Uloga interleukina-6 kao prognostičkog biljega u bolesnika s COVID-19

Veočić, Niklas

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:584868

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO LABORATORIJSKE DIJAGNOSTIKE

Niklas Veočić

ULOGA INTERLEUKINA-6 KAO PROGNOSTIČKOG BILJEGA U BOLESNIKA S COVID-19

Završni rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO LABORATORIJSKE DIJAGNOSTIKE

Niklas Veočić

ULOGA INTERLEUKINA-6 KAO PROGNOSTIČKOG BILJEGA U BOLESNIKA S COVID-19

Završni rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u: Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Osijek

Mentor rada: Doc. dr. sc. Sanja Mandić, spec. med. biokemije

Neposredni voditelj: Iva Lukić, spec. med. biokemije i laboratorijske medicine

Rad ima 27 listova, 3 tablice i 6 slika.

1 UVOD 1
1.1 SARS-CoV-2 1
1.2 Citokinska oluja 2
1.3 Interleukin-6 3
1.4 Laboratorijski biljezi bitni za dijagnozu i praćenje bolesti COVID-19 4
2 HIPOTEZA 7
3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA 8
4 ISPITANICI I METODE 9
4.1 Ustroj studije 9
4.2 Ispitanici 9
4.3 Metode 9
4.3.1 Statističke metode 9
4.3.2 Dijagnostičke metode 10
5 REZULTATI 12
6 RASPRAVA 19
7 ZAKLJUČCI 22
8 SAŽETAK 23
9 SUMMARY 24
10 LITERATURA 25
11 ŽIVOTOPIS 27

Popis Kratica

ACE2 - Angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *Angiotensin-converting enzyme 2*)

ARDS - Akutni respiratorni distres sindrom

AUC - Površina ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*)

CI - Interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*).

CK - Kreatin kinaza (engl. *Creatine Kinase*)

COVID-19 – Koronavirus 19 (engl. *CoronaVirus Disease 2019)*

CMIA - Imunološki test s kemiluminiscentnim mikročesticama (engl. *Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay*)

CRP – C reaktivni protein (engl. *C Reactive Protein*)

DIK - Diseminirana intravaskularna koagulacija

DVT - Duboka venska tromboza

EDTA - Etilendiamintetraoctena kiselina (engl. *Ethylenediaminetetraacetic Acid*)

ELISA – Enzimimunokemijski test (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

IFN- γ - Interferon-γ

IL-6 – Interleukin-6

IL-10 – Interleukin-10

JAK - Janus kinaza

LDH – Laktat dehidrogenaza

LIS - Laboratorijski informacijski sustav

MOF - Multiorgansko zatajenje (engl. *Multiorgan Failure*)

mRNA – glasnička RNK (engl. messenger RNA)

OR – Omjer izgleda (engl. *Odds Ratios)*

PAI-1 – Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *Plasminogen Activator Inhibitor 1)*

RAS - Renin angiotenzin sustav

ROC - Operativna značajka prijemnika (engl. *Receiver Operating Characteristic)*

SARS-CoV-2 - (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

sIL-2αR - Topivi receptor interleukina-2α (engl. *Soluble Interleukin-2α Receptor*)

SIRS - Sindrom teškog upalnog odgovora (engl. *Systemic inflammatory response syndrome*)

TGF-β2 - Transformirajući faktor rasta β 2 (engl. Transforming Growth Factor *β -2*)

TNFα - Faktor nekroze tumora α (engl. *Tumor Necrosis Factor α)*

1 UVOD

1.1 SARS-CoV-2

Koronavirus 19 (COVID-19, engl. *CoronaVirus Disease 2019*) je bolest uzrokovana infekcijom virusa SARS-CoV-2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) koji pripada obitelji koronavirusa (lat. *Coronaviridae).* Strukturna analiza virusa pokazuje da se SARS-CoV-2 vjerojatno prenio na ljude sa šišmiša uslijed mutacije šiljatog glikoproteina ovojnice (engl. *Spike Glycoprotein*) ili glikoproteina S i nukleokapsidnog proteina N (1). Navedene mutacije virus su učinile znatno zaraznijim. Protein S veže se na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2, engl. *Angiotensin-converting enzyme 2*) kojeg u najvećem broju nalazimo na stanicama pneumocita tip II, te stapanjem s membranom posreduje u ulazu virusa u stanicu. ACE2 mRNA prisutna je u svim organima, međutim ekspresija proteina ACE2 prisutna je u srcu, bubrezima, testisima, plućima (pneumociti tipa II), sluznici nosa i usne šupljine, stanicama glatkih mišića, endotelu krvnih žila iz želuca, enterocitima svih dijelova tankog i debelog crijeva, koži (bazalni stanični sloj epidermis), endotelnih i glatkomišićnih stanica mozga (2). Protein N regulira proces replikacije virusa te stoga direktno utječe na transkripciju virusa. Mutacije u dva navedena proteina objašnjavaju jedinstvena svojstva SARS-CoV-2 te njegovu povećanu infektivnu moć kod ljudi.

Bolest je karakterizirana heterogenim kliničkim tijekom te se može manifestirati u vidu četiri glavne kategorije: blaga, umjerena, ozbiljna i kritična. U većine bolesnika simptomi su blagi do umjereni i spontano prolaze unutar dva tjedna. Među najčešće simptome spadaju umor, bol u mišićima, suhi kašalj i povišena tjelesna temperatura. Specifični simptomi bolesti, kojima se COVID-19 razlikuje od prehlade ili druge virusne infekcije su nestanak osjetila njuha i okusa. Kod nekolicine oboljelih dolazi do progresije bolesti s komplikacijama te se može razviti ozbiljna bolest s hipoksijom, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) i potreba za mehaničkom ventilacijom ili septički šok. Kod tih je pacijenata prisutna visoka stopa smrtnosti. Oko 20% bolesnika ima tešku kliničku sliku, od čega njih oko 6 % razvije kritičnu bolest. U trenutku pisanja ovog rada u svijetu je zabilježeno 202 608 306 potvrđenih slučajeva zaraze, 4.293.591 smrtnih slučajeva, s prosječnom smrtnosti u svijetu od 2,12 % (4). Problem predstavlja relativno visok postotak osoba s teškom kliničkom slikom te kritičnom bolesti za čiji tretman i liječenje je potrebna intenzivna bolnička njega te često mehanička ventilacija zbog čega je u mnogim zemljama došlo do prekoračenja bolničkog kapaciteta.

1. UVOD

Od iznimnog značaja tijekom pandemije SARS-CoV-2 virusom bio je ubrzani razvoj RT-PCR testa za potvrdu SARS-CoV-2 koji je i danas standard kod dijagnoze bolesti COVID-19.

Unatoč mnogim biološkim procesima ove teške infekcije koji su i dalje uglavnom nejasni, poznato je da je rano tretiranje povezano s mnogo boljim ishodom, manjom mogućnosti progresije prema sustavnim komplikacijama, uključujući imunosupresiju, razvoj "citokinske oluje", sindrom teškog upalnog odgovora (SIRS engl. *Systemic inflammatory response syndrome*), ARDS te multiorgansko zatajenje (MOF engl. *Multiorgan Failure*) (3). Neupitno je da laboratorijska medicina, kao i u mnogim drugim bolestima, ima važnu ulogu u dijagnostici COVID-19. Budući da je COVID-19 još uvijek relativno nova bolesti, brojna istraživanja provode se na dnevnoj bazi u svrhu procjene laboratorijskih parametara kao specifičnih prognostičkih biomarkera. Laboratorijski biljezi koji se povezuju s bolesti COVID-19 su C reaktivni protein (CRP), D-dimeri, feritin, interleukin-6 (IL-6), laktat dehidrogenaza (LDH) i limfopenija.

1.2 Citokinska oluja

Citokinska oluja (CRS, engl. *Cytokine Release Storm*) je ozbiljna sustavna imunološka reakcija u kojoj tijelo prebrzo oslobađa veliku količinu citokina u krvotok. Citokini igraju važnu ulogu u normalnom imunološkom odgovoru ali njihovo prekomjerno i naglo oslobađanje u tijelu može biti štetno. Citokini su polipeptidi koji djeluju kao medijatori upale. U citokine ubrajamo kemokine, interleukine, monokine, limfokine te određene adhezijske stanice. Luče ih različite stanice poput limfocita, monocita, makrofaga, fibroblasta te druge stanice. Citokinska oluja se može pojaviti kao posljedica infekcije, autoimunog odgovora ili druge bolesti. Znakovi i simptomi uključuju visoku temperaturu, upalu te kronični umor i mučninu. Ponekad citokinska oluja može biti i opasna po život i dovesti do MOF sindroma. Smrtnost prouzrokovanu SARS-CoV-2 infekcijom kod ljudi moguće je djelomice pripisati hiperinflamatornom stanju koje se javlja uslijed citokinske oluje (5).

Nedavni podatci pokazuju da IL-6 ima važnu ulogu u CRS povezanom s COVID-19 bolesti (4). Nakon virusne infekcije, dendritičke stanice, makrofagi i neutrofili služe kao prva linija obrane organizma te mogu utjecati na pokretanje i intenzitet imunološke reakcije. Obdukcijom pacijenata koji su preminuli uslijed bolesti COVID-19 uočena je visoka infiltracija makrofaga unutar bronha. Makrofagi značajno proizvode IL-6 što ukazuje da bi uzrok prekomjerne upale

kod bolesti COVID-19 mogao biti IL-6. Laboratorijski nalazi u citokinskoj oluji različiti su ovisno o temeljnom uzroku razvoja citokinske oluje. Protein akutnog stanja, CRP, povišen je kod upale i korelira s težinom bolesti. Mnogi pacijenti imaju povišenu koncentraciju triglicerida i različite poremećaje krvne slike poput leukocitoze, leukopenije, anemije, trombocitopenije, povišenog feritina i D-dimera.

Promjene u broju cirkulirajućih stanica najvjerojatnije su posljedica promjena u proizvodnji i mobilizaciji stanica iz koštane srži koja je izazvana citokinima, imunološki posredovanim uništenjem i migracijom izazvanom kemokinima. Obično su prisutne značajno povišene razine upalnih citokina u serumu, poput interferona-γ (IFN- γ), IL-6, interleukina-10 (IL-10) i topivog receptora interleukina-2α (sIL-2αR engl. engl. *Soluble Interleukin-2α Receptor*) koji je marker aktivacije T-stanica. IL-6 pokazao se povišen kod većine bolesnika s težim ili kritičnim oblikom bolesti COVID-19. Razine IL-10 te faktor nekroze tumora α (TNFα engl. *Tumor Necrosis Factor α*) bile su povišene kod određenog broja bolesnika s težim simptomima međutim u nižoj prevalenciji nego IL-6.

1.3 Interleukin-6

IL-6 je jedan od ključnih sudionika u posredovanju upalne reakcije te u regulaciji imunološkog odgovora djelujući na protuupalne i proupalne mehanizme imunološkog odgovora. Nakon infekcije ili oštećenje tkiva, IL-6 se pojačano proizvodi monocitama i makrofagima te sudjeluje u odstranjivanju infektivnog agensa i obnavljanju i regeneraciji tkiva aktiviranjem imunološkog i hematološkog sustava te regrutiranjem reaktanata akutne faze. Ukoliko se nakon uklanjanja infektivnog agensa ili obnavljanja tkiva razina IL-6 ne smanjuje nego se nastavlja povećavati često dolazi do razvoja citokinske oluje i oštećenja organa.

IL-6 posreduje preko dva glavna puta signalizacije; klasični i trans-signalni put. U klasičnom signalnom putu IL-6 se veže za membranski receptor specifičan za IL-6 (mIL-6R), tvoreći kompleks. Kompleks se nakon toga veže s transmembranskim glikoproteinom 130 (gp130) što rezultira dimerizacijom gp130. Vezanjem IL-6 za gp130 pokreće se unutarstanični prijenos signala te genska ekspresija. U zdravom organizmu klasični IL-6 signalni put odgovoran je za kontrolu mnogih metaboličkih proces te sudjeluje u regulaciji obnavljanja tkiva. Trans-signalni put se povezuje s regulacijom upalnih proces koji su nastali uslijed bolesti, te je izražena proizvodnja proupalnih citokina i kemokina. Trans-signalni put također utječe na proliferaciju

monocita u makrofage, privlačenje stanica imunološkog sustava te inhibiranje T regulacijskih (Treg) stanica. Trans-signalni put potiče udruživanje dendritičkih stanica s T stanicama što u kombinaciji s transformirajućim faktorom rasta β 2 (TGF-β2 engl. *Transforming Growth Factor β -2*) može dovesti do proliferacije T pomoćničkih (Th17) stanica, stvaranje nove generacije patogenih Th17 stanica, upale i supresije Treg stanica od strane IL-27. Nakon ovih procesa slijedi aktivacija JAK-STAT signalnog puta koji služi kao aktivator transkripcije. Pri završetku uključuju se signalni putevi koji omogućuju proliferaciju, diferencijaciju i imunološku regulaciju. Prema nedavnoj meta-analizi, značajno veća razine IL-6 u serumu pokazala se kao dobar pokazatelj težine bolesti te kao koristan biljeg u prognozi bolesti kod pacijenata s COVID-19 (5). Prema međunarodnim smjernicama neki inhibitori IL-6 se preporučuju kao jedna od opcija liječenja pacijenata s teškim ili kritičnim stadijem bolesti. Antagonist receptora IL-6, Tocilizumab, odobren za liječenje reumatoidnog artritisa, često se koristi za liječenje pacijenata s teškim simptomima bolesti COVID-19 (4).

1.4 Laboratorijski biljezi bitni za dijagnozu i praćenje bolesti COVID-19

Laboratorijski biljezi koji se povezuju s bolesti COVID-19 su povišene vrijednosti CRP-a, D-dimera, feritina, IL-6, LDH, kreatin kinaze (CK) te limfopenija. Albumini i trombociti su često sniženi.

CRP je jedan od proteina akutne faze kojeg jetra sintetizira, između ostalog, kao odgovor na otpuštanje upalnih citokina. CRP je nespecifičan ali visoko osjetljiv pokazatelj aktivne infekcije ili upale. Vrijednost CRP-a u serumu raste već nakon nekoliko sati od početka infekcija a najveće vrijednosti dostiže 1 do 3 dana nakon početka infekcije. Određivanje CRP-a korisno je za praćenje upalnog procesa te za praćenje uspješnosti terapije kod određenih infekcija. CRP ima protuupalno i protuinfektivno djelovanje, veže se za patogene agense koje opsonizira prije eliminacije fagocitozom, stimulira otpuštanje protuupalnih molekula iz monocita i sprečava sistemsku upalu. Meta-analize za procjenu razine CRP-a kao potencijalnog prognostičkog biomarkera kod bolesti COVID-19 pokazale su da su koncentracija CRP-a bile visoke kod pacijenata koji su uslijed bolesti preminuli te da bi CRP mogao biti obećavajući biomarker za procjenu smrtnosti. Također je uočeno da je razina CRP-a veća kod pacijenata kojima su zabilježeni teži simptomi te da bi pacijenti s povišenom razinom CRP-a trebali biti pod medicinskim nadzorom (6).

1. UVOD

D-dimeri su razgradni produkti fibrina koji nastaju nakon stvaranja ugruška te predstavljaju aktivnost sustava zgrušavanja i fibrinolitičku aktivnost. Sastoje se od dva D fragmenta fibrina nastalih pomoću proteolitičkog enzima plazmina. Povišene serumske vrijednosti ukazuju na formiranje krvnih ugrušaka ili tromba. D-dimeri imaju prognostičko značenje u mnogim bolestima kao što su diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) i duboka venska tromboza (DVT). D-dimeri su osjetljiv ali ne i specifičan biomarker budući da se povišene vrijednosti D-dimera mogu naći kod različitih stanja kao što su infarkt miokarda, postoperativna stanja, maligne tvorevine, traume, infekcije te jetrene bolesti. Kritično bolesni pacijenti uslijed bolesti COVID-19 mogu razviti DIK koji nastaje kao posljedica hiperkoagulabilnosti uslijed povećanog imunološkog odgovora i citokinske oluje. Zbog navedenog, za liječenje pacijenata s COVID-19 koristili su se razni antikoagulansi poput heparina koji se pokazao učinkovitim u smanjenju smrtnih ishoda kod kritičnih pacijenata sa simptomima i laboratorijskim billjezima karakterističnima za hiperkoagulabilno stanje (7). U reakcijskoj kaskadi koja dovodi do hiperkoagulabilnog stanja također sudjeluje i renin-angiotenzin sustav (RAS). Jetreni enzim renin cjepa angiotenzinogen na angiotenzin 1 koji je biološki inaktivan i služi kao prekursor u sintezi angiotenzina 2. ACE receptore ponajviše nalazimo na alveolarnim stanicama i epitelu tankog crijeva. ACE receptor služi kao mjesto pretvorbe angiotenzina 1 u angiotenzin 2 koji djeluje proupalno regrutirajući makrofage. Suprotan učinak imaju ACE2 receptori koji iz angiotenzina 2 formiraju angiotenzin 1-7 koji ima protuupalno djelovanje. Međutim, kod pacijenata zaraženih sa SARS-CoV-2 virusom, ACE2 receptori dostupni su samo u minimalnim količinama budući da ga virus koristi za ulazak u stanicu što dovodi do neravnoteže između proupalnog angiotenzina 2 i protuupalnog angiotenzina 1-7. Zbog toga se u svrhu liječenja hiperkoagulabilnih stanja kod pacijenata s COVID-19 u bolničkoj praksi koriste inhibitori ACE receptora kako bi spriječili pretvorbu angiotenzina 1 u aktivni proupalni angiotenzin 2. Odnos između visoke razine D-dimera i stope preživljenja ističu važnost mjerenja i praćenja razine D-dimera u pacijenata s COVID-19 (7).

Feritin je unutarstanični protein akutne faze koji je uz hemosiderin zaslužan za skladištenje željeza. Feritin ima kompleksnu strukturu te se sastoji od 24 proteinske podjedinice koje okružuju željeznu jezgru kompleksa. Feritin je, za razliku od hemosiderina, topiv te ga nalazimo u jetri, koštanoj srži, slezeni te u cirkulaciji. Željezo uskladišteno u feritinu lako je dostupno organizmu. Serumska razina feritina vrlo je točan pokazatelj tjelesnih zaliha željeza. Feritin se najčešće koristi kod dijagnoze anemija, hemokromatoze te poremećaja metabolizma željeza. Feritin također spada u tumorske markere te je često povišen uslijed nekroze stanica te može

biti dobar pokazatelj stupnja staničnog i tkivnog oštećenja. Poznata je povezanost citokina IL-6 i feritina u obliku povratne sprege; IL-6 može inducirati ekspresiju feritina, a feritin ima sposobnost inducirati ekspresiju proupalnih i protuupalnih citokina koji na taj način reguliraju ravnotežu upalnih medijatora. Feritin stoga može imati aktivnu ulogu u citokinskoj oluji koja predstavlja ozbiljnu komplikaciju kod pacijenata oboljelih od bolesti COVID-19. U istraživanju koje su proveli Carubbi i sur. dokazana je korelaciju između visoke razine feritina i teških plućnih simptoma poput nedostatka daha, ubrzanog rada srca i edema, međutim, nije dokazana povezanost između razine feritina i težine bolesti COVID-19 (8). U istraživanju kojeg su proveli Deng i sur. dokazano je da je razina feritina u serumu osoba preminulih uslijed COVID-19 bolesti 3-4 puta veća nego kod osoba koje su imale teže simptome ali su se oporavile (9). Točnu ulogu feritina kao prognostičkog biljega potrebno je detaljnije istražiti na većem broju ispitanika no istraživanja daju obećavajuće rezultate u svrhu korištenja feritina kao neovisnog biomarkera za predviđanje smrtnosti pacijenata u intenzivnoj bolničkoj skrbi.

Laktat dehidrogenaza (LDH) je citoplazmatski enzim koji je prisutan u gotovo svim stanicama u tijelu. Najviše ga nalazimo u stanicama u jetri, srcu, bubrezima, skeletnim mišićima i eritrocitima. LDH sudjeluje u glikolizi katalizirajući konverziju laktata u piruvat. LDH služi kao nespecifičan marker stanične smrti u mnogim bolestima uslijed oštećenja tkiva. Povišene razine LDH nalazimo kod raznih patoloških stanja poput akutnog i kroničnog hepatitisa, ciroze jetre, hemolitične i perniciozne anemije, mijeloične leukemije i infarkta miokarda. Budući da je LDH pokazatelj oštećenja tkiva pokušava se otkriti postoji li prognostički značaj LDH u osoba s bolesti COVID-19. U istraživanju kojeg su proveli Zu Li Zhang i sur. a koje je uključivalo 4663 pacijenata pokazano je da kod pacijenata s povišenim CRP-om, limfopenijom te povišenim LDH-om došlo do progresije bolesti i težih simptoma te da su vrijednosti navedenih laboratorijskih biljega znatno povećana u skupini bolesnika s težim simptomima u usporedbi sa skupinom bolesnika koji nisu razvili teže simptome (10).

2 HIPOTEZA

Razina interleukina-6 u serumu kod COVID-19 bolesnika s težim oblikom bolesti viša je nego u serumu bolesnika s blažim oblikom COVID-19 bolesti.

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj:

Cilj ovog istraživanja je procjena prognostičkog potencijala IL-6 u procjeni rizika progresije COVID-19 bolesti.

Specifični ciljevi:

1. Ispitati razlike u koncentracije IL-6 između pacijenata koji su razvili komplikacije uslijed COVID-19 u odnosu na pacijente koji su imali povoljan ishod

2. Odrediti specifičnost i osjetljivost IL-6 u prognozi ishoda COVID-19

3. Usporediti razinu IL-6 u serumu bolesnika s komplikacijama uslijed COVID-19 bolesti s rutinskim biomarkerima upale (feritin, LDH i D-dimeri)

4 ISPITANICI I METODE

4.1 Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija s povijesnim podatcima.

4.2 Ispitanici

Podatci o ispitanicima su prikupljeni iz baze podataka Laboratorijskog informacijskog sustava (LIS) i iz medicinske dokumentacije pacijenata koji su zaprimljeni u KBC Osijek u razdoblju od 29. 10. 2020. do 29. 1. 2021. Svi pacijenti su šifrirani te nije moguće utvrditi identitet osoba čiji su podatci korišteni.

U ispitivanje su uključeni pacijenti stariji od 18 godina, pozitivni na bolest COVID-19 čiji su uzorci zaprimljeni i obrađeni u Odjelu za hitnu laboratorijsku dijagnostiku i analitičku toksikologiju Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek. U istraživanje su uključeni pacijenti koji su prethodno primljeni i obrađeni u ambulanti Klinike za infektologiju te potom otpušteni ili liječeni u Klinici za infektologiji i/ili u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje.

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine: A) pacijenti kod kojih je došlo do progresije bolesti te su nastale komplikacije i pacijenti su završili na mehaničkoj ventilaciji (N = 153) i B) pacijenti kod kojih se razvila blaža klinička slika bez komplikacija (N = 153).

4.3 Metode

Podatci za istraživanje (dob, spol, laboratorijski nalazi, potreba za mehaničkom ventilacijom) prikupili su se iz baze podataka LIS sustava i iz medicinske dokumentacije.

4.3.1 Statističke metode

Rezultati su se obradili statističkim testom MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Deskriptivna statistika uz medijane i interkvartilne raspone koristila se za prikaz podataka budući da se analizom varijabli Kolmogorov-Smirnov testom pokazala neparametrijska raspodjela podataka.

Usporedba raspodjele muškaraca i žena između dvije skupine testirala se hi-kvadrat testom.

Razlika između skupina za ispitivane parametre (IL-6, feritin, LDH i D-dimeri) se testirala neparametrijskim Mann-Whitney-U testom.

ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) analizom utvrdila se specifičnost i osjetljivost IL-6 u razlikovanju pacijenata kod kojih će bolest progredirati s nastankom ozbiljnih komplikacija od onih koji će uslijed COVID-19 bolesti razviti samo blaže simptome.

Logističkom regresijskom analizom ispitane su potencijalne predikcijske varijable (IL-6, feritin, LDH, D-dimeri, spol i dob) za progresiju bolesti i nastanak komplikacija.

$P < 0,05$ predstavljala je razinu značajnosti koja se koristila za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata.

4.3.2 Dijagnostičke metode

U dijagnostici virusa SARS-CoV-2 koristila se metoda lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (RT-PCR, engl. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) koristeći bris nazofarinksa kao uzorak.

Koncentracije IL-6 izmjerene su elektrokemiluminiscentnom metodom (ECLIA, engl. *Electrochemiluminescence Immunoassay*) na Cobas e411 (Roche, Basel Švicarska) instrumentu. Metoda se temelji na reakciji antigen-antitijelo. Prva inkubacija se vrši antigenom iz uzorka, biotiniliranim monoklonskim za IL-6 specifičnim antitijelom i monoklonskim za IL-6 specifičnim antitijelom biljezima rutenijevim kompleksom koji zajedno tvore kompleks sendviča. U drugoj inkubaciji nakon dodatka streptavidinom obloženih mikročestica, kompleks se veže na čvrstu fazu preko reakcije biotina i streptavidina. Reakcijska smjesa aspirira se u mjerno područje gdje se mikročestice magnetski hvataju na površinu elektrode. Nevezane tvari se uklanjaju. Primjena napona na elektrodi uzrokuje kemiluminiscentnu emisiju koja se mjeri fotomultiplikatorom. Rezultat se očitava preko kalibracijske krivulje koja je specifična za instrument, a dobivena je preko kalibracije u dvije točke i master krivulje učitane preko barkoda reagensa.

Koncentracije D-dimera izmjerene su imunoturbidimetrijskom metodom s polistirenskim česticama na BCS XP (Siemens, München Njemačka) instrumentu . Monoklonska antitijela kovalentno su vezana na polistirenske čestice koje se međusobno povezuju nakon kontakta s plazmom koja sadrži D-dimere. Njihovom agregacijom povećava se zamućenje reakcijske smjese i time manji intenzitet svjetlosti prolazi kroz reakcijsku smjesu. Intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz reakcijsku smjesu u ravnini upadne svjetlosti obrnuto je razmjerna koncentraciji

D-dimera u uzorku pacijenta. Rezultat se očitava preko kalibracijske krivulje koja je specifična za instrument, a dobivena je preko kalibracije u dvije točke i master krivulje učitane preko barkoda reagensa.

Koncentracije LDH izmjerene su UV fotometrijskom metodom na Olympus AU680 (Beckman Coulter, Brea SAD) instrumentu. LDH pretvara piruvat u laktat pri pH 9,4 uz istovremeni porast koncentracije reduciranog koenzima NADH. Kontinuirano se mjeri promjena apsorbancije reakcijske smjese zbog porasta koncentracije NADH. Enzimska aktivnosti LDH mjeri se na 340nm. Izmjerena apsorbancija razmjerna je koncentraciji LDH u uzorku pacijenta. Rezultat se očitava preko kalibracijske krivulje dobivene kalibracijom u dvije točke i master krivulje učitane preko barkoda reagensa.

Koncentracije feritina izmjerene su imunoturbidimetrijskim testom na Olympus AU680 (Beckman Coulter, Brea SAD) instrumentu. Uzorak se miješa s puferom i antitijelima koja su vezana na polistirenske čestice. Antitijela na feritin specifično vežu feritin iz uzorka i nastaju netopljivi agregati koji apsorbiraju ulazno svjetlo. Intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz reakcijsku smjesu u ravnini upadne svjetlosti obrnuto je razmjerna je koncentraciji feritina u uzorku pacijenta. Rezultat se očitava preko kalibracijske krivulje kalibracijom u dvije točke i master krivulje učitane preko barkoda reagensa.

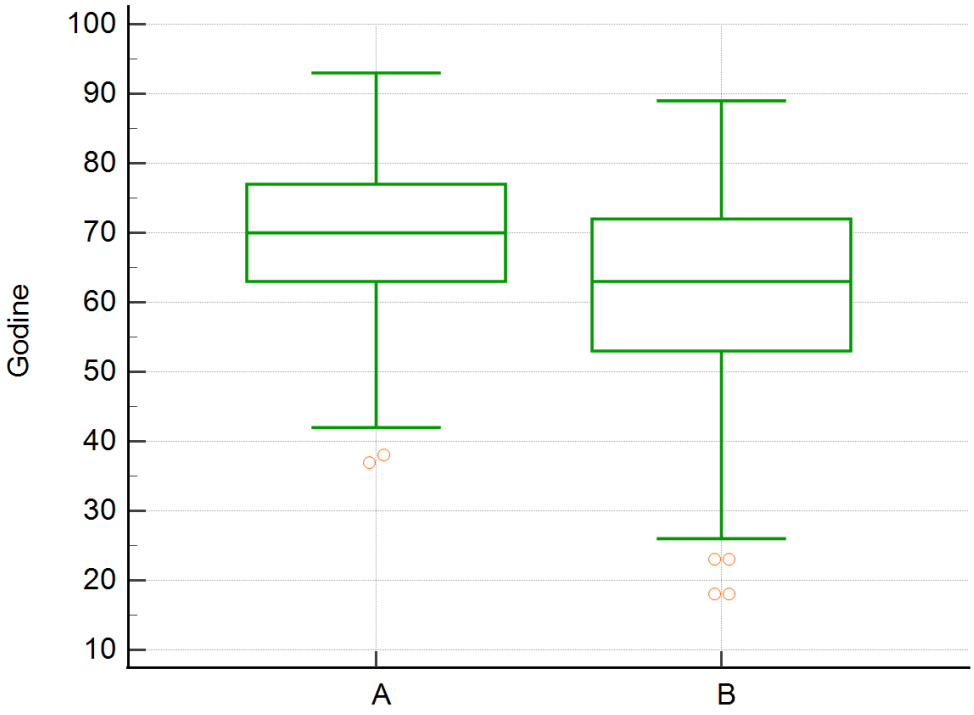
5 REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 306 pacijenata od kojih 60 % čine muškarci a 40 % žene (Tablica 1). Medijan za dob pacijenata iznosi 66 godina (raspon 18 do 93 godine).

Tablica 1. Ispitanici podijeljeni po spolu i po težini simptoma; skupina A koja je razvila teže simptome i skupina B u kojoj pacijenti nisu razvili teže simptome

	A	B	Ukupno
M	109	76	185 (60,5 %)
Ž	44	77	121 (39,5 %)
Ukupno	153	153	306

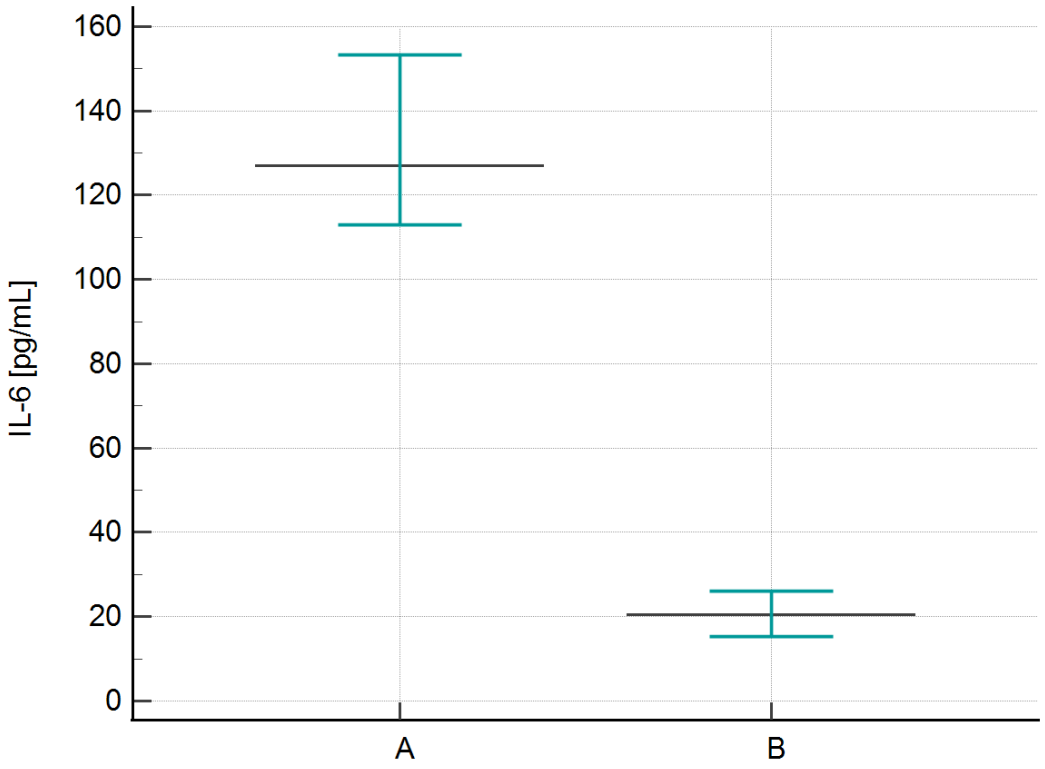
Medijan dobi pacijenata skupine A iznosio je 70 godina, a za pacijente skupine B iznosio je 63 godine. Ispitanici iz skupine A su bili značajno stariji ($P < 0,001$) od ispitanika iz skupine B (Slika 1).



Slika 1. Usporedba pacijenata prema dobi. Središnja linija u grafičkom prikazu označuje medijan, četverokut označuje interkvartilni raspon, vodoravne linije ispod četverokuta i iznad četverokuta označavaju minimalnu i maksimalnu vrijednost bez stršećih i ekstremnih vrijednosti, kružići označuju stršeće vrijednosti.

5. REZULTATI

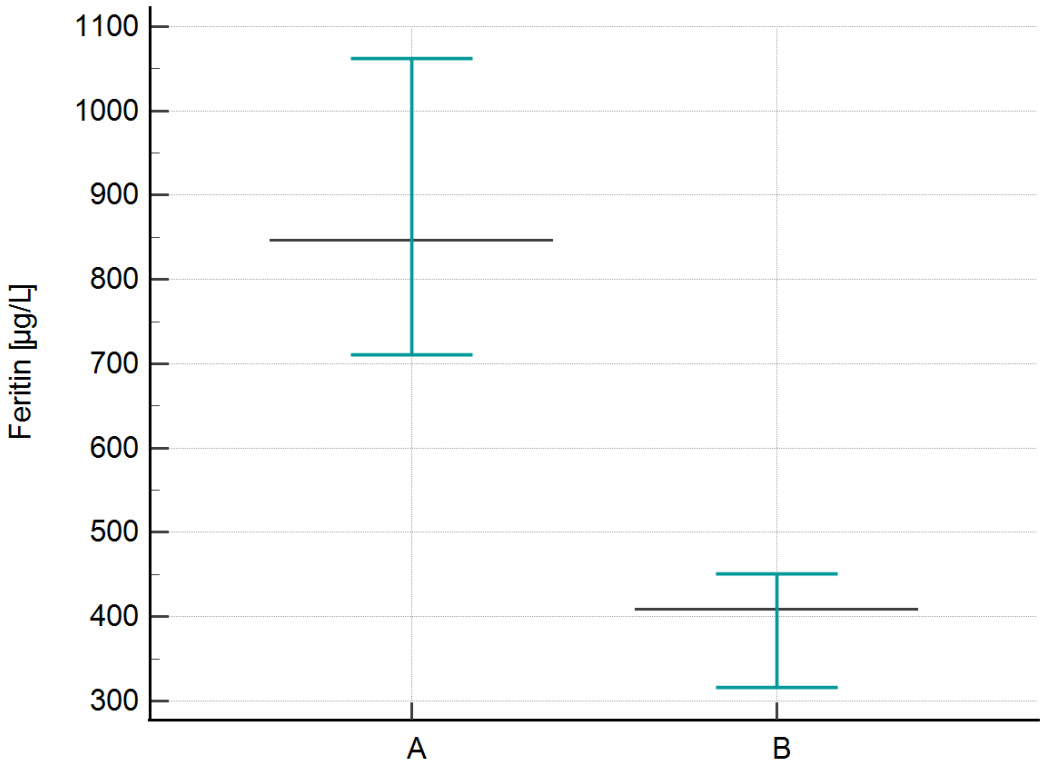
Koncentracije IL-6 bile su značajno više kod pacijenata iz skupine A (P < 0,001) u odnosu na pacijente iz skupine B (Slika 2). Medijan koncentracije IL-6 kod pacijenata iz skupini A iznosio je 127 pg/mL, a kod pacijenata iz skupine B iznosio je 20 pg/mL.



Slika 2. Usporedba razine IL-6 između ispitivanih skupina. Središnja linija u grafičkom prikazu označuje medijan, vodoravne linije iznad i ispod središnje linije označavaju interkvartilni raspon.

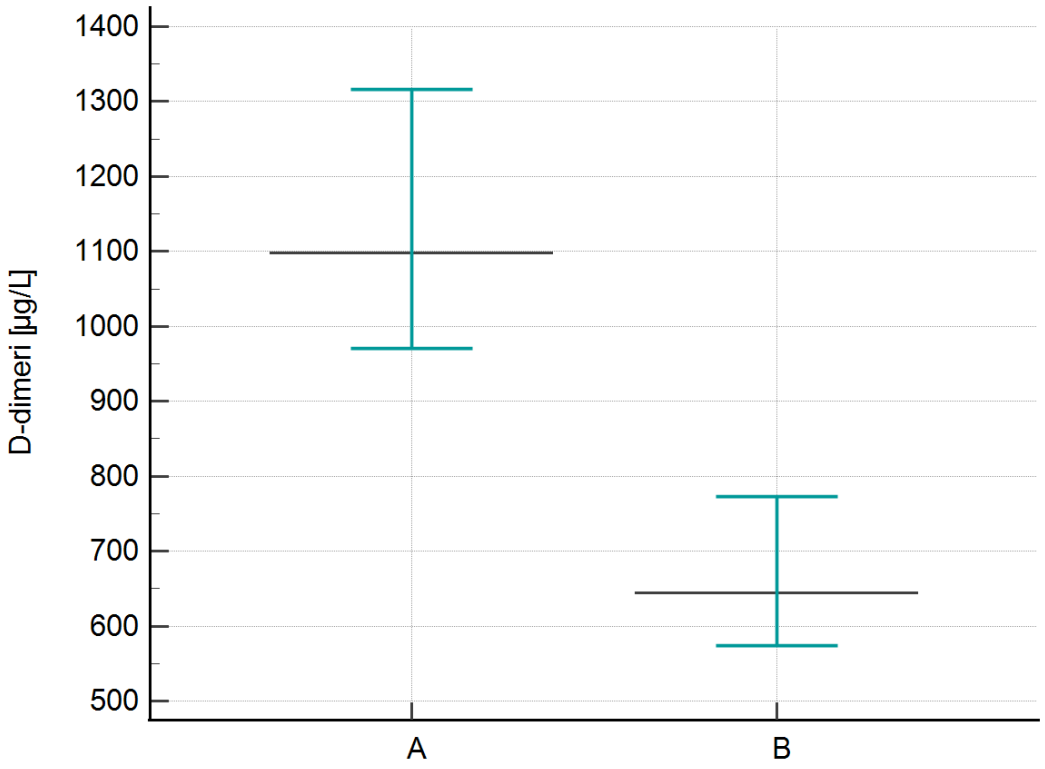
5. REZULTATI

Koncentracije feritina bile su značajno više kod pacijenata iz skupine A (P < 0,001). Medijan koncentracije feritina kod pacijenata iz skupine A iznosio je 836 µg/L, a kod pacijenata iz skupine B iznosio je 409 µg/L.



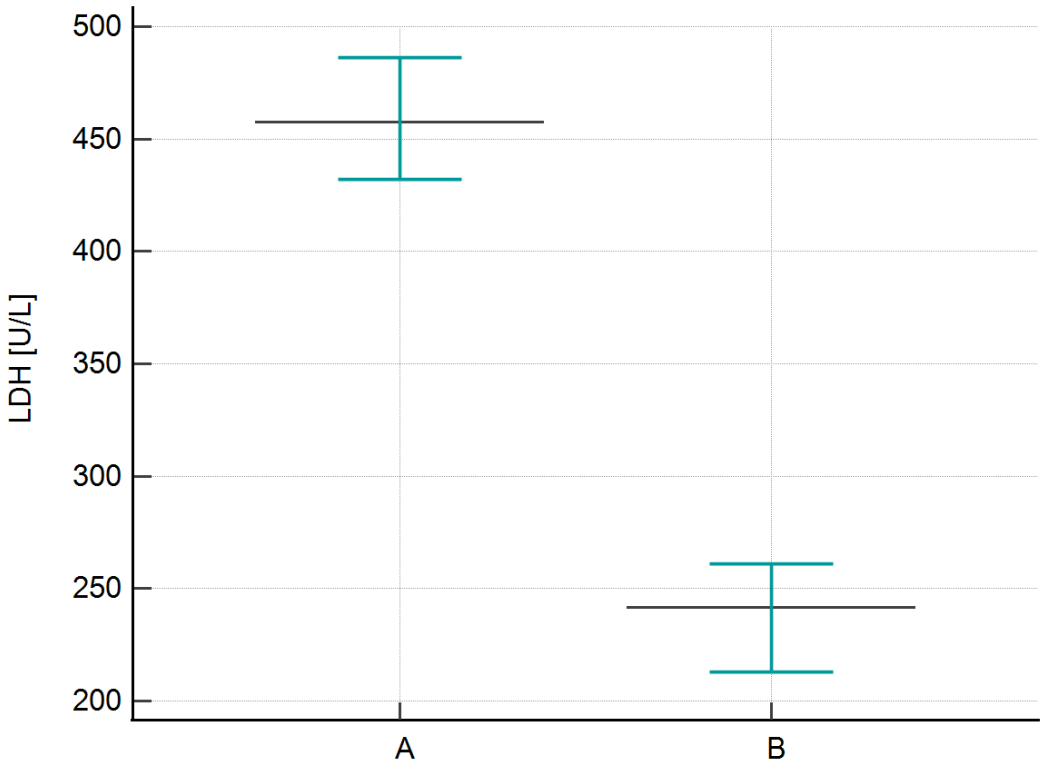
Slika 3. Usporedba koncentracije feritina između ispitivanih skupina. Središnja linija u grafičkom prikazu označuje medijan, vodoravne linije iznad i ispod središnje linije označavaju interkvartilni raspon.

Koncentracije D-dimera bile su značajno više kod pacijenata iz skupine A (P < 0,001) (Slika 4). Medijan koncentracije D-dimera kod pacijenata iz skupine A iznosio je 1068 µg/L, a kod pacijenata iz skupine B iznosio je 644 µg/L.



Slika 4. Usporedba razine D-dimera između ispitivanih skupina. Središnja linija u grafičkom prikazu označuje medijan, vodoravne linije iznad i ispod središnje linije označavaju interkvartilni raspon.

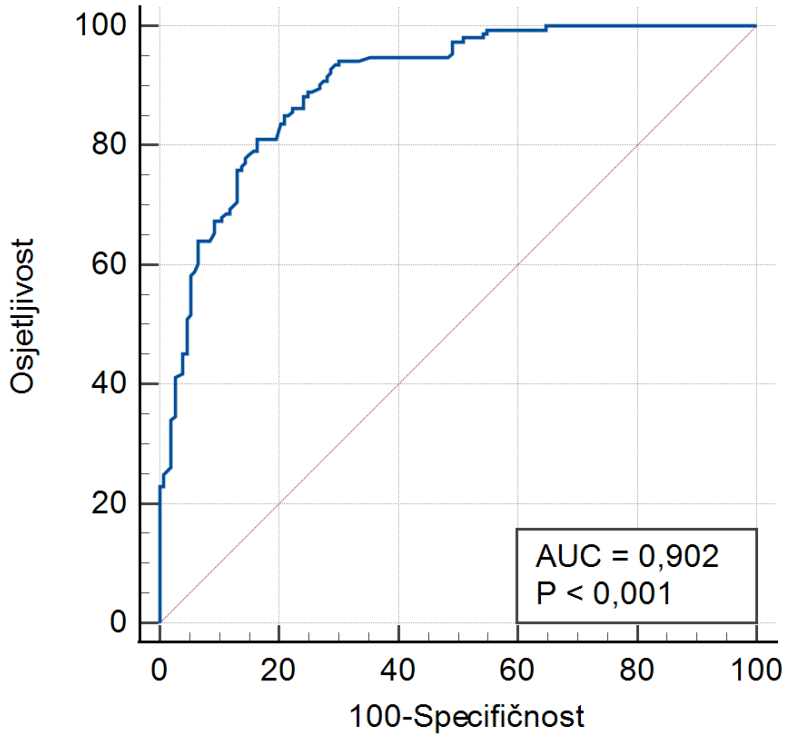
Koncentracije LDH bile su značajno više kod pacijenata iz skupine A (P < 0,001) u odnosu na pacijente iz skupine B (Slika 5). Medijan koncentracije LDH kod pacijenata iz skupine A iznosio je 457 U/L, a kod pacijenata iz skupine B iznosio je 241 U/L.



Slika 5. Usporedba razine LDH između ispitivanih skupina. Središnja linija u grafičkom prikazu označuje medijan, vodoravne linije iznad i ispod središnje linije označavaju interkvartilni raspon.

Analizom IL-6, u razlikovanju pacijenata kod kojih će bolest progredirati s nastankom ozbiljnih komplikacija od onih koji će uslijed COVID-19 bolesti razviti samo blaže simptome, dobivena je granična vrijednost od 64 pg/mL, uz osjetljivost 81 % i specifičnost 83 % (Slika 6).

Površina ispod krivulje (AUC, engl. *Area Under the Curve*) iznosila je 0,902 (P < 0,001).



Slika 6. Osjetljivost i specifičnost IL-6 u razlikovanju pacijenata kod kojih će doći do ozbiljnih komplikacija bolesti COVID-19 od onih koji će uslijed COVID-19 bolesti razviti samo blaže simptome. AUC (engl. *Area Under the Curve*) označava površinu ispod krivulje. U ROC krivulji stopa istinski pozitivnih (osjetljivost) iscrtana je u funkciji stope lažno pozitivnih (100 – specifičnost) za različite granične vrijednosti. Svaka točka na ROC krivulji predstavlja par osjetljivosti i specifičnosti koji odgovara određenom pragu odlučivanja.

5. REZULTATI

Logističkom regresijom prikazan je prognostički potencijal korištenih varijabli. Od ukupno 306 ispitanika njih 305, odnosno 99,7 % uključeno je u analizu. Model je u cijelosti statistički značajan ($\chi 2$ = 171,8; P < 0,001) i u cjelini objašnjava između 43 % (po Cox & Snell) i 57,4 % (po Negelkerke) varijance lošeg ishoda i točno klasificira 81,3 % slučajeva. OR (engl. *Odds Ratios*) vrijednosti za pojedine varijable prikazane su u tablici 2 (Tablica 2).

Tablica 2. OR (engl. *Odds Ratios*) vrijednosti pokazuju omjer izgleda pojedinih varijabli korištenih u logističkoj regresiji. Uz OR vrijednosti prikazan je i 95 % interval pouzdanosti (CI, engl. *Confidence Interval)*.

Varijabla	OR	95 % CI
SPOL="Ž"	0,8077	0,4211 do 1,5491
DOB	1,0329	1,0048 do 1,0618
IL-6	1,0231	1,0158 do 1,0305
FERITIN	1,0006	1,0000 do 1,0012
LDH	1,0010	0,9993 do 1,0026
D-DIMERI	1,0000	0,9999 do 1,0001

IL-6 se istaknuo statistički najznačajnim kao prognostički potencijal u procjeni ishoda COVID-19 bolesnika s P vrijednosti < 0,001, dob i feritin su također dali statistički značajne rezultate. Ostale varijable nisu statistički značajne (Tablica 3).

Tablica 3. Logistička regresija svih varijabli korištenih u istraživanju za predviđanje progresije težeg oblika bolesti i potrebe za mehaničkom ventilacijom u COVID-19 bolesnika. Prikaz dobivenih regresijskih koeficijenata, standardnih greški te statističku značajnost izražena s P vrijednosti za svaku korištenu varijablu.

Varijabla	Regresijski koeficijent	Standardna greška	P
SPOL="Ž"	-0,21362	0,33229	0,5203
DOB	0,032374	0,014061	0,0213
IL-6	0,022826	0,0036605	< 0,0001
FERITIN	0,00058051	0,00029040	0,0456
LDH	-0,0000078499	0,000041447	0,8498
D-DIMERI	0,00095574	0,00083420	0,2519

6 RASPRAVA

Prema rezultatima ovog istraživanja IL-6 se pokazao kao obećavajući neovisni prognostički biomarker. Značajno su više vrijednosti IL-6 u pacijenata s bolesti COVID-19 koji su razvili teže simptome. Medijan koncentracije IL-6 u serumu pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti (127 pg/mL) bio je znatno viši od medijana kod pacijenata koji nisu razvili teže simptome (20 pg/mL). ROC analizom dobivena je granična vrijednost od 64 pg/mL s visokom specifičnosti (83 %) i visokom osjetljivosti (81 %) za razlikovanje pacijenata s COVID 19 bolesti kod kojih će doći do težih simptoma i moguće potrebe za mehaničkom ventilacijom od COVID 19 pacijenata s blažim simptomima. IL-6 je pokazao bolju prediktivnu vrijednost od ostalih laboratorijskih parametara korištenih u ovom istraživanju (LDH, feritin i D-dimeri) u logističkom regresijskom testu.

U istraživanju koje su proveli Herold i sur., sudjelovalo je 40 pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti, dokazana je korelacija IL-6 s progresijom bolesti. Granična vrijednost bila je nešto viša od vrijednosti dobivene u ovom istraživanju (80 pg/mL) (11). Istraživanje koje su proveli Cruz i sur. obuhvaćeno je 46 pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti kojima je u dužem intervalu praćena razina IL-6 (12). U istraživanju je pokazano da se povišene vrijednosti IL-6 povezuju s težinom bolesti, potrebom za mehaničkom ventilacijom i smrtnim ishodom. SARS-CoV-2 virus aktivira imunološki sustav i dovodi do otpuštanja IL-6 i drugih citokina, povećanja propusnost krvnih žila i zatajenja respiratornog sustava (12) što objašnjava korelaciju IL-6 sa zatajenjem respiratornog sustava i potrebom za mehaničkom ventilacijom. Činjenica da je oštećenje pluća glavni izvor IL-6 mogla bi objasniti korelaciju viših razina IL-6 s potrebom za mehaničkom ventilacijom (12). Pacijenti kojima razine IL-6 ostaju visoke nemaju sposobnost suprimiranja upalnog odgovora što često dovodi do smrtnog ishoda.

Prema rezultatima ovog istraživanja feritin se pokazao kao potencijalni prognostički biomarker. Koncentracije feritina u osoba kod kojih je došlo do progresije COVID-19 bolesti bile su više u odnosu na koncentraciju feritina kod pacijenata koji su razvili samo blage simptome. Medijan koncentracije feritina u serumu pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti (836 μg/L) znatno je viši od medijana koncentracije feritina kod pacijenata koji nisu razvili teže simptome (409 μg/L). U logističkom regresijskom testu feritin je pokazao statistički značajan prognostički potencijal u procjeni ishoda COVID-19 bolesti. U istraživanju kojeg su proveli Deng i sur. , sudjelovalo je 100 pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti koji su bili podijeljeni u 3 grupe ovisno o težini COVID-19 bolesti (9). Deng i sur. pokazali su da je koncentracija feritina kod

pacijenata s težim ili kritičnim simptomima 2,3 - 4,6 puta veća od koncentracije feritina kod pacijenata koji nisu razvili teže simptome (9). Medijan feritina u pacijenata koji su preminuli uslijed COVID-19 bolesti bio je 3,4 puta veći od medijana feritina kod skupine bolesnika koji su preživjeli. Na osnovu rezultata njihovog istraživanja predložili su korištenje serumskog feritina kao prediktivnog biomarkera u procjeni mogućnosti smrtnog ishoda (9).

SARS-CoV-2 virus inducira imunološki i upalni odgovor organizma uslijed infiltracije mnogih imunoloških i upalnih medijatora poput makrofaga, monocita, neutrofila, citokina i drugih. Budući da je feritin protein akutne faze secerniran iz hepatocita i makrofaga, serumske vrijednosti feritina koreliraju s aktivacijom makrofaga. Serumske vrijednosti feritina povišene su u bolesti COVID-19, uslijed infekcije i upalnog odgovora organizma. Rana detekcija visokih razina feritina može pomoći u identificiranju pacijenata koji imaju veću mogućnost razvitka težih simptoma, međutim, zbog nespecifičnosti feritina preporučuje se kombinacija s drugim laboratorijskim biljegom poput CRP-a u procjeni ishoda bolesti (9).

LDH i D-dimeri pokazali su značajno više vrijednosti kod pacijenata s težim ishodom bolesti, međutim daljnjom analizom u istraživanju nije dobivena statistički značajna prediktivna vrijednost u svrhu procjene težine COVID-19 bolesti.

U istraživanju kojeg su proveli Li i sur. obuhvaćeno je 206 pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti. Autori su uočili povišene serumske vrijednosti LDH kao neovisnog prediktora u procjeni težine bolesti i mogućeg smrtnog ishoda u pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti (13). Rezultati njihovog istraživanja pokazali su visoku specifičnost (82 %) LDH u predviđanju težine COVID-19 bolesti i zadovoljavajuću osjetljivost (93,8 %) i specifičnost (88,2 %) za predviđanje smrtnog ishoda bolesti (13). SARS-CoV-2 virus najvećim dijelom oštećuje pluća i može izazvati hipoksiju, upalno stanje, stvaranje tromba i oštećenje ostalih organa što dovodi do povišenih serumskih vrijednosti LDH u COVID-19 bolesti.

He i sur. su u svom istraživanju dobili značajno višu koncentraciju D-dimera kod pacijenata s bolesti COVID-19 koji su razvili teže simptome, poput DIK-a i DVT-a, i pacijenata preminulih uslijed bolesti od koncentracije D-dimera kod pacijenata koji su preživjeli i nisu razvili teže simptome (14).

Mogući razlog povišenja razine D-dimera u COVID-19 bolesnika je oštećenje endotela krvnih žila i aktivacije koagulacijske kaskasde uslijed pojačanog imunološkog odgovora i citokinske oluje. Kod pojedinih pacijenata s COVID-19 bolesti s uznapredovanim stadijem hipoksije pojačano upalno stanje može dovesti do tromboze i pojačane potrošnje kisika (14). Kod

pacijenata s bolesti COVID-19 koji su razvili akutnu upalu uzrokovanu sepsom, upala može utjecati na zgrušavanje krvi povišenim razinama inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1, engl. *Plasminogen Activator Inhibitor 1*) i prekomjernom fibrinolizom koji će dovesti do aktivacije koagulacijskete inhibicije fibrinolize i promicanje tromboze (14).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da se dob može koristiti kao parametar u procijeni rizika progresije COVID-19 bolesti. Do istog su zaključka došli Bajaj i sur. u njihovom istraživanju utjecaja starosti na imunološki odgovor organizma kod SARS-CoV-2 infekcije. Prema rezultatima njihovog istraživanja pacijenti s bolesti COVID-19 koji imaju preko 60 godina imaju značajno veći rizik progresije bolesti i potencijalni smrtni ishod (15). Starenje uzrokuje brojne fiziološke promjene u imunološkom sustavu što dovodi do progresivnog pada učinkovitosti imunološkog odgovora i porasta proupalnih medijatora što ima utjecaj na tijek bolesti i klinički ishod (15).

Statistička analiza pokazala je da nema značajne razlike između spola i ishoda COVID-19 bolesti.

Budući da pandemija virusom SARS-CoV-2 i dalje predstavlja globalni zdravstveni problem, neprestano se provode nova istraživanja kojima se ispituje prognostički potencijal određenih laboratorijskih biljega u predviđanju ishoda bolesti COVID-19 i potrebe za mehaničkom ventilacijom. Prognostički biomarkeri, s visokom specifičnosti i osjetljivosti u procjeni ishoda bolesti COVID-19, omogućavaju pravovremeno prepoznavanje pacijenata koji potencijalno mogu razviti teže simptome. Na taj način omogućeno je liječenje pacijenata prije nego što razviju teže simptome i time sprječavanje progresije bolesti i potencijalni smrtni ishod.

7 ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. IL-6 ima značajan prognostički potencijal i može služiti kao prognostički biomarker u procjeni rizika progresije COVID-19 bolesti, s visokom specifičnosti (83 %) i osjetljivosti (81 %)

2. Koncentracije IL-6 znatno su više kod pacijenata koji su razvili teže simptome uslijed bolesti COVID-19 u odnosu na pacijente koji su imali povoljan ishod

3. Od laboratorijskih biljega korištenih u istraživanju (IL-6, feritin, LDH i D-dimeri) IL-6 ima statistički najznačajniji prognostički potencijal u procjeni ishoda bolesti COVID-19

8 SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj istraživanja bio je procijeniti prognostički potencijal IL-6 u procjeni rizika progresije COVID-19 bolesti.

USTROJ STUDIJE: Studija je ustrojena kao presječna studija s povijesnim podatcima.

ISPITANICI I METODE: Podatci o ispitanicima su se prikupili iz LIS sustava. Uključni kriteriji bile su osobe starije od 18 godina s pozitivnim RT-PCR testom na SARS-CoV-2 virus i kompletnom laboratorijskom obradom prilikom prijema. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine: A) pacijenti kod kojih je došlo do progresije bolesti (N = 153) i B) pacijenti kod kojih se razvila blaža klinička slika (N = 153).

Razlika između skupina za ispitivane parametre (IL-6, feritin, LDH i D-dimeri) se testirala

Mann-Whitney-U testom. ROC analizom utvrdila se specifičnost i osjetljivost IL-6 u razlikovanju pacijenata s bolesti COVID-19 kod kojih će bolest progredirati od COVID-19 pacijenata s blažom kliničkom slikom. Logističkom regresijskom analizom ispitale su se potencijalne prediktivne varijable (IL-6, feritin, LDH, D-dimeri, spol i dob) za progresiju bolesti.

$P < 0,05$ predstavljala je razinu značajnosti koja se koristila za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata.

Dijagnostičke metode koje su korištene su RT-PCR (SARS-CoV-2), ECLIA (IL-6), imunoturbidimetrija (D-dimeri i feritin) i UV fotometrija (LDH).

REZULTATI: Analizom prikupljenih podataka utvrđeno je da su svi laboratorijski parametri korišteni u istraživanju (IL-6, feritin, LDH i D-dimeri) značajno viši kod pacijenata s bolesti COVID-19 koji su razvili teže simptome. IL-6 i feritin su se pokazali kao značajni prediktivni biljezi u procjeni ishoda bolesti COVID-19.

ZAKLJUČAK: IL-6 ima značajan prognostički potencijal i može s visokom specifičnosti (83 %) i osjetljivosti (81 %) služiti kao biomarker u procjeni rizika progresije COVID-19 bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: citokinska oluja; COVID-19; interleukin-6, IL-6; laboratorijska medicina

9 SUMMARY

THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 AS A PROGNOSTIC MARKER IN PATIENTS WITH COVID-19 DISEASE

OBJECTIVES: The objective in this study was to examine the prognostic potential of IL-6 in assessing the risk of disease progression in patients with COVID-19.

STUDY DESIGN: The study was conducted as a cross-sectional study including historical data.

PARTICIPANTS AND METHODS: The patients' data was collected from the Laboratory Information System database and patients' medical records. Inclusion criteria were: positive persons over 18 years of age with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 and complete laboratory processing at admission. The participants were divided into two groups: A) patients in whom disease progression occurred and B) patients with a more mild clinical presentation.

The differences between the groups for the examined parameters (IL-6, ferritin, LDH and D-dimers) were tested using the non-parametric Mann-Whitney-U test. The ROC analysis determined the specificity and sensitivity of IL-6 in distinguishing the patients with COVID-19 disease in whom the disease would progress from COVID-19 patients who did not develop severe symptoms. Logistic regression analysis was used to examine potential prediction variables (IL-6, ferritin, LDH, D-dimers, sex, and age) in assessing the disease severity.

$P < 0,05$ represented the significance level used to assess the significance of the results obtained in our study.

Diagnostic methods used in this study are RT-PCR (SARS-CoV-2), ECLIA (IL-6), Immunoturbidimetry (D-dimers and ferritin) and UV photometry (LDH).

RESULTS: The analysis of the collected data showed that all laboratory parameters used in the study (IL-6, ferrite, LDH and D-dimers) are significantly higher in patients with COVD-19 disease who have developed more severe symptoms. Il-6 and ferritin have proven to be significant predictive markers in the assessment of the outcome of COVD-19 disease.

CONCLUSION: IL-6 has a significant prognostic potential and can be used as a biomarker with high specificity (83 %) and sensitivity (81 %) in the risk assessment of the progression of COVD-19 disease.

KEY WORDS: cytokine storm; COVID-19; interleukin-6, IL-6; laboratory medicine

10 LITERATURA

1. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S,Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. J Med Virol 2020;92:455–9.

2. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. a first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203:631–7.

3. Giuseppe Lippi, Camilla Mattiuzzi, Chiara Bovo & Mario Plebani Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Acta Biomed 2020;11;91: 137-145.

4. John Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center. Dostupno na adresi: https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality Datum pristupa: 29. 8. 2021.

5. Peng Du, Jie Geng, Feng Wang, Xiaobo Chen, Zhiwei Huang, Yuliang Wang (2021) „Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome“ International Journal of Medical Sciences Ivyspring 2021;18(6): 1356-1362.

6. Mahmoud Sadeghi-Haddad-Zavareh , Masomeh Bayani , Mehran Shokri , Soheil Ebrahimpour , Arefeh Babazadeh , Rahele Mehraeen i sur. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator inCOVID-19 Patients. Interdisciplinary perspectives on infectious diseases 2021;2021: 5557582.

7. Mehrdad Rostami & Hassan Mansouritorghabeh D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review, Expert Review of Hematology. 2020;3:11,1265-1275.

8. Francesco Carubbi, Lia Salvati, Alessia Alunno, Fabio Maggi, Erika Borghi, Rinalda Mariani i sur. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. Scientific Reports Nature 2021;11:4863.

9. Fuxue Deng, Lisha Zhanga, Lyu Lyua, Ziwei Lua, Dengfeng Gaoa, Xiaorong Mab i sur. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. Elsevier Medicina Clinica 2021;156(7):324–331.

10. Zu-Li Zhang, Yu-Lei Hou, De-Tao Li & Feng-Zeng Li Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 2020;80:6, 441-447.

10. LITERATURA

11. Tobias Herold , Vindi Jurinovic, Chiara Arnreich, Johannes C. Hellmuth, Michael von Bergwelt-Baildon, Matthias Klein & Tobias Weinberger Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020;146: 128-136.

12. André Santa Cruz, Ana Mendes-Frias, Ana Isabel Oliveira, Luís Dias, Ana Rita Matos, Alexandre Carvalho, Carlos Capela, Jorge Pedrosa, António Gil Castro & Ricardo Silvestre Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. Frontiers in Immunology 2021;12:613422.

13. Chang Li, Jianfang Ye, Qijian Chen, Weihua Hu, Lingling Wang, Yamen Fan i sur. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. Aging 2020;12(15): 15670-15681.

14. Xiaokang He, Fei Yao, Jie Chen, Yan Wang, Xiangming Fang, Xuan Lin, Hui Long, Qiang Wang & Qingming Wu The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. Scientific Reports Nature 2021;11;1830.

15. Bajaj Varnica, Gadi Nirupa, Spihlman Allison P., Wu Samantha C., Choi Christopher H., Moulton Vaishali R. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? Frontiers in Physiology 2021;11: 571416.

11 ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Niklas Veočić, student 3.godine Preddiplomskog sveučilišnog studija Medicinsko laboratorijske dijagnostike

Datum i mjesto rođenja: 1. studeni 1998. , München

Adresa: Naselje Andrije Hebrang 7/1 , 35000 Slavonski Brod

E-mail: niklas.veocic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2005. – 2013. Osnovna škola Dragutin Tadijanović u Slavonskom Brodu

2013. – 2017. Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića u Slavonskom Brodu

2018. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

OSTALE AKTIVNOSTI:

2017. Njemačka jezična diploma (DSD njem. *Deutsches Sprachdiplom*) nivo C1

2017. vozačka dozvola B kategorije

2019. – 2021. studentski posao, rad u pozivnom centru na engleskom i njemačkom jeziku za firmu 11880