



IL8/CXCL8 Gen Polimorfizminin COVID-19 Şiddeti ile İlişkisi

The Relationship Between *IL8/CXCL8* Gene Polymorphism and the Severity of COVID-19

Güneş ÇAKMAK GENÇ¹ , Begüm Beril YALÇIN¹ , Emre HORUZ² , Sevim KARAKAŞ ÇELİK¹ ,
Ahmet DURSUN¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Güneş Çakmak Genç 0000-0001-7222-0377, Begüm Beril Yalçın 0000-0003-3182-8313, Emre Horuz 0000-0003-2059-8727, Sevim Karakaş Çelik 0000-0003-0505-7850, Ahmet Dursun 0000-0002-7625-837X

Bu makaleye yapılacak atıf: Çakmak Genç G ve ark. *IL8/CXCL8* gen polimorfizminin COVID-19 şiddeti ile ilişkisi. Med J West Black Sea. 2023;7(2):142-147.

Sorumlu Yazar

Güneş Çakmak Genç

E-posta

gunes.cak@hotmail.com

Geliş Tarihi

08.08.2023

Revizyon Tarihi

18.08.2023

Kabul Tarihi

18.08.2023

ÖZ

Amaç: COVID-19, ilk olarak yüksek ateş ve nefes darlığı ile tanımlanan, damlacık ve temas yoluyla bulaştığı bilinen, viral bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalığın klinik seyri kişiden kişiye farklılık göstermektedir. COVID-19'un klinik seyirindeki farklılıklar komorbidite ve yaş gibi etkenlere bağlı olabilmekle birlikte, inflamatuvar yanıtta kişisel genetik farklılıklara da dayanabilir. Bu çalışmada COVID-19 hastalığının klinik şiddeti ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Klinik şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayrılmış olan 150 COVID-19 hastasında, *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Sonuçlarımız *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi ile hastalık şiddeti arasında genotip ve alel sıklığı dağılımı açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Ancak klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde T allelinin, pnömoni bulgusu olan COVID-19 vakalarında daha sık görülmesi T allelinin COVID-19'da pnömoni riskini 1,7 kat artırdığı belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin erken tedavi ve takip sayesinde hastalarda pnömoninin ilerlemesini engellemede kullanılabilecek bir belirteç adayı olabileceğini göstermiştir. Bunun için daha fazla sayıda hasta içeren büyük popülasyonlarda yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SarsCOV-2, *IL8*, *CXCL8*, gen polimorfizmi, rs4073

ABSTRACT

Aim: COVID-19 is a viral respiratory disease primarily characterized by high fever and shortness of breath, known to be transmitted through droplets and contact. The clinical course of the disease varies from person to person. Differences in the clinical course of COVID-19 may be attributed to factors such as comorbidities, age, and could also be based on individual genetic variations in the inflammatory response. In this study, we aimed to investigate the relationship between the severity of clinical manifestations of COVID-19 and the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism.

Material and Methods: The *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gene polymorphism was determined using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method in 150 COVID-19 patients who were classified into three groups based on the severity of their clinical manifestations: mild, moderate, and severe.

Results: Our results demonstrated no significant difference in genotype and allele frequency distribution between the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism and disease severity. However, when evaluated in



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

terms of clinical findings, the T allele was found to be more common in COVID-19 cases with pneumonia symptoms, and it was determined that the T allele increased the risk of pneumonia in COVID-19 by 1.7 times.

Conclusion: The findings from this study suggest that the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism could serve as a potential marker that, through early treatment and monitoring, could help prevent the progression of pneumonia in patients. Further studies with larger populations, involving a greater number of patients, are needed to validate these findings.

Keywords: COVID-19, SarsCOV-2, IL8, CXCL8, gene polymorphism, rs4073

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde tespit edilmiş ve hızla birçok ülkeye yayılarak tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemiye neden olmuştur. Sebep olduğu hastalık ise Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (1, 2). Hastalığı kontrol etmeye yönelik yeni terapötik hedefleri belirlemek için hastalığın şiddetindeki kişisel varyasyonları da göz önüne alan, enfeksiyonun patogenezi daha iyi anlamamızı sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır (3). Hastalığın prognoz göstergelerini bulmaya yönelik çalışmalar yapılsa da COVID-19 hastalarının prognozunu temsil eden biyobelirteçler de hâlâ sınırlıdır (4, 5). Hastalık farklı şiddette klinik bulgulara sebep olabilmektedir. Bazı hastalarda hastalık asemptomatik seyrederken bazı hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi klinik semptomlar görülebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda şiddetli akut solunum yetmezliği sendromuna (ARDS) yol açarak kardiyovasküler komplikasyonlar, çeşitli organ hasarları ve hatta ölümlü sonuçlanabilmektedir (6). COVID-19 patogenezi, interlökinlerin de dâhil olduğu karmaşık bir inflamatuvar yanıt söz konusudur. Hastalığın seyri sırasında, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, hastalığın şiddetli ilerlemesine ve akut organ hasarında etkili olan bir sitokin fırtınasına neden olur (7).

İnterlökin-8 (IL-8), sistein- X amino asit- sistein (CXC) kemo-kin ailesinin bir üyesi olup, nötrofilleri enfekte olmuş bölgelere çeken ve ARDS patogenezi rolü olan, proinflamatuvar bir sitokindir (8, 9). Kromozom 4 (4q13.3) üzerinde bulunan *IL8/CXCL8* geni tarafından kodlanır (10). Genin promotör bölgesinde transkripsiyon başlangıç bölgesi yakınında bulunan rs4073 (-251A/T) tek nükleotid polimorfizminin genin transkripsiyonel aktivitedeki değişikliklerle ve IL-8 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 12). COVID-19 hastalarında IL-8 sitokin serum düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (13). Bu nedenle, IL-8'in COVID-19 hastalarında klinik bulguların şiddetinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (14).

Biz bu çalışmamızda patogenezi hâlâ net olarak aydınlatılmayan COVID-19 hastalığının klinik şiddeti ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta Grubu

Çalışmamızın kapsamını nazofarengeal sürüntü örnekleri ile gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinde pozitif sonuç ile doğrulanmış COVID-19 hastaları oluşturmaktadır (15). Tüm hastalar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından COVID-19 tanısı ile takip edilmekteydi. 50 hafif, 50 orta, 50 şiddetli olmak üzere toplam 150 COVID-19 hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastaların klinik özellikleri ve yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubumuzu hastalık şiddetine göre sınıflandırdık (16). Katılımcı sayısı ve dağılımı göz önünde bulundurarak COVID-19 vakalarını hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç gruba ayırdık, asemptomatik hastaları hafif, kritik hastaları şiddetli gruba dahil ettik. COVID-19 şiddeti aşağıda belirtilen kriterlere göre gruplandırılmıştır:

Hafif grup: Anormal radyolojik bulgu olmaksızın ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı gibi COVID-19'un klinik semptomlarından herhangi birini gösteren hastalar.

Orta grup: Düşmeyen ateş veya alt solunum yolu hastalığı (klinik veya görüntüleme) bulguları olan hastalar.

Şiddetli grup: Aşağıdaki semptomlardan en az biri olan hastalar;

- Solunum sıkıntısı: solunum hızı ≥ 30 /dk,
- Dinlenme durumunda oda havasında oksijen satürasyonu $\leq 93,0$ olması,

Tablo 1: Klinik bulguların hastalık şiddetine göre dağılımları.

	Hastalık Şiddeti n (%)		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Ateş	5 (13,5)	18 (48,6)	14 (37,8)
Göğüs Ağrısı	1 (20)	1 (20)	3 (60)
Solunum Sıkıntısı	0 (0)	17 (35,4)	31 (64,6)
Kas Ağrısı	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)
Pnömoni	0 (0)	15 (32,6)	31 (67,4)

- Arteriyel kandaki kısmi oksijen basıncı/ $FiO_2 \leq 300$ mmHg,
- Solunum yetmezliği olan ve mekanik ventilasyon gerektiren,
- Diğer herhangi bir organ işlev bozukluğu,
- Yoğun bakım ünitesi izleme ve tedavisi.

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2022/15) ve çalışmaya katılmadan önce tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalara araştırmanın amacı ve içeriği ile ilgili bilgilendirme yapıldı ve onam formu okutulup imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların rutin kontrolleri sırasında verdikleri kandan 2 ml'si alınarak *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi çalışıldı. Çalışmalar Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapıldı. Bu çalışma Dünya Tabipleri Birliği Helsinki Bildirgesi yönergelerine uygun olarak yapıldı.

Periferik Kandan DNA Elde Edilmesi ve Genotiplendirme

Periferik kandan genomik DNA izolasyonu E.Z.N.A® Blood DNA ekstraksiyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile belirlendi. rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi için amplifikasyon 5'-CCATCATGATAG-CATCTGTA-3'(F) ve 5'-CCACCATTTGGTGAATTATTAA-3'(R) primer çiftleri kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon primerlerden 1.5 pmol, MgCl₂ 1.0 mmol/L, dNTP miksi 2.4 mmol/μL, 1 unit Taq DNA polimeraz, Taq Buffer 1 mM 1X, ve DNA'dan 4 μL olmak üzere oluşan 25 μL hacim PCR miksi kullanılarak gerçekleştirildi. MWG primus thermal cycler-Primus 96 ısı döngüleyici cihazı kullanılarak polimerizasyon sağlandı. İlk denatürasyon 4 dakika 94°C'de, ardından 35 döngü; 60 saniye 94°C'de denatürasyon, 90 saniye 50°C'de bağlanma ve 60 saniye 72°C'de uzama şeklinde gerçekleş-

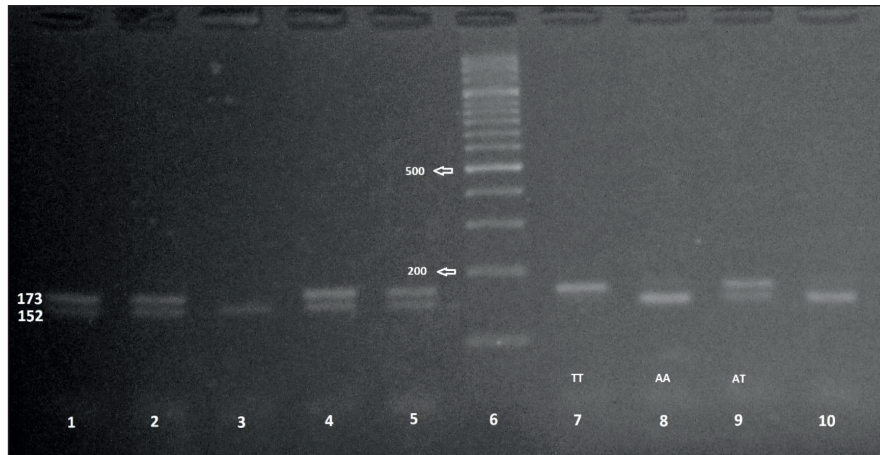
tirildi ve en sonunda da 7 dakika 72°C'de uzama sağlandı. Reaksiyon sonunda ; 173 bp uzunluğunda ürün elde edildi. Amplifikasyon sonrası ürünler elektroforezde %2,0'lik agaroz jel kullanılarak bant boyları görüntüledi. Amplifikasyon sonrası ürünler AseI restriksiyon enzimi kullanılarak 37°C sıcaklıkta 16 saat inkübe edildi. İnkübasyon için kuru etüv kullanıldı. Enzim kesimi sonrasında %3,5'lük agaroz jel kullanılarak elektroforezde yürütülen örnekler bant boylarına göre genotiplendirildi. A aleli için 152 ve 21 bp, T aleli için 173 bp boylarında bantlar elde edildi (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (sürüm 18.0; SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gen polimorfizmi ile klinik bulgulara ve şiddete göre genotip ve allel sıklıklarının karşılaştırılması Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Gen polimorfizminin klinik bulgulara göre riskinin belirlenmesinde Binary lojistik regresyon analizinden faydalanıldı ve tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna 50 hafif, 50 orta, 50 şiddetli olmak üzere toplam 150 COVID-19 hastası dâhil edilmiş olup yapılan bu çalışmada *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin COVID-19 hastalığının şiddeti ile olan ilişkisi araştırıldı. Klinik bulguların hastalık şiddetine göre dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığının hastalığın şiddeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$, sırasıyla $p = 0,520$, $p = 0,321$, Tablo 2). Ayrıca *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin klinik bulgular ile ilişkisi de anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3; ateş $p = 0,205$, göğüs ağrısı $p = 0,738$, solunum sıkıntısı $p = 0,201$, pnömoni $p = 0,058$). Yapılan lojistik regresyon analizine göre, T alelinin A aleline göre pnömoni riskini 1,7 kat artırdığı belirlenmiştir (Tablo 4 ($p = 0,043$), OR; 95% CI: 1,709 (1,014-2,882)).



Şekil 1: rs4073 gen polimorfizmi restriksiyon ürünlerinin jel elektroforez görüntüsü. 6. kuyucuktaki 100 bp'lik DNA belirteci bulunmaktadır. 1, 2, 4, 5, 9 no'lu örnekler AT, 3, 8, 10 no'lu örnekler AA, 7 nolu örnek ise TT genotipindedir.

Tablo 2: *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin genotip ve allel sıklıklarının klinik şiddete göre karşılaştırılması.

SNP		Hafif n (%)	Orta n (%)	Şiddetli n (%)	p değeri	
rs4073	Genotip	TT	14 (28)	18 (36)	19 (8)	0,520
		AT	27 (4)	28 (56)	26 (52)	
		AA	9 (18)	4 (8)	5 (10)	
Alel	T	55 (55)	64 (64)	64 (64)	0,321	
	A	45 (45)	36 (36)	36 (36)		

Tablo 3: *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin genotip sıklığının klinik bulgulara göre karşılaştırılması.

Klinik Bulgular	Yok n (%)			Var n (%)			p değeri
	TT	AT	AA	TT	AT	AA	
Ateş	34 (30,1)	65 (57,5)	14 (12,4)	17 (45,9)	16 (43,2)	4 (10,8)	0,205
Göğüs Ağrısı	50 (34,5)	78 (53,8)	17 (11,7)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0,738
Solunum Sıkıntısı	31 (30,4)	56 (54,9)	15 (14,7)	20 (41,7)	25 (52,1)	3 (6,3)	0,201
Pnömoni	29 (27,9)	61 (58,7)	14 (13,5)	22 (47,8)	20 (43,5)	4 (8,7)	0,058

Tablo 4: Klinik bulgular ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki lojistik regresyon analizi.

Klinik Bulgular	Yok n (%)		Var n (%)		p değeri	OR (95% CI)
	T	A	T	A		
Ateş	133 (58,8)	93 (41,2)	50 (67,6)	24 (2,4)	0,182	1,457 (0,837-2,535)
Göğüs Ağrısı	178 (61,4)	112 (38,6)	5 (50)	5 (50)	0,468	0,629 (0,178-2,223)
Solunum Sıkıntısı	118 (57,8)	86 (42,2)	65 (67,7)	31 (32,3)	0,102	1,528 (0,918-2,545)
Pnömoni	119 (57,2)	89 (42,8)	64 (69,6)	28 (30,4)	0,043	1,709 (1,014-2,882)

TARTIŞMA

Çalışmamızda *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin COVID-19'un klinik şiddeti ile olası ilişkisini araştırmak amacıyla, hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmış hasta gruplarında, bu polimorfizmin genotip ve allel sıklığı dağılımlarını karşılaştırdık. Ayrıca hastaların klinik bulgularını (göğüs ağrısı, nefes darlığı, pnömoni, ateş) da *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığı dağılımları açısından karşılaştırdık. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu polimorfizmin başka etkenlerle oluşan pnömonilerle ve diğer pulmoner hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar olmakla birlikte, COVID-19 hastalarında *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız literatürde bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçları, *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi genotip ve allel sıklığı dağılımları ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Fakat COVID-19 hastalarında pnömoni ile T aleli arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, T alelinin pnömoni riskini 1,7 kat artırdığını belirledik. Georgitsi ve ark. yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde rs4073 gen polimorfizmi TT

genotipinin toplum kökenli şiddetli pnömoni için riski artırdığını bildirmişlerdir (17).

Çalışmamızda *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizminin COVID-19 hastalığının ateş, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı gibi diğer klinik bulguları açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgularla benzer bir şekilde Matheson ve ark. hava yolu hastalıklarında yaptıkları çalışmada, solunum semptomlarından hırıltı, gece göğüs sıkışması, sabah öksürüğü, kronik öksürük, sabah balgamı, kronik balgam ve dispne ile *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (18).

Hull ve ark. ile Lee ve ark. farklı hasta grupları ile yaptıkları fonksiyonel çalışmalarda genin promoter bölgesinde transkripsiyon başlangıç bölgesi yakınında bulunan rs4073 (-251A/T) tek nükleotid polimorfizminin, genin transkripsiyonel aktivitesinde etkili olarak IL-8 ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Hull ve ark. da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizminin respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonunda hastalık şiddetini belirleyebileceğini saptamışlardır (11, 12).

IL-8, esas olarak nötrofillerin aktivasyonuna ve periferik kandan dokuya migrasyonuna aracılık eden, havayolu inf-

lamasyonunda rol oynayan önemli bir sitokindir (19). IL-8 ve diğer bazı sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin, inflamatuvar süreçteki etkileşimli rolleri nedeniyle, hava yolu inflamasyonu ve obstrüksiyonu riskini etkilemesi dolayısıyla pulmoner bulguların şiddetini etkilemesi mümkündür (18). Klinik ve deneysel çalışmalar, enfeksiyöz hasarın şiddeti, bireyler arasında değişen ve genetik düzeyde düzenlenebilen inflamatuvar yanıtın yoğunluğu ile belirlendiğini göstermiştir (20). Bu nedenle, sitokin gen polimorfizmleri, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla oluşan sistemik inflamatuvar yanıt üzerinde etkili olabilir. Ancak aşırı sistemik inflamasyon uzak organ hasarına yol açabilir. Aşırı sistemik inflamasyon sonucu ilk ve en sık hasar gören organın akciğer olduğu gösterilmiştir (21). Hildebrand ve ark. yaptıkları çalışmada *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizminin IL-8 üretimi ile ilişki olduğunu, ARDS gelişimi riskini önemli düzeyde artırdığını bildirmiştir (22). Ayrıca Zhao ve ark. yenidoğanlarla yaptıkları bir çalışmada *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizmi TT genotipinin sepsis için risk faktörlerinden biri olduğunu göstermişlerdir (23).

Tüm bu literatür bilgileri ışığında sonuçlarımız değerlendirildiğinde, *IL8/CXCL8* rs4073 polimorfizmi T alleli IL-8 üretiminde artışa ve bu durum da artmış sitokin yanıtı neden olarak COVID-19 hastalarında pnömoni riskini artırıyor olabilir.

Yaptığımız bu çalışmada örneklemimizi 150 adet COVID-19 hastası oluşturmaktadır ve genetik ilişki çalışmaları için bu sayı bir sınırlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak örneklem grubu COVID-19'un farklı varyantları ortaya çıkmadan oluşturulmaya başlandığı için ve farklı varyantların immün sistemdeki yanıt farklılıkları göz önüne alınarak sadece polimorfizmin bağımsız değişken olarak değerlendirilebilmesi için örnek sayısında bir artış yapılmamıştır. Daha geniş bir örneklem sayısı ile yapılacak benzer bir çalışma ile bu sonuç pekiştirilebilir.

Sonuç olarak, *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi T alleli COVID-19 hastalarında artmış pnömoni riski ile ilişkili bulunmuştur ve COVID-19 için bu gen polimorfizminin belirlenmesi erken takip ve tedavi ile pnömoni gelişmesinin önüne geçmede kullanılabilecek bir araç olabilir.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın, Sevim Karakaş Çelik**, Tasarım: **Güneş Çakmak Genç, Sevim Karakaş Çelik, Ahmet Dursun**, Veri toplama veya işleme: **Begüm Beril Yalçın, Emre Horuz**, Analiz veya Yorumlama: **Güneş Çakmak Genç, Sevim Karakaş Çelik, Ahmet Dursun**, Literatür taraması: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın, Emre Horuz**, Yazma: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın**, Onay: **Güneş Çakmak Genç, Begüm Beril Yalçın, Emre Horuz, Sevim Karakaş Çelik, Ahmet Dursun**.

Çıkar Çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Tarih: 07.09.2022, Karar No: 2022/15) ve çalışma "Helsinki Bildirgesi"ne uygun şekilde yürütülmüştür.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
- 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(4):455-459.
- Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron*. 2020;165:112454.
- Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, De Bels D. Inhibiting IL-6 in COVID-19: we are not sure. *Crit Care*. 2020;24(1):463.
- Palanques-Pastor T, López-Briz E, Poveda Andrés JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(5):297-298.
- Atlante S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):156.
- Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol*. 2020;10(9):200160.
- Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Mantelli F, Allegretti M, Balk RA. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pharmacol*. 2022;12:808797.
- Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, Kohli HS, Bhansali A, Mohan V, Venkatesan R, Rai TS, Sud K, Singal PK. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One*. 2009;4(4):e5168.
- Mukaida N, Shiroo M, Matsushima K. Genomic structure of the human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor IL-8. *J Immunol*. 1989;143(4):1366-71.

11. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000;55(12):1023-7.
12. Lee WP, Tai DI, Lan KH, Li AF, Hsu HC, Lin EJ, Lin YP, Sheu ML, Li CP, Chang FY, Chao Y, Yen SH, Lee SD. The -251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population. *Clin Cancer Res*. 2005;11(18):6431-41.
13. Li L, Li J, Gao M, Fan H, Wang Y, Xu X, Chen C, Liu J, Kim J, Aliyari R, Zhang J, Jin Y, Li X, Ma F, Shi M, Cheng G, Yang H. Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease-2019 Patients. *Front Immunol*. 2021;11:602395.
14. Kashyap A, Sebastian SA, Krishnaiyer NarayanaSwamy SR, Raksha K, Krishnamurthy H, Krishna B, D'Souza G, Idiculla J, Vyas N. Molecular markers for early stratification of disease severity and progression in COVID-19. *Biol Methods Protoc*. 2022;7(1):bpac028.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
16. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed at 03.04.2023).
17. Georgitsi MD, Vitoros V, Panou C, Tsangaris I, Aimoniotou E, Gatselis NK, Chasou E, Kouliatsis G, Leventogiannis K, Velissaris D, Belesiotou E, Dioritou-Aggaliadou O, Giannitsioti E, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannikopoulos G, Alexiou Z, Voloudakis N, Koutsoukou A; Hellenic Sepsis Study Group. Individualized significance of the -251 A/T single nucleotide polymorphism of interleukin-8 in severe infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(4):563-70.
18. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Association of IL8, CXCR2 and TNF-alpha polymorphisms and airway disease. *J Hum Genet*. 2006;51(3):196-203.
19. Strieter RM. Interleukin-8: a very important chemokine of the human airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(4):L688-9.
20. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A, Webster NR. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(1):34-8.
21. Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg*. 1996;20(4):422-9.
22. Hildebrand F, Stuhmann M, van Griensven M, Meier S, Hasenkamp S, Krettek C, Pape HC. Association of IL-8-251A/T polymorphism with incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and IL-8 synthesis after multiple trauma. *Cytokine*. 2007;37(3):192-9.
23. Zhao XF, Zhu SY, Hu H, He CL, Zhang Y, Li YF, Wu YQ. [Association between interleukin-8 rs4073 polymorphisms and susceptibility to neonatal sepsis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22(4):323-327.