



Research Article

Introducing an Index to Predict Lung Involvement in Hypertensive Patients with COVID-19

Farnaz Seifi-Skishahr^{1*} , Nabilpour Maghsoud¹ 

¹Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

***Corresponding author:** Farnaz Seifi-Skishahr, Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. E-mail: f.seify@yahoo.com

DOI: [10.32592/nkums.14.3.78](https://doi.org/10.32592/nkums.14.3.78)

How to Cite this Article:

Seifi-Skishahr F, Maghsoud N. Introducing an Index to Predict Lung Involvement in Hypertensive Patients with COVID-19. J North Khorasan Univ Med Sci. 2022;**14**(3): 78-83. DOI: 10.32592/nkums.14.3.78

Received: 28 Jun 2022

Accepted: 12 Sep 2022

Keywords:

Blood pressure
Coronavirus
C-reactive protein (CRP)
L-cysteine
Vitamin D

Abstract

Introduction: Research efforts for early prediction of COVID-19 are still ongoing. This study aimed to introduce an index for predicting lung involvement in hypertensive patients with COVID-19.

Method: All hypertensive patients with COVID-19 who were hospitalized in the intensive care unit of Imam Sajjad Hospital in Tabriz, Iran, from February 1400 to May 1401 comprised the statistical population of this study, who were selected as the statistical sample by the census. The vitamin D concentration, C-reactive protein, and L-cysteine levels in serum were determined by the ELISA technique. An independent t-test was used to analyze the differences between groups. In addition, the C-reactive protein to L-cysteine ratio was calculated in both groups. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: All hypertensive patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit had lung involvement of > 50% and vitamin D deficiency of < 20 ng/ml. The Vitamin D concentration was > 26 ng/ml in healthy individuals. The findings showed hypertensive patients with COVID-19 had significantly higher levels of C-reactive protein, L-cysteine, and C-reactive protein to L-cysteine ratio than healthy individuals ($P \leq 0.005$).

Conclusion: The ratio of C-reactive protein to L-cysteine and vitamin D deficiency could better predict lung involvement in hypertensive patients with COVID-19.



معرفی شاخصی برای پیش‌بینی درگیری ریه در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹

فرناز سیفی اسگشهر^{۱*}، مقصود نبیل پور^۱

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^{*} نویسنده مسئول: فرناز سیفی اسگشهر، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. ایمیل: f.seify@yahoo.com

DOI: [10.32592/nkums.14.3.78](https://doi.org/10.32592/nkums.14.3.78)

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۲۱
مقدمه: تلاش‌های تحقیقاتی برای پیش‌بینی زودهنگام بیماری کووید ۱۹ همچنان ادامه دارد. هدف از تحقیق حاضر معرفی شاخصی برای پیش‌بینی درگیری ریه بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ بود.	واژگان کلیدی: ال‌سیستئین پروتئین واکنشگر C فشارخون کرونا ویروس ویتامین D
روش کار: جامعه آماری این پژوهش تمام بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ بودند که از بهمن ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام سجاد تبریز بستری شده بودند و به‌صورت سرشماری انتخاب شدند. مقادیر پروتئین واکنشگر C، ال‌سیستئین و ویتامین D از سرم آن‌ها با روش الایزا اندازه‌گیری شد. از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. همچنین نسبت پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین در هر دو گروه محاسبه شد. سطح معنی‌داری تمام عملیات آماری $p \leq 0/05$ تعیین شد.	
یافته‌ها: همه بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه درگیری بیش از ۵۰ درصد ریه و کمبود ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشتند. مقادیر ویتامین D افراد سالم بیش از ۲۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. نتایج تحقیق نشان داد میزان پروتئین واکنشگر C و ال‌سیستئین نسبت مقادیر پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور معناداری بیشتر از افراد سالم بود ($p \leq 0/05$).	
نتیجه‌گیری: نسبت پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین و کمبود ویتامین D می‌تواند پیشگوییکننده بهتری برای درگیری ریه در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ باشد.	

مقدمه

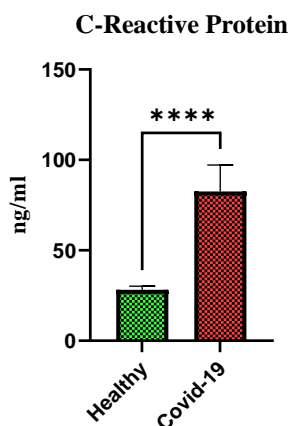
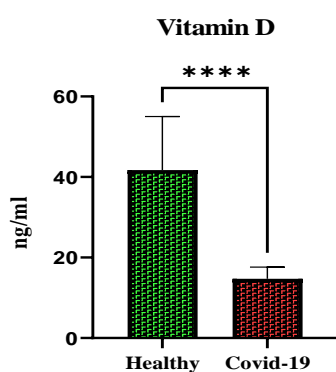
اینترلوکین-۶ سرم (۵۲ درصد) و افزایش پروتئین واکنشگر C- (reactive protein test) (۸۴ درصد) مشاهده شد [۲]. به نظر می‌رسد استرس اکسیداتیو عامل پاتوژنتیک مهم آسیب بافتی در عفونت SARS-CoV2 است. از سوی دیگر (Human High) hs-CRP (Sensitivity C-Reactive Protein) سایتوکین التهابی مهمی است که به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی غیراختصاصی در پاسخ به آسیب بافتی و عفونت عمل می‌کند [۴، ۳]. سطوح بالای پروتئین واکنشگر C با حساسیت زیاد (hsCRP) با عوامل خطر متابولیک قلبی ارتباط تنگاتنگی دارد [۵]. در واقع بیمارانی که با ذات‌الریه شدید مراجعه می‌کردند، سطوح بالای CRP داشتند [۶]. بنابراین، می‌توان از سطح پروتئین واکنشگر C برای تشخیص زودهنگام ذات‌الریه استفاده کرد. از طرفی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند ارتباط معکوسی بین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و سطوح اینترلوکین-۶ و hs-CRP وجود دارد [۷]. کمبود ویتامین D^۳ ممکن است تا حدودی باعث تمایل به افزایش بار بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شود. همچنین یافته‌ها حاکی از آن است که کمبود ویتامین D با بیماری‌های آنفلوانزا [۸]، انسدادی

در حال حاضر جامعه علمی تلاش‌های تحقیقاتی خود را برای تشخیص عامل پاتوژنتیک بیماری کووید ۱۹ در ارگان‌های بدن تشدید کرده است. اگرچه کووید ۱۹ معمولاً یک بیماری خفیف است، تعداد کمی از بیماران ممکن است دوره بالینی شدید مرتبط با سندرم زجر تنفسی حاد، نارسایی ارگان‌های متعدد و افزایش مرگ‌ومیر داشته باشند. در این بین حدود ۴۶ تا ۶۵ درصد از بیماران به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نیاز دارند. حدود ۴۵ تا ۶۵ درصد از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بعد از گذشت مدت‌زمان کوتاهی بدحال می‌شوند و به دلیل نارسایی تنفسی فوت می‌کنند. از میان ۳۶ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در ووهان، ۱۱/۱ درصد اکسیژن با جریان بالا دریافت می‌کردند، ۴۱/۷ درصد تهویه غیرتهاجمی و ۴۷/۲ درصد تهویه تهاجمی داشتند [۱]. این داده‌ها نشان می‌دهد بیشتر بیماران (حدود ۸۹ درصد) نیازمند مراقبت‌های ویژه و تنفس کمکی هستند و خودشان نمی‌توانند به راحتی نفس بکشند. در یک گزارش که ۹۹ مورد در ووهان بررسی شده بود، افزایش سیستمیک نوتروفیل‌ها (۸۳ درصد)، کاهش سیستمیک لنفوسیت‌ها (۳۵ درصد)، افزایش

انجام شد. همچنین ویتامین D سرم با استفاده از کیت euroimmun کشور آمریکا به روش الایزا اندازه‌گیری شد. سطح بیشتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر به‌عنوان سطح کافی، ۲۰ تا ۳۰ به‌عنوان سطح ناکافی و ۱۰ تا ۲۰ به‌عنوان کمبود تقسیم‌بندی شدند [۱۴]. تمام کیت‌ها و مواد مصرفی برای رسیدن به دمای محیط به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شدند. به‌منظور بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. همچنین نسبت پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین در هر دو گروه محاسبه شد. سطح معنی‌داری تمام عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS در ویندوز $p \leq 0.05$ تعیین شد. نمودارها نیز با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism 9 ترسیم شدند.

یافته‌ها

نتایج پژوهش نشان داد همه بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه درگیری بیش از ۵۰ درصد ریه دارند و همگی با دامنه ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر دچار کمبود ویتامین D هستند. این مقادیر در افراد سالم بیشتر از ۲۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. نتایج تحقیق نشان داد میزان پروتئین واکنشگر C در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور معناداری بیشتر از افراد سالم است ($p \leq 0.001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه پروتئین واکنشگر C در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ و افراد سالم

مزمین روی [۹] و عفونت‌های تنفسی فوقانی [۱۰] همراه است. در این بین N استیل سیستئین (N-Acetylcysteine: NAC) در دهه ۱۹۶۰ به‌عنوان یک عامل موکولیتیک شناخته و در عفونت‌های تنفسی به‌عنوان پاک‌کننده رادیکال آزاد حاوی تیول و پیش‌ساز گلوتاتیون استفاده شد [۱۱]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند آلیسین (ال‌سیستئین) می‌تواند علائم بالینی کووید ۱۹ را پس از دو هفته درمان در مقایسه با دارونما به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشد [۱۲]. در یک کارآزمایی که شامل چندین مرکز مراقبت از سالمندان بود، N استیل‌سیستئین خوراکی به‌عنوان عامل پیشگیری‌کننده و درمانی برای آنفلوآنزا بررسی شد. شرکت‌کنندگانی که روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه به آن‌ها داده شد، دوره‌های آنفلوآنزا و شبه‌آنفلوآنزا کمتری داشتند، شدت بیماری در آن‌ها کاهش یافت و تعداد روزهای محدودتری را در رختخواب سپری کردند [۱۳]. در این بین تشخیص پروتئین واکنشگر C در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ و ارتباط آن با ال‌سیستئین می‌تواند در اقدامات درمانی فوری اثربخش باشد. لذا هدف تحقیق حاضر بررسی پروتئین واکنشگر C، ال‌سیستئین و ویتامین D در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ است.

روش کار

این طرح پژوهشی پس از گرفتن مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه محقق اردبیلی (با کد IR.UMA.REC.1400.049) انجام شد. جامعه آماری این پژوهش شامل تمام بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به تعداد ۱۴ نفر (۷ مرد و ۶ زن) بودند که از بهمن ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام سجاد تبریز بستری شده بودند. شرکت‌کنندگان به‌صورت سرشماری انتخاب شدند. همچنین ۱۴ نفر به‌صورت تصادفی (۷ مرد و ۶ زن) به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. هر دو گروه در جریان اهداف پژوهش قرار گرفتند. دامنه سنی هر دو گروه بین ۵۳ تا ۷۱ سال بود. سن بیشتر از ۵۰ سال و بیماری‌های فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ که حداقل ۳ روز در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده بودند، به‌عنوان معیار ورود در نظر گرفته شد. بستری بیماران کمتر از ۵ روز به‌عنوان معیار خروج از پژوهش تعیین شد.

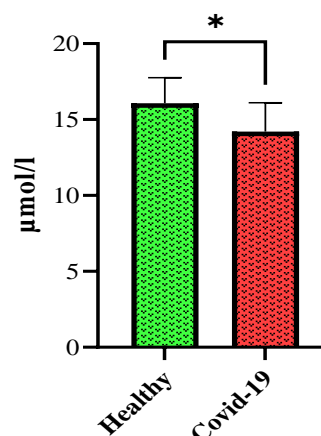
سرم نمونه‌های خونی پس از جمع‌آوری با استفاده از سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه جداسازی شد. سرم‌های به‌دست‌آمده تا زمان آزمایش در فریز با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از اتمام طرح و تکمیل شدن نمونه‌گیری، برای تعیین مقادیر پروتئین واکنشگر C و ال‌سیستئین نمونه‌ها از فریز خارج و در دمای اتاق ذوب شدند. برای اندازه‌گیری پروتئین واکنشگر C از کیت DuoSet ELISA Development به شماره کاتالوگ DY1707 شرکت R&D Systems استفاده شد. برای اندازه‌گیری ال‌سیستئین از کیت Cysteine Assay به شماره کاتالوگ MAK255 شرکت Sigma-Aldrich استفاده شد. مراحل انجام کار بر اساس دستورالعمل کیت

CRP ایفاکننده نقش مکمل است و فاگوسیتوز را افزایش می‌دهد؛ بنابراین، میکروارگانسیم‌های بیماری‌زا را که به بدن حمله می‌کنند، پاک می‌کند. می‌توان از سطوح CRP برای تشخیص زودهنگام ذات‌الریه استفاده کرد [۶]. بیماران مبتلا به پنومونی شدید سطح CRP بالایی داشتند. این شاخص مهمی برای تشخیص و ارزیابی بیماری‌های عفونی ریوی شدید است [۱۵].

Matsumoto و همکاران همسو با پژوهش حاضر ارزش سطوح CRP را در پنومونی شدید نشان دادند [۱۶]. داده‌های منتشرشده در مطالعات اخیر نشان می‌دهد بیماران کووید ۱۹ شدید سطوح پروتئین واکنشگر C بالایی نسبت به بیماران کووید ۱۹ غیرشدید داشتند [۱۷-۱۹]. به‌طور مشابه، افراد غیربازمانده سطوح پروتئین واکنشگر C بیشتری نسبت به بازماندگان داشتند [۲۰، ۲۱] که نشان می‌دهد سطح پروتئین واکنشگر C در بیماران کووید ۱۹ به‌عنوان بهترین تمایز برای تشخیص بیماران شدید از غیرشدید و همچنین افراد غیربازمانده از بازماندگان عمل می‌کند. سطوح بالای پروتئین واکنشگر C در بیماران کووید ۱۹ به‌شدت با مرگ‌ومیر مرتبط است [۲۲، ۲۳] و سطوح افزایشی آن عامل خطری برای بیماران کووید ۱۹ است که به‌شدت با بستری شدن در ICU و مرگ مرتبط است. این نشان می‌دهد در مراحل اولیه کووید ۱۹، سطوح CRP منعکس‌کننده ضایعات ریوی و شدت بیماری است.

همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطح ویتامین D بیماران پرفشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ در سطح کمبود قرار دارد. اخیراً برخی مطالعات نشان داده‌اند مکمل‌یاری با ویتامین D ممکن است التهاب، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و پروفایل متابولیکی را کاهش دهد [۲۴، ۲۵]. در واقع ویتامین D محرک قوی پپتیدهای ضد میکروبی در ایمنی ذاتی است که از انسان در مقابل باکتری‌ها [۲۶] و ویروس‌ها [۲۷] محافظت می‌کند. علاوه بر این، ویتامین D تعدیل‌کننده ایمنی تطابقی است [۲۸]. گزارش شده است مصرف مکمل ویتامین D حدود دوسوم از میزان عفونت‌های تنفسی را در افرادی که دچار کمبود این ویتامین هستند، کاهش می‌دهد [۲۹]. از سوی دیگر، غلظت سرمی ویتامین D با افزایش سن کاهش می‌یابد [۳۰]. بنابراین، با احتمال بسیار زیاد و به‌خصوص در افراد سالمند می‌توان تشخیص داد که بیماران پرفشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ افزایش پروتئین واکنشگر C همراه با کمبود ویتامین D باشد که به احتمال زیاد می‌توان درگیری ریه آن‌ها را پیشگویی کرد.

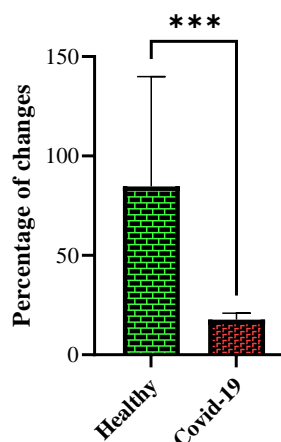
همچنین در این پژوهش نشان داده شد میزان ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. این اسیدآمینه پاک‌کننده رادیکال آزاد حاوی تیول و پیش‌ساز گلووتاتیون است که اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی در حالت‌های پاتولوژیک مختلف دارد. شواهد زیادی در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی وجود دارد که NAC (N-Acetylcysteine) فعال شدن سیستم ایمنی را کاهش می‌دهد و از انتشار سیتوکین جلوگیری می‌کند. در واقع اثر مفید ۱۲۰۰

cystein ((μM)

نمودار ۲. مقایسه ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ و افراد سالم

همچنین سطح ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور معناداری کمتر از افراد سالم است (نمودار ۲). همچنین نتایج نشان داد نسبت پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور معناداری بیشتر از افراد سالم است (نمودار ۳).

Ratio of CRP to cysteine



نمودار ۳. مقایسه نسبت پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ و افراد سالم

بحث

هدف از پژوهش حاضر بررسی مقادیر پروتئین واکنشگر C، ال‌سیستئین و ویتامین D در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ بود. به نظر می‌رسد تاکنون کمتر پژوهشی به بررسی پروتئین واکنشگر C و ال‌سیستئین در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ پرداخته باشد. نتایج تحقیق نشان داد میزان پروتئین واکنشگر C بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ به‌طور معناداری بیشتر از افراد سالم بود. سطوح

protein 1) مرگ سلولی را کاهش می‌دهد. بیان در لنفوسیت‌های CD4⁺ و CD8⁺ در نتیجه طول عمر و تعداد آن‌ها افزایش می‌یابد [۳۷]. علاوه بر این، NAC ممکن است اثر ضدویروسی مستقیمی علیه SARS-CoV-2 اعمال کند.

نتیجه گیری

یک مطالعه آزمایشگاهی قبلی نشان داده است NAC از تکثیر سایر ویروس‌های تنفسی مانند آنفلوآنزای A و B و ویروس سنسینشیال تنفسی در سلول‌های اپیتلیال ریوی انسان جلوگیری می‌کند [۳۱]. قبلاً نشان داده شده است که قطع زود هنگام NAC در کووید ۱۹ با بازگشت شاخص‌های آزمایشگاهی التهاب همراه است [۳۸]. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد نسبت پروتئین واکنشگر C به ال‌سیستئین و کمبود ویتامین D پیشگوکننده بهتری برای درگیری ریوی در بیماران فشارخونی مبتلا به کووید ۱۹ در مقایسه با اندازه‌گیری مستقل هر کدام از شاخص‌های پروتئین واکنشگر C، ال‌سیستئین و ویتامین D باشد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به حجم کم نمونه آماری اشاره کرد. بر این اساس توصیه می‌شود در مطالعات آتی از حجم نمونه بیشتری استفاده شود. همچنین پیشنهاد می‌شود سایر شاخص‌های التهابی نیز بررسی شود.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از رئیس اورژانس بیمارستان امام سجاد تبریز و کارکنان بخش مراقبت‌های ویژه تشکر و قدردانی کنند.

تعارض منافع

در پژوهش حاضر هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

میله گرم NAC خوراکی در بیماری‌های تنفسی قبلاً در پیشگیری از تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه نشان داده شده است [۱۱]. اثرات مثبت NAC در عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی ویروسی با مهار بیان و انتشار اینترلوکین-۸، اینترلوکین-۶ و TNF- α در سلول‌های آلوئولی نوع II آلوده به ویروس آنفلوآنزای A و B و ویروس سنسینشیال تنفسی مرتبط است [۳۱].

برخی پژوهش‌ها با تجزیه و تحلیل رگرسیون چندمتغیره نشان دادند بیماران شدید که با درمان استاندارد مراقبتی (بدون NAC) با افزایش مرگ‌ومیر همراه بود [۳۲]، در گروه کنترل با میانگین سنی ۶۴ سال، میزان مرگ‌ومیر بالای ۲۸ روز، ۳۰ درصد ثبت شد. میزان مرگ‌ومیر مشابهی برای بیماران بستری در بیمارستان با سن مشابه با ذات‌الریه کووید ۱۹ قبلاً گزارش شده است [۲۱]. مکانیسم بالقوه مفید NAC در چندین مطالعه برون تن و درون تن بررسی شده است. این مکمل به‌عنوان پیش‌ساز گلوکوتائین، در بردارنده مکانیسم‌های اضافی متنوعی برای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است که عبارت‌اند از: ۱. NAC بیان mRNA التهاب NLRP3 را کاهش می‌دهد؛ بنابراین، بیان سیتوکین پیش‌التهابی و آزاد شدن از فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای فعال را کاهش می‌دهد [۳۳]؛ ۲. آزادسازی ناشی از اندوتوکسین اینترلوکین-b1، اینترلوکین-۸ و TNF-a را مهار می‌کند [۳۴]؛ ۳. اختلال عملکرد سد روده را بهبود می‌بخشد و از اندوتوکسمی سیستمیک و پاسخ التهابی جلوگیری می‌کند. در حالی که مطالعات قبلی نشان داده‌اند کووید ۱۹ با اختلال عملکرد سد روده و اندوتوکسمی سیستمیک مرتبط است [۳۵، ۳۶]؛ ۴. با مسدود کردن پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده با گیرنده مهاری (Death

References

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585 PMID: 32031570
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. DOI: 10.1038/s41586-020-2951-z PMID: 33199918
- Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet*. 2005;366(9501):1954-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67786-0 PMID: 16325697
- Jafari A, Jahani M, Zabil Pour M. The effect of aerobic exercise combined with supplementation of l-arginine on the response of c-reactive protein in obese men. *JAHSSP*. 2016;3(2):17-23.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-7. DOI: 10.1161/01.cir.0000055014.62083.05 PMID: 12551861
- Warusevitane A, Karunatilake D, Sim J, Smith C, Roffe C. Early diagnosis of pneumonia in severe stroke: clinical features and the diagnostic role of C-reactive protein. *PLoS One*. 2016;11(3):1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0150269 PMID: 26937636
- Eleftheriadis T, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G, et al. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2012;6(2):129-35. PMID: 22388612
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8. DOI: 10.1210/jc.2010-2704 PMID: 21118827
- Lee JY, So TY, Thackray J. Thackray, A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013;18(4):277-91. DOI: 10.5863/1551-6776-18.4.277 PMID: 24719588
- Lee MD, Lin CH, Lei WT, Chang HY, Lee HC, Yeung CY, et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):1-12. DOI: 10.3390/nu10040409 PMID: 29587438
- Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip Respir Med*. 2015;11(1):1-11. DOI: 10.1186/s40248-016-0039-2 PMID: 26855777
- Yaghoobian H, Niktale H, Yazdi AP, Ghorani V, Rashed MM, Hashemian AM. Evaluate the therapeutic effect of allicin (L-

- cysteine) on clinical presentation and prognosis in patients with COVID-19. *Eur J Transl Myol.* 2021;**31**(2):1-6. DOI: 10.4081/ejtm.2021.9518 PMID: 34148335
13. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J.* 1997;**10**(7):1535-41. DOI: 10.1183/09031936.97.10071535 PMID: 9230243
 14. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;**38**(1):1-11. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.002 PMID: 20511049
 15. Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, Gajic O, Odeyemi Y. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World J Crit Care Med.* 2019;**8**(5):59-71. DOI: 10.5492/wjccm.v8.i5.59 PMID: 31559145
 16. Matsumoto H, Kasai T, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Shitara J, et al. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2019;**34**(12):1961-8. DOI: 10.1007/s00380-019-01435-9 PMID: 31104078
 17. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;**92**(10):2188-92. DOI: 10.1002/jmv.26031 PMID: 32436996
 18. Xue G, Gan X, Wu Z, Xie D, Xiong Y, Hua L, et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020;**89**(Pt A):1-10. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107065 PMID: 33045571
 19. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020;**39**(4):500-7. DOI: 10.5937/jomb0-27554 PMID: 33312067
 20. Aksel G, İslam MM, Algin A, Eroğlu SE, Yaşar GB, Ademoğlu E, et al. Early predictors of mortality for moderate to severely ill patients with Covid-19. *Am J Emerg Med.* 2021;**45**:290-6. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.08.076 PMID: 33041130
 21. Wang Z, Wang Z. Identification of risk factors for in-hospital death of COVID-19 pneumonia--lessons from the early outbreak. *BMC Infect Dis.* 2021;**21**(1):1-10. DOI: 10.1186/s12879-021-05814-4 PMID: 33494706
 22. Ullah W, Thalambedu N, Haq S, Saeed R, Khanal S, et al. Predictability of CRP and D-Dimer levels for in-hospital outcomes and mortality of COVID-19. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;**10**(5):402-8. DOI: 10.1080/20009666.2020.1798141 PMID: 33235672
 23. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021;**42**(23):2270-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1103 PMID: 33448289
 24. Motavari M, Skishahr FS, Nabilpour M, Mayhew J, Mamshali E, Afroudeh R. The Effect of Vitamin D supplementation after resistance training on physiological characteristics in futsal players with Vitamin D deficiency. *Int J Sport Stud Hlth.* 2022;**5**(1):1-7. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_227_18 PMID: 31360347
 25. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, et al. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. *J Nutr.* 2016;**146**(2):243-8. DOI: 10.3945/jn.115.218883 PMID: 26609167
 26. Komatsuzawa H, Ouhara K, Yamada S, Fujiwara T, Sayama K, Hashimoto K, et al. Innate defences against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *J Pathol.* 2006;**208**(2):249-60. DOI: 10.1002/path.1898 PMID: 16362993
 27. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;**6**(6):447-56. DOI: 10.1038/nri1860 PMID: 16724099
 28. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2018;**2018**:1-36. DOI: 10.1155/2018/5813095 PMID: 29853961
 29. Bouillon R, Garmyn M, Verstuyf A, Segaeert S, Casteels K, Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol.* 1995;**133**(1):7-16. DOI: 10.1530/eje.0.1330007 PMID: 7627339
 30. Vászárhelyi B, Sántori A, Olajos F, Szabó A, Bekő G. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: retrospective analysis during a one-year period. *Orv Hetil.* 2011;**152**(32):1272-7. DOI: 10.1556/OH.2011.29187 PMID: 21803724
 31. Mata M, Morcillo E, Gimeno C, Cortijo J. N-Acetyl-l-cysteine (NAC) inhibit mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Biochem Pharmacol.* 2011;**82**(5):548-55. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.014 PMID: 21635874
 32. Selçuk M, Çınar T, Keskin M, Çiçek V, Kılıç Ş, Kenan B, et al. Is the use of ACE inb/ARBs associated with higher in-hospital mortality in Covid-19 pneumonia patients? *Clin Exp Hypertens.* 2020;**42**(8):738-42. DOI: 10.1080/10641963.2020.1783549 PMID: 32569491
 33. Liu Y, Yao W, Xu J, Qiu Y, Cao F, Li S, et al. The anti-inflammatory effects of acetaminophen and N-acetylcysteine through suppression of the NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes. *Innate Immun.* 2015;**21**(6):587-97. DOI: 10.1177/1753425914566205 PMID: 25575547
 34. Lee SI, Kang KS. N-acetylcysteine modulates lipopolysaccharide-induced intestinal dysfunction. *Sci Rep.* 2019;**9**(1):1-10. DOI: 10.1038/s41598-018-37296-x PMID: 30700808
 35. Assimakopoulos SF, Maroulis I, Patsoukis N, Vagenas K, Scopu CD, Georgiou CD, et al. Effect of antioxidant treatments on the gut-liver axis oxidative status and function in bile duct-ligated rats. *World J Surg.* 2007;**31**(10):2023-32. DOI: 10.1007/s00268-007-9191-3 PMID: 17665241
 36. Sirivongrangson P, Kulvichit W, Payungporn S, Pisitkun T, Chindamporn A, Peerapornratana S, et al. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2020;**8**(1):1-15. DOI: 10.1186/s40635-020-00362-8 PMID: 33284413
 37. Scheffel MJ, Scurti G, Wyatt MM, Garrett-Mayer E, Paulos CM, Nishimura MI, et al. N-acetyl cysteine protects anti-melanoma cytotoxic T cells from exhaustion induced by rapid expansion via the downmodulation of Foxo1 in an Akt-dependent manner. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;**67**(4):691-702. DOI: 10.1007/s00262-018-2120-5 PMID: 29396710
 38. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 2020;**219**:1-7. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108544 PMID: 32707089