

Hematological Factors and MRI in Covid-19 Infected may Predict the Prevalence of Multiple Sclerosis in the Post-Covid era

Bakhtiar Ebrahimirad¹, Mahnaz Taherianfard², Arash Mosarezaii³

1. PhD candidate, Dept of physiology, school of veterinary medicine- Shiraz University, Shiraz- Iran, ORCID ID: 0000-0001-7371-378X

2. Professor, Dept of physiology, school of veterinary medicine- Shiraz University, Shiraz- Iran, (Corresponding Author)
Email: taherian@shirazu.ac.ir, Tel: 071-32296950, ORCID ID: 0000-0002-8819-1619

3. Associate Professor, Neurology department of Urmia Medical University, Urmia- Iran, ORCID ID: 0000-0003-0805-2318

ABSTRACT

Background and Aim: This study aimed to compare blood factors and MRI in MS+ participants (with a history of MS) and MS-(without a history of MS) to determine the prevalence of MS in MS- and increase the severity of the disease in MS+.

Materials and Methods In this cross-sectional observational study, 80 human samples were selected from 20-50-year-olds infected with COVID-19 based on PCR tests at the time of infection from February 11th, 2020 to November 20th, 2021. The research method was explained to the participants and all of them filled out and signed the informed consent form. CBC, ESR, ANA, and CRP were measured in the participants' blood samples. Then, an MRI scan was done on all participants to diagnose MS.

Results: In age groups 31-40 and 41-50, ANA was significantly higher in MS+ than MS- participants. ANA was meaningfully higher in inpatient and outpatient MS+ than in inpatient and outpatient MS-. In MS+ men, CRP was higher than in MS- men. The MRI scan showed that MS plaques were observed in 13 patients with no history of MS before contracting COVID-19.

Conclusion: The results showed that CRP and ANA were higher than healthy in all participants 2.5 years after the infection of COVID-19, but this increase was greater in hospitalized and MS+ participants. Also, the MRI showed MS plaques after contracting Covid-19.

Keywords: Covid-19, Multiple sclerosis, C-reactive protein, Antinuclear Antibodies, Erythrocyte Sedimentation Rate

Received: Aug 2, 2023

Accepted: Nov 4, 2023

How to cite the article: Bakhtiar Ebrahimirad, Mahnaz Taherianfard, Arash Mosarezaii. Hematological Factors and MRI in Covid-19 Infected may Predict the Prevalence of Multiple Sclerosis in the Post-Covid era. SJKU 2024;29(4):82-94.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

فاکتورهای خونی و MRI در مبتلایان به کووید-۱۹ ممکن است شیوع مولتیپل اسکلروزیس را در دوران پس از کووید پیش بینی کند

بختیار ابراهیمی راد^۱، مهناز طاهریان فرد^۲، آرش موسی الرضایی^۳

۱. دانشجوی دکتری، بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۷۳۷۱-۳۷۸

۲. پروفیسور، بخش فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران، (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۷۱-۳۲۲۹۶۹۵۰ پست الکترونیک: taherian@shirazu.ac.ir

کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۸۸۱۹-۱۶۱۹

۳. دانشیار، بخش مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۸۰۵-۲۳۱۸

چکیده

زمینه و هدف: هدف مطالعه حاضر مقایسه فاکتورهای خونی و MRI در شرکت کنندگان MS+ (با سابقه MS) و MS- (بدون سابقه MS) در راستای میزان شیوع بیماری MS در افراد MS- و افزایش شدت بیماری در MS+ بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر بصورت مقطعی - مشاهده ای ۸۰ نمونه انسانی بر اساس آگهی روزنامه از افراد ۲۰-۵۰ ساله مبتلا به کووید-۱۹ بر اساس تست PCR در زمان ابتلا از یکم اسفند ماه ۱۳۹۸ تا سی ام آبان ماه ۱۴۰۰ انتخاب شدند. روش تحقیق برای شرکت کنندگان توضیح داده شد و یک فرم رضایت آگاهانه را پر کرده و آن را امضا کردند. در نمونه خونی شرکت کنندگان CBC، ESR، ANA و CRP اندازه گیری شد. سپس در تمام شرکت کنندگان اسکن MRI جهت تشخیص MS انجام شد.

یافته‌ها: در گروه های سنی ۳۱ تا ۴۰ و ۴۱-۵۰، ANA به طور قابل ملاحظه ای در MS+ بیشتر از شرکت کنندگان MS- بود. ANA در MS+ بستری و سرپایی به طور قابل توجهی ($P < ۰/۰۵$) بیشتر از MS- بستری و سرپایی بود. در مردان MS+، CRP بیشتر از مردان MS- بود. نتایج اسکن MRI نشان داد که در ۱۳ بیماری که قبل از ابتلا به کووید-۱۹ سابقه بیماری MS نداشته اند پلاک های MS مشاهده گردید.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که CRP و ANA در تمام شرکت کنندگان ۲/۵ سال پس از عفونت کووید-۱۹ بالاتر از حد معمول بود، اما این افزایش در شرکت کنندگان بستری و MS+ بیشتر بود. همچنین MRI پلاک های MS را بعد از ابتلا به کووید-۱۹ نشان داد.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، مولتیپل اسکلروزیس، پروتئین واکنشی C، آنتی بادی های ضد هسته ای، سرعت رسوب گلبول های قرمز

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۵/۱۱ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۸/۷ پذیرش: ۱۴۰۲/۸/۱۳

مقدمه

بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) توسط سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد شد. اولین مورد در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی شد. این بیماری خیلی زود در سراسر جهان گسترش یافت و منجر به همه گیری کووید-۱۹ شد. علائم کووید-۱۹ متغیر بود، اما تب شایع ترین بود (۱). شیوع بیماری همه گیر کووید-۱۹ منجر به اضطراب زیادی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس (MS)، خانواده و پزشکان آنها شد و افسردگی را در بیماران MS بیشتر از جمعیت عمومی ایجاد کرد (۲). سؤالاتی به این صورت مطرح شد: آیا عفونت کووید-۱۹ در بیماران MS خطرناک تر است و آیا فاکتورهای خونی در مبتلایان به کووید-۱۹ مشابه بیماران MS تغییر می کند؟ آنتی بادی هایی که پروتئین های طبیعی را در هسته یک سلول هدف قرار می دهند، آنتی بادی های ضد هسته ای (ANA) نامیده می شوند. مقدار زیاد ANA می تواند نشان دهنده یک بیماری خود ایمنی باشد (۳). پروتئین واکنشی C (CRP)، برای اولین بار در سرم بیماران مبتلا به التهاب حاد شناسایی شد. در مطالعات حیوانی بر روی بافت ریه نشان داده شده است که دارای برخی خواص محافظتی است. CRP دارای خواص ضد التهابی و با اتصال به فسفوکولین، فسفولیپیدها، هیستون، کروماتین و فیبرونکتین در شناسایی و پاکسازی پاتوژن های خارجی و سلول های آسیب دیده نقش دارد (۴). علاوه بر این، CRP در مولتیپل اسکلروزیس افزایش می یابد (۵). نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) نشانگر التهاب حاد و مزمن در بسیاری از بیماری ها است (۶). مقدار NLR در ارتباط با ناتوانی MS پیشنهاد می کند که می تواند به عنوان یک نشانگر التهابی ساده، سریع، ارزان و مفید باشد (۷). در ابتدای عفونت کووید-۱۹، مشخص شد که NLR در بیماران مبتلا به عفونت شدید بیشتر از بیماران خفیف است (۸).

دسفوریجس و همکاران در سال ۲۰۱۴ تصریح کردند که کرونا ویروس ها دارای قابلیت های تهاجمی عصبی هستند، زیرا می توانند از سیستم تنفسی به سیستم عصبی مرکزی سرایت کرده و منجر به مشکلات عصبی مانند آنسفالیت و بیماری های عصبی در طولانی مدت شوند (۹). با تجزیه و تحلیل داده های مربوط به کووید-۱۹ و عوارض آن در پایگاه های علمی در دوره شروع بیماری از اواخر سال ۲۰۱۹ تا آوریل ۲۰۲۰ ضمن تایید عوارض عصبی این بیماری، گزارش شد که این عوارض طیف گسترده ای از ایسکمی عروق مغزی تا خونریزی عروق را شامل می شود. بیشترین عارضه عصبی گزارش شده، ایسکمی حاد عروق مغزی و سندرم گیلن باره Guillain-Barré syndrome بود (۱۰).

معرفی تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) در اوایل دهه ۱۹۸۰، با امکان تجسم بی سابقه ای از فعالیت ها و بار ضایعه، در تشخیص و درمان MS انقلابی ایجاد کرد. MRI به سرعت رشد کرد و به مهمترین ابزار تشخیصی و نظارتی پاراکلینیکی در دسترس تبدیل شد. علاوه بر این، MRI به عنوان یک معیار پیامد حمایتی کلیدی در کارآزمایی های بالینی MS ظاهر شده است (۱۱). MRI نقش عمده ای در تشخیص MS دارد، اکنون می توان بیماری MS را با یک اسکن MRI در نقطه زمانی واحد توسط جدیدترین پانل بین المللی تایید کرد (۱۲).

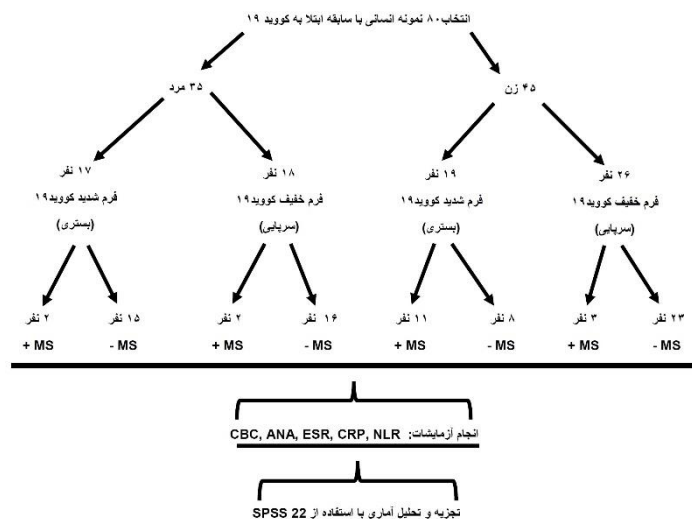
مطالعه حاضر با ارزیابی و مقایسه فاکتورهای خونی و اسکن MRI در شرکت کنندگان مبتلا به کووید-۱۹ با و بدون سابقه MS دو هدف را دنبال می کرد اولاً آیا ابتلا به کووید می تواند زمینه ساز شیوع بیماری MS شود و ثانیاً آیا در افرادی که قبلاً بیماری MS داشتند ابتلا به کووید شدت بیماری را بیشتر می کند.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه و شرکت کنندگان: در این مطالعه بصورت مقطعی - مشاهده ای ۸۰ نمونه انسانی از داوطلبین انتخاب

طرح شماتیک آزمایش‌ها را نشان می‌دهد. وجود MS در شرکت کنندگان + MS با مدارک قبلی آنها مانند MRI مشخص شد. شکل ۲، MRI یکی از شرکت کنندگان را نشان می‌دهد. سی و پنج مرد (۴۳/۷۵٪) و ۴۵ زن (۵۶/۲۵٪) بودند. همچنین ۳۶ نفر (۴۵٪) به دلیل نوع شدید کووید-۱۹ با درگیری ریوی زیاد و کاهش اکسیژن خون شریانی بستری بودند که باید دارو و اکسیژن دریافت می‌کردند و ۴۴ نفر (۵۵٪) شکل خفیف کووید-۱۹ در دوره مورد نظر ما؛ ۱۹ نفر با درگیری متوسط ریوی یا درگیری سایر سیستم‌ها مانند دستگاه تنفسی فوقانی، گوارشی و عضلانی آلوده بودند. معیارهای ورود شامل سابقه کووید-۱۹ در دوره مورد نظر و سن بین ۲۰ تا ۵۰ سال بود. پس از تشریح مراحل کار و کسب رضایت، شرح حال از هر بیمار گرفته شد و علائم بالینی ثبت شد. به شرکت کنندگان تضمین داده شد که اطلاعات آنها با نام آنها در هیچ جایی انتشار داده نخواهد شد. آزمایشگاهی که نمونه‌ها جهت انجام تست ارسال شد، اطلاعاتی درمورد شرکت کنندگان نداشتند. اما شرکت کنندگان برای درمان‌های آتی خود می‌توانستند نتایج آزمایش را داشته باشند (مطالعه یک سوکور).

شدند که در بازه زمانی یکم اسفند ۹۸ تا سی ام آبان ۱۴۰۰ همگی به کووید-۱۹ مبتلا شده بودند. روش تشخیص اینکه فرد مبتلا به کووید-۱۹ چه در بیماران بستری که مدارکشان در بیمارستان موجود بود، و چه در بیماران سرپایی پاسخ تست PCR آنها در زمان ابتلا به کووید-۱۹ ملاک بود. جهت تعیین حجم نمونه ابتدا مطالعه ای پایلوت بر اساس تعداد معدودی انجام گرفت و سپس بر اساس فرمول کوکران برای جامعه نامعین ($n = \frac{z_{\alpha}^2 \times s^2}{d^2}$) تعداد نمونه بر اساس $\alpha=0/05$ و انحراف معیار نمونه اولیه = $0/225$ بدست آمد که عدد آن $77/79$ بود و 80 در نظر گرفته شد. جهت انتخاب نمونه‌ها فراخوان از طریق رسانه‌های اجتماعی در شهرستان‌های استان‌های کردستان، آذربایجان غربی و استانهای مجاور اعلام گردید. شرکت کنندگان از داوطلبینی بودند که در بازه سنی ۲۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند. در انتخاب نمونه‌ها سعی شد که زن و مرد و بستری و غیر بستری حتی الامکان به صورت برابر یا مقادیر نزدیک به هم وارد پژوهش گردند. از ۸۰ نمونه، ۱۸ (۱۳ زن و ۵ نفر مرد) نفر از سال‌ها پیش سابقه بیماری MS داشتند و بقیه هیچ سابقه‌ای از مشکلات سیستم عصبی نداشتند. شکل ۱



شکل ۱. شماتیک طراحی مطالعه. در طرح فوق نحوه دسته بندی ۸۰ بیمار کووید-۱۹ در این تحقیق از سه جنبه سن، جنس و شدت بیماری بصورت بستری و سرپایی مشخص گردید.

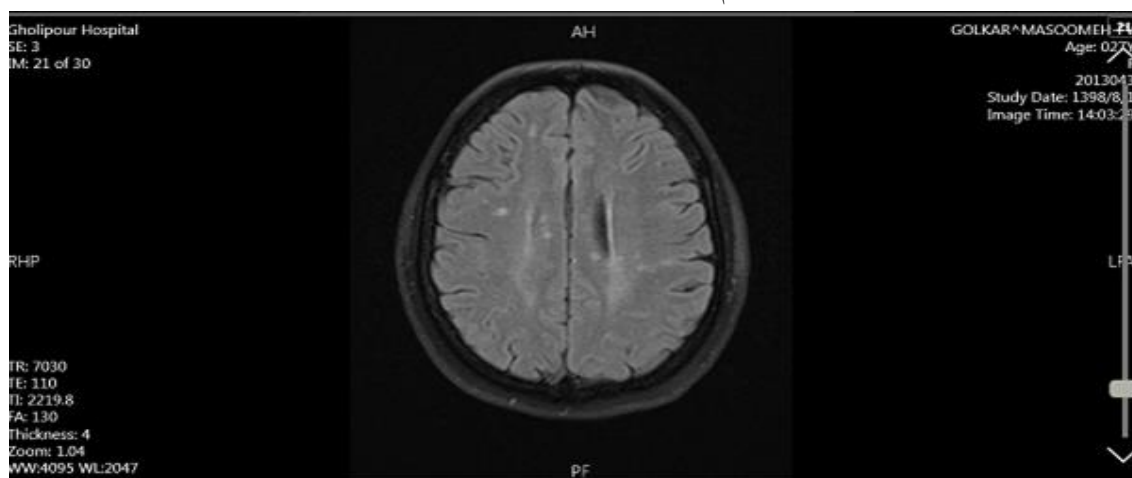
حاوی پروتئین واکنشگر C است) مخلوط می شوند، یک واکنش آگلوتیناسیون قابل مشاهده در عرض ۲ دقیقه رخ می دهد. سطح CRP به روش الیزا و کیت های IBL ساخت آلمان اندازه گیری شد. در این آزمایش، ANA اتوآنتی بادی ها در خون بیمار به روش الیزا شناسایی شدند. اسکن MRI:

تمام شرکت کنندگان پس از تکمیل فرم درباره سلامتی و سابقه پزشکی خود، به اتاق اسکن هدایت شدند و از مغز اسکن تهیه شد.

تست های آماری: داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 22 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از آزمون های آنالیز واریانس یکطرفه، آزمون T student استفاده و تست تعقیبی تست Tukey بود. در بخش نتایج، داده ها به صورت میانگین \pm خطای معیار نمایش داده شد و سطح معنی داری $P < 0.05$ بود.

خون وریدی شرکت کنندگان در تحقیق گرفته شد و به سه نوع لوله آزمایشگاهی به نام لوله های CBC حاوی ضد انعقاد EDTA، لوله ESR حاوی ماده ضد انعقاد بیشتر سدیم سترات و لوله لخته (بدون ضد انعقاد) منتقل شد، و در آنالیزر قرار داده شدند. دوره نمونه گیری از یکم اردیبهشت تا یکم مهر ۱۴۰۱ بود.

آزمایشات خونی: برای تجزیه و تحلیل نمونه CBC از شمارنده سلولی هماتولوژی (Excell18) استفاده شد. اساس اندازه گیری تغییرات امیدانس الکتریکی محلول در هنگام عبور خون از منافذ است. برای اندازه گیری NLR با توجه به اندازه گیری CBC مقدار نوترفیل به لنفوسیت تقسیم شد و این نسبت بدست آمد. روش استاندارد برای آزمایش ESR روش Westergren نامیده می شود. تست CRP بر اساس آگلوتیناسیون لاتکس است. هنگامی که ذرات لاتکس متصل به ضد CRP انسانی با سرم بیمار (که

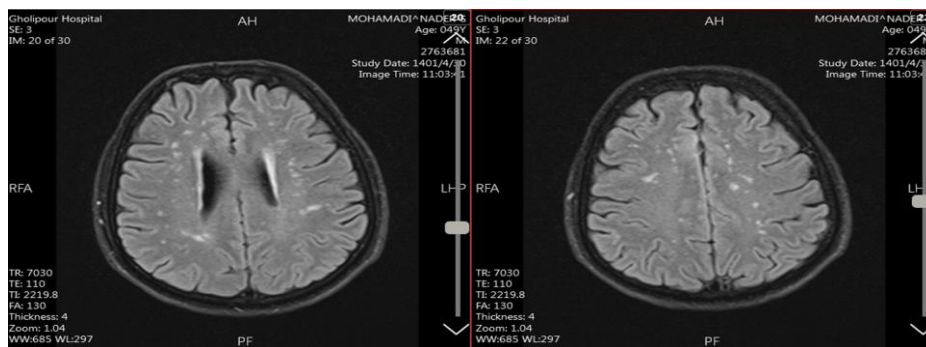


شکل ۲. نمونه ای از MRI یک بیمار MS: در این شکل نتایج MRI یک بیمار با سابقه قبلی بیماری MS را نشان می دهد. در شکل پلاک نشاندهنده مثبت بودن این فرد نسبت به MS است.

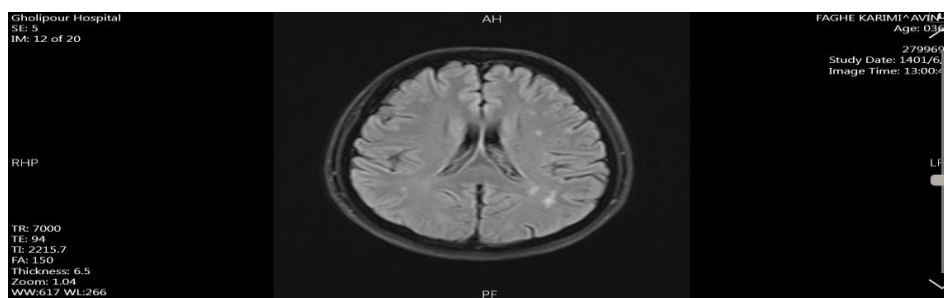
مبتلایان به MS شامل ۹ نفر از ۱۳ مورد جدید شناسایی شده و ۱۳ نفر از ۱۸ نفر MS+ بودند. همچنین در این مطالعه یکی از شرکت کنندگان با سابقه MS تعداد پلاک های مغز او نسبت به قبل از کووید-۱۹ افزایش یافت (شکل ۴).

یافته ها

در این مطالعه ۱۳ بیمار از شرکت کنندگان بدون سابقه MS در MRI از ۲-۳۰ پلاک MS را نشان دادند، شکل ۳ اسکن MRI شرکت کننده ای را نشان می دهد که بیش از ۳۰ پلاک MS در آن دیده شده و قبل از کرونا سابقه ای از بیماری MS نداشته است. از طرفی زنان بیشترین تعداد

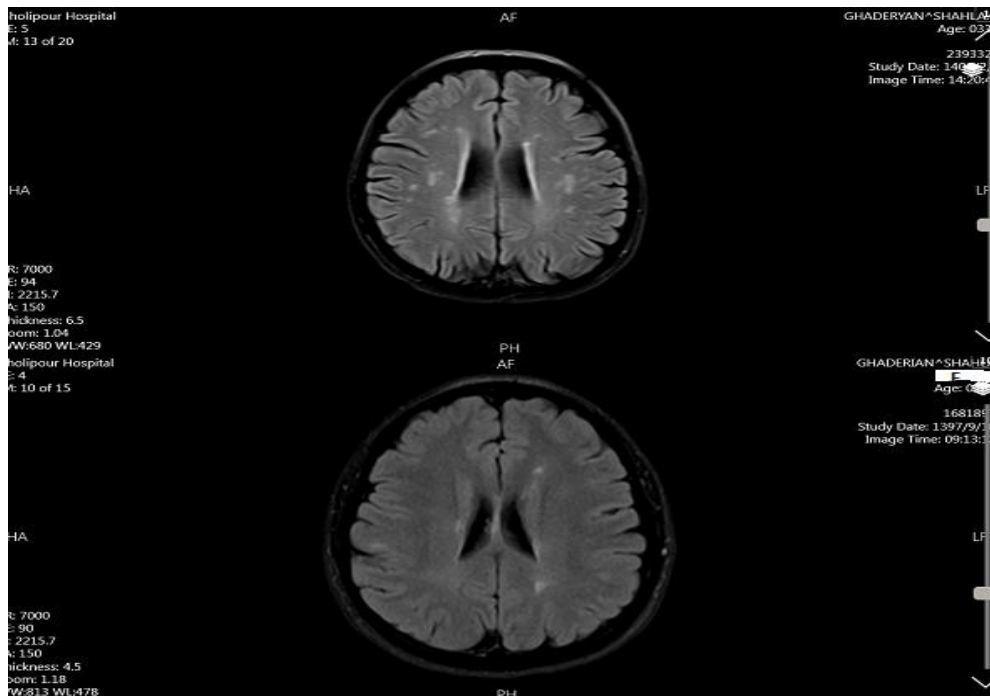


بیش از ۳۰ پلاک



۱۰ پلاک

شکل ۳. دو نمونه MRI مربوط به شرکت کنندگان که قبل از ابتلا به کووید-۱۹ سابقه MS نداشتند و بعد از آن پلاک MS را نشان دادند.



شکل ۴. تصویر فوق از یک بیمار با سابقه MS. از ۸ پلاک در سال ۹۷ (تصویر پایین) به ۴۴ پلاک در سال ۱۴۰۱ (تصویر بالا) رسیده و بیماری تشدید شده است.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و نه / مهر و آبان ۱۴۰۳

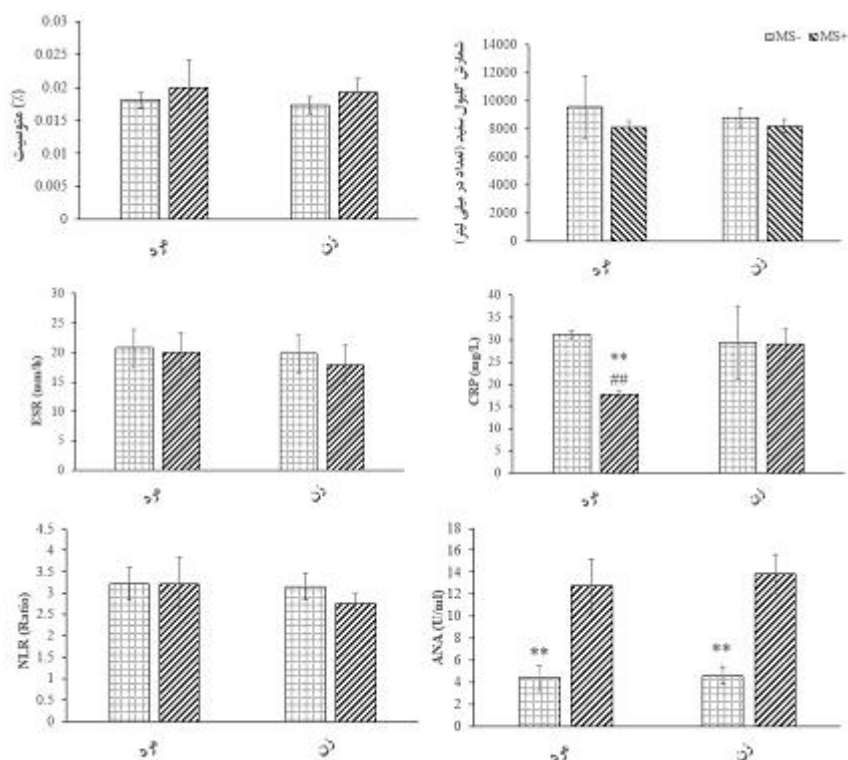
MS بود. CRP در مردان + MS به طور قابل توجهی ($p < 0/05$) کمتر از زنان + MS بود. CRP در + MS سرپایی به طور قابل توجهی ($p < 0/05$) کمتر از شرکت کنندگان + MS بستری بود. ESR در + MS سرپایی به طور قابل توجهی ($p < 0/05$) بالاتر از شرکت کنندگان + MS بستری بود (نمودار ۱، ۲ و جدول ۱).
 فاکتور ANA به طور قابل ملاحظه ای ($p < 0/05$) در + MS در مقایسه با شرکت کنندگان - MS بیشتر بود. فاکتور ANA در مردان و زنان + MS به طور قابل توجهی بالاتر از مردان و زنان - MS بود. فاکتور ANA در + MS بستری و سرپایی به طور قابل توجهی ($p < 0/05$) بالاتر از - MS بستری و سرپایی بود (نمودار ۱، ۲ و جدول ۱).

بین شرکت کنندگان + MS و - MS، WBC در سه رده سنی، هر دو جنس و دو گروه بستری و سرپایی تفاوت معنی داری نداشت. درصد مونوسیت در سنین ۲۰-۳۰ سال به طور معنی داری ($P < 0/05$) در شرکت کنندگان MS بالاتر بود. درصد مونوسیت در هر دو جنس و بستری و سرپایی تفاوت معنی داری نداشتند. فاکتور NLR در سه رده سنی، هر دو جنس تفاوت معنی داری نداشت؛ اما NLR در + MS بستری بطور معنی داری ($p < 0/05$) کمتر از - MS سرپایی بود (نمودار ۱، ۲ و جدول ۱).
 فاکتورهای خونی CRP و ESR در ۳ رده سنی تفاوت معنی داری نشان ندادند. ESR در هر دو جنس و + MS و - MS تفاوت معنی داری نداشت. CRP در مردان + MS بطور معنی داری ($p < 0/05$) بالاتر از سایر شرکت کنندگان

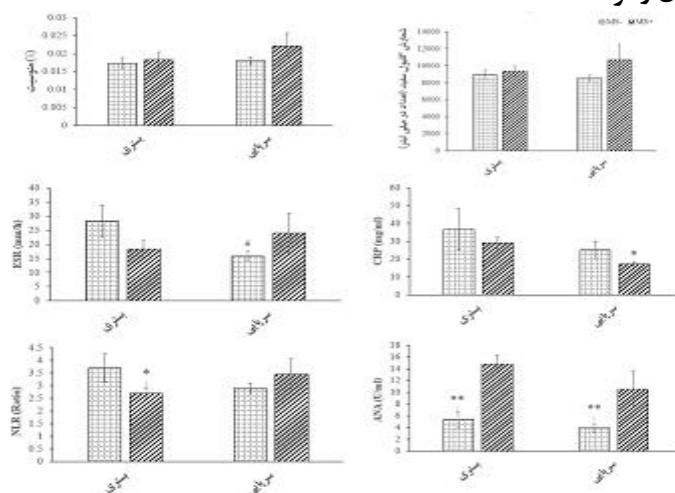
جدول ۱. تأثیر سن بر فاکتورهای خونی: مقادیر WBC، NLR، مونوسیت، CRP، ESR و ANA در سه رده سنی مورد مطالعه توسط آنالیز واریانس یکطرفه و تست تشخیصی توکی مورد بررسی قرار گرفت. داده ها بصورت میانگین \pm خطای معیار در جدول زیر آورده شده است. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شده است.

MS فاز	۲۰-۳۰	۳۱-۴۰	۴۱-۵۰
میانگین \pm خطای معیار	میانگین \pm خطای معیار	میانگین \pm خطای معیار	میانگین \pm خطای معیار
WBC	MS- ۴۷۸±۸۰۵۰	MS+ ۵۳۶±۸۴۸۶	MS- ۶۱۱±۷۸۷۳
NLR	MS- ۲/۰±۷/۳۸	MS+ ۲/۰±۶۳/۳۶	MS- ۲/۰±۱۶/۱۶
مونوسیت	MS- ۰/۰±۰/۱۴/۰۰۲	MS+ ۰/۰±۰/۱۶/۰۰۲	MS- ۰/۰±۰/۱۸/۰۰۱۵
CRP	MS- ۳۲/۱۵±۶/۸	MS+ ۲/۰±۷/۲۶	MS- ۲/۰±۷۵/۳۷
ESR	MS- ۱۸/۰±۵/۵	MS+ ۲۵/۳±۲۵/۵	MS- ۲۱/۴±۸/۰۳
ANA	MS- ۲۱/۶±۸/۵	MS+ ۱۸/۲±۹/۹	MS- ۱۸/۲±۳۵/۳
	MS- ۴±۱۰	MS+ ۱۹/۴±۷۵/۰۹	MS- ۵±۲۱/۳
	MS+ ۱۲/۳±۳/۴	MS- ۸/۱±۹/۸	MS+ ۸/۱±۴/۰۶
		MS+ ۱۶/۶±۱±/۹	MS- ۱۴/۳±۱±/۸۹

* $P < 0/05$ سطح معنی داری را نشان می دهد.



نمودار ۱. تأثیر جنسیت بر فاکتورهای خونی در مبتلایان به کووید-۱۹ با و بدون سابقه MS. مقادیر WBC، NLR، مونوسیت، CRP، ANA و ESR در دو جنس مورد مطالعه توسط آزمون T student مورد بررسی قرار گرفت.
 ** p < 0.01 سطح معنی داری بین MS- و MS+
 ### p < 0.001 سطح معنی داری بین زن و مرد



نمودار ۲. تأثیر بستری شدن در بیمارستان بر فاکتورهای خونی در مبتلایان به کووید-۱۹ با و بدون سابقه MS. مقادیر WBC، NLR، مونوسیت، CRP، ANA و ESR در شرکت کنندگان بستری و سرپایی مورد مطالعه توسط آزمون T student مورد بررسی قرار گرفت.
 * p < 0.05 و ** p < 0.01 سطح معنی داری بین MS- و MS+
 # p < 0.05 سطح معنی داری بین زن و مرد

بحث

نتایج تحقیق نشان داد که عفونت با کووید-۱۹ منجر به تشکیل پلاک MS شده است. در این خصوص بیشتر مطالعات دال بر آن بود که شیوع کرونا در بیماران MS بیش از سایرین بوده است (۱۳). در خصوص اینکه در دوره پساکرونا آیا امکان افزایش شیوع MS وجود دارد یا نه؟ تنها به یک مقاله مروری برخوردیم که عوامل محیطی مختلف که منجر به MS می شوند را بیان کرده و این احتمال وجود دارد که ما در آینده پساکرونا شاهد شیوع بالای MS باشیم (۱۴).

در خصوص علت ایجاد پلاک های جدید در فردی که سابقه بیماری MS قبل از ابتلا به کرونا داشته است، با توجه به اینکه بعضی از افراد بستری بدون سابقه MS پلاک های MS را نشان دادند، این احتمال وجود دارد که کووید-۱۹ باعث تشدید بیماری شده باشد. در خصوص اینکه در دوره پساکرونا آیا امکان افزایش شیوع MS وجود دارد یا نه؟ ناتولی و همکاران ضمن تحقیقاتی در آوریل ۲۰۲۰ به نقش گیرنده های ACE2 Angiotensin I Converting Enzyme 2 در ورود ویروس به مغز می پردازد و بیان می کند که پروتئین اسپایک SARS-CoV2 با اتصال به گیرنده های ACE2 در گلیا، نورون ها و سلول های اندوتلیال به CNS نفوذ می کند و باعث ایجاد عوارض عصبی می شوند (۱۵). داس و همکارانش همچنین اظهار داشتند که ویروس SARS-CoV-2 نه تنها ریه ها را آلوده می کند، بلکه سد خونی مغزی را به ویژه در سلول های عصبی بصل النخاع که ریه ها و قلب را تنظیم می کنند، مختل می کند. آنها همچنین گزارش دادند که SARS-CoV-2 با عبور از سد خونی مغزی خطر ابتلا به بیماری های عصبی را افزایش می دهد و در پاتوژنز اختلالات عصبی مانند بیماری پارکینسون یا مولتیپل اسکلروزیس نقش دارد (۱۶). در یک مقاله مروری، در توضیح عوامل محیطی مختلفی که منجر به MS می شوند، ذکر شده که این احتمال وجود

دارد که در آینده شاهد شیوع بالای MS در مبتلایان به کووید-۱۹ باشیم (۱۴). در گزارشی دریافته اند که عفونت کووید-۱۹ منجر به دمیالیناسیون و تولید پلاک MS شده است (۱۷). در یک جوان ۱۹ ساله که به کووید-۱۹ مبتلا شده بود و در ضمن واکسن بصورت mRNA دریافت کرده بود، مرگ ناگهانی اتفاق افتاد که پس از اتوپسی مغز در ماده سفید مغز پلاک های MS مشاهده شد (۱۸).

نرخ بالای ابتلای زنان به MS نسبت به مردان در تحقیقات زیادی اثبات و تایید شده اند. سعادت نیا و همکاران بیان کردند که میزان ابتلا در زنان از مردان بیشتر است (۱۹). Kingwell و همکاران هم بر نرخ بالای ابتلای زنان به MS در مقایسه با مردان در اروپا تاکید داشتند (۲۰).

در مطالعه حاضر شرکت کنندگان به سه سطح سنی ۲۰ تا ۳۰، ۳۱ تا ۴۰ و ۴۱ تا ۵۰ تقسیم شدند. طبق جدول ۱، ANA در MS+ در تمام گروه های سنی مثبت بود. یک تحقیق در ترکیه عدم همبستگی بین سن و مثبت بودن ANA را توضیح داده است (۲۱). از سوی دیگر، ANA در MS- منفی بود. تفاوتی بین هر دو جنس و بستری و سرپایی وجود نداشت (نمودار ۱ و ۲). از ۸۰ بیمار، بیش از ۲/۵ سال بعد از ابتلا به کووید-۱۹، شش بیمار ANA بیش از ۱۸ یا مثبت داشتند. آنها سابقه بیماری MS داشتند و برای عفونت کووید-۱۹ بستری بودند. آنتی ژن های هسته ای، هدف ANA هستند و می توانند بسیاری از اختلالات خود ایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک و بسیاری از عفونت های ویروسی را شناسایی کنند (۲۲). تاشلر و همکاران گزارش داد که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ پس از یک سال همچنان ANA مثبت بودند (۲۳). از یک سو، گزارش شد که مثبت بودن ANA در بیماری MS در حالت عودکننده رخ داده است (۲۴). از سوی دیگر، یک تحقیق دیگر معتقد است که مثبت بودن ANA در بیماران MS بسیار کم است و این تست یک تست تعیین کننده برای تشخیص MS نیست (۲۵).

خودایمنی است. در بیماران MS در مرحله بهبودی، سطح hs-CRP در CSF و سرم افزایش یافته است. این افزایش در سرم بیشتر از CSF بود و ممکن است مربوط به سد خونی مغزی باشد (۳۰). غلظت بالای hs-CRP پلازما با عود MS و علائم اختلالی مخچه و ساقه مغز مرتبط است (۳۱).

NLR در هر دو جنس، بستری و سرپایی و سه گروه سنی تفاوت معنی داری نداشت. در ابتدای عفونت کووید-۱۹، مشخص شد که NLR در بیماران مبتلا به عفونت شدید بیشتر از بیماران خفیف است (۳۲). محدوده معمول NLR در مردان ۰/۴۳ تا ۲/۷۵ و در زنان ۰/۳۷ تا ۲/۸۷ است (۳۳). یک مطالعه نشان داده است که NLR بیش از ۶/۵ به عنوان یک عفونت شدید کووید-۱۹ منعکس می شود (۳۴). در مطالعه حاضر، دو بیمار بستری پس از بیش از ۲/۵ سال NLR، ۷/۳ و ۷/۹ را نشان دادند. NLR یک نشانگر ارزان، سریع و در دسترس از شدت و مرگ و میر بیماری کووید-۱۹ است (۸). بیماران با درصد بالایی از عود MS، سطوح NLR بالاتری نسبت به بیماران MS بدون عود نشان دادند (۳۵). در مطالعه حاضر، ESR در شرکت کنندگان بستری +MS بالاتر از سایرین بود. افزایش ESR خون و وضعیت عود کننده- فروکش کننده MS رابطه مثبتی دارند (۳۲). سایر فاکتورهای خونی در +MS و -MS تفاوت معنی داری نداشتند. این فاکتورهای خونی از نظر سن، جنس و شرکت کنندگان بستری و سرپایی تفاوتی نداشتند. بنظر میرسد که فاکتورهای مورد نظر با گذشت ۲/۵ سال از ابتلا به بیماری MS بهبود یافته اند.

نتیجه گیری

نوآورانه ترین نتیجه تحقیق حاضر بروز MS بدنبال ابتلا به کووید-۱۹ بود، که تاکنون بنظر میرسد که مقاله ای در این خصوص نباشد. البته این امر نیاز به تحقیقات پیشرفته تری جهت اثبات دارد. مطالعه حاضر چندین فاکتور خونی را در شرکت کنندگان مبتلا به کووید-۱۹ پس از حدود ۲/۵ سال

در تمام شرکت کنندگان، CRP مثبت بود و وابسته به سن یا MS نبود. کمترین میزان آن در مردان و شرکت کنندگان سرپایی +MS بود. بین CRP و میزان ضایعات ریوی در مراحل اولیه عفونت کووید-۱۹ رابطه وجود دارد. یعنی در سطوح بالای CRP، ضایعه ریوی افزایش داشته است (۲۶). مطالعه ی کوهورتی بین ۲۷ فوریه و ۱۰ ژوئن ۲۰۲۰ در بریتانیا انجام شد. آنها یک cutoff، ۴۰ میلی گرم در لیتر برای CRP پیدا کردند که مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را پیش بینی می کرد. التهاب و تخریب بافتی باعث تولید CRP در هر عفونت ویروسی مانند کووید-۱۹ شده است. بنابراین، ممکن است برای شناسایی کووید-۱۹، سطوح بالای CRP یک شاخص باشد (۲۷). در مطالعه ای در نیویورک بر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در آن CRP را بعنوان بیومارکر التهاب در نظر گرفته بودند، اثر غلظت های مختلف ویتامین D₃ را بر CRP بررسی و مشاهده کردند که با افزایش زمان مصرف و دوز ویتامین D₃ میزان CRP نیز کاهش بیشتری را دارد، بطوریکه در افرادی که دوز بالای ویتامین D₃ را دریافت کرده بودند، سرعت کاهش CRP نیز بیشتر بود (۲۸). شواهد رو به رشدی وجود دارد که سیگنالینگ ویتامین D₃ در سیستم ایمنی فعال است و اهمیت فیزیولوژیک آن حفاظت انسان در برابر باکتریها و ویروسها است. لذا کاهش این ویتامین باعث ایجاد عوارض شدیدی در برخورد با عوامل باکتریایی و ویروسی می گردد. اعمال ویتامین D₃ این احتمال را فراهم کرد که ویتامین D₃ بعنوان مکمل با عفونت های ویروسی از جمله کووید-۱۹ مقابله می کند (۲۹). از آنجاییکه بیماری MS یک بیماری خود ایمنی است بنظر میرسد که کمبود ویتامین D₃ در شیوع این بیماری نقش داشته باشد. در یک مطالعه متاآنالیز یک ارتباط منفی قابل توجهی را بین سطح ویتامین D₃ و ناتوانی های بیماری MS نشان دادند و در این مطالعه کاهش قابل توجه ناتوانی های MS را متناسب با افزایش سطح ویتامین D₃ گزارش کردند (۲۸). افزایش سطح hs-CRP نشانگری برای بازتاب التهاب مزمن یا بیماری

شیراز با کد شماره GCB1M1551 انجام شد. کارهای عملی تحقیق حاضر در چند بیمارستان آذربایجان غربی انجام شد. نویسندگان از دانشگاه شیراز برای حمایت مالی قدردانی می کنند. نویسندگان از آزمایشگاه شفا بوکان برای انجام آزمایش های نمونه خون تشکر می کنند. نویسندگان اعلام می کنند هیچ تضاد منافی جهت انجام تحقیق وجود ندارد.

بررسی کرد. با توجه به نتایج؛ ANA در تمام شرکت کنندگان MS+ مثبت بود. CRP در تمامی شرکت کنندگان مثبت بود. NLR در دو بیمار بستری بیش از ۶.۵ و در بقیه بیش از ۳ بود

تشکر و قدردانی

این مطالعه با موافقت کمیته اخلاقی و کد شماره IR.US.REC.1401.033 و توسط کمک مالی دانشگاه

منابع

1. Islam MA, Kundu S, Alam SS, Hossan T, Kamal MA, Hassan R. Prevalence and characteristics of fever in adult and paediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17515 patients. PLoS One. 2021;16(4):e0249788.
2. Alnajashi H, Jabbar R. Behavioral practices of patients with multiple sclerosis during Covid-19 pandemic. PLoS One. 2020;15(10):e0241103.
3. Nicholson LB. The immune system. Essays Biochem. 2016;60(3):275-301.
4. Jungen MJ, Ter Meulen BC, van Osch T, Weinstein HC, Ostelo R. Inflammatory biomarkers in patients with sciatica: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):156.
5. Yalachkov Y, Anschuetz V, Jakob J, Schaller-Paule MA, Schaefer JH, Reilaender A, et al. C-Reactive Protein Levels and Gadolinium-Enhancing Lesions Are Associated With the Degree of Depressive Symptoms in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2021;12:719088.
6. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. Sci Rep. 2021;11(1):464.
7. Fahmi RM, Ramadan BM, Salah H, Elsaid AF, Shehta N. Neutrophil-lymphocyte ratio as a marker for disability and activity in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021;51.
8. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. Pak J Med Sci 2021;37(5):1435-9.
9. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. Virus Res. 2014;194:145-58.
10. Taherifard E, Taherifard E. Neurological complications of COVID-19: a systematic review. Neurol Res. 2020;42(11):905-12.
11. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Guss ZD, Bakshi R. MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? Neurotherapeutics. 2007;4(4):602-17.
12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.
13. Naghavi S, Kavosh A, Adibi I, Shaygannejad V, Arabi S, Rahimi M, et al. COVID-19 infection and hospitalization rate in Iranian multiple sclerosis patients: What we know by May 2021. Mult Scler Relat Disord. 2022;57:103335.

14. Lima M, Aloizou AM, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, Tsouris Z, et al. Coronaviruses and their relationship with multiple sclerosis: is the prevalence of multiple sclerosis going to increase after the Covid-19 pandemia? *Rev Neurosci*. 2022;33(7):703-20.
15. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1764-73.
16. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1206-9.
17. Alter TH, Helbig T, Chiappetta G. Case report: Multiple sclerosis diagnosis after anterior lumbar interbody fusion and presumed COVID-19 infection. *Surg Neurol Int*. 2022;13:125.
18. Jeon YH, Choi S, Park JH, Lee JK, Yeo NS, Lee S, et al. Sudden Death Associated With Possible Flare-Ups of Multiple Sclerosis After COVID-19 Vaccination and Infection: A Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci*. 2023;38(10):e78.
19. Saadatnia M, Etemadifar M, Maghzi AH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:357-75.
20. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128.
21. Libbey JE, Fujinami RS. Viral mouse models used to study multiple sclerosis: past and present. *Arch Virol*. 2021;166(4):1015-33.
22. Peker BO, Sener AG, Kaptan Aydogmus F. Antinuclear antibodies (ANAs) detected by indirect immunofluorescence (IIF) method in acute COVID-19 infection; future roadmap for laboratory diagnosis. *J Immunol Methods*. 2021;499:113174.
23. Taeschler P, Cervia C, Zurbuchen Y, Hasler S, Pou C, Tan Zea. Autoantibodies in COVID-19 correlate with antiviral humoral responses and distinct immune signatures. *Allergy*. 2022;77(8):2415-30.
24. Mejdoub S, Feki S, Farhat N, Dammak M, Hachicha H, Sakka S, et al. Antinuclear antibodies positivity is not rare during multiple sclerosis and is associated with relapsing status and IgG oligoclonal bands positivity. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(8):812-6.
25. Alnajashi H, Alshamrani F. Prevalence of antinuclear antibody in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021;5:2021.
26. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):332-4.
27. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):420-9.
28. Moosazadeh M, Nabinezhad-Male F, Afshari M, Nasehi MM, Shabani M, Kheradmand M, et al. Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS Neurosci*. 2021;8(2):239-53.
29. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):265-77.
30. Nurshad A. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409-11.
31. Ji AL, Liu ZH, Chen WW, Huang WJ. The clinical significance of level changes of hs-CRP, IL-10 and TNF for patients with MS during active and relieving period. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4274-6.

32. Nazeri M, Bazrafshan H, Abolhasani Foroughi A. Serum inflammatory markers in patients with multiple sclerosis and their association with clinical manifestations and MRI findings. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(5):1187-93.
33. M.M. E, Al-Kaisy M, Regeia WAL, Khan HJ. The Prognostic Accuracy of Neutrophil - Lymphocyte Ratio in COVID-19 Patients. *Front Emerg Med.* 2021;5(1):e8.
34. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):125.
35. Huang WC, Lin HC, Yang YH, Hsu CW, Chen NC, Tsai WC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio are associated with a 2-year relapse in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103514.