

## A Narrative Review of The Modulatory Effects of Vitamins in the Course of Covid-19 Disease

**Mohaddeseh Larypoor<sup>1</sup>, Mahdi Shamsi<sup>2</sup>, Mona Maleki<sup>3</sup>, Atefeh Tazari<sup>4</sup>, Mohammad Soroosh Farhadi<sup>5</sup>**

1. Assistant Professor of Mycology, Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. (Corresponding Author), Tel: 09122885346, Email: m.larypoor@iau-tnb.ac.ir. ORCID ID: 0000-0002-2003-8343

2. Mycobacteriology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9751-4897

3. PhD student in Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran ORCID ID: 0000-0001-5675-9110

4. PhD student in Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5202-1589

5. PhD student in Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4699-1685

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Covid-19 is an infection with high mortality in vulnerable individuals. Excessive stimulation of immune cells by viral infection causes a cytokine storm. Despite use of anti-viral and anti-inflammatory drugs, many patients die. A balanced diet is recommended for the patients. Several micronutrients (vitamins A,C,E, and D) and dietary compounds with anti-Covid activity can be used.

**Materials and Methods:** In the current narrative review in the time interval of the first epidemic of Covid-19 (December 2019) to April 2020, a total of 507 relevant articles were selected by using the keywords of Covid-19, enhancement, immune system, modulation, prevention, treatment, viral infection, and vitamins from popular databases/indexing websites including Google Scholar, Pub Med, Scopus and other indexing websites.

**Results:** 63 highly validated and relevant published articles were selected. Their subjects were classified into different groups based on the studied vitamins. Their therapeutic mechanisms and immunomodulatory effects in the patients and normal subjects were assessed. The information about the role of vitamins in the prevention and/or treatment of Covid-19 infection was reviewed and finally, their contents were purified and listed in different formats.

**Conclusion:** A large part of the world population have different kinds of vitamin deficiency, especially vitamin D, and there is no specific diet to prevent the coronavirus. The researchers believe that measuring the serum level of vitamin D and compensating for the deficiency of this vitamin can be effective in preventing and fighting the disease of Covid-19, and the usual treatments for treating viral infections and changing the serum level of micronutrients can reduce the harmful effects of this disease.

**Keywords:** Coronavirus, Immunomodulatory effects, Vitamins, Virus

**Received:** June 19, 2019

**Accepted:** July 9, 2019

**How to cite the article:** Mohaddeseh Larypoor, Mahdi Shamsi, Mona Maleki, Atefeh Tazari, Mohammad Soroosh Farhadi. A Narrative Review of The Modulatory Effects of Vitamins in the Course of Covid-19 Disease. SJKU 2024;29(2):112-132.

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

## مروری روایی بر اثرات مدولاتوری ویتامین‌ها در سیر بیماری کرونا

محدثه لاری پور<sup>۱</sup>، مهدی شمسی<sup>۲</sup>، مونا ملکی<sup>۳</sup>، عاطفه طزری<sup>۴</sup>، محمد سروش فرهادی<sup>۵</sup>

۱. استادیار قارچ‌شناسی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۷۷۰۰۹۸۰۰، پست الکترونیک:

am.larypoor@iau-tnb.ac.ir. کد ارکید: ۸۳۴۳-۲۰۰۳-۲۰۰۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰

۲. مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی (NRITLD)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. کد ارکید: ۴۸۹۷-۹۷۵۱-۲۰۰۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰

۳. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران. کد ارکید: ۹۱۱۰-۵۶۷۵-۱-۰۰۰۰-۰۰۰۰

۴. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران. کد ارکید: ۱۵۸۹-۵۲۰۲-۲۰۰۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰

۵. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران. کد ارکید: ۱۶۸۵-۴۶۹۹-۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** کووید-۱۹ یک عفونتی با مرگ‌ومیر بالا در افراد آسیب‌پذیر است. تحریک بیش‌ازحد سلول‌های ایمنی، ناشی از عفونت ویروسی باعث ایجاد طوفان سیتوکینی می‌شود. باوجود استفاده از داروهای ضدویروسی و ضدالتهابی، شاهد مرگ بیماران هستیم. رژیم غذایی متعادل در بیماران توصیه می‌شود. چندین ریزمغذی (ویتامین A، C، E و D) و ترکیبات غذایی را می‌توان مصرف کرد.

**مواد و روش‌ها:** در بررسی روایی کنونی در فاصله زمانی اولین اپیدمی کووید-۱۹ (دسامبر ۲۰۱۹) تا آوریل ۲۰۲۰، درمجموع ۵۰۷ مقاله مرتبط بر اساس کلمات کلیدی انتخاب‌شده شامل: کووید-۱۹، تقویت، سیستم ایمنی، مدولاسیون، پیشگیری، درمان، عفونت ویروسی و ویتامین‌ها با استفاده از روش و بعلاوه، از پایگاه‌های اطلاعاتی وب سایت‌های نمایه‌سازی رایج از جمله: Scopus، Pub Med، Google Scholar و سایر وب‌سایت‌های نمایه‌سازی استخراج‌شده‌اند.

**یافته‌ها:** درنهایت مقالات چاپ‌شده مورد تأیید و مرتبط، انتخاب شدند. موضوعات آن‌ها بر اساس ویتامین‌های مورد مطالعه، مکانیسم‌های درمانی و اثرات ایمونومدولاتوری آن‌ها بر روی سیستم ایمنی در گروه‌های بیمار و نرمال طبقه‌بندی شد. اطلاعات موجود در مورد نقش ویتامین‌ها در پیشگیری و یا درمان عفونت کووید-۱۹ بررسی شده و درنهایت محتویات آن‌ها خالص‌سازی شده و در قالب‌های مختلف فهرست شده است.

**نتیجه‌گیری:** بخش بزرگی از جمعیت جهان دچار کمبود انواع ویتامین‌ها بالاخص ویتامین D هستند و رژیم غذایی مشخصی برای پیشگیری از ابتلا به ویروس کرونا وجود ندارد. محققان بر این باورند که اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D و جبران کمبودهای این ویتامین در پیشگیری و مبارزه با بیماری کووید-۱۹ مؤثر است و درمان‌های معمول جهت درمان عفونت‌های ویروسی و تغییر سطح سرمی ریزمغذی‌ها می‌توانند در کاهش اثرات این بیماری ویروسی مؤثر باشند.

**کلمات کلیدی:** کرونا، اثرات ایمونومدولاتوری، ویتامین، ویروس

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۳/۱۷ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۴/۳۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۴

## مقدمه

بیماری کووید-۱۹ بر اساس آمار رسمی کشورها تاکنون حدود ۱۱۲ میلیون نفر را در دنیا مبتلا کرده و بیش از ۲ میلیون و ۴۵۰ هزار نفر نیز بر اثر بیماری کووید-۱۹ جان خود را از دست داده‌اند. در ایران نیز، تاکنون یک میلیون و ۶۲۳ هزار و ۱۵۹ نفر در کشور به طور قطعی به ویروس کرونا مبتلا شده‌اند و تعداد جان باختگان کرونا نیز به ۵۹ هزار و ۹۸۰ نفر رسیده است. به تازگی نیز جهش ویروس کرونا در انگلیس و آفریقا که موجب افزایش سرایت، بیماری‌زایی و مرگ و میر آن شده، نگرانی‌های جدیدی را در جهان به وجود آورده است (۱). در دسامبر ۲۰۱۹، در چین، نوع جدیدی از ویروس کرونا که عامل ابتلا به نوعی ذات‌الریه است، شناسایی شد. کروناویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌ها و زیرشاخه‌های کروناویروس‌ها هستند که از ویروس سرماخوردگی معمولی تا عامل بیماری‌های شدیدتر مانند سارس و مرس را شامل می‌شوند (۲). این بیماری با عنوان کووید-۱۹ نام‌گذاری شد، از طریق تماس نزدیک از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود و هر فرد آلوده به ویروس به‌طور متوسط حدود ۳ نفر دیگر را مبتلا می‌کند (۳). این بیماران در مراحل درمان نیاز به مراقبت‌های جدی دارند احتمال بروز عفونت بیمارستانی ناشی از ویروس در این افراد وجود دارد (۳). ویروس سارس یک RNA ویروس است و مانند سندرم حاد تنفسی شدید (Severe acute respiratory syndrome, SARS) و سندروم تنفسی خاورمیانه (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) به گروه بتا-کرونا ویروس تعلق دارد. مصرف مکمل‌های طبیعی و سنتتیک که حاوی ترکیباتی مؤثر در تقویت سیستم ایمنی هستند، می‌توانند به مقابله با عوامل اتیولوژیک بیماری پردازند (۴). داشتن یک رژیم غذایی متعادل و سالم که حاوی تمام مواد مغذی باشد برای سالم ماندن ضروری است. درشت مغذی‌ها، ریزمغذی‌ها و میکروبیوم روده نقش مهمی در واکنش‌های ایمنی کارآمد در برابر پاتوژن‌ها دارند (۵). ویروس کرونا و

آنفلوآنزا منجر به آسیب ریه، بروز طوفان سایتوکین و التهاب سلول‌های اندوتلیال ریه می‌شود. طوفان سایتوکینی یک واکنش غیرطبیعی ایمنی است. این واکنش نوعی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک است و می‌تواند با علائم مانند تب، خستگی، بی‌اشتهایی، درد مفاصل، تهوع، استفراغ، اسهال، عوارض پوستی، تنفس سریع، تپش قلب، افت فشار خون، تشنج، سردرد، توهم و لرزش همراه باشد (۱). اثرات مستقیم و غیرمستقیم تغذیه بر روی سیستم ایمنی که ممکن است منجر به تغییر عملکرد سلول‌های ایمنی و تغییر فلور میکروبی طبیعی دستگاه گوارش در نتیجه تغذیه شود، از اثرات رایج تغذیه بر سیستم ایمنی است. گزارش‌های متعددی در مورد تأثیر تغذیه بر سیستم ایمنی وجود دارد (۶-۹). ویتامین‌های A، B12، B6، E، C، D، ویتامین‌ها برای داشتن روابط فولات، مس، آهن، روی و سلنیوم هم‌افزایی بالقوه در تقویت سیستم ایمنی و نقش ویتامین C، D و روی به‌شدت مورد تأیید قرار گرفته و به‌عنوان عوامل مهم در قدرت سیستم ایمنی گزارش شده است (۱۰). در این بررسی نقش ویتامین‌های مختلف در تقویت سیستم ایمنی و نقش احتمالی آن‌ها در پیشگیری/درمان عفونت کووید-۱۹ بررسی شده است. فرضیه غالب مطالعه حاضر تقویت این واقعیت است که ویتامین‌ها می‌توانند به‌عنوان یک عامل مهم در پیشگیری از عفونت از جمله کووید-۱۹ عمل کنند.

## مواد و روش‌ها

بررسی روایی کنونی بر اساس این فرضیه اصلی طراحی شده بود که ویتامین‌ها به‌عنوان ریزمغذی‌های تعدیل‌کننده ایمنی مهم، ممکن است نقش مهمی در پیشگیری و یا درمان عفونت شدید ویروسی از جمله عفونت کووید-۱۹ داشته باشند. به این ترتیب، در فاصله زمانی اولین اپیدمی کووید-۱۹ (دسامبر ۲۰۱۹) تا آوریل ۲۰۲۰، در مجموع ۵۰۷ مقاله مرتبط بر اساس کلمات کلیدی انتخاب شده شامل: کووید-۱۹، تقویت، سیستم ایمنی، مدولاسیون، پیشگیری، درمان، عفونت ویروسی و ویتامین‌ها با استفاده از روش و/بعلاوه، از

مورد بررسی قرار گرفت، تأمین مقادیر کافی ویتامین‌های محلول در چربی A، D، E و B و C محلول در آب ممکن است به‌عنوان یک مداخله مناسب در پیشگیری یا درمان کووید-۱۹ مؤثر باشد. ویتامین‌ها و مواد معدنی عملکردهای متنوع و بسیار مهمی در بدن دارند و کمبود آن‌ها عملکرد قسمت‌های مختلف بدن را مختل می‌کند و می‌تواند موجب بروز و یا تشدید برخی بیماری‌ها شود. ویتامین‌ها ترکیبات آلی هستند که به مقدار بسیار کم برای متابولیسم و عملکردهای حیاتی، رشد و سلامتی بدن مورد نیاز هستند.

### ویتامین‌ها

ویتامین‌ها و مواد معدنی عملکردهای متنوع و بسیار مهمی در بدن دارند و کمبود آن‌ها عملکرد قسمت‌های مختلف بدن را مختل می‌کند و می‌تواند موجب بروز و یا تشدید برخی بیماری‌ها شود. ویتامین‌ها ترکیبات آلی هستند که به مقدار بسیار کم برای متابولیسم و عملکردهای حیاتی، رشد و سلامتی بدن مورد نیاز هستند. این مواد نقش‌های همچون فعالیت‌های ساختاری و ایمنولوژیک در بدن دارند (جدول ۱)، (جدول ۲)، (جدول ۳) و (جدول ۴).

### جدول ۱: نقش ریز مغذی‌ها در عملکرد سیستم ایمنی (۲۷-۲۱)

نقش‌های عملکرد ایمنی	ریز مغذی	توضیحات
موانع فیزیکی و بیوشیمیایی		
	ویتامین A	تمایز طبیعی بافت اپیتلیال؛ رتینوئیک اسید موجب پایداری انواع سلول‌های T و سلول‌های B تولیدکننده IgA شده و در پاسخ ایمنی بافت‌های روده ضروری است؛ بنابراین کاروتنوئیدهای سد روده (پرو ویتامین A یا کاروتنوئیدهای غیر پرو ویتامین A) دارای اقدامات تنظیم‌کننده ایمنی از جمله، کاهش اثرات سمی مواد اکسیداتیو، تنظیم سیالت غشاء و ارتباطات بین سلولی هستند.
حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکردی سلول‌های مخاطی در موانع ذاتی (مانند پوست، دستگاه تنفسی)	ویتامین D	کلسیتریول پروتئین‌های ضد میکروبی (کاتلیسیدین و $\beta$ -دفن سین) که مسئول تغییر میکروبیوتای روده به یک ترکیب سالم‌تر است را تنظیم کرده و از سد روده‌ای حمایت می‌کند. همچنین از ریه‌ها در برابر عفونت محافظت می‌کند. بیان پروتئین E-cadherin را در اتصالات محکم روده افزایش می‌دهد. عملکرد سد اپیتلیال کلیه را حفظ می‌کند. عملکرد سد اپیتلیال قرنیه را افزایش می‌دهد.
	ویتامین C	سنتز کلاژن را تقویت می‌کند و از غشای سلولی در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند؛ بنابراین از یکپارچگی سد اپیتلیال حمایت می‌کند. تمایز کراتینوسیت‌ها و سنتز لیپیدها و همچنین تکثیر و مهاجرت فیروبلاست‌ها را افزایش می‌دهد.
	ویتامین E	از غشای سلولی در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند و از یکپارچگی موانع

پایگاه‌های اطلاعاتی/وبسایت‌های نمایه‌سازی رایج از جمله: Google Scholar، Pub Med، Scopus و سایر وبسایت‌های نمایه‌سازی استخراج شده‌اند. از بین مقالات ذکر شده بیش از چهارصد مقاله به دلیل موضوع نامرتبط یا تکراری بودن برای این مطالعه حذف شده بودند. در نهایت، حدود شصت مقاله چاپ شده مورد تأیید و مرتبط، در بازه زمانی ژانویه ۱۹۷۳ تا آوریل ۲۰۲۰، برای این مطالعه انتخاب شدند. موضوعات آن‌ها بر اساس ویتامین‌های مورد مطالعه در گروه‌های مختلف ویتامین و زیرگروه‌های خانواده ویتامین B طبقه‌بندی شده بود. متن کامل مقالات مذکور خریداری و/یا دانلود شده و سپس به‌دقت مورد مطالعه قرار گرفته است، همچنین اطلاعات موجود در مورد نقش ویتامین‌ها در پیشگیری و/یا درمان عفونت کووید-۱۹ بررسی شده و در نهایت محتویات آن‌ها خالص‌سازی شده و در قالب‌های مختلف فهرست شده است.

### یافته‌ها

برخی از مواد مغذی که منجر به افزایش عملکرد سیستم ایمنی و کاهش ترشح سیتوکین‌های التهابی می‌شوند،

اپتلیال حمایت می کند.

همه در تنظیم ایمنی روده نقش دارند. ویتامین B6 موجب مهاجرت لنفوسیت‌ها به روده می‌شود. فولات برای بقای سلول‌های T تنظیمی در روده کوچک ضروری است و میکروب‌های فلور نرمال روده انسان از ویتامین B12 به‌عنوان کوفاکتور در مسیرهای متابولیک استفاده می‌کنند؛ بنابراین از سد روده‌ای حمایت می‌کند

ویتامین‌های B6, B12 و فولات

### جدول ۲: نقش ریز مغذی‌ها در تولید آنتی‌بادی و پاسخ به آنتی‌ژن (۱-۲۷)

نوع ویتامین	نوع عملکرد	پاسخ ایمنی
ویتامین A	توسعه و تمایز سلول‌های Th1 و Th2 سرکوب تولید IL-12، TNF- $\alpha$ و IFN- $\gamma$ سلول‌های Th1 حفظ پاسخ طبیعی Th2 با واسطه آنتی‌بادی	
ویتامین D	کلستریول تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B را سرکوب می‌کند	تولید و توسعه آنتی‌بادی
ویتامین C	تکثیر لنفوسیت‌ها را تقویت می‌کند و در نتیجه تولید آنتی‌بادی افزایش می‌یابد	
ویتامین E	پاسخ Th2 را سرکوب می‌کند	
ویتامین‌های B6, B12	ویتامین B6 مورد نیاز در سنتز متابولیسم اسیدهای آمینه و ساختار آنتی‌بادی‌ها است با مهار سیتوکین‌ها فعالیت Th2 را مهار می‌کند ویتامین B12 برای تولید آنتی‌بادی و متابولیسم، از طریق مکانیسم فولات عمل می‌کند	
ویتامین A	عملکرد طبیعی سلول‌های B، لازم برای تولید پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن. برای پاسخ‌های آنتی‌بادی IgA با واسطه سلول B به آنتی‌ژن‌های پلی ساکارید باکتریایی مورد نیاز است	
ویتامین D	پردازش آنتی‌ژن را تقویت می‌کند	پاسخ به آنتی‌ژن
ویتامین E	به تشکیل سیناپس‌های ایمنی مؤثر بین سلول‌های Th کمک می‌کند. افزایش تعداد سلول‌های T که با آنتی‌ژن برخورد داشته‌اند	

### جدول ۳: نقش ریز مغذی‌ها در تمایز سلول‌های ایمنی (۱-۲۷)

نوع ویتامین	عملکرد و تمایز سلول‌های ایمنی	پاسخ ایمنی
ویتامین A	عملکرد	
ویتامین A	تمایز، تکثیر، عملکرد و حرکت سلول‌های NK را تنظیم کرده و به فعالیت فاگوسیتیک و اکسیداتیو ماکروفاژها کمک می‌کند.	
ویتامین D	گیرنده ویتامین D در منوسیت‌ها، ماکروفاژها یافت می‌شود. تمایز منوسیت‌ها به ماکروفاژها را افزایش می‌دهد. کلستریول حرکت و توانایی فاگوسیتیک ماکروفاژها را تقویت می‌کند	ایمنی ذاتی
ویتامین C	در تکثیر، عملکرد و حرکت نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها، فاگوسیت‌ها نقش دارد و باعث حفظ یا افزایش فعالیت سلول‌های NK و کموتاکسی می‌شود. فاگوسیتوز را و کشتار میکروبی را افزایش می‌دهد. در آپوپتوز و پاک‌سازی نوتروفیل‌های کشته‌شده از محل‌های عفونت توسط ماکروفاژها نقش دارد، در نتیجه آسیب بافت مرتبط را کاهش می‌دهد	
ویتامین E	فعالیت سیتوتوکسیک سلول NK را حفظ یا افزایش می‌دهد. تولید PGE2 توسط ماکروفاژها را مهار می‌کند (در نتیجه به‌طور غیرمستقیم از عملکرد سلول T محافظت می‌کند)	

ویتامین‌های B6, B12 و فولات	ویتامین B6 فعالیت سیتوتوکسیک سلول NK را حفظ یا افزایش می‌دهد. ویتامین B12 ممکن است به‌عنوان تعدیل‌کننده ایمنی برای ایمنی سلولی، اثرات روی سلول‌های سیتوتوکسیک (به‌عنوان مثال، سلول‌های NK، سلول‌های T سیتوتوکسیک) عمل کند.	اثرات ضد میکروبی
ویتامین A	تولید IFN $\gamma$ را کاهش می‌دهد	
ویتامین D	کلستریول بیان پروتئین ضد میکروبی (کاتلیسیدین و دفنسنین) را تنظیم می‌کند که به‌طور مستقیم پاتوژن‌ها، به‌ویژه باکتری‌ها را از بین می‌برد. تولید IFN $\gamma$ را مهار می‌کند	
ویتامین C	در سطوح بالا می‌تواند اثرات ضد میکروبی را بهبود بخشد.	
جدول ۴: نقش ریز مغذی‌ها در واکنش‌های ایمنی (۴۰-۲۹)		
پاسخ ایمنی	نوع ویتامین	نوع عملکرد
	ویتامین A	به تنظیم تولید IL-2 و TNF- $\alpha$ پیش التهابی کمک کرده و عملکرد ضد میکروبی ماکروفاژها را فعال می‌کند. در فعالیت فاگوسیتیک و اکسیداتیو ماکروفاژها که در طول التهاب فعال می‌شوند، نقش دارند
نقش در التهاب، اثرات آنتی‌اکسیدانی و اثرات در انفجار اکسیداتیو	ویتامین D	کلستریول پتانسیل انفجار اکسیداتیو ماکروفاژها و سنتز سوپر اکسید را افزایش می‌دهد. بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهد و باعث افزایش بیان سایتوکاین‌های ضد التهابی توسط ماکروفاژها می‌شود.
	ویتامین C	هموستاز ردوکس را در سلول‌ها حفظ می‌کند و در برابر ROS و RNS در طول انفجار اکسیداتیو محافظت می‌کند. سایر آنتی‌اکسیدان‌های مهم مانند گلوکاتیون و ویتامین E را فعال می‌کند. تولید سیتوکین را تعدیل می‌کند و سطح هیستامین را کاهش می‌دهد
	ویتامین E	آنتی‌اکسیدان مهم محلول در چربی است که از واکنش زنجیره‌ای ناشی از رادیکال‌های آزاد جلوگیری کرده و از سلول‌ها در برابر آن‌ها محافظت می‌کند. تولید IL-2 را افزایش می‌دهد. تولید PGE2 را کاهش می‌دهد (به‌طور غیرمستقیم از عملکرد سلول T محافظت می‌کند)
	ویتامین B6	سطوح بالاتر فرم فعال منجر به کاهش سطح التهاب می‌شود
	ویتامین A	توسعه و تمایز سلول‌های Th 1 و Th2. با سرکوب تولید IL-12، TNF- $\alpha$ و IFN- $\gamma$ سلول‌های Th1، پاسخ طبیعی Th2 با واسطه آنتی‌بادی را حفظ می‌کند.
تمایز، تکثیر و عملکرد طبیعی سلول‌های T	ویتامین D	انتقال سلول‌های T به پوست؛ کلستریول از تکثیر سلول‌های T جلوگیری می‌کند. اثرات بازدارنده عمدتاً در ایمنی اختصاصی (به‌عنوان مثال، فعالیت سلول Th1)؛ اثرات تحریکی در ایمنی ذاتی؛ عملکردهای مؤثر سلول‌های کمکی T و سلول‌های T سیتوتوکسیک را مهار می‌کند؛ اما باعث تولید Tregs می‌شود.
	ویتامین C	نقش در تولید، تمایز و تکثیر سلول‌های T، به‌ویژه سلول‌های T سیتوتوکسیک
	ویتامین E	تکثیر لنفوسیت‌ها و عملکردهای وابسته به سلول T را افزایش می‌دهد. پاسخ Th1 را بهینه و افزایش می‌دهد
	ویتامین B6	در تکثیر، تمایز، بلوغ و فعالیت لنفوسیت‌ها نقش دارد. پاسخ ایمنی Th1 را حفظ می‌کند
	ویتامین B12	تولید سلول‌های T مانند سلول‌های T سیتوتوکسیک را تسهیل می‌کند. به تنظیم ارتباط بین سلول‌های T کمکی و سلول‌های T سیتوتوکسیک کمک می‌کند

**ویتامین A**

ویتامین A یکی از ویتامین‌هایی است که به دلیل نقش تقویت کننده سیستم ایمنی به عنوان درمان کمکی در عفونت‌های ویروسی پیشنهاد می‌شود. منابع غذایی این ویتامین عبارت‌اند از: بوقلمون، جگر، زرده تخم‌مرغ، شیر و لبنیات، اسفناج، کاهو، هویج، زردآلو، طالبی، کلم و کدو حلوایی. ویتامین A اولین ویتامین محلول در چربی شناخته شده است و بتاکاروتن پیش ساز آن است که در گیاهان یافت می‌شود. ویتامین A نقش مهمی در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی دارد. کمبود ویتامین A منجر به کاهش ایمنی و در نتیجه افزایش بیماری و مرگ‌ومیر می‌شود. ارتباط بین کمبود ویتامین A، بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عفونی بیش از صدسال است که شناسایی شده است. ویتامین A همچنین به عنوان یک ویتامین ضد بیماری‌های عفونی شناخته می‌شود، بسیاری از مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر عفونت به تأمین مقادیر کافی از این ویتامین بستگی دارد. ویتامین A بر جنبه‌های مختلف ایمنی از جمله آپوپتوز، رشد و عملکرد نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های B و T، تولید ایمونوگلوبولین‌ها و بیان سیتوکین‌ها تأثیر می‌گذارد. اثر کمبود ویتامین A بر شدت درگیری در بیماری سرخک گزارش شده است (۸). ویتامین A و رتینوئیدها تعداد ترکیباتی را در سلول‌های ایمنی افزایش می‌دهند که به سیستم ایمنی کمک می‌کند تا از تکثیر ویروس سرخک جلوگیری کند. مکمل ویتامین A می‌تواند مرگ‌ومیر و عوارض جدی را در بیماران مبتلابه سرخک، اسهال، پنومونی مرتبط با سرخک، ایدز و مالاریا کاهش دهد. در مطالعه‌ای که توسط پرستویی و همکارانش انجام داد، تأثیر کلسیتریول (شکل فعال ویتامین D) به همراه ویتامین A بر روی سیستم ایمنی موش‌های مبتلابه آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی (Experimental autoimmune encephalomyelitis) بر روی مدل تجربی مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس یا MS

موردبررسی قرار گرفت و این دو ماده غذایی به‌طور قابل توجهی نه تنها بیان ژن (Retinoic acid- ROR- $\gamma$  t related orphan receptor- $\gamma$  IL-17) را که مسئول ترشح سایتوکین‌های التهابی هستند، کاهش می‌دهند بلکه نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی فاقد ویتامین A اثربخشی واکسن‌های کروناویروس گاوی را در گوساله‌ها کاهش می‌دهد و آن‌ها را مستعد ابتلا به عفونت‌های التهابی می‌کند (۵). McGoogan - Swin و همکاران در مطالعاتی که بر روی پرندگان تحقیق کردند و نشان داده‌اند که شدت بیماری‌زایی ویروس کرونا در جوجه‌هایی که با رژیم غذایی کمبود ویتامین A تغذیه می‌شدند بیشتر از جوجه‌هایی بود که با رژیم غذایی غنی از ویتامین A تغذیه می‌شدند. حریرچیان و همکاران در یک مطالعه متآنالیز سیستمیک، کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با مصرف مکمل ویتامین A در بیماری‌های خود ایمنی را بررسی کردند. نتایج این متآنالیز نشان داد که مکمل ویتامین A بیان سایتوکاین‌های التهابی IL-17، IFN- $\gamma$  و TNF- $\beta$  را به‌طور قابل توجهی کاهش داده و بیان سایتوکاین‌های ضدالتهاب (Fork head box P3, TGF- $\beta$ ) را افزایش می‌دهد (۶ و ۷). Li و همکاران در سال ۲۰۲۲، بررسی متآنالیزی را بر روی ۳۴۹۶ نفر گروه مبتلا به کرونا و شاهد انجام دادند و دریافتند که مصرف ویتامین A به تسکین علائم و نشانه‌های بالینی و همچنین کوتاه‌تر شدن مدت زمان بستری کمک می‌کند (۸). Rohani و همکاران در سال ۲۰۲۲ در استان مرکزی ایران نقش ویتامین A را در بین ۱۸۲ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به مراکز درمانی را بررسی کردند. این بیماران به همراه درمان‌های استاندارد روزانه به میزان ۲۵۰۰۰ واحد ویتامین A را به مدت ۱۰ روز دریافت کرده بودند. نتایج نشان داد که مکمل‌های ویتامین A در بهبود برخی علائم بالینی و پاراکلینیکی در بیماران مبتلابه کووید-۱۹ مؤثر است (۹). Al-Sumiadai و همکاران در سال ۲۰۲۱ در عراق بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلابه کووید ۱۹ با درجه بیماری خفیف تا

متوسط مطالعاتی انجام دادند. ۵۰ نفر از این بیماران به مدت ۲ روز و هر بار به مقدار ۲۰۰۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین A را دریافت کرده بودند و در مقایسه با گروه شاهد بهبود قابل توجه در میزان علائم و طول مدت کوتاه‌تر بیماری را شاهد بودند (۱۰)؛ بنابراین، ویتامین A می‌تواند به‌عنوان یک مکمل درمانی مهم در پیشگیری از بیماری ناشی از کروناویروس و ذات‌الریه استفاده شود. Somi و همکاران در سال ۲۰۲۲ در کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده پایلوت اثر مکمل ویتامین A بر روی ۳۰ بیمار بستری با کووید-۱۹ ارزیابی کردند. بیماران گروه مداخله روزانه ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین A را به مدت حداکثر دو هفته به صورت عضلانی دریافت کردند. بیماران گروه کنترل پروتکل‌های درمانی رایج خود را ادامه دادند. همه شرکت‌کنندگان تا زمان ترخیص از بیمارستان یا مرگ تحت پیگیری قرار گرفتند. نتیجه اولیه مطالعه زمان دستیابی به پاسخ بالینی بر اساس شش کلاس مقیاس ترتیبی بود. زمان تا پاسخ بالینی که بر اساس روزهای مورد نیاز برای بهبود دو نمره در مقیاس یا ترخیص بیمار محاسبه شد و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب  $2/14 \pm 7/23$  در مقابل  $1/85 \pm 6/75$  روز،  $p = .48$ ). تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر پاسخ بالینی وجود نداشت (نسبت خطر:  $1/76$  [۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰،۷۳، ۴/۲۶]). بین گروه‌ها از نظر نیاز به تهویه مکانیکی، مدت بستری یا مرگ در بیمارستان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتایج این کارآزمایی بالینی آزمایشی نشان داد که ویتامین A در مقایسه با درمان رایج بر شدت پیامد در بیماران بستری با کووید-۱۹ فایده‌ای ندارد (۱۱). اگرچه نتایج منفی هستند؛ اما هنوز نیاز زیادی به مطالعات بالینی آینده برای ارائه شواهد بیشتری وجود دارد.

### ویتامین B

ویتامین B6 با مهار التهاب و استرس اکسیداتیو برای مقابله با بیماری‌هایی مانند دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی مفید است. این ویتامین نقش مهمی در سطح انرژی و ایمنی بدن

دارد و کمبود آن به خستگی، درد مزمن و کمبود انرژی منجر می‌شود. سینه مرغ، دانه آفتابگردان، نخود، لوبیا، پسته، دانه کنجد و گوشت گاو حاوی این ویتامین هستند. Kumrungsee و همکاران در سال ۲۰۲۰ به بررسی اثر مصرف ویتامین B6 بر روی کووید-۱۹ پرداخت. بر اساس این تحقیق، ویتامین B6 با اثرات ضد التهابی و تقویت سیستم ایمنی، به کنترل طوفان سایتوکین و ترومبوز که به انسداد مویرگ‌ها، احتمال آسیب‌های قلبی، کلیه، ریه و کبد منجر می‌شود، کمک می‌کند و می‌تواند علائم کووید-۱۹ را کاهش دهد. محققان هشدار می‌دهند که افراد از مصرف خودسرانه مکمل‌های این ویتامین پرهیز کنند و مشورت با پزشک در این زمینه ضروری است (۱۲). ویتامین B نقش مهمی در عملکرد سلولی، متابولیسم انرژی و فعال‌سازی مناسب پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اختصاصی دارد، همچنین موجب کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی شده و عملکرد تنفسی ریه‌ها را بهبود می‌بخشد. این ویتامین موجب حفظ یکپارچگی اندوتلیال شده و از انعقاد بیش‌ازحد جلوگیری می‌کند. ویتامین‌های B ریزمغذی‌های ضروری هستند که در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، تقویت عملکرد سیستم ایمنی و تقویت رشد سلولی نقش دارند. ریوفلاوین (ویتامین B2)، نیاسین (ویتامین B3) و اسید پانتوتنیک (ویتامین B5) همراه با تیامین (ویتامین B1) کوآنزیم‌های ضروری برای متابولیسم در تولید انرژی هستند (۱۳). ویتامین B2 در ترکیب با اشعه ماوراءبنفش باعث کاهش تیترو وروس مرس در محصولات پلاسمایی انسان می‌شود. نیاسین به‌عنوان کوآنزیم، حدوداً در ساختمان دوپست آنزیم به‌عنوان گیرنده یا دهنده الکترون در واکنش‌های اکسیداتیو عمل می‌کند. نیاسین در آسیب ریه ناشی از ونتیلاتور می‌تواند از نفوذ نوتروفیل‌ها به ریه‌ها جلوگیری کند و اثر ضدالتهابی قوی دارد. باین‌حال، می‌تواند منجر به هیپوکسی قابل توجهی شود. تیامین قادر به بهبود عملکرد سیستم ایمنی بوده و کمبود آن موجب افزایش التهاب

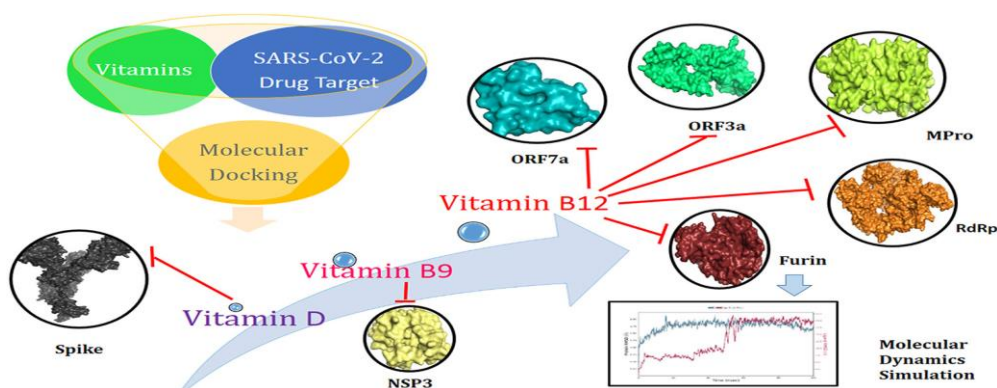
درمان کمکی استفاده شوند. ویتامین B12 و ویتامین B9 اتصال خوبی با فورین و RNA پلیمرز وابسته به RNA نشان می‌دهند. (۲۰) پروتئین اسپایک برهمکنش عالی با ویتامین D3 ایجاد می‌کند. ویتامین B12 اثر بازدارندگی بیشتری روی پروتئین‌های غیر ساختاری نشان داده درحالی‌که ویتامین D3 روی پروتئین‌های ساختاری SARS-CoV-2 تأثیر دارد. مدیریت درمانی مناسب، محققان را برای استفاده مجدد از داروهای موجود با پروفایل‌های پیش بالینی و سمیت شناخته شده تسریع کرده است، که به راحتی می‌توانند وارد فاز ۳ یا ۴ شوند یا می‌توانند مستقیماً در محیط‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرند. در تحقیق Medha Pandya و همکاران در سال ۲۰۲۲ اثر مهارتی احتمالی همه ویتامین‌ها را بر اهداف دارویی کووید ۱۹ شناسایی شدند. تجزیه و تحلیل محاسباتی نشان داد که ویتامین B12 منجر به تصویر کشیدن اتصال قابل توجهی مناسب با فورین، RNA پلیمرز وابسته به RNA (RdRp)، پروتئین‌های اصلی (Mpro)، ORF3a و ORF7a و ویتامین D3 با پروتئین اسپایک و ویتامین B9 با پروتئین غیر ساختاری NSP3 شد. (۱۳) بررسی دقیق ویتامین‌ها نشان می‌دهد که ویتامین B12 ممکن است مؤلفه‌ای باشد که با مسدود کردن فورین که مسئول ورود و پیوستن به سلول میزبان است، بیماری‌زایی را کاهش دهد. جزئیات مطالعه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به تعیین ویتامین B12 به عنوان یک مهارکننده احتمالی فورین کمک می‌کند که در شکل ۱ به آن اشاره شده است (۱۵). مجیدی و همکاران در سال ۲۰۲۲ در مطالعه‌ی کار آزمایشی بالینی بر روی ۸۵ بیمار بدحال مبتلابه کووید-۱۹ تحقیقی انجام دادند. از میان ۴۰ بیمار که مکمل ویتامین‌های گروه B را دریافت کردند به‌طور قابل توجهی مرگ‌ومیر کمتر از گروه کنترل بود (۱۵). بیگ محمدی و همکاران در سال ۲۰۲۰ در تهران مطالعه‌ای بر روی تأثیر مصرف مکمل ویتامین B به همراه ویتامین‌های A، C، D و E در بیماران مبتلابه کووید-۱۹ انجام داده و دریافتند که مصرف این

می‌شود. در مراحل اولیه کووید-۱۹ تیامین از طریق مهار ایزو آنزیم‌های کربنیک انهدراز، موجب افزایش سطح اکسیژن در خون بیماران می‌شود. ویتامین B3 (نیاسین) به‌عنوان پیش‌ساز در ساختن NAD و NADP عمل می‌کند.  $\text{NAD}^+$  در مراحل اولیه التهاب آزاد می‌شود و دارای خواص تعدیل‌کننده ایمنی است و به کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی، مانند  $\text{IL-1}\beta$ ،  $\text{IL-6}$  و  $\text{TNF-}\alpha$  کمک می‌کند (۱۴).

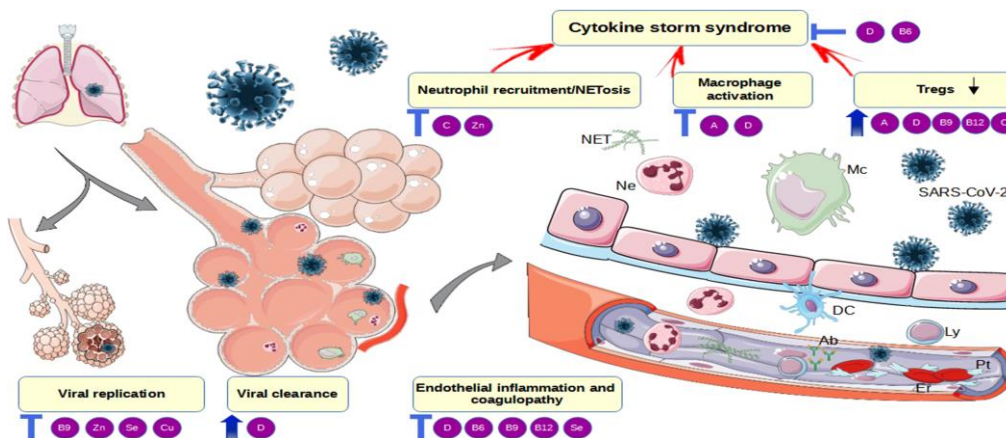
پیریدوکسین (ویتامین B6) کو آنزیمی است که در بیش از صد واکنش متابولیک به‌ویژه واکنش‌های مربوط به متابولیسم اسیدهای آمینه شرکت دارد. پیریدوکسین نقش مهمی در تقویت سیستم ایمنی و تولید گلوبول‌های سفید خون از جمله سلول‌های T کمک‌کننده و  $\text{IL-2}$  ایفا می‌کند. سطح سرمی ویتامین B6 با سطح سرمی  $\text{IL-6}$  و  $\text{TNF-}\alpha$  در شرایط التهابی مزمن رابطه معکوس دارد. سطوح پایین این ویتامین در گروه‌های در معرض خطر مانند مبتلایان به دیابت نوع دو، بیماری قلبی عروقی و در افراد مسن موجب پیامدهای شدیدتری می‌شود (۱۶ و ۱۵). ویتامین B6 همانند B2 و B9، می‌تواند  $\text{IL-10}$  را فعال کند- $\text{IL-1}$  نیز با مهار ماکروفاژها و منوسیت‌ها باعث مهار سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T می‌شود. ویتامین B9 یا فولات یک ویتامین ضروری در پاسخ‌ها ایمنی اختصاصی است. فورین آنزیمی است که با عفونت‌های باکتریایی و ویروسی مرتبط است، مشخص شد که در مراحل اولیه بیماری کرونا، اسیدفولیک می‌تواند با مهار فورین از اتصال، ورود و انتشار ویروس SARS-CoV-2 جلوگیری کند. ویتامین B1 به‌عنوان تعدیل‌کننده میکروبیوتای روده عمل می‌کند و سطوح پایین B12 باعث افزایش التهاب می‌شود (۱۹-۱۷). مطالعات بالینی نشان می‌دهد که شدت علائم کووید-۱۹ در بیماران که مکمل‌های ویتامین B12، ویتامین D و منیزیم را دریافت کرده‌اند به‌طور قابل توجهی کاهش داشته است و مصرف این ویتامین تداخل قابل توجهی با اهداف دارویی SARS-CoV-2 نشان می‌دهد و می‌تواند به عنوان یک

احتمال بروز ترومبوز یا لخته شدن خون و فروکش کردن طوفان سایتوکین که از عوارض شایع کرونا هستند، می شود. به طور کلی، کمبود ویتامین B می تواند منجر به ضعیف شدن پاسخ ایمنی شود؛ بنابراین، ویتامین های B را می توان به عنوان یک مکمل در درمان کووید-۱۹ در نظر گرفت.

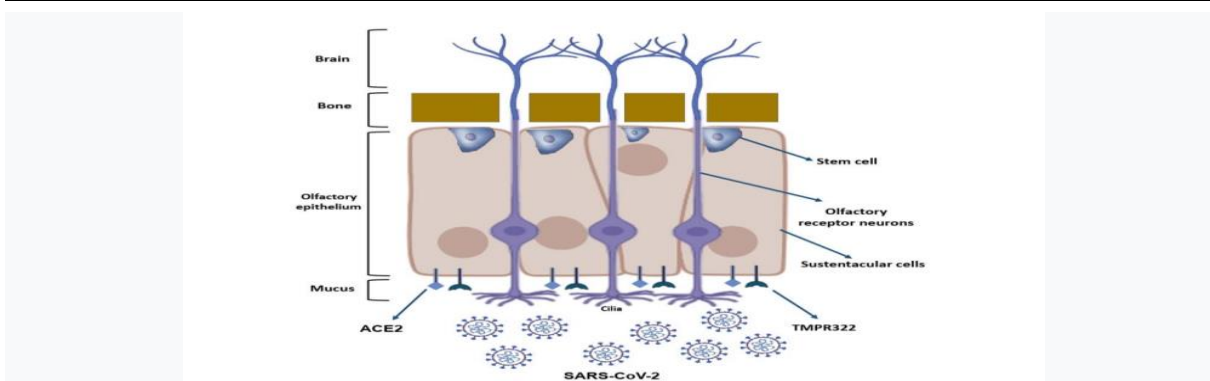
ویتامین در دوز بالا موجب کاهش شدت بیماری و میزان مرگ و میر شده و با کاهش طوفان سایتوکینی منجر به کاهش علائم بیماری کووید-۱۹ در بیماران بستری در بخش ICU می شوند (۱۷). مصرف ویتامین B6 با کاهش التهاب و تقویت سیستم ایمنی، منجر به کاهش



شکل ۱. مطالعه شبیه سازی دینامیک مولکولی (MD) در مقابل ویتامین های گروه B و D به عنوان یک مهارکننده احتمالی فورین (۱۵)



شکل ۲. تأثیر برخی از ویتامین ها بر روی سیستم ۲۸ (ایمنی)



شکل ۳. ورود ویروس کووید-۱۹ به اپیتلیوم بویایی و تخریب نورون های گیرنده بویایی و آسیب حس بویایی (۲۹)

### ویتامین C

ویتامین C یا اسید اسکوربیک، یک ویتامین محلول در آب است که به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی عمل می کند؛ بنابراین، در بسیاری از شرایط که استرس اکسیداتیو در بدن افزایش می یابد، اثر آنتی اکسیدانی ویتامین C می تواند بسیار مهم باشد. بسیاری از عفونت ها باعث افزایش فعالیت فاگوسیت ها و در نتیجه افزایش رادیکال های آزاد می شوند. ویتامین C به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل کرده و در نتیجه از مولکول های زیستی مانند پروتئین ها، لیپیدها و نوکلئوتیدی ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می کند. ویتامین C در لکوسیت ها ۵۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از پلاسما تجمع می یابد. در طول عفونت، ویتامین C موجود در لکوسیت ها به سرعت مورد استفاده قرار می گیرد. در واقع، مصرف این مکمل باعث تقویت مکانیسم های دفاعی سیستم تنفسی، جلوگیری از عفونت های ویروسی، کاهش طول مدت و شدت علائم شبه آنفلوآنزا می شود. (۲۰) این ویتامین که در میوه ها و سبزی ها به مقدار زیاد وجود دارد نقش های مختلفی در بدن از جمله تقویت سیستم ایمنی علیه ویروس ها را بر عهده دارد. شواهدی در دست است که نشان می دهد ویتامین ث به عملکرد سیستم ایمنی کمک می کند و از آن در مقابل عفونت های ایجاد شده توسط ویروس های کرونا محافظت می کند (۲۱). در بیماران مبتلا به عفونت های حاد تنفسی مانند ذات الریه یا سل، غلظت ویتامین C در

پلاسما کاهش می یابد و تجویز ویتامین C شدت و طول مدت پنومونی را در بیماران مسن کاهش می دهد. یک مطالعه نشان داد که آنفلوآنزا در موش ها با کمبود ویتامین C، آسیب بیشتری به ریه ها وارد می کند. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که ویتامین C در پیشگیری، کاهش مدت زمان و بهبود بسیاری از عفونت ها مؤثر است. در طول عفونت کووید-۱۹ با پیشرفت بیماری سیتوکین های پیش التهابی،  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  به سرعت افزایش یافته و باعث تحریک ترشح بیشتر  $IL-6$  و  $IL-8$  شده که این امر باعث ایجاد التهاب مداوم می شود. نقش ویتامین C در کاهش سطح سیتوکین های پیش التهابی از جمله  $TNF-\alpha$  و افزایش تولید سیتوکین های ضد التهابی  $IL-10$  شناخته شده است. مصرف ویتامین C به مقدار یک گرم در روز باعث افزایش ترشح  $IL-10$  توسط سلول های تک هسته ای شده و  $IL-10$  با مهار تولید  $IL-6$  التهاب را کنترل می کند که این امر در بیماری کرونا حیاتی است. ویتامین C می تواند سیستم ایمنی بدن را تقویت کرده و در برابر عفونت ویروس کرونا محافظت کند. این ویتامین در سلول های فاگوسیتی مانند نوتروفیل ها تجمع می یابد، کموتاکسی و فاگوسیتوز را بهبود می بخشد و در نهایت باکتری ها و ویروس ها از بین می روند. مطالعه ای بر روی پرندگان نشان داده است که این ویتامین مقاومت بافت نای مرغ را در برابر عفونت ویروس کرونا در محیط کشت افزایش می دهد (۱۹). همچنین به عنوان یک آنتی هیستامین

عمل می‌کند و از علائمی مانند عطسه، خارش بینی، آبریزش بینی، گرفتگی بینی و سینوس‌های متورم یا حتی ذات‌الریه جلوگیری می‌کند. همچنین Bing Zhao و همکاران در سال ۲۰۲۱ در چین ۵۵ نفر از بیماران مبتلا به کووید را مورد مطالعه قرار داده و دریافتند که مصرف دوز بالای ویتامین C موجب کاهش پروتئین‌های فاز حاد و بهبود عملکرد سلول‌های TCD4<sup>+</sup> شده که در بهبودی بیماران بسیار مؤثر است (۲۰). در مطالعه کارآزمایی در هلند که در آن ۱۷۶۶ بیمار بستری در بخش‌های ICU شرکت داشتند دریافتند که مصرف دوز بالای ویتامین C طول مدت بستری و نیاز به تهویه مکانیکی را کاهش داده و موجب کاهش معنی‌داری در تعداد مرگ در بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی می‌شود (۲۱). از آنجایی که عفونت دستگاه تنفسی تحتانی در کووید-۱۹ شایع است، این ویتامین ممکن است یک گزینه مؤثر در درمان عفونت‌های تنفسی کووید-۱۹ باشد. در یک مطالعه متاآنالیز تحقیقاتی بر روی جنین مرغ انجام شد که نشان داد ویتامین C، مقاومت راه‌های هوایی را در مقابل عفونت ویروس کرونای پرندگان افزایش می‌دهد. همچنین موجب بهبودی علائم شبه آنفلوآنزا مانند عطسه و آبریزش بینی می‌شود. علاوه بر این، براساس گزارش یک مطالعه مروری، بروز التهاب ریه در گروهی که مکمل ویتامین C را دریافت کرده بودند، به طور قابل توجهی کمتر بود (۲۲)؛ بنابراین، این ویتامین ممکن است تحت شرایط خاص بر حساسیت به عفونت‌های قسمت تحتانی دستگاه تنفس تأثیر بگذارد؛ اما این که ویتامین C بر عفونت‌های ویروسی شدید دستگاه تنفسی نیز تأثیر بگذارد، نیازمند مطالعات بیشتری است.

### ویتامین D

ویتامین D یکی از ویتامین‌هایی است که وجود آن در بدن تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. نور خورشید، طول و عرض جغرافیایی، رنگ‌دانه‌های پوست، سن، استفاده از کرم‌های ضد آفتاب و تغییرات فصلی از جمله عواملی هستند

که می‌توانند بر درصد ویتامین D در بدن هر فرد تأثیر بگذارند. این ویتامین برخلاف بسیاری از ویتامین‌های دیگر در تعداد کمی از غذاها وجود دارد و به همین دلیل جذب کامل آن از طریق رژیم غذایی چندان امکان‌پذیر نیست و استفاده از مکمل‌های غذایی می‌تواند این کمبود را تا حد قابل توجهی جبران کند. مطالعات نشان داده‌اند که افراد ۱۹ تا ۷۰ ساله می‌توانند روزانه ۴۰۰ IU مکمل ویتامین D مصرف کنند. این مقدار در زنان باردار یا شیرده و همچنین افرادی که تحت نظر پزشک از پوکی استخوان رنج می‌برند متفاوت خواهد بود. همچنین در کودکان برای پیشگیری از راشیتیس بهتر است که از مکمل‌های حاوی ویتامین D به میزان ۴۰۰ IU در روز تا سن ۱۲ ماهگی استفاده شود. پس از آن، این مقدار را می‌توان تا ۶۰۰ IU افزایش داد (۲۳). دو نوع ویتامین D موجود در غذا شامل D2 و D3 است. نوع D3 یا ارگوکلسیفرول هنگام قرار گرفتن در معرض نور خورشید در بدن تولید می‌شود و نوع D2 یا کوله کلسیفرول از طریق غذاهای غنی از این ویتامین به بدن می‌رسد. اگرچه بدن می‌تواند هر دو شکل را دریافت کند؛ اما برای استفاده باید از طریق واکنش‌ها بیوشیمیایی فعال شوند. شکل همه‌کاره ویتامین D در بدن (25-hydroxyvitamin D- hydroxylase) است. در طی یکی از مراحل واکنش‌های فعال‌سازی که در کبد اتفاق می‌افتد، یک گروه هیدروکسید به ویتامین D اضافه می‌شود و پیش‌ساز (25(OH)D) تولید می‌شود. مرحله بعدی در کلیه‌ها اتفاق می‌افتد. در این مرحله، پیش‌ماده تولیدشده در کبد، (1.25(OH)D<sub>3</sub>) تولید می‌کند. آنچه در آزمایش خون ارزیابی می‌شود فرم (25(OH)D) است که غلظت بیشتری نسبت به فرم فعال دارد.

نتایج مطالعه Iiie و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان می‌دهد که ارگوکلسیفرول که بخشی از خانواده ویتامین D از ترکیبات استروئیدی است که در اثر واکنش شیمیایی در بدن با استفاده از نور تولید می‌شود، برای جلوگیری از کرونا عمل

که تحریک گیرنده‌های ویتامین D نیز می‌تواند در تنظیم بیان ژن مؤثر باشد (۲۵). بسیاری از این ژن‌ها پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سلولی را کنترل می‌کنند. از سلول‌هایی که گیرنده‌های ویتامین D در آنها وجود دارد می‌توان به مواردی مانند  $T_{CD4+}$  و  $T_{CD8+}$  فعال، سلول‌های B، ماکروفاژها و غیره اشاره کرد. این گیرنده‌ها پاسخ‌های ایمنی را مدیریت می‌کنند. از جمله ترکیباتی که نقش تصاعدی در ایمنی ذاتی دارند، کاتلسیدین و  $\beta$ -دفنسین هستند. این پپتیدها با فعالیت ضد میکروبی خود در برابر آنتی‌ژن‌ها پاسخ ایمنی مناسبی را القا می‌کنند. LL 37 یک کاتتری‌زاسیون انسانی است که می‌تواند با گیرنده فرمالدئید (Formyl peptide receptor-like 1) واکنش نشان دهد و برخی از سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و غیره را به محل آلوده فراخوانی کند. این مسیر ایمنی در برابر بسیاری از ویروس‌ها مانند HIV، ویروس آنفلوآنزا و HCV موفقیت‌آمیز است. ویتامین D همچنین می‌تواند به‌عنوان یک محرک اتوفاژی و آپوپتوز در نظر گرفته شود. پیش‌ساز ویتامین D و شکل فعال آن باعث کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند  $IL-8$ ،  $IL-12$ ،  $IFN-\gamma$ ،  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $IL-17$  و همچنین باعث افزایش سیتوکین‌های ضدالتهابی و در نتیجه ایجاد ایمنی سلولی می‌شود؛ بنابراین می‌توان گفت که مهم‌ترین نقش ویتامین D تنظیم و تقویت پاسخ‌های ایمنی و ضدالتهابی است (۲۶ و ۲۷). در شکل ۲ به تاثیر برخی از ویتامین‌ها بر روی سیستم ایمنی پرداخته شده است (۲۸).

#### نقش ویتامین D در بهبود عفونت‌های تنفسی

یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در کودکان، ذات‌الریه و عفونت‌های تنفسی است. بسیاری از مطالعات ارتباط بین کمبود ویتامین D و بیماری‌های تنفسی را تأیید کرده‌اند. این کمبودها به‌ویژه در زمستان و در مناطقی که در اکثر فصول سال نور خورشید وجود ندارد، بارزتر است. اهمیت درمان ویتامین D برای کاهش بروز عفونت‌های ویروسی دستگاه

می‌کند. متابولیت‌های ویتامین D و ارگوکلسیفرول قادر به انسداد دو آنزیم خاص  $Mp$  و  $RdRP$  که برای چرخه زندگی SARS-CoV-2 مورد نیاز است، می‌باشند و در برابر گونه‌های اصلی و جهش یافته SARS-CoV-2 مؤثر باشد (۲۳).

محققان بیان می‌دارند که یافته‌های آنها به توضیح مکانیسم احتمالی این امر منجر می‌شود که چرا سطوح پایین ویتامین D باعث ایجاد عفونت کووید-۱۹ و پیامدهای بد در برخی افراد می‌شود. این موضوع با سایر مطالعاتی که ارتباط بین کمبود ویتامین D و پیامدهای بد بیماری کرونا را نشان می‌دهند ارتباط دارد. مطالعات بیشتر و آزمایش‌های بالینی برای آزمایش اثر ویتامین D و ارگوکلسیفرول به عنوان یک درمان ضد کرونا در حیوانات و انسان‌ها برنامه ریزی شده است. داده‌های امیدوارکننده از یک مطالعه تازه نشان می‌دهد که اشکال فعال ویتامین D می‌تواند از عود و تشدید وضعیت کرونا جلوگیری کند. Ebadi و همکاران در سال ۲۰۲۰ بر روی تأثیر ویتامین D بر روی سیستم ایمنی بیماران مبتلا به کرونا تحقیق کردند و به این نتیجه رسیدند که ویتامین D یک استروئید محلول در آب است که دارای طیف گسترده‌ای از اثرات ضد فیروزی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی است. در این مطالعه نشان داده شد که بیان سیتوکین التهابی  $IL-1\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ،  $TNF-\alpha$  توسط ویتامین D مهار می‌شود و نارسایی آن با بیان بیش از حد سیتوکین‌های  $Th1$  همراه است. کمبود شدید ویتامین D ( $>25$  nmol/L) با پیشرفت بیماری و افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی خود ایمنی مرتبط است که باید اندازه‌گیری، نظارت و دستکاری شود (۲۴).

#### ایمنی ضد ویروسی ویتامین D

ویتامین D دارای وظایف مهم و متنوعی است که در زیر به برخی از آنها اشاره می‌شود. سلامت پوست و بافت استخوانی، القای تولید انسولین، انقباض میوکارد، جلوگیری از التهاب در روده، القای تولید هورمون تیروئید و اصلاح سیستم ایمنی. علاوه بر موارد فوق، مطالعات نشان داده است

تنفسی به ویژه در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D یافت شده است. علاوه بر این، سن یکی دیگر از عوامل مؤثر بر میزان ویتامین D و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری‌های عفونی دستگاه تنفسی است. کاهش ویتامین D می‌تواند در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ برخی از علائم مانند کاهش حس بویایی را به همراه داشته باشد. تخمین زده می‌شود که بیش از نیمی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ آنوسمی را گزارش می‌کنند (۲۴). این در درجه اول گذرا است؛ اما می‌تواند بیش از یک ماه در حدود ۲۰٪ موارد ادامه یابد. یک تعامل فرضی بین هیپوویتامینوز D و کاهش بویایی وجود دارد که در نتیجه تأثیر روی اعصاب بویایی ناشی از کمبود ویتامین D است. بر اساس شواهد فعلی، از دست دادن سریع بویایی یا چشایی نیز ممکن است در نتیجه عفونت با کووید-۱۹ رخ دهد (۲۸). در شکل ۳ ورود ویروس کووید-۱۹ به اپیتلیوم بویایی و تخریب نورون‌های گیرنده بویایی و آسیب حس بویایی نشان داده شده است (۲۹).

مطالعات نشان داده است که ویتامین D می‌تواند عفونت‌های ناشی از بیماری‌های مختلف سیستم تنفسی را بهبود بخشد. در کشورهای کم‌درآمد و کشورهای در حال توسعه، یکی از راه‌های کنترل بیماری‌های عفونی استفاده از مکمل ویتامین D افزوده شده به مواد غذایی هست که در دسترس عموم است. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، ویتامین D این نقش را با کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی ایفا می‌کند؛ بنابراین، افرادی که از مکمل‌های ویتامین D استفاده می‌کنند، به‌طور قابل‌توجهی کمتر از سایرین به عفونت‌های تنفسی مبتلا می‌شوند. این یافته‌ها همچنین در بررسی سیستماتیک کودکانی که مکمل‌های ویتامین D و آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کنند تأیید شده است.

### نقش ویتامین D در کنترل بیماری‌های خود ایمنی

محققان دریافته‌اند که مصرف فرم فعال ویتامین D می‌تواند به بهبود بیماران مبتلا به بیماری‌هایی مانند دیستروفی عضلانی نوع یک، آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، میالژی،

تیروئیدیت، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و گاستریت کمک کند. علاوه بر این، برخی تحقیقات نشان می‌دهد که افرادی که سطح ویتامین D کمتری در آزمایش خون خود دارند، بیشتر در معرض ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی هستند. همچنین یافته‌های موجود نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک، غلظت سرمی ویتامین D بسیار پایین است. ویتامین D می‌تواند نقش پیشگیرانه‌ای در دیستروفی عضلانی نوع یک ایفا کند. در این موارد، پزشکان معمولاً مکمل کلسیتریول را تجویز می‌کنند که از تخریب بیشتر سلول‌های B جلوگیری می‌کند؛ بنابراین به‌وضوح می‌توان گفت که یکی از نقش‌های مهم ویتامین D تنظیم مکانیسم‌های ایمنی و در نتیجه تعدیل بیماری‌های خود ایمنی است. با شیوع کووید-۱۹، مطالعاتی در مورد بروز و شدت بیماری و سطح ویتامین D در کودکان انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به آنوریسم عروق کرونر ویتامین D کمتری نسبت به سایر افراد داشتند (۳۰).

در سال ۲۰۲۲ در اسپانیا Miguel Cervero و همکاران در مطالعه بر روی ۸۵ بیمار بستری دریافته‌اند که مصرف ویتامین D می‌تواند متوسط طول مدت بستری شدن بیماران را کاهش دهد (۳۰). Shaun Sabico و همکاران در سال ۲۰۲۱ در عربستان مشخص کردند که مصرف روزانه ۵۰۰۰ واحد مکمل ویتامین D3 به‌صورت خوراکی به مدت ۲ هفته، در جهت بهبود سرفه و به دست آوردن حس چشایی در بین بیماران مبتلا به کووید-۱۹ توصیه می‌شود (۳۱). در مطالعه دیگری Zhila Maghbooli و همکاران در سال ۲۰۲۱ در ایران با بررسی بیماران مراجعه‌کننده به سه مرکز درمانی دریافته‌اند که مصرف این ویتامین در کاهش میزان بستری شدن و کاهش مرگ میر، مؤثر واقع است (۳۲).

C'edric Annweiler و همکاران در سال ۲۰۲۰ در خانه سالمندانی در فرانسه، تعداد ۵۷ نفر از ساکنین آنجا را مورد بررسی قرار داده و دریافته‌اند که مصرف ویتامین D در بین جامعه سالمندانی که این مکمل غذایی را دریافت

همبودی مرتبط است یا خیر. نتایج در مجموع ۴۸۹ بیمار با میانگین سن، ۴۹.۲ [۱۸.۴] سال؛ ۳۶۶ [۷۵٪] زن؛ و ۳۳۱ [۶۸٪] نژاد به غیر از وایت) سطح ویتامین D را در سال قبل از کووید-۱۹ اندازه گیری کردند. آزمایش کردند. وضعیت ویتامین D قبل از آزمایش کووید-۱۹ برای ۱۲۴ شرکت کننده (۲۵٪) به احتمال زیاد کمبود، برای ۲۸۷ شرکت کننده (۵۹٪) احتمالاً کافی و برای ۷۸ نفر (۱۶٪) نامشخص طبقه بندی شد. به طور کلی، ۷۱ شرکت کننده (۱۵٪) برای کووید-۱۹ مثبت شدند. در تجزیه و تحلیل چند متغیره، مثبت بودن تست کووید-۱۹ با افزایش سن تا ۵۰ سالگی همراه بود (خطر نسبی، ۱/۰۶؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI)، ۱/۰۹-۰/۰۲؛  $PV = ۰/۰۲$ ). نژاد غیر سفید پوست (خطر نسبی، ۲/۵۴؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان (CI)، ۵/۱۲ - ۱/۲۶؛  $PV = ۰/۰۰۹$ ) و وضعیت احتمالی کمبود ویتامین D (خطر نسبی، ۱/۷۷؛ ۹۵٪ CI، ۲/۸۱-۱/۱۲؛  $PV = ۰/۰۲$ ) با وضعیت احتمالی ویتامین D کافی نرخ پیش بینی شده کووید-۱۹ در گروه کمبود ۲۱.۶٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان (CI)) ۱۴٪-۲۹٪/۲۱.۲٪ (۹۵٪ CI، ۸٪/۹٪) (۱۵٪/۴) در گروه کافی بود. نتیجه گیری و ارتباط در این مطالعه کوهورت گذشته نگر تک مرکزی، احتمالاً وضعیت کمبود ویتامین D با افزایش خطر کووید-۱۹ مرتبط بود (۳۶).

در مطالعه ای که محققان ایرانی فاطمی و همکاران برای ارزیابی ارتباط احتمالی سطح ویتامین D با شدت بیماری و بقا بر روی ۲۴۸ بیمار کووید-۱۹ بستری در یک بیمارستان تحت یک مطالعه مشاهده ای آینده نگر از اکتبر ۲۰۲۰ تا مه ۲۰۲۱ در تهران، ایران انجام دادند، بیمارانی که سابقه ۲۵ هیدروکسی ویتامین D آن ها در سال قبل از مثبت شدن تست کووید-۱۹ اندازه گیری شده بود، وارد شدند. سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پس از پذیرش در بیماران کووید-۱۹ اندازه گیری شد. ارتباط بین پیامدهای بالینی بیماران و سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با تنظیم عوامل مخدوش کننده بالقوه و تخمین مدل رگرسیون لجستیک

کرده اند نسبت به گروه شاهد، می تواند به بالا بردن ایمنی و بقاء در برابر بیماری کووید-۱۹ مؤثر واقع شود (۳۳). Sophie De Niet و همکاران در سال ۲۰۲۲ در بلژیک با بررسی ۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه که در مدت چهار روز متوالی مقدار ۲۵۰۰۰ واحد ویتامین D مصرف کرده بودند، دریافتند که این گروه در برابر گروه شاهد به طور قابل توجهی بهبودی بالینی حاصل کرده بودند (۳۴). با وجود این پیشرفت ها، میزان بهینه دریافت ویتامین D هنوز مشخص نشده است و اینکه آیا ویتامین D با بروز بیماری کووید-۱۹ مرتبط است یا خیر، ناشناخته است. در یک مطالعه کوهورت گذشته نگر که Meltzer و همکاران در سال ۲۰۲۰ در یک مرکز پزشکی دانشگاهی شهری انجام دادند بیمارانی بررسی شدند که سطح ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول یا ۱،۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسیفرول را در یک سال قبل از آزمایش کووید-۱۹ از ۳ مارس تا ۱۰ آوریل ۲۰۲۰ اندازه گیری کردند. قرار گرفتن در معرض کمبود ویتامین D با آخرین اندازه گیری ۲۵-هیدروکسی کوله کلسیفرول کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر یا ۱،۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسیفرول کمتر از ۱۸ پیکوگرم در میلی لیتر قبل از آزمایش کووید-۱۹ تعریف شد. تغییرات درمان با تغییر در نوع ویتامین D و دوز بین تاریخ آخرین اندازه گیری سطح ویتامین D و تاریخ آزمایش کووید-۱۹ تعریف شد (۳۵). کمبود ویتامین D و تغییرات درمان ترکیب شدند تا آخرین وضعیت ویتامین D قبل از آزمایش کووید-۱۹ را به عنوان کمبود احتمالی (آخرین سطح کمبود و درمان افزایش نیافته)، احتمالاً کافی (آخرین سطح کمبود و درمان کاهش نیافته) طبقه بندی کنند. با کمبود نامشخص (آخرین سطح کمبود و درمان افزایش یافت و آخرین سطح کمبود نداشت و درمان کاهش یافت. پیامدها و اقدامات اصلی نتیجه آزمایش PCR کووید-۱۹ مثبت بود. تجزیه و تحلیل چند متغیره آزمایش کرد که آیا وضعیت ویتامین D قبل از آزمایش کووید-۱۹ با مثبت بودن آزمایش کووید-۱۹، کنترل شاخص های جمعیت شناختی و

چند متغیره ارزیابی شد. میانه سنی بیماران ۶۰ سال (۷۴-۴۴ سال) و ۵۳ درصد مرد بودند. سطح متوسط ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم قبل از پذیرش با افزایش شدت کووید-۱۹ کاهش یافت ( $PV=0/009$ ). یافته‌های مشابهی در مقایسه متوسط سرم ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در بستری بین بیماران متوسط و شدید به دست آمد ( $PV=0/014$ ). یک مدل رگرسیون لجستیک تک متغیره نشان داد که کمبود ویتامین D قبل از کووید-۱۹ با افزایش قابل توجهی در شانس مرگ و میر همراه بود (نسبت شانس، ۲.۰۱؛ ۰/۰۴۱  $PV=$ ). مدل کاکس چند متغیره نشان داد که کمبود ویتامین D در هنگام پذیرش با افزایش قابل توجهی در خطر مرگ و میر همراه بود (نسبت خطر، ۲/۳۵؛ ۰/۰۱۹  $PV=$ ). بر اساس نتایج فاطمی و همکاران این احتمال وجود دارد که وضعیت کمبود ویتامین D با افزایش مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ مرتبط باشد؛ بنابراین، ارزیابی سطح ویتامین D در بیماران کووید-۱۹ ضروری است (۳۶).

### ویتامین E

در طول آنفولانزا، اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع در غشای سلولی (به‌ویژه در ریه‌ها) افزایش می‌یابد و منجر به افزایش نفوذپذیری غشاء می‌شود. مطالعات نشان داده است که در هنگام عفونت ویروسی آنفولانزا، میزان ویتامین E کاهش می‌یابد و درعین حال پر اکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد. ویتامین E به دو شکل توکوفرول و توکوترینول موجود است و با اتصال به رادیکال‌های آزاد استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. ویتامین E در آجیل، دانه‌ها و روغن‌های گیاهی و برگ سبزی‌ها، روغن جوانه گندم، کره بادام‌زمینی، روغن ذرت، اسفناج، کلم برکلی و کیوی که منبع حیاتی آلفا توکوفرول هستند یافت می‌شود (۳۷). میزان مصرف توصیه‌شده ۱۵ میلی‌گرم در روز برای افراد سالم است. SARS-CoV-2 تولید سریع IFN-1 را مهار می‌کند و عملکرد ضعیف IFN-1 باعث در امان ماندن ویروس از پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌شود. از سوی دیگر، موجب

اختلال در عملکرد سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و در نهایت منجر به اختلال در پاسخ سلول T می‌شود. ترشح مقادیر زیاد سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  باعث سرکوب سلول‌های T می‌شود. ویتامین E موجب افزایش فعالیت فاگوسیتی در لکوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود (۳۸). این ویتامین از طریق مهار مستقیم استرس اکسیداتیو، سنتز پروستاگلاندین و کنترل آپوپتوز بر پاسخ‌های التهابی در بافت‌های مختلف از جمله ریه‌ها تأثیر می‌گذارد. ویتامین E با حفظ یکپارچگی غشای سلول T در بدن، به تقویت سیستم ایمنی و از بین بردن باکتری‌ها و ویروس‌ها کمک می‌کند. افراد مسن مبتلا به دیابت شدید، بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و غیره مستعد ابتلا به کووید هستند. Erol و همکاران در سال ۲۰۲۱ دریافتند که مصرف سطوح بالاتر از ویتامین E می‌تواند از ایجاد استرس اکسیداتیو شدید در بیمارزایی کووید-۱۹ و ایجاد پیامدهای نامطلوب در دوران بارداری جلوگیری نماید (۵۴). برای ارزیابی سطح سرمی آفامین و ویتامین E مادر در زنان باردار مبتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ و بررسی ارتباط آن‌ها با پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال این مطالعه مورد-شاهدی آینده‌نگر بر روی ۶۰ زن باردار مبتلا به عفونت کووید-۱۹ و ۳۶ زن باردار همسان سنی بدون هیچ‌گونه عامل خطر انجام شد. ویژگی‌های دموگرافیک، نتایج آزمایش‌ها آزمایشگاهی، سطح آفامین و ویتامین E بین گروه‌ها مقایسه شد. یک منحنی مشخصه عملکرد گیرنده برای ارزیابی رابطه سطح آفامین و ویتامین E در پیش‌بینی پیامدهای نامطلوب پری‌ناتال استفاده شد. تجزیه و تحلیل همبستگی بین سطوح آفامین و پروتئین واکنشی (CRP) C در زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد. میزان عوارض مامایی در گروه کووید-۱۹ بیشتر بود (۱۳/۱۳٪ در مقابل ۲/۸٪) ( $PV=0/01$ ). سطح آفامین در گروه کووید-۱۹ بالاتر و سطوح ویتامین E کمتر بود (۰/۰۲ و  $PV >0/001$ ). سطوح ویتامین E در گروه

هستند، تعامل داشته باشند. ویتامین D به طور خاص ممکن است از طریق تعامل با گیرنده‌های ورودی سلولی یا آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲- (Angiotensin Converting Enzyme-2, ACE2)، عفونت سلولی ویروسی را مختل کند. فیبر غذایی که توسط میکروبیوتای روده به اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه تخمیر می‌شود، اثرات ضد التهابی نیز دارد (۳۸).

### بحث

جمعیت‌شناسی شیوع کووید-۱۹ ثابت می‌کند که مردان مسن، دارای بیماری‌های زمینه‌ای، بیشترین آسیب را در بین همه جمعیت‌ها دارند. داده‌های موجود در مورد اپیدمی همچنین نشان می‌دهد که افراد، در مناطق گرمسیری کمتر به بیماری کوید مبتلا می‌شوند. اگرچه این می‌تواند به میانگین سنی پایین جمعیت کشورهای در حال توسعه مرتبط باشد (۳۹). اخیراً بر اساس اپیدمیولوژی بیماری و بر اساس کاهش ویتامین D مشاهده شده در گوساله‌های آلوده به ویروس کرونای گاوی، این فرضیه مطرح شده است که مکمل ویتامین D می‌تواند به عنوان یک ترکیب درمانی در کووید-۱۹ استفاده شود. در شرایط اضطراری که به دنبال گسترش همه‌گیری کووید-۱۹ رخ داد، درمان‌های جدید به صورت تجربی انجام شده است و بر اساس تجربه قبلی که در برخورد با بیماری‌هایی که شباهت‌هایی با کووید-۱۹ دارند صورت می‌پذیرد. از جمله این درمان‌ها می‌توان به نقش توسیلیزوماب که یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه IL-6 است و معمولاً در درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود اشاره کرد. این ترکیب می‌تواند مانع از آزادسازی سیتوکین‌های التهابی در سطح وسیع شود و در اصطلاح از ایجاد طوفان سیتوکینی جلوگیری کند. طوفان سیتوکین به عنوان مسئول اصلی درگیری ریوی کشنده که در کووید-۱۹ مشاهده می‌شود و در اپیدمی سابق سارس در سال ۲۰۰۹ به طور کامل مورد مطالعه قرار گرفته است. در حال حاضر تلاش ویروس‌شناسان بر این است که مکانیسم‌های مقاومت

کووید-۱۹ در تمام سه ماهه پایین‌تر بود (به ترتیب  $0/001 < P_v$  و  $0/004 < P_v$ ). سطوح آفامین در گروه کووید-۱۹ برای تمام سه ماهه بالاتر بود بدون اینکه به معنی آماری برسد ( $0/05 < P_v$ ). مقادیر در منحنی‌های ROC با بهترین تعادل حساسیت/ویژگی برای آفامین و ویتامین E به ترتیب  $0/424$  میلی‌گرم در لیتر ( $0/706$  حساسیت،  $0/443$  ویژگی) و  $3/150$  میکروگرم / میلی لیتر ( $0/765$  حساسیت،  $0/582$  ویژگی) بود. بین سطوح آفامین و CRP همبستگی مثبت و معنی دار آماری متوسط ( $0/264$ ،  $r = 0/009 < P_v$ ) یافت شد. آفامین بالاتر و سطوح پایین ویتامین E ممکن است از استرس اکسیداتیو بالا در اتیوپاتوژنز کووید-۱۹ و ارتباط با پیامدهای نامطلوب پری ناتال حمایت کند (۳۷) کمبود ویتامین E می‌تواند آسیب میوکارد را در عفونت ویروس کوکساکسی B3 (RNA ویروس) در موش تشدید کند. مطالعات مختلف در مدل‌های انسانی و حیوانی نشان داده است که ویتامین E پاسخ ایمنی را تقویت می‌کند و از بیماری‌های عفونی مختلف جلوگیری می‌کند (۳۶)؛ بنابراین ویتامین E همچنین ممکن است به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در درمان یا پیشگیری از عفونت کووید مؤثر باشد.

در مطالعه مروری که Iddir و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام دادند بیان کردند که پاسخ ایمنی بهینه به یک رژیم غذایی و تغذیه کافی برای جلوگیری از عفونت بستگی دارد. به عنوان مثال، دریافت پروتئین کافی برای تولید بهینه آنتی‌بادی بسیار مهم است. کاهش ریزمغذی‌ها، مانند ویتامین A یا روی، با افزایش خطر عفونت مرتبط است. اغلب، کاهش ویتامین‌ها با التهاب و استرس اکسیداتیو همراه است که به نوبه خود می‌تواند بر سیستم ایمنی بدن تأثیر بگذارد. ترکیبات غذایی با ظرفیت ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی بالا شامل ویتامین C، ویتامین E و فیتوکمیکال‌ها مانند کاروتنوئیدها و پلی‌فنول‌ها هستند. تعدادی از این‌ها می‌توانند با فاکتورهای رونویسی مانند NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) و Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) که به ترتیب مربوط به اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی

بدن افراد مقاوم در برابر ویروس را شناسایی کنند و از این مکانیسم‌ها در جهت درمان و یا پیشگیری از بیماری کرونا استفاده کنند (۴۰). یکی دیگر از جنبه‌های منفی این همه‌گیری ممکن است ایجاد فیروز ریوی باشد که به طور گسترده به عنوان یک سندرم زجر تنفسی حاد (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) توصیف شده است. در اینجا، مکمل ویتامین D قبل و بعد از عفونت می‌تواند نقش ضد فیروویکی ایفا کند؛ اما هنوز باید در مورد آن تحقیق کرد. آنچه از تمام این ملاحظات، مفروضات و داده‌های موجود به دست می‌آید این است که اشکال و متابولیت‌های مختلف ویتامین‌های محلول در چربی و محلول در آب مخلوطی بسیار پیچیده با اثرات متعدد را تشکیل می‌دهند؛ بنابراین، فعالیت‌های آن‌ها نباید به صورت جداگانه، بلکه به طور کلی در نظر گرفته شود. باید به این نکته توجه داشت که اثر نهایی هر ویتامین به تنهایی یا در ترکیب با سایر ریزمغذی‌ها، به تنظیم و تعادل فعالیت‌های کلی سیستم ایمنی بستگی دارد و این‌ها مستقیماً قابل پیش‌بینی نیستند. ویتامین‌های محلول در چربی و محلول در آب دارای اثرات تنظیمی پلئوتروپیک بر روی یک سری فعالیت‌های سلولی هستند و ابزار قدرتمندی برای تعدیل و اصلاح عملکردهای مختلف سلول‌های حیاتی هستند (۲۸).

بر اساس همه این ملاحظات و همچنین مشاهدات اپیدمیولوژیک و بالینی، منطقی به نظر می‌رسد که فرضیه استفاده از ویتامین‌های A، D، E و C باهدف پیشگیرانه و همچنین بازگرداندن عملکرد سیستم ایمنی در افراد مسن در معرض خطر مرگ‌ومیر ناشی از عفونت و همچنین برای درمان بیماران مبتلا به عفونت حاد ناشی از SARS-CoV2 را مدنظر قرار دهیم. این بیماران نیاز به درمان مؤثر ضدویروسی دارند. برنامه درمانی برای این بیماران ممکن است شامل موارد زیر باشد: درمان ضدویروسی با داروهای موجود فعلی، در اسرع وقت برای جلوگیری از تکثیر ویروس و همچنین سنتز و آزادسازی پروتئین‌های ویروسی و

نهایتاً جلوگیری از ایجاد طوفان التهابی. همچنین مصرف آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه گیرنده IL-6، IL-1 و IL-8 در جهت تعدیل ایمنی و جلوگیری از یک پاسخ التهابی قوی و آزادسازی سیتوکین‌های اضافی و واسطه‌های التهابی. برنامه‌های درمانی دیگر می‌تواند شامل تجویز ویتامین‌های محلول در چربی و محلول در آب (مانند A، D، E، B و C) بر اساس نقش‌های تنظیم‌کننده ایمنی این ریزمغذی‌ها باشد (۳۱). تا به امروز هیچ مطالعه‌ای غلظت خونی این ویتامین‌های محلول در چربی را در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 ارزیابی نکرده است. همچنین مشخص نیست که آیا کمبود ویتامین ممکن است با دوره و پیامد شدیدتر این بیماری همراه باشد یا خیر؛ بنابراین، با در نظر گرفتن تمام این داده‌ها و عوارض جانبی احتمالی این ترکیبات، توصیه می‌شود در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 اندازه‌گیری مقدار ویتامین‌های موجود در خون انجام شود. با توجه به اینکه ویروس کرونا منجر به عفونت قسمت تحتانی دستگاه تنفس می‌شود. با توجه به نقش محافظتی ویتامین‌ها بالاخص ویتامین B، C در افزایش مقاومت راه هوایی علیه نفوذ ویروس و تقویت سیستم ایمنی و محلول در آب بودن آن (مصرف آن با مسمومیت خطرناکی همراه نیست)، می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در پیشگیری از آن باشد؛ منتهی باید اندازه تأثیر آن در پیشگیری و حتی درمان و میزان مورد استفاده آن در مطالعات بیشتری مورد بررسی قرار گیرد و یافته‌های مربوط به آن هنوز قطعی نیست (۴۰).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه برخی از مواد مغذی که منجر به افزایش عملکرد سیستم ایمنی، کاهش ترشح سیتوکین‌های التهابی، کاهش استرس اکسیداتیو، جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی، حفظ یکپارچگی غشاء سلولی، حفظ اتصالات بین سلولی، بهبود کموتاکسی و فاگوسیتوز و افزایش قدرت

شوند. علاوه بر این، در صورت وجود، پلاسماهای نقاقت باید به بیماران کووید-۱۹ داده شود. در پایان، پیشنهاد می شود که در صورت غیرقابل کنترل بودن عفونت، تمام مداخلات بالقوه برای کنترل کووید-۱۹ در حال ظهور اجرا شود.

### تشکر و قدردانی

این طرح با شناسنامه اخلاق IR.SBMU.NRITLD.REC.1400.115 در کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مصوب گردیده است و بدین وسیله نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی مسیح دانشوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند، صمیمانه تشکر می‌کنند.

آنتی‌اکسیدانی بدن گزارش شده است که در درمان سارس و مرس مؤثر است؛ بنابراین، تأمین مقادیر کافی ویتامین‌های محلول در چربی (A, D, E) و محلول در آب (C, B) از طریق یک رژیم غذایی مناسب یا از طریق مکمل‌های غذایی، ممکن است به‌عنوان یک مداخله مناسب در پیشگیری یا درمان کووید-۱۹ مؤثر باشد. در این مطالعه که به صورت روایی انجام شده است، برای تمام گزینه‌های درمانی مرتبط با عفونت‌های کروناویروس و همچنین برخی عفونت‌های RNA ویروس مشخص شد که درمان‌های عمومی و سنتی، درمان‌های اختصاصی ضد کرونا و درمان‌های ضد ویروسی در مبارزه با کووید-۱۹ مفید است. پیشنهاد می‌شود که وضعیت تغذیه هر بیمار آلوده قبل از تجویز درمان‌های عمومی ارزیابی شود و واکسن‌های ویروس RNA کودکان از جمله واکسن آنفولانزا باید برای افراد غیر آلوده و کارکنان مراقبت‌های بهداشتی واکسینه

### منابع

1. Rassouli M, Ashrafizadeh H, Shirinabadi Farahani A, Akbari ME. COVID-19 management in Iran as one of the most affected countries in the world: advantages and weaknesses. *Frontiers in public health*. 2020 Sep 15;8:510.
2. Cohen J, Normile D. New SARS-like virus in China triggers alarm. *American Association for the Advancement of Science*; 2020.
3. Larypoor M, Frsad S. Evaluation of nosocomial infections in one of hospitals of Qom, 2008. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2011;5(3):7-17.
4. Larypoor M. An overview of food synthetic dietary supplements. *Food Hygiene*. 2021;11(3 (43)):1-22.
5. Parastouei K, Mirshafiey A, Eshraghian MR, Shiri-Shahsavari MR, Solaymani-Mohammadi F, Chahardoli R, et al. The effect of 1, 25 (OH) 2 D3 (calcitriol) alone and in combination with all-trans retinoic acid on ROR- $\gamma$ t, IL-17, TGF- $\beta$ , and FOXP3 gene expression in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nutritional neuroscience*. 2018;21(3):210-8.
6. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England journal of medicine*. 2015;372(8):724-34.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
8. Li R, Zhao W, Wang H, Toshiyoshi M, Zhao Y, Bu H. Vitamin A in children's pneumonia for a Covid-19 perspective: A systematic review and meta-analysis of 15 trials. *Medicine*. 2022;101(42):e31289.
9. Rohani M, Mozaffar H, Mesri M, Shokri M, Delaney D, Karimy M. Evaluation and comparison of vitamin A supplementation with standard therapies in the treatment of patients with Covid-19. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2022;28(9):673-81.
10. Al-Sumiadai MM, Ghazzay H, Al-Ani RK. Therapeutic effect of vitamin A on Covid-19 patients and its prophylactic effect on contacts. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2021;12(1):207-10.

11. Somi MH, Faghieh Dinevari M, Taghizadieh A, Varshochi M, Sadeghi Majd E, Abbasian S, Nikniaz Z. Effect of vitamin A supplementation on the outcome severity of Covid-19 in hospitalized patients: A pilot randomized clinical trial. *Nutrition and Health*. 2022 Oct 7:02601060221129144.
12. Kumrungsee T, Zhang P, Chartkul M, Yanaka N, Kato N. Potential role of vitamin B6 in ameliorating the severity of <sup>۱۹</sup>-کووید and its complications. *Frontiers in nutrition*. 2020:220.
13. Pandya M, Shah S, Dhanalakshmi M, Juneja T, Patel A, Gadnayak A, Dave S, Das K, Das J. Unravelling Vitamin B12 as a potential inhibitor against SARS-CoV-2: A computational approach. *Informatics in medicine unlocked*. 2022 Jan 1;30:100951.
14. Bae M, Kim H. The role of vitamin C, vitamin D, and selenium in immune system against Covid-19. *Molecules*. 2020 Nov 16;25(22):5346.
15. Majidi N, Bahadori E, Shekari S, Gholamalizadeh M, Tajadod S, Ajami M, et al. Effects of supplementation with low-dose group B vitamins on clinical and biochemical parameters in critically ill patients with Covid-19: a randomized clinical trial. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022:1-7.
16. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (<sup>۱۹</sup>-کووید). *Nutrition*. 2020;79:111017.
17. Beigmohammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, Abdollahi A, Amoozadeh L, Mahmoodi Ali Abadi M, et al. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1-4.
18. Hsieh E, Yin MT. Continued interest and controversy: vitamin D in HIV. *Current Hiv/aids Reports*. 2018;15(3):199-211.
19. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe Covid-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ open*. 2020;10(7):e039519.
20. Zhao B, Liu M, Liu P, Peng Y, Huang J, Li M, et al. High dose intravenous vitamin C for preventing the disease aggravation of moderate <sup>۱۹</sup>-کووید pneumonia. A retrospective propensity matched before-after study. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:638556.
- 21- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*. 2020 May;92(5):479-90.
22. Eckard AR, O'RIORDAN MA, Rosebush JC, LEE ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antiviral therapy*. 2018;23(4):315.
- 23- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging clinical and experimental research*. 2020 Jul;32(7):1195-8.
- 24- Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of Covid-19. *European journal of clinical nutrition*. 2020 Jun;74(6):856-9.
25. Bisson JJ, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12).
26. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schütte H, Welte T, et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25 (OH) 2 D are associated with disease severity. *Respiratory research*. 2014;15(1):1-8.
27. Djordjevic B, Milenkovic J, Stojanovic D, Velickov A, Djindjic B, Stoimenov TJ. Vitamins, microelements and the immune system: current standpoint in the fight against coronavirus disease 2019. *British Journal of Nutrition*. 2022 Dec;128(11):2131-46.
28. Ebadi AG, Larypoor M, Akhavan Sepahi A. Anosmia induced by Covid-19: possible mechanisms of its induction and the strategy of stem cells therapy in restoring the sense of smell. *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*. 2023 Apr 21;3(2):29-37.
29. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):210-7.

30. Cervero M, López-Wolf D, Casado G, Novella-Mena M, Ryan-Murua P, Taboada-Martínez ML, et al. Beneficial Effect of Short-Term Supplementation of High Dose of Vitamin D3 in Hospitalized Patients with Covid-19: A Multicenter, Single-Blinded, Prospective Randomized Pilot Clinical Trial. *Frontiers in pharmacology*. 2022:2428.
31. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate Covid-19: a randomized clinical trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2170.
32. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghdamshahkhalil S, Asadi A, Zarei A, Zendehtdel A, et al. Treatment with 25-hydroxyvitamin D3 (calcifediol) is associated with a reduction in the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio marker of disease severity in hospitalized patients with COVID-19: a pilot multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Endocrine Practice*. 2021;27(12):1242-51.
33. Annweiler C, Hanotte B, de l'Épervier CG, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in Covid-19 patients: A quasi-experimental study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2020;204:105771.
34. De Niet S, Trémège M, Coffiner M, Rousseau A-F, Calmes D, Frix A-N, et al. Positive effects of vitamin D supplementation in patients hospitalized for Covid-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2022;14(15):3048.
35. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with Covid-19 test results. *JAMA network open*. 2020 Sep 1;3(9):e2019722-.
36. Fatemi A, Ardehali SH, Eslamian G, Noormohammadi M, Malek S. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 severity and mortality in Iranian people: a prospective observational study. *Acute and Critical Care*. 2021 Nov 29;36(4):300-7.
37. Erol SA, Tanacan A, Anuk AT, Tokalioglu EO, Biriken D, Keskin HL, et al. Evaluation of maternal serum afamin and vitamin E levels in pregnant women with COVID-19 and its association with composite adverse perinatal outcomes. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(4):2350-8.
- 38- Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the Covid-19 crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6):1562.
39. Larypoor M, Abdollahi M. A review of the causes of incidence, transmission, and clinical signs of coronary pandemic an unknown crisis in the world. *Journal of Emergency Management*. 2021.
40. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(3):335-46.