شود. جهت پیش‌بینی و توسعه الگوریتم‌های درمانی، بررسی نشانگرهای زیستی در تعیین شدت بیماری در افراد مبتلا اهمیت دارد. لذا این پژوهش با هدف بررسی ارتباط اینترلوکین-۶، پروتئین واکنشگر C و لاکتات دهیدروژناز با شدت بیماری COVID-19 در بیماران مبتلا به ویروس کرونا انجام شده است.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، توصیفی - تحلیلی، اطلاعات پرونده‌های ۳۶۵ بیمار بستری مبتلا به کرونا در بیمارستان سینا همدان طی سال ۹۹ که به صورت تصادفی انتخاب شدند، در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ وارد گردید. شدت بیماری در بیماران طبق منبع مورد نظر و علائم بالینی اندازه‌گیری شد و به دو سطح دسته‌بندی گردید. اطلاعات با استفاده از آزمون ناپایداری همبستگی گاما، ضریب تأثیر d سومر و سطح معناداری  $p < 0/05$  تحلیل شد.

#### یافته‌ها

با بررسی پرونده افراد مبتلا به کرونا مشخص شد که IL-6 با ضریب همبستگی  $0/506$ ، LDH با ضریب همبستگی  $0/291$  و CRP با ضریب همبستگی  $0/23$ ، همه در سطح  $0/01$  بر شدت بیماری کرونا تأثیر مثبت دارند که میزان این تأثیر مثبت بر اساس ضریب تأثیر d سومر به ترتیب  $0/839$ ،  $0/458$  و  $0/358$  بود ( $p = 0/01$ ).

#### نتیجه‌گیری

بیماران مبتلا به COVID-19 شدید به طور قابل توجهی سطوح سرمی CRP، LDH و IL-6 بالاتری دارند. سطح پایه IL-6، CRP و LDH ارتباط نزدیکی با شدت COVID-19 دارد. این نشانگرهای آزمایشگاهی می‌توانند به عنوان شاخص‌های بالینی و پیش‌آگهی COVID-19 استفاده شوند.

**کلمات کلیدی:** ویروس، IL-6، شدت بیماری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۱۰

۱- دانشجوی کارشناس علوم آزمایشگاهی - مرکز پژوهش دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی همدان - همدان - ایران  
۲- مؤلف مسئول: PhD خونشناسی آزمایشگاهی و بانک خون - استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان - همدان - ایران -  
کد پستی: ۶۵۱۷۸۳۸۷۴۱

**مقدمه**

اولین مورد بیماری کرونا (COVID-19) در اواخر دسامبر در ووهان چین شناسایی شد. این بیماری در سرتاسر جهان شیوع یافته و تا به امروز باعث مرگ میلیون‌ها نفر شده است (۱، ۲). کرونا ویروس انسانی یکی از اصلی‌ترین عوامل بیماری‌زای عفونت تنفسی است. در مراحل اولیه، ذات‌الریه، علائم شدید عفونت تنفسی حاد و در برخی از بیماران سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) و نارسایی حاد تنفسی دیده می‌شود (۳، ۴). اگر چه اکثر موارد خفیف تا متوسط هستند، برخی از بیماران علائم شدیدی دارند که با اختلال عملکرد تنفسی و یا نارسایی اندام‌های متعدد مشخص می‌شود (۵). در شرایط فعلی، شناسایی پیشرفت بیماری COVID-19 عمدتاً به تظاهرات بالینی متکی است، یکی از مکانیسم‌های احتمالی زمینه‌ساز پیشرفت سریع بیماری، طوفان سیتوکین است (۶، ۷).

IL-6 یک سیتوکین پلوتروپیک است که در پاسخ به آسیب بافتی و عفونت‌ها تولید می‌شود. IL-6 علاوه بر پاسخ ایمنی میزبان، در پیشرفت عفونت‌های ویروسی نقش دارد. IL-6 همراه با IL-1 و فاکتور نکروز تومور آلفا، یکی از مهم‌ترین سیتوکین‌ها در طی عفونت در نظر گرفته می‌شود (۸). افزایش میزان سیتوکین‌های پیش التهابی در سرم مانند IL-1، IL-6، IL-12، اینترفرون گاما (IFN $\gamma$ ) و پروتئین جذب‌کننده شیمیایی منوسیتی-۱ (MCP1: Monocyte Chemoattractant Protein-1) با التهاب ریوی در بیماران مبتلا به COVID-19 مرتبط می‌باشد (۹). از آن جایی که IL-6 عامل اصلی ایجاد طوفان سیتوکین است، بنابراین سطح بالای IL-6 با مرگ و میر بالای عفونت COVID-19 مرتبط است (۱۰).

CRP واکنش دهنده فاز حاد غیر اختصاصی است و توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود و در عفونت یا التهاب افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۲)؛ بنابراین، اندازه‌گیری CRP به طور گسترده‌ای برای نظارت بر حالت‌های مختلف التهابی استفاده می‌شود (۱۳). در صورتی که آزمایش مثبت CRP در کنار علائم شایع و شدید کرونا ویروس قرار بگیرد، وجود التهاب حاد ناشی از کرونا تشخیص داده

می‌شود (۱۴).

LDH می‌تواند در طی آسیب بافتی آزاد شود و به عنوان یک شاخص غیر اختصاصی مرگ سلولی در بسیاری از بیماری‌ها عمل می‌کند. هنگامی که بدن هیپوکسی یا التهاب حاد را تجربه می‌کند، سطح LDH در سرم به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۵، ۱۶). در بیماری کرونا عمدتاً ریه‌ها و سایر بافت‌ها درگیر می‌شوند که منجر به هیپوکسی، ترومبوژنز، التهاب و آسیب اندام می‌شود. از نظر تئوری، افزایش LDH سرم یک شاخص آزمایشگاهی مهم برای ارزیابی COVID-19 است (۱۷).

جهت تعیین شدت بیماری کرونا تقسیم‌بندی‌های مختلفی وجود دارد که بیشتر تقسیم‌بندی‌ها بر اساس علائم بالینی است. یکی از دسته‌بندی‌های شدت بیماری COVID-19 بر اساس تظاهرات بالینی عبارت است از: سطح ۱: علائم بیماری حاد و پرخطر (ARDS)، سندرم اختلال عملکرد ارگان‌های متعدد (MODS)، هیپوکسمی، لنفوپنی نیاز به مراقبت‌های ویژه  
سطح ۲: علائم بیماری زیاد (تنگی نفس، تب شدید، بدن درد شدید، سرگیجه و خواب‌آلودگی، سرفه شدید، حالت تهوع، استفراغ و اسهال)، نیاز به مراقبت‌های بیمارستانی  
سطح ۳: علائم بالینی متوسط (گرفتگی بینی، عدم چشایی، از دست دادن اشتها، چشم‌درد، سردرد و تب) بدون نیاز به مراقبت‌های بیمارستانی  
سطح ۴: بدون علائم بالینی (۱۸).

با توجه به مطالب ارائه شده و اهمیت بررسی این پارامترها (LDH، CRP، IL-6) در تشخیص و تعیین شدت بیماری، این مطالعه با هدف اصلی بررسی تأثیر CRP، LDH، IL-6 بر شدت بیماری در بیماران مبتلا به ویروس کرونا در بیمارستان سینا در سال ۱۳۹۹ انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها**

این مطالعه مقطعی، از نوع توصیفی تحلیلی طی سال ۹۹ (۶ ماهه دوم) در بیمارستان سینا همدمان انجام شد. جامعه پژوهش بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بیمارستان سینا (که ابتلا به بیماری آن‌ها بر اساس نتیجه RT-PCR و CT اسکن و علائم بالینی تأیید شده بود) بودند. بر اساس

مقدار IL-6 بیشتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر بودند. در حالی که در سطح ۲ شدت بیماری تعداد ۴۷ نفر (۱۲/۹٪) دارای مقدار IL-6 کمتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر و تعداد ۱۲۷ نفر (۳۴/۸٪) دارای مقدار IL-6 بیشتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر بودند ( $P = 0/041$ ). طبق نمودار بیشتر بیماران IL-6 طبیعی داشتند جزو سطح ۲ بیماری بودند این در حالی است که اکثریت بیماران که IL-6 بیشتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر داشتند، جزو سطح ۱ بیماری بودند (نمودار ۱).

در سطح ۱ شدت بیماری، تعداد ۱ نفر (۰/۳٪) دارای LDH کمتر از ۳۰۰ U/L، تعداد ۴۸ نفر (۱۳/۱٪) دارای LDH ۳۰۰-۶۰۰ U/L، تعداد ۹۳ نفر (۲۵/۵٪) دارای LDH ۶۰۰-۹۰۰ U/L، تعداد ۴۹ نفر (۱۳/۴٪) دارای LDH بیشتر از ۹۰۰ U/L بوده اند. در سطح ۲ شدت بیماری تعداد ۱۰ نفر (۲/۷٪) دارای LDH کمتر از ۳۰۰، تعداد ۸۴ نفر (۲۳٪) دارای LDH ۳۰۰-۶۰۰ U/L، تعداد ۵۸ نفر (۱۵/۹٪) دارای LDH ۶۰۰-۹۰۰ U/L، تعداد ۲۲ نفر (۶٪) دارای LDH بیشتر از ۹۰۰-۶۰۰ U/L بوده اند ( $p = 0/019$ ). بر اساس نمودار در رنج ۳۰۰-۶۰۰ U/L بیشتر بیماران جزو سطح ۲ بیماری بودند ولی در رنج ۶۰۰-۹۰۰ U/L تا ۹۰۰ اکثر بیماران در سطح ۱ بیماری قرار داشتند (نمودار ۲).

درصد فراوانی بیماران و میزان CRP در سطوح ۱ و ۲ بیماری در نمودار نشان داده شده است (نمودار ۳). با بررسی میزان درصد فراوانی بیماران مشخص شد که از ۱۹۱ نفری که در سطح ۱ بیماری قرار گرفته بودند، ۱۰ نفر (۲/۷٪) دارای CRP منفی، ۶۵ نفر (۱۷/۸٪) دارای CRP یک مثبت، ۶۲ نفر (۱۷٪) دارای CRP دو مثبت، ۵۴ نفر (۱۴/۸٪) دارای CRP سه مثبت بودند. از بین بیماران سطح ۲، ۲۳ نفر (۶/۳٪) دارای CRP منفی، ۷۲ نفر (۱۹/۷٪) دارای CRP یک مثبت، ۴۱ نفر (۱۱/۲٪) دارای CRP دو مثبت و ۳۸ نفر (۱۰/۴٪) دارای CRP سه مثبت بودند ( $p = 0/032$ ). طبق نمودار اکثریت بیماران که CRP منفی یا یک مثبت داشتند جزو سطح ۲ بیماری بودند در صورتی که اکثریت بیماران که CRP دو مثبت و سه مثبت داشتند جزو سطح ۱ بیماری بودند (نمودار ۳).

فرمول کوکران، در سطح اطمینان ۹۵ درصد، تعداد ۳۶۵ نفر به عنوان نمونه آماری به شیوه تصادفی ساده از بین بیماران انتخاب شدند. بیماران که رضایت نداشتند و اطلاعات پرونده آن‌ها ناقص بود، از مطالعه خارج گردیدند. جمع آوری اطلاعات با استفاده از چک لیست انجام شد و اطلاعات با حفظ محرمانگی وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ گردید. اطلاعات مختلف هم چون سن بیمار، جنس بیمار، سطح شدت بیماری، مدت بستری، مرگ و میر از پرونده‌ها استخراج شد.

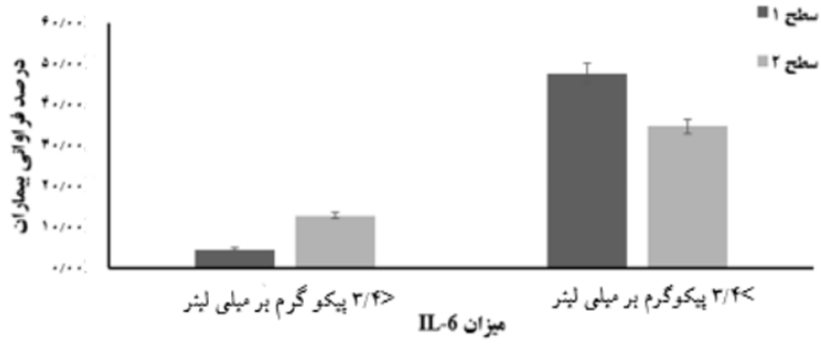
بیماران با توجه به علائم بالینی و بخش بستری در دو سطح مختلف از نظر شدت بیماری تقسیم بندی شدند. برای شدت بیماری تقسیم بندی های مختلفی وجود دارد که بیشتر تقسیم بندی ها بر اساس علائم بالینی است (۱۸). در این مطالعه و جهت دسترسی به اطلاعات بیماران، از اطلاعات بیماران بستری و سطح ۱ و ۲ استفاده شد.

جهت سهولت بررسی آماری پارامترهای آزمایشگاهی، تقسیم بندی شدند. IL-6 بر اساس دامنه طبیعی کیت که کمتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر بود به دو گروه بیشتر و کمتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر تقسیم شدند. LDH به دسته های کمتر از ۳۰۰ U/L، ۳۰۰-۶۰۰ U/L، ۶۰۰-۹۰۰ U/L و بیشتر از ۹۰۰ تقسیم شد. معیار تقسیم بندی LDH، مشخصات و دامنه طبیعی کیت، مقدار کمینه و بیشینه و نوع توزیع مقادیر در بیماران تحت مطالعه بود. CRP که یک پارامتر کیفی است از لحاظ منفی و مثبت بودن (یک مثبت، دو مثبت، سه مثبت) تقسیم بندی شد.

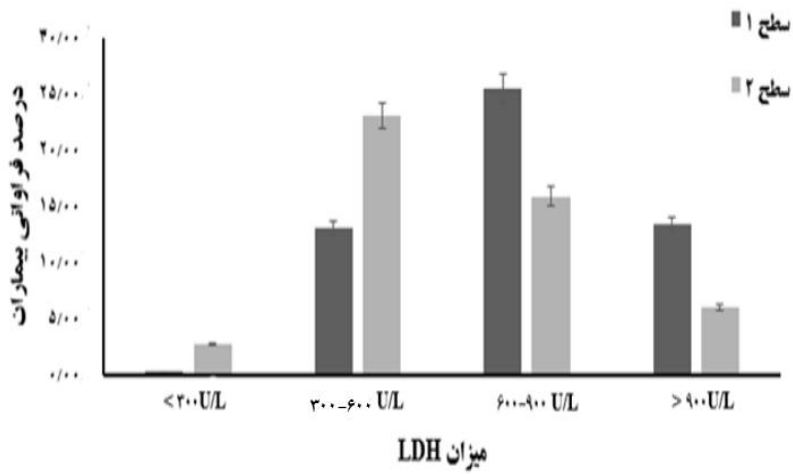
#### یافته ها

تعداد ۳۶۵ بیمار بستری مبتلا به کرونا در بیمارستان سینا در سال ۹۹ وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۱۶۵ نفر (۴۵/۲٪) زن و ۲۰۰ نفر (۵۴/۸٪) مرد بودند. پس از بررسی اطلاعات بیماران، نتایج به دست آمده با استفاده از نمودارها و جدول ارائه گردید.

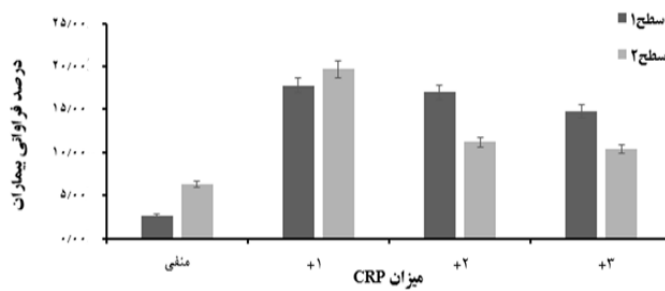
درصد فراوانی بیماران و میزان IL-6 در سطوح ۱ و ۲ بیماری در نمودار آمده است (نمودار ۱). در سطح ۱ شدت بیماری، تعداد ۱۷ نفر (۴/۷٪) دارای مقدار IL-6 کمتر از ۳/۴ پیکوگرم بر میلی لیتر و تعداد ۱۷۴ نفر (۴۷/۷٪) دارای



نمودار ۱: میزان IL-6 بیماران تحت مطالعه در سطوح ۱ و ۲ بیماری



نمودار ۲: میزان LDH بیماران تحت مطالعه در سطوح ۱ و ۲ بیماری



نمودار ۳: میزان CRP در بیماران تحت مطالعه در سطوح ۱ و ۲ بیماری

گاما و ضریب تأثیر d سومر (P=۰/۰۱)، ۳ پارامتر CRP، LDH، IL-6 و تعیین تأثیر میزان آن‌ها بر شدت بیماری دریافتیم که میزان این پارامترها بر شدت بیماری تأثیر مثبت دارد. هر چه قدر میزان این پارامترها بیشتر باشد، شدت بیماری افزایش می‌یابد و این تأثیر مثبت بر اساس ضریب تأثیر d سومر به ترتیب ۰/۳۵۸، ۰/۴۵۸ و ۰/۸۳۹ می‌باشد (جدول ۲).

ارتباط بین میزان CRP، LDH و IL-6 با مرگ و میر نیز بررسی شد. با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون ناپایداری همبستگی گاما، ضریب تأثیر d سومر و ضریب تأثیر اِتا، دریافتیم که میزان CRP، LDH و IL-6 بر مرگ و میر ناشی از بیماری COVID-19 تأثیر دارد. این تأثیر مثبت بر اساس ضریب تأثیر اِتا به ترتیب ۰/۲۰۳، ۰/۲۶۲ و ۰/۱۴۴ می‌باشد (جدول ۱).

با توجه به نتایج به دست آمده از ضریب همبستگی

جدول ۱: تعیین تأثیر میزان CRP، LDH، IL-6 بر مرگ و میر ناشی از بیماری COVID-19

ضریب تأثیر اِتا	ضریب همبستگی	مرگ	عدم مرگ	متغیر	
				IL-6	LDH
۰/۲۰۳ **	۰/۲۰۳ **	۲ (۰/۵)	۶۲ (۰/۱۷)	کمتر از ۳/۴	IL-6
		۷۵ (۲۰/۵)	۲۲۶ (۶۱/۹)	بیشتر از ۳/۴	
۰/۲۶۲ **	۰/۲۳۴ **	۰ (۰)	۱۱ (۳/۰)	کمتر از ۳۰۰ U/L	LDH
		۱۹ (۵/۲)	۱۱۳ (۳۱/۰)	۳۰۰-۶۰۰ U/L	
		۳۲ (۸/۸)	۱۱۹ (۳۲/۶)	۶۰۰-۹۰۰ U/L	
		۲۶ (۷/۱)	۴۵ (۱۲/۳)	بیشتر از ۹۰۰ U/L	
۰/۱۴۴ **	۰/۱۳۸ **	۵ (۱/۴)	۲۸ (۷/۷)	منفی	CRP
		۲۲ (۶)	۱۱۵ (۳۱/۵)	۱+	
		۲۲ (۶)	۸۱ (۲۲/۲)	۲+	
		۲۸ (۷/۷)	۶۴ (۱۷/۵)	۳+	

\*\* در سطح ۰/۰۱ معنادار

جدول ۲: تعیین تأثیر میزان CRP، LDH، IL-6 بر شدت بیماری COVID-19

ضریب همبستگی گاما	ضریب تأثیر d سومر	شدت بیماری		متغیر	
		سطح ۲	سطح ۱	IL-6	LDH
۰/۵۰۶ **	۰/۸۳۹ **	۴۷ (۱۲/۹)	۱۷ (۴/۷)	کمتر از ۳/۴	IL-6
		۱۲۷ (۳۴/۸)	۱۷۴ (۴۷/۷)	بیشتر از ۳/۴	
۰/۲۹۱ **	۰/۴۵۸ **	۱۰ (۲/۷)	۱ (۰/۳)	کمتر از ۳۰۰ U/L	LDH
		۸۴ (۲۳)	۴۸ (۱۳/۱)	۳۰۰-۶۰۰ U/L	
		۵۸ (۱۵/۹)	۹۳ (۲۵/۵)	۶۰۰-۹۰۰ U/L	
		۲۲ (۶)	۴۹ (۱۳/۴)	بیشتر از ۹۰۰ U/L	
۰/۲۳ **	۰/۳۵۸ **	۲۳ (۶/۳)	۱۰ (۲/۷)	منفی	CRP
		۷۲ (۱۹/۷)	۶۵ (۱۷/۸)	۱+	
		۴۱ (۱۱/۲)	۶۲ (۱۷)	۲+	
		۳۸ (۱۰/۴)	۵۴ (۱۴/۸)	۳+	

\*\* در سطح ۰/۰۱ معنادار

**بحث**

بر اساس مطالعه انجام شده اخیر در بیمارستان سینا همدان که هدف آن بررسی تأثیر IL-6, LDH, CRP بر شدت بیماری در بیماران مبتلا به کرونا بود، مشخص گردید که شناسایی فوری عوامل بالینی و آزمایشگاهی، در درمان و پیش‌بینی پیشرفت شکل جدی و کشنده بیماری COVID-19 ضروری است. شناسایی معیارهای آزمایشگاهی قادر به تمایز بین سطوح شدید بیماری یا مواردی که در معرض خطر مرگ و میر بالا هستند می‌باشد و می‌تواند درک بالینی از وضعیت را افزایش دهند. شواهد نشان می‌دهد ویژگی‌هایی از التهاب بیش از حد در بیماران بد حال وجود دارد که شامل افزایش CRP است. علاوه بر این، طوفان سیتوکین نیز با شدت بیماری مرتبط است. افزایش بیان سرمی IL-6 شدت و پیش‌آگهی بیماران COVID-19 را پیش‌بینی می‌کند. هم‌چنین میزان LDH می‌تواند شدت آسیب بافتی در سطوح مختلف شدت بیماری را تعیین کند. هم‌چنین از نظر آماری ثابت شد که IL-6 با تأثیر مثبت ۰/۳۱۲، LDH با تأثیر مثبت ۰/۱۹۹ و CRP با تأثیر مثبت ۰/۲۲۱ بر شدت بیماری کرونا مؤثر بوده‌اند.

در مطالعه‌ای به بررسی ارتباط تعداد لنفوسیت، CRP، LDH و D-Dimer با نوع شدید COVID-19 پرداخته شده است. نتایج آن‌ها نشان داد تعداد لنفوسیت‌ها در بیماران مبتلا به نوع شدید COVID-19 به طور قابل توجهی کمتر است و تعداد کم لنفوسیت‌ها و سطوح بالای LDH، CRP و D-Dimer با COVID-19 شدید مرتبط است (۱۹). اما در مطالعه اخیر، ما به بررسی ارتباط پارامترهای LDH، CRP، IL-6 و شدت بیماری پرداختیم که هر سه پارامتر از پارامترهای التهابی بوده در حالی که D-Dimer یک محصول حاصل از تخریب فیبرین است ولی تشخیص ترکیبی IL-6 و D-dimer ارزش بالینی مهمی برای پیش‌بینی اولیه شدت بیماران COVID-19 به دلیل حساسیت و ویژگی بالا دارد. مطالعه‌ای با هدف بررسی ارزش IL-6 به عنوان پیش‌بینی‌کننده نارسایی تنفسی در بیماران COVID-19 انجام شده است. نتایج این مطالعه نشان داد برخی از سیتوکین‌های التهابی می‌توانند شدت بیماری را در

COVID-19 تشخیص دهند و سطح سرمی IL-6 نارسایی تنفسی را در طی سه روز در بیماران COVID-19 پیش‌بینی نمایند (۲۰). در مطالعه انجام شده با بررسی پارامتر IL-6 و دو پارامتر دیگر، تأثیر آن‌ها بر میزان شدت بیماری بررسی گردید. سطوح LDH نیز بر شدت بیماری تأثیر می‌گذارد زیرا LDH یک شاخص کلی آسیب بافتی حاد یا مزمن است و منعکس‌کننده آسیب اندام ریوی و خارج ریوی، از جمله دیسترس تنفسی، آسیب حاد قلبی و آسیب حاد کلیه می‌باشد.

مطالعه‌ای دیگر با هدف بررسی سطوح سرمی IL-6، فریتین، CRP، LDH، D-Dimer هم‌چنین تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در بیماران مبتلا به COVID-19 و ارتباط این پارامترها با شدت و پیشرفت بیماری انجام شد. برای این منظور، ۱۰۰ بیمار مبتلا به COVID-19 در مطالعه وارد شدند و دریافتند که IL-6، فریتین، CRP، LDH، D-Dimer به‌طور قابل توجهی با شدت علائم COVID-19 مرتبط هستند (۲۱). افزایش سطح فریتین همراه با نشانگرهای پیش‌التهابی دیگر، شامل LDH، CRP و IL-6 با پیامدهای شدیدتر همراه بوده و حتی ممکن است به پیش‌بینی این پیامدها کمک کند. پژوهشی با هدف مروری بر بیومارکرهای معمول آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری شدید COVID-19 انجام شد. نتایج نشان داد پارامترهای خونی، التهابی و بیوشیمیایی با پیش‌آگهی شدید در موارد COVID-19 مرتبط هستند و بنابراین می‌توانند به عنوان عوامل پیش‌بینی‌کننده مورد استفاده قرار گیرند. این موضوع به ویژه با ارزیابی فاکتورهایی مانند WBC، پلاکت، RBC، تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) به عنوان شاخص‌های هماتولوژیک می‌تواند تسهیل شود. CRP، ESR و LDH به‌عنوان شاخص‌های التهابی و آلبومین، AST، ALT، BUN، کراتینین، D-Dimer، کلسترول تام، LDL و HDL به عنوان نشانگرهای بیوشیمیایی نیز حائز اهمیت هستند (۲۲). در مطالعه اخیر ما ۳ پارامتر را به عنوان نشانگرهای التهابی بررسی کردیم. پیشرفت بیماری را نمی‌توان تنها با تکیه بر یک یا دو عامل پیش‌بینی کرد و نظارت بر اکثر عناصر با هم بسیار مهم است. لیو و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای

Dimer بالاتر از ۵۰۰ نانوگرم در میلی لیتر در طول بستری احتمال مرگ و میر در بیمارستان را افزایش می دهد (۲۴). در مقایسه با CRP، افزایش سطح D-Dimer در طول بستری شدن در بیمارستان می تواند به عنوان یک نشانگر حساس تر برای شدت عفونت COVID-19 عمل کند. هم CRP بالا و هم D-Dimer افزایش یافته نشانگرهای پیش آگهی مفیدی برای خطر کلی مرگ و میر و بستری در ICU هستند.

### نتیجه گیری

با بررسی شدت بیماری و ارتباط پارامترهای IL-6، CRP و LDH مشخص شد که در اکثر موارد شدید COVID-19، بیومارکرهای التهابی و نشانگرهای زیستی مانند IL-6، CRP و LDH افزایش یافته که برای پیش بینی پیشرفت و پیش آگهی شدت بیماری استفاده می شوند. در طی مراحل بیماری می توان با استفاده از این پارامترها میزان التهاب و شدت بیماری را تشخیص داد و متناسب با نتایج آزمایش میزان بهبود فرد را تخمین زد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره IR. UMSHA. REC. 1400. و کد اخلاق ۱۴۰۰۴۰۱۲۸۵۸-223 مصوب در دانشگاه علوم پزشکی ابن سینا همدان می باشد. از کارکنان محترم مدارک پزشکی بیمارستان سینا تشکر و قدردانی می شود.

دریافتند سطح پایه IL-6، CRP، LDH و فریتین ارتباط نزدیکی با شدت COVID-19 دارد و سطح بالای IL-6 به طور قابل توجهی با تظاهرات بالینی بیماران نوع شدید مرتبط است. کاهش IL-6 ارتباط نزدیکی با اثربخشی درمان دارد و افزایش IL-6 نشان دهنده پیشرفت بیماری است. در مجموع، تغییر سطح IL-6 می تواند به عنوان نشانگری برای پیش بیماری در بیماران مبتلا به COVID-19 شدید استفاده شود (۲۳). این پژوهش همانند مطالعه انجام شده ۳ پارامتر CRP، LDH و IL-6 را مورد بررسی قرار داده است در حالی که در این مطالعه تأثیر فریتین نیز مورد بررسی قرار گرفته است، البته این پژوهش تنها کاهش IL-6 را مرتبط با اثربخشی درمان می داند.

در مطالعه انجام شده توسط لیو و همکاران (۲۰۲۰) مشخص شد، افزایش سطح LDH در هنگام پذیرش یک عامل خطر مستقل برای شدت و مرگ و میر COVID-19 است. LDH می تواند در ارزیابی اولیه COVID-19 کمک کند و پزشکان باید به سطح سرمی LDH در هنگام پذیرش برای بیماران مبتلا به COVID-19 توجه کنند (۱۷). در مطالعه اخیر، متوجه شدیم که میزان CRP، LDH و IL-6 بر مرگ و میر ناشی از بیماری COVID-19 تأثیر دارد و این تأثیر مثبت به ترتیب ۰/۲۶۲، ۰/۱۴۴ و ۰/۱۴۴ می باشد یعنی هر چه CRP، LDH و IL-6 بیشتر باشد، میزان مرگ و میر افزایش می یابد. اولاً و همکاران (۲۰۲۰)، در مطالعه ای با هدف ارزیابی کاربرد بالینی CRP و سطوح D-Dimer برای پیش بینی پیامدهای بالینی در COVID-19 دریافتند که مقدار CRP بیش از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و سطوح D-

### References:

- Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* 2020; 509: 91-4.
- Hua J, Shaw R. Corona virus (COVID-19) "infodemic" and emerging issues through a data lens: The case of china. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(7): 2309.
- Misbah S, Ahmad A, Butt MH, Khan YH, Alotaibi NH, Mallhi TH. A systematic analysis of studies on corona virus disease 19 (COVID-19) from viral emergence to treatment. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30(6): 9-18.
- Kumar D, Malviya R, Sharma PK. Corona virus: a review of COVID-19. *EJMO* 2020; 4(1): 8-25.
- Shekhawat J, Gauba K, Gupta S, Purohit P, Mitra P, Garg M, et al. Interleukin-6 Perpetrator of the COVID-19 Cytokine Storm. *Indian J Clin Biochem* 2021; 36(4): 440-50.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71(8): 1937-42.
- Wang H, Luo S, Shen Y, Li M, Zhang Z, Dong Y,

- Zhou H, *et al.* Multiple enzyme release, inflammation storm and hypercoagulability are prominent indicators for disease progression in COVID-19: a multi-centered, correlation study with CT imaging score. *The Lancet Infectious Diseases*; 2020. Available from: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3544837](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3544837).
- 8- Yang P, Ding Y, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, *et al.* Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *Medrxiv*. 2020 Jan 1. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20028068v1>.
  - 9- Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020; 30(6): 1-9.
  - 10- Zhu J, Pang J, Ji P, Zhong Z, Li H, Li B, Zhang J. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 93(1): 35-7.
  - 11- 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(1): 128-36.
  - 12- Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem* 2020; 39(4): 500-7.
  - 13- Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, *et al.* The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol* 2021; 50(2): 420-9.
  - 14- Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* 2020; 50(4): 332-4.
  - 15- Wu MY, Yao L, Wang Y, Zhu XY, Wang XF, Tang PJ, *et al.* Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res* 2020; 21(1): 1-6.
  - 16- Szarpak L, Ruetzler K, Safiejko K, Hampel M, Pruc M, Kanczuga-Koda L, *et al.* Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 severity marker. *Am J Emerg Med* 2021; 45: 638-9.
  - 17- Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, *et al.* Elevated lactate dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(15): 15670.
  - 18- Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, Asadian F, *et al.* The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Life Sci* 2020; 258: 118167.
  - 19- Ali A, Mohamed S, Elkhidir I, Elbathani M, Ibrahim A, Elhassan A, *et al.* The Association of Lymphocyte count and levels of CRP, D-Dimer, and LDH with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20072801v1>.
  - 20- Fujino M, Ishii M, Taniguchi T, Chiba H, Kimata M, Hitosugi M. The value of Interleukin-6 among several inflammatory markers as a predictor of respiratory failure in COVID-19 patients. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(8): 1327.
  - 21- Kadhim AS, Abdullah YJ. Serum levels of interleukin-6, ferritin, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, D-dimer, and count of lymphocytes and neutrophils in COVID-19 patients: Its correlation to the disease severity. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)* 2021; 5(1): 69.
  - 22- Keykavousi K, Nourbakhsh F, Abdollahpour N, Fazeli F, Sedaghat A, Soheili V, *et al.* A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *Int J Anal Chem* 2022; 2022: 9006487.
  - 23- Liu T, Zhang J, Yang Y, Zhang L, Ma H, Li Z, *et al.* The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029769v2.full.pdf>.
  - 24- Ullah W, Thalambedu N, Haq S, Saeed R, Khanal S, Tariq S, *et al.* Predictability of CRP and D-Dimer levels for in-hospital outcomes and mortality of COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020; 10(5): 402-8.

*Original Article*

## Evaluation of the effect of IL-6, LDH, CRP levels on the disease severity in patients with coronavirus in Sina Hospital in 2020

Mokariani Z.<sup>1</sup>, Mokariani M.<sup>1</sup>, Amiri F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student Research Committee, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran

<sup>2</sup>Department of Medical Laboratory Sciences, School of Paramedicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

### Abstract

#### *Background and Objectives*

Corona is caused by a viral infection called acute respiratory syndrome corona virus 2 which spreads rapidly, causing irreparable damage and death. In order to predict and develop treatment algorithms, the study of biomarkers is important in determining the severity of the disease. Therefore, we investigated the correlation of Interleukin 6 IL-6, Lactate dehydrogenase LDH, C reactive protein CRP and disease severity in COVID-19 patients.

#### *Materials and Methods*

In this descriptive and analytical cross-sectional study, the information of 365 coronavirus hospitalized patients randomly selected in Sina Hamadan hospital during 2019 was entered into SPSS 26. The severity of the disease was also measured according to the defined reference and clinical symptoms and classified into two levels. The data were analyzed with gamma correlation instability test, Somers' D at significance level of p value <0.05.

#### *Results*

It was found that IL-6 with a correlation coefficient of 0.506, LDH with a correlation coefficient of 0.291 and CRP with a correlation coefficient of 0.23, all at the level of 0.01 (p value = 0.01), have a positive effect on the severity of Corona disease and the amount of this positive effect is based on Somers' effect coefficient d 0.839, 0.458 and 0.358, respectively.

#### *Conclusions*

Patients with severe COVID-19 have significantly higher serum levels of CRP, LDH and IL-6. Baseline levels of IL-6, CRP, and LDH were closely related to the severity of COVID-19 disease. These laboratory markers can be used as clinical indicators of disease exacerbation and prognosis of COVID-19.

**Key words:** Virus, IL-6, Disease Severity

Received: 16 Jan 2023

Accepted: 1 Mar 2023

*Correspondence:* Amiri F., PhD of Hematology & Blood Banking. Assistant Professor in Department of Medical Laboratory Sciences, School of Para Medicine, Hamadan University of Medical Sciences.  
Postal Code: 6517838741, Hamadan, Iran. Tel: (+9881) 38380109; Fax: (+9881) 38381017  
E-mail: f.amiri@umsha.ac.ir