



Examining the Correlation between Serum Folate Levels and Disease Severity in Hospitalized Patients with COVID-19

Zahra Shaghghi¹, Seyyed Hamid Hashemi², Maryam Alvandi^{3*}, Hamid Reza Ghasemibasir⁴, Zeynab Marzhoseyni⁵, Maryam Mohammadian Khoshnood⁶, Soghra Farzipour⁷

¹ Cancer Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Department of Infectious Disease, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Cardiovascular Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Department of Pathology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁵ Department of Paramedicine, Amol School of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁷ Department of Radiopharmacy, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Abstract

Article history:

Received: 16 May 2024

Revised: 18 July 2024

Accepted: 06 August 2024

ePublished: 14 September 2024

*Corresponding author:

Maryam Alvandi,
Cardiovascular Research
Center, Hamadan University of
Medical Sciences, Hamadan,
Iran.
Email:
maryamalvandi@yahoo.com

Background and Objective: Extensive research is underway to find effective treatments for clinical manifestations of COVID-19. Given the proven effectiveness of certain micronutrients, such as vitamins, in antimicrobial activity and immune system modulation for treating or preventing infectious diseases, the potential role of vitamins in the treatment or prevention of COVID-19 should be considered. The present study aimed to assess the correlation between serum folate levels in patients hospitalized with COVID-19 and the severity of the disease, emphasizing the importance of relevant awareness regarding different folate levels.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, folate levels were measured in 117 COVID-19-infected patients hospitalized from January 2020 to November 2020 at Sina Hospital, Hamadan. Patients were categorized based on disease severity into three groups: mild to moderate, severe, and critical. Group differences were statistically analyzed using appropriate tests.

Results: Our study revealed a statistically significant difference in folate levels among the three examined groups. Logistic regression analyses demonstrated that for every one microgram per milliliter increase in folate, the probability of severe COVID-19 symptoms decreased by 23%. The large area under the ROC curve (0.864) indicates that mortality in COVID-19 patients can be well predicted based on folate levels.

Conclusion: As evidenced by the obtained results, it can be stated that a reduction in serum folate levels among hospitalized patients with COVID-19 is common and is recognized as a predictive factor for COVID-19-related mortality. Consequently, monitoring folate levels and considering supplementation, if necessary, should be considered for hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Folic Acid, SARS-CoV-2, Vitamin B9

Please cite this article as follows: Shaghghi Z, Hashemi S H, Alvandi M, Ghasemibasir H R, Marzhoseyni Z, Mohammadian Khoshnood M, Farzipour S. Examining the Correlation between Serum Folate Levels and Disease Severity in Hospitalized Patients with COVID-19. *Avicenna J Clin Med.* 2024; 31(2): 107-115. DOI: 10.32592/ajcm.31.2.107

بررسی ارتباط سطح سرمی فولات با شدت بیماری در بیماران کووید ۱۹ بستری شده

زهرا شقاقی^۱ , سید حمید هاشمی^۲، مریم الوندی^{۳*} , حمیدرضا قاسمی بصیر^۴، زینب مرز حسینی^۵، مریم محمدیان خشنود^۶، صغری فرضی پور^۷

- ۱ مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۲ گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۳ مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۴ گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۵ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- ۶ گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۷ گروه داروسازی هسته‌ای، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به اینکه برخی از ریزمغذی‌ها مانند ویتامین‌ها به دلیل فعالیت ضد میکروبی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی ممکن است در درمان یا پیشگیری از بیماری‌های عفونی مفید باشد، نقش بالقوه‌ی ویتامین‌ها در درمان یا پیشگیری از کووید ۱۹ باید در نظر گرفته شود. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط سطح فولات در بیماران بستری شده با بیماری کووید ۱۹ و شدت بیماری و اهمیت پیش‌آگهی مرتبط با سطوح مختلف آن است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، سطوح اسیدفولیک ۱۱۷ بیمار مبتلا به عفونت کووید ۱۹ که از دی ماه ۱۴۰۰ تا آبان ماه ۱۴۰۱ در بیمارستان سینا واقع در همدان بستری شده بودند، اندازه‌گیری شد. بیماران از نظر علائم بیماری به سه دسته‌ی گروه خفیف تا متوسط (moderate)، شدید (severe) و بحرانی (critical) تقسیم شدند. اطلاعات دموگرافیکی و بالینی لازم راجع به بیماران با استفاده از پرسش‌نامه‌ی محقق ساخته از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. تفاوت‌های بین‌گروهی با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب بررسی شد. برای پیش‌بینی مرگ بر اساس میزان فولات سرم نیز از تحلیل‌های رگرسیون لجستیک و راک (ROC) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تفاوت آماری معناداری در سطح فولات در سه گروه بررسی شده نشان داد ($P < 0.001$). کاهش سطح فولات سرم در بین بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان شایع است. علاوه بر این، تحلیل‌های رگرسیون لجستیک نشان داد که به‌ازای افزایش یک میکروگرم در میلی‌لیتر فولات، احتمال بروز علائم شدید بیماری کووید ۱۹ به مقدار ۲۳ درصد کاهش می‌یابد. بزرگ بودن سطح زیر منحنی راک (۰/۸۶۴) هم نشان‌دهنده‌ی آن است که بر اساس مقدار فولات می‌توان مرگ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را به‌خوبی پیش‌بینی کرد.

نتیجه‌گیری: کاهش سطح فولات سرم عامل پیش‌آگهی‌دهنده‌ی مرگ بیماران کوویدی شناخته می‌شود؛ بنابراین، پیگیری سطح فولات و استفاده از مکمل‌های آن در صورت لزوم باید در بیماران بستری‌شده‌ی مبتلا به کووید ۱۹ در بیمارستان مدنظر قرار گیرد.

واژگان کلیدی: اسیدفولیک، کروناویروس، ویتامین ب۹، ویروس سارس-کووید ۲

تاریخچه‌ی مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۷

ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۲۸

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۶

انتشار: ۱۴۰۳/۰۶/۲۴

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده‌ی مسئول: مریم الوندی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
ایمیل: maryamalvandi@yahoo.com

استناد: شقاقی، زهرا؛ هاشمی، سید حمید؛ الوندی، مریم؛ قاسمی بصیر، حمیدرضا؛ مرزحسینی، زینب؛ محمدیان خشنود، مریم؛ فرضی پور، صغری. بررسی ارتباط سطح سرمی فولات با شدت بیماری در بیماران کووید ۱۹ بستری شده. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، تابستان ۱۴۰۳؛ ۲(۳۱): ۱۰۷-۱۱۵.

مقدمه

هزینه‌ی بسیار زیادی را بر پیکره‌ی درمان تحمیل کرد [۱]. بیماری ناشی از این ویروس با طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی مرتبط

همه‌گیری کروناویروس جدید (SARS-CoV-2) که در سال ۲۰۱۹ ظاهر شد، جان میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان گرفت و

در بیماران بستری شده با بیماری کووید ۱۹ و شدت بیماری و اهمیت پیش‌آگهی مرتبط با سطوح مختلف آن انجام شد.

روش کار

این مطالعه‌ی مقطعی در سال ۱۴۰۱ در بیمارستان سینا واقع در همدان انجام شد. قبل از اجرای پژوهش، روند اجرای پژوهش به‌طور کامل برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و رضایت کتبی تمامی شرکت‌کنندگان اخذ شد. جامعه‌ی حاضر در مطالعه شامل ۱۱۷ بیمار با حداقل ۱۸ سال سن بود که به‌علت عفونت کووید ۱۹ در بیمارستان بستری بودند و به‌صورت تصادفی و در دسترس وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به سرطان، تالاسمی، اختلالات کبدی، زخم معده، بیماری‌های کلیوی و نارسایی‌های قلبی شامل کاردیومیوپاتی، آترواسکلروزیس و ایسکمی، بیمارانی که قبل از ابتلا به عفونت کرونا ویروس از کمبود فولات رنج می‌بردند و همچنین زنان باردار از مطالعه خارج شدند. افراد آلوده به ویروس‌های هیپاتیت (B یا C)، سیتومگالوویروس و ایدز هم از مطالعه حذف شدند. اطلاعات دموگرافیکی بیماران مانند سن، جنس و داشتن بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون و سابقه‌ی ابتلا به آسم نیز ثبت شد. معیار تشخیص بیماران مبتلا به کووید ۱۹ داشتن علائم بالینی مشکوک مانند سرفه، تنگی نفس، درد قفسه‌ی سینه و تب همراه با گرافی قفسه‌ی سینه (CT) و تست مثبت PCR بود.

حضور حداقل یکی از علائم زیر معیار بستری شدن بیمار در بیمارستان در نظر گرفته شد:

۱. بیمارانی که بیشتر از ۳۰ تنفس در دقیقه داشتند؛
۲. بیمارانی که سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۳ درصد داشتند؛
۳. بیمارانی که در گرافی قفسه‌ی سینه‌شان انفیلتراسیون ریوی مشاهده شد.

گروه‌بندی بیماران بر اساس شدت بیماری به‌صورت زیر انجام شد [۱۱]:

۱. بیماری خفیف تا متوسط (mild to moderate): سطح اشباع اکسیژن در این حالت بین ۹۰ تا ۹۳ درصد و انفیلتراسیون ریوی کمتر از ۵۰ درصد است.
۲. بیماری شدید (severe): سطح اشباع اکسیژن در این حالت کمتر از ۹۰ درصد است. گرافی قفسه‌ی سینه انفیلتراسیون ریوی بیشتر از ۵۰ درصد را نشان می‌دهد و تعداد تنفس بیشتر از ۳۰ بار در دقیقه است.
۳. بیماری بحرانی (critical): در این حالت سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۸۸ درصد است. بیمار دچار نارسایی تنفس و اختلال در چندین اندام می‌شود.

برای جمع‌آوری داده‌ها از پرسش‌نامه‌ی محقق ساخته استفاده شد. این پرسش‌نامه شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس و...)، علائم بالینی (سرفه، تب، تنگی نفس و...)، نحوه‌ی تأیید ابتلا به بیماری کووید (سی‌تی‌اسکن و تست PCR)، مشخصات حیاتی بیمار

است. این تنوع در تظاهرات بالینی و شدت بیماری به عوامل مختلفی بستگی دارد که یکی از بارزترین آن‌ها کمبود ریزمغذی‌هاست که می‌تواند بر پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی تأثیر بگذارد [۲]. سوءتغذیه میزان بروز عفونت‌ها، طول مدت بهبود و میزان مرگ‌ومیر را افزایش می‌دهد؛ زیرا سیستم ایمنی برای عملکرد بهینه به انواع مواد مغذی نیاز دارد. ویتامین‌ها ریزمغذی‌هایی هستند که به دلیل خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی‌شان برای کاهش مدت و شدت عوارض عفونت‌های ویروسی پیشنهاد شده‌اند و از همان روزهای آغازین همه‌گیری کرونا ویروس، به استفاده از آن‌ها به‌صورت کمکی به‌منظور پیشگیری توجه شده است [۳]. اسیدفولیک (فولات) که با نام ویتامین ب۹ نیز شناخته می‌شود، نقشی کلیدی در سنتز اسیدهای نوکلئیک و اسیدهای آمینه ایفا می‌کند و کمبود آن باعث کاهش تشکیل پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، انتقال‌دهنده‌های عصبی و سلول‌های ایمنی می‌شود [۴]. فولات نقش مهمی در حمایت از سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی ایفا می‌کند؛ برای مثال، این ویتامین برای عملکرد مناسب سلول‌های T سیتوتوکسیک، سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (NK cells) و تولید آنتی‌بادی ضروری است و در کمبود این ویتامین، عملکرد این سلول‌ها مختل می‌شود که به پیامدهای نامطلوب درخور توجه و افزایش شیوع انواع عفونت‌ها منجر می‌شود [۵]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که کمبود فولات باعث افزایش حساسیت میزبان به عفونت ویروس SARS-CoV-2 می‌شود. این امر ممکن است به دلیل اثرهای آن بر عملکرد ایمنی و سایر مسیرهای مهم فیزیولوژیکی‌ای باشد که نقش محافظت‌کننده در برابر عفونت و پیشرفت ویروس SARS-CoV-2 دارند [۶]. این مولکول علاوه بر عملکردهای خاص و غیراختصاصی خود، در حمایت از سیستم ایمنی، عملکرد امیدوارکننده‌ای در از بین بردن گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از کووید ۱۹ دارد [۷]. فولات همچنین در تعدیل سیستم رنین‌آنژیوتانسین (RAS) شرکت می‌کند، که به‌سهم خود بیان طبیعی گیرنده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2) را تنظیم می‌کند [۳]. از دیگر مسیرهایی که از طریق آن فولات به سرکوب عفونت ویروس SARS-CoV-2 منجر می‌شود، مهار اتصال و نهایتاً ورود ویروس به سلول و گردش آن در بدن است [۸]؛ بنابراین، این ویتامین می‌تواند در مدیریت بیماری تنفسی مرتبط با کووید ۱۹ در مراحل اولیه مفید باشد. این به آن معنی است که استفاده از رژیم غذایی مناسب و وضعیت تغذیه‌ای خوب از پارامترهای مهم در پاسخ ایمنی بهینه‌ی بدن برای جلوگیری از عفونت‌های ویروسی، به‌خصوص کووید ۱۹، است [۹]. به‌رغم تعداد زیادی از مطالعات که به‌شدت تأکید می‌کنند کمبود فولات پیشرفت بیماری و بروز علائم شدید در بیماران کوویدی را تسریع می‌کند، برخی مطالعات نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند [۱۰]. با توجه به این نتایج متفاوت، نیاز مبرمی به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود؛ لذا این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سطح فولات

با $3/85 \pm 27/34$ ، در گروه severe برابر با $28/48 \pm 4/28$ و در گروه critical برابر با $5/15 \pm 31/38$ کیلوگرم بر مترمربع بود. میانگین سطح سرمی فولات در گروه‌های severe، moderate و critical به ترتیب برابر با $2/37 \pm 25/28$ ، $1/42 \pm 16/14$ و $1/06 \pm 10/52$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. قبل از مقایسه‌ی میانگین‌های سن، شاخص توده‌ی بدنی و فولات بین سه گروه severe، moderate و critical، ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کولموگروف اسمیرنوف، چولگی و کشیدگی تأیید شد. نتایج حاصل از مقایسه‌ی میانگین شاخص‌های فوق با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) نشان داد که بین میانگین سنی افراد و شاخص توده‌ی بدنی و سطح سرمی فولات در سه گروه اختلاف معناداری وجود دارد؛ به طوری که افراد گروه moderate در مقایسه با دو گروه دیگر، میانگین سنی و شاخص توده‌ی بدنی کمتری داشتند. در بررسی فاکتورهای خطر و عوامل مستعدکننده و ارتباط آن‌ها با شدت بیماری (severe، critical، moderate) از آزمون مجذور کای استفاده شد. بیشترین موارد ابتلا به پرفشاری خون، چربی خون، مصرف سیگار و دیابت به ترتیب در گروه‌های severe و critical و کمترین موارد ابتلا به این عوامل خطر در گروه moderate مشاهده شد. نتایج آنالیز آماری نشان داد که بین پرفشاری خون، چربی خون، استعمال سیگار و دیابت با شدت بیماری ارتباط معناداری وجود دارد. برای بررسی ارتباط بین علائم بالینی تب، سرفه، تنگی نفس، اسهال، تپش قلب، درد قفسه‌ی سینه، سردرد، خستگی، خلط، اسهال، بی‌اشتهایی، کاهش بویایی و چشایی با شدت بیماری (severe، critical، moderate) از آزمون مجذور کای استفاده شد. نتایج آزمون نشان داد که بین داشتن تب، درد قفسه‌ی سینه، خستگی، اسهال و شدت بیماری ارتباط معناداری وجود دارد، در حالی که بین سایر علائم بالینی مانند سرفه، تنگی نفس، تپش قلب، سردرد، خلط، بی‌اشتهایی، کاهش بویایی و چشایی در سه گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد. همچنین، در بررسی و مقایسه‌ی درجه‌ی حرارت بدن، سطح اکسیژن اشباع، نیاز به اکسیژن و طول مدت بستری بیماران با شدت بیماری کووید ۱۹، نتایج آزمون‌های آماری تفاوت معناداری بین درجه‌ی حرارت بدن در سه گروه نشان نداد، اما بین سطح اشباع اکسیژن، طول مدت بستری بیماران و میزان نیاز به اکسیژن در سه گروه تفاوت معناداری وجود داشت (جدول ۱).

دما، نبض و تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و...، عوامل خطر بیماری و بیماری‌های زمینه‌ای (دیابت، فشارخون، آسم و...) و یافته‌های آزمایشگاهی (میزان فولات) بود. از همه‌ی بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، ۸ میلی‌لیتر خون برای اندازه‌گیری میزان فولات سرم گرفته شد و به لوله‌های حاوی ماده‌ی ضدانعقاد EDTA اضافه شد. برای جداسازی پلاسما، خون، نمونه‌ها به مدت ۷ دقیقه در دمای اتاق سانتریفیوژ (۳۰۰۰ g) شدند. نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره شدند. برای اندازه‌گیری سطح فولات سرم بیماران از روش الیزا و کیت مونوپایند و دستگاه statfax-3200 استفاده شد. برای توصیف متغیرهای کیفی و کمی به ترتیب از شاخص‌های فراوانی و میانگین استفاده شد. قبل از آنالیز نتایج، ابتدا نرمالیتی داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی شد. در صورت نرمال بودن داده‌ها، نتایج با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس (ANOVA) و مجذور کای تحلیل شد. در غیر این صورت، داده‌ها با استفاده از معادل ناپارامتری آزمون‌های فوق از قبیل من‌ویتنی یا کروسکال‌والیس آنالیز شد. در صورت معنادار بودن آزمون‌های فوق به ترتیب از آزمون‌های تعقیبی توکی و تعقیبی دان‌بونفرونی برای مقایسه‌های دوجه‌دو استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای سن، طول مدت بستری در بیمارستان و فولات بر میزان مرگ‌ومیر از آنالیز رگرسیون لجستیک باینری استفاده شد. همچنین، برای پیش‌بینی مرگ یا زنده ماندن مبتلایان به کووید ۱۹ بر اساس مقادیر فولات و تعیین نقطه‌ی برش برای فولات منحنی راک Receiver Operating Characteristics; ROC) رسم شد و سطح زیر منحنی (AUC) به دست آمد. در تمام تحلیل‌ها سطح معناداری آماری برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. آنالیزها با استفاده از SPSS نسخه‌ی ۲۶ و MedCalc انجام شد.

نتایج

در مجموع، ۱۱۷ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ وارد مطالعه شدند که سهم هریک از گروه‌های severe، moderate و critical به ترتیب برابر با ۴۷، ۴۶ و ۲۴ بیمار بود. میانگین سنی بیماران در گروه‌های severe، moderate و critical به ترتیب برابر با $51/81 \pm 15/18$ ، $27/34 \pm 3/85$ و $63/11 \pm 7/85$ سال بود. میانگین شاخص توده‌ی بدنی (BMI) در گروه moderate برابر

جدول ۱: مشخصات دموگرافیکی و بالینی بیماران مبتلا به کووید ۱۹

P-value	value	شدت بیماری کووید ۱۹		
		بحرانی n=24	شدید n=46	خفیف تا متوسط n=47
<0.001	*29/41	77/08 ± 7/85	63/11 ± 13/38	51/81 ± 15/18
0.001	*7/02	31/38 ± 5/15	28/48 ± 4/28	27/34 ± 3/85
<0.001	*586/88	10/52 ± 1/06	16/14 ± 1/42	25/28 ± 2/37

جنسیت تعداد (درصد)	زن	۳۱ (۶۶)	۲۸ (۶۰/۹)	۱۵ (۶۲/۵)	۰/۸۷۵	**۰/۲۷
	مرد	۱۶ (۳۴)	۱۸ (۳۹/۱)	۹ (۳۷/۵)		
فاکتورهای خطر و مستعدکننده						
فشارخون (میلی متر جیوه)	بله	۱ (۲/۱۰)	۱۸ (۳۹/۱۰)	۱۴ (۵۸/۳۰)	۰/۳۶۴	۳۵/۳۱**
	خیر	۴۶ (۹۷/۹۰)	۲۵ (۵۴/۳۰)	۱۰ (۴۱/۷۰)		
چربی خون (میلی گرم در دسی لیتر)	بله	۰ (۰/۰۰)	۲ (۴/۳۰)	۳ (۱۲/۵۰)	۰/۰۲۸	۱۰/۸۴**
	خیر	۴۷ (۱۰۰/۰)	۴۱ (۸۹/۱۰)	۲۱ (۸۷/۵۰)		
سیگار کشیدن	بله	۰ (۰/۰۰)	۸ (۱۷/۴۰)	۲ (۸/۳۰)	۰/۰۰۶	۱۴/۳۸**
	خیر	۴۷ (۱۰۰/۰)	۳۵ (۷۶/۱۰)	۲۲ (۹۱/۷۰)		
دیابت	بله	۵ (۱۰/۶۰)	۶ (۱۳/۰۰)	۸ (۳۳/۳۰)	۰/۰۴۲	۹/۸۸**
	خیر	۴۲ (۸۹/۴۰)	۳۷ (۸۰/۴۰)	۱۵ (۶۲/۵۰)		
علائم بالینی						
تب	بله	۱۱ (۲۳/۴۰)	۱۸ (۳۹/۱۰)	۱۵ (۶۲/۵۰)	۰/۰۲۰	۱۱/۶۳**
	خیر	۳۳ (۷۰/۲۰)	۲۷ (۵۸/۷۰)	۹ (۳۷/۵۰)		
سرفه	بله	۳۴ (۷۲/۳۰)	۳۴ (۷۳/۹۰)	۱۵ (۶۲/۵۰)	۰/۵۸۵	۱/۰۷**
	خیر	۱۳ (۲۷/۷۰)	۱۲ (۲۶/۱۰)	۹ (۳۷/۵۰)		
تنگی نفس	بله	۲۵ (۵۳/۲۰)	۲۵ (۵۴/۳۰)	۱۱ (۴۵/۸۰)	۰/۷۸۱	۰/۴۹۳**
	خیر	۲۲ (۴۶/۸۰)	۲۱ (۴۵/۷۰)	۱۳ (۵۴/۲۰)		
تپش قلب	بله	۳ (۶/۴۰)	۱ (۲/۲۰)	۰ (۰/۰۰)	۰/۵۷۸	۲/۸۸**
	خیر	۴۳ (۹۱/۵۰)	۴۴ (۹۵/۷۰)	۲۴ (۱۰۰/۰۰)		
درد قفسه‌ی سینه	بله	۹ (۱۹/۱۰)	۲ (۴/۳۰)	۰ (۰/۰۰)	۰/۰۲۸	۱۰/۸۴**
	خیر	۳۷ (۷۸/۷۰)	۴۴ (۹۵/۷۰)	۲۴ (۱۰۰/۰۰)		
سر درد	بله	۱۶ (۳۴/۰۰)	۱۳ (۲۸/۳۰)	۵ (۲۰/۸۰)	۰/۵۰۵	۱/۳۷**
	خیر	۳۱ (۶۶/۰۰)	۳۳ (۷۱/۷۰)	۱۹ (۷۹/۲۰)		
خستگی	بله	۱۷ (۳۶/۲۰)	۲۵ (۵۴/۳۰)	۴ (۱۶/۷۰)	۰/۰۰۸	۹/۷۱**
	خیر	۳۰ (۶۳/۸۰)	۲۱ (۴۵/۷۰)	۲۰ (۸۳/۳۰)		
خلط	بله	۵ (۱۰/۶۰)	۳ (۶/۵۰)	۲ (۸/۳۰)	۰/۷۷۷	۰/۵۰۶**
	خیر	۴۲ (۸۹/۴۰)	۴۳ (۹۳/۵۰)	۲۲ (۹۱/۷۰)		
اسهال	بله	۵ (۱۰/۶۰)	۰ (۰/۰۰)	۰ (۰/۰۰)	۰/۰۲۰	۷/۷۸**
	خیر	۴۲ (۸۹/۴۰)	۴۶ (۱۰۰/۰۰)	۲۴ (۱۰۰/۰۰)		
بی‌اشتهایی	بله	۸ (۱۷/۰۰)	۱۰ (۲۱/۷۰)	۳ (۱۲/۵۰)	۰/۶۱۹	۰/۹۶۰**
	خیر	۳۹ (۸۳/۰۰)	۳۶ (۷۸/۳۰)	۲۱ (۸۷/۵۰)		
کاهش بویایی و چشایی	بله	۳ (۶/۴۰)	۳ (۶/۵۰)	۱ (۴/۲۰)	۰/۸۴۳	**/۴۱ ۱
	خیر	۴۳ (۸۹/۴۰)	۴۳ (۹۱/۳۰)	۲۳ (۹۵/۸۰)		
ویژگی‌های کلینیکی بیماران مبتلا به کووید ۱۹						
درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)		۳۶/۷۹ ± ۰/۳۴	۳۶/۷۳ ± ۰/۴۸	۳۶/۷۸ ± ۰/۵۲	۰/۹۸۰	۰/۰۴***
سطح اشباع اکسیژن (درصد)		۸۸/۷۲ ± ۴/۹۸	۸۵/۰۲ ± ۶/۴۷	۸۲/۷۱ ± ۸/۱۱	<۰/۰۰۱	۲۰/۱۵***
نیاز به اکسیژن		۷/۱۰ ± ۱/۸۸	۹/۴۷ ± ۲/۵۹	۱۱/۳۸ ± ۳/۶۶	<۰/۰۰۱	۳۲/۴۸***
طول مدت بستری (روز)		۴/۴۳ ± ۱/۴۶	۶/۹۳ ± ۴/۷۱	۸/۶۳ ± ۴/۹۹	<۰/۰۰۱	۱۶/۹۴***

*** Kruskal-Wallis test *ANOVA **chi² test

critical بود. نتایج آزمون کی دو نشان داد که بین مرگومیر و شدت بیماری ارتباط معناداری وجود دارد؛ به طوری که با افزایش شدت بیماری مرگومیر افزایش می‌یابد (جدول ۲).

بررسی تعداد فوتی‌ها بین سه گروه در دوره‌ی مطالعه نشان داد که هیچ‌یک از افراد گروه moderate فوت نکردند. از بیماران گروه severe تنها ۳ نفر از دنیا رفتند و بیشترین تعداد مرگ در گروه

جدول ۲: پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ برحسب شدت بیماری

P-value	value	شدت بیماری کووید ۱۹			پیامدهای بالینی
		بحرانی	شدید	خفیف تا متوسط	
۰/۰۰۱	۱۴/۱۳*	۱۸ (۷۵/۰)	۴۳ (۹۳/۵۰)	۴۷ (۱۰۰/۰۰)	ترخیص از بیمارستان
		۶ (۲۵/۰۰)	۳ (۶/۵۰)	۰ (۰/۰۰)	مرگ

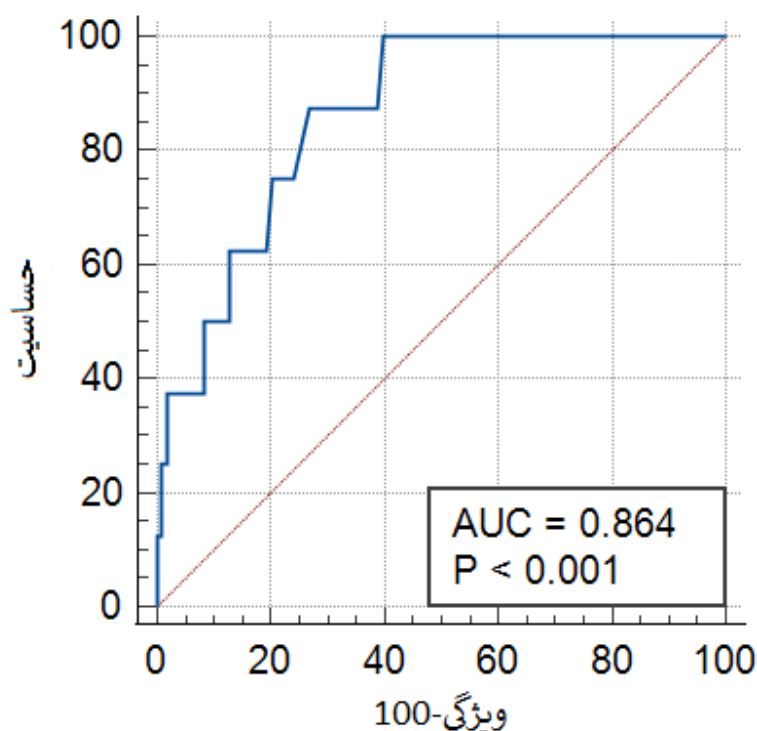
فولات افراد می‌توان مرگ یا زنده ماندن بیماران کووید ۱۹ را پیش‌بینی کرد. آزمون برابری مقدار AUC با مقدار ۰/۵ معنادار بود؛ بنابراین، تجزیه و تحلیل منحنی راک عملکرد خوبی از سطوح فولات را برای تشخیص مرگ یا زنده ماندن بیماران مبتلا به کووید ۱۹ با حساسیت و ویژگی مناسب نشان داد. مقدار cut-off با ۱۴/۹۰ است که نشان می‌دهد برای فردی که فولات کمتر از ۱۴/۹۰ دارد، مرگ ناشی از بیماری و برای فردی که فولات بیشتر از ۱۴/۹۰ دارد، ترخیص از بیمارستان پیش‌بینی می‌شود. نقطه‌ی برش برابر با ۱۴/۹۰ می‌تواند تا ۸۸ درصد از مرگ بیماران و تا ۷۴ درصد از زنده ماندن بیماران را به درستی تشخیص دهد. منحنی راک مقدار فاصله‌ی اطمینان (CI) برابر با ۰/۷۸۸-۰/۹۲۱ و مقدار $P < ۰/۰۰۱$ را نشان داد.

برای بررسی تأثیر متغیرهای سن، طول مدت بستری و فولات بر مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ از تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک باینری استفاده شد. نتایج این تجزیه و تحلیل نشان داد که به ازای افزایش یک میکروگرم در میلی‌لیتر فولات، احتمال مرگ بر اثر بیماری کووید ۱۹، ۲۳ درصد کاهش می‌یابد، اما این اثر از نظر آماری معنادار نبود (با فرض ثابت ماندن اثر سن و طول مدت بستری در بیمارستان) (جدول ۳).

برای ارزیابی ارزش مقدار فولات در پیش‌بینی مرگ یا زنده ماندن مبتلایان به کووید ۱۹ از منحنی راک (شکل ۱) استفاده شد. سطح زیر منحنی راک برابر با ۰/۸۶۴ است که بیانگر آن است که بر اساس مقدار فولات می‌توان مرگ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را به خوبی پیش‌بینی کرد. به عبارت دیگر، با اندازه‌گیری مقدار

جدول ۳: نتایج آنالیز رگرسیون با متغیر وابسته‌ی مرگ و میر بیماران

P-value	نسبت شانس	مرگ و میر		متغیر
		خیر (n=۱۰۸)	بله (n=۹)	
۰/۸۸۲	۱/۰۱	۶۰/۰۶ (۱۵/۸۵)	۷۸/۰۰ (۱۰/۴۴)	سن (سال)
۰/۰۰۷	۱/۲۴	۵/۶۶ (۳/۴۳)	۱۳/۴۴ (۵/۰۸)	مدت زمان بستری در بیمارستان (روز)
۰/۱۷۸	۰/۷۷	۱۹/۲۳ (۵/۹۶)	۱۱/۹۸ (۲/۹۰)	فولات (نانوگرم بر میلی‌لیتر)



شکل ۱: بررسی حساسیت و ویژگی فولات با استفاده از منحنی مشخصه‌ی عملکرد (ROC)

از آنجاکه کمبود ویتامین D با نرخ عفونت بالاتر و پیامدهای ضعیف در بیماران کووید ۱۹ مرتبط است، فرض شده است که سطح فولات در بیماران کووید ۱۹ کاهش می‌یابد [۱۷، ۱۸]. همان‌گونه که ذکر شد، سطوح بهینه‌ی فولات تأثیر بسزایی در کارکرد بهتر سیستم ایمنی دارد [۱۹]. مهار اتصال ویروس به گیرنده‌اش یکی از سازوکارهای احتمالی فولات است. تاکنون چند فرضیه برای توضیح این اثر مهار می‌طرح شده است که در زیر به آن‌ها اشاره خواهد شد. فولیک اسید با مهار فورین، سرکوب عفونت ویروس SARS-CoV-2 را تسهیل می‌کند. فورین آنزیمی است که در فعال‌سازی، اتصال و ورود ویروس به سلول میزبان دخالت دارد [۲۰]. برهم‌کنش این آنزیم با فولات از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی بر ساختار و ویژگی‌های پروتئولیتیک آن تأثیر می‌گذارد؛ بنابراین، با مهار این آنزیم مرحله‌ی اولیه‌ی پاتوژن ویروس، یعنی ورود سلولی، مسدود می‌شود و می‌توان بیماری را در مراحل اولیه مدیریت کرد [۲]. آنالیزهای *In silico*، که اتصال اسیدفولیک و مشتقات آن مانند اسیدتتراهیدروفولیک و ۵-متیل‌تتراهیدروفولیک اسید را بررسی کرد، نشان داد که این ترکیبات مانع از تعامل پروتئین‌های اتصال سطح ویروس (Spike) با رسپتورهای آنژیوتانسین ۲ میزبان می‌شود. این امر به دلیل فعل‌وانفعالات غیرقطبی فولات با آمینواسیدهای کلیدی پروتئین Spike که تعامل لیگاند و گیرنده را تضمین می‌کنند، اتفاق می‌افتد [۲۱]. در مطالعه‌ی دیگری با استفاده از داکینگ مولکولی برای بررسی چگونگی مهار ویروس SARS-CoV-2 توسط فولیک نشان داده شد که فولیک اسید آنزیمی به نام پروتاز ۳ را غیرفعال می‌کند. البته درباره‌ی این مکانیسم ابهاماتی وجود دارد که به بررسی‌های بیشتر نیاز دارد [۱۶]. از دیگر عملکردهای مفید فولات به حداقل رساندن آسیب اکسیداتیو پس از کووید ۱۹ از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است [۲]. علاوه بر این، تمایز سلول‌های T از سلول‌های T تنظیم‌کننده (T_{reg}) و عملکرد بهینه‌ی سلول‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های کشته‌ی طبیعی نیازمند فولات است [۲۲]. به‌رغم وجود مطالعاتی که عملکردهای ضدویروسی فولات را نشان داده‌اند، مطالعاتی وجود دارد که نتایجی خلاف نتایج ما را نشان می‌دهد؛ برای نمونه، در مطالعه‌ی که Meisel و همکاران انجام دادند، کاهش ۱۱ درصدی سطح فولات در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مشاهده شد. با این حال، ارتباطی بین سطح سرمی فولات و پیامدهای بالینی مشاهده نشد [۱۳]. این یافته همسو با یافته‌های Doğan و Im بود که نشان دادند کاهش سطح فولات ارتباط معناداری با افزایش احتمال بستری شدن در ICU و مرگ‌ومیر به‌علت کووید ۱۹ نداشت. این محققان احتمال دادند که کوچک بودن جامعه‌ی آماری بررسی شده ممکن است بر رابطه‌ی پیش‌آگهی فولات تأثیر گذاشته باشد [۱۰، ۱۴].

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه‌ی حاضر اهمیت ارزیابی سطح فولات در بیماران کووید ۱۹ در طول دوره‌ی بستری در بیمارستان و ارائه‌ی مکمل

درباره‌ی تأثیر کمبود فولات بر نتایج بالینی و پیش‌آگهی آن در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ اطلاعات متناقضی در دسترس است؛ از این رو، برای درک بهتر این موضوع سطح فولات در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان اندازه‌گیری و ارتباط آن با شدت بیماری بررسی شد. پس از تقسیم‌بندی بیماران بر اساس شدت بیماری، سطح فولات در سرم آن‌ها اندازه‌گیری و آنالیزهای مرتبط انجام شد. نتایج نشان داد که با شدت یافتن بیماری، میزان سطح سرمی فولات کاهش می‌یابد. علاوه بر این، بین گروه‌های بررسی شده تفاوت معناداری از نظر پیامدهای بالینی، نیاز به تهویه‌ی مکانیکی و میزان مرگ‌ومیر مشاهده شد. فولات عاملی است که کمبود آن با افزایش حساسیت به چندین عفونت ویروسی از جمله آنفلوآنزا، HPV و HIV مرتبط است [۱۲]. نقش مهم فولات در حمایت از سیستم ایمنی و پاسخ‌های وابسته به T cells، B cells و NK cells می‌تواند توضیح‌دهنده‌ی این ارتباط باشد [۱۳]. با شیوع همه‌گیری ویروس SARS-CoV-2 و افزایش مرگ‌ومیر ناشی از ابتلا به آن، مطالعات زیادی درباره‌ی یافتن روش‌های پیشگیرانه‌ی مؤثر علیه این ویروس صورت گرفته است. در این بین، ارتباط بین تغذیه‌ی مناسب و بهبود عملکرد سیستم ایمنی به‌خوبی اثبات شده است [۱۴].

کاهش معنادار سطح فولات در بیماران مبتلا به موارد شدید کووید ۱۹ در چندین مطالعه نشان داده شده است؛ برای مثال، Itelman و همکاران اعلام کردند که سطوح پایین اسیدفولیک خون در بیماران مبتلا به نوع شدید کووید ۱۹ شایع‌تر بود. علاوه بر این، این بیماران به اکسیژن‌رسانی غیرتهاجمی یا تهویه‌ی مکانیکی نیاز بیشتری داشتند. سن، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای مانند فشارخون و دیابت هم فاکتورهای خطر برای ابتلا به عفونت شدید کروناویروس در نظر گرفته شد [۱۵]. همچنین نشان داده شده است که مصرف مکمل‌های اسیدفولیک به‌عنوان عاملی محافظتی علیه عفونت شدید SARS-CoV-2 عمل می‌کند. شاهد این ادعا مطالعه‌ی است که Acosta-Elias و همکاران انجام دادند و در آن به بررسی سطح اسیدفولیک سرم زنان باردار پرداختند. نتایج مطالعه‌ی این گروه مشخص کرد که مصرف مکمل اسیدفولیک در دوران بارداری احتمال بستری شدن در بیمارستان به‌علت عفونت SARS-CoV-2 را تا ۱۰ برابر کاهش می‌دهد [۱۶]. این کاهش ممکن است به‌دلایل مختلفی اتفاق بیفتد. ویروس SARS-CoV-2 برای تکثیر ژنوم خود نیازمند فولات است. ویروس برای تأمین این مولکول تغییراتی را به متابولیسم سلولی میزبان القا می‌کند. این امر به کاهش سطح فولات در داخل سلول منجر می‌شود [۱۳]. علت دیگری که توجیه‌کننده‌ی کمبود فولات در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ است، کاهش رونویسی از ژن کدکننده‌ی ناقل فولات به روده است که ناقل فولات جفت‌شده با پروتون (PCFT) نامیده می‌شود. رونویسی از این ژن به‌شدت تحت تأثیر ویتامین D است.

شناسه IR.UMSHA.REC.1401.582 است. همچنین، رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از شرکت‌کنندگان داوطلب اخذ شد.

سهم نویسندگان

نویسنده‌ی اول (پژوهشگر اصلی): طراحی پروژه، جمع‌آوری داده‌ها و نمونه‌ها، تدوین بخش‌های مختلف طرح، نگارش و ویرایش علمی مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده‌ی دوم (پژوهشگر همکار): جمع‌آوری داده‌ها، مرور مقاله (۱۳ درصد)؛ نویسنده‌ی سوم (پژوهشگر همکار): مسئول مکاتبات، مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، بازنگری متون، مشارکت در نگارش مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده‌ی چهارم (پژوهشگر همکار): جمع‌آوری داده‌ها، مرور مقاله (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی پنجم (پژوهشگر همکار): مشارکت در نگارش مقاله (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی ششم (پژوهشگر همکار): آنالیز و تحلیل داده‌ها (۵ درصد)؛ نویسنده‌ی هفتم (پژوهشگر همکار): مشارکت در ارائه‌ی طرح اولیه‌ی پروژه (۲ درصد).

حمایت مالی

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان از پژوهش حاضر حمایت مالی کرده است.

به‌منظور جلوگیری از وضعیت بالقوه‌ی کمبود فولات در آینده در این بیماران را برجسته می‌کند. با این حال به مطالعات بیشتری برای بررسی میزان کمبود فولات و اهمیت بالینی آن در این بیماران نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره‌ی ۱۴۰۱۰۸۰۳۶۴۱۸ منتج شده است. از واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان قلب فرشچیان و آزمایشگاه بیمارستان سینا که در انجام این مطالعه کمک کرده‌اند، سپاسگزاری می‌کنیم.

تضاد منافع

در این مطالعه، تضاد منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای تأییدیه از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با

REFERENCES

- Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, Zhang LJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020;296(2): E15-E25. PMID: 32083985 DOI: 10.1148/radiol.2020200490
- Abulmeaty MMA, Aljuraiban GS, Shaikh SM, ALEid NE, Mazrou LRA, Turjoman AA, et al. The Efficacy of Antioxidant Oral Supplements on the Progression of COVID-19 in Non-Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial. *Antioxidants*. 2021;10(5):804. PMID: 34069549 DOI: 10.3390/antiox10050804
- Daei Sorkhabi A, Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Entezari-Maleki T, Rashedi J, Bannazadeh Baghi H. Vitamin supplementation as a potential adjunctive therapeutic approach for COVID-19: biological and clinical plausibility. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;33(1): 55-77. PMID: 34380185 DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0111
- Ragan I, Hartson L, Pidcoke H, Bowen R, Goodrich R. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233947. PMID: 32470046 DOI: 10.1371/journal.pone.0233947
- Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. *Front Immunol*. 2013; 4:189. PMID: 23874335 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00189
- Karakousis ND, Gourgoulanis KI, Kotsiou OS. The Role of Folic Acid in SARS-CoV-2 Infection: An Intriguing Linkage under Investigation. *J Pers Med*. 2023;13(3):561. PMID: 36983742 DOI: 10.3390/jpm13030561
- Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G, Rahi V, Yedke NG, Bijalwan A, Sharma S, Jamwal S. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021 ;29(4): 1001-1016. PMID: 34110533 DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7
- Prajapat M, Shekhar N, Sarma P, Avti P, Singh S, Kaur H, Bhattacharyya A, Kumar S, Sharma S, Prakash A, Medhi B. Virtual screening and molecular dynamics study of approved drugs as inhibitors of spike protein S1 domain and ACE2 interaction in SARS-CoV-2. *J Mol Graph Model*. 2020; 101:107716. PMID: 32866780 DOI: 10.1016/j.jmgm.2020.107716
- Z. Sheybani, M.H. Dokoohaki, M. Negahdaripour, M. Dehdashti, H. Zolghadr, M. Moghadami, S.M. Masoompour, A.R. Zolghadr, The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19.2020. DOI:10.26434/chemrxiv.12034980
- Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 100:390-393. PMID: 32795605 DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
- Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization, 2020. [Link](#)
- Strand TA, Taneja S, Bhandari N, Refsum H, Ueland PM, Gjessing HK, Bahl R, Schneede J, Bhan MK, Sommerfelt H. Folate, but not vitamin B-12 status, predicts respiratory morbidity in north Indian children. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):139-44. PMID: 17616773 DOI: 10.1093/ajcn/86.1.139
- Meisel E, Efras O, Bleier J, Beit Halevi T, Segal G, Rahav G, Leibowitz A, Grossman E. Folate Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. *Nutrients*. 2021;13(3):812. PMID: 33801194 DOI: 10.3390/nu13030812
- [14] Doğan A, Anaç İ, Gezer Y, Timur B. Folate, B12 and Iron Levels in COVID 19 Patients Observational Case-Control Study. *Sağlık Akademisi Kastamonu*. 2022;7(Covid-19 Ek Sayısı):91-9. DOI: 10.25279/sak.1102076
- Itelman E, Wasserstrum Y, Segev A, Avaky C, Negru L, Cohen D, et al. Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(5):271-274. PMID: 32378815
- Acosta-Elias J, Espinosa-Tanguma R. The Folate Concentration and/or Folic Acid Metabolites in Plasma as Factor for COVID-19 Infection. *Front Pharmacol*. 2020;11:1062. PMID: 32765270 DOI: 10.3389/fphar.2020.01062
- Eloranta JJ, Zair ZM, Hiller C, Häusler S, Stieger B, Kullak-Ublick GA. Vitamin D3 and its nuclear receptor increase the expression and activity of the human proton-coupled folate transporter. *Mol Pharmacol*. 2009;76(5):1062-71. PMID: 19666701 DOI: 10.1124/mol.109.055392
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1195-98. PMID: 32377965 DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(4):1181. PMID: 32340216 DOI: 10.3390/nu12041181
- Shakoor H, Feehan J, Mikkelsen K, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19.

- Maturitas. 2021; **144**:108-111. [PMID: 32829981](#) [DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.007](#)
21. Kumar V, Kancharla S, Jena MK. In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against COVID-19. *Virusdisease*. 2021;**32**(1):29-37. [PMID: 33532517](#) [DOI: 10.1007/s13337-020-00643-6](#)
22. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;**19**(8):1100-1115. [PMID: 31142256](#) [DOI: 10.2174/1871530319666190529101816](#)