

Applied molecular biology

Vol.4, issu.6, Spring, 2025

p.p 19-35

Evaluation of CRP Level in the Blood of COVID-19 Patients Treated with Remdesivir

Somayeh Arabzadeh^{*1}, Sohamah Mohebbi²

1. Assistant professor, Biology, Faculty of Basic Science, Ale Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran.

(Corresponding Author: s.arabzadeh@aletaha.ac.ir, orcid: 0000-0002-7330-8271)

2. Assistant professor, Department of Biology, Faculty of Basic Science, Ale Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran.

Article history:

Received:16/04/2025 Revised:01/05/2025 Accepted:14/05/2025

Abstract

Coronaviruses are a large family of viruses primarily known to cause respiratory infections in humans. Viral entry through ACE2 receptors on airway epithelial cells triggers the activation of immune cells (T cells, B cells, monocytes, and macrophages), leading to the production of virus-specific antibodies and the release of numerous pro-inflammatory cytokines, ultimately resulting in severe inflammation and respiratory symptoms. This immune overreaction, known as a "cytokine storm," causes damage to affected tissues.

Human C-reactive protein (CRP) can activate NF- κ B-dependent inflammatory pathways, upregulating pro-inflammatory cytokines. Additionally, CRP induces dose-dependent inhibition of cell proliferation and promotes apoptosis. In preclinical studies, remdesivir, a broad-spectrum antiviral nucleotide analog, has emerged as a potential candidate for the treatment of COVID-19.

In this study, we analyzed 30 blood samples from COVID-19 patients before and after remdesivir treatment, along with 20 samples from healthy controls. Results showed that CRP levels in COVID-19 patients were 10 times higher than in the control group ($P < 0.001$). However, remdesivir treatment significantly reduced CRP levels compared to both untreated patients and controls ($P < 0.001$). Additionally, white blood cell (WBC) counts in patients were significantly elevated before and after treatment compared to controls ($P < 0.01$).

In conclusion, remdesivir appears to mitigate inflammatory conditions in COVID-19 patients, suggesting a partial therapeutic benefit.

Keywords: COVID-19, Inflammation, Remdesivir, White blood cell, CRP

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی

سال چهارم/ شماره ۶/ بهار ۱۴۰۴

صص: ۱۹-۳۵

بررسی میزان CRP در خوناب بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تحت درمان با داروی رمدسیویر

سمیه عرب‌زاده^{۱*}، سهامه محبی^۲

۱. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، مؤسسه آموزش عالی غیرانتفاعی آل‌طه، تهران، ایران.

(نویسنده مسئول: s.arabzadeh@aletaha.ac.ir orcid: 0000-0002-7330-8271)

۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، مؤسسه آموزش عالی غیرانتفاعی آل‌طه، تهران، ایران.

تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۱/۲۷ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۴

چکیده

کروناویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌ها هستند که در انسان عمدتاً به‌عنوان عوامل ایجادکننده عفونت‌های دستگاه تنفسی شناخته می‌شوند. نفوذ ویروس از طریق گیرنده‌های ACE2 در سلول‌های پوششی راه‌های هوایی، موجب فعال شدن سلول‌های دفاعی T و B، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و به دنبال آن ساخته شدن پادتن اختصاصی علیه ویروس و نیز تولید بسیاری از فاکتورهای پیش‌التهابی و نهایتاً التهاب شدید و بروز علائم تنفسی می‌شود. این واکنش سیستم ایمنی که «طوفان سایتوکایینی» نام دارد، موجب ایجاد جراحت در بافت‌های درگیر شده، می‌شود. میزان (C Reactive Protein) CRP انسانی می‌تواند موجب فعال کردن مسیرهای التهابی وابسته به $\text{NF-}\kappa\text{B}$ شده و در نهایت منجر به تنظیم مثبت سایتوکین‌های پیش‌التهابی شود. همچنین، CRP مهار وابسته به دوز را بر تکثیر سلولی القا می‌کند و آپوپتوز سلولی را افزایش می‌دهد. در مطالعات پیش‌بالینی، رمدسیویر به‌عنوان داروی آنالوگ نوکلئوتیدی با اثرات درمانی بر طیف گسترده‌ای

از ویروس‌ها به‌عنوان یک داروی کاندید برای درمان این بیماری مطرح شد. در این مطالعه با بررسی ۳۰ نمونه خون بیماران کرونایی قبل و بعد از درمان با داروی رمدسیویر و ۲۰ فرد سالم، مشخص شد که میزان فاکتور CRP در نمونه خون افراد مبتلا به کووید-۱۹ نسبت به گروه کنترل ده برابر افزایش یافته ($P < 0.001$) و در گروه تحت درمان با رمدسیویر، نسبت به گروه کنترل و افراد بیمار این میزان، کاهش چشمگیری یافته است ($P < 0.001$). همچنین تعداد گلبول‌های سفید خون بیماران قبل و پس از درمان نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است ($P < 0.01$)؛ بنابراین، داروی رمدسیویر با کاهش شرایط التهابی بیماران در بهبود این بیماری تا حدودی مؤثر است.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، التهاب، رمدسیویر، گلبول‌های سفید، CRP.

مقدمه

ظهور SARS-CoV-2، ویروس مسئول کووید-۱۹، نشان‌دهنده یک بحران بی‌سابقه سلامت جهانی در تاریخ مدرن بود. این کروناویروس جدید که اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی شد، به‌سرعت در سراسر جهان گسترش یافت و سازمان بهداشت جهانی را در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ وادار به اعلام همه‌گیری جهانی کرد [۱ و ۲]. این بیماری قابلیت انتقال قابل توجهی از طریق قطرات تنفسی و آئروسول‌ها نشان داد و طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی، از موارد بدون علامت تا سندرم حاد تنفسی شدید را به نمایش گذاشت [۳ و ۴]. توسعه و استقرار سریع چندین واکسن مؤثر در سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۲۱ یک دستاورد علمی قابل توجه محسوب می‌شد، هرچند نابرابری‌های دسترسی جهانی به واکسن و ظهور واریانت‌های ویروسی همچنان چالش‌های مداومی را برای کنترل همه‌گیری ایجاد می‌کردند [۵ و ۶]. از زمان ظهور SARS-CoV-2 در اواخر سال ۲۰۱۹، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه مداخلات درمانی و نشانگرهای شدت بیماری انجام شده است [۷].

پروتئین واکنشی (CRP) یک پروتئین فاز حاد مهم است که عمدتاً واسطه پاسخ ایمنی ذاتی و فرایندهای التهابی است. این پروتئین که عمدتاً توسط هیپاتوسیت‌ها تحت

کنترل رونویسی اینترلوکین-۶ (IL-6) سنتز می‌شود، حساسیت قابل توجهی به محرک‌های التهابی نشان می‌دهد، به طوری که غلظت‌های سرمی آن می‌تواند در عرض ۴-۶ ساعت پس از محرک التهابی اولیه تا ۱۰۰۰ برابر از سطوح پایه (معمولاً کمتر از ۱۰ میلی گرم در لیتر در بزرگسالان سالم) افزایش یابد [۸]. این پاسخ سریع و چشمگیر، همراه با نیمه‌عمر نسبتاً کوتاه ۱۹ ساعته آن، CRP را به یک نشانگر زیستی ارزشمند برای اهداف تشخیصی و نظارتی در عمل بالینی تبدیل می‌کند [۹].

از طرفی، گلبول‌های سفید خون (WBCs)، که اجزای سلولی اصلی سیستم ایمنی هستند، الگوهای مشخصی از تغییر را در طول عفونت‌های ویروسی، از جمله کووید-۱۹ نشان می‌دهند [۱۰]. در حالی که عفونت‌های باکتریایی معمولاً باعث لکوسیتوز می‌شوند، عفونت‌های ویروسی اغلب با لکوپنی اولیه همراه هستند که به طور خاص بر لنفوسیت‌ها تأثیر می‌گذارد و به دنبال آن، با توسعه پاسخ ایمنی، به تدریج به سطح طبیعی بازمی‌گردند که این الگو به ویژه در SARS-CoV-2 قابل توجه است [۱۱]. مطالعات نشان می‌دهند که لنفوپنی در حدود ۸۰ درصد از موارد شدید رخ می‌دهد و با تغییراتی در سایر زیرمجموعه‌های گلبول‌های سفید خون مانند نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها همراه است [۱۲]. تغییرات زمانی در تعداد گلبول‌های سفید خون به عنوان نشانگرهای تشخیصی مهمی عمل کرده و اطلاعات ارزشمندی درباره پیشرفت بیماری و پاسخ‌های بالقوه درمانی فراهم می‌کنند و آن‌ها را به پارامترهای مهمی در نظارت بر اثربخشی درمان‌های ضدویروسی مانند رمدسیویر تبدیل می‌کند [۱۳]. درک این تغییرات هماتولوژیک به همراه سایر نشانگرهای التهابی مانند پروتئین واکنش‌گر (CRP) می‌تواند درک ما از نتایج درمانی را افزایش داده و راهنمای تصمیم‌گیری‌های بالینی در مدیریت کووید-۱۹ باشد [۱۴].

رمدسیویر، یک آنالوگ نوکلئوزیدی است که RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروس را مهار می‌کند و از نخستین داروهای ضدویروسی بود که مجوز استفاده اضطراری برای درمان کووید-۱۹ دریافت کرد [۱۵]. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند این دارو در کاهش مدت زمان بهبودی و بهبود نتایج بالینی در بیماران بستری مؤثر است؛ به ویژه زمانی که در مراحل اولیه بیماری تجویز شود [۱۶]. با این حال، رابطه بین درمان با

رمدسیویر و نشانگرهای التهابی، به‌ویژه سطح CRP، به‌طور کامل بررسی نشده است. درک تغییرات سطح CRP و تعداد گلبول‌های سفید خون در بیماران که تحت درمان با رمدسیویر قرار می‌گیرند، می‌تواند بینش‌های ارزشمندی در مورد اثرات ضدالتهابی این دارو و نقش بالقوه آن در تنظیم پاسخ التهابی سیستمیک که ویژگی کووید-۱۹ شدید است، فراهم کند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که درمان موفق ضدویروسی ممکن است به کاهش نشانگرهای التهابی منجر شود، اما رابطه زمانی بین تجویز رمدسیویر و تغییرات در سطح CRP همچنان به‌خوبی مشخص نشده است [۱۷]. این مطالعه با هدف ارزیابی تغییرات سطح سرمی CRP و تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که تحت درمان با رمدسیویر قرار گرفته‌اند، انجام شده است. در این مطالعه، مقادیر پایه با اندازه‌گیری‌های انجام‌شده در فواصل مشخص طی دوره درمان و پس از آن مقایسه خواهد شد. با تحلیل این الگوها، ما به دنبال آن هستیم که بررسی کنیم آیا سطح CRP می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده برای پاسخ به درمان عمل کند و ابزار اضافی برای نظارت بر اثربخشی درمان در بیماران کووید-۱۹ که رمدسیویر دریافت می‌کنند، در اختیار پزشکان قرار دهد.

اهمیت این پژوهش فراتر از کاربردهای بالینی فوری است؛ زیرا درک تعامل بین درمان ضدویروسی و نشانگرهای التهابی می‌تواند راهبردهای درمانی آینده برای کووید-۱۹ و دیگر عفونت‌های ویروسی را تحت تأثیر قرار دهد. رابطه بین کاهش بار ویروسی و پاسخ نشانگرهای التهابی ممکن است بینش‌های حیاتی درباره پاتوفیزیولوژی کووید-۱۹ و مکانیسم‌هایی که درمان‌های ضدویروسی از طریق آن‌ها بر پیشرفت بیماری تأثیر می‌گذارند، ارائه دهد.

مواد و روش‌ها

گروه‌های مورد مطالعه

این مطالعه با رعایت استانداردهای اخلاق پزشکی و اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق

بیمارستان مسیح دانشوری صورت گرفت. رضایت کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان واجد شرایط اخذ شد.

جمع‌آوری نمونه‌های خون

نمونه خون ۳۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ حاد ناشی از واریانت Omicron (سنین ۲۰-۷۰ سال) از بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان مسیح دانشوری، مرکز تحقیقات و درمان سل و بیماری‌های ریوی، جمع‌آوری شد. علاوه بر این، از ۲۰ فرد سالم (سنین ۲۰-۷۰ سال) به‌عنوان گروه کنترل نمونه‌برداری شد. شرکت‌کنندگان برای اطمینان از عدم سابقه بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشار خون بالا، سکتة مغزی یا بیماری قلبی انتخاب شدند. تشخیص کووید-۱۹ از طریق معاینات فیزیکی، آزمایش‌های معمول آزمایشگاهی، PCR، آزمایش‌های ایمونولوژیک و اسکن‌های سی‌تی‌اسکن تأیید شد. تمام بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دوز اولیه رمدسیویر (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را در روز اول دریافت کردند و به‌دنبال آن ۲٫۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه از روز دوم تا پنجم دریافت کردند. نمونه‌های خون قبل از اولین دوز به‌عنوان گروه بیمار و بعد از آخرین دوز دارو به‌عنوان گروه درمان جمع‌آوری شدند. نمونه‌های خون کنترل از افراد سالم جمع‌آوری شد. از هر شرکت‌کننده ۲۰ میلی‌لیتر خون در لوله‌های دارای EDTA گرفته شد، تا فاکتور خونی CRP و سلول‌های خونی RBC، WBC، PLT مورد بررسی قرار گیرد.

آنالیزهای آماری

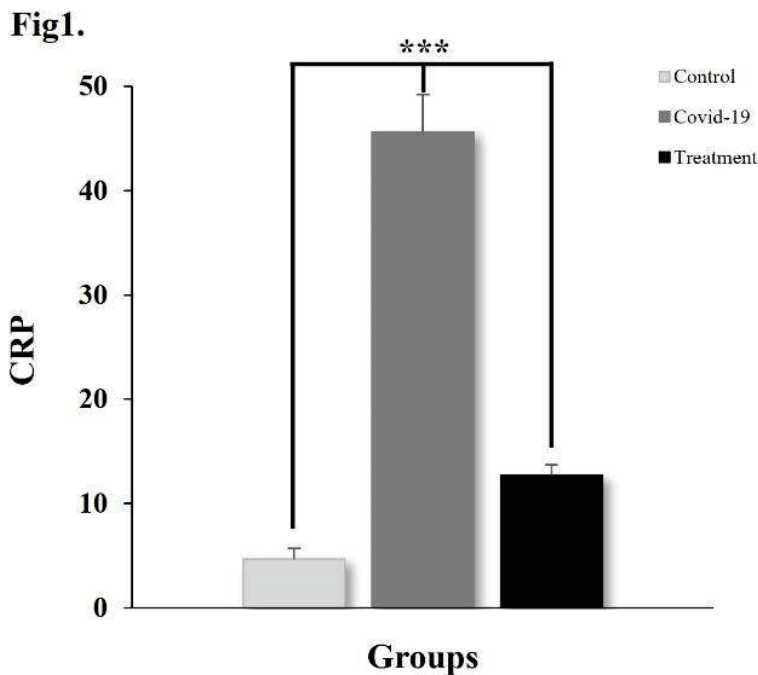
جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) استفاده شد. همچنین توصیف کمی داده‌ها براساس شاخص‌های پراکندگی مرکزی شامل میانگین و انحراف معیار برای اطلاعات به‌دست‌آمده از Real-time PCR انجام شد. برای بررسی رابطه متغیرهای کمی بین گروه‌ها از آزمون (ANOVA) استفاده شد. همچنین با استفاده از روش همبستگی اسپیرمن/پیرسون، رابطه بین متغیرهای کمی بررسی شد. برای تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری در این

پژوهش از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ استفاده شد. همچنین سطح معنی‌داری برای تمامی محاسبات $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

تغییرات فاکتور خونی CRP بین گروه کنترل، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و درمان با داروی رمدسیویر

سطوح فاکتورهای خونی مختلف در سه گروه کنترل، بیماران کووید-۱۹ و بیماران کووید-۱۹ تحت درمان با داروی رمدسیویر، در جدول ۱ ارائه شده است. میزان فاکتور خونی CRP در گروه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نسبت به افراد سالم، در حدود ده برابر افزایش نشان داد ($P < 0.000$). داروی رمدسیویر توانست میزان این فاکتور التهابی را در خون بیماران تحت درمان کاهش دهد ولی به سطح گروه کنترل نرسید؛ بنابراین تفاوت معناداری در میزان CRP در گروه درمان نسبت به کنترل مشاهده شد ($P < 0.000$) (شکل ۱).

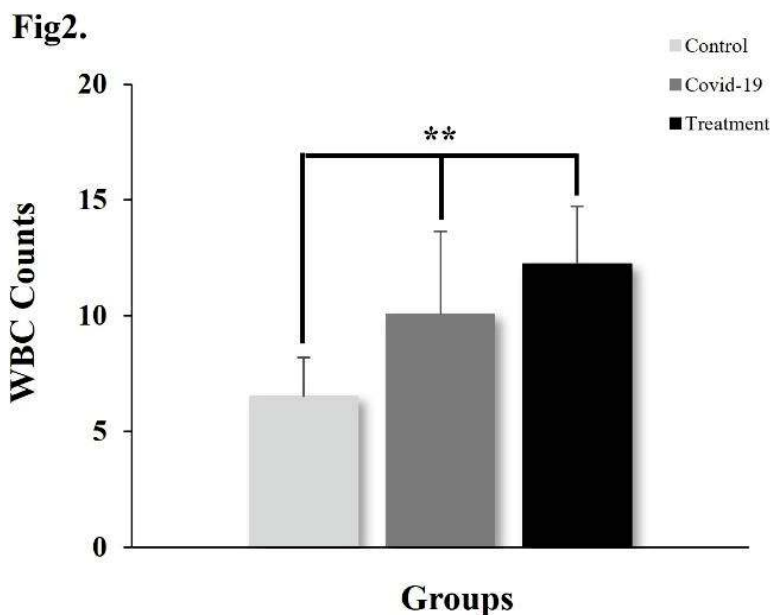


شکل ۱. تغییرات میزان فاکتور خونی CRP بین سه گروه کنترل، بیماران کووید-۱۹ و بیماران تحت درمان با رمدسیویر.

***: سطح معناداری بین سه گروه $P < 0.000$.

در گروه بیماران کووید-۱۹ و تحت درمان با رمدسیویر نسبت به گروه کنترل در

تعداد گلبول‌های سفید خون، تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.01$) (شکل ۲). داروی رمدسیویر موجب افزایش تعداد گلبول‌های سفید در خون بیماران شد، اگرچه این افزایش از لحاظ آماری معنادار نبود (جدول ۱).



شکل ۲. تغییرات تعداد گلبول‌های سفید خون بین سه گروه کنترل، بیماران کووید-۱۹ و بیماران تحت درمان با رمدسیویر.

***: سطح معناداری بین سه گروه $P < 0.01$.

جدول ۱. میانگین $SD +$ فاکتورهای خونی در گروه کنترل، بیماران کووید-۱۹ و تحت درمان با رمدسیویر.

	Control	COVID-19	Treatment
WBC	6.5±1.76	10.06±3.6*	12.23±4.7*
CRP	4.68±3.7	45.63±31.59*	12.71±9.19

*: معناداری نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

بحث و نتیجه گیری

کووید-۱۹ که عمدتاً یک بیماری تنفسی است، تاکنون منجر به مرگومیر ۱۱,۵٪ تا ۱۳٪ در بین بیماران بستری شده در بیمارستان شده است [۱۸]. شدت عفونت کووید-۱۹ بسیار متفاوت است، از موارد بدون علامت تا پیامدهای کشنده متغیر است و بسیار قابل انتقال است. کووید-۱۹ علاوه بر تأثیر بر سیستم تنفسی، بر قلب، کبد، کلیه‌ها و سایر اندام‌ها نیز تأثیر می‌گذارد که اغلب منجر به عوارض ترومبوتیک و عصبی می‌شود [۱۹]. یک ویروس از خانواده Coronaviridae از جنس Betacoronavirus، با زیرجنس Sarbecovirus است. بسیاری از کروناویروس‌ها در گونه‌های جانوری متعددی شناسایی شده‌اند که شش مورد از آن‌ها میزبان انسان‌ها را آلوده می‌کنند. SARS-CoV-2 سلول‌ها را از طریق پروتئین S مورد هدف قرار می‌دهد. به گیرنده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین انسانی ۲ (ACE2) متصل می‌شود و از سرین پروتئاز سلولی TMPRSS2 برای آغازگر پروتئین S استفاده می‌کند [۲۰].

ACE2 را می‌توان در اکثر بافت‌ها و اندام‌های بدن، از جمله ریه، سیستم قلبی عروقی، دستگاه گوارش، سیستم کلیوی، مغز و سیستم عصبی، کبد، لوزالمعده، کیسه صفرا و همچنین دستگاه تناسلی مردانه و زنانه یافت. در نتیجه به کروناویروس‌ها اجازه دسترسی به طیف گسترده‌ای از بافت‌ها و اندام‌ها را می‌دهند. اتصال پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 به ACE2 متصل به غشاء، بیان سطحی ACE2 را کاهش می‌دهد و در نتیجه عملکردهای محافظتی ACE2 را از دست می‌دهد؛ بنابراین، ACE2 نه تنها گیرنده SARS-CoV-2 است، بلکه ممکن است، نقش مهمی در جنبه‌های مختلف پاتوژنز بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ و احتمالاً سندرم‌های پس از کووید-۱۹ داشته باشد [۲۱].

یک ارتباط کاملاً مستند بین عفونت SARS-CoV-2 و فرایندهای التهابی وجود دارد. التهاب و فعالیت ضدویروسی سلولی ناشی از پاسخ ایمنی در مهار تکثیر ویروس بسیار حائز اهمیت است. با این حال، پاسخ اغراق‌آمیز میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به ذات‌الریه شدید می‌شود که می‌تواند به سرعت به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) تبدیل شود. همچنین ظهور گونه‌های جدید ویروس SARS-CoV-2 که به دنبال جهش بالای این ویروس رخ می‌دهد، سبب افزایش قابلیت فرار از سیستم ایمنی

و قدرت سرایت و انتشار بیشتر آن می‌شود [۲۲].

با توجه به عوارض شایع این بیماری، یکی از جنبه‌های مهم بررسی در این بیماری ارتباط بین کروناویروس و فاکتورهای مرتبط با التهاب است. التهاب نقش مهمی در پاتوژنز کووید-۱۹ دارد. پدیده طوفان سیتوکین در مرحله حاد عفونت SARS-CoV-2 ممکن است تهدیدکننده زندگی فرد باشد. زمانی که آسیب ناشی از پاسخ ایمنی به عفونت بیشتر از اثر ضدویروسی فوری باشد، افزایش غلظت سیتوکین و کموکاین در مرحله حاد با افزایش خطر ابتلا به بیماری و مرگ‌ومیر مرتبط است. در پلاسمای افراد بهبودیافته مشاهده شد که غلظت سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها نقش مهمی در پاسخ به عفونت و واکنش‌های ایمنی دارند. سایتوکاین‌های IL-8، α -TNF، IL-1 و IL-6 از فاکتورهای کلیدی هستند [۲۳].

یکی دیگر از فاکتورهای مهم در عفونت SARS-COV-2، CRP است. پروتئین واکنشی (CRP) C، پروتئین فاز حاد و نشانگر التهاب غیراختصاصی، ایمنی ذاتی را با اتصال به پاتوژن‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده فعال می‌کند و آبشار کمپلمان را تحریک می‌کند. CRP یک پروتئین پنتامری است که به لیزوفسفاتی‌دیل کولین روی سلول‌های در حال آپوپتوز متصل شده و منجر به فعال شدن سیستم کمپلمان می‌شود. افزایش سطح CRP در طول حالت‌های التهابی به‌عنوان نشانگرهای مهم بیماری استفاده می‌شود [۲۴]. فعال شدن ماکروفاژها در پاسخ به عفونت کووید-۱۹ سطوح بالای CRP مشاهده شده در بیماران را توضیح می‌دهد [۲۸]. سطوح بالای CRP با تولید بیش از حد سیتوکین‌های التهابی در موارد شدید کووید-۱۹ مرتبط است [۲۵ و ۲۶]. CRP که در پاسخ به IL-6 در کبد تولید می‌شود، در طول کووید طولانی مدت به دلیل تولید پایدار سیتوکین بالا می‌ماند [۲۷ و ۲۸] و می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر اولیه برای پیش‌بینی پیشرفت بیماری عمل کند [۲۹ و ۳۰]. در انسان، پروتئین‌های فاز حاد CRP و SAA در طول واکنش فاز حاد به‌طور چشمگیری تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابند. افزایش سطح CRP به‌عنوان یک نشانگر مفید برای شناسایی بیماران در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان‌های خاص و هدایت درمان به روشی وابسته به

بیماری زمینه‌ای مورد توجه قرار گرفته است. CRP به‌عنوان یک تعدیل‌کننده مهم دفاع میزبان در برابر عفونت باکتریایی، آسیب بافتی و خودایمنی عمل می‌کند. به‌صورت کلی با بروز هرگونه عفونت، باکتری، قارچ، ویروس و یا حتی سرطان، پروتئین CRP در خون افزایش پیدا می‌کند. این فاکتور را به حدی حائر اهمیت دانسته‌اند که می‌تواند به‌عنوان یک شاخص برای تشخیص شدت عفونت مطرح شود [۳۱]. به همین علت با پیشرفت عفونت ناشی از کرونا هم می‌توان افزایش CRP را در آزمایش خون مشاهده کرد. این فاکتور به‌عنوان نشانگر اولیه عفونت و التهاب عمل کرده و تا حد زیادی در پاسخ به IL-6 تولید می‌شود. شواهد در حال ظهور نشان می‌دهند که IL-6 نقش اساسی در پاتوژنز طوفان سیتوکین مرتبط با کووید-۱۹ شدید ایفا می‌کند و سطوح CRP ممکن است به‌عنوان یک جانشین قابل‌اعتماد برای فعالیت زیستی IL-6 عمل کند [۳۲]. مطالعات نشان داده‌اند که سطح CRP پس از درمان و مرحله حاد بیماری کووید-۱۹ به تدریج کاهش می‌یابد [۳۳ و ۳۴]. در سال ۲۰۲۱، مشخص شد که سطح CRP در بیماران تحت درمان با رمدسیویر در طول دوره مطالعه به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است [۳۵].

نتایج پژوهش ما نشان داد که سطح CRP در گروه کووید-۱۹ به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل بالاست که نشان‌دهنده التهاب در بیماران کرونایی می‌باشد و همچنین کاهش سطح سرمی آن پس از دریافت داروی رمدسیویر نشان‌دهنده اثر مؤثر داروی رمدسیویر بر کاهش التهاب می‌باشد.

لنفوپنی یک ویژگی رایج در کووید طولانی است [۳۶ و ۳۷]، که احتمالاً توسط سلول‌های T مختل‌کننده SARS-CoV-2 به دلیل تولید کمبود اینترفرون ایجاد می‌شود، که برای بقا و عملکرد سلول‌های T بسیار مهم است. عفونت مستقیم ویروسی لنفوسیت‌ها که ACE2 را بیان می‌کنند نیز می‌تواند باعث لنفوپنی شود [۳۸]. یک مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی با دگزامتازون، رمدسیویر و باریسیتینیب باعث ایجاد لکوسیتوپنی گذرا می‌شود که عمدتاً به دلیل کاهش موقت نوتروفیل‌ها ناشی از توزیع غیرطبیعی لکوسیت‌ها است [۳۹]. رمدسیویر می‌تواند بر روی گلبول‌های سفید خون در بیماران کووید-۱۹ براساس نقش آن‌ها در سیستم ایمنی بدن تأثیر بگذارد [۴۰]. نتایج ما نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه‌های کووید-۱۹ و

درمان در مقایسه با گروه شاهد بود [۴۱].

در مجموع مطالعه ما نشان داد تعداد گلبول‌های سفید و فاکتور التهابی CRP موجود در خون بیماران مبتلا به کووید-۱۹ افزایش می‌یابد. داروی رمدسیویر موجب کاهش میزان پروتئین التهابی CRP در خون می‌شود که این می‌تواند نشان‌دهنده بهبود شرایط التهابی در این بیماران است. همچنین داروی رمدسیویر موجب تکثیر گلبول‌های سفید خون و افزایش تعداد آن‌ها در خون و نهایتاً تقویت سیستم ایمنی فرد خواهد شد که این مشاهده می‌تواند احتمالاً ناشی از اثر رمدسیویر بر چرخه سلول باشد.

References

1. Li, J., et al., (2021). "The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-cov-2". *Nature*, 600(7889): p.408-418.
2. Muralidar, S., et al., (2020). "The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-cov-2". *Biochimie*, 179: p.85-100.
3. Lamers, M.M. and B.L., (2022). "Haagmans, SARS-cov-2 pathogenesis". *Nature Reviews Microbiology*, 20(5): p.270-284.
4. Peiris, J.S.M., et al., (2023). "The Severe Acute Respiratory Syndrome". *New England Journal of Medicine*, 349(25): p.2431-2441.
5. Kis, Z., et al., (2020). "Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response". *J Adv Manuf Process*, 2(3): p. E10060.
6. Bok, K., et al., (2021). "Accelerated COVID-19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects". *Immunity*, 54(8): p.1636-1651.
7. Brodin, P., (2021). "Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity". *Nature Medicine*, 27(1): p.28-33.
8. Olson, M.E., et al., (2023). "A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: differentiating pentameric and modified CRP isoform effects". *Front Immunol*, 14: p.1264383.
9. Muresan, S. And M. Slevin, (2024). "C-reactive Protein: An Inflammatory Biomarker and a Predictor of Neurodegenerative Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease?" *Cureus*, 16(4): p.E59009.
10. Zheng, F., et al., (2021). "Dynamic Changes in the Immune Response Correlate with Disease Severity and Outcomes During Infection with SARS-cov-2". *Infect Dis Ther*, 10(3): p. 1391-1405.
11. Riley, L. And J., "Rupert, Evaluation of Patients with Leukocytosis". *American family physician*, 2015. 92: p.1004.1011.
12. Huang, I. And R. Pranata, (2020). "Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis". *J Intensive Care*, 8:

- p.36.
13. Wang, Y., et al., (2020). "Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial". *The Lancet*, 395(10236): p.1569-1578.
 14. Chen, W., et al., (2020). "Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19". *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 19(1): p.18.
 15. Gordon, C.J., et al., (2020). "Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency". *J Biol Chem*, 295(20): p.6785-6797.
 16. Gottlieb, R.L., et al., (2022). "Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients". *New England Journal of Medicine*, 386(4): p.305-315.
 17. Goldman, J.D., et al., (2020). "Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19". *New England Journal of Medicine*, 383(19): p.1827-1837.
 18. Marietta, M., et al., (2020). "COVID-19 and hemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST)". *Blood Transfusion*, 18(3): p.167-169.
 19. Fuentes-Prior, P., (2021). "Priming SARS-cov-2 S protein by several membrane-bound serine proteinases could explain enhanced viral infectivity and systemic COVID-19 infection". *J Biol Chem*, 296: p.100135.
 20. Manchia M, Gathier AW, Yapici-Eser H, Schmidt MV, de Quervain D, van Amelsvoort T, Bisson JI, Cryan JF, Howes OD, Pinto L, van der Wee NJ, Domschke K, Branchi I, Vinkers CH., (2022). "The impact of the prolonged COVID-19 pandemic on stress resilience and mental health: A critical review across waves". *Eur Neuropsychopharmacol*. Feb;55:22-83. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.864. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34818601; PMCID: PMC8554139.
 21. Pringle KG, Philp LK., (2023). "Impact of ACE2 on the susceptibility and vulnerability to COVID-19". *J Endocrinol*. Aug 14;258(3):e220262. Doi: 10.1530/JOE-22-0262. PMID: 37439513.
 22. Boulos M, Moujaes E, Nsouli G, Tfayli A, Kourie HR., (2022). "Talazoparib in BRCA-mutated advanced breast cancer: is earlier better?" *Pharmacogenomics*. Jun;23(8):487-492. Doi: 10.2217/pgs-2022-0011. Epub 2022 May 24. PMID: 35607887.
 23. Gebo KA, Heath SL, Fukuta Y, Zhu X, Baksh S, Abraham AG, Habtehyimer F, Shade D, Ruff J, Ram M, Laeyendecker O, Fernandez RE, Patel EU, Baker OR, Shoham S, Cachay ER, Currier JS, Gerber JM, Meisenberg B, Forthal DN, Hammitt LL, Huaman MA, Levine A, Mosnaim GS, Patel B, Paxton JH, Raval JS, Sutcliffe CG, Anjan S, Gniadek T, Kassaye S, Blair JE, Lane K, mcbee NA, Gawad AL, Das P, Klein SL, Pekosz A, Bloch EM, Hanley

- D, Casadevall A, Tobian AAR, Sullivan DJ; CSSC-004 Consortium. Erratum for Gebo et al., (2023). "Early antibody treatment, inflammation, and risk of post-COVID conditions". *mbio*. Oct 31;14(5):e0061823. Doi: 10.1128/mbio.00618-23. PMID: 38095433; PMCID: PMC10790766.
24. Rose-John S., (2022). "Local and systemic effects of interleukin-6 (IL-6) in inflammation and cancer". *FEBS Lett*. Mar;596(5):557-566. Doi: 10.1002/1873-3468.14220. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34738234.
25. Ali, N., (2020). "Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19." *J Med Virol*, 92(11): p.2409-2411.
26. Luan, Y.Y., C.H. Yin, and Y.M. Yao, (2021). "Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections". *Front Immunol*, 12: p.720363.
27. Sproston, N.R. and J.J. Ashworth, (2018). "Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection". *Front Immunol*, 9: p.754.
28. Lai, Y.J., et al., (2023). "Biomarkers in long COVID-19: A systematic review". *Front Med (Lausanne)*, 10: p.1085988.
29. Sadeghi-Haddad-Zavareh, M., et al., (2021). "C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients". *Interdiscip Perspect Infect Dis*, p.5557582.
30. Yuan, X., et al., (2020). "Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients". *Int J Hematol*, 112(4): p.553-559.
31. Rizo-Téllez SA, Sekheri M, Filep JG., (2023). "C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation". *Front Immunol*. Jul 26;14:1237729. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1237729. PMID: 37564640; PMCID: PMC10410079.
32. Gebrecherkos T, Challa F, Tasew G, Gessesse Z, Kiros Y, Gebreegziabxier A, Abdulkader M, Desta AA, Atsbaha AH, Tollera G, Abraham S, Urban BC, Schallig H, Rinke de Wit T, Wolday D., (2023). "Prognostic Value of C-Reactive Protein in SARS-cov-2 Infection: A Simplified Biomarker of COVID-19 Severity in Northern Ethiopia". *Infect Drug Resist*. May 16;16:3019-3028. Doi: 10.2147/IDR.S410053. PMID: 37215303; PMCID: PMC10199690.
33. Luo, W.R., et al., (2020). "Histopathologic Findings in the Explant Lungs of a Patient With COVID-19 Treated With Bilateral Orthotopic Lung Transplant". *Transplantation*, 104(11): p. E329-e331.
34. Ahnach, M., et al., (2020). "C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity". *J Med Biochem*, 39(4): p.500-507.
35. Stoeckle, K., et al., (2022). "Elevated inflammatory markers are associated with poor outcomes in COVID-19 patients treated with remdesivir". *J Med Virol*, 94(1): p.384-387.
36. Mandal, S., et al., (2021). "Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19". *Thorax*, 76(4): p.396-398.

37. Moreno-Pérez, O., et al., (2021). "Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study". *J Infect*, 82(3): p.378-383.
38. Xu, H., et al., (2020). "High expression of ACE2 receptor of 2019-ncov on the epithelial cells of oral mucosa". *Int J Oral Sci*, 12(1): p.8.
39. Tsuchiya, K., et al., (2022). "Transient leukocytopenia following combination therapy for COVID-19". *Respir Investig*, 60(1): p.158-161.
40. Cianci, R., et al., (2023). "Changes in Lymphocyte Subpopulations after Remdesivir Therapy for COVID-19: A Brief Report". *Int J Mol Sci*, 24(19).
41. Pasini, E., et al., (2021). "Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications". *Front Med (Lausanne)*, 8: p.714426.