

# ORIGINAL ARTICLE

## ***Relationship between Vitamin D, Vitamin C, and Selenium Intake and Disease Severity and Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Study***

Sima Ramezaninejad<sup>1</sup>,  
Masoumeh Sohrabi<sup>1</sup>,  
Ahmad Alikhani<sup>2</sup>,  
Alireza Davoudi Badabi<sup>2</sup>,  
Hamideh Abbaspour Kasgari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Resident in Clinical Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 12, 2022 ; Accepted August 28, 2022)

### **Abstract**

**Background and purpose:** COVID-19 is a viral respiratory disease that results in high mortality. Evidence suggests that micronutrients affect viral and bacterial infections. This study was performed to evaluate the effectiveness of micronutrients (vitamin D, vitamin C, and selenium) on the disease severity in patients hospitalized with COVID-19.

**Materials and methods:** This retrospective cross-sectional study was carried out in patients with diagnosis of COVID-19 in Qaemshahr Razi Hospital, 2020. Medical records were reviewed and 42 were selected. Data of patients that received micronutrients including vitamin D, vitamin C, and selenium and those that did not receive these supplements were compared. Duration of hospitalization, respiratory support, oxygen therapy, requiring invasive/non-invasive mechanical ventilation, and incident of death were investigated. Statistical analysis was done in SPSS V25.

**Results:** Survival rates in the groups receiving vitamin C, D, and selenium were not significantly different from the groups that did not receive these supplements ( $P= 0.42, 0.63, 0.084$ , respectively). The study showed no significant relationship between vitamin D, C, and selenium intake and the need for ventilation due to respiratory distress ( $P= 0.139, 0.2$ , and  $0.8$ , respectively).

**Conclusion:** No remarkable difference was seen between the recipients of vitamin C, D, and selenium and those who did not receive supplements in terms of survival and the need for mechanical ventilation. So, these supplements did not affect the clinical outcomes of patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, Vitamin C, Vitamin D3, selenium

**J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (213): 73-81 (Persian).**

**Corresponding Author:** Hamideh Abbaspour kasgari – Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: dr.abbaspour1@yahoo.com)

## ارتباط ویتامین دی، ویتامین سی و سلنیوم با شدت بیماری و پیامدهای بیماران بستری با تشخیص قطعی کروید ۱۹: یک مطالعه گذشته‌نگر

سیما رمضانی نژاد<sup>۱</sup>

مصطفی سهرابی<sup>۱</sup>

احمد علیخانی<sup>۲</sup>

علیرضا داودی بدابی<sup>۲</sup>

حمیده عباسپور کاسگری<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** کروید-۱۹ یک بیماری ویروسی تنفسی با مرگ و میر بالا است. با توجه به تاثیر ریزمغذی‌ها در سایر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، این مطالعه به منظور بررسی اثربخشی ویتامین D، ویتامین C و سلنیوم بر شدت بیماری در بیماران بستری با کروید ۱۹ انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر بر روی بیماران مبتلا به کروید-۱۹ در بیمارستان رازی قائم‌شهر در سال ۱۳۹۹ انجام شد. ۴۲ پرونده از بیماران مبتلا برای بررسی انتخاب و افراد دریافت کننده ویتامین سی، دی و سلنیوم با بیمارانی که این مکمل‌ها را دریافت نکردند، مورد مقایسه قرار گرفتند. مدت بستری، حمایت تنفسی، اکسیژن درمانی، نیاز به تهویه مکانیکی تهاجمی/غیر تهاجمی و وقوع مرگ و میر در این بیماران بر اساس اطلاعات پرونده آن‌ها بررسی شد و در نرم‌افزار SPSS V25 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در این مطالعه میزان بقا در گروه دریافت کننده ویتامین سی، دی و سلنیوم با گروهی که این مکمل‌ها را دریافت نکردند تفاوت معنی داری نداشت (به ترتیب  $P=0/42$ ,  $P=0/63$ ,  $P=0/084$ ). رابطه بین مصرف ویتامین دی، سی و سلنیوم و تجربه تهویه مکانیکی ناشی از کروید ۱۹ ارتباط معنی داری نشان نداد ( $P=0/139$ ,  $P=0/2$ ,  $P=0/8$ ).

**استنتاج:** اختلاف معنی داری بین دریافت کنندگان ویتامین سی، دی و سلنیوم با افرادی که این مکمل‌ها را دریافت نکردند، از نظر میزان بقا و نیاز به تهویه مکانیکی مشاهده نشد. بنابراین تأثیر قابل توجهی بر شدت و پیامد بالینی بیماران مبتلا به کروید ۱۹ نخواهد داشت.

**واژه‌های کلیدی:** کروید ۱۹، ویتامین سی، ویتامین دی، سلنیوم

### مقدمه

آلوده کردن انسان‌ها شود و سپس این ویروس درین انسانها منتقل شود مانند severe acute respiratory syndrome (SARS-COV) و middle east respiratory syndrome (MERS-CO)<sup>۱</sup>. در دسامبر ۲۰۱۹ یک طغیان و

کرونا ویروس‌ها یک خانواده بزرگ از ویروس‌ها هستند که در انسان‌ها و بسیاری از گونه‌های حیوانی مانند شتر و گربه و خفash می‌توانند ایجاد بیماری‌زایی کنند. به صورت نادر کرونای ویروس حیوانی می‌تواند سبب

E-mail : dr.abbaspour1@yahoo.com

مولف مسئول: حمیده عباسپور - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرج آباد، مجتمع دانشگاهی پامبر اعظم، دانشکد داروسازی

۱. دستار تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱/۲۳ تاریخ ارجاع چهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۶/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۶/۶

توسط Grant و همکاران در آوریل 2020 بیان شده که ویتامین دی می‌تواند سبب کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کاهش آسیب سلول‌های ریوی و از طرف دیگر افزایش توان ایمنی سلول‌های ایمنی طبیعی و اکتسابی بدن با القای پیتیدهای ضد‌میکروبی نظیر IL-37 شود. IL-37 اثرات ضد میکروبی وسیعی بر روی باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی، ویروس‌های با و بدون پوشش محافظتی envelope و قارچ‌ها دارد. در مطالعات درون‌تنی و بروون‌تنی انجام شده، ویتامین دی می‌تواند نسخه برداری روتاویروس‌ها را کاهش دهد<sup>(8)</sup>. ویتامین دی با افزایش بیان آنزیم‌های گلوتاتیون ردوکتاز و گلوتامات-سیستین لیگاز موجب افزایش ساخت گلوتاتیون می‌شود که در کنار ویتامین سی و فعالیت ضد میکروبی آن جهت درمان ویروس کووید 19 پشنهد می‌شود.

دکتر Tom Frieden از مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها(CDC) در 23 مارس 2020 بیان می‌کند که غلظت ویتامین دی با افزایش سن در بدن کاهش می‌باید و این امر در افزایش مورتالیتی متعاقب ابتلا به ویروس کووید 19 با افزایش سن مشهود است<sup>(8)</sup>. در مطالعه Li و همکارانش در 9 آگوست 2017 بیان شده فرمولاسیون داروی اسلاتامیویر با نانوذرات سلنیوم با مکانیسم‌های مختلف از MDCK جمله جلوگیری از آلوده شدن سلول‌های H1N1، جلوگیری از تولید ROS و فعال شدن akt و p53 او اثر ضد ویروسی بسیار خوبی نشان دهد<sup>(9)</sup>.

عوامل ضد التهابی از دسته‌های مختلف دارویی از جمله کورتیکواستروئیدها، ویتامین‌ها ریزمغذی‌ها و عوامل تعدیل کننده سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ویتامین سی یا آسکوربیک اسید با خواص ضد التهابی و از بین برنده رادیکال‌های آزاد شناخته شده است<sup>(10-11)</sup>. هم‌چنین ممکن است سنتز وازوپرسور و کورتیزول را افزایش دهد و بر عملکرد لکوسیت‌ها از طریق تله‌های خارج سلولی نوتروفیل(NET) اثر بگذارد، در نتیجه ایمنی را در برابر پاتوژن‌های مختلف از جمله ویروس‌ها تقویت کند<sup>(12-13)</sup>. با توجه شیوع بالا و درگیر

همه‌گیری (اپیدمی) از ویروس کرونا گزارش شده است که سازمان بهداشت جهانی آن را به عنوان NCOV-2019 نامگذاری کرده است<sup>(2)</sup>. تا 10 سپتامبر 2021، ۲۲۳،۰۲۲،۵۳۸ فرد درگیر این ویروس شده و ۴/602/882 فرد فوت شده‌اند. گزارش‌های اولیه تأیید کننده انتقال شخص به شخص در طی تماس‌های نزدیک با فرد آلوده به ویروس می‌باشند و انتقال آن مانند سایر انواع کروناویروس‌ها از طریق قطرات تنفسی می‌باشد که معمولاً از طریق فرد آلوده به ویروس در طی سرفه و عطسه کردن در هوا پخش می‌شود و بر روی سطوح قرار می‌گیرد و این قطرات تنفسی آلوده می‌تواند به فرد بعدی از طریق تماس دست با بینی و یا دهان به داخل ریه اینهال شود. از این رو در صورت رعایت نکردن بهداشت فردی و عدم سیستشو مکرر دست‌ها بیماری به راحتی در مراکز و مناطق شلوغ و پر جمعیت منتقل خواهد شد<sup>(3)</sup>. با توجه به یافته‌های موجود بیماری از فرد سالم و بدون علامت با تست رادیولوژیک نرمال به فرد دیگر منتقل نشده است<sup>(4)</sup>. علائم شایع بیماری شامل تب و سرفه و تنگی نفس می‌باشد. طبق نظر CDC (Center for Disease Control and Prevention) COVID-2019 می‌تواند از 2 روز تا 14 روز بعد از تماس ظاهر شود و این براساس داده‌هایی است که در دوره همه‌گیری MERS-COV در گذشته مشاهده شده بود<sup>(5)</sup>. در مطالعه‌ای که توسط Kakodkar و همکاران در آوریل 2020 بیان شده که تجویز ویتامین دی به صورت روزانه یا هفتگی در مقایسه با دوز ماهیانه در کاهش آسیب به سلول‌های آلتوئلار در بیماران ARDS ناشی از عفونت ویروسی و باکتریال به ویژه در شرایط ناکافی بودن سطح خونی این ویتامین تاثیر چشم‌گیری داشته است. ویتامین سی در عملکرد فاگوسیت‌ها، شکل‌گیری لنفوسيت T و ساخت اینترفرون نقش دارد و سابقاً در مطالعات به نقش ویتامین سی در کاهش شدت و طول دوره بیماری سرماخوردگی فصلی و پنومونی و ایجاد ARDS اشاره شده است<sup>(6,7)</sup>. هم‌چنین در مقاله مرواری

آماری قرار گرفت. خوشبندی جداگانه‌ای از نظر سایر داروهای دریافتی و بیماری زمینه‌ای بیماران انجام نشد. طول مدت بسترهای طول مدت حمایت تنفسی و طول مدت اکسیژن تراپی، نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی تهاجمی/غیرتهاجمی و اکسیژن تراپی و رخداد مرگ در این بیماران بر اساس اطلاعات ثبت شده در پرونده آن‌ها مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفت.

#### معیارهای ورود به مطالعه

بیمارانی که طی بازه زمانی ۱۳۹۹/۴/۱ تا ۱۳۹۹/۶/۳۱ با تشخیص قطعی COVID19 براساس جدا کردن ویروس با روش PCR نمونه سواب حلق، نازوفارنکس یا اوروفارنکس و نمونه ترشحات تراشه و یا یافته‌های تیپیک رادیولوژیک در بیمارستان رازی قائم‌شهر بسترهای شده بودند. معیار شدید بودن شامل تعداد تنفس مساوی یا بیشتر از ۳۰ بار در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۵ وقتی بیمار در هوای اتاق تنفس می‌کند، درگیری ۵۰ ریوی مولتی فوکال شدید که ظرف ۴۸ ساعت بیش از ۵۰ درصد افزایش یابد، نیاز بیمار به انتوپاسیون و مکانیکال Continous positive airway pressure، ونتیلاسیون، Bilevel positive airway pressure (CPAP) و یا (BIPAP) می‌باشد.

#### معیارهای خروج از مطالعه

بیمارانی که پرونده آن‌ها ناقص بود و یا تشخیص آن‌ها قطعی نشده بود. ورود و آنالیز داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه 25 انجام شد. متغیرهای کیفی بر حسب تعداد و درصد و متغیرهای کمی بر حسب میانگین، انحراف معیار، میانه و چارک توصیف شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی از تست independent sample t test و متغیرهای کیفی از آزمون Chi-square استفاده شد. در همه موارد مقدار دو طرفه P کمتر از 0/05 ملاک قضاؤت از نظر بر جستگی آماری بوده است.

شدت تقریباً اکثر کشورهای دنیا به ویروس کووید 19 و هم‌چنین در دسترس نبودن اطلاعات قطعی و شفاف در رابطه با ریسک فاکتورها، میزان مرگ و میر، میزان بهبودی، میزان انتقال، نوع رفتار ویروس در جمعیت‌های خاص مانند افراد مسن، خانم‌های باردار، افراد چاق و شک و ابهام در رابطه با اثربخش بودن درمان‌های دارویی معرفی شده بر این ویروس و نیز بروز جهش‌های گوناگون و ریسک ابتلا و مرگ و میر متنوع با این ویروس‌های نوظهور، این مطالعه با هدف پاسخ به چگونگی اثربخشی افزودن ریزمندی‌هایی از جمله ویتامین سی، ویتامین دی و سلنیوم به رژیم دارویی بیماران طراحی شده است.

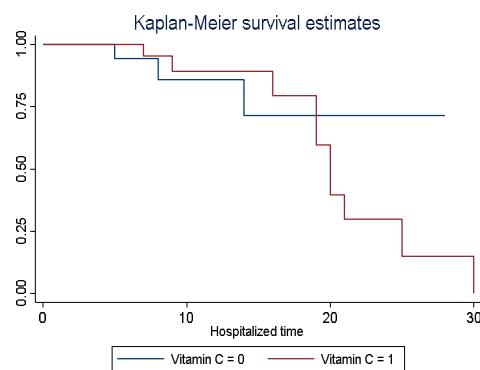
## مواد و روش‌ها

این پژوهش نوعی مطالعه مقطعی (cross-sectional) توصیفی تحلیلی است که به منظور ارزیابی اثربخشی ریزمندی‌های ویتامین دی، ویتامین سی و سلنیوم بر شدت بیماری و پیامدهای بیماران بسترهای با تشخیص قطعی کووید 19 با شدت متوسط در بیمارستان رازی قائم‌شهر از تیر ۱۳۹۹ تا شهریور ۱۳۹۹ انجام شد. اطلاعات بیماران در فرم جمع‌آوری اطلاعات که توسط محققین این مطالعه طراحی شد، ثبت شدند. براساس اطلاعات موجود حدود ۱۵۰۰ بیمار در این بازه زمانی در این مرکز بسترهای شدند. پرونده بیماران بسترهای در این بازه زمانی بررسی شد و تعداد ۴۲ پرونده بیمار با اطلاعات کامل و با تشخیص قطعی ابتلا به بیماری کووید 19 بر اساس یافته‌های بالینی، تست‌های آزمایشگاهی که در بیمارستان رازی قائم‌شهر (که به عنوان مرکز ارجاع بیماران کرونا ویروس در استان مازندران در طیان کووید 19 در نظر گرفته شد) بسترهای شده و ریزمندی‌های ویتامین دی، ویتامین سی و سلنیوم را دریافت کرده بودند، مطالعه شد. بیماران مبتلا به کووید 19 با شدت متوسط از نظر دریافت مکمل‌های مدنظر دسته‌بندی شد و اطلاعات بیماران دریافت‌کننده هر کدام از این ریزمندی‌ها و یا دریافت دو یا سه تا از آن‌ها ثبت شد و تحت آنالیز

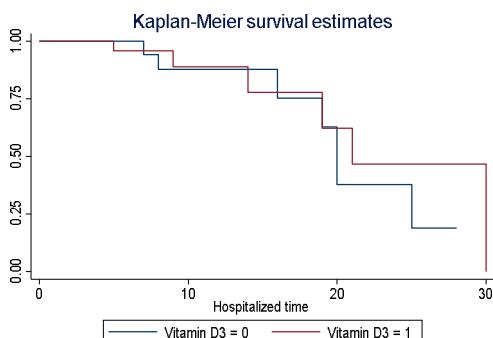
مکانیکی پیدا کردند. بر اساس نمودار کاپلن-میر در تصویر شماره ۱، احتمال بقا در بیماران دریافت کننده ویتامین سی با گروهی که ویتامین سی دریافت نکردن از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ( $P=0/42$ ). از سوی دیگر با توجه به تصاویر شماره ۲ و ۳ احتمال بقا در گروه دریافت کننده ویتامین دی و سلنیوم نیز با گروهی که این مکمل ها را دریافت نکرده اند تفاوت معنی داری نداشت (به ترتیب  $P=0/084$  و  $P=0/63$  است) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: احتمال بقا در صورت دریافت یا عدم دریافت مکمل ها

		مطالعه اطیبان ۹۵ درصدی	احتمال بقا	گروه
۰/۴۲	دریافت کننده ویتامین سی	۰/۰۱ – ۰/۴۵	۰/۱۵	دريافت کننده ویتامين سی
	عدم دریافت ویتامين سی	۰/۳۱ – ۰/۹۱	۰/۷۱	عدم دریافت ویتامين سی
۰/۶۳	دریافت کننده ویتامين دی	۰/۱۱ – ۰/۷۵	۰/۱۸	دريافت کننده ویتامين دی
	عدم دریافت ویتامين دی	۰/۰۱ – ۰/۵۳	۰/۱۸	عدم دریافت ویتامين دی
۰/۰۸۴	دریافت کننده سلنیوم	۰/۳ – ۰/۹۸	۰/۱۴	دریافت کننده سلنيوم
	عدم دریافت سلنیوم	۰/۰۷ – ۰/۵۳	۰/۲۷	عدم دریافت سلنيوم



تصویر شماره ۱: نمودار کاپلن-میر برای گروه دریافت کننده ویتامین سی (۱) و گروه عدم دریافت ویتامین سی (۰)



تصویر شماره ۲: نمودار کاپلن-میر برای گروه دریافت کننده ویتامین دی (۱) و گروه عدم دریافت ویتامین دی (۰)

## یافته ها

در این مطالعه ۴۲ پرونده بیماران بستری با تشخیص کووید ۱۹ که مکمل های ویتامین سی، دی و سلنیوم دریافت کردن، مورد بررسی قرار گرفت که ۲۴ درصد بیماران ویتامین سی، ۲۴ درصد ویتامین دی و ۸ درصد موارد سلنیوم را دریافت کردند. در جدول شماره ۱، اطلاعات دموگرافیک اولیه بیماران نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: اطلاعات اولیه بیماران در زمان پذیرش

متغیرها	تعداد (درصد) تملاع (درصد)	میله (چارک اول چارک سوم)
جنس		
زن	(54/8) 23	دریافت کننده ویتامین سی
مرد	(45/2) 19	عدم دریافت ویتامين سی
سن (ماجراجویی ± انحراف میانی)	۵۲/۹ ± ۱۴/۵	دریافت کننده ویتامين دی
روزهای شروع عالم (ماجراجویی ± انحراف میانی)	۶/۸ ± ۳/۵	دریافت کننده سلنیوم
روزهای بستری در بیمارستان (ماجراجویی ± انحراف میانی)	۱۲/۷ ± ۷/۰	دریافت کننده سلنيوم
وزن (کیلوگرم ± انحراف میانی)	۱۹ ± ۳/۵	عدم دریافت سلنیوم
آغاز مرده	(30/9) 13	
افراد ترجیحی شده	(69/1) 29	
اولین تست PCR:		
مننی	(4/8) 2	
ثبت	(7/8) 31	
گزارش شده	(21/4) 9	
در گیری رهه	(13/8) 53/6	
علام بدو ورود:		
سرمه	(64/3) 27	
تکی نفس	(71/4) 30	
درد قفسه سینه	(7/1) 3	
درد عضلانی	(40/5) 17	
سردرد	(26/2) 11	
اسهال	(21/4) 9	
خستگی	(35/7) 15	
درد شکمی	(9/5) 4	
درد مفاصل	(2/4) 1	
سرگیجه	(11/9) 5	
تب	(69/1) 29	
نهف و اسفارخ	(28/6) 12	

میانگین سنی بیماران  $52/9 \pm 14/5$  سال بوده و ۲۳ درصد بیماران خانم بودند. شایع ترین علامت مشاهده شده در بیماران در بد و ورود شامل تنگی نفس (۳۰ درصد)، تب (۲۹ درصد)، سرفه (۲۷ درصد)، درد عضلانی (۱۷ درصد) و خستگی (۱۵ درصد) بود. تمام بیماران در زمان پذیرش در گیری ریوی داشته و میانگین در گیری ریه بیماران مورد بررسی  $13/8$  درصد بوده است. درصد بیماران مورد مطالعه در بد و ورود PCR مثبت داشته اند. در این بیماران  $6/28$  درصد موارد نیاز به دستگاه تهویه

جدول شماره 3: میزان مرگ و میر در بیماران نیازمند به تهویه مکانیکی و افرادی که نیاز به تهویه مکانیکی نداشته‌اند

گروه	افراد ترجیحی	افراد غوتی	کل
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
افرادی که تجاز بر تهیه مکاتبیکی داشته اند	(3/45) 1	(84/62) 11	(28/57) 12
افرادی که تجاز بر تهیه مکاتبیکی نداشته اند	(96/55) 28	(15/38) 2	(71/43) 30

جدول شماره 4: مقایسه تعداد مرگ و میر در گروه دریافت کننده و عدم دریافت ویتامین سی

گروه	افراد تحریضی	افراد غیرتحریضی	افراد فوتو	کل
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
(57/14) 24	(76/92) 10	(48/28) 14	(76/92) 10	دربافت کنده و بینامن می
(42/86) 18	(23/08) 3	(51/72) 15	(23/08) 3	عدم دربافت و بینامن می

جدول شماره 5: تعداد مرگ در دو گروه دریافت کننده و عدم دریافت ویتامین دی

گروه	آزاد ترجیحی	آزاد خود	آزاد تحریمی
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
دربافت کنده و بیانتمن دی	18	18	6
عدم دربافت و بیانتمن دی	11	7	53/85
(57/14) 24	(46/15) 6	(62/07) 18	(42/86) 18

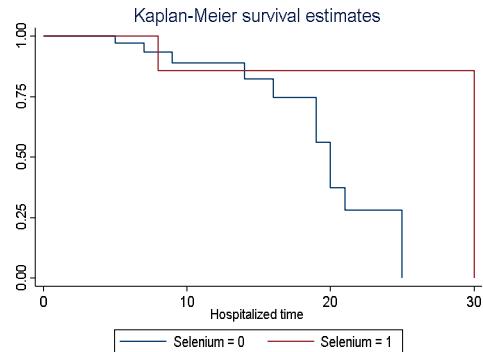
**جدول شماره 6:** تعداد مرگ در دو گروه دریافت کننده و عدم دریافت سلیوم

گروه	افراد تحقیصی	الفراد غوئتی	کل
تمداد (درصد)	تمداد (درصد)	تمداد (درصد)	تمداد (درصد)
(19/05) 8	(15/38) 2	(20/69) 6	دربافت کننده سلنویم
(80/95) 34	(84/62) 11	(79/31) 23	عدم دربافت سلنویم

در جدول شماره 7 ارتباط دریافت مکمل‌ها و تجربه ونتیلاسیون به خاطر کووید 19 بررسی و این ارتباط برای هیچ کدام از مکمل‌ها معنی دار نبود. به عبارتی اختلاف فراوانی نسبی تجربه ونتیلاسیون با دریافت ویتامین سی، دی و سلنیوم با فراوانی نسبی تجربه ونتیلاسیون در بیماران بدون دریافت مکمل‌ها معنی دار نبوده و این اختلاف مشاهده شده تصادفی می‌باشد.

جدول شماره 7: مقایسه میزان نیاز به تهویه مکانیکی در بیماران دریافت کننده مکمل های سی، دی و سلنیوم

گروه	نیاز به تهیه مکانیکی	نیاز به تهیه مکانیکی	کل	سطح
	تعداد (د/ص)	تعداد (د/ص)	تعداد (د/ص)	مغایر داری
زنانه مس	(57/14) 24	(50) 15	(75) 9	دریافت
	(42/86) 18	(50) 15	(25) 3	عدم دریافت
زنانه دی	(57/14) 24	(63/33) 19	(41/67) 5	دریافت
	(42/86) 18	(58/33) 11	(58/33) 7	عدم دریافت
سلیوم	(19/05) 8	(20) 6	(16/67) 2	دریافت
	(80/95) 34	(80) 24	(83/33) 10	عدم دریافت



تصویر شماره 3: نمودار کاپلن - میر برای گروه دریافت کننده سلنتیوم(1) و گروه عدم دریافت سلنتیوم(0)

طبق جدول شماره ۳ ارتباط معنی داری بین تجربه ونتیلاسیون مکانیکی و مرگ ناشی از کووید ۱۹ وجود داشته است. فراوانی نسبی مرگ در بیماران با ونتیلاسیون به طور معنی داری بالاتر است. به عبارتی، ۸۵ درصد مرگ ها در بیماران با ونتیلاسیون رخ می دهد ( $P=0/00$ ). در جدول شماره ۴ مشاهده می شود که ارتباط دریافت ویتامین C و مرگ ناشی از کووید ۱۹ معنی دار نبود. به عبارتی اختلاف فراوانی نسبی مرگ در بیماران با دریافت ویتامین C با فراوانی نسبی مرگ در بیماران بدون دریافت ویتامین C معنی دار نیست و این اختلاف مشاهده شده تصادف می باشد ( $P=0/08$ ).

همان طور که در جدول شماره ۵ مشاهده می شود ارتباط دریافت ویتامین دی و مرگ از کووید ۱۹ معنی دار نبوده و به عبارتی اختلاف فراوانی نسبی مرگ در بیماران دریافت ویتامین D (۴۶ درصد) با فراوانی نسبی مرگ با بیماران بدون دریافت ویتامین D معنی دار نیست (۵۴ درصد) و این اختلاف مشاهده شده تصادفی می باشد .(P = 0/33)

در جدول شماره 6 ارتباط دریافت سلینیوم و مرگ ناشی از کووید 19 نشان داده شده که این ارتباط معنی دار نبود. به عبارتی اختلاف فراوانی نسبی مرگ در بیماران با دریافت سلینیوم (15/4 درصد) با فراوانی نسبی مرگ در بیماران بدون دریافت سلینیوم معنی دار نیست (85 درصد) و این اختلاف مشاهده شده تصادفی می باشد ( $P=0/686$ ).

## بحث

هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی اثرات ریز مغذی‌ها (ویتامین دی، ویتامین سی و سلنیوم) بر شدت بیماری و پیامدهای بیماران بستری در بیمارستان با تشخیص کروید-19 در بیمارستان رازی قائم شهر در تاریخ تیر ماه لغایت شهریور سال 1399 می‌باشد که طی آن 42 پرونده از 1500 پرونده بیماران بستری در این بازه زمانی که دریافت کننده این ویتامین‌ها بودند برآساس معیارهای ورود به مطالعه بررسی شدند. ویتامین سی همراه با کورتیکوستروئیدها و تیامین با کاهش خطر اختلال عملکرد پیشرونده ارگان‌ها از جمله آسیب حاد کلیه و کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به سپسیس شدید و شوک سپتیک مرتبط است (15,14). اما به نظر می‌رسد شواهد متناقض باشند، زیرا کارآزمایی تصادفی شده منتشر شده هیچ مزیت بالینی قبل توجهی را نشان نداده است (16).

در مطالعه سیستماتیک و متآنالیزی که در سال 2022 به چاپ رسیده است، 26 مطالعه شامل 5633 بیمار مبتلا به کروید دریافت کننده مکمل‌های ویتامین سی، دی و زینک مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی بین گروه‌ها، دریافت ویتامین سی و دی تاثیری در میزان مورثالتیه بیماران نداشته است (17).

از طرفی گزارش شده است که ویتامین C می‌تواند سطح سیتوکین‌های ضد ویروسی (به عنوان مثال  $\text{IFN}-\alpha/\beta$ ) و تشکیل رادیکال‌های آزاد را افزایش دهد و در نتیجه بار ویروسی و پاسخ التهابی را کاهش دهد. ویتامین سی مکملی مهم در محافظت سلول‌های حیاتی در برابر آسیب‌های وابسته به تولید ROS (Reactive oxygen species) می‌باشد (18). با این وجود نیاز به مطالعات کلینیکال ترایال دقیق برای تایید اثرات ویتامین سی می‌باشد.

در راستای یافته‌های این مطالعه، مطالعه انجام شده توسط داودی و همکاران در بیمارستان رازی قائم شهر به دنبال اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین دی در بدرو

بستری در بیمارستان، نتایج از ارزیابی ویتامین دی به عنوان شاخصی از پیامدهای عفونت COVID-19 حمایت نکرد (19).

در این مطالعه بیماران از جهت دریافت هر کدام از ریزمندی‌های یاد شده تقسیم‌بندی شدند و در بررسی‌های انجام شده بر اساس نمودار کاپلن-میر و عدم مشاهده ارتباط معنی‌دار بین داده‌ها، استفاده از مکمل‌های ویتامین سی، دی و سلنیوم تاثیری بر میزان بقا بیماران بستری مبتلا به کروید 19 نداشته است. هم‌چنین از نظر نیاز به تهییه مکانیکی بین گروه‌های دریافت کننده ریزمندی‌ها و گروه شاهد تفاوت بارزی دیده نشد. همین امر نشان می‌دهد که تجویز غیرمنطقی این ریزمندی‌ها اثر بارزی بر کاهش شدت بیماری یا پیامد بالینی بیماران بستری مبتلا به کروید 19 نخواهد داشت. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به منظور یافتن اثرات واضح تر این ریزمندی‌ها، کارآزمایی‌های بالینی با یکسان سازی دوز دریافتی ریزمندی‌ها در گروه شاهد و نمونه انجام شود. همچنین پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از دوزهای بالاتر ویتامین C و نیز اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D3 جهت بهبود تواتر تجویز با توجه به میزان کمبود سطح خونی آن در هر بیمار و کاهش آسیب سلول‌های ریه متعاقب طوفان سایتوکاینی استفاده شود (6-8).

از سوی دیگر این مطالعه گذشته‌نگر در زمانی انجام شده است که درمان مشخص و واحدی برای کنترل بیماری کروید 19 شناخته نشده بود بنابراین، این امر می‌تواند پیش‌بینی و خامت بیماری و روند بهبود بیماران را مشکل ساخته و زمان بهینه جهت شروع داروهای مکمل نظیر ریزمندی‌های یاد شده در این مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد، کما این که در خصوص بسیاری از داروها نظیر ضد ویروس‌ها و ضد التهاب‌ها تجویز آن‌ها در زمان مناسب از شروع علاجیم بیماری در پیش‌آگهی بیماران موثر بوده است.

دانشگاه علوم پزشکی مازندران به تایید رسید. گروه  
نویسنده‌گان از همکاری پرسنل بخش بایگانی و عفونی  
بیمارستان رازی کمال تشکر را دارد

## سپاسگزاری

ایمن مطالعه به ساکند اخلاق  
IR.MAZUMS.REC.1399.7554

## References

- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323(8): 707-708.
- World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV), situation report-15. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf>. Accessed February 5, 2020.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-733.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-1207.
- Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients with Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol* 2019; 10: 2752.
- Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020; 12(4): e7560.
- Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(6): 1049-1050.
- 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): 988.
- Li Y, Lin Z, Guo M, Xia Y, Zhao M, Wang C, et al. Inhibitory activity of selenium nanoparticles functionalized with oseltamivir on H1N1 influenza virus. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 5733-5743.
- Carr AC. Vitamin C in Pneumonia and Sepsis In: Vissers M, Chen Q, (eds). Vitamin C: New Biochemical and Functional Insights [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press; 2020 January. Chapter Seven.
- Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol* 2019; 9(3): 73-79.
- Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: the next step in sepsis management? *J Crit Care* 2018; 43: 230-234.
- Carr AC, Shaw GM, Fowler AA, Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit Care* 2015; 19: 418.
- Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151(6): 1229-1238.
- Truwit JD, Hite RD, Morris PE, Morris EP, DeWilde CH, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular

- injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322(13): 125-170.
16. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the vitamins randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323(5): 423-431.
17. Beran A, Mhanna M, Srour O, Ayesh H, Stewart JM, Hjouj M, et al. Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 48: 167-177.
18. Lotfi F, Akbarzadeh-Khiavi M, Lotfi Z, et al. Micronutrient therapy and effective immune response: a promising approach for management of COVID-19. *Infection* 2021; 49(6): 1133-1147.
19. Davoudi A, Najafi N, Aarabi M, Tayebi A, Nikaeen R, Izadyar H, et al. Lack of association between vitamin D insufficiency and clinical outcomes of patients with COVID-19 infection. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 450.