

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

Sima Ramezaninejad¹,
Masoumeh Sohrabi¹,
Ahmad Alikhani²,
Alireza Davoudi Badabi²,
Hamideh Abbaspour Kasgari³

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

² Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ 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 ($P= 0.139, 0.2, \text{ and } 0.8$, 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 کووید 19: یک مطالعه گذشته‌نگر

سیما رضانی نژاد¹

معصومه سهرابی¹

احمد علیخانی²

علیرضا داوودی بدابی²

حمیده عباسپور کاسگری³

چکیده

سابقه و هدف: کووید-19 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 کووید 19 انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر بر روی بیماران مبتلا به کووید-19 در بیمارستان رازی قائم‌شهر در سال 1399 انجام شد. 42 پرونده از بیماران مبتلا برای بررسی انتخاب و افراد دریافت‌کننده 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 / غیرتهاجمی 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 دریافت‌کننده ویتامین سی، دی و سلنیوم با گروهی که این مکمل‌ها را دریافت نکردند تفاوت معنی‌داری 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 کووید 19 ارتباط معنی‌داری نشان نداد ($P=0/139$ ، $P=0/2$ و $P=0/8$).

استنتاج: اختلاف معنی‌داری بین دریافت‌کنندگان 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 کووید 19 نخواهند داشت.

واژه‌های کلیدی: کووید 19، ویتامین سی، ویتامین دی، سلنیوم

مقدمه

آلوده کردن انسان‌ها شود و سپس این ویروس در بین انسان‌ها منتقل شود مانند severe acute respirotory syndrome (SARS-COV) و middle east respiratory syndrome (MERS-CO) (1). در دسامبر 2019 یک طغیان و

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

E-mail : dr.abbaspour1@yahoo.com

مؤلف مسئول: حمیده عباسپور - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

1. دستیار تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

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

تاریخ دریافت: 1401/1/23 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/2/21 تاریخ تصویب: 1401/6/6

همه گیری (اپیدمی) از ویروس کرونا گزارش شده است که سازمان بهداشت جهانی آن را به عنوان NCOV-2019 نامگذاری کرده است (2). تا 10 سپتامبر 2021، ۲۲۳،۰۲۲،۵۳۸ فرد درگیر این ویروس شده و 4/602/882 فرد فوت شده اند. گزارش های اولیه تأییدکننده انتقال شخص به شخص در طی تماس های نزدیک با فرد آلوده به ویروس می باشند و انتقال آن مانند سایر انواع کروناویروس ها از طریق قطرات تنفسی می باشد که معمولاً از طریق فرد آلوده به ویروس در طی سرفه و عطسه کردن در هوا پخش می شود و بر روی سطوح قرار می گیرد و این قطرات تنفسی آلوده می تواند به فرد بعدی از طریق تماس دست با بینی و یا دهان به داخل ریه اینها لار شود. از این رو در صورت رعایت نکردن بهداشت فردی و عدم شستشو مکرر دست ها بیماری به راحتی در مراکز و مناطق شلوغ و پرجمعیت منتقل خواهد شد (3). با توجه به یافته های موجود بیماری از فرد سالم و بدون علامت با تست رادیولوژیک نرمال به فرد دیگر منتقل نشده است (4). علائم شایع بیماری شامل تب و سرفه و تنگی نفس می باشد. طبق نظر CDC (Center for Disease Control and Prevention) COVID-19 می تواند از 2 روز تا 14 روز بعد از تماس ظاهر شود و این براساس داده هایی است که در دوره همه گیری MERS-COV در گذشته مشاهده شده بود (5). در مطالعه ای 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 سلول های آلوئولار در بیماران ARDS ناشی از عفونت ویروسی و باکتریال به ویژه در شرایط ناکافی بودن سطح خونی این ویتامین تأثیر چشم گیری داشته است. ویتامین سی در عملکرد فاگوسیت ها، شکل گیری لنفوسیت 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 (6،7). هم چنین در مقاله مروری

توسط Grant و همکاران در آوریل 2020 بیان شده که ویتامین دی می تواند سبب کاهش تولید سایتوکاین های پیش التهابی و کاهش آسیب سلول های ریوی و از طرف دیگر افزایش توان ایمنی سلول های ایمنی طبیعی و اکتسابی بدن با القای پپتیدهای ضد میکروبی نظیر IL-37 شود. IL-37 اثرات ضد میکروبی وسیعی بر روی باکتری های گرم مثبت، گرم منفی، ویروس های با و بدون پوشش محافظتی envelope و قارچ ها دارد. در مطالعات درون تنی و برون تنی انجام شده، ویتامین دی می تواند نسخه برداری روتاوایروس ها را کاهش دهد (8). ویتامین دی با افزایش بیان آنزیم های گلوکوتائون ردوکتاز و گلوکوتامات -سیستین لیگاز موجب افزایش ساخت گلوکوتائون می شود که در کنار ویتامین سی و فعالیت ضد میکروبی آن جهت درمان ویروس کووید 19 پیشنهاد می شود.

دکتر Tom Frieden از مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها (CDC) در 23 مارس 2020 بیان می کند که غلظت ویتامین دی با افزایش سن در بدن کاهش می باید و این امر در افزایش مورتالیتی متعاقب ابتلا به ویروس کووید 19 با افزایش سن مشهود است (8). در مطالعه Li و همکارانش در 9 آگوست 2017 بیان شده فرمولاسیون داروی اسلتامیویر با نانوذرات سلنیوم با مکانیسم های مختلف از جمله جلوگیری از آلوده شدن سلول های MDCK توسط H1N1، جلوگیری از تولید ROS و فعال شدن p53 و akt اثر ضد ویروسی بسیار خوبی نشان دهد (9).

عوامل ضد التهابی از دسته های مختلف دارویی از جمله کورتیکواستروئیدها، ویتامین ها ریزمغذی ها و عوامل تعدیل کننده سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گرفته اند. ویتامین سی یا آسکوربیک اسید با خواص ضد التهابی و از بین برنده رادیکال های آزاد شناخته شده است (10-11) هم چنین ممکن است سنتز وازوپرسور و کورتیزول را افزایش دهد و بر عملکرد لکوسیت ها از طریق تله های خارج سلولی نوتروفیل (NET) اثر بگذارد، در نتیجه ایمنی را در برابر پاتوژن های مختلف از جمله ویروس ها تقویت کند (12-13). با توجه شیوع بالا و درگیر

آماري قرار گرفت. خوشه‌بندی جداگانه‌ای از نظر سایر داروهای دریافتی و بیماری زمینه‌ای بیماران انجام نشد. طول مدت بستری، 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 1399/4/1 تا 1399/6/31 با تشخیص قطعی COVID19 براساس جدا کردن ویروس با روش RT PCR نمونه سواب حلق، نازوفارنکس یا اوروفارنکس و نمونه ترشحات تراشه و یا یافته‌های تیپیک رادیولوژیک در بیمارستان رازی قائم‌شهر بستری شده بودند. معیار شدید بودن شامل تعداد تنفس مساوی یا بیش‌تر از 30 بار در دقیقه، اشباع اکسیژن شریانی کم‌تر از 95 وقتی بیمار در هوای اتاق تنفس می‌کند، درگیری ریوی مولتی فوکال شدید که ظرف 48 ساعت بیش از 50 درصد افزایش یابد، نیاز بیمار به انتوباسیون و مکانیکال ونتیلاسیون، Continuous positive airway pressure (CPAP) و یا Bilevel positive airway pressure (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 قضاوت از نظر برجستگی آماری بوده است.

شدن 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 ریزمغذیه‌هایی 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 ریزمغذیه‌های ویتامین دی، ویتامین سی و سلنیوم بر شدت بیماری و پیامدهای بیماران بستری با تشخیص قطعی کووید 19 با شدت متوسط در بیمارستان رازی قائم‌شهر از تیر 1399 تا شهریور 1399 انجام شد. اطلاعات بیماران در فرم جمع‌آوری اطلاعات که توسط محققین این مطالعه طراحی شد، ثبت شدند. براساس اطلاعات موجود حدود 1500 بیمار در این بازه زمانی در این مرکز بستری شدند. پرونده بیماران بستری در این بازه زمانی بررسی شد و تعداد 42 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 طغیان کووید 19 در نظر گرفته شد) بستری شده و ریزمغذیه‌های 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 ریزمغذیه‌ها و یا دریافت دو یا سه تا از آنها ثبت شد و تحت آنالیز

یافته‌ها

در این مطالعه 42 پرونده بیماران بستری با تشخیص کووید 19 که مکمل‌های ویتامین سی، دی و سلنیوم دریافت کردند، مورد بررسی قرار گرفت که 24 درصد بیماران ویتامین سی، 24 درصد ویتامین دی و 8 درصد موارد سلنیوم را دریافت کردند. در جدول شماره 1، اطلاعات دموگرافیک اولیه بیماران نشان داده شده است.

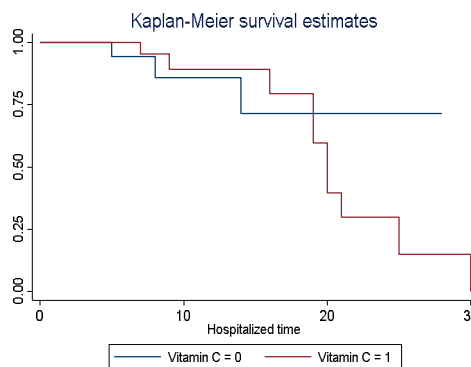
جدول شماره 1: اطلاعات اولیه بیماران در زمان پذیرش

متغیرها	تعداد (درصد)	میان (چارک اول، چارک سوم، تعداد (درصد))
جنس		
زن	23 (54/8)	
مرد	19 (45/2)	
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	52/9 $\pm$ 14/5	54 (39/64)
روزهای شروع علائم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	6/8 $\pm$ 3/5	7 (4/7)
روزهای بستری در بیمارستان (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	12/7 $\pm$ 7/0	10 (7/19)
روزهای نیازمند به تهویه مکانیکی	1/9 $\pm$ 3/5	0 (0/4)
افراد مرده	13 (30/9)	
افراد ترخیص شده	29 (69/1)	
اولین تست PCR:		
منفی	2 (4/8)	
مثبت	31 (73/8)	
گزارش نشده	9 (21/4)	
درگیری ریه	53/6 (13/8)	55 (50/60)
علائم بدو ورود:		
سرفه	27 (64/3)	
تنگی نفس	30 (71/4)	
درد قفسه سینه	3 (7/1)	
درد عضلانی	17 (40/5)	
سردرد	11 (26/2)	
اسهال	9 (21/4)	
خستگی	15 (35/7)	
درد شکمی	4 (9/5)	
درد مفاصل	1 (2/4)	
سرگیجه	5 (11/9)	
تب	29 (69/1)	
تهوع و استفراغ	12 (28/6)	

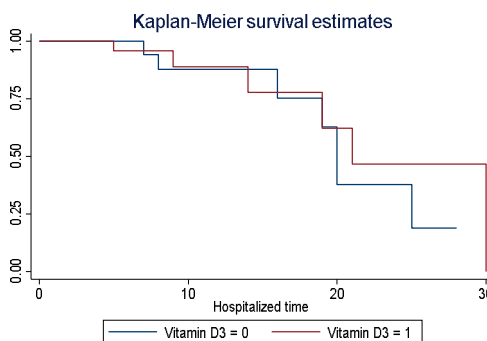
مکانیکی پیدا کردند. بر اساس نمودار کاپلن-میر در تصویر شماره 1، احتمال بقا در بیماران دریافت کننده ویتامین سی با گروهی که ویتامین سی دریافت نکردند از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/42$). از سوی دیگر با توجه به تصاویر شماره 2 و 3 احتمال بقا در گروه دریافت کننده ویتامین دی و سلنیوم نیز با گروهی که این مکمل‌ها را دریافت نکرده اند تفاوت معنی داری نداشت (به ترتیب $P=0/63$ و $P=0/08$ است) (جدول شماره 2).

جدول شماره 2: احتمال بقا در صورت دریافت یا عدم دریافت مکمل‌ها

گروه	احتمال بقا	فاصله اطمینان 95 درصدی	سطح معنی داری
دریافت کننده ویتامین سی	0/15	0/01 – 0/45	0/42
عدم دریافت ویتامین سی	0/71	0/31 – 0/91	
دریافت کننده ویتامین دی	0/18	0/11 – 0/75	0/63
عدم دریافت ویتامین دی	0/18	0/01 – 0/53	
دریافت کننده سلنیوم	0/14	0/3 – 0/88	0/084
عدم دریافت سلنیوم	0/27	0/07 – 0/53	



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



تصویر شماره 2: نمودار کاپلن-میر برای گروه دریافت کننده ویتامین دی (1) و گروه عدم دریافت ویتامین دی (0)

میانگین سنی بیماران $52/9 \pm 14/5$ سال بوده و 23 درصد بیماران خانم بودند. شایع‌ترین علامت مشاهده شده در بیماران در بدو ورود شامل تنگی نفس (30 درصد)، تب (29 درصد)، سرفه (27 درصد)، درد عضلانی (17 درصد) و خستگی (15 درصد) بود. تمام بیماران در زمان پذیرش درگیری ریوی داشته و میانگین درگیری ریه بیماران مورد بررسی $13/8$ درصد بوده است. $73/8$ درصد بیماران مورد مطالعه در بدو ورود PCR مثبت داشته‌اند. در این بیماران $28/6$ 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 ترخیصی تعداد (درصد)	افراد فوتی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
افراد که نیاز به تهویه مکانیکی داشته‌اند	1 (3/45)	11 (84/62)	12 (28/57)
افراد که نیاز به تهویه مکانیکی نداشته‌اند	28 (96/55)	2 (15/38)	30 (71/43)

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

گروه	افراد ترخیصی تعداد (درصد)	افراد فوتی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
دریافت کننده ویتامین سی	14 (48/28)	10 (76/92)	24 (57/14)
عدم دریافت ویتامین سی	15 (51/72)	3 (23/08)	18 (42/86)

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

گروه	افراد ترخیصی تعداد (درصد)	افراد فوتی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
دریافت کننده ویتامین دی	18 (62/07)	6 (46/15)	24 (57/14)
عدم دریافت ویتامین دی	11 (37/93)	7 (53/85)	18 (42/86)

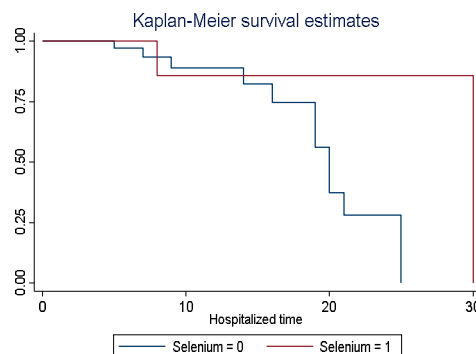
جدول شماره 6: تعداد مرگ در دو گروه دریافت کننده و عدم دریافت سلنیوم

گروه	افراد ترخیصی تعداد (درصد)	افراد فوتی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
دریافت کننده سلنیوم	6 (20/69)	2 (15/38)	8 (19/05)
عدم دریافت سلنیوم	23 (79/31)	11 (84/62)	34 (80/95)

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 مکمل‌های سی، دی و سلنیوم

گروه	نیاز به تهویه مکانیکی تعداد (درصد)	عدم نیاز به تهویه مکانیکی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)	سطح معنی داری
ویتامین سی	9 (75)	15 (50)	24 (57/14)	0/139
عدم دریافت	3 (25)	15 (50)	18 (42/86)	
ویتامین دی	5 (41/67)	19 (63/33)	24 (57/14)	0/2
عدم دریافت	7 (58/33)	11 (58/33)	18 (42/86)	
سلنیوم	2 (16/67)	6 (20)	8 (19/05)	0/804
عدم دریافت	10 (83/33)	24 (80)	34 (80/95)	



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

طبق جدول شماره 3 ارتباط معنی داری بین تجربه ونتیلاسیون مکانیکی و مرگ ناشی از کووید 19 وجود داشته است. فراوانی نسبی مرگ در بیماران با ونتیلاسیون به طور معنی داری بالاتر است. به عبارتی، 85 درصد مرگ‌ها در بیماران با ونتیلاسیون رخ می‌دهد ($P=0/00$). در جدول شماره 4 مشاهده می‌شود که ارتباط دریافت ویتامین C و مرگ ناشی از کووید 19 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 تصادفی می‌باشد ($P=0/08$).

همان‌طور که در جدول شماره 5 مشاهده می‌شود ارتباط دریافت ویتامین دی و مرگ از کووید 19 معنی دار نبوده و به عبارتی اختلاف فراوانی نسبی مرگ در بیماران با دریافت ویتامین D (46 درصد) با فراوانی نسبی مرگ در بیماران بدون دریافت ویتامین D معنی دار نیست (54 درصد) و این اختلاف مشاهده شده تصادفی می‌باشد ($P=0/33$).

در جدول شماره 6 ارتباط دریافت سلنیوم 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 سلنیوم (15/4 درصد) با فراوانی نسبی مرگ در بیماران بدون دریافت سلنیوم معنی دار نیست (85 درصد) و این اختلاف مشاهده شده تصادفی می‌باشد ($P=0/686$).

بحث

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 ریزمغذی‌های 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 کووید 19 نداشته است. هم‌چنین از نظر نیاز به تهویه مکانیکی بین گروه‌های دریافت‌کننده ریزمغذی‌ها و گروه شاهد تفاوت بارزی دیده نشد. همین امر نشان می‌دهد که تجویز غیرمنطقی این ریزمغذی‌ها اثر بارزی بر کاهش شدت بیماری یا پیامد بالینی بیماران بستری مبتلا به کووید 19 نخواهد داشت. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به منظور یافتن اثرات واضح‌تر این ریزمغذی‌ها، کارآزمایی‌های بالینی با یکسان سازی دوز دریافتی ریزمغذی‌ها 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 (8-6).

از سوی دیگر این مطالعه گذشته‌نگر در زمانی انجام شده است که درمان مشخص و واحدی برای کنترل بیماری کووید 19 شناخته نشده بود بنابراین، این امر می‌تواند پیش‌بینی وخامت بیماری و روند بهبود بیماران را مشکل ساخته و زمان بهینه جهت شروع داروهای مکمل نظیر ریزمغذی‌های 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 علائم بیماری در پیش‌آگهی بیماران موثر بوده است.

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 کووید-19 در بیمارستان رازی قائمشهر در تاریخ تیر ماه لغایت شهریور سال 1399 می‌باشد که طی آن 42 پرونده از 1500 پرونده بیماران بستری در این بازه زمانی که دریافت‌کننده این ویتامین‌ها بودند براساس معیارهای ورود به مطالعه بررسی شدند. ویتامین سی همراه با کورتیکواستروئیدها 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 (14، 15). اما به نظر می‌رسد شواهد متناقض باشند، زیرا کارآزمایی تصادفی شده منتشر شده هیچ مزیت بالینی قابل توجهی را نشان نداده است (16).

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

از طرفی گزارش شده است که ویتامین C می‌تواند سطح سیتوکین‌های ضد ویروسی (به عنوان مثال $IFN-\alpha/\beta$) 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 تراپال دقیق برای تایید اثرات ویتامین سی می‌باشد.

در راستای یافته‌های این مطالعه، مطالعه انجام شده توسط داوودی و همکاران در بیمارستان رازی قائمشهر به دنبال اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین دی در بدو

سپاسگزاری

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

این مطالعه با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.7554 در کمیته اخلاق

References

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323(8): 707-708.
2. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV), situationreport-15. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf> . Accessed February 5, 2020.
3. 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.
4. LiQ, GuanX, WuP, WangX, ZhouL, TongY, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-1207.
5. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients with Viral Pneumonia: TheMuLBSTAScore. *Front Microbiol* 2019; 10: 2752
6. 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.
7. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(6): 1049-1050.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol* 2019; 9(3): 73-79.
12. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: the next step in sepsis management? *J Crit Care* 2018; 43: 230-234.
13. 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.
14. 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.
15. Truitt 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.