

INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COVID-19

Ankica Pop-Kostova

General City Hospital “8th September” - Skopje, Republic North Macedonia, apopkostova@yahoo.com

Tatjana Ruskovska

University “Goce Delcev” - Stip, Republic North Macedonia, tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Abstract: The new coronavirus, termed *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), is causing the coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is a complex multisystem disease that in its severe form is manifested by severe pneumonia and damage to the blood vessels, heart, liver, and kidneys. Clinical data suggest that a high percentage of the patients with COVID-19 develop an abnormal inflammatory response, which can progress to multiorgan failure and death. This study aims to analyze the values of inflammatory biomarkers C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6), together with white blood cell (WBC) count, erythrocyte sedimentation rate (Se), ferritin (FER), and serum iron (IRN) in patients with COVID-19 who develop clinical presentations that differ in severity, and to assess the clinical significance of these parameters for diagnosis and prognosis of the course of the disease. This study was designed as a retrospective observational study. The study included a total of 115 patients divided in two groups: Group A- asymptomatic and mild cases of COVID-19, N=55 (36 men and 19 women; mean age 53.3 ± 1.4 y.) and Group B- moderate and severe cases of COVID-19 patients in need of hospitalization, N=60 (38 men and 22 women; mean age 56.1 ± 1.3 y.). All patients had a positive PCR test for SARS-CoV-2. The study was conducted in the period September – December 2020. Statistical analysis of the data showed that the two groups of patients did not differ in age. Mean values of Se, WBC, CRP, IL-6, and FER were higher in Group B patients than in Group A. Very high statistical significance was observed for CRP and IL-6 ($p < 0.001$), while high statistical significance was observed for Se and FER ($p < 0.01$). The mean value of WBC was higher in Group B patients, but with borderline statistical significance ($p = 0.051$). The mean value of IRN was significantly lower in Group B patients compared with Group A ($p < 0.05$). We observed a statistically significant positive correlation between CRP and IL-6 in both groups of patients [0.525, $p < 0.01$ in Group A vs. 0.259, $p < 0.05$ in Group B]. Serum iron shows a significant inverse correlation with CRP and IL-6, but only in Group A patients [CRP (-0.380), IL-6 (-0.424); $p < 0.01$ for both parameters]. The results of this study show that the evaluation of inflammatory biomarkers is an available and practical tool for assessing the severity of the disease, and further for assessing the response to therapy and the outcome of COVID-19. Imbalance of iron homeostasis is associated with tissue damage and impaired host immune system function, and in this respect serum iron and ferritin are parameters that play an important role in diagnosis and monitoring of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, inflammatory biomarkers, CRP, ferritin, IL-6

ВОСПАЛИТЕЛНИ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО COVID-19

Анкица Поп-Костова

ЈЗУ ГОБ „8-ми Септември“ - Скопје, Република Северна Македонија, apopkostova@yahoo.com

Татјана Рушковска

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Република Северна Македонија, tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Резиме: Новиот корона вирус, именуван како *тежок акутен респираторен синдром корона вирус 2* (SARS-CoV-2), ја предизвикува корона вирусната болест 2019 (COVID-19), што претставува сложена мултисистемска болест која во својата тешка форма се манифестира со тешка пневмонија и оштетувања на крвните садови, срцето, црниот дроб и бубрезите. Клиничките податоци укажуваат дека висок процент од пациентите со COVID-19 развиваат абнормален инфламаторен одговор, што може да прогресира кон мултиорганска инсуфициенција и смрт. Оваа студија има за цел да се анализираат вредностите на инфламаторните биомаркери Ц-реактивен протеин (CRP) и интерлеукин 6 (IL-6), заедно со бројот на леукоцити (white blood cells - WBC), брзината на седиментација на еритроцити (Se), феритинот (FER) и серумското железо (iron - IRN) кај пациенти со COVID-19 кои развиваат клиничка слика со различна тежина и да се изврши проценка на клиничкото значење на овие параметри при поставување на дијагнозата и за прогноза на текот на болеста. Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија. Во студијата се вклучени вкупно 115 пациенти поделени во две групи: А група- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19, N=55 (36 мажи и 19 жени; средна возраст: 53.3 ± 1.4 год.) и Б група- средно

тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа, N=60 (38 мажи и 22 жени; средна возраст: 56.1 ± 1.3 год.). Сите пациенти имаа позитивен PCR-тест за SARS-CoV-2. Студијата е изработена во периодот септември - декември 2020 година. Статистичката обработка на податоците покажа дека двете групи пациенти не се разликуваат во однос на возраста. Средните вредности на Se, WBC, CRP, IL-6 и FER беа повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А. Изразито висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите CRP и IL-6 ($p < 0.001$), додека висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите Se и FER ($p < 0.01$). Средната вредност на WBC беше повисока кај пациентите од Група Б, но со гранична вредност на статистичката сигнификантност ($p = 0.051$). Средната вредност на IRN беше сигнификантно пониска кај пациентите од Група Б споредено со Група А ($p < 0.05$). Регистриравме статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу CRP и IL-6 и кај двете групи испитувани пациенти [0.525, $p < 0.01$ кај Група А vs. 0.259, $p < 0.05$ кај Група Б]. Серумското железо покажа значајна инверзна корелација со CRP и IL-6, но само кај пациентите од Група А [CRP (-0.380), IL-6 (-0.424); $p < 0.01$ за двата параметри]. Резултатите од ова истражување покажуваат дека евалуацијата на воспалителните биомаркери претставува достапна и практична алатка за проценка на сериозноста на болеста кај пациенти со COVID-19, а понатаму и за проценка на одговорот кон терапијата и крајниот исход на болеста. Дисбалансот на хомеостазата на железото е поврзан со ткивно оштетување и нарушена имунолошка функција на домаќинот, и од тој аспект серумското железо и феритинот претставуваат параметри коишто имаат значајна улога во дијагностиката и следењето на пациентите со COVID-19.

Клучни зборови: COVID-19, инфламаторни биомаркери, CRP, феритин, IL-6.

1. ВОВЕД

Коронавирусната болест 2019 (COVID-19) е сложена мултисистемска болест чија патогенеза сè уште се истражува. SARS-CoV-2 е нов бета коронавирус кој се појави кон крајот на 2019 година во Кина и веќе зарази повеќе од 250 милиони луѓе широм светот предизвикувајќи сериозна пандемија. Клиничките докази и податоците од литературата покажуваат дека голем број пациенти со COVID-19 развиваат абнормален инфламаторен одговор кон вирусната инфекција, што кај дел од нив може да доведе до мултиорганска инсуфициенција и фатален исход. Кај инфекцијата со SARS-CoV-2 се дефинирани две фази што меѓусебно се преклопуваат, и тоа: прва фаза која се карактеризира со висока репликативна активност на вирусот и втора фаза која е проследена со несоодветен имунолошки одговор на домаќинот (Siddiqi & Mehra, 2020). Во врска со сериозноста на клиничката слика и прогнозата на исходот од болеста, се разликуваат три клинички фази. Фазата I е дефинирана со благи неодредени симптоми, како што се миалгија, сува кашлица, главоболка и субфебрилна состојба, без никакви лабораториски и радиолошки абнормалности. Фаза II се карактеризира со кашлица, висока температура, диспнеја, абнормална торакална RTG снимка, лимфопенија и зголемено ниво на воспалителни маркери. Конечно, третата фаза се одликува со клинички манифестации на тежок системски воспалителен синдром, што кулминира со тешка респираторна инсуфициенција со неповолна прогноза (Romagnoli et al., 2020). Во текот на оваа последна фаза на болеста, вредностите на неколку воспалителни маркери се екстремно покачени, што е проследено со ослободување на голема количина на воспалителни медијатори и појава на синдром на цитокинска бура (Ye et al., 2020).

Клиничките студии покажуваат дека променетите нивоа на некои крвни маркери се тесно поврзани со сериозноста на клиничката слика и степенот на смртност кај пациенти со COVID-19 (Tan et al., 2020). Покрај класичните параметри: број на леукоцити (white blood cells - WBC) и брзина на седиментација на еритроцити (Se), параметрите коишто најчесто се користат за следење на воспалителниот процес и еволуцијата на сепса се: лактат дехидрогеназа (LDH), Ц-реактивен протеин (CRP), прокалцитонин (PCT), и од неодамна интерлеукин 6 (IL-6) и феритин (FER). Серумскиот CRP е важен воспалителен маркер којшто значително се покачува кај пациенти со потешка клиничка слика на COVID-19. CRP е протеин синтетизиран во црниот дроб, чие квантифицирање во серум има широка примена во клиничката пракса како ран маркер на инфекција и воспаление. Во крвта, нормалната концентрација на CRP е помала од 10 mg/L, но бргу се зголемува, во рок од 6 до 8 часа, и достигнува врв во рок од 48 часа од почетокот на воспалението (Young et al., 1991). Неговиот полуживот е околу 19 часа, па поради тоа неговата концентрација бргу се намалува кога ќе завршат воспалителните фази и пациентот ќе почне да заздравува. CRP има способност да се врзе за фосфохолинот којшто е високо изразен на површината на оштетените клетки. Ова поврзување го активира класичниот пат на комплементот и ја модулира фагоцитната активност за да се елиминираат патогените микроорганизми и оштетените клетки. IL-6 претставува еден од главните медијатори на инфламаторниот и имунолошкиот одговор инициран од инфекција или повреда, и е клучен за контрола на вирусни инфекции (Velazquez-Salinas et al., 2019), вклучително и инфлуенца H1N1 (Dienz et al., 2012). Од сите цитокини кои

можат да претставуваат селективни терапевтски цели, IL-6 се смета за особено важен во третманот на COVID-19 (Tanaka et al., 2016). Зголемени вредности на IL-6 се регистрирани кај повеќе од една половина од пациентите со COVID-19 (Zhang et al., 2020). Се смета дека нивото на IL-6 е поврзано со степенот на инфламаторен одговор, респираторна инсуфициенција, потребата од механичка вентилација или интубација и смртност кај пациенти со COVID-19. Што се однесува пак до серумското железо и феритинот, податоците од литературата покажуваат дека при инфекција и инфламација метаболизмот на железото претрпува значителни модификации, што има своја клиничка примена при предвидување на смртноста кај пациенти со COVID-19. Се смета дека феритинот е еден од клучните медијатори на имунолошката дерегулација, особено при екстремна хиперферитинемиа, преку директни имуносупресивни и про-воспалителни ефекти, придонесувајќи за појава на цитокинска бура (Vargas-Vargas & Cortés-Rojo, 2020).

Имајќи ги предвид сите овие податоци од литературата, целта на нашето истражување беше да се определат и анализираат вредностите на гореспоменатите инфламаторни биомаркери при првиот преглед кај пациенти со различна клиничка манифестација на COVID-19 и да се изврши проценка на клиничкото значење на овие параметри при поставување на дијагнозата и за прогноза на текот на болеста.

2. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Податоците за дизајнот на студијата се објавени претходно (Pop-Kostova & Ruskovska, 2021). Накратко, студијата е дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија и е изработена во Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје во периодот септември - декември 2020 год. Услови за влез во студијата се следните: мажи и жени на возраст од 25 до 66 год., без претходни заболувања, со потврдена дијагноза на COVID-19 со позитивен PCR-тест. Критериуми за исклучување од студијата беа следните: пациенти со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), пациенти со хронична бубрежна болест на дијализа, пациенти со дијабет, бремени жени и пациенти со карцином. Лесните случаи беа следени и лекувани преку дневна болница, а тешките случаи беа хоспитализирани на одделите за лекување на пациенти со COVID-19.

Студијата вклучува:

А група- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19; N=55 (36 мажи и 19 жени) и

Б група- средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа; N=60 (38 мажи и 22 жени).

Кај секој пациент беше направен рутински медицински преглед, со мерење на виталните параметри (телесна температура, кислородна сатурација, срцев ритам, крвен притисок) и земање на материјал за крвни анализи. Направена е и рендген снимка на бели дробови и срце со цел да се утврди дали е присутна бронхопневмонија.

Вредностите на CRP и феритин беа определувани со помош на автоматскиот нефелометриски анализатор BN ProSpec System, додека IL-6 беше определуван со помош на автоматскиот имунолошки анализатор Immulite 2000 Xpi. Вредностите на IRN беа определувани со помош на автоматскиот биохемиски анализатор Dimension Rxl. Бројот на леукоцити беше определуван со помош на хематолошки анализатор Advia 2120i со комплетна диференцијална крвна слика (5 diff.). За сите овие автоматски анализатори беа користени оригинални реагенси наменети за истите. Брзината на седиментација на еритроцити беше определувана со автоматски анализатор Alifax. За статистичка обработка на резултатите беше користена програмата SPSS.

3. РЕЗУЛТАТИ

Статистичката обработка на податоците покажа дека двете групи пациенти не се разликуваат во однос на возраста. На тој начин е исклучено влијанието на возраста врз останатите испитувани параметри и исходот од болеста.

Средните вредности на Se, WBC, CRP, IL-6 и FER беа повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А. Изразито висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите CRP и IL-6 ($p < 0.001$), додека висока статистичка сигнификантност беше регистрирана кај параметрите Se и FER ($p < 0.01$). Средната вредност на WBC беше повисока кај пациентите од Група Б, но со гранична вредност на статистичката сигнификантност ($p = 0.051$). Вредноста на IRN беше сигнификантно пониска кај пациентите од Група Б споредено со Група А ($p < 0.05$).

Сите овие резултати се прикажани во Табела 1.

Понатаму, ги пресметавме коефициентите на корелација помеѓу анализираните биомаркери, за секоја од двете групи пациенти посебно. Регистриравме статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу CRP и IL-6 и кај двете групи испитувани пациенти. Сепак, оваа корелација беше нешто повисока и со повисок степен на статистичка сигнификантност кај Група А, односно асимптоматските и лесни случаи на

COVID-19 [0.525, $p < 0.01$ кај Група А vs. 0.259, $p < 0.05$ кај Група Б]. Интересно е дека серумското железо покажува значајна инверзна корелација со CRP и IL-6, но само кај пациентите од Група А [CRP (-0.380), IL-6 (-0.424); $p < 0.01$ за двата параметри], додека во рамките на Група Б помеѓу овие параметри не е забележана сигнификантна корелација.

Сите резултати од пресметките на коефициентите на корелација се прикажани во Табела 2.

Табела 1. Вредности на селектирани воспалителни биомаркери и сродни параметри кај пациенти со COVID-19.

	Група А		Група Б	
	Средна вредност ± стандардна грешка	95% Интервал на доверба за средната вредност	Средна вредност ± стандардна грешка	95% Интервал на доверба за средната вредност
Se (mm/h)	27.0 ± 1.9	23.3 - 30.8	36.5 ± 2.6**	31.3 - 41.7
WBC ($\times 10^9$)	6.9 ± 0.3	6.2 - 7.5	8.2 ± 0.5 <i>ns</i> ($p=0.051$)	7.2 - 9.1
CRP (mg/L)	37.8 ± 4.8	28.2 - 47.4	100.3 ± 7.4***	85.5 - 115.2
IL-6 (pg/mL)	16.3 ± 2.4	11.4 - 21.1	71.8 ± 11.5***	48.8 - 94.9
FER ($\mu\text{g/L}$)	424.8 ± 43.5	337.5 - 512.1	904.9 ± 129.3**	646.2 - 1163.6
IRN ($\mu\text{mol/L}$)	7.1 ± 0.7	5.7 - 8.4	5.1 ± 0.4*	4.3 - 6.0

Група А- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19

Група Б- средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; *ns* - несигнификантно, споредено со група А

Табела 2. Коефициенти на корелација помеѓу испитуваните воспалителни биомаркери и сродни параметри кај пациентите со COVID-19.

Група А						
	WBC	Se	IRN	CRP	FER	IL-6
WBC	---	0.132	0.088	0.196	0.047	-0.014
Se		---	-0.016	0.180	-0.171	-0.002
IRN			---	-0.380**	-0.124	-0.424**
CRP				---	0.216	0.525**
FER					---	0.045
IL-6						---
Група Б						
	WBC	Se	IRN	CRP	FER	IL-6
WBC	---	0.156	0.184	0.240	0.236	0.244
Se		---	0.052	0.217	0.055	0.179
IRN			---	0.018	0.213	-0.025
CRP				---	0.026	0.259*
FER					---	-0.146
IL-6						---

** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

4. ДИСКУСИЈА

Појавата на пандемијата од COVID-19 го преоптовари здравствениот систем во многу земји во светот, но истовремено иницираше бројни клинички студии со цел да се добијат веродостојни податоци за карактеристиките на самата болест и да се воспостават соодветни протоколи за лекување. Постои релативно голема варијабилност на податоците добиени од овие студии, во прв ред поради тоа што резултатите од истражувањата се под влијание на демографските фактори, достапните ресурси на здравствените системи, а исто така влијае и самиот дизајн на студиите. Нашите резултати покажаа дека пациентите кои ќе развијат средно тешка и тешка клиничка слика, при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки вредности речиси за сите воспалителни маркери во однос на асимптоматските и лесните случаи. Клиничките податоци покажуваат дека кај пациентите кои развиваат особено тешка клиничка слика на COVID-19 се јавуваат бројни компликации, вклучително и појава на абнормален инфламаторен одговор кон вирусната инфекција, што доведува до мултиорганска инсуфициенција и смрт. Постојат бројни податоци дека серумските концентрации на CRP се асоцирани со сериозноста на клиничката слика кај пациенти со COVID-19, при што зголемените нивоа на CRP се поврзани со прекумерно производство на воспалителни цитокини. Во тој правец и нашите резултати покажуваат дека зголеменото ниво на IL-6 е во тесна врска со сериозноста на клиничката слика и овој параметар особено добро ги идентификува пациентите кои ќе еволуираат кон потешки форми на COVID-19. Од клиничка гледна точка, се смета дека нивоата на IL-6 корелираат со респираторната инсуфициенција, што е во согласност со резултатите од неодамнешните студии. Ова говори дека SARS-CoV-2 активира вродени и адаптивни имунолошки одговори, што резултира со ослободување на IL-6 и други цитокини, зголемена васкуларна пропустливост и респираторна инсуфициенција (Hadjadj et al., 2020). Освен тоа, резултатите од нашето истражување ја потврдија позитивната корелација помеѓу CRP и IL-6, што беше забележано и кај двете групи пациенти.

Железото е микроелемент од суштинско значење за сите живи клетки бидејќи има клучна улога во бројни метаболни процеси, вклучувајќи синтеза, репарација и транскрипција на DNA, производство на енергија, транспорт и складирање на кислород и детоксикација на лекови. Феритинот служи за врзување на железото и негово складирање во биолошки достапна форма за виталните клеточни процеси, истовремено штитејќи ги протеините, липидите и нуклеинските киселини од потенцијалната токсичност на слободното железо (Leranto et al., 2019). Меѓутоа, постојат исто така бројни докази дека воспалителните процеси во организмот предизвикуваат промени во хомеостазата на железото (Kernan & Carcillo, 2017). Овие промени се регистрираат и кај пациенти со COVID-19, манифестирани со високи серумски концентрации на феритин (Colafrancesco et al., 2020) и ниски концентрации на серумското железо (Zhao et al., 2020). Статистичката обработка на податоците од нашето истражување покажа дека вредностите на феритин се сигнификантно повисоки кај пациентите од Група Б и дека серумското железо покажува сигнификантна инверзна корелација со CRP и IL-6 кај Група А. Ваква корелација не е присутна кај Група Б, најверојатно поради драматичната клиничка слика кај овие пациенти и прилично големите интер-индивидуални разлики. Овие резултати се во склад со податоците од поновата литература каде хиперферитинемичниот синдром е опишан како една од главните манифестации на тешката форма на COVID-19 која може да резултира со фатален исход (Colafrancesco et al., 2020), сугерирајќи ја потребата од евалуација на нивото на феритин како параметар асоциран со инфекција и инфламација.

5. ЗАКЛУЧОЦИ

Резултатите од нашето истражување покажуваат дека определувањето на воспалителните маркери, во прв ред CRP и IL-6, е од особено значење за проценка на сериозноста на болеста, а понатаму и за проценка на одговорот кон терапијата и крајниот исход. Може да сугерираме исто така дека воспалителниот процес предизвикан од инфекцијата со SARS-CoV-2 значително влијае и на метаболизмот на железото. Дисбалансот на хомеостазата на железото е поврзан со ткивно оштетување и нарушена имунолошка функција на домаќинот, така што веројатно е дека нарушената хомеостаза на железото не е само „пасивен случаен минувач“, туку има важна улога во самиот тек на болеста. Од тука, серумското железо и феритинот претставуваат параметри коишто имаат значајна улога во дијагностиката и следењето на текот на болеста кај пациентите со COVID-19.

РЕФЕРЕНЦИ

Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., & Priori, R. (2020). COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*, 19(7), 102573.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>

- Dienz, O., Rud, J. G., Eaton, S. M., Lanthier, P. A., Burg, E., Drew, A., Bunn, J., Suratt, B. T., Haynes, L., & Rincon, M. (2012). Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol*, 5(3), 258-266. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.2>
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwebel, T. A., Merklings, S. H., Treluyer, J. M., Veyer, D., Mouthon, L., Blanc, C., Tharaux, P. L., Rozenberg, F., Fischer, A., Duffy, D., Rieux-Laucat, F., Kernéis, S., & Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- Kernan, K. F., & Carcillo, J. A. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*, 29(9), 401-409. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>
- Lepanto, M. S., Rosa, L., Paesano, R., Valenti, P., & Cutone, A. (2019). Lactoferrin in Aseptic and Septic Inflammation. *Molecules*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071323>
- Pop-Kostova, A., & Ruskovska, T. (2021). Clinical significance of circulating enzymes in patients with COVID-19. *KNOWLEDGE - International journal*, 47(4), 611-616.
- Romagnoli, S., Peris, A., De Gaudio, A. R., & Geppetti, P. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev*, 100(4), 1455-1466. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2020>
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, 39(5), 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*, 92(7), 856-862. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2016). Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*, 8(8), 959-970. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0020>
- Vargas-Vargas, M., & Cortés-Rojo, C. (2020). Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*, 44, e72. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.72>
- Velazquez-Salinas, L., Verdugo-Rodriguez, A., Rodriguez, L. L., & Borca, M. V. (2019). The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol*, 10, 1057. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01057>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Young, B., Gleeson, M., & Cripps, A. W. (1991). C-reactive protein: a critical review. *Pathology*, 23(2), 118-124. <https://doi.org/10.3109/00313029109060809>
- Zhang, Z. L., Hou, Y. L., Li, D. T., & Li, F. Z. (2020). Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*, 80(6), 441-447. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
- Zhao, K., Huang, J., Dai, D., Feng, Y., Liu, L., & Nie, S. (2020). Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*, 7(7), ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>