

Relationship between Serum Cobalamin Levels and Disease Severity in COVID-19 Patients

Maryam Alvandi¹, Seyyed Hamid Hashemi², Zahra Shaghaghi^{3*}, Hamid Reza Ghasemibasir⁴, Zeynab Marzhoseyni⁵, Maryam Mohammadian Khoshnood⁶, Soghra Farzipour⁷

¹ Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

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

³ Cancer 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: 13 November 2023

Revised: 08 January 2024

Accepted: 10 February 2024

ePublished: 16 March 2024

*Corresponding author:

Zahra Shaghaghi, Cancer Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Email:

z.shaghaghi@umsha.ac.ir

Background and Objective: Vitamins play a crucial role in cellular growth, function, and evolution. Additionally, they contribute significantly to pathogen defense through cellular responses and immune enhancement. Cobalamin has been identified to play a role in suppressing virus replication, generating anti-inflammatory responses, and boosting immunity in infected patients with COVID-19. Therefore, we hypothesized that the low cobalamin levels are associated with a predisposition to severe COVID-19 infection. The present study aimed to investigate the relationship between cobalamin levels and disease severity and prognosis in COVID-19 patients.

Materials and Methods: This cross-sectional study included 117 COVID-19 patients hospitalized at Sina Hospital and categorized them into three groups based on their disease severity: mild to moderate, severe, and critical. Demographic information and clinical findings of the patients were recorded. Serum cobalamin levels were assessed using biochemical methods. Logistic regression and Receiver Operating Characteristic (ROC) analyses were employed for mortality prediction based on serum cobalamin levels.

Results: The results revealed that patients with low cobalamin levels are more susceptible to severe COVID-19 infections. Furthermore, with each additional day of hospitalization, the mortality rate due to COVID-19 increased by 24%. The high area under the ROC curve (0.837) indicated that mortality in COVID-19 patients can be effectively predicted based on cobalamin levels.

Conclusion: It appears that cobalamin supplementation may have positive effects on COVID-19 patients' outcomes. Additionally, serum cobalamin levels serve as a valuable indicator for predicting the mortality rate in COVID-19 patients. However, comprehensive, longer-term studies with a larger number of patients are required.

Keywords: Cobalamin, COVID-19, SARS-CoV-2, Vitamin B12

Please cite this article as follows: Alvandi M, Hashemi S H, Shaghaghi Z, Ghasemibasir HR, Marzhoseyni Z, Mohammadian Khoshnood M, Farzipour S. Relationship between Serum Cobalamin Levels and Disease Severity in COVID-19 Patients. *Avicenna J Clin Med.* 2024; 30(4): 202-211. DOI: 10.32592/ajcm.30.4.202

بررسی ارتباط بین سطح کوبالامین سرم و شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹

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

- ۱ گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۲ گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۳ مرکز تحقیقات سرطان، 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: ویتامین‌ها برای رشد و تکامل سلولی ضروری هستند و نقش مهمی در تقویت سیستم ایمنی دارند. کوبالامین در سرکوب تکثیر ویروس، ایجاد پاسخ‌های ضدالتهابی و افزایش ایمنی در بیماران کووید ۱۹ نقش دارد. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی رابطه‌ی بین سطوح کوبالامین و شدت و پیش‌آگهی بیماری در بیماران کووید ۱۹ بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی مقطعی حاضر شامل ۱۱۷ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان بود که در سه گروه خفیف تا متوسط، شدید و بحرانی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیکی و یافته‌های بالینی بیماران ثبت شد. سطوح سرمی کوبالامین با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی ارزیابی شد. در نهایت، برای پیش‌بینی مرگ بر اساس میزان کوبالامین سرم، از تحلیل‌های رگرسیون لجستیک استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیماران با سطوح پایین کوبالامین برای ابتلا به موارد شدید عفونت کووید ۱۹ مستعدتر هستند. با افزایش یک‌روزه‌ی مدت بستری در بیمارستان، میزان مرگ بر اثر بیماری کووید ۱۹، ۲۴ درصد افزایش می‌یابد. همچنین، بر اساس مقدار کوبالامین می‌توان مرگ بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را به خوبی پیش‌بینی کرد. **نتیجه‌گیری:** مکمل کوبالامین می‌تواند اثرهای مثبتی بر بیماران کووید ۱۹ داشته باشد. به‌علاوه، سطح کوبالامین شاخص ارزشمندی برای پیش‌بینی میزان مرگ بیماران کوویدی است. با این حال، مطالعات بیشتر و جامع‌تری لازم است.

واژگان کلیدی: کرونا ویروس، کوبالامین، ویتامین ب۱۲، ویروس سارس-کووید ۲

تاریخچه‌ی مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۲۲

ویرایش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۸

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۱

انتشار: ۱۴۰۲/۱۲/۲۶

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده‌ی مسئول: زهرا شقاقی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: z.shaghghi@umsha.ac.ir

استناد: الوندی، مریم؛ هاشمی، سید حمید؛ شقاقی، زهرا؛ قاسمی بصیر، حمیدرضا؛ مرز حسینی، زینب؛ محمدیان خشنود، مریم؛ فرضی پور، صغری. بررسی ارتباط بین سطح کوبالامین سرم و شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، زمستان ۱۴۰۲؛ ۳۰(۴): ۲۰۲-۲۱۱.

مقدمه

حاد (ARDS)، التهاب سیستمیک ناشی از تولید بیش از حد سایتوکین‌های پیش‌التهابی، به‌ویژه اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۷ (IL-1، IL-6، IL-17) و فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور (TNF- α)، نارسای چندعضوی و سایر عوارض جدی‌تر که می‌تواند به مرگ منجر شود، مبتلا می‌شوند [۲، ۳]. علی‌رغم واکسیناسیون گسترده، این ویروس توانایی آلوده کردن هزاران نفر را نشان داده

همه‌گیری جهانی ویروس سارس-کووید ۲ (سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲) که به مرگ بیش از ۶/۴ میلیون نفر در سراسر دنیا منجر شد، به چالشی مهم برای مجامع بهداشتی تبدیل شده است [۱]. در حالی که اکثر بیماران مبتلا به کووید ۱۹ علائمی مانند تب، سرفه و تنگی نفس را تجربه می‌کنند که نشان‌دهنده‌ی درگیری خفیف دستگاه تنفسی است، برخی بیماران به سندرم زجر تنفسی

فقدان مطالعات کافی در این زمینه، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین سطح کوبالامین سرم و ارتباط آن با شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان سینا (فرشچیان) واقع در شهر همدان انجام شد.

روش کار

جامعه‌ی مورد بررسی این مطالعه‌ی مقطعی شامل ۱۱۷ بیمار بالای ۱۸ سال مبتلا به کووید ۱۹ بستری بود که در سال ۱۴۰۱ به بیمارستان مراجعه کرده بودند. تشخیص اولیه‌ی بیماری بر اساس علائم بالینی (شامل سرفه، تنگی نفس، درد قفسه‌ی سینه یا تب) و رادیوگرافی قفسه‌ی سینه (CT) بود. در نهایت، برای تأیید وجود عفونت ویروسی، آزمایش Real-Time PCR بر سواب نازوفارنکس گرفته شده از بیماران انجام شد. بیمارانی که علاوه بر بیماری تنفسی حاد، حداقل یکی از علائم زیر را داشتند، کاندید بستری در بیمارستان بودند:

- بیمارانی که بیشتر از ۳۰ تنفس در دقیقه داشتند.
- بیمارانی که سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۳ درصد داشتند.
- انفیلتراسیون ریوی در CT که مطرح کننده‌ی COVID-19 باشد.

بیماران بستری از نظر شدت بیماری طبق شاخص‌های اعلام شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به سه گروه تقسیم شدند [۱۱]:

بیماران مبتلا به عفونت خفیف تا متوسط (mild to moderate): بیماران با سطح اشباع اکسیژن ۹۰ تا ۹۳ درصد و انفیلتراسیون ریوی کمتر از ۵۰ درصد.

بیماران مبتلا به عفونت شدید (severe): بیماران با سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰ درصد، انفیلتراسیون ریوی بیش از ۵۰ درصد و تعداد تنفس بیشتر از ۳۰ عدد در دقیقه.

بیمارانی که در وضعیت بحرانی (critical) قرار دارند: افراد با نارسایی تنفسی، شوک یا اختلال در چندین اندام و سطح اشباع اکسیژن کمتر از ۸۸ درصد.

همچنین، مشخصات دموگرافیکی تمام بیماران شامل سن، جنس، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون، آسم، انسداد مزمن ریوی، بیماری‌های روانی مانند زوال عقل، پارانویا، افسردگی، عدم تعادل، اختلال حافظه، بیماری کرون، بیماری سلیاک، HIV، کم‌خونی مگالوبلاستیک و اطلاعات بیمارانی که قبل از ابتلا به عفونت کرونا ویروس از کمبود ویتامین B12 رنج می‌بردند، ثبت شد. برای اندازه‌گیری سطح سرمی کوبالامین، بعد از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی، از همه‌ی افراد حدود ۸ سی‌سی خون با استفاده از سرنگ‌های ونوجکت استریل حاوی ماده‌ی ضدانعقاد EDTA گرفته شد. پلاسما با استفاده از سانتریفوژ در ۳۰۰۰ g برای ۷ دقیقه جداسازی و تا زمان انجام

است که به نگرانی فزاینده‌ای در بین سازمان‌های بهداشتی منجر شده است. از این رو به جست‌وجو برای استراتژی‌های تغذیه‌ای که هدف آن‌ها تقویت سیستم ایمنی، کاهش حساسیت به عفونت سارس-کووید ۲ یا عوارض طولانی‌مدت ویروس است، توجه شده است [۴]. به ریزمغذی‌ها مانند ویتامین‌ها به دلیل خواص ضدالتهابی و تقویت‌کنندگی سیستم ایمنی در طول همه‌گیری کرونا ویروس، بسیار توجه شده است. ویتامین‌های خانواده‌ی B، علی‌الخصوص ویتامین B12 که با نام کوبالامین نیز شناخته می‌شود و منحصرأً از غذاها یا مکمل‌های حیوانی تأمین می‌شود، نقشی اساسی در عملکرد سلولی، متابولیسم انرژی، کارکرد مناسب سیستم ایمنی، کاهش سطوح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، بهبود عملکرد تنفسی و حفظ یکپارچگی اندوتلیال ایفا می‌کند [۵]. کمبود این ویتامین در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ گزارش شده و مشخص شده است که این کمبود می‌تواند بر پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر عفونت‌های ویروسی، فعالیت التهابی و شدت بیماری تأثیر بگذارد. از دیگر آثار کمبود ویتامین B12 افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و القای استرس اکسیداتیو از طریق افزایش متیل مالونیک اسید و هموسیستئین است. این امر به اختلال عملکرد اندوتلیال، فعال شدن ترومبوسیت، افزایش بیان فاکتور بافتی و فعال شدن آپشار انعقادی منجر می‌شود [۶]. از طرفی، ثابت شده است که مصرف مکمل‌های کوبالامین همراه با رژیم غذایی سالم می‌تواند در درمان بیماری کووید ۱۹ نقش بسزایی داشته باشد [۴]. برخی مطالعات نیز پیشنهاد کرده‌اند که تزریق داخل‌وریدی یا عضلانی کوبالامین با دوز بالا می‌تواند استراتژی جدیدی برای جلوگیری از بروز سندرم زجر تنفسی حاد در بیماران کووید ۱۹ باشد [۷]. کوبالامین آزاد شده از منابع غذایی به شکل کمپلکس B12-transcobalamin در خون گردش می‌کند و از این طریق، به سلول‌های هدف می‌رسد [۸]. شواهد محکمی نشان می‌دهند که ترانس‌کوبالامین (پروتئین‌های انتقال‌دهنده‌ی ویتامین B12) می‌تواند التهاب سیستمیک را با تعدیل برخی سایتوکین‌ها مانند اینترلوکین ۶ سرکوب کند. از سوی دیگر، ویتامین B12 به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی منفی داخلی فاکتور رونویسی هسته‌ای (NFκβ) عمل می‌کند [۹]. فرضیه‌های مختلفی برای توضیح چگونگی تأثیر کوبالامین بر تعدیل سیستم ایمنی مطرح شده است. مهار انتخابی آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز (iNOS) که به کاهش تولید نیتریک اکساید (NO) منجر می‌شود، سبب افزایش فعالیت سلول‌های کشنده‌ی طبیعی که اثرهای ضدویروسی درخور توجهی دارند و افزایش سنتز گلوکوتایون مکانیسم‌هایی که کوبالامین برای مهار پاسخ‌های التهابی از آن‌ها بهره می‌برد، می‌شود. همچنین، کوبالامین با مهار RNA پلیمرز وابسته به RNA موجب سرکوب تکثیر ویروس SARS-CoV-2 در بدن میزبان می‌شود [۱۰]. با توجه به اهمیت نتایج بالینی درباره‌ی کمبود کوبالامین در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ (COVID-19) و

بررسی‌ها نشان داد که ۱۴ نفر (۵۸/۳ درصد) از افراد گروه critical مبتلا به پرفشاری خون بودند. در گروه‌های moderate و severe، این آمار به ترتیب برابر با ۳۶/۲۰ درصد و ۳۹/۱۰ درصد بود. از این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که افراد مبتلا به پرفشاری خون برای ابتلا به عفونت شدید کروناویروس مستعدتر هستند. هیچ‌یک از افراد گروه moderate چربی خون نداشتند. ۱۲/۵۰ درصد از گروه critical و ۴/۳۰ درصد از افراد severe چربی خون داشتند. پس، می‌توان اعلام کرد که افراد مبتلا به چربی خون برای ابتلا به عفونت شدید کروناویروس مستعدتر هستند. بیشترین استعمال سیگار با ۱۷/۴۰ درصد مربوط به گروه severe بود. بیشترین تعداد افراد مبتلا به دیابت با ۳۳/۳۰ درصد مربوط به گروه critical بود. نتایج نشان می‌دهد که پرفشاری خون، چربی خون، استعمال سیگار و دیابت با شدت بیماری ارتباط معنی‌داری دارند.

برای بررسی ارتباط علائم بالینی مانند تب، سرفه، تنگی نفس، تپش قلب، درد قفسه‌ی سینه، سردرد، خستگی، خلط، اسهال، بی‌اشتهایی، کاهش بویایی و چشایی با شدت بیماری (moderate، severe، critical)، از آزمون مجذور کای استفاده شد. نتایج نشان داد که به ترتیب ۶۳ درصد، ۳۹ درصد و ۲۳ درصد از بیماران حاضر در هر یک از گروه‌های severe، critical و moderate تب را تجربه کرده‌اند. نتایج آزمون مجذور کای نشان داد که بین داشتن تب و شدت بیماری ارتباط معنی‌داری وجود دارد، به طوری که هرچه شدت بیماری بیشتر باشد، افراد بیشتری دچار تب می‌شوند. هیچ‌یک از بیماران گروه critical درد قفسه‌ی سینه را تجربه نکردند؛ اما، حدود ۱۹ درصد از بیماران گروه moderate و ۴ درصد از بیماران گروه severe درد قفسه‌ی سینه را تجربه کردند. نتایج این آزمون نشان داد که بین درد قفسه‌ی سینه و شدت بیماری ارتباط معنی‌داری وجود دارد. حدود ۵۴ درصد از افراد در گروه severe در طی دوره‌ی بیماری، خستگی را تجربه کردند. این در حالی بود که درصد کمتری از افراد گروه‌های moderate و critical در طی بیماری، احساس خستگی داشتند. نتایج آزمون مجذور کای نشان‌دهنده‌ی ارتباط معنی‌دار بین احساس خستگی و شدت بیماری بود. تقریباً ۷۰ درصد از افراد در تمامی سه گروه، سرفه داشتند. همچنین، تقریباً ۵۵ درصد از افراد گروه‌های moderate و severe از تنگی نفس رنج می‌بردند. تنها ۶ درصد از افراد گروه moderate تپش قلب داشتند. نتایج مربوط به توزیع سایر علائم بالینی از قبیل سردرد، خلط، اسهال، بی‌اشتهایی، کاهش بویایی و چشایی در جدول آورده شده است. نتایج آزمون مجذور کای نشان داد که بین سایر علائم بالینی مانند سرفه، تنگی نفس، تپش قلب، سردرد، خلط، اسهال، بی‌اشتهایی، کاهش بویایی و چشایی در سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

به دلیل معنی‌دار شدن آنالیز واریانس، برای مقایسه‌ی دوه‌دو میانگین‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد که بین میانگین سنی گروه moderate و critical

آزمایش در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان سطح کوبالامین سرم بیماران به روش الیزا و با استفاده از کیت مونوباند و دستگاه statfax-3200 اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA)، آزمون کروسکال‌والیس و آزمون کی دو تحلیل شد. در صورت معنی‌دار بودن آزمون‌های آنالیز واریانس و کروسکال‌والیس به ترتیب از آزمون‌های تعقیبی توکی و تعقیبی دان‌بونفرونی برای مقایسه‌های دوه‌دو استفاده شد. برای بررسی ارتباط متغیرهای سن، مدت بستری در بیمارستان و کوبالامین با میزان مرگ‌ومیر از آنالیز رگرسیون لجستیک باینری استفاده شد. همچنین، برای پیش‌بینی مرگ یا زنده ماندن مبتلایان به کووید-۱۹ بر اساس مقادیر کوبالامین و تعیین نقطه‌ی برش برای کوبالامین، منحنی راک (receiver operating characteristics (ROC) رسم شد و سطح زیر منحنی (AUC) به دست آمد. آنالیزها با استفاده از SPSS نسخه‌ی ۲۶ و MedCalc انجام شد.

نتایج

در مطالعه‌ی حاضر که با هدف بررسی سطح کوبالامین سرم و ارتباط آن با شدت بیماری در بیماران مبتلا به بیماری کووید-۱۹ بستری در بیمارستان سینا (فرشچیان) واقع در همدان انجام شد، همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، ۱۱۷ بیمار بررسی شدند. از این میان، ۴۷ نفر در گروه متوسط، ۴۶ نفر در گروه شدید و ۲۴ نفر در گروه بحرانی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران در گروه‌های moderate، severe و critical به ترتیب برابر با ۱۵/۱۸ ± ۵۱/۸۱، ۱۳/۳۸ ± ۶۳/۱۱ و ۷۷/۰۸ ± ۷/۸۵ سال بود. میانگین شاخص توده‌ی بدنی (BMI) در گروه moderate برابر با ۳/۸۷ ± ۲۷/۲۸، در گروه severe برابر با ۴/۳۷ ± ۲۸/۴۱ و در گروه critical برابر با ۵/۱۵ ± ۳۱/۳۸ کیلوگرم بر مترمربع بود. میانگین سطح سرمی کوبالامین در گروه‌های moderate، severe و critical به ترتیب برابر با ۹۵/۰۲ ± ۱۰۳۲/۰۸، ۱۲/۲۹ ± ۶۸/۷۷ و ۳/۵۸ ± ۵۱/۳۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین، نسبت زنان به مردان در هر سه گروه بیشتر بود.

قبل از مقایسه‌ی میانگین‌های سن، شاخص توده‌ی بدنی و کوبالامین بین سه گروه moderate، severe 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 در سه گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد، به طوری که افراد گروه moderate در مقایسه با دو گروه دیگر، میانگین سنی و شاخص توده‌ی بدنی کمتری داشتند. علاوه بر این، نتایج نشان‌دهنده‌ی وجود تفاوت بین میانگین کوبالامین در سه گروه بود، به طوری که کمترین میانگین کوبالامین مربوط به گروه critical و بیشترین میانگین کوبالامین مربوط به گروه moderate بود.

بدنی افراد گروه moderate با گروه critical ($P < 0.001$) و critical با severe ($P = 0.022$) اختلاف معنی داری را نشان داد، به طوری که میانگین شاخص توده‌ی بدنی گروه moderate کمتر از critical بود و این اختلاف از نظر آماری، معنی دار تشخیص داده شد.

severe اختلاف معنی داری وجود دارد. همچنین، بین میانگین سنی گروه critical و severe اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0.001$). به عبارت دیگر، میانگین سنی افراد هر سه گروه اختلاف معنی دار با هم داشتند. مقایسه‌ی میانگین شاخص توده‌ی

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

P-value	value	شدت بیماری COVID-19			
		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	سن (سال)
0.001	7/04*	31/38 ± 5/15	28/41 ± 4/37	27/28 ± 3/87	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
<0.001	3565/48*	51/35 ± 3/58	68/77 ± 12/29	1032/08 ± 95/02	کوبالامین (پیکوگرم بر میلی لیتر)
0.875	0/27**	15 (62/5)	28 (60/9)	31 (66)	جنسیت
		9 (37/5)	18 (39/1)	16 (34)	تعداد (درصد)
					فاکتورهای خطر و مستعدکننده
0.364	4/32**	14 (58/30)	18 (39/10)	17 (36/20)	فشارخون
		180 (41/70)	25 (54/30)	27 (57/40)	(میلیمتر جیوه)
0.099	7/80**	3 (12/50)	2 (4/30)	0 (0/00)	چربی خون
		21 (87/50)	41 (89/10)	43 (91/50)	(میلی گرم در دسی لیتر)
0.505	3/33**	2 (8/30)	8 (17/40)	5 (10/60)	سیگار کشیدن
		22 (91/70)	35 (76/10)	39 (83/00)	خیر
0.390	4/12**	8 (33/30)	6 (13/00)	11 (23/40)	دیابت
		15 (62/50)	37 (80/40)	33 (70/20)	خیر
					علائم بالینی
0.022	11/44**	15 (62/50)	18 (39/10)	11 (23/40)	تب
		9 (37/50)	26 (56/50)	32 (68/10)	خیر
0.830	1/48**	15 (62/50)	33 (71/70)	33 (70/20)	سرفه
		9 (37/50)	12 (26/10)	13 (27/70)	خیر
0.881	1/18**	11 (45/80)	25 (54/30)	25 (53/20)	تنفس کوتاه
		13 (54/20)	20 (43/50)	21 (44/70)	خیر
0.483	3/46**	0 (0/00)	1 (2/20)	3 (6/40)	تپش قلب
		24 (100/00)	43 (93/50)	42 (89/40)	خیر
0.017	12/03**	0 (0/00)	2 (4/30)	9 (19/10)	درد قفسه‌ی سینه
		24 (100/00)	43 (93/50)	35 (74/50)	خیر
0.581	2/86**	5 (20/80)	13 (28/30)	16 (34/00)	سردرد
		19 (79/20)	32 (69/60)	29 (61/70)	خیر
0.022	11/40**	4 (16/70)	25 (54/30)	17 (36/20)	خستگی
		20 (83/30)	20 (43/50)	28 (59/60)	خیر
0.780	1/76**	2 (8/30)	3 (6/50)	5 (10/60)	خلط
		22 (91/70)	42 (91/30)	40 (85/10)	خیر
0.057	9/17**	0 (0/00)	0 (0/00)	5 (10/60)	اسهال
		24 (100/00)	46 (100/00)	40 (85/10)	خیر

ادامه جدول ۱

بی‌اشتهایی	بله	۸ (۱۷/۰۰)	۱۰ (۲۱/۷۰)	۳ (۱۲/۵۰)	۲/۲۳**	۰/۶۹۶
	خیر	۳۷ (۷۸/۷۰)	۳۵ (۷۶/۱۰)	۲۱ (۸۷/۵۰)		
کاهش بویایی و چشایی	بله	۳ (۶/۴۰)	۳ (۶/۵۰)	۱ (۴/۲۰)	۱/۴۱**	۰/۸۴۳
	خیر	۴۲ (۸۹/۴۰)	۴۲ (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	۰/۱۰***	۰/۹۵۳
سطح اشباع اکسیژن (درصد)		۸۸/۲۸۵ ± ۵/۴۴	۸۵/۰۵ ± ۶/۴۷	۸۲/۷۱ ± ۸/۱۱	۱۵/۵۶***	<۰/۰۰۱
نیاز به اکسیژن (لیتر)		۷/۱۰ ± ۱/۷۷	۹/۴۷ ± ۲/۵۹	۱۱/۴۶ ± ۳/۶۰	۳۲/۵۵***	<۰/۰۰۱
طول مدت بستری (روز)		۴/۴۳ ± ۱/۴۶	۶/۸۳ ± ۴/۷۱	۸/۶۳ ± ۴/۹۹	۱۶/۱۱***	<۰/۰۰۱

*ANOVA **Chi² test *** Kruskal-Wallis test

به دلیل معنی‌داری آزمون کروسکال‌والیس برای مدت بستری، سطح اشباع اکسیژن و میزان نیاز به اکسیژن از آزمون تعقیبی دان با تصحیح بونفرونی برای مقایسه‌ی دوه‌دو بین گروه‌ها استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد که بین مدت بستری گروه moderate و گروه‌های severe (P=۰/۰۱۰) و critical (P<۰/۰۰۰۱) از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری وجود دارد. مدت بستری در گروه moderate کمتر از گروه‌های severe و critical بود، درحالی‌که این مدت در گروه severe بیشتر از گروه critical گزارش شد؛ اما این تفاوت از نظر آماری، معنی‌داری نبود (P=۰/۵۲۳).

بین شاخص سطح اشباع اکسیژن در گروه moderate و critical از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۰۰۱). این شاخص در گروه moderate بیشتر از گروه critical بود. مقایسه‌ی این شاخص بین دو گروه moderate و severe نشان‌دهنده‌ی افزایش معنی‌دار این شاخص در گروه moderate بود (P=۰/۰۰۱).

بین نیاز به اکسیژن گروه moderate و critical از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۰۰۱)، به طوری که بیماران حاضر در گروه critical نسبت به گروه moderate نیاز به اکسیژن بیشتری داشتند. مقایسه‌ی بین نیاز به اکسیژن در دو گروه moderate و severe تفاوتی معنی‌دار بین این دو گروه نشان داد (P<۰/۰۰۰۱). نتایج نشان‌دهنده‌ی نیاز کمتر بیماران حاضر در گروه moderate به اکسیژن نسبت به گروه severe بود. همچنین، نتایج نشان داد که گروه severe نسبت به گروه critical نیازمند سطوح کمتری از اکسیژن بود؛ اما این اختلاف از نظر آماری، معنی‌دار نبود (P=۰/۴۱۸).

نتایج نشان داد که بیشترین تعداد مرگ (۲۵ درصد) مربوط به گروه critical بود. هیچ‌یک از افراد گروه moderate فوت

میانگین شاخص توده‌ی بدنی گروه severe کمتر از critical بود و این اختلاف نیز از نظر آماری، معنی‌دار بود. میانگین شاخص توده‌ی بدنی افراد گروه moderate کمتر از severe بود؛ اما این اختلاف از نظر آماری، معنی‌داری نبود (P=۰/۴۲۹). میانگین کوبالامین بیماران گروه moderate بیشتر از گروه‌های critical و severe بود و این اختلاف از نظر آماری، معنی‌داری بود (P<۰/۰۰۰۱). درجه‌ی حرارت بدن در هر سه گروه تقریباً برابر با ۳۶ درجه‌ی سانتی‌گراد اندازه‌گیری شد. میانگین مدت بستری در گروه critical برابر با ۴/۹۹ ± ۸/۶۳ روز بود که بیشتر از دو گروه دیگر بود. از سوی دیگر، کمترین میانگین مدت بستری مربوط به گروه moderate بود که برابر با ۴/۴۳ ± ۱/۴۶ روز بود. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای درجه‌ی حرارت، سطح اشباع اکسیژن، میزان نیاز به اکسیژن و مدت بستری بین سه گروه، ابتدا، نرمال بودن میانگین‌ها با استفاده از آزمون‌های کولموگوروف‌اسمیرنوف، چولگی و کشیدگی بررسی شد. نتایج نشان داد که فرض نرمال بودن برای متغیرهای مورد بررسی برقرار نیست؛ بنابراین، برای مقایسه‌ی این متغیرها بین سه گروه، از معادل ناپارامتری آنالیز واریانس، یعنی آزمون کروسکال‌والیس استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین درجه‌ی حرارت بدن در سه گروه moderate، severe و critical وجود ندارد. نتایج حاصل از مقایسه‌ی مدت بستری در بیمارستان نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین مدت‌زمان بستری در بیمارستان بین سه گروه وجود دارد، به طوری که بیماران قرارگرفته در دسته‌ی critical مدت‌زمان بیشتری در بیمارستان بستری بوده‌اند. مقایسه‌ی شاخص سطح اشباع اکسیژن بین سه گروه حاکی از وجود تفاوتی معنی‌دار بود. همچنین، سه گروه moderate، severe و critical از نظر نیاز به اکسیژن تفاوت معنی‌داری با یکدیگر داشتند.

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

P-value	Value	شدت بیماری COVID-19			ترخیص از بیمارستان مرگ
		بحرانی تعداد (درصد)	شدید تعداد (درصد)	خفیف تا متوسط تعداد (درصد)	
۰/۰۰۱	۱۴/۱۳*	۱۸ (۷۵/۰)	۴۳ (۹۳/۵)	۴۷ (۱۰۰/۰۰)	
		۶ (۲۵/۰)	۳ (۶/۵)	۰ (۰/۰۰)	

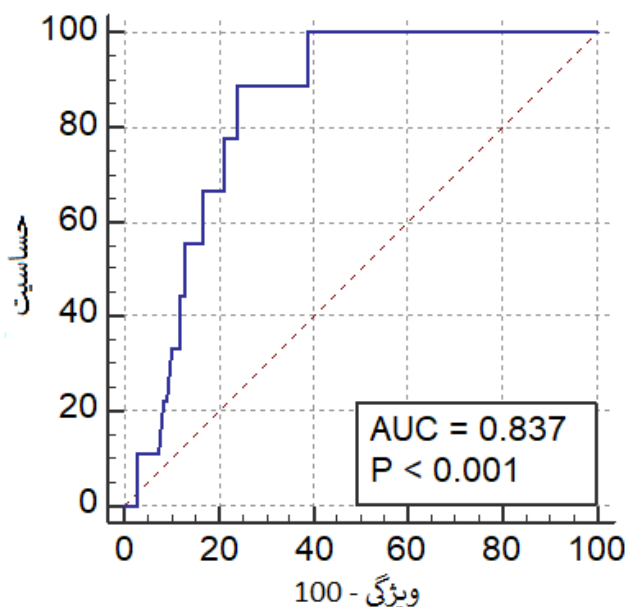
لجستیک باینری استفاده شد. نتایج نشان داد که مدت زمان بستری در بیمارستان اثر معنی داری بر مرگ و میر ناشی از بیماری COVID-19 دارد. با افزایش یک روزه مدت بستری در بیمارستان، میزان مرگ بر اثر بیماری COVID-19، ۲۳ درصد افزایش می یابد (با فرض ثابت بودن سن و کوبالامین) (جدول ۳)؛ بنابراین، می توان اعلام کرد که تحلیل رگرسیون لجستیک به طور کلی معتبر است.

برای ارزیابی ارزش مقدار کوبالامین در پیش بینی مرگ یا زنده ماندن مبتلایان به COVID-19، از منحنی راک (شکل ۱) استفاده شد. سطح زیر منحنی راک (AUC) برابر با ۰/۸۳۷ بود که بیانگر آن است که بر اساس مقدار کوبالامین، می توان مرگ بیماران مبتلا به COVID-19 را به خوبی پیش بینی کرد. مقدار $P < 0.001$ نشان داد که آزمون برابری AUC معنی دار بود؛ بنابراین، تجزیه و تحلیل منحنی راک عملکرد خوبی از سطوح کوبالامین را برای تشخیص مرگ یا زنده ماندن بیماران مبتلا به COVID-19 با حساسیت (۸۸/۸۹ درصد) و ویژگی (۷۵/۹۳ درصد) مناسب نشان داد. سایر جزئیات منحنی راک مانند مقدار فاصله اطمینان (CI برابر با ۹۵ درصد) برای سطح زیر منحنی برابر با ۰/۷۵۸-۰/۸۹۹ برآورد شد. مقدار cut-off برابر با ۵۷/۵ است که نشان می دهد برای فردی که کوبالامین کمتر از ۵۷/۵ دارد، مرگ بر اثر COVID-19 پیش بینی می شود و برای فردی که کوبالامین بیشتر از ۵۷/۵ دارد، ترخیص از بیمارستان پیش بینی می شود.

نکردند و فقط سه نفر (۶/۵ درصد) از افراد گروه severe طی دوره مطالعه فوت کردند. نتایج آزمون مجذور کای نشان می دهد بین مرگ و میر و شدت بیماری ارتباط معنی داری وجود دارد (جدول ۲). مقایسه سطوح کوبالامین میان زنان و مردان در هر یک از سه گروه نشان داد که میانگین کوبالامین در زنان حاضر در گروه moderate نسبت به مردان بیمار حاضر در همین گروه بیشتر است؛ اما در گروه severe، میانگین کوبالامین مردان بیشتر از میانگین کوبالامین زنان بود. در گروه critical، میانگین کوبالامین در زنان و مردان تقریباً به هم نزدیک بود و با اختلاف کمی، میانگین در زنان بیشتر از مردان بود. همچنین، میانگین کوبالامین در گروه moderate با اختلاف زیادی بالاتر از گروه های severe و critical بود.

مقایسه میانگین کوبالامین بین زنان و مردان با وضعیت مرگ و میر (ترخیص شده و فوت شده) نشان داد که در هر دو جنسیت، افرادی که از بیمارستان ترخیص شده اند، میانگین کوبالامین بیشتر و افرادی که فوت کردند، میانگین کوبالامین کمتری داشتند. همچنین، میانگین کوبالامین مردان فوت شده بیشتر از زنان فوت شده بود؛ اما در مورد بیماران ترخیص شده، این وضعیت برعکس بود؛ یعنی، میانگین کوبالامین زنان ترخیص شده بیشتر از مردان ترخیص شده بود.

برای بررسی تأثیر متغیرهای سن، مدت بستری و کوبالامین بر مرگ و میر بیماران مبتلا به COVID-19، از تجزیه و تحلیل رگرسیون



شکل ۱: بررسی حساسیت و ویژگی کوبالامین با استفاده از منحنی مشخصه عملکرد (ROC)

جدول ۳: نتایج آنالیز رگرسیون با متغیر وابسته‌ی مرگومیر بیماران

P-value	نسبت شانس	مرگومیر		سن (سال)
		خیر (n= ۱۰۸)	بله (n= ۹)	
۰/۶۰۲	۱/۰۴	(۱۵/۸۵) ۶۰/۰۶	(۱۰/۴۴) ۷۸/۰۰	
۰/۰۰۸	۱/۲۲	۵/۶۳ (۳/۴۳)	(۵/۰۸) ۱۳/۴۴	مدت بستری (روز)
۰/۸۱۲	۰/۹۸۱	(۴۸۶/۲۵) ۴۸۵/۳۵	(۷/۵۶) ۵۳/۹۶	کوبالامین (میلی‌لیتر)

بحث

این مطالعه با هدف آشکارسازی تأثیر کمبود کوبالامین بر شدت بیماری در مبتلایان به COVID-19 انجام شد. در انتهای مطالعه، مشخص شد که در بیماران مبتلا به کمبود این ویتامین میزان درگیری ریوی و میزان بستری شدن در بیمارستان بیشتر است. کوبالامین یا ویتامین B12 ویتامین تعدیل‌کننده‌ی ایمنی است و نقش مهمی در سیستم ایمنی بدن ایفا می‌کند. این ویتامین می‌تواند با سرکوب تکثیر ویروس، شدت عفونت ویروسی را کاهش دهد [۱۲]. کمبود ویتامین B12 در چندین عفونت ویروسی مشاهده شده است؛ به‌عنوان نمونه، در عفونت‌های ناشی از ویروس‌های HIV، هپاتیت A و C کمبود شدید کوبالامین با افزایش خطر و شدت عفونت همراه بوده است. کمبود این ویتامین با تأثیر بر عملکرد فاگوسیت‌ها، بلوغ لنفوسیت‌های T، تولید اینترفرون و تکثیر ویروس، به پیشرفت بیماری کمک می‌کند [۱۵-۱۳]. استفاده از مکمل‌های کوبالامین با دوز بالا در این بیماران موجب پسرقت بیماری می‌شود؛ از این‌رو، این فرضیه را بررسی کردیم که آیا کمبود کوبالامین در تشدید علائم بالینی ناشی از ویروس SARS-CoV-2 دخیل است یا خیر. در نهایت، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هرچه سطح ویتامین B12 در بیماری کمتر باشد، وخامت بیماری و مدت بستری در بیمارستان افزایش می‌یابد. نتایج آنالیز رگرسیون و داده‌های حاصل از ترسیم نمودار ROC نیز نقش پیش‌بینی‌کننده‌ی کوبالامین را تأیید کرد، بدین صورت که سطح زیر منحنی که برابر با ۰/۸۳۷ برآورد شد، نشان داد که اندازه‌گیری سطح کوبالامین سرم می‌تواند شاخص ارزشمندی در پیش‌بینی وخامت بیماری در بیماران کوویدی باشد. این امر به شناسایی هرچه سریع‌تر بیماران بدحال و در نهایت، درمان به‌موقع آنان کمک می‌کند و به‌تبع آن، فشارهای اقتصادی و بهداشتی تحمیل‌شده بر پیکره‌ی درمان را کاهش می‌دهد. در راستای مطالعه‌ی ما، محققان دیگری ارتباط بین سطح کوبالامین و تمایل به عفونت شدید را در بیماران مبتلا به COVID-19 ارزیابی کردند. این محققان در پایان مطالعات خود، بر اساس آنالیزهای آماری، مانند رگرسیون لجستیک، پیشنهاد کردند که سطوح پایین ویتامین B12 با تمایل به عفونت شدیدتر COVID-19 مرتبط است [۱۷، ۱۶].

Michele و همکاران نیز تأکید کردند که افزایش سطح کوبالامین می‌تواند مدت اقامت در بیمارستان را کاهش دهد [۱۸]. با وجود این، شاکری و همکاران نتایج متفاوتی گزارش کردند. آن‌ها دریافتند که سطح ویتامین B12 بر نیاز به لوله‌گذاری یا مدت بستری در بیمارستان تأثیری نداشت [۱۹]. همسو با مطالعه‌ی ما، Corcoran و همکاران نشان دادند که سطح ویتامین B12 بین بیمارانی که فوت کرده‌اند و افرادی که زنده مانده‌اند، متفاوت بود [۲۰]. در مطالعه‌ی ما، بین شدت بیماری و نیاز به اکسیژن رابطه‌ی مستقیمی وجود داشت. به عبارت دیگر، هرچه بیمار از علائم بالینی شدیدتری رنج ببرد، میزان نیاز به اکسیژن افزایش می‌یابد. Tan و همکاران طی مطالعه‌ای که در سنگاپور انجام دادند، نتایج ما را تأیید کردند. آنان نشان دادند که استفاده از مکمل‌های متیل کوبالامین به کاهش آسیب اندام‌ها، علائم بالینی مرتبط با COVID-19 و کاهش درخور توجه نیاز به اکسیژن و حمایت مراقبت‌های ویژه منجر می‌شود [۲۱]. یکی از تظاهرات رایجی که به دنبال عفونت با کروناویروس جدید طی مراحل اولیه‌ی عفونت اتفاق می‌افتد، از دست رفتن حواس بویایی و چشایی است [۲۲]؛ برای مثال، در مطالعاتی که در عربستان سعودی و برزیل انجام شد، میزان بروز این اختلال به‌ترتیب برابر با ۵۳ درصد و ۶۷ درصد بود [۲۳، ۲۴]. در مقابل، در مطالعه‌ی ما، فقط ۷ درصد از بیماران به این عارضه دچار شدند. مطالعات متعددی ارتباط بین کمبود کوبالامین و اختلال در بویایی را گزارش کرده‌اند. مکانیسم‌هایی که بتوانند نقش ویتامین B12 در بروز اختلال بویایی در بیماران مبتلا به COVID-19 را توضیح دهند، هنوز به‌درستی مشخص نشده‌اند. باین‌حال، به نظر می‌رسد که دلیل آن آسیب رسیدن به عصب بویایی در اثر افزایش سطح هموسیستئین به‌دلیل متیلاسیون ناکارآمد هموسیستئین به متیونین در بیماران مبتلا به کمبود کوبالامین باشد [۲۵]. برای درک چگونگی تأثیر کمبود ویتامین B12 بر کاهش حس چشایی و بویایی در بیماران مبتلا به COVID-19، مطالعات بیشتری لازم است. برای درک بهتر مکانیسم مهارکنندگی کوبالامین، مطالعات مختلفی صورت گرفته است؛ به‌عنوان مثال، Kandeel و همکاران در مطالعه‌ی خود، با استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیک، دریافتند که احتمالاً ویتامین B12 عواملی را که عفونت ویروس SARS-CoV-2 را تسهیل می‌کنند، مسدود می‌کند. آنالیزهای آنان نشان داد که کوبالامین پروتئاز شبه C را که نقشی کلیدی در تکثیر و رونویسی ویروس ایفا می‌کند، مهار می‌کند [۲۶]. پروتئین‌های nsp مانند nsp12 و nsp14، گروهی از پروتئین‌های ویروس SARS-CoV-2 هستند که تمایل بالایی برای اتصال به کوبالامین دارند. پروتئین nsp14 مسئول حذف ناهماهنگی‌هایی است که در طول تکثیر ژنوم ایجاد می‌شود. این امر شاید توجیه‌کننده‌ی مختل شدن اثر مهار داروهای مورد استفاده برای درمان COVID-19 باشد. علاوه بر این، پروتئین فوق‌ورود SARS-CoV-2 به سلول میزبان را تسهیل می‌کند [۴]. از طرف دیگر، ویتامین B12 می‌تواند فعالیت RNA پلیمرز وابسته به RNA را که

تأثیر مثبتی در درمانگاه‌ها به دلیل کوتاه شدن طول دوره‌ی عفونت داشته باشد. در نتیجه، افراد با میانگین کوبالامین بالاتر، میانگین سنی کمتر و شاخص توده‌ی بدنی کمتر، شدت بیماری پایین‌تری دارند. همچنین، این گروه مدت بستری پایین‌تری داشتند و طی دوره‌ی مطالعه فوت نکردند.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره‌ی ۱۴۰۱۰۷۱۹۵۹۴۸ نتیجه شده است. از واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان قلب فرشچیان و آزمایشگاه بیمارستان سینا به دلیل همکاری ایشان در اجرای این طرح، 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 شناسه‌ی IR.UMSHA.REC.1401.519 است. قبل از مطالعه، روند انجام آزمایش به‌طور کامل برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از تمام شرکت‌کنندگان اخذ شد.

سهم نویسندگان

نویسنده‌ی اول (پژوهشگر همکار): نوشتن پروپوزال، بازنگری متون، مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، ویرایش علمی مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده‌ی دوم (پژوهشگر همکار): معرفی نمونه‌ها، مداخلات بالینی، تفسیر نتایج (۱۳ درصد)؛ نویسنده‌ی سوم (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طراحی پروژ، جمع‌آوری داده‌ها و نمونه‌ها، تدوین بخش‌های مختلف طرح، نگارش مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده‌ی چهارم (پژوهشگر همکار): تشخیص و تفسیر نتایج آسیب‌شناسی (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی پنجم (پژوهشگر همکار): مشارکت در جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی ششم (پژوهشگر همکار): آنالیزور و تحلیلگر داده‌ها (۵ درصد)؛ نویسنده‌ی هفتم (پژوهشگر همکار): مشارکت در ارائه‌ی طرح اولیه‌ی پروژ (۲ درصد).

حمایت مالی

این پژوهش با استفاده از حمایت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

مسئول تکثیر ژنوم ویروس است، مهار کند [۱۲]. متیلاسیون DNA مکانیسمی اپی‌ژنتیکی است که در تعدیل بیان ژن نقش دارد. به‌طور کلی، هیپومتیلاسیون DNA در پروموتورهای ژن با حالت فعال بیان آن‌ها مرتبط است [۱]. قبلاً مشخص شده است که پروموتورهای ژن‌های کدکننده‌ی سیتوکین‌ها پس از فعال‌سازی سلول‌های T، به‌سرعت دمتیله می‌شوند؛ بنابراین، بیان سیتوکین-ها افزایش می‌یابد. یکی از توانایی‌های ویروس‌های RNA دار مانند ویروس SARS-CoV-2 ربودن اپی‌ژنوم سلول‌های ایمنی میزبان به‌منظور فرار از دفاع ضدویروسی است؛ بنابراین، پتانسیل درمانی داروهایی که قادر به تعدیل اپی‌ژنتیک هستند، به‌عنوان نوعی استراتژی برای کنترل التهاب تشدیدشده‌ی ناشی از SARS بسیار مؤثرند [۲۷]. ثابت شده است که کوبالامین می‌تواند متیلاسیون DNA را تنظیم کند و بیان واسطه‌های التهابی را کاهش دهد [۲۸]. در مطالعه‌ی دیگری که در ترکیه، Sezgin انجام داد، مشخص شد که درمان با ویتامین B12 باعث افزایش سطح آلفا-۱-آنتی‌تریپسین (A1AT) می‌شود. A1AT مهارکننده‌ی پروتئیناز است که از پارانشیم ریه ترشح می‌شود و در دفاع در برابر عوامل عفونی نقش دارد [۱۶]. از طرفی، Vianello و همکاران نشان دادند که بیماران مبتلا به COVID-19 با نارسایی A1AT دست‌به‌گریبان هستند [۲۹]. از نتایج این دو مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که سطوح پایین ویتامین B12 باعث کاهش سنتر A1AT و افزایش حساسیت به عفونت COVID-19 می‌شود.

نتیجه‌گیری

پیشرفت بیماری کووید ۱۹ در بیماران با کمبود ویتامین B12 تشدید می‌شود. علائم خاص مانند تب، از دست دادن حس چشایی و بویایی و سرفه در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین B12 بیشتر بود. علاوه بر این، نشانگرهای التهابی بیماران مبتلا به کمبود ویتامین B12 بالاتر بود؛ بنابراین، در نظر گرفته می‌شود که ویتامین B12 بر پیش‌آگهی و علائم در بیماران COVID-19 تأثیر دارد. علاوه بر این، مکمل‌های ویتامین B12 در بیماران COVID-19 می‌تواند

REFERENCES

- Cassiano LM, Cavalcante-Silva V, Oliveira MS, Prado BV, Cardoso CG, Salim A, Franco GR, D'Almeida V, Francisco SC, Coimbra RS. Vitamin B12 attenuates leukocyte inflammatory signature in COVID-19 via methyl-dependent changes in epigenetic markings. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1048790. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1048790
- Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12 pharmacutrition for COVID-19. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2021;4(1). DOI: 10.35454/rncm.v4n1.187
- Yazdi A, Alvandi M, Shaghghi Z, Hashemi SH, Inanloo SO, Hashemi S, Mohammadi T, Akbari S. Coronavirus Disease in Cardiovascular Patients: Clinical Characteristics and Final Prognosis. *Avicenna J Clin Microbiol Infect*. 2023; 10(1): 20-26. DOI: 10.34172/ajcmi.2023.3421
- Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, Manhães-de-Castro R, Toscano AE, Costa LP, et al. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev*. 2022;80(3):561-78. PMID: 34791425 DOI: 10.1093/nutrit/nuab092
- 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
- Aslaner H, İnanç N, Gökçek MB, Aykemat Y, Aslaner HA, Benli AR. The effect of vitamin b12 levels on prognosis in covid-19 patients. *J Contemp Med*. 2022;12(2):359-63. DOI: 10.16899/jcm.1035078
- Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):662-8. PMID:20717016 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833d3dfac

8. Lagana A.S, Rizzo G. A review of vitamin B12, Molecular Nutrition, Vitamin.2019:105-129.
9. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, Apostolopoulos V. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*. 2017;**96**:58-71. [PMID: 28041597](#) [DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.012](#)
10. Pandya M, Shah S, Dhanalakshmi M, Juneja T, Patel A, Gadnaya 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;**30**:100951. [DOI: 10.1016/j.imu.2022.100951](#)
11. World Health Organization. WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus: outline of trial designs for experimental therapeutics, January 27, 2020, Geneva, Switzerland. World Health Organization. 2020.
12. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*. 2020;**72**(10):2112-20. [PMID: 32812340](#) [DOI: 10.1002/iub.2359](#)
13. Baldewicz TT, Goodkin K, Blaney NT, Shor-Posner G, Kumar M, et al. Cobalamin level is related to self-reported and clinically rated mood and to syndromal depression in bereaved HIV-1(+) and HIV-1(-) homosexual men. *J Psychosom Res*. 2000;**48**(2):177-85. [PMID: 10719135](#) [DOI: 10.1016/s0022-3999\(99\)00108-7](#)
14. Iwarson S, Lindberg J. Coenzyme-B12 therapy in acute viral hepatitis. *Scand J Infect Dis*. 1977;**9**(2):157-8. [PMID: 897571](#) [DOI: 10.3109/inf.1977.9.issue-2.22](#)
15. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, Miyoshi K, Matono T, Oyama K, et al. Falsely Elevated Serum Vitamin B12 Levels Were Associated with the Severity and Prognosis of Chronic Viral Liver Disease. *Yonago Acta Med*. 2017;**60**(1):31-9. [PMID: 28331419](#)
16. Sezgin Y. Evaluation of serum vitamin B12 levels in patients with COVID-19 infection: A case-control study. *J Med Biochem*. 2023;**42**(3):524-29. [PMID: 37790208](#) [DOI: 10.5937/jomb0-42357](#)
17. Hemdan DI. Level of vitamins and minerals for people with coronavirus (Covid-19) in Taif, Kingdom of Saudi Arabia. *Materials Express*. 2022;**12**(3):518-26. [DOI: 10.1166/mex.2022.2168](#)
18. Michele CA, Angel B, Valeria L, Teresa M, Giuseppe C, Giovanni M, Ernestina P, Mario B. Vitamin supplements in the Era of SARS-Cov2 pandemic. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2020;**11**(2):007-19. [DOI: 10.30574/gscbps.2020.11.2.0114](#)
19. Shakeri H, Azimian A, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Safdari M, Haresabadi M, Daneshmand T, Namdar Ahmadabad H. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2022;**94**(1):141-6. [PMID:34406674](#) [DOI: 10.1002/jmv.27277](#)
20. Corcoran TB, O'Neill MA, Webb SA, Ho KM. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2009;**37**(2):254-60. [DOI: 10.1177/0310057X0903700215](#)
21. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, Wong HM, 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 (COVID-19). *Nutrition*. 2020;**79-80**:111017. [PMID:33039952](#) [DOI: 10.1016/j.nut.2020.111017](#)
22. Elsayad OA, Abdou SM. Relation between Vitamin B12 Levels and Smell Affection in COVID-19 Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022;**26**(4):e533-e537. [PMID: 36405468](#) [DOI: 10.1055/s-0042-1755311](#)
23. Mubarak AA, Alrbaiai GT, Sibyani AK, Alhulayfi RM, Alzaidi RS, Almalki HS. Prevalence of anosmia among COVID-19 patients in Taif City, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021;**42**(1):38-43. [PMID: 33399169](#) [DOI: 10.15537/smj.2021.1.25588](#)
24. Sampaio Rocha-Filho PA, Albuquerque PM, Carvalho LC, Dandara Pereira Gama M, Magalhães JE. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2022;**23**(1):1. [DOI: 10.1186/s10194-021-01367-8](#)
25. Gupta PK, Garg RK, Gupta RK, Malhotra HS, Paliwal VK, Rathore RK, Verma R, Singh MK, Rai Y, Pandey CM. Diffusion tensor tractography and neuro-psychological assessment in patients with vitamin B12 deficiency. *Neuroradiology*. 2014;**56**:97-106. [DOI: 10.1007/s00234-013-1306-y](#)
26. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci*. 2020;**251**:117627. [PMID: 32251634](#) [DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117627](#)
27. Li Y, Chen G, Ma L, Ohms SJ, Sun C, Shannon MF, Fan JY. Plasticity of DNA methylation in mouse T cell activation and differentiation. *BMC Molecular Biol*. 2012;**13**(1):1-9. [DOI: 10.1186/1471-2199-13-16](#)
28. de Queiroz KB, Cavalcante-Silva V, Lopes FL, Rocha GA, D'Almeida V, Coimbra RS. Vitamin B 12 is neuroprotective in experimental pneumococcal meningitis through modulation of hippocampal DNA methylation. *J Neuroinflammation*. 2020;**17**:1-2. [DOI: 10.1186/s12974-020-01763-y](#)
29. Vianello A, Braccioni F. Geographical Overlap Between Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and COVID-19 Infection in Italy: Casual or Causal? *Arch Bronconeumol*. 2020;**56**(9):609-10. [DOI: 10.1016/j.arbres.2020.05.015](#)