

## بررسی ارتباط بین فاکتورهای خونی ESR، CRP، IgM و IgG در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در استان اصفهان

محمد فضیلتی<sup>۱</sup>، حبیب الله ناظم<sup>۲</sup>، منصوره شفیعی<sup>۳</sup>، زهره نصیریان جزی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> هیئت علمی دانشگاه پیام نور اصفهان

<sup>۲</sup> هیئت علمی دانشگاه پیام نور اصفهان

<sup>۳</sup> کارشناسی ارشد بیوشیمی دانشگاه پیام نور مرکز اصفهان

<sup>۴</sup> کارشناسی ارشد بیوشیمی دانشگاه پیام نور یزد مرکز تفت

### چکیده

بیماری کووید ۱۹ از بیماری های مهم ویروسی در حال حاضر محسوب می شود که پاندمی گسترده ای را در دنیا ایجاد کرده است. کووید ۱۹ بیماری عفونی تنفسی حاد است که توسط کروناویروس جدید ایجاد شده است. کروناویروس ها خانواده ی بزرگی از ویروس ها هستند که در انسان و حیوان منجر به بیماری های عفونی و تنفسی می شوند. هدف از انجام این مطالعه بررسی و مقایسه ارتباط بین فاکتورهای خونی و پارامترهای موثر در التهاب و عفونت در سرم بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به منظور شناخت بیشتر این بیماری و راه کارهای درمانی مناسب برای این بیماران است. در این مطالعه ۳۰ تن از افراد مبتلا به کووید ۱۹ با معیار داشتن علائم اولیه ی بیماری شامل سردرد، تهوع و سرفه و عدم مصرف داروهای موثر در تقویت سیستم ایمنی، داروهای کاهش دهنده ی درد و التهاب به صورت تصادفی از آزمایشگاه انتخاب شدند. ۳۰ تن نیز بعنوان گروه شاهد و بدون هیچگونه علائم بیماری سرماخوردگی و کووید ۱۹ انتخاب شدند. بعد از انجام نمونه گیری خون و جداسازی سرم با کمک دستگاه سانتریفیوژ، میزان فاکتورهای ایمونوگلوبولین IgM و IgG توسط دستگاه الیزا ریدر اندازه گیری شد. از روش آگلوتیناسیون برای سنجش فعالیت پروتئین واکنشگر C و از روش دستی Westergren برای سنجش سرعت رسوب گلبولی استفاده شد. برای بدست آوردن رابطه ی معنی داری بین متغیرها از آزمون های رگرسیون خطی، همبستگی پیرسون و از آزمون t مستقل برای کسب رابطه ی معنی داری بین گروه شاهد و بیمار استفاده شد. بررسی نمودار پراکندگی، رگرسیون خطی و آزمون پیرسون نشان داد که رابطه ی معنی داری بین میزان ESR و عفونت و همچنین پارامترهای دخیل در مبتلایان کووید ۱۹ با توجه به بالا بودن میزان P-value بیشتر از ۰/۰۵ نمیتوان در نظر گرفت اما در آزمایش CRP بین شدت تغییرات و آگلوتیناسیون سرم مبتلایان و میزان التهاب و عفونت رابطه ی معنی داری وجود دارد. همچنین ارزیابی آزمون t مستقل نشان داد که فاکتورهای ایمونوگلوبولین معیار تشخیصی مناسب تری برای کووید ۱۹ می باشند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان

شدت آگلوتیناسیون پروتئین واکتشر C میتواند بعنوان یک فاکتور دخیل در شناسایی بیماران کووید ۱۹ مورد بررسی قرار گیرد ولی میزان ESR شاخص خوبی برای شناسایی و ارزیابی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به شمار نمی‌رود. در مقابل میزان سطح سرمی فاکتورهای ایمنوگلوبین IgG و IgM میتواند برای شناسایی و ارزیابی بیماری و عدم بیماری افراد مورد سنجش قرار گیرند.

**واژه های کلیدی:** ایمنوگلوبولین، کووید ۱۹، پاسخ ایمنی ضدویروسی، ایمنی ذاتی و اکتسابی، کروناویروس

---

## مقدمه

بیماری کووید ۱۹ از بیماری های مهم ویروسی در دهه ی حاضر است که شیوع و همه گیری زیادی ایجاد کرده است. این بیماری اولین بار در هفدهم آذر ماه ۱۳۹۸ از شهر ووهان چین از بیماران با علائم پنومونی شدید گزارش شد. در هفدهم دی ماه ۱۳۹۸ مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها در چین ویروس را شناسایی نمود و سازمان بهداشت جهانی آن را nCov-2019 نامید. سپس نام بیماری به Covid-19 تغییر پیدا کرد. براساس اطلاعات و نتایج کمیته ی بین المللی طبقه بندی ویروس ها این ویروس <sup>1</sup>SARS-CoV-2 نیز نامیده می شود که از خانواده ی کروناویروس ها می باشد. ویروس های این خانواده مانند بیماری سارس و بیماری مرس همه گیری و شیوع زیادی در کشورهای مختلف داشتند (Wang et al, 2020)(Xu et al, 2020).

کروناویروس ها در دسته ی ویروس های RNA دار تک رشته ایی مثبت، با قطر ۸۰ تا ۱۲۰ نانومتر و پوشیده از ذرات متقارن بیست وجهی می باشند. ژنوم ویروس از دو ناحیه ی ترجمه نشده (UTR) در انتهای ۵' و ۳' و یازده چارچوب خواندن باز (ORF<sup>۲</sup>) تشکیل شده است که ۲۷ پروتئین را به رمز در میآورد. اولین ORF حدود دوسوم ژنوم ویروس را تشکیل میدهد و شانزده پروتئین غیرساختاری (NSP<sup>۳</sup>) را به رمز در میآورد در حالی که یک سوم باقیمانده ژنوم چهارپروتئین ساختاری و حداقل شش پروتئین جانبی را رمزگذاری میکند. این ویروس ها میتوانند طیف گسترده ایی از میزبان ها مانند پرندگان، پستانداران خانگی و انسان را آلوده کنند.

## پاسخ های ایمنی ذاتی در برابر ویروس

رسپتور ACE2 که ویروس کرونا از آن برای ورود به سلول میزبان استفاده میکند عمدتاً در یک زیر مجموعه در ریه به نام سلول های آلوئول نوع ۲ بیان می شود. تنها درصد کمی از مونوسیت ها و ماکروفاژها در ریه ACE2 را بیان میکنند. با توجه به اینکه ACE2 در تعداد محدودی از سلول های ایمنی هدف بیان می شود ممکن است که گیرنده های دیگری نیز وجود داشته باشند یا راه های ورود دیگری به سلول برای ویروس وجود داشته باشد که میتواند به antibody-dependent enhancement اشاره کرد. برای پاسخ ضدویروسی در ایمنی ذاتی، سلول های ایمنی ذاتی اغلب از الگوهای مولکولی پاتوژن (PAMP<sup>۴</sup>) استفاده میکنند برای ویروس هایی که اسید نوکلئیک آن ها RNA است مانند کروناویروس، مشخص شده که PAMP ها به واسطه ی گیرنده هایی همچون TLR3 و TLR7<sup>۵</sup> و سیستم RNA سیتوزولی، RIG-I<sup>۶</sup> /MDA5<sup>۶</sup> شناسایی میشوند که این شناسایی منجر به فعال شدن آبشار سیگنالی پایین دست یعنی Nf-kB<sup>۸</sup> و IRF3<sup>۹</sup> می شود شکل (۱)(Vanherwegen et al, 2017)(Greiller et al, 2015)(Marcos et al, 2003).

<sup>1</sup> Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

<sup>2</sup> Open reading frame

<sup>3</sup> Non-structural polyprotein

<sup>4</sup> Pathogen-associated molecular patterns

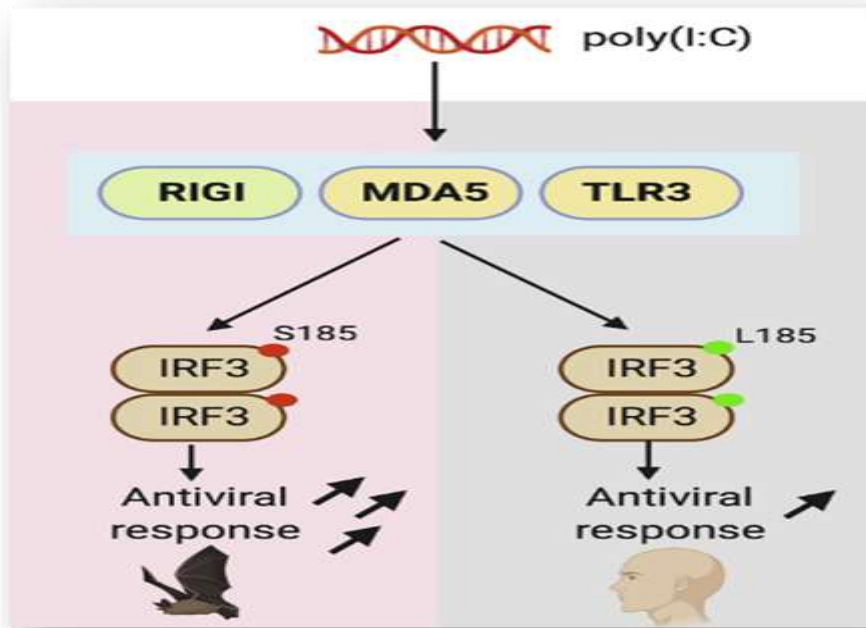
<sup>5</sup> Toll-like receptor 7

<sup>6</sup> melanoma differentiation-associated protein 5

<sup>7</sup> Retinoic acid-inducible gene 1

<sup>8</sup> nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

<sup>9</sup> Interferon regulatory factor 3



شکل (۱) نقش گیرنده های الگوی مولکولی پاتوژن در ایمنی ذاتی (Vanherwegen et al,2017).

### تشخیص بیماری کووید ۱۹

متکی به یافته های آزمایشگاهی و رادیولوژیکی است. نمونه های مورد استفاده جهت انجام تست آزمایشگاهی شامل نمونه های سواب نازوفارنژیال، خلط یا <sup>۱۰</sup>RT-PCR اسپیره دستگاه تنفسی تحتانی است. تست تاییدی تشخیصی معمولاً از طریق شناسایی ژنوم ریبونوکلیک اسید ویروس انجام می شود. سی تی اسکن قفسه ی سینه در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ معمولاً کدورت شیشه ایی مات را با یا بدون ناهنجاری های تحریک کننده مطابق با پنومونی ویروسی نشان میدهد. ناهنجاری های سی تی معمولاً دوطرفه است با توزیع محیطی و لوب های تحتانی را درگیر میکند. این بیماری را میتوان با اندازه گیری سطوح آنتی بادی های IgG و IgM به طور غیرمستقیم نیز در خون مورد بررسی قرار داد. این آنتی بادی ها معمولاً دو هفته بعد از ابتلای فرد به بالاترین میزان خود میرسند. کیت های آنتی بادی های ذکر شده به روش الایزا بیش از ۹۵ درصد قابلیت تشخیص بیماری کووید ۱۹ را دارند (Hou et al,2020).

یافته های توموگرافی کامپیوتری قفسه ی سینه CT scan بعنوان یک ابزار تشخیصی مکمل میتواند عمل کند و به پزشکان این امکان را میدهد که عفونت این ویروس را در موارد منفی کاذب RT-PCR به طور موثر تشخیص دهند. در واقع حساسیت این روش در تشخیص پنومونی ویروس بسیار بالاتر از روش RT-PCR است. مطالعات نشان داده اند که ویروس در این روش در مدت هفت روز شناسایی می شود ولی در سایر روش ها با گذشت ۱۴ روز از ابتلای فرد تشخیص داده می شود. شایع ترین یافته های رادیولوژیک گزارش شده در عفونت ریوی کرونا شامل شایعات GGO یا Ground Glass Opacity با و یا بدون وجود کانسولیدیشن ریوی با ارجحیت درگیری مناطق ساب پلورال و قاعده ی ریه ها می باشد (Wong et al,2020) (Ai et al,2019). پروتکل درمانی وزارت بهداشت در آخرین نسخه بدین صورت است که در افراد با علائم مراحل ابتدایی عفونت

<sup>10</sup> Reverse transcription polymerase chain reaction

خفیف از درمان علامتی مانند استفاده از یک یا چند داروی استامینوفن، ناپروکسن، برم هگزین، دکسترومتورفان، دیفن هیدرامین، لوپرامید، کلروکین/هیدرکسی کلروکین، فاموتیدین می‌باشد. در این بیماران توصیه به مصرف رژیم غذایی غنی از پروتئین‌ها، ویتامین‌ها و املاح معدنی، میوه و سبزیجات تازه و لبنیات و در صورت فقر تغذیه ای، مکمل ویتامین D، زینک و سلنیوم می‌شود. درمان در بیماران بستری متناسب با شدت بیماری می‌باشد به طوری که در بیماران با فاز ریوی متوسط استفاده از اکسیژن درمانی، اصلاح آب و الکترولیت، داروی ضدویروسی فاویپیراویر و رمدسیویر، مهارکننده های پروتئاز نظیر لوپیناویر/ آتازاناویر، اینترفرون، هپارین، کلگزان، کورتیکواستروئید می‌باشد و در فاز شدید ریوی از دوزهای بالاتر کورتون و پالس تراپی استفاده می‌شود و در فاز بحرانی از پلاسما درمانی تنها در قالب کارآزمایی‌ها بالینی صورت می‌گیرد (Ministry of Health and Medical Education, 2020).

## ESR

بیشتر از یک قرن است که از آزمایش سرعت رسوب گلبولی یا ESR<sup>11</sup> استفاده می‌شود. با این وجود به خاطر ارزان بودن و سادگی هنوز کاربرد دارد. اگر شیشه حاوی خون و ماده ضد انعقاد باشد و به صورت عمودی قرار گیرد تحت تأثیر نیروی جاذبه زمین اریتروسیت‌ها رسوب کرده که میزان رسوب آن در عرض یک ساعت بعنوان سرعت رسوب گلبولی خوانده می‌شود. طی سالیان گذشته عوامل مختلفی را که روی میزان آن اثر می‌گذارد تحت بررسی است و بهترین روش برای انجام آن روش Westergren می‌باشد که از سال ۱۹۲۱ تاکنون مورد استفاده قرار می‌گیرد. تمام عواملی که باعث افزایش فیبرینوژن خون شوند باعث افزایش ESR نیز میشوند؛ مانند حاملگی، دیابت ملیتوس، نارسایی کلیه، بیماری‌های قلبی و عروقی، بیماری‌های کلاژن واسکولار و سرطان‌ها. در لوسمی لنفوسیتیک مزمن که تعداد گلبول‌های سفید بی نهایت افزایش می‌یابد باعث کاهش ESR می‌شود. گزارشاتی وجود دارد که درمان با آسپیرین و سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی باعث کاهش ESR میشوند. گزارشاتی وجود دارد که درمان با آسپیرین و سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی باعث کاهش آن میشوند هرچند به خوبی ثابت نشده است. سایر آزمایشات مانند CRP با ESR مقایسه شده اند. تکرار آن و ویسکوزیتی پلاسما پس از ۲۴ ساعت بهترین روش ارزیابی پاسخ‌های فاز حاد می‌باشد ولی در ۲۴ ساعت اول التهاب CRP پاسخ‌های مرحله‌ی حاد را بهتر نشان می‌دهد. با این وجود باید توجه داشت که انجام CRP گران تر و وقت گیرتر بوده و تمام آزمایشگاه‌ها آن را انجام نمی‌دهند (Lluberas et al, 1996)(Fincher et al, 1986).

با این آزمایش میتوان کم خونی فقر آهن را از کم خونی‌های ناشی از بیماری‌های مزمن التهابی مانند آرتریت تشخیص داد. در کم خونی ناشی از فقر آهن و کم خونی ناشی از بیماری‌های مزمن میزان رتیکولوسیت خون کم می‌باشد و متاسفانه نه اندازه گیری آهن و نه اندازه گیری فریتین سرم هیچکدام نمی‌توانند این دو نوع کم خونی را از هم تشخیص دهند، زیرا در هر دو بیماری غلظت ترانسفرین حدود ۱۵ درصد می‌باشد. اندازه گیری فریتین سرم به تنهایی کمک کننده نیست زیرا فریتین خودش یکی از مواد مرحله‌ی حاد می‌باشد که در هر التهابی افزایش می‌یابد. در گذشته برای حل این مشکل از آسپیراسیون مغزاستخوان کمک می‌گرفتند تا با رنگ آمیزی نمونه‌ها آهن را نشان دهند (Thoren et al, 1991)(Tinetti et al, 1986).

<sup>11</sup> Erythrocyte sedimentation rate

### مهارکننده های پروتئازهای ویروسی

از پروتئازهای ویروسی مهم در شکاف پلی پروتئین های ویروسی پروتئین Mpro و Plpro نام دارد. این پروتئین ها از خانواده ی پروتئازهای سیستئینی محسوب می شوند. مطالعات ژنومی نشان داده اند در پروتئاز اصلی ویروس Mpro جایگزینی Thr285 با Ala و ile286 با Leu سبب تقویت فعالیت کاتالیتیکی این پروتئین شده است. این پروتئین از سه دمین تشکیل می شود. محل اتصال سوبسترا در این پروتئین بین دمین های اول و دوم قرار دارد. این پروتئاز دارای دو پروموتور است، در هرکدام از این پروتومرها، بخشی به نام بخش انتهایی N-Finger بین دمین های دوم و سوم قرار دارد که همراه با دمین دوم از پروموتور دیگر در تنظیم دیمیریزاسیون نقش مهمی دارند. داروی لوپیناویر<sup>۱۲</sup> از داروهای مقلد پپتیدی است که با اتصال به جایگاه های نزدیک به جایگاه کاتالیتیکی پروتئاز Mpro سبب مهار فرایندهای پروتئولیتیکی ویروس می شود. این دارو از طریق پیوند هیدروژنی به گروه هیدروکسیل اسیدآمینه ی Ser46 و به اسیدآمینه ی Asn142 و Met49 از طریق اتصالات هیدروفوب وصل می شود. این دارو به همراه داروی ریتوناویر مورد استفاده قرار میگیرد.

### پیشینه تحقیق

مطالعات تکاملی کروناویروس های شناخته شده در خفاش ها نشان میدهد که از نظر توالی نوکلئوتیدی ویروس SARS-CoV در خفاش نعل بینی حدود ۹۶ درصد و در ناحیه دمین اتصال به گیرنده یا RBD حدود ۸۵ درصد با ویروس کووید ۱۹ شباهت دارد. در مطالعه ی دیگری از کروناویروس خفاش نشان داده شده است که ویروس SARS-CoV-2 حدود ۹۷ درصد با ژن Replicase بتاکروناویروس های خفاش شباهت دارد. همچنین ویروس SARS-CoV-2 در مورچه خوار پولک دار نشان میدهد در ناحیه ی دمین اتصال به گیرنده یا RBD پروتئین Spike، حدود ۹۷ درصد با کروناویروس های مورچه خوار شباهت آمینواسیدی دارند. براساس نتایج تعیین توالی ژنوم ویروس و تجزیه و تحلیل درجه ی تکاملی (فیلوژنی)، خفاش به عنوان میزبان طبیعی منشا ویروس است و ممکن است SARS-CoV-2 از خفاش ها از طریق میزبان واسطه ی ناشناخته ایی به انسان منتقل شود

(Xia et al,2020)(Yang et al,2020)(Vankadari et al,2020).

علائم بالینی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در ابتدای شیوع بیماری شامل تب، سرفه و خستگی بود و تعداد کمی از بیماران علائم عفونت دستگاه گوارش را داشتند؛ اما پس از مدتی و گذشت سه ماه، باوجود اینکه شدت بیماری مانند سایر موارد قبلی بود اما علائم دچار تغییرات شد و بیماران بیشتر با علائم گوارشی، سردرد و ضعف و همچنین راش های پوستی به مراکز درمانی مراجعه میکردند (Ohashi et al,2020)(Xu et al,2020)(Yang et al,2003).

در نتایج آزمایشگاهی بیشتر بیماران تعداد گلبول های سفیدخون طبیعی بود یا کاهش یافته بود و تعداد لنفوسیت های گردش خون نیز دچار کاهش شده بود؛ اما در بیماران با وضع بیماری شدیدتر میزان نوتروفیل، D-dimer، اوره ی خون، و میزان کراتینین به طور معنی داری بالا بود و تعداد لنفوسیت ها همچنان کاهش یافته بود ولی فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۶ و ۱۰ و فاکتور نکروزدهنده ی تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) افزایش یافته بودند. داده ها نشان داده اند که بیماران بستری در ICU از سطح پلاسمایی بالاتر اینترلوکین ۲، ۷ و ۱۰ همچنین عامل محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF)، اینترفرون گاما تولیدکننده

<sup>12</sup> Lopinavir

ی پروتئین ۱۰ (IP-10)، پروتئین جذب شیمیایی مونوسیت ۱ (MCP-1)، پروتئین التهابی ماکروفاژ (MIP-1 $\alpha$ ) برخوردار بودند (Ziv et al,2020)(Vankadari et al,2020)(Tidu et al,2020).

مطالعه‌های آزمایشگاهی مختلفی جهت ارزیابی گیاهان دارویی برای یافتن درمان مناسب برای درمان کروناویروس انجام شده است. در مطالعه‌ای که به بررسی ساختارهایی با پتانسیل بالا بر ویروس کرونا به وسیله ی مولکولار داکینگ انجام شده است ساختار ایزوفلاون و مریستین و متیل روزمارینات به ترتیب در صدر درمان قرار گرفته اند. همچنین براساس مطالعه ی دیگری با تکنیک مولکولار داکینگ انجام شده است مشخص شد که ترکیبات استیلین می‌تواند بر کروناویروس موثر باشند. استیلین در گیاه رازیانه و همچنین با توجه به مطالعات پیشین آزمایشگاهی انجام شده بر این گیاه که عملکرد ضد ویروسی آن را علیه هرپس سیمپلکس نوع یک و پارا آنفلوانزا ویروس نوع سه نشان می‌دهد. بنابراین رازیانه می‌تواند گیاهی با پتانسیل درمانی بالا برای درمان کرونا ویروس باشد، علاوه بر این ترکیبات فلاونوئیدی موجود در هوفاریقون و سعتر، می‌توانند پتانسیل درمانی را افزایش داده و جهت درمان کمک‌کننده باشند. همچنین سایر ترکیبات موجود در این گیاهان همچون کاتیچین، نارجنین، کوئرستین، کائمپفرول، اپی کاتیچین گالات با همین مکانسیم قابلیت اتصال به پروتئین سطحی 6Lu7 کروناویروس را دارد و این اتصال منجر به مهار ثبات ویروس می‌شود (Tahir et al,2020)(Khaerunnisa et al,2020).

نتایج نشان داد که مصرف پروبیوتیک می‌تواند از طریق افزایش یک پاسخ با واسطه IFN- $\alpha$  به ویروس آنفلوانزا از پاتوژن یک بیماری مانند آنفلوانزا جلوگیری کند. در دو مطالعه ی جداگانه بیان IFN- $\alpha$  و سطح mRNA ژن ISG15 در سلول های تک هسته ای خون محیطی PBMC در گروه های تحت درمان با JCM5805 به طور معنی داری بیشتر از گروه های کنترل مربوطه بود. علاوه بر این ساکاتا و همکاران گزارش دادند که مصرف ماست حاوی JCM5805 به طور قابل توجهی میزان شیوع آنفلوانزا را در بین دانش آموزان مدرسه در یک منطقه ی روستایی ژاپن کاهش یافته است. پروبیوتیک ها هم روی سیستم ایمنی ذاتی و هم روی ایمنی اکتسابی عمل میکنند و قدرت کاهش شدت عفونت ها در دستگاه گوارش و تنفسی فوقانی را موجب میشوند. مشخص شده است که این باکتری ها سلول های T تنظیمی، سلول های لنفوئیدی ذاتی نوع ۳ و سلول های T helper 17 را از طریق شناخت خود باکتری ها یا متابولیت های آن ها توسط سلول های سیستم ایمنی تنظیم کرده و تاثیر زیادی بر ایمنی مخاطی دارد (Park et al,2013)(Sanders et al,2013)(Shibata et al,2016).

در مطالعه ی Yun بر روی ۱۰۳ بیمار بهبودیافته از کووید تغییرات پارانشیمی در سی تی اسکن مبتلایان پس از ۳ ماه پیگیری بررسی شد در ۲۵ درصد بیماران درجاتی از باقیمانده ی تغییرات رادیولوژیک عمدتا به صورت نواحی GGO در ۲۰ درصد موارد نوارهای پارانشیمی فیبرتیک دیده شد. در مطالعه ی دیگری ۱۲ بیمار با درگیری شدید ریوی که نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه داشتند مورد بررسی قرار گرفتند میانگین زمان بررسی یافته های رادیولوژیک در این بیماران ۵۶ روز از شروع علائم بود در سی تی اسکن ریه ی مبتلایان علی رغم بهبود نسبی ضایعات دوره ی حاد نظیر GGO و کانسولیدیشن، تغییرات پارانشیمی ریه، عمدتا به صورت یافته های فیبروتیک همچنان قابل مشاهده بود. در این بیماران مشخص شد که در افرادی که بیماری آنان در اوایل شدیدتر بود روند بهبود رادیولوژیک ضایعات کندتر است و احتمال ایجاد فیبروز ریوی نسبت به بیماران با شدت کمتر تظاهرات بیشتر است. چنین یافته هایی میتوانند به صورت زودرس در بیماران بهبود یافته از فاز کووید ایجاد گردند از طرفی استمرار یافته های فیبروز ریوی در پیگیری طولانی مدت تر موید روند کند بهبودی آن ها می باشد (Fang et al,2020)(Yun et al,2021).

در مطالعه ای بر روی بیماران با عفونت شدید در ۳۳ درصد بیماران یافته های موید کاردیومیوپاتی دیده شد. در گراف سینه ممکن است کاردیومگالی، برجستگی عروق قسمت های فوقانی ریه دیده شوند و در سی تی اسکن قلب، گشاد شدن بطن ها و ... مشاهده گردند (Grillet et al,2020)(Revzin et al,2020)(Arentz et al,2020).

شواهد زیادی مبنی بر اختلالات انعقادی مرتبط با کووید ۱۹ وجود دارد که بیماران را در معرض ترومبوآمبولی وریدی و شریانی قرار می دهد. با وجودی که پاتوژنز کامل و دقیق این پدیده هنوز مشخص نیست، عوارض ترومبوتیک از علل پیش آگهی بد بوده و با مرگ و میر بالایی همراه هستند. آمبولی وریدی ریوی در افراد با بیماری های شدید شایع است. این خطر خصوصاً زمانی که بیماری ناشی از ویروس کرونا باشد به میزان بیشتری وجود دارد. تغییرات مولکولی ناشی از کووید مشابه تغییراتی است که در موارد بیمارهای عروقی ریه دیده می شوند و می توانند منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال عروقی، افزایش ریسک انعقادپذیری در ریه و ایجاد میکروترومبوز و اشکال در همودینامیک ریه گردند. از طرفی به علت افزایش ریسک انعقادی و احتمال ایجاد لخته در وریدهای محیطی، آمبولی ریوی ثانویه نیز از دیگر عوارض عروقی شناخته شده می باشد (Mak et al,2020)(O'Donnell et al,2020).

در جمعیت ایران تنها در دو مطالعه سطوح پلاسمایی CRP و ارتباط آن با شدت بیماری های قلبی عروقی و تنفسی بررسی شده است. در مطالعه ی رسولی و همکاران در ۲۷۰ بیمار مبتلا به آنژین پایدار ارتباط معنی داری بین شدت CAD و CRP با روش ایمونوتوربیدومتری وجود داشت. در مطالعه ی حیدری و همکاران در ۲۸۴ بیمار مبتلا به آنژین پایدار نیز ارتباط مثبتی بین شدت CAD و مقادیر CRP نشان داده شد. برخلاف مطالعات ذکر شده در نتایج چند بررسی ارتباطی بین شدت قلبی عروقی و سطوح پلاسمایی پروتئین واکنشگر سی وجود نداشت. در مطالعه ی آذر و همکاران بین CRP و تعداد رگ های استنوزی در ۹۸ بیمار ارتباط معنی داری وجود نداشت. شرط خروج از مطالعه نداشتن MI طی دو هفته قبل از ورود به مطالعه بود؛ اما ۲۰ درصد بیماران دارای سابقه ی MI و برخی نیز PCI بودند (Rasouli et al,2006)(Haidari et al,2001)(Azar et al,2000).

در مطالعه ی Hoffmeister و همکاران نیز سطوح CRP و شدت قلبی عروقی ارتباطی وجود نداشت اما ۶۲ درصد آن ها طی دو سال گذشته MI داشتند. در مطالعه ی Haverkate و همکاران نیز تغییرات میزان CRP در گروه ها با افزایش تعداد عروق دچار گرفتگی هماهنگ نبود (Hoffmeister et al,2001)(Haverkate et al,1997).

مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Inês انجام شده بود نشان داد CRP بیش از ۶ میلی گرم در دسی لیتر بین افراد فوت شده و فوت نشده تفاوت معنی داری دارد که نشان می دهد CRP در مورتالیتته ی بیمارستانی بعد از ترخیص از ICU نقش دارد. همچنین در سال ۲۰۱۱ در مطالعه ی Azevedo نشان داده شد این فاکتور همراه سایر معیارهای کلاسیک نقش تعیین کننده در ترخیص از ICU دارد. در مطالعه ی Hefler مشخص شد که سطح سرمی CRP با مرگ و میر افراد مسن با آسیب حاد ریه ارتباط مستقیم دارد. یا در مطالعه ی Wullstein در سال ۲۰۰۴ مشخص شد که سطح این فاکتور یک عامل پیش بینی کننده ی مرگ و میر در بیماران بستری در بخش ICU می باشد (Inês et al,2012)(Wullstein et al,2004).

در یک مطالعه افزایش غلظت سرمی پروتئین واکنش سی با بروز نارسائی تنفسی و نهایتاً لوله گذاری داخل تراشه در بیماران دچار سندرم حاد شدید تنفسی همراه بوده است. در مطالعه دیگری، میزان بستری شدن بیماران مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی در بیمارستان مستقلاً با افزایش سطح سرمی پروتئین واکنش سی ارتباط داشته است. این مطالعه نشان می دهد بیماران دچار نارسایی حاد یا مزمن تنفسی از یک التهاب سیستمیک رنج میبرند که میتواند توجیهی برای افزایش میزان مرگ



و میر و عوارض این بیماران مثل نیاز به تهویه مکانیکی نارسایی تنفسی است. با توجه به اینکه سطح سرمی پروتئین واکنش سی در بیماران با نارسایی تنفسی بالاست، می‌توان چنین استنباط کرد، هر پارامتری که در ارتباط با بروز نارسایی ارگان های بدن باشد، شاید بتواند نیاز به تهویه مکانیکی و مدت زمان آن را پیش بینی کند (Liu et al, 2005).

از طرف دیگر طبق مطالعات گذشته، هرچه اندکس توده بدن کم تر باشد بهبود نارسایی تنفسی با تاخیر همراه می گردد. لذا چنین به نظر میرسد افزایش میزان پروتئین واکنش سی یا کاهش اندکس توده بدن در روزهای اولیه بستری در بخش مراقبت های ویژه بتواند نیاز به تنفس مکانیکی را پیش بینی کند (Noel et al, 2004) (Vincent et al, 1996).

در مطالعه ی Lobo و همکاران و همچنین مطالعه ی Verma استنباط می گردد نارسایی تنفسی علت اولیه نیاز به تهویه مکانیکی است و به شایع تر در بیمارانی که ضریب بررسی نارسایی متوالی ارگان های بالاتری دارند، رخ می دهد. پس منطقی است مدت زمان تهویه مکانیکی این بیماران نیز طولانی تر گردد. در نتیجه تغییرات ضریب بررسی نارسایی متوالی اورگان ها در بیماران با ترومای شدید به موازات تغییر در شاخص توده بدن یا سطح پروتئین واکنش سی سرمی در پیش بینی طول مدت تهویه مکانیکی رخ می دهد. مطالعات لبو و همکارانش نیز نشان داد بیماران ناخوش بستری در واحد مراقبت های ویژه دارای غلظت سرمی پروتئین واکنش سی بالاتری هستند و خطر نارسایی متعدد ارگان ها و مرگ و میر آن ها نیز بالاتر می باشد (Lobo et al, 2003) (Verma et al, 2002).

### مقدمه و روش کار آزمایش

روش انجام این تحقیق بر روی ۳۰ تن (از هر دو جنس بدون در نظر گرفتن معیار سنی) از افراد مبتلا به کووید ۱۹ با معیار داشتن علائم اولیه ی این بیماری نظیر سردرد، تهوع، سرگیجه، گلودرد و سرفه مراجعه کننده به مراکز و آزمایشگاه های تشخیص طبی در استان اصفهان و همچنین ۳۰ تن نیز بعنوان گروه شاهد بدون هیچگونه علائم سرماخوردگی و کرونا (تب، گلودرد، سرفه و عطسه) صورت پذیرفت. افراد مورد مطالعه در این تحقیق به صورت تصادفی انتخاب شدند. برای دقت و صحت معیارهای ورود به مطالعه در گروه بیمار، بررسی سی تی اسکن ریه ی افراد نیز مورد ارزیابی قرار گرفت همچنین معیار اصلی و مورد ارزیابی برای تعیین رابطه ی معنی داری بین پارامترها بالا بودن فاکتورهای ایمنوگلوبولین در نظر گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه مصرف قرص و یا داروهای برطرف کننده ی علائم سرماخوردگی و کرونا و همچنین مصرف داروهای ضدالتهاب و مسکن است. از هر دو گروه برای انجام و بررسی داده ها رضایت نامه ی شخصی گرفته شد و سپس نمونه برداری خونی با شرایط عدم ناشتا بودن تمامی افراد صورت پذیرفت. بعد از انجام نمونه برداری، سرم گروه کنترل و بیمار توسط دستگاه سانتریفیوژ با دور ۷ هزار rpm جداسازی شد. سپس سرم هر دو گروه تا زمان انجام دقیق آزمایش ها در دمای ۴ درجه ی سانتی گراد درون یخچال نگهداری شدند. در نهایت سنجش سرعت رسوب گلوبولی ESR و سنجش CRP به روش دستی و اندازه گیری ایمنوگلوبولین های سرم IgM و IgG توسط دستگاه الیزا ریدر انجام گرفت.

### مواد و تجهیزات مورد استفاده

به منظور سنجش و ارزیابی فاکتورهای تعیین شده در هر دو گروه بیمار و شاهد (یعنی ESR, CRP, IgM و IgG) به مواد و تجهیزات مشخصی نیاز شد که این اقلام در جدول (۱) قید گردیده است.

جدول (۱) مواد و تجهیزات

ردیف	مواد / دستگاه	شرکت و مدل سازنده / مقدار مورد استفاده
۱	کیت سنجش IgG	پیشتاز طب
۲	کیت سنجش IgM	پیشتاز طب
۳	کیت سنجش CRP	انیسان
۴	الایزا ریدر	Biotek Elx-800ts
۵	بن ماری	
۶	انکوباتور	Shimaz Co
۷	سرنگ	۵ و ۲ سی سی
۸	سانتریفیوژ	آریان آزما
۹	سمپلر و سرسمپلر	
۱۰	لوله ی آزمایش و رک نگهدارنده	
۱۱	لوله ی آزمایش مخصوص ESR	حاوی سیترات سدیم یا EDTA
۱۲	یخچال	
۱۳	آب مقطر	
۱۴	میکروتیوب و پارافیلیم	
۱۵	کرونومتر (زمان سنج)	
۱۶	پیپت و پوآر	
۱۷	اپلیکاتور	
۱۸	چراغ مطالعه	

## اندازه گیری ESR

### مقدمه و اساس آزمایش

انجام این آزمایش برای تشخیص حضور عفونت و تومور، التهاب و همچنین برای پایش بیماری و اثر درمان استفاده می شود. سرعت رسوب گلبول ها ارتباط مستقیم با جرم گلبول قرمز و ارتباط معکوس با سطح گلبول دارد. افزایش این فاکتور نشان دهنده ی افزایش در پروتئین های خون از جمله گلوبولین ها است. معمولا ESR در مواردی مانند التهاب و عفونت ها، کم خونی، مولتیپل میلوما گلوبولین ها، رماتیسم مفصلی، سرطان، حاملگی و در هنگام افزایش فیبرینوژن مقدار آن زیاد می شود. از روش های Wintrobe یا Westergren برای انجام آزمایش استفاده می شود.

## مراحل انجام آزمایش

۱. از تمامی افراد نمونه ی خون وریدی گرفته شد و نمونه ها در لوله های مخصوص ESR حاوی سیترات سدیم ریخته شد بلافاصله بعد از پرکردن مناسب لوله، حداقل چهار مرتبه لوله سدیمان را به آرامی تکان دادیم. سپس نمونه ها به پیپت های مدرج ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی لیتری انتقال داده شدند.
۲. با کمک پوآر که به سر پیپت است، مقدار مناسب نمونه برداشت شد. سپس با انگشت سبابه دهانه ی پیپت محکم نگه داشته شد و مانع خروج خون از نوک پایین پیپت شدیم. در نهایت نوک پایین پیپت روی لاستیک رک قرار داده شد و با گیره، پیپت در محلش محکم نگه داشته شد.
۳. لوله به صورت عمودی در رک مخصوص نگهدارنده ی قرار میگیرد و به مدت یک ساعت در دمای اتاق می ماند.
۴. در مرحله ی آخر با کمک گرنومتر بعد از سپری شدن یکساعت مقدار رسوب گلبولی از بالای لوله یعنی همان معیار صفر تا جایی که رسوب صورت گرفته است، اندازه گیری شد (Hardeman et al,2010).

## اندازه گیری IgM و IgG

### مقدمه و اساس آزمایش

در این کیت ها آنتی ژن های کروناویروس به داخل چاهک ها متصل گردیده اند. در هنگام آزمایش نمونه ها رقیق شده و در صورت وجود آنتی بادی علیه آنتی ژن های کروناویروس این آنتی بادی ها به آنتی ژن های کف چاهک متصل می گردند. سپس با افزودن آنتی بادی ضد IgM و IgG که به آنزیم HRP متصل است در صورت وجود آنتی بادی های ضد کروناویروس، آنتی هیومن IgM و IgG نیز به آن ها متصل میگردد. پس از شست و شو محلول رنگزا که حاوی هیدروژن پراکسید و کروموزن است به داخل چاهک ها ریخته و انکوبه می شود که شدت رنگ آبی متناسب با کمپلکس ایمنی تشکیل شده در چاهک هاست. افزودن محلول متوقف کننده برای جلوگیری از فعالیت بیش از اندازه و نامناسب آنزیم صورت میگیرد بدین صورت که رنگ آبی را به زرد تبدیل میکند تا بهترین جذب نوری را در ۴۵۰ نانومتر داشته باشیم.

## مراحل انجام آزمایش

۱. ۱۰۰ میکرولیتر محلول کنترل/ استاندارد و ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه های رقیق شده (که با نسبت ۱ به ۱۰۰ با بافر رقیق کننده ی IgM و IgG رقیق شده است) در چاهک های مربوطه پخش شد.
۲. ۱۰۰ میکرولیتر محلول آنزیم کونژوگه به درون چاهک ها اضافه شد و سپس چاهک ها با فویل یا چسب مخصوص پلیت پوشانده و در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد به مدت یکساعت انکوبه شدند.
۳. بعد از اتمام انکوباسیون و حذف فویل ها، محتویات چاهک ها خالی شد و سه مرتبه با کمک ۳۰۰ میکرولیتر بافر شست و شوی مصرف، شستشو داده شدند و با ضربه زدن ملایم روی کاغذ تمام مایع درون چاهک ها تخلیه شد.
۴. در مرحله ی بعد ۱۰۰ میکرولیتر سوبسترای آماده مصرف یا محلول رنگزای TMB به تمام چاهک ها اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و تاریکی انکوبه شد.
۵. در مرحله ی آخر ۱۰۰ میکرولیتر محلول متوقف کننده به همه ی چاهک ها اضافه شد و بعد از گذشت ۳۰ دقیقه با طول موج ۴۵۰ نانومتر میزان جذب نوری توسط دستگاه الیزا ریدر خوانده شد (Cheng et al,2020).

### دامنه ی مرجع

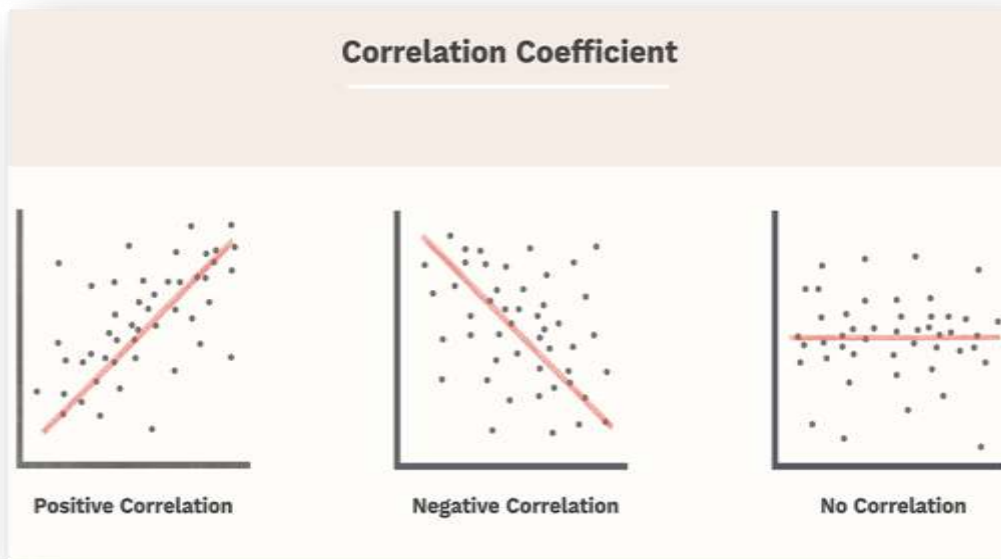
در صورتی که مقدار آنتی بادی ها کمتر از  $0.9 \text{ IU/ml}$  باشد، نشان میدهد فرد دچار بیماری و علائم آن نشده است. در صورتی که این مقدار بین  $0.9$  و  $1.1$  باشد نشان میدهد نمیتوان به طور قطع بیماری را تشخیص داد و نیازمند آزمایش مولکولی PCR برای قطعیت بیماری و یا عدم بیماری است و اما اگر این مقدار بیشتر از  $1.1 \text{ IU/ml}$  باشد نشان میدهد فرد مبتلاست و یا حداقل در چندروز گذشته به این بیماری مبتلا شده است (Cheng et al,2020).

### آنالیز آماری

معیار اصلی و مورد ارزیابی برای تعیین رابطه‌ی معنی‌داری بین پارامترها در گروه کووید ۱۹ و بین گروه‌ها با یکدیگر بالا بودن فاکتورهای ایمونوگلوبولین نظیر IgG و IgM در نظر گرفته شد؛ بنابراین سنجش و مقایسه‌ی این پارامترهای متغیر با سایر متغیرها به منظور کسب رابطه‌ی معنی‌داری مورد بررسی قرار گرفت. تمامی پارامترها بعنوان متغیر کمی ولی پارامتر CRP با توجه به اینکه فقط نشان دهنده‌ی وجود (کم، متوسط، زیاد) و عدم وجود التهاب و عفونت در بدن است، بعنوان متغیر کیفی در نظر گرفته شد. برای تحلیل داده‌ها و انجام آنالیزهای آماری از نرم افزار آماری SPSS version 22 استفاده شد. از آزمون های رگرسیون خطی و برای بررسی بیشتر از آزمون های همبستگی پیرسون برای رابطه‌ی معنی‌داری بین دو متغیر (وابسته و مستقل یا هر دو وابسته) استفاده گردید. از آزمون t مستقل نیز به منظور بدست آوردن رابطه‌ی معنی‌داری بین دو گروه شاهد و بیمار و اثبات فرضیه های تحقیق و نتایج بدست آمده در آزمون های قبلی استفاده و برای رسم نمودارها و جداول از نرم افزارهای Excell و Word استفاده شد.

### تعریف آزمون رگرسیون خطی

در رگرسیون خطی ساده همانطور که گفته شد یک متغیر مستقل و یک متغیر وابسته داریم و به دنبال بررسی رابطه بین متغیر وابسته و مستقل هستیم. قبل از بررسی رابطه بین متغیر وابسته و متغیر مستقل، ابتدا باید بررسی کنیم آیا رابطه معنی‌داری بین این دو متغیر وجود دارد یا خیر؟ برای این منظور از ابزاری بنام نمودار پراکنش استفاده می‌کنیم. اگر در این نمودار نقاط کاملاً پراکنده باشند و در یک امتداد قرار نگیرند، به معنای عدم وجود رابطه بین دو متغیر بوده و عملاً رگرسیون کاربردی نخواهد داشت و نمی‌توان از آن استفاده کرد و خط رگرسیونی برازش داد؛ اما در صورتیکه در نمودار پراکنش، نقاط طوری در امتداد یکدیگر قرار گیرند که گویی حول یک خط متمرکز شده‌اند، نشان دهنده وجود رابطه بین متغیرهاست. شکل (۲) (Seber et al,2012)(Uyanik et al,2013).



شکل (۲) انواع نمودار پراکنش خطی (Uyanık et al,2013).

#### فرضیه یا سوال های تحقیق

۱. این امکان وجود دارد با مبتلا شدن افراد به بیماری کووید ۱۹ و در نتیجه ایجاد التهاب و عفونت ها میزان رسوب گلبولی در آنان به نسبت افراد سالم (گروه شاهد) بیشتر باشد.
۲. سرعت رسوب گلبولی با علائم بیماری کووید ۱۹ مرتبط است.
۳. با توجه به مطالعات چنین فرض می شود که با بررسی میزان سطح سرمی فاکتورهای ایمونوگلوبولین شناسایی و شناخت علائم و مبتلا بودن افراد به کووید ۱۹ آسان تر صورت گیرد و روش موثری برای تشخیص بیمار و عدم بیمار بودن افراد باشد.
۴. از آنجاییکه ارزیابی پروتئین واکنشگر C برای عفونت ها نسبت به سرعت رسوب گلبولی از اهمیت بیشتر و ویژه ای برخوردار است بنابراین احتمال مثبت بودن این فاکتور در افراد بیمار به مراتب بیشتر از افراد گروه شاهد است.

#### بررسی و ارزیابی نتایج آنالیز داده ها

به منظور ارزیابی آنالیز داده ها و با توجه به توزیع نرمال داده ها و تصادفی بودن آزمایش و همچنین فرضیه ها و سوال های تحقیق در مرحله ی اول با کمک آنالیزهای آماری صحت نرمال بودن توزیع متغیرها بررسی شد سپس از آزمون رگرسیون خطی و همچنین برای بدست آوردن رابطه ی معنی داری از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. برای سنجش داده ها بین گروه شاهد و بیمار نیز از آزمون t مستقل استفاده گردید.

جدول (۲) مقادیر داده های مورد سنجش برای گروه مبتلا به کووید ۱۹

n	ESR (mm/hr)	CRP	IgG (IU/ml)	IgM (IU/ml)
1	38	+2	1.54	1.85
2	29	+1	1.32	2.10
3	44	+3	2.17	1.93
4	33	+1	1.26	1.76
5	27	+2	3.29	1.55
6	40	+3	1.19	1.43
7	28	+3	1.44	2.34
8	31	+1	3.35	2.06
9	25	+3	1.60	1.87
10	36	+2	1.53	3.79
11	42	+1	2.47	1.95
12	29	+3	1.39	4.64
13	21	+2	1.88	1.44
14	24	+3	1.46	3.12
15	34	+1	1.36	4.14
16	39	+2	2.39	2.77
17	37	+2	2.40	1.92
18	30	+3	1.51	1.56
19	33	+2	1.43	1.50
20	24	+1	3.57	2.14
21	19	+3	1.68	3.30
22	21	+1	1.59	2.45
23	32	+3	4.65	2.27
24	28	+2	1.46	3.56
25	24	+1	2.38	3.41
26	35	+2	1.54	2.78
27	20	+1	1.32	2.91
28	23	+3	2.16	1.99
29	27	+3	1.25	3.10
30	29	+2	2.45	2.66

جدول (۳) مقادیر داده های مورد سنجش برای گروه شاهد

n	ESR (mm/hr)	CRP	IgG (IU/ml)	IgM (IU/ml)
1	7	Negative	0.13	0.08
2	11	Negative	0.08	0.14
3	9	Negative	0.54	0.23
4	7	Negative	0.32	0.07
5	13	Negative	0.48	0.41
6	10	Negative	0.07	0.19

7	9	Negative	0.59	0.32
8	12	Negative	0.41	0.20
9	16	Negative	0.77	0.53
10	11	Negative	0.22	0.03
11	8	Negative	0.12	0.16
12	12	Negative	0.26	0.23
13	15	Negative	0.59	0.47
14	10	Negative	0.23	0.18
15	11	Negative	0.69	0.33
16	9	Negative	0.19	0.21
17	18	Negative	0.17	0.25
18	15	Negative	0.43	0.34
19	17	Negative	0.35	0.29
20	12	Negative	0.41	0.11
21	9	Negative	0.57	0.34
22	6	Negative	0.29	0.22
23	11	Negative	0.21	0.11
24	13	Negative	0.34	0.06
25	14	Negative	0.30	0.05
26	19	Negative	0.26	0.13
27	15	Negative	0.44	0.10
28	6	Negative	0.37	0.17
29	16	Negative	0.20	0.09
30	14	Negative	0.15	0.19

### بررسی امکان وجود رابطه خطی بین متغیر مستقل و وابسته‌ی کمی در گروه کووید ۱۹

قبل از انجام آنالیز آماری و بررسی آن بهتر است با استفاده نمودار پراکندگی (Scatter Plot)، وجود رابطه خطی بین هر یک از متغیرهای مستقل با متغیر وابسته مورد ارزیابی قرار گیرد. نمودار پراکندگی یک از ساده ترین روش ها برای بررسی همبستگی و ارتباط دو متغیر است. این نمودار، نوع و جهت رابطه را به طور بصری ارائه می دهد و می توان با مشاهده نمودار از نوع رابطه بین دو متغیر و جهت (خطی یا غیر خطی و مثبت یا منفی) و شدت رابطه آگاهی تقریبی یافت. دقت شود که این نوع نمودار، معنی داری رابطه را نشان نمی دهد و برای بررسی دقیق معنی داری و شدت رابطه باید از آزمون های همبستگی (همبستگی پیرسون یا اسپیرمن) استفاده کرد. رگرسیون به پیش بینی مقدار یک متغیر وابسته از روی مقادیر یک یا چند متغیر مستقل اشاره می کند. با استفاده از نمودار پراکندگی می توان به اطلاعات دیگری هم دست یافت؛ مثلا نمودار پراکندگی مواردی که اثر شدیدی بر خط رگرسیون داشته باشند و به عبارتی موارد دور از محدوده (پرت یا دورافتاده) را نیز نشان می دهد.

جدول (۴) مقدار میانگین و انحراف استاندارد

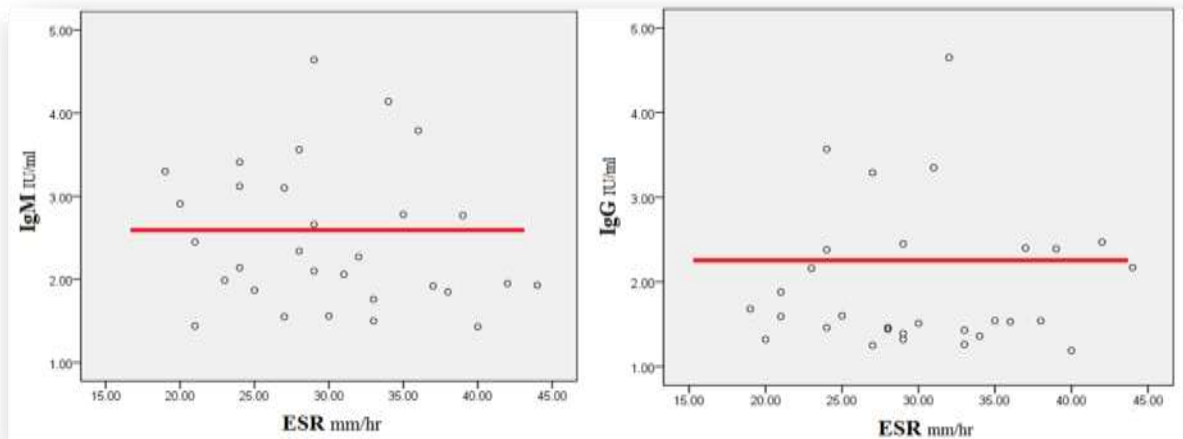
Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
IgG	30	1.19	4.65	1.9677	.82839
IgM	30	1.43	4.64	2.4763	.84705
ESR	30	19.00	44.00	30.0667	6.76672
Valid N (listwise)	30				

### رابطه‌ی خطی بین IgG و میزان ESR

همانطور که در نمودار (۱) مشخص شده است و با توجه به اینکه در فرض تحقیق مطالعه معیار افراد مبتلا به کووید ۱۹، بالا بودن فاکتورهای آنتی بادی در نظر گرفته شده است؛ بنابراین با بررسی و مقایسه‌ی این پارامتر با میزان ESR هیچ گونه رابطه‌ی خطی و معنی‌داری نمیتوان در نظر گرفت.

### رابطه‌ی خطی بین IgM و میزان ESR

با مشاهده‌ی نمودار (۱) بین این دو پارامتر نیز نمیتوان رابطه‌ی خطی و معنی‌داری در نظر گرفت.



نمودار (۱) نمودار پراکندگی و رابطه‌ی خطی بین متغیرهای کمی

محاسبه‌ی رگرسیون خطی و معنی‌داری بین متغیرهای کمی در گروه کووید ۱۹

محاسبه‌ی رگرسیون خطی و معنی‌داری بین IgG و میزان ESR

چون مقدار معنی‌داری P-value یا مقدار Sig درون جدول (۵) از مقدار ۰/۰۵ بزرگتر می‌باشد بنابراین رابطه‌ی معنی‌داری بین این دو فاکتور وجود ندارد.



جدول (۵) محاسبه‌ی رگرسیون خطی و معنی‌داری بین IgG و میزان ESR

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	.033	1	.033	.046	.832 <sup>a</sup>
	Residual	19.868	28	.710		
	Total	19.901	29			

a. Predictors: (Constant), ESR  
b. Dependent Variable: IgG

محاسبه‌ی رگرسیون خطی و معنی‌داری بین IgM و میزان ESR

با مشاهده‌ی جدول (۶) مشخص شد معنی‌داری P-value یا مقدار Sig از مقدار ۰/۰۵ بزرگتر می‌باشد بنابراین رابطه‌ی معنی‌داری نیز بین این دوفاکتور وجود ندارد.

جدول (۶) محاسبه‌ی رگرسیون خطی و معنی‌داری بین IgM و میزان ESR

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	.605	1	.605	.838	.368 <sup>a</sup>
	Residual	20.202	28	.722		
	Total	20.807	29			

a. Predictors: (Constant), ESR  
b. Dependent Variable: IgM

آزمون همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی در گروه کووید ۱۹

آزمون همبستگی پیرسون بین IgG، IgM و میزان ESR

برای بررسی دقیق تر و اثبات صحت آزمون های قبلی از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد که با توجه به اینکه مقدار معنی‌داری یا Sig برای ارتباط دوفاکتور ایمونوگلوبولین با ESR، بالاتر از ۰/۰۵ می باشد بنابراین هیچ گونه رابطه‌ی معنی‌داری بین این پارامترها نمیتوان در نظر گرفت.

جدول (۷) آزمون معنی‌داری پیرسون بین IgM، IgG و میزان ESR

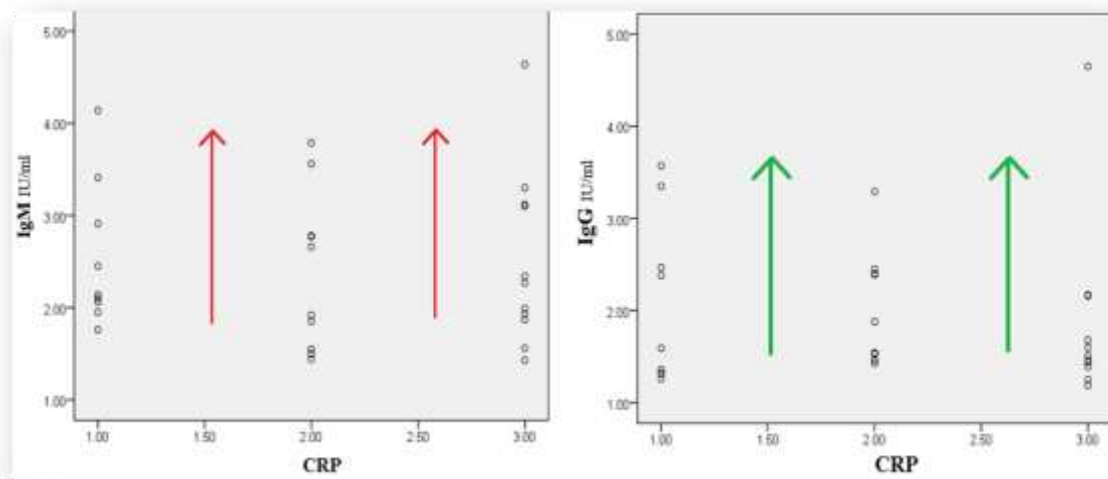
Correlations			Correlations				
		IgG	ESR		IgM	ESR	
IgG	Pearson Correlation	1	.041	IgM	Pearson Correlation	1	-.171
	Sig. (2-tailed)		.912		Sig. (2-tailed)		.428
	N	30	30		N	30	30
ESR	Pearson Correlation	.041	1	ESR	Pearson Correlation	-.171	1
	Sig. (2-tailed)	.912			Sig. (2-tailed)	.428	
	N	30	30		N	30	30

### بررسی امکان وجود رابطه خطی بین متغیر مستقل و وابسته‌ی کیفی در گروه کووید ۱۹

با توجه به اینکه مقدار CRP یک نوع متغیر کیفی در نظر گرفته می‌شود بنابراین با در نظر گرفتن فرض تحقیق مبنی بر اینکه آیا تغییرات CRP یا افزایش و کاهش آن و یا شدت آگلوتیناسیون با عفونت و یا پارامترهای التهاب و عفونت که در این تحقیق، میزان ایمنوگلوبولین های IgM و IgG در گروه بیمار در نظر گرفته شده اند مرتبط می‌باشد و یا خیر، آزمون های معنی‌داری انجام شد.

#### رابطه‌ی خطی بین IgM, IgG و میزان شدت CRP

همانطور که از نمودار (۲) مشاهده شد با افزایش شدت یا آگلوتیناسیون CRP در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ افزایش معنی‌داری در ایمنوگلوبولین های سرم میتوان در نظر گرفت. برای سنجش بیشتر از آزمون های رگرسیون خطی استفاده گردید.



نمودار (۲) نمودار پراکندگی و رابطه‌ی خطی بین متغیرهای کمی و کیفی

### محاسبه‌ی رگرسیون خطی و بین متغیر مستقل و وابسته‌ی کیفی در گروه کووید ۱۹

#### رگرسیون خطی بین IgG و میزان شدت CRP

با توجه به جدول (۸) مشاهده شد مقدار معنی‌داری یا Sig کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد بنابراین رابطه‌ی معنی‌داری بین IgG و میزان شدت CRP وجود دارد و فرض تحقیق اثبات می‌شود.

جدول (۸) محاسبه‌ی رگرسیون خطی بین IgG و میزان شدت CRP

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. <sup>a</sup>
1	<b>Regression</b>	.213	1	.213	.302	.042
	Residual	19.688	28	.703		
	Total	19.901	29			

a. Predictors: (Constant), CRP  
b. Dependent Variable: IgG

### رگرسیون خطی بین IgM و میزان شدت CRP

با بررسی جدول (۹) مشاهده شد مقدار معنی‌داری یا Sig کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد بنابراین رابطه‌ی معنی‌داری بین IgM و میزان شدت CRP وجود دارد و فرض تحقیق اثبات می‌شود.

جدول (۹) محاسبه‌ی رگرسیون خطی بین IgM و میزان شدت CRP

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. <sup>a</sup>
1	<b>Regression</b>	.005	1	.005	.007	.034
	Residual	20.802	28	.743		
	Total	20.807	29			

a. Predictors: (Constant), CRP  
b. Dependent Variable: IgM

جدول (۱۰) محاسبه‌ی رگرسیون خطی بین IgM و میزان شدت CRP

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ESR	Equal variances assumed	11.720	.003	13.074	58	.000	18.23333	1.39458	15.44177	21.02490
	Equal variances not assumed			13.074	43.794	.000	18.23333	1.39458	15.42236	21.04431

### آزمون t مستقل

#### ارزیابی رابطه‌ی معنی‌داری ESR در دو گروه بیمار و شاهد

با مقایسه‌ی نتایج مشخص شد مقدار P-value کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد بنابراین رابطه‌ی معنی‌داری بین دو گروه وجود دارد و با توجه به بررسی داده‌های بدست آمده در دو گروه، فرضیه‌ی تحقیق مبنی بر تاثیرات این فاکتور بر روی یکی از گروه‌ها که گروه بیمار می‌باشد رد نمی‌شود.

جدول (۱۱) آزمون t مستقل بین گروه شاهد و بیمار برای ESR

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IgG	Equal variances assumed	27.078	.000	10.512	58	.000	1.62833	.15490	1.31826	1.93840
	Equal variances not assumed			10.512	31.834	.000	1.62833	.15490	1.31275	1.94392

### ارزیابی رابطه‌ی معنی‌داری IgG در دو گروه بیمار و شاهد

جدول (۱۱) نشان می‌دهد مقدار معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد؛ بنابراین بین دو گروه رابطه‌ی معنی‌داری وجود دارد و فرضیه‌ی تحقیق مبنی بر تاثیرات کووید ۱۹ بر روی ایمونوگلوبولین IgG در یکی از گروه‌ها یعنی گروه بیمار اثبات می‌شود.

### ارزیابی رابطه‌ی معنی‌داری IgM در دو گروه بیمار و شاهد

با مشاهده‌ی جدول (۱۲) نتیجه‌گیری می‌شود که مقدار معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد؛ بنابراین بین دو گروه رابطه‌ی معنی‌داری وجود دارد و فرضیه‌ی تحقیق مبنی بر تاثیرات کووید ۱۹ بر روی ایمونوگلوبولین IgM در یکی از گروه‌ها یعنی گروه بیمار اثبات می‌شود.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IgM	Equal variances assumed	49.026	.002	14.510	58	.000	2.26867	.15635	1.95570	2.58163
	Equal variances not assumed			14.510	30.281	.000	2.26867	.15635	1.94948	2.58785

جدول (۱۲) آزمون t مستقل بین گروه شاهد و بیمار برای IgM

### بحث

هم راستا با نتایج این مطالعه نشان داده شده است که آنتی بادی‌های موجود در سرم افراد بهبود یافته نظیر IgG، IgM، IgA و IgE دارای تاثیرات موثری در عفونت‌های ویروسی و بیماری‌های عفونی از قبیل آنفلوآنزا، سارس و مرس شده‌اند و بنابراین انتخاب این فاکتورها نه تنها بعنوان شناخت و معیار ابتلای افراد به کووید ۱۹ راهکار درستی به شمار می‌رود و اساس آزمایش‌ها و آزمون‌های آنالیزآماری در این تحقیق را به اثبات می‌رساند بلکه باعث اثبات برخی از فرضیه‌ها و سوال‌های تحقیق حاضر شد. نتایج مطالعه‌ی دوان و همکارانش اثر بخشی پلاسما درمانی را در ۱۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ نشان داد به طوری

که این افراد در طول مدت ۳ روز بهبود در علائم بالینی پیدا کردند و در طی مدت ۷ روز به طور کامل بار ویروسی از بین رفته بود؛ بنابراین پلاسما درمانی از لحاظ تئوری و عملی نیز میتواند گزینه ی امیدوار کننده ایی برای درمان و پیشگیری باشد (Duan et al,2020)(Mehta et al,2020).

سنجش هاس سرولوژیکی از سال ۲۰۰۱ به دلیل کارایی در یافتن منبع عفونت در برابر روش های مولکولی به یک مزیت تبدیل شده اند. تشخیص سرولوژیکی مبتنی بر آنتی بادی با زمان اعلام نتیجه سریع در مقایسه با RT-PCR هزینه ی کمتری دارد. در حال حاضر کیت های مختلفی با روش ELISA با موفقیت آماده شده اند تا آنتی بادی های اصلی IgG و IgM را در برابر نوکلئوکپسیدها و پروتئین های ویروس شناسایی کنند. با این حال نقطه ی ضعف این روش ها این است که تشخیص مبتنی بر سرولوژی در تشخیص به موقع کرونا تاکنون غیرممکن است (Zhou et al,2020).

در مطالعه ایی که توسط محزر و همکاران برای ارزیابی آزمون سرولوژی الایزا در تشخیص بروسلوز و عفونت در بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۷۹ انجام گرفت مشاهده شد حساسیت و ویژگی الایزا در IgG، ۹۳ درصد و برای IgM ۹۶ درصد است و نتیجه گیری شد میتوان با صرف وقت کمتر و سادگی از این آزمون ها جهت سنجش استفاده نمود. مطالعه ی Mathai و همکارانش نشان داد آزمون الایزا در مقابل آگلوتیناسیون آزمون بهتری می باشد (Mathai et al,2016)(Mohraz et al,2003).

هم جهت با نتایج بررسی های ما، در تحقیقات بسیاری مشخص شده است که میزان CRP پس از اعمال جراحی، تزریق خون، واکسیناسیون، آمبولی و عفونت ریه، سکته ی قلبی حاد و سرطان ها بالا می رود. در سکتة ی قلبی اندازه گیری آن بهترین و حساس ترین آزمایشی است که میتوان با آن نشانه های نکروز و یا التهاب عضله ی قلب را بدست آورد بعلاوه این آزمایش حتی پس از کاهش مقدار انزیم های کبدی مدتی مثبت باقی میماند. التهاب سیستمیک نقش مهمی در پیشرفت تصلب شراین و عفونت دارد این مهم توسط دانشمندی به نام راس در سال ۱۹۹۳ در مطالعه ایی گسترده بر روی بیومارکرهای بدن مورد بررسی قرار گرفت ونتیجه گیری شد که سطح بیومارکرهای بدن با کم و زیاد شدن شدت اترواسکلروزیس تغییر میکند. در واقع CRP یک مارکر التهاب حاد می باشد که در کبد و عضلات صاف شراین کرونری تولید شده و میتواند بعنوان پیش بینی کننده ی خطر بیماری های قلبی عروقی و در نهایت تنفسی به حساب آید. میزان CRP قبل و بعد از عمل نیز میتواند در پیشگویی از حملات قلبی عروقی نقش موثری داشته باشد. مطالعاتی انجام شده است که نشان دهنده ی ارتباط مستقیم سطح CRP با چاقی، سن، دیابت است. درمان با داروهای پایین آورنده ی چربی خون بر روی سطوح CRP اثر گذاشته و باعث کاهش مرگ و میر و سکته ی قلبی تا ۳۰ روز پس از عمل میشوند که این مهم با کاهش التهاب سیستمیک همراه می باشد (Ray et al,2005)(Calabro et al,2003).

از دیدگاه آسیب شناختی، همه مراحل فرآیند اترواسکلروتیک، از شروع پارگی پلاک، ممکن است یک پاسخ التهابی به آسیب و اختلال عملکرد اندوتلیال باشد. آسیب به دیواره اندوتلیال آغازگر آبشاری فرایندهایی است که پاسخ التهابی را تنظیم می کند که باعث به کارگیری سلول های سفید خون در دیواره عروق می شود، آنها را به سلول های فرم غیرطبیعی تغییر میدهد و منجر به گسترش ضایعات اترواسکلروتیک می شود. میان بیومارکرهایی که این فرآیند التهابی را باعث میشوند CRP یکی از مهمترین ها می باشد. در کل سطوح افزایش یافته ی CRP وقتی با روش حساس اندازه گیری شود به شدت با ریسک سکتة ی قلبی، سکتة مغزی، بیماری های شریانی و مرگ ناگهانی مرتبط است. براساس پیشنهاد انجمن قلب آمریکا و مرکز کنترل و

پیشگیری بیماری آمریکا چنانچه سطح CRP بالاتر از ۱۰ میلیگرم یا شدت آگلوتیناسیون کمتر از ۲ باشد نمیتوان از آن برای ارزیابی خطر بیماری ها استفاده کرد و لازم است از فرآیندهای التهابی دیگر و آزمون های تشخیصی بهتری استفاده کرد (Jialal et al,2004).

در جمعیت ایران تنها در دو مطالعه سطوح پلاسمایی CRP و ارتباط آن با شدت بیماری های قلبی عروقی و تنفسی بررسی شده است. در مطالعه ی رسولی و همکاران در ۲۷۰ بیمار مبتلا به آنژین پایدار ارتباط معنی داری بین شدت CAD و CRP با روش ایمونوتوربیدومتری وجود داشت. در مطالعه ی حیدری و همکاران در ۲۸۴ بیمار مبتلا به آنژین پایدار نیز ارتباط مثبتی بین شدت CAD و مقادیر CRP نشان داده شد. برخلاف مطالعات ذکر شده در نتایج چند بررسی ارتباطی بین شدت قلبی عروقی و سطوح پلاسمایی پروتئین واکنشگر سی وجود نداشت. در مطالعه ی آذر و همکاران بین CRP و تعداد رگ های استنوزی در ۹۸ بیمار ارتباط معنی داری وجود نداشت. شرط خروج از مطالعه نداشتن MI طی دو هفته قبل از ورود به مطالعه بود؛ اما ۲۰ درصد بیماران دارای سابقه ی MI و برخی نیز PCI بودند (Rasouli et al,2006)(Haidari et al,2001)(Azar et al,2000).

در مطالعه ی Hoffmeister و همکاران نیز سطوح CRP و شدت قلبی عروقی ارتباطی وجود نداشت اما ۶۲ درصد آن ها طی دو سال گذشته MI داشتند. در مطالعه ی Haverkate و همکاران نیز تغییرات میزان CRP در گروه ها با افزایش تعداد عروق دچار گرفتگی هماهنگ نبود (Hoffmeister et al,2001)(Haverkate et al,1997).

مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Inês انجام شده بود نشان داد CRP بیش از ۶ میلی گرم در دسی لیتر بین افراد فوت شده و فوت نشده تفاوت معنی داری دارد که نشان میدهد CRP در مورتالیتته ی بیمارستانی بعد از ترخیص از ICU نقش دارد. همچنین در سال ۲۰۱۱ در مطالعه ی Azevedo نشان داده شد این فاکتور همراه سایر معیارهای کلاسیک نقش تعیین کننده در ترخیص از ICU دارد. در مطالعه ی Hefler مشخص شد که سطح سرمی CRP با مرگ و میر افراد مسن با آسیب حاد ریه ارتباط مستقیم دارد. یا در مطالعه ی Wullstein در سال ۲۰۰۴ مشخص شد که سطح این فاکتور یک عامل پیش بینی کننده ی مرگ و میر در بیماران بستری در بخش ICU می باشد (Wullstein et al,2004)(Inês et al,2012).

بین شاخص های ایمنی مانند ایمونوگلوبولین و التهابی نظیر CRP با ورزش، ارتباط مثبت و معنی داری دیده شده است. محققین با بررسی چگونگی فرآیند تنظیم و ترشح آنتی بادی های سرمی، ارتباط مثبت و معنی داری را بین ایمونوگلوبولین های دستگاه ایمنی و شاخص های التهابی گزارش نمودند. به نظر می رسد وجود چنین ارتباطی ناشی از تاثیر متقابل و پیچیده ی شاخص های متعدد التهابی در ترشح مقادیر ایمونوگلوبولینی باشد به طوری که فعال شدن و تولید و تکثیر آنتی بادی ها به عنوان بخشی از عملکرد سلول های بتا تحت تاثیر سطوح سیتوکین های التهابی قرار میگیرد (Dimitriou et al,2018).

همانگونه که نقش تغذیه در تمام بیماری ها از جمله بیماری های قلبی و عروقی، سرطان و بیماری های متابولیکی مشهود است هیچ جای شک و تردید نمی ماند که تغذیه در بیماری های عفونی نیز نقش اساسی ایفا میکند. تغذیه مناسب سرشار از درشت مغذی ها و ریزمغذی های مفید با تنظیم هموستاز در سلول های ایمنی برای حفظ عملکرد آن ها در طول زندگی و تقویت مکانیسم ایمنی به ویژه در بین افراد آسیب پذیر یک فاکتور اساسی و مهم در بهبود سیستم ایمنی بدن و افزایش مقاومت در برابر عفونت های ویروسی و میکروبی است. کمبود ویتامین ها و مکمل های غذایی منجر به تغییرات گسترده ایی در پاسخ سیستم ایمنی گذاشته و افراد را مستعدتر به ابتلای آنان به کووید ۱۹ میکند. همچنین به دلیل سابقه ی مصرف مواد

غذایی پروبیوتیک، اینگونه مواد غذایی مقرون به صرفه و آسان جهت مصرف میباشند بنابراین میتوانند بعنوان یک انتخاب خوب برای پیشگیری از عوارض و درمان کووید ۱۹ موثر باشند. همچنین با توجه به اینکه بین افراد مبتلا بی اشتها بی شدید و عدم مصرف مواد غذایی دیده می‌شود، بنابراین نارسایی تنفسی به سرعت پیشروی میکند پس بهترین رژیم غذایی برای بیماران رژیم های غذایی با کالری بالا و میان وعده های غذایی هستند که جذب سریع تری در بدن دارند مانند میوه های خشک شده، ماست و پودینگ مواد غذایی

(Khaled et al,2020)(Leshem et al,2020).

بنابراین با توجه به اهمیت و نقش اساسی ویتامین ها و مکمل های تغذیه ایی بر روی سیستم ایمنی که منجر به فعال سازی و عملکرد بهتر آن ها در مقابل عوامل بیماریزای ویروسی و یا باکتریایی می شود و از آنجایی که این ویروس جدید شیوع بسیار زیادی داشته و فرصت مطالعه کافی برای شناخت و لذا بهترین راهکار درمان بیماری وجود نداشته است، پیشگیری از آن در درجه ی اول از اهمیت ویژه ایی برخوردار است و برای مبارزه با این ویروس همچنین استفاده از رژیم سالم غذایی که غنی از ویتامین ها و مکمل ها باشد میتواند در نظر گرفته شود

(Zmora et al,2019)(McPherson et al,2011).

### پیشنهادات

- آموزش و حساس سازی بیشتر بیماران و درگیر نمودن خانواده ی آنان به عنوان جز مهمی از روند درمان بیماری جهت آشنایی با کووید ۱۹ در همه ی سنین و اهمیت پیگیری درمان و مراقبت بیماران در پیشگیری از عوارض و سرایت بیماری به سایرین.

- آموزش گسترده، جامع و عملی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نسبت به روند بیماری، عوارض و سرایت آن و اهمیت کنترل پیشرفت عوارض و اختلالات این بیماری درون بدن و همچنین مراقبت از اعضای خانواده و اطرافیان با هدف بهبودی کامل بیماران

- رعایت بهداشت فردی و پرهیز از تماس نزدیک و مستقیم با افراد مبتلا به کووید ۱۹، رعایت فاصله ی اجتماعی در مراکز پر تردد، شست و شوی منظم دست ها با آب و صابون و یا مواد ضدعفونی کننده

- افزایش امکانات مراقبتی-درمانی و افزایش پوشش خدمات بیمه ای جهت تشخیص و درمان کووید ۱۹

- با توجه به نتایج این مطالعه و تحقیقات صورت گرفته در سراسر دنیا معلوم گشت میزان سطح سرمی ایمونوگلوبولین های بدن مانند IgG و IgM افزایش می یابد بنابراین شناخت بیشتر روابط ایمونوگلوبولین ها با میزان التهاب و عفونت دستگاه تنفسی در طی مدت این بیماری از اهمیت ویژه ایی برخوردار است.

- پیشنهاد می‌شود فاکتورهای دیگر خونی نظیر مجموعه جواب های آزمایش CBC مانند میزان گلبول های سفید خون، هماتوکریت و میزان هموگلوبین خون با فاکتورهای عفونت و التهاب در بیماری کووید ۱۹ مورد سنجش قرار گیرد.

- مقایسه، بررسی و بدست آوردن رابطه‌ی معنی داری در نتایج زنان و مردان به صورت تفکیکی.

- شناخت و اندازه گیری تمام فاکتورهای موثر در زمینه ی ایجاد کووید ۱۹ و عوامل تاثیرگذار در پیشرفت این بیماری و ارتباط و همبستگی هر کدام از این عوامل با یکدیگر.

- شناخت تاثیرات روحی-روانی بعد از ابتلای افراد به کووید ۱۹ و بررسی تاثیرات مخرب آن بر روی افراد و در نهایت جامعه ی شهری و بدست آوردن راهکارهایی برای کنترل و بهبودی آن.
- ارائه ی برنامه ای مدون و جامع غذایی و سبک زندگی به بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به منظور بهبودی آنان.
- ارزیابی و سنجش بیشتر فاکتورهای موثر در عفونت کرونایی بین سنین مختلف همراه با تفکیک جنسیتی.
- همچنین در آخر پیشنهاد میگردد که با توجه به دوره ی کمون ابتلای این ویروس و علائم آن، حتما با شناخت بهتر علائم و آزمایش های مکمل، تشخیص روزهای ابتلای افراد شناسایی و سپس براساس آن تحقیقات و تجویز دارو صورت پذیرد.

### نتیجه گیری

بهبود سلامت جامعه با توجه به شرایط امروزی امری دشوار است. با توجه به این که جوامع بشری در طی پنج سال اخیر دچار شیوع بیماری های عفونی متعددی شده اند، بنابراین اضطراب برای یافتن راه کار درمانی مناسب بیشتر از هر زمان دیگری اهمیت دارد. تغییرات ژنتیکی فراوان RNA ویروس ها و تغییرات فنوتیپی آن ها تولید واکسن های اثرگذار را با مشکل جدی روبرو ساخته است (Cunningham et al, 2018).

اگرچه پیشرفت هایی در رابطه با پیشگیری و شناسایی کووید ۱۹ صورت گرفته است، اما هنوز رویکردهای مؤثری برای درمان ۱۹ و کنترل اپیدمیولوژیک آن غیر از تزریق واکسن وجود ندارد. از طرف دیگر، استفاده ی مجدد از داروهای درمانی موجود که قبلا برای سایر عفونت ها و آسیب شناسی ویروس ها طراحی شده اند، تنها رویکرد عملی به عنوان یک اقدام سریع جهت پاسخ گویی و مقابله با این بیماری همه گیر نوظهور است؛ زیرا اکثر این داروها قبلا از لحاظ پاسخ ایمنی آزمایش شده اند. این درمان ها می توانند به دو دسته گسترده تقسیم شوند؛ دسته ای که می توانند به طور مستقیم چرخه ی تکثیر ویروس را هدف قرار دهند و دسته ای که مبتنی بر روش های ایمونوتراپی بوده یا با هدف تقویت پاسخ های ایمنی ذاتی ضدویروسی یا کاهش آسیب ناشی از پاسخ های التهابی نامنظم هستند. مطالعات بالینی اولیه، پتانسیل درمانی امیدوارکننده ای را برای بسیاری از این داروها نشان داده اند. بدون آگاهی از اطلاعات کامل درباره هدف دارویی، تدوین رویکردهای امیدوارکننده و مقرون به صرفه برای درمان مؤثر بیماری های انسانی چالش برانگیز است. استفاده مجدد از داروهای موجود برای بیماری های مشابه، به عنوان یک راهکار مؤثر می تواند در مقایسه با کشف داروی جدید زمان را کوتاه کند و هزینه را کاهش دهد.

در پایان با توجه به ارزیابی و مقایسه ی داده های مطالعه ی حاضر اینگونه نتیجه گیری می شود که فاکتور ESR باوجود تغییراتی که در دو گروه دارد نمیتواند رابطه ی معنی داری بین آن و فاکتورهای التهابی و ایمنی بدن نظیر ایمونوگلوبین ها ایجاد کند بنابراین شاید زمان و طول ابتلای فرد به بیماری کووید ۱۹ در این ارتباط نیز مؤثر باشد. میزان CRP و بررسی شدت آگلوتیناسیون سرم افراد نشان داد این پارامتر نه تنها پیش بینی کننده ی خوبی برای میزان عفونت و التهاب در بدن می باشد بلکه میتواند با فاکتورهای دخیل در بیماری کووید ۱۹ ارتباط مناسبی برقرار کند و از این رو برای تشخیص این بیماری و شناخت وضعیت افراد مبتلا شده میتواند در دستور کار و تجویز آزمایش قرار گیرد. مقایسه و اندازه گیری ایمونوگلوبین های سرم مانند IgM و IgG نیز در بین دو گروه نشان داد هم راستا با نتایج این تحقیق این فاکتورها میتوانند شاخص خوبی برای اطلاع از وجود و یا عدم وجود بیماری، طول مدت بیماری و شدت عفونت و التهاب در بیماران کووید ۱۹ را به در اختیار ما گذارد بنابراین همانند CRP میتوانند برای تشخیص بهتر وضعیت بیماران مورد تجویز آزمایش قرار گیرند.



## منابع

۱. احمدی اصلان، جمالی مینا، ثنائی آیدا. تورم حاد ایزوله ی اوولا: تظاهر نادر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹. مجله علوم پزشکی رازی. ۱۳۹۹؛ ۲۷ (۱۱): ۸۹-۸۳
۲. اصالت منش کمال، سلیمانی زهرا، آزادچهر محمد جواد، سقازاده علیرضا، اصالت منش روزبه. بررسی عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی التهابی: یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر چندمرکزی. دومه‌نامه علمی - پژوهشی فیض. ۱۴۰۰؛ ۲۵ (۵): ۱۲۵۴-۱۲۴۴
۳. جهان پیما پریناز، شمسی افضل، نژادرحیم رحیم، آقازاده سرهنگی پور کوروس. مقاله کوتاه: دانستنی های ویروس کووید ۱۹، از تشخیص تا پیشگیری و درمان: یک مرور روایتی. علوم مراقبتی نظامی. ۱۳۹۹؛ ۲۸۹-۳۰۰.
۴. نصرالله زاده ثابت مهرداد، حیدری محمدفؤاد، خانعلی پور محمد، غفاری سعادت الله، جعفری آشیانی میلاد، بیگلری سجاد و همکاران... بررسی تطابق بین نتیجه سی تی اسکن قفسه سینه با تست تشخیص مولکولی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک. ۱۳۹۹؛ ۲۳ (۵): ۷۷۳-۷۶۶
۵. هژبر راجعونی علی، مهرید پروانه. بررسی ساختار مولکولی ویروس کووید ۱۹ و داروهای مرتبط. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک. ۱۳۹۹؛ ۲۳ (۵): ۶۳۱-۶۱۴
6. Al-Amri SS, A.A., Siddiq LA, Alghamdi A, Sanki MA, Al-Muhanna MK, et al, Immunogenicity of Candidate MERS-CoV DNA Vaccines Based on the Spike Protein. *Sci Rep*, 2017. 7: p. 44875
7. Alpert, P.T., The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Management & Practice*, 2017. 29(3): p. 199-202
8. Awotiwon AA, Oduwole O, Sinha A, Okwundu CI. Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(6):1-22
9. Azar RR, Aoun G, Fram DB, Waters DD, Wu AH, Kiernan FJ. Relation of C-reactive protein to extent and severity of coronary narrowing in patients with stable angina pectoris or abnormal exercise tests. *Am J Cardiol* 2000;80(2):205-7.
10. Azevedo LCP, Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG, Pinaffi JV, Battaini LC, et al. Creactive protein/albumin ratio at ICU discharge as a predictor of post-ICU death: a new useful tool, *PubMed*. 2011 June 22
11. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nature reviews immunology*. 2016;16(1):51-67.
12. Becherer L, Borst N, Bakheit M, Frischmann S, Zengerle R, von Stetten F. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-review and classification of methods for sequence-specific detection. *Anal. Methods*. 2020;12(6): 717-46.
13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4): 536-44
14. coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2016. 14(8): p. 523-34.
15. Cottam EM, Whelband MC, Wileman T. Coronavirus NSP6 re-stricts autophagosome expansion. *Autophagy*. 2014; 10(8):1426-41.

16. Cunningham Rundles S, Ahrné S, Johann Liang R, Abuav R, Dunn-Navarra AM, Grasse C, et al. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients* 2018; 3(12): 1042-1070.
17. de Mello J, Struthers L, Turner R, Cooper EH, Giles GR. Multivariate analyses as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 1983;48:341-8.
18. de Wit E, v.D.N., Falzarano D, Munster VJ, SARS and MERS: recent insights into emerging
19. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2020:1-7.
20. Dimitriou L, Sharp N.C.C, Doherty M. Circadian effects on the acute responses of salivary cortisol and Ig-A in well trained swimmers. *British Journal of Sports Medicine* 2018; 36(4):260-264.
21. Ding N, Zhao K, Lan Y, Li Z, Lv X, Su J, et al. Induction of atypical autophagy by porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus contributes to viral replication. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:56
22. Douglas RM, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000980-CD000980.
23. Du L, Z.G., He Y, Guo Y, Zheng BJ, Jiang S, et al, Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces long-term protective immunity in an animal model. *Vaccine*, 2007. 25(15): p. 2832-8
24. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(17): 9490-6
25. Fang Y, Zhou J, Ding X, Ling G, Yu S. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID19 pneumonia: Preliminary experience. *Am J Emerg Med* 2020; 38(10): 2134-8.
26. Fauchald P, Rygvold O, Oystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical and biopsy findings. *Ann Intern Med* 1972;77:845-52.
27. Faure E, P.J., Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, et al, Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One*, 2014. 9(2): p. e88716.
28. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *Journal of leukocyte biology*. 2002;71(1):16-32.
29. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986;146:1581-3.
30. Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain

- regulate antagonism of IRF3 and NF-kap-paB signaling. *J Virol.* 2009; 83(13):6689-705.
31. Galmés S, Serra F, Palou A. Vitamin E metabolic effects and genetic variants: a challenge for precision nutrition in obesity and associated disturbances. *Nutrients.* 2018;10(12):120.
  32. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2020; 83:102437.
  33. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1):72-3
  34. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):1-19.
  35. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240-4270
  36. Greiller, C.L. and A.R. Martineau, Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients,* 2015. 7(6): p. 4240-4270
  37. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID
  38. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients.* 2019;11(9):1-33.
  39. Harthill M. Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biological trace element research.* 2011;143(3):1325-1336.
  40. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. european concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 1997;349(9050):462-6.
  41. He J, Tao H, Yan Y, Huang SY, Xiao Y. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV). *BioRxiv.* 2020
  42. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehoul J, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:710-4.
  43. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane database of systematic reviews.* 2013;18(3):1-24.
  44. Hemilä H, Haukka J, Alho M, Vahtera J, Kivimäki M. Zinc acetate lozenges for the treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *BMJ open.* 2020;10(1):18.
  45. Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *The pediatric infectious disease journal.* 1997;16(9):836-837.
  46. Hirano T, Murakami M. COVID-19:A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020; 52(5):731-3.

47. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission. *J Crit Care*. 2006 Sep;21(3):259-65.
48. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):27180.e8.
49. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bazner U, Frohlich M, Brenner H, Hombach V, et al. Role of novel markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2001;87(3):262-6.
50. Hokama, Yoshitsugi, and Robert M. Nakamura. "C-Reactive protein: Current status and future perspectives." *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 1, no. 1 (1995): 15-27.
51. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology*. 2020; 9(5): e01136
52. Huang C, W.Y., Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395: p. 497–506.
53. Huang C, W.Y., Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395: p. 497–506.
54. identification at Imam Khomani Hospital. *Iran Journal of infectious and tropical disease* 2003;8(23):10
55. Inês A, João GP, Teixeira S, Nazareth R, Silvestre J, Mendes V, et al. Assessment of risk factors for in-hospital mortality after intensive care unit discharge. *Informa healthcare*. 2012;17(2):1805.
56. Jayaweera JAAS, Reyes M, Joseph A. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-8.
57. Jee J, Hoet AE, Azevedo MP, Vlasova AN, Loerch SC, Pickworth CL, et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *American journal of veterinary research*. 2013;74(10):1353-1362.
58. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 433-40.
59. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in
60. Jones HD, Yoo J, Crother TR, Kyme P, Ben-Shlomo A, Khalafi R, et al. Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration. *PloS one*. 2015;10(4):e0123460.
61. Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef M, Imöhl M, Kleines M. Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol*. 2020: 104394.
62. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C- reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.

63. Kyme P, Thoennissen NH, Tseng CW, Thoennissen GB, Wolf AJ, Shimada K et al. C/EBP $\epsilon$  mediates nicotinamide-enhanced clearance of *Staphylococcus aureus* in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122(9):3316–3329.
64. Law PTW, Wong CH, Au TCC, Chuck CP, Kong SK, Chan PKS, et al. The 3a protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus induces apoptosis in Vero E6 cells. *J Gen Virol*. 2005; 86(Pt 7):1921-30.
65. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 March.
66. Lindner HA, Lytvyn V, Qi H, Lachance P, Ziomek E, Menard R. Selectivity in ISG15 and ubiquitin recognition by the SARS coronavirus papain-like protease. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 466(1):8-14
67. liu CY, Huang LJ, Lai CH, et al. Clinical characteristics, management and prognostic factors in patients with probable severe acute respiratory syndrome (SARS) in a SARS center in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 110-117.
68. Liu WJ, Z.M.,Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al, T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res*, 2017. 137: p. 82-92
69. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:1435-9.
70. Lluberas-Acosta G, Schumacher HR Jr. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population. *Br J Clin Pract* 1996;50:138-42.
71. Lobo FR, Bota DP, et al: Creactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-2049.
72. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016;611:58-65.
73. Mahallawi WH, K.O., Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA, MERS-CoV infection in humans is
74. Mak SM, Mak D, Hodson D, Preston R, Retter A, Camporota L, et al. Pulmonary ischaemia without
75. Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus*

- delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1. British Journal of Nutrition. 2010;104(7):998-1006.
76. Makino S, Sato A, Goto A, Nakamura M, Ogawa M, Chiba Y, et al. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Journal of dairy science. 2016;99(2):915-923
77. Marcos, A., E. Nova, and A. Montero, Changes in the immune system are conditioned by nutrition. European journal of clinical nutrition, 2003. 57(1): p. S66-S69
78. Mathai E, Singhal A, Verghese S. Evaluation of an ELISA for the diagnosis of brucellosis. Indian J Med Res 2016;103:323-4.
79. Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S. The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. PloS One. 2009; 4(12):e8342.
80. Mohraz M, Kariminia A, Sarafnejad AF. The Evaluation of Serologic Test (Elisa) in Brucellosis
81. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. Cell. 2013;153(1):112-125.
82. Nonnecke B, McGill J, Ridpath J, Sacco R, Lippolis J, Reinhardt T. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete preruminant calves. Journal of dairy science. 2014;97(9):5566-5579
83. O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, Yared K, Killeen RP, Martos R, et al. Cardiac MR imaging of nonischemic cardiomyopathies: imaging protocols and spectra of appearances. Radiology 2012; 262(2): 403-22.
84. Ohashi H, Watashi K, Saso W, Shionoya K, Iwanami S, Hirokawa T, et al. Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19. BioRxiv. Preprint. 2020.
85. Vaarala MH, Porvari KS, Kellokumpu S, Kyllönen AP, Vihko PT. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. J Pathol. 2001; 193(1):134-40.

86. Yang C, Ke C, Yue D, Li W, Hu Z, Liu W, et al. Effectiveness of arbidol for COVID-19 prevention in health professionals. *Front Pub Health*. 2020; 8:249.
87. Yang H, Yang M, Ding Y, Liu Y, Lou Z, Zhou Z, et al. The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2003; 100(23):13190-5.
88. Zhang BN, Wang Q, Liu T, Dou SQ, Qi X, Jiang H, et al. Expression analysis of 2019-nCoV related ACE2 and TMPRSS2 in eye tissues. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2020; 56(6):438-46.
89. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020; 14(2):185-92.