

Examining the Serum Levels of D-Dimer, Fibrinogen, and Interleukin-6 as Indicators for Timely Treatment of COVID-19 Patients

Mahsa Saeedpour^{1*}, Mohammad Fazilati², Zolfaghar Lotfi³

1. Master's student, Department of Basic Sciences, Payam Noor University, Tehran, Iran

2. Professor, Department of Basic Sciences, Payam Noor University, Tehran, Iran

3. Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Payam Noor University, Tehran, Iran

Received: 2023/06/05

Accepted: 2024/02/28

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic, caused by the coronavirus, has emerged as one of the most pressing healthcare challenges of this century. The role of laboratory data in diagnosing severe forms of COVID-19 remains inconclusive. This research aimed to find ways to quickly prevent COVID-19.

Materials and Methods: This research involved 43 COVID-19 patients monitored from March 2022 to May 2022 at the Mehregan Private Center in Khuzestan Province. Hematological and biochemical tests of the patients were performed. Measurements of D-dimer and Interleukin-6 were performed using the Biotek ELX 800TS analyzer, while fibrinogen levels were determined through the Clauss coagulation method. Data analysis was carried out using SPSS version 22 and GraphPad Prism version 9.

Results: There is a significant difference in the levels of interleukin 6, D-Dimer, and fibrinogen, which was equal to 0.0001 ($P < 0.05$). Threshold level and area under the receptor operating characteristic curve (ROC) interleukin-6 was 20.06 pg/ml and 0.837, D-dimer 952.5 ng/ml and 0.929, and fibrinogen was 206.5 mg/dL and 0.768, respectively. The specificity and sensitivity of predicting the severity of COVID-19 interleukin 6 were 67.44% and 100%, D-dimer 60.47% and 97.67%, and fibrinogen 53.49 % and 95.35%, respectively. Interleukin-6 and D-dimer had the highest specificity and sensitivity for early prediction of the severity of COVID-19, but for fibrinogen, this level was not as obvious as the other two factors.

Conclusion: D-dimer and interleukin-6 had more pronounced effects on the severity of this disease, while fibrinogen had a lower impact.

***Corresponding Author:** Mahsa Saeedpour

Address Corresponding author Address: Isfahan, Esfahani Blvd., Nabavi St., Payam Noor University, Center of Isfahan, Faculty of Biochemistry

Tel: 09033054566

E-mail:

mahsa.saeedpour@isfahan.pnu.ac.ir

Keywords: COVID-19 SARS-COV-2, Interleukin Fibrinogen, Fibrin Fibrinogen Degradation Products

How to cite this article: Saeedpour M., Fazilati M., Lotfi Z. Examining the Serum Levels of D-Dimer, Fibrinogen, and Interleukin-6 as Indicators for Timely Treatment of COVID-19 Patients, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(1):48-59.

Introduction

Since December 8, 2019, several cases of pneumonia with an unknown cause have been reported in Wuhan, China. This disease and the virus responsible for it have been respectively named COVID-19 and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2). Coronaviruses belong to a viral family known as Coronaviridae. These viruses can range from causing common colds to more severe diseases such as MERS, SARS, and COVID-19. In the early stages of this illness, symptoms of acute respiratory infection appear, with some patients rapidly developing acute respiratory distress syndrome. In more severe cases of the disease, venous thromboembolism and multi-organ failure can occur due to a cytokine storm and hypercoagulability. COVID-19 is a systemic inflammatory and coagulopathic disorder, and routine diagnostic measures for vascular thrombosis and coagulopathy include measuring fibrinogen levels and D-dimer, an end product of fibrin degradation in the blood.

Fibrinogen is a glycoprotein synthesized by the liver and is a major component of blood clots. Its plasma concentration ranges from 200 to 400 milligrams per deciliter, with the highest concentration among all coagulation factors. Fibrinogen has a half-life of three to four days. D-dimer is a protein fragment formed during the breakdown of blood clots and is not normally present in the body unless blood clot formation and breakdown are occurring. D-dimer level of less than 0.5 micrograms per milliliter is usually considered normal. Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine that is produced in response to tissue damage and infection and is one of the important interleukins in the body. Interleukin-6 is secreted by white blood cells and plays a role in inflammatory and immune responses, with a normal level of about 7 picograms per milliliter.

Methodology

The present retrospective study was conducted on patients with Covid-19 who had the early stages of the disease from March 2022 to May 2022 at Mehrgan Medical Center, Khuzestan province. The diagnosis of these patients was made based on the temporary instructions of the World Health Organization for Covid-19, and to confirm each diagnosis from RT-PCR and CT-SCAN used. 43 (17 women and 26 men) patients 14-85 (59.16 ± 19.9) were selected for this research. A blood

sample was taken to perform routine biochemical and hematological tests as well as to measure the amount of interleukin-6, D-dimer, and fibrinogen. Then patients from the point of view Severity of the disease was divided into three groups: mild group (including 13 patients), severe group (including 21 patients), and deceased group (including 9 patients). After examining the patients until May 20, we found out that 9 of the participants died, and we put them in a separate group. Permission to conduct the study by the ethics committee with the code of ethics IR.PNU.REC.1401.448 was confirmed and written informed consent was obtained from each patient.

Results

The receiver operating characteristic curve was used to analyze the effectiveness of the early warning and the prediction threshold of the severity of Covid-19. The optimal threshold and area under the curve for interleukin 6 are 20.06 pg/ml and 0.837, respectively, and the significance level was equal to $P < 0.0001$. The characteristic curve diagram of D-dimer receptor function and the characteristics below the diagram were determined. The threshold and the amount of the area under the D-dimer curve are 952.5 ng/ml and 0.9294, respectively, and the significance level was equal to $P < 0.0001$. The information obtained from the area under the fibrinogen receptor function characteristic diagram, the threshold level and the surface area under the curve are 206.5 and 0.7685, respectively, and its significance value was equal to $P < 0.0001$.

Discussion

The present study showed that the level of D-dimer and the pro-inflammatory cytokine interleukin-6, respectively, due to excessive increase in covid-19 patients, had the highest role in the initial prediction of the severity of the covid-19 disease, but the role of fibrinogen was as clear as the other two parameters. There was no, and the reason for that was measuring the amount of fibrinogen at one point, and to prove the effects of fibrinogen, it was necessary to measure it at different points in the recovery period of this disease, which was not possible for us. Investigations conducted on Covid-19 patients showed that the level of interleukin-6 in patients increased significantly, which means that inflammatory factors in patients increased greatly and the cause was a cytokine storm, which was

followed by inflammatory responses. Wang et al found a difference in laboratory findings between patients and patients who reported that patients with severe abnormal inflammatory conditions had significantly higher levels of interleukin-6 than the mild group. In another analysis, what was obtained from the results was consistent with the concept of "cytokine storm", so the curve ROC to decompose and Specificity and sensitivity analysis of different variables was used in severe covid-19 patients, which rate AUC to Interleukin 6, 0.837 was reported.

In our studies, the level of D- dimer in patients with severe covid-19 was significantly higher than in mild covid-19 patients. A retrospective study conducted in the United States on 1065 hospitalized patients showed that every 1 µg/ml increase in D-dimer with an odds ratio of 1.06 (95% confidence interval: 1.08-1.04, $P < 0.001$) for covid-19-related mortality and D-dimer with an area under the curve above 0.8 introduced as a strong predictive biomarker of covid-19, which was completely consistent with our results. Wang et al investigated 138 hospitalized patients with covid-19 and reported that D-dimer levels in patients with severe covid-19 were approximately 2.5 times higher than in healthy individuals.

Retrospective studies conducted by Farid and colleagues after analyzing statistical data reported that serum fibrinogen has a poor predictive accuracy in covid-19 disease (AUC:0.6), which was consistent with the results obtained from our studies so the area under the curve for fibrinogen was 0.768.

In another study of 24 patients, fibrinogen was significantly higher in patients who experienced a thrombotic event, and fibrinogen greater than 441 mg/dL had a sensitivity of 91.2% and a specificity of 85.7% for detecting that it was a strong predictor of disease severity Covid-19 was reported which did not agree with our results, according to our research, the sensitivity and specificity of fibrinogen were 53.49 and 95.35, respectively, which was relatively favorable according to the sensitivity but could not prove itself as a strong predictor.

Conclusion

According to the findings of this research, it was determined that D-dimer and interleukin-6 are important indicators for predicting the disease of Covid-19, while fibrinogen is not a strong predictor due to its continuous changes throughout the disease. Therefore, the role of D-dimer and interleukin-6 biomarkers can be utilized to facilitate prompt treatment and minimize mortality in COVID-19 patients.

Acknowledgment

We would like to express our gratitude to the respected professors of Payam Noor University, Tehran, Isfahan and all the students who helped us in conducting this research.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

بررسی سطح سرمی دی-دایمر، فیبرینوژن و اینترلوکین ۶ به عنوان پارامترهای شاخص برای شروع به موقع درمان بیماران کووید-19

مهسا سعیدپور^{۱*}، محمد فضیلتی^۲، ذوالفقار لطفی^۳

۱. کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲. استاد تمام بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۳. استادیار بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۰۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: پاندمی کووید-۱۹ که توسط کروناویروس ایجاد شده به یکی از بزرگ‌ترین مشکلات بهداشتی قرن حاضر تبدیل شده است. نقش داده‌های آزمایشگاهی در تشخیص اشکال شدید کووید-۱۹ به طور قطع ثابت نشده است. این پژوهش با هدف یافتن راه‌های پیشگیری سریع بیماری کووید-۱۹ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۴۳ نفر از بیماران کووید-۱۹ از اسفند ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ در مرکز خصوصی مهرگان استان خوزستان انجام شد. آزمایش‌های هماتولوژیک و بیوشیمیایی بیماران انجام شد. برای به دست آوردن مقدار متغیرها از جمله دی-دایمر و اینترلوکین ۶ از دستگاه الیزا (Biotek ELX 800TS) و برای فیبرینوژن از روش انعقاد Claus استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری spss ورژن ۲۲ و Graph prism ورژن ۹ انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌ها تفاوت معنی‌داری در میزان اینترلوکین ۶، دی-دایمر و فیبرینوژن نشان داد که این میزان برابر با ۰.۰۰۰۱ بود ($P < 0.05$). سطح آستانه و مساحت زیرمنحنی مشخصه عملکرد گیرنده اینترلوکین ۶ به ترتیب ۲۰/۰۶ پیکوگرم/میلی‌لیتر و ۰/۸۳۷، دی-دایمر ۹۵۲/۵ نانوگرم/میلی‌لیتر و ۰/۹۲۹ و فیبرینوژن ۲۰۶/۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و ۰/۷۶۸ بود. ویژگی و حساسیت پیش‌بینی شدت کووید-۱۹ اینترلوکین ۶ به ترتیب ۶۷/۴۴ درصد و ۱۰۰ درصد، دی-دایمر ۶۰/۴۷ درصد و ۹۷/۶۷ درصد و فیبرینوژن ۵۳/۴۹ درصد و ۹۵/۳۵ درصد بود. اینترلوکین ۶ و دی-دایمر دارای بالاترین ویژگی و حساسیت برای پیش‌بینی اولیه شدت کووید-۱۹ بودند اما برای فیبرینوژن این میزان به اندازه دو فاکتور دیگر آشکار نبود.

نتیجه‌گیری: به ترتیب دی-دایمر و اینترلوکین ۶ دارای بیشترین تأثیرات و فیبرینوژن کمترین تأثیر را در شدت این بیماری داشتند.

* نویسنده مسئول: مهسا

سعیدپور

نشانی: اصفهان، بلوار اشرفی اصفهانی، خیابان نبوی‌منش، دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان، دانشکده بیوشیمی

کدپستی: ۸۱۸۸۹۱۳۴۵۱

تلفن: ۰۹۰۳۳۰۵۴۵۶۶

رایانامه:

mahsa.saeedpoor@isfah
an.pnu.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-

0002-8881-2243

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0002-8881-2243

کلیدواژه‌ها:

کووید-۱۹، سارس کروناویروس

۲، اینترلوکین ۶، فیبرینوژن،

محصولات تخریب فیبرین

فیبرینوژن

مقدمه

از هشتم دسامبر ۲۰۱۹، چندین مورد پنومونی با علت ناشناخته در ووهان چین گزارش شده است. این بیماری و ویروس عامل آن به ترتیب کووید-۱۹ و کروناویروس حاد تنفسی^۲ نامگذاری شده-

اند. کروناویروس از گروهی ویروس‌ها متعلق به خانواده ویروسی کروناویروس هستند (۱). این ویروس‌ها می‌توانند عامل ایجاد برخی از انواع سرماخوردگی تا عامل بیماری‌های شدیدتری همچون SARS، MERS و COVID-19 باشند (۲). در مراحل اولیه این

2. SARS-COV-2

1. COVID-19

Copyright © 2021 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۳۱، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۳، ص ۴۸-۵۹

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

مطالعه سونی^{۱۱} که روی دی-دایمر در بیماران کووید-۱۹ انجام شد دی-دایمر یک پارامتر انعقادی قابل اعتماد برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر است. مقدار دی-دایمر برابر با ۲/۰۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر می‌تواند مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را پیش‌بینی کند (۱۷). وانگ و همکاران^{۱۲} ۱۳۸ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ شدید را بررسی کردند، مقادیر دی-دایمر در بیماران تقریباً ۲/۵ برابر بیشتر از افراد سالم گزارش شد (۱۸). ژو و همکاران^{۱۳} دریافتند که مقادیر دی-دایمر در بیماران فوت‌شده تقریباً ۹ برابر بیشتر از افرادی است که زنده مانده بودند (۱۹). تجزیه و تحلیل دیگری در آگوست ۲۰۲۰ نشان داد که بیماران کووید-۱۹ با مقادیر بالای دی-دایمر در معرض خطر ابتلا به بیماری شدید و مرگ‌ومیر هستند (۲۰). پژوهش دیگری نشان داد که هر ۱ میکروگرم/میلی‌لیتر افزایش دی-دایمر با نسبت احتمال ۱/۰۶ برای مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ مرتبط است (۲۱). گریفونی^{۱۴} و همکاران مقدار برش^{۱۵} (نقطه بهینه) ۲۵ پیکوگرم/میلی‌لیتر اینترلوکین ۶ را به‌عنوان عامل خطر برای کووید-۱۹ شدید شناسایی کردند (۱۰). بر اساس مطالعه پاتیل و همکارانش^{۱۶} اینترلوکین ۶ نقش بسیار مهمی در پیش‌بینی شدت و پیشرفت بیماری کووید-۱۹ دارد (۲۲). در مطالعه دیگری میزان بالای اینترلوکین ۶ در بیماران کووید-۱۹ با افزایش بیشتر مرگ و میر، مرتبط بود و مقدار برش اینترلوکین ۶ را ۵۵ پیکوگرم/میلی‌لیتر پیشنهاد کرد (۲۳). در حال حاضر، وقوع، توسعه و مکانیسم پیش‌آگهی بیماران کووید-۱۹ نامشخص است، این مطالعه با هدف ارزیابی مشخصات هماتولوژیک، بیوشیمیایی و همچنین اندازه‌گیری میزان پارامترهای اینترلوکین ۶، دی-دایمر و فیبرینوژن در بیماران کووید-۱۹ مراجعه‌کننده به کلینیک درمانی مهرگان استان خوزستان در سال ۱۴۰۰-۱۴۰۱ صورت گرفت.

۲. مواد و روش

۱.۲. موضوعات مورد مطالعه

مطالعه گذشته‌نگر حاضر بر روی بیماران کووید-۱۹ که مراحل اولیه بیماری را داشتند از ۲۰ اسفند ۱۴۰۰ تا ۲۰ اردیبهشت ۱۴۰۱ در مرکز پزشکی مهرگان استان خوزستان انجام شد. تشخیص این بیماران بر اساس دستورالعمل موقت سازمان بهداشت جهانی برای کووید-۱۹ انجام گردید و برای تأیید هر تشخیص از CT-SCAN

بیماری، علائم عفونت حاد تنفسی رخ می‌دهد به‌طوری که برخی از بیماران به‌سرعت دچار سندرم دیسترس (زجر) تنفسی حاد^۱ می‌شوند و در موارد شدیدتر بیماری، ترومبوآمبولی وریدی^۲ و نارسایی ارگان‌های متعدد، ناشی از طوفان سیتوکین^۳ و بیش‌فعالی انعقادی ایجاد می‌شود (۳). کووید-۱۹ یک بیماری سیستمیک التهابی و انعقادی است، اندازه‌گیری سطح فیبرینوژن در تشکیل لخته و همچنین دی-دایمر به‌عنوان یکی از اجزای حاصل از تخریب فیبرین در خون به‌صورت روتین در تشخیص ترومبوزهای عروقی و همچنین اندازه‌گیری اینترلوکین ۶ در تشخیص کوآگولوپاتی^۴ انجام می‌شود (۴).

فیبرینوژن^۵ گلیکوپروتئینی است که توسط کبد سنتز می‌شود و جزء اصلی لخته است (۵). غلظت پلاسمایی آن ۲۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و بیشترین غلظت را در بین تمام عوامل انعقادی دارد (۶). نیمه عمر فیبرینوژن سه تا چهار روز است (۷).

دی-دایمر^۶ از تجزیه لخته خون تشکیل می‌شود و به‌طور معمول در بدن وجود ندارد مگر اینکه بدن در حال تشکیل و تجزیه لخته‌های خون باشد. مقدار دی-دایمر کمتر از ۰/۵ میکروگرم/میلی‌لیتر نرمال در نظر گرفته می‌شود (۸).

اینترلوکین^۷ یک سیتوکین^۸ پلئوتروپیک^۹ است که در پاسخ به آسیب بافتی و عفونت تولید می‌شود (۹). اینترلوکین ۶ در پاسخ‌های التهابی و ایمنی نقش دارد، مقدار نرمال اینترلوکین ۶، ۷ پیکوگرم/میلی‌لیتر است (۱۰). به‌هنگام بروز آسیب یا عفونت در بدن، رهاشدن اینترلوکین^۶ در طول التهاب، نشان‌دهنده تلاش بدن برای پاسخ به عفونت است (۱۱، ۱۲).

جیانیس و زیوگاس^{۱۰} تأثیر کووید-۱۹ را بر عملکرد انعقاد^{۳۰۳} بیمار ارزیابی کردند، سطح فیبرینوژن بیشتر از ۷ گرم/لیتر در ۵/۷ درصد از بیماران مبتلا به بیماری خفیف، در مقایسه با ۱۹/۱ درصد با بیماری شدید کووید-۱۹ را گزارش کردند (۱۳). در مطالعه دیگر گزارش شد بیماران با فیبرینوژن غیرطبیعی در معرض ابتلا به بیماری کووید-۱۹ شدید و مرگ‌ومیر هستند (۱۴). در گزارش دیگری دی-دایمر به‌عنوان یک شاخص پیش‌آگهی مرگ‌ومیر بیماران کووید-۱۹ معرفی شد (۱۵). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ صورت گرفت دی-دایمر را یک نشانگر اولیه مفید برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر بیماران کووید-۱۹ معرفی کردند (۱۶).

9. Pleotropic
10. Giannis, Ziogas
11. Soni
12. Wang et al
13. Zhou et al
14. Grifoni
15. Cut off
16. Patil et al

1. Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
2. Venous thromboembolism (VTE)
3. Cytokine
4. Coagulopathy
5. Fibrinogen
6. D-dimer
7. Interlukin6
8. Cytokine

شاخص‌های سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی انجام شد. برای آزمون نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۲ استفاده شد. از آزمون آماری تجزیه و تحلیل واریانس، منحنی ویژگی‌های عملکرد گیرنده^۳، سطح زیر منحنی و فاصله اطمینان^۴ استفاده شد و همچنین نقاط برش بهینه، آستانه، حساسیت^۵ و ویژگی^۶ برای بررسی توانایی نقش بیومارکری و پیش‌بینی شدت کووید-۱۹ پارامترهای پژوهش استفاده شد، در نهایت، آزمون پیرسون^۷ برای بررسی همبستگی بین پارامترها استفاده شد. مقدار P دوطرفه کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نتایج تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزار spss ورژن ۲۲ و pad prism Graph ورژن ۹ برای ویندوز به دست آمد.

۳. یافته‌ها

۳.۱. داده‌های پایه

در مطالعه حاضر، ۴۳ بیمار حضور داشتند. میانگین سنی ۲۱ بیمار (۱۴ مرد و ۷ زن) که با فرم شدید بیماری مراجعه کرده بودند $20/32 \pm 58/81$ بود. میانگین سنی ۱۳ بیمار (۵ مرد و ۸ زن) که با فرم خفیف بیماری مراجعه کرده بودند $17/76 \pm 60/92$ و میانگین سنی برای بیماران فوت‌شده $24/33 \pm 58/78$ بود بین گروه‌ها (شدید، خفیف و فوت‌شده) از نظر جنیست $0/953$ بود که تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۱). برای مقایسه بیماران از گروه کنترل استفاده شد. نمودار ستونی آنها بر اساس میزان میانگین \pm انحراف معیار استاندارد رسم گردید (شکل ۱، ۲، ۳).

و RT-PCR^۱ استفاده شد. ۴۳ (۱۷ زن و ۲۶ مرد) بیمار ۸۵-۱۴ (۱۹/۹ \pm ۵۹/۱۶) سال، برای این پژوهش انتخاب شدند. از هر شرکت‌کننده نمونه خون برای انجام آزمایش‌های روتین بیوشیمیایی و هماتولوژیک و همچنین اندازه‌گیری میزان اینترلوکین^۶، دی‌دایمر و فیبرینوژن گرفته شد. سپس بیماران از نظر شدت بیماری در سه گروه قرار گرفتند: گروه خفیف (شامل ۱۳ بیمار)، گروه شدید (شامل ۲۱ بیمار) و گروه فوت‌شده (شامل ۹ بیمار). پس از بررسی بیماران تا تاریخ ۲۰ اردیبهشت، متوجه فوت ۹ نفر از شرکت‌کنندگان شدیم که آنها را در گروه جداگانه قرار دادیم. کمیته اخلاق، مجوز انجام مطالعه را با کد اخلاق IR.PNU.REC.1401.448 تأیید کرد و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از هر بیمار اخذ شد.

۳.۲. داده‌های آزمایشگاهی بالینی

برای بررسی تأثیر دقیق پارامترهای موردنظر بر شدت بیماری کووید-۱۹ باید تأثیر فاکتورهای دیگر بر نتیجه پژوهش به حداقل برسد، بنابراین برای این پژوهش، افرادی که انواع بیماری‌های ژنتیکی، دیابت، چاقی بیش‌ازحد، فشار خون بالا، مصرف‌کننده انواع داروها یا دخانیات، بیماری‌های قلبی، کلیوی، ریوی و ... را داشتند از پژوهش خارج شدند. به‌منظور بررسی‌های آزمایشگاهی برای دی-دایمر و اینترلوکین^۶ از دستگاه الیزا مدل ELX800TS برند بایوتک و برای فیبرینوژن از روش انعقادی Clauss استفاده شد. به دلیل نبود فیبرینوژن و دی-دایمر در سرم، از نمونه‌های پلاسما و برای اینترلوکین^۶ از نمونه سرم استفاده شد.

۳.۳. تجزیه و تحلیل آماری

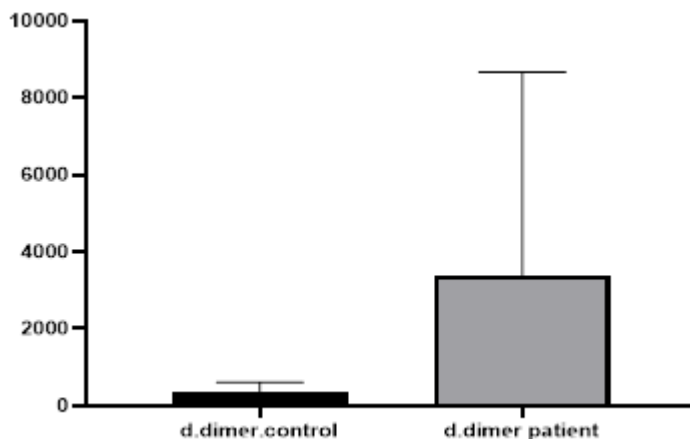
یافته‌های تحقیق به‌صورت توصیفی و تحلیلی بررسی شدند. داده‌های مربوط به مشخصات جمعیت‌شناختی گروه مطالعه در

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌ها

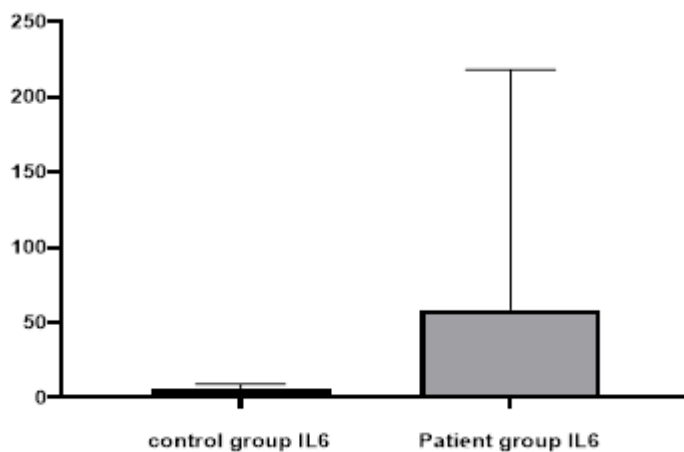
متغیرها	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار	خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن (سال)	۴۳	۵۹/۱۶ \pm ۱۹/۹۹	۳/۵	(۵۳/۶۵-۰۲/۳۱)
قد (سانتی‌متر)	۴۳	۱۶۹/۰۵ \pm ۸/۴۹	۱/۲۹	(۱۶۶/۱۷۱-۴۳/۶۶)
وزن (کیلوگرم)	۴۳	۶۴/۸۵ \pm ۹/۸۵	۱/۵۰	(۶۱/۶۷-۸۲/۸۸)
شاخص توده‌بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۴۳	۲۲/۸۰ \pm ۲/۸۴	۰/۴۳	(۲۱/۲۳-۹۳/۶۸)

5 Sensitivity
6 specificity
7 Pearson

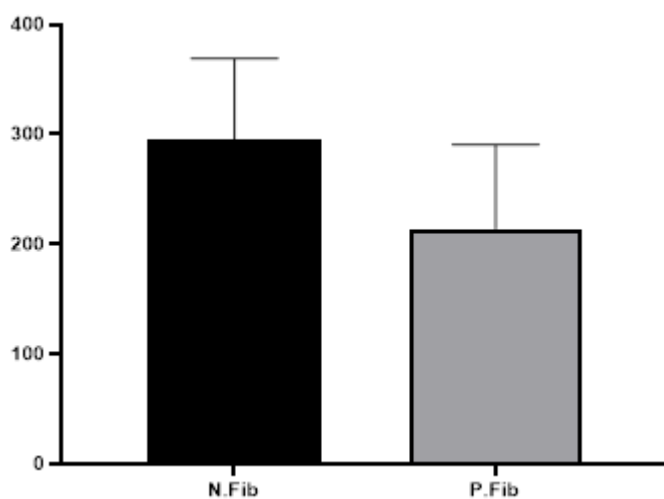
1 Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)
2 Shapiro-Wilk
3 ROC
4 95% CI



شکل ۱. نمودار ستونی دی-دایمر گروه کنترل و گروه بیمار بر اساس میزان میانگین \pm انحراف معیار استاندارد



شکل ۲. نمودار ستونی اینترلوکین ۶ گروه کنترل و گروه بیمار بر اساس میزان میانگین \pm انحراف معیار استاندارد



شکل ۳. نمودار ستونی فیبرینوژن گروه کنترل و گروه بیمار بر اساس میزان میانگین \pm انحراف معیار استاندارد

۲.۳. داده‌های آزمایشگاهی بالینی

برای بررسی تفاوت و میزان تغییرات فاکتورهای خونی و سرمی در بیماران کووید-۱۹ و مقایسه آن با افراد سالم از بیماران، آزمایش‌های هماتولوژیک و بیوشیمیایی گرفته شد.

آزمایش‌های هماتولوژیک (شمارش گلبول‌های سفید^۱، شمارش لنفوسیت‌ها^۲، شمارش تک‌هسته‌ای^۳، شمارش نوتروفیل‌ها^۴) با استفاده از دستگاه سل کانتر (Sysmax k800) و آزمایش‌های بیوشیمیایی (آسپاراتات آمینوترانسفراز^۵، آلانین آمینوترانسفراز^۶، گلوکز^۷، اوره،

کراتینین^۸، اسید اوریک^۹) با استفاده از آنالایزر بیوشیمی (Hitachi 917) اندازه‌گیری شد. تفاوت معنی‌داری بین آزمایش روتین خون بیماران مشاهده نشد به جز این‌که میزان گلوکز که در گروه بیماران با کووید-۱۹ شدید، میزان گلوکز ۷/۷۳ میلی‌مول/لیتر و در گروه بیماران کووید-۱۹ ملایم حدود ۶/۰۸ میلی‌مول/لیتر بود که به‌طور قابل‌توجهی میزان گلوکز در گروه بیماران کووید-۱۹ شدید بالاتر بود و این مقدار با توجه به میزان $p: 0.02$ معنادار بود. مشخصات هماتولوژیک بیماران در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. مشخصات هماتولوژیک بیماران مبتلا به کووید-۱۹

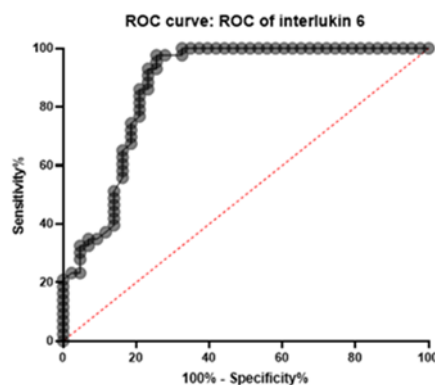
متغیرها	گروه شدید (تعداد = ۲۱)	گروه ملایم (تعداد = ۱۳)	معناداری t/z	میزان معناداری
آسپاراتات آمینوترانسفراز (واحد/لیتر)	۱۱/۴۲ ± ۲۷/۸۰	۱۸/۲۰ ± ۳۳/۲۰	-۱/۰۴	۰/۳۰
آلانین آمینوترانسفراز (واحد/لیتر)	۲۷	۲۴/۵	-۰/۴۵	۰/۶۵
گلوکز (میلی‌مول/لیتر)	۷/۷	۶	-۲/۳	۰/۰۲
اوره (میلی‌مول/لیتر)	۱/۷۵ ± ۴/۵۰	۱/۳ ± ۴/۱	۰/۹۱	۰/۳۶
کراتینین (میکرومول/لیتر)	۱۵/۵۰ ± ۶۵/۳۳	۱۳/۳۸ ± ۶۶/۹۵	-۰/۳۹	۰/۶۹
اسید اوریک (میکرومول/لیتر)	۹۰/۶ ± ۲۰/۱۶	۸۵/۸۶ ± ۲۵۶/۵۴	-۳/۹۶	۰/۰۵
گلبول سفید × ۱۰ ^۹ /لیتر	۱/۶۴ ± ۴/۲۶	۱/۸۵ ± ۴/۹۶	-۱/۲۲	۰/۲۲
تعداد لنفوسیت‌ها × ۱۰ ^۹ /لیتر	۰/۴۱ ± ۱/۲۰	۰/۴ ± ۱/۰۷	۱/۰۳	۰/۳۰
تعداد تک‌هسته‌ای × ۱۰ ^۹ /لیتر	۰/۱۵ ± ۰/۳۷	۰/۱۹ ± ۰/۴۳	-۱/۱	۰/۲۷
تعداد نوتروفیل‌ها × ۱۰ ^۹ /لیتر	۱/۵ ± ۲/۶۵	۱/۶۳ ± ۳/۴۳	-۱/۵	۰/۱۲

هشدار اولیه و آستانه پیش‌بینی شدت کووید-۱۹ استفاده شد (شکل ۴). آستانه و مساحت بهینه زیر منحنی برای اینترلوکین ۶ به ترتیب ۲۰/۰۶ پیکوگرم/میلی لیتر و ۰/۸۳۷ و میزان معناداری برابر با $P < 0.0001$ بود.

۳.۳. تجزیه و تحلیل نمودار منحنی مشخصه عملکرد گیرنده

۱.۳.۳ اینترلوکین ۶

منحنی مشخصه عملکرد گیرنده برای تجزیه و تحلیل کارایی



شکل ۴. منحنی ROC برای توانای پیش‌بینی نقش بیومارکری اینترلوکین ۶

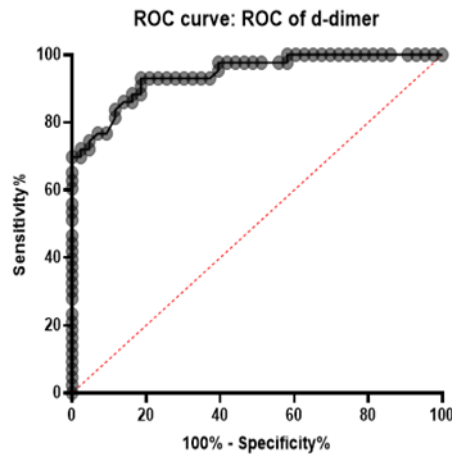
6 ALT
7 GLU
8 Cr
9 UA

1 WBC
2 LYM
3 MONO
4 NEU
5 AST

۲.۳.۳. دی-دایمر

نمودار ROC دی-دایمر و مشخصات زیر نمودار رسم شد

(شکل ۵). آستانه و میزان سطح زیر منحنی دی-دایمر به ترتیب ۹۵۲/۵ نانوگرم/ میلی لیتر و ۰/۹۲۹۴ و میزان معناداری $P < 0.0001$ بود (شکل ۵).

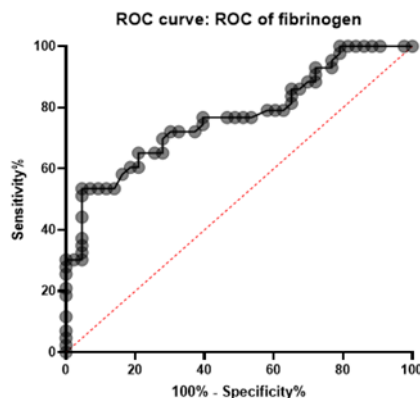


شکل ۵. منحنی ROC برای توانایی پیش بینی نقش بیومارکری دی-دایمر

۳.۳.۳. فیبرینوژن

اطلاعات به دست آمده از مساحت زیر نمودار مشخصه عملکرد

گیرنده فیبرینوژن میزان آستانه و مساحت سطح زیر منحنی به ترتیب ۲۰۶/۵ و ۰/۷۶۸۵ و مقدار معناداری آن $P < 0.0001$ بود (شکل ۶).



شکل ۶. منحنی ROC و برای توانایی پیش بینی نقش بیومارکری فیبرینوژن

۴.۳.۳. نتایج حاصل از نمودار منحنی مشخصه اپراتور

گیرنده

نتایج نهایی حاصل از نمودار ROC انجام شد و میزان آستانه هر یک از پارامترها مشخص گردید. میزان آستانه ۲۰/۰۶ پیکوگرم/میلی لیتر را برای اینترلوکین ۶ بپذیریم، در آن صورت حساسیت آزمون برابر ۱۰۰ درصد و میزان ویژگی این آزمون برابر با ۶۷/۴۴ خواهد بود. میزان آستانه برای دی-دایمر ۹۵۲/۵ نانوگرم/میلی لیتر که میزان حساسیت آزمون ۹۷/۶۷ و میزان

ویژگی آزمون ۶۰/۴۷ بود. میزان آستانه برای فیبرینوژن ۲۰۵/۵ میلی گرم/دسی لیتر بود که میزان حساسیت و ویژگی این تست به ترتیب ۵۳/۴۹ و ۹۵/۳۵ بود.

۵.۳.۳. آزمون همبستگی پیرسون

از آزمون همبستگی پیرسون برای آزمون رابطه بین فیبرینوژن، دی-دایمر و اینترلوکین ۶ استفاده شد. بین میزان دی-دایمر با اینترلوکین ۶ به صورت $r: 0.46$, $p: 0.002$, $n: 43$ همبستگی مثبت وجود داشت و همچنین، بین دی-دایمر و

فیبریونوز $n:43$ ، $p:0.000$ ، $t:0.577$ به دست آمد که نشان از همبستگی بین این دو پارامتر بود. اما بین اینترلوکین ۶ و فیبریونوز همبستگی منفی وجود داشت ($t:0.259$ ، $p:0.093$) بدان معنا که افزایش اینترلوکین باعث افزایش فیبریونوز نخواهد شد.

۴. بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که میزان دی-دایمر و اینترلوکین ۶ به ترتیب به دلیل افزایش بیش از حد در بیماران کووید-۱۹ دارای بالاترین نقش در پیش بینی اولیه شدت بیماری کووید-۱۹ بودند ولی نقش فیبریونوز به اندازه دو پارامتر دیگر واضح نبود و علت آن هم اندازه گیری میزان فیبریونوز در یک مقطع بود و برای اثبات تأثیرات فیبریونوز، نیاز به اندازه گیری در مقاطع مختلف دوره نقاهت این بیماری بود که این امکان برای ما فراهم نشد.

تفاوت معنی داری بین آزمایش روتین خون بیماران مشاهده نشد به جز این که میزان گلوکز که در گروه بیماران با کووید-۱۹ شدید با ملایم مشاهده شد، با توجه به بررسی های انجام شده در مورد میزان گلوکز در افراد مبتلا به کووید-۱۹، حمله ویروس به سلول های بتای پانکراس و تخریب این سلول ها و در نتیجه کاهش تولید انسولین، یکی از علل احتمالی افزایش گلوکز می باشد. از طرفی، دریافت داروهای کورتون، کم تحرکی و رژیم غذایی پر کالری نیز به عنوان علت دیگر در ابتلا به هیپرگلیسمی در نظر گرفته شد. بررسی های انجام گرفته روی بیماران کووید-۱۹ نشان داد که میزان اینترلوکین ۶ در بیماران، به طور قابل توجهی افزایش می یابد. وانگ و همکاران گزارش کردند که در بیماران با شرایط شدید التهابی، میزان اینترلوکین ۶ به طور قابل توجهی بیشتر از گروه خفیف بود (۱۸). در تحلیلی دیگر در بیماران کووید-۱۹ میزان AUC برای اینترلوکین ۶، 0.837 گزارش گردید (۲۴). آنچه فرید و همکارانش از داده های حاصل از منحنی ROC اینترلوکین ۶ به دست آوردند با آنچه از داده های ما به دست آمد مطابقت داشت. همچنین، نشانگرهای زیستی بین بیماران کووید-۱۹ شدید با سطح زیر منحنی بالای 0.8 نسبت به بیماران خفیف، دقت بالاتری در شدت پیش بینی این بیماری داشتند (۲۵).

در مطالعه دیگر، ۶۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بدحال از ۱ ژانویه تا ۳۱ ژانویه ۲۰۲۰، ارزیابی شدند. غلظت پلاسمایی اینترلوکین ۶ در بیماران کووید-۱۹ شدید، بالاترین میزان بود (۲۶، ۳۵). در مطالعه جدیدی گزارش گردید که میزان اینترلوکین ۶ در بیماران کووید-۱۹ که دچار مرگ می شوند به شدت افزایش می یابد (۳۶). در مطالعه دیگری اینترلوکین ۶ را به عنوان یک عامل تعیین کننده اساسی برای پیش بینی شدت کووید-۱۹ یا حداقل اطلاع رسانی در

مرحله اولیه کووید-۱۹ پیشنهاد کرد (۳۷). در مطالعات ما میزان دی-دایمر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید به میزان قابل توجهی بالاتر از بیماران خفیف کووید-۱۹ بود. مطالعه گذشته نگر انجام شده در ایالات متحده بر روی ۱۰۶۵ بیمار نشان داد که هر ۱ میکروگرم/ میلی لیتر افزایش دی-دایمر با نسبت احتمال $1/0.6$ برای مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ مرتبط است و دی-دایمر با AUC بالای 0.8 را به عنوان بیومارکر پیش بینی کننده قوی کووید-۱۹ معرفی کرد (۲۱) که با نتایج ما کاملاً مطابقت داشت. وانگ و همکاران بر روی ۱۳۸ بیمار کووید-۱۹ تحقیق و گزارش کردند که مقادیر دی-دایمر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید تقریباً $2/5$ برابر بیشتر از افراد سالم بود (۱۸). ژو و همکاران ۱۹۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ را مطالعه کردند و دریافتند که مقادیر دی-دایمر در بیماران فوت شده تقریباً ۹ برابر بیشتر از افرادی است که زنده مانده بودند (۱۹). تجزیه و تحلیل دیگری در آگوست ۲۰۲۰ نشان داد که بیماران کووید-۱۹ با مقادیر بالای دی-دایمر در معرض خطر ابتلا به بیماری شدید و مرگ و میر هستند (۲۰، ۳۲). ایلجوانی میزان AUC به دست آمده از نمودار منحنی مشخصه عملکرد گیرنده برای دی دایمر را 0.929 گزارش کرد که با نتایج پژوهش ما کاملاً مطابقت داشت (۲۴). در مطالعه دیگری میزان AUC برای دی-دایمر 0.77 بود و دی دایمر را برای نقش پیش بینی کننده کووید-۱۹ متوسط بیان کردند (۳۱). میزان فیبریونوز در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بسیار کمتر از گروه شاهد بود و علت آن ترومبولیز است که باعث کاهش سطح فیبریونوز و افزایش محصولات تجزیه فیبرین مانند دی-دایمر می شود. سطوح غیرطبیعی فیبریونوز ممکن است با خطر مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ مرتبط و می تواند تا حدودی شدت پیشرفت بیماری کووید-۱۹ را پیش بینی کند، این موضوع روشن می کند که آزمایش عملکردهای انعقادی در هنگام پذیرش، ضروری است (۱۴). مطالعات گذشته نگر فرید و همکاران، فیبریونوز سرم، دقت پیش بینی ضعیفی در بیماری کووید-۱۹ دارد ($AUC=0.6$) (۲۵) که با نتایج به دست آمده از مطالعات ما مطابقت داشت به طوری که میزان سطح زیر منحنی برای فیبریونوز 0.768 به دست آمد. مطالعه دیگری روی ۲۴ بیمار، فیبریونوز در بیمارانی که دچار یک رویداد ترومبوتیک شده بودند به طور قابل توجهی بالاتر بود و فیبریونوز بالاتر از 441 میلی گرم/دسی لیتر دارای حساسیت $91/2$ درصد و ویژگی $85/7$ درصد برای تشخیص بود که پیش بینی کننده قوی برای شدت بیماری کووید-۱۹ گزارش گردید (۲۷) که با نتایج ما مطابقت نداشت با توجه به پژوهش ما میزان حساسیت و ویژگی فیبریونوز به ترتیب $53/49$ و $95/35$ بود که با توجه به میزان حساسیت، این حالت نسبتاً مطلوب بود اما به عنوان پیش بینی کننده

در این بیماران استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از استادان محترم دانشگاه پیام نور تهران، اصفهان و تمامی دانشجویانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان با کد اخلاق IR.PNU.REC.1401.448 تأیید شده است.

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان، امور مربوط به مقاله و پیگیری‌های آن را بر عهده داشتند.

حمایت مالی

این مقاله به صورت مستقل نوشته شده است و از هیچ سازمانی حمایت مالی دریافت نشده است.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

قوی نتوانست خود را به اثبات برساند. مطالعه دیگری، نتایج نسبتاً مشابهی را با نتایج پژوهش ما گزارش کرد که در این پژوهش میزان حساسیت فیبرینوژن ۵۳/۱۲ و ویژگی آن ۸۳/۹۵ و فیبرینوژن را پیش‌بینی‌کننده مناسبی معرفی کردند (۳۳). در مطالعه جدیدی در سال ۲۰۲۳ میزان شدت یافتن کووید-۱۹ را با افزایش بیش از حد فیبرینوژن گزارش کردند (۳۴). در مطالعه دیگری اینترلوکین ۶ را عامل مؤثر در پیش‌بینی شدت بیماری کووید-۱۹ معرفی کرد (۲۸) که با نتایج ما مطابقت داشت. در مطالعات دیگری هر دو فاکتور دی-دایمر و اینترلوکین ۶ را به عنوان فاکتورهایی که بیشترین تغییرات را در طول بیماری کووید-۱۹ داشته‌اند معرفی می‌کند (۲۹). هنگامی که اینترلوکین ۶ بیش از ۲۰/۰۶ پیکوگرم/میلی‌لیتر و دی-دایمر بیش از ۹۵۲/۵ نانوگرم/میلی‌لیتر بود، سطح زیر منحنی کووید-۱۹ بیش از ۰/۷۵۰ بود که همچنین کارایی پیش‌بینی بالا را تأیید می‌کند. در نتیجه، میزان تغییرات اینترلوکین ۶ و دی-دایمر را می‌توان برای تخمین شدت بیماری کووید-۱۹ استفاده کرد (۳۰).

با توجه به یافته‌های به دست آمده از این پژوهش مشخص گردید که به ترتیب دی-دایمر و اینترلوکین ۶ شاخص‌های مهمی برای پیش‌بینی بیماری کووید-۱۹ هستند و فیبرینوژن به دلیل تغییرات ناپیوسته در طول مدت بیماری نتوانست خود را برای یک پیش‌بینی‌کننده قوی بیماری کووید-۱۹ اثبات کند بنابراین می‌توان از نقش بیومارکری دی-دایمر و اینترلوکین ۶ برای درمان هرچه سریع‌تر این بیماری و نیز کاهش هرچه بیشتر مرگ و میر

References

- [1]. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: methods and protocols*. 2015;1-23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- [2]. Woo PC, Lau SK, Choi GK, Huang Y, Teng JL, Tsoi HW, et al. Natural occurrence and characterization of two internal ribosome entry site elements in a novel virus, canine Pico dicistrovirus, in the picornavirus-like superfamily. *Journal of virology*. 2012 Mar 1;86(5):2797-808. DOI: 10.1128/JVI.05481-11
- [3]. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020Jul20;66: 842-8. DOI:10.1590/1806-9282.66.6.842
- [4]. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020Feb15;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- [5]. Lokwani DP, Yadav BS, Bharti S, Gupta V, Toppo N. Evaluation of hematological, coagulation and inflammatory biomarker's role in predicting the severity of disease in patients with COVID-19, admitted in designated COVID-19 hospital of central India. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2021 Oct 1;64(4):735-40. Doi: 10.4103/IJPM.IJPM_1350_20.
- [6]. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015 Feb 26;125(9):1387-93. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-552000>
- [7]. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. *British journal of haematology*. 1972 Jun;22(6):681-700. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1972.tb05715.x>
- [8]. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Nov 7;70(19):2411-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [9]. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014 Oct 1;6(10): a016295. Doi: 10.1101/cshperspect.a016295
- [10]. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Gelli AM, Ciambotti B, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020 Sep 1;81(3):452-82. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.008>
- [11]. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics—An update. *European journal of pharmacology*. 2008 Jan 28;579(1-3):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.10.049>
- [12]. Uciechowski P, Dempke W. Interleukin-6: a Masterplayer in the cytokine network. *Oncology*. 2020 Feb 26;98(3):131-7. Doi: 10.1159/000505099. Pub 2020 Jan 20
- [13]. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1,

- MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun 1;127: 104362. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- [14]. Li X, Li J, Ge Q, Du Y, Li G, Li W, et al. Detecting SARS-CoV-2 in the breath of COVID-19 patients. *Frontiers in Medicine*. 2021 Mar 17; 8:604392. DOI: 10.3389/fmed.2021.604392
- [15]. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS one*. 2021 Aug 26;16(8): e0256744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256744>
- [16]. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and hemostasis*. 2020 Jun 1;18(6):1324-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- [17]. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabhu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Nov 1;14(6):2245-9. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.00>
- [18]. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
- [19]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [20]. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D-dimer levels are associated with increased risk of mortality in coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in review*. 2020 Aug 8. Doi: 10.1097/CRD.0000000000000330
- [21]. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis research*. 2020 Dec 1; 196:99-105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.032>
- [22]. Patil S, Gondhali G, Acharya A. Role of interleukin-6 in coronavirus disease 2019 pneumonia: sensitive marker of inflammation, a predictor of ventilatory support and early marker of post-coronavirus disease lung fibrosis. A single center experience. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2023 Jul 1;72(3): 346-54. DOI: 10.4103/ecdt.ECDT_48_22
- [23]. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020 Nov;92(11):2283. Doi: 10.1002/jmv.25948
- [24]. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. *Vascular health and risk management*. 2020 Nov 13:455-62. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S280962>
- [25]. Farid E, Sridharan K, Aalsegai OA, Khawaja SA, Mansoor EJ, Teraifi NA, et al. Utility of inflammatory biomarkers in patients with COVID-19 infections: Bahrain experience. *Biomarkers in Medicine*. 2021 Jun;15(8):541-9. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0422>
- [26]. Sivakorn C, Dechsanga J, Jamjumrus L, Boonnak K, Schultz MJ, Dondorp AM, et al. High mobility group box 1 and interleukin 6 at intensive care unit admission as biomarkers in critically ill COVID-19 patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021 Jul;105(1):73. Doi: 10.4269/ajtmh.21-0165
- [27]. Chandel A, Patolia S, Looby M, Bade N, Khangoora V, King CS. Association of D-dimer and fibrinogen with hypercoagulability in COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of intensive care medicine*. 2021 Jun;36(6):689-95. <https://doi.org/10.1177/0885066621997039>
- [28]. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity reviews*. 2020 Jun 1;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- [29]. Vanni G, Materazzo M, Dauri M, Farinaccio A, Buonomo C, Portarena I, et al. Lymphocytes, interleukin 6 and d-dimer cannot predict clinical outcome in coronavirus cancer patients: LyNC1. 20 study. *Anticancer Research*. 2021 Jan 1;41(1): 307-16. DOI <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14777>
- [30]. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020 Sep;92(9):1449-59. <https://doi.org/10.1002/jmv.25822>
- [31]. Vivan MA, Rigatti B, Cunha SV, Frison GC, Antoniazzi LQ, Oliveira PH, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and D-dimer diagnostic value: A retrospective study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2023 Jan 23;26. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102702>
- [32]. Patil S, Khule S, Toshniwal S. Role of D-Dimer in assessing severity, monitoring, and predicating outcome in COVID-19 pneumonia: A single center study. *Glob J Health Sci Res*. 2023 Jan; 1:31-7. DOI:10.25259/GJHSR_11_2023
- [33]. Akkoc G, Agbas A, Gökusu E, Beyaz S, Yildiz F, Bayramoglu E, et al. SARS-COV-2 infections in children: The role of fibrinogen in predicting diagnosis and severity: A retrospective cohort study. *Adv. clin. exp. med*. 2023 May 16. Doi: 10.17219/acem/163410
- [34]. de Vries JJ, Visser C, van Ommen M, Rokx C, van Nood E, van Gorp EC, et al. Levels of Fibrinogen Variants Are Altered in Severe COVID-19. *TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasias*. 2023 Jul;7(3): e217. Doi: 10.1055/a-2102-4521
- [35]. Onuk S, Sipahioğlu H, Karahan S, Yeşiltepe A, Kuzugüden S, Karabulut A, et al. Cytokine levels and severity of illness scoring systems to predict mortality in COVID-19 infection. In *Healthcare* 2023 Jan 29 (Vol. 11, No. 3, p. 387). MDPI. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030387>
- [36]. Urazov S, Chernov A, Popov O, Klenkova N, Sushentseva N, Polkovnikova I, et al. Secretory Phospholipase A2 and Interleukin-6 Levels as Predictive Markers of the Severity and Outcome of Patients with COVID-19 Infections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Mar 14;24(6):5540. <https://doi.org/10.3390/ijms24065540>
- [37]. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*. 2023 Dec;12(1):1-4. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01086-z>