



مقاله اصلی

بررسی ارتباط بین مصرف مکمل روی و پیامدهای بالینی در کودکان مبتلا به COVID-19 و شرایط بحرانی: یک مطالعه مقطعی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۷

خلاصه

مقدمه: با رخداد همه‌گیری کووید ۱۹ و مرگ و میر بالا بدنبال آن و همچنین اهمیت دوران کودکی که می‌تواند منجر به رخداد پیامدهای بالینی ناگوار در گروه حساس مذکور شود؛ مدیریت صحیح بیماری کرونا در کودکان از اهمیت ویژه برخوردار است. با توجه به اثرات ضد التهابی عنصر روی اثرات احتمالی مکمل یاری روی بر پیامدهای بالینی بررسی شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر در بیمارستان اکبر در بازه زمانی سال ۱۴۰۳-۱۴۰۲ انجام شد. پرونده کودکان مبتلا و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در بازه زمانی سال ۱۳۹۹ تا سال ۱۴۰۱ مورد ارزیابی قرار گرفت. پیامدهای بالینی شامل طول مدت اتصال به ونتیلاتور، عفونت ثانویه، طول مدت بستری در بیمارستان و مرگ و میر آنان ثبت گردید. تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد.

نتایج: در این مطالعه در بازه زمانی مورد مطالعه در مجموع ۱۳۴ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که ۷۶ بیمار دریافت‌کننده و ۵۸ بیمار با عدم دریافت روی بودند. روزهای بستری در بخش مراقبت ویژه و روزهای بستری در بیمارستان در گروه دریافت‌کننده روی به طور معنی‌داری بیشتر بوده است. گروه دریافت‌کننده روی در مقایسه با گروه با عدم دریافت روی میزان مرگ و میر کمتری داشتند. سایر پیامدهای بالینی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشتند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما پس از کنترل مخدوشگرهای احتمالی حاکی از آن بود که میزان مرگ و میر با عدم دریافت روی به طور مستقل افزایش می‌یابد.

کلمات کلیدی

کووید ۱۹، کودکان، PICU، روی، التهاب، مرگ و میر
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

فرناز وظیفه دوست^۱

مجید خادام رضائیان^۲

محمد صفریان^۳

غلامرضا خادمی^۴

مجید سزاوار دخت^۴

علی چمنی^۲

فاطمه رودی^{۳*}

^۱ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۲ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۳ گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۴ گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Email: RoudiF@mums.ac.ir

مقدمه

ویروس‌های تنفسی یک خطر جدی برای امنیت سلامت افراد در سطح بین الملل هستند و می‌توانند منجر به اپیدمی‌های جهانی همراه با مورتالیتی گردد. در اواخر سال ۲۰۱۹ و اوایل سال ۲۰۲۰ بیماری عفونی جدیدی خصوصاً با درگیری شدید ریوی ابتدا در چین و سپس در بیش از ۱۸۸ کشور و منطقه در سراسر جهان به نام SARS-CoV-2 و تحت عنوان کووید ۱۹ شیوع یافت. تاکنون (۲۳ ژوئن ۲۰۲۴) ۷۷۵,۶۷۸,۴۳۲ بیمار مبتلا به کووید و ۷,۰۵۲,۴۷۲ مورد مرگ در سطح جهانی به WHO گزارش شده است (۱). با ابتلاء به این بیماری، عوارض متعدد کوتاه مدت یا بلندمدت ارگان‌های مختلف بدن نیز گزارش شده است. عوارضی چون فیروز ریه، عفونت‌های ثانویه باکتریایی یا قارچی، درگیری قلبی (میوکاردیت و پریکاردیت)، عوارض عروقی نظیر آمبولی شریان ریوی و حتی مرگ گزارش شده است. کودکان در تمام سنین مستعد ابتلا به کووید می‌باشند. با وجود اینکه کووید در اطفال با سنین بیشتر، بروز بالاتری داشته است، کودکان زیر یکسال با توجه به درصد بالاتر بستری بیشترین آسیب‌پذیری را داشتند. دوره کمون کووید ۱۹ در اطفال حدود ۶/۵ روز می‌باشد که نسبت به دوره کمون بالغین (۵/۴ روز) طولانی‌تر است. تفاوت بارز جنسیتی در کودکان مبتلا وجود نداشته است. درصد بالایی از آنها یا بی علامت بودند و یا علائم خفیف و متوسطی را نشان می‌دادند و فقط درصد کمی دچار علائم شدید می‌شدند (۲).

در کودکان در مقایسه با بزرگسالان آلوده به SARS-CoV-2 سلول‌های T کمتر و IL-12 و IL-1 β بیشتر تولید می‌شوند (۳). مورتالیتی کووید ۱۹ در کودکان U شکل می‌باشد، در ابتدا کاهش پیدا می‌کند و در سنین ۳-۱۰ سال به حداقل می‌رسد و سپس در طول زندگی افزایش می‌یابد. مورتالیتی ناشی از تمام بیماری‌های دیگر نظیر پنومونی و آنفلوآنزا نیز الگوی مشابهی دارند (۴). علائم کووید-۱۹ در کودکان معمولاً بین ۱۴-۲ روز بعد از تماس ظاهر می‌شود. عفونت در اکثر کودکان مبتلا بدون علامت می‌باشد و یا علائم خفیف مشابه

سرمایه‌دگی را نشان می‌دهند که شامل؛ تب، بی‌حالی، خستگی، بی‌اشتهایی، سرفه و رینوره می‌باشند. هرچند بعضی از این کودکان می‌توانند فقط علائم گوارشی مانند اسهال و استفراغ را به همراه تب نشان دهند اما در مواردی علائم و نشانه‌های بیماری می‌تواند شدت بیشتری داشته باشد که همانند بزرگسالان شامل تب بالای ۳۸ درجه، سردرد، گلودرد، درد بدن، سرفه، سختی تنفس و افزایش تعداد تنفس، انسداد بینی، فقدان بویایی و اختلال چشایی است (۵). شایع‌ترین ارگانی که دچار آسیب جدی در پیامدهای کوتاه مدت کووید ۱۹ می‌شود، ریه‌ها می‌باشند؛ که به صورت پنومونی و نارسایی تنفسی که عامل اصلی مرگ و میر در فاز حاد است ظاهر می‌شود (۶). عوارض دیگری نظیر پیامدهای قلبی عروقی خصوصاً میوکاردیت، پیامدهای گوارشی، پیامدهای عصبی نظیر اختلالات بویایی و چشایی و تظاهرات پوستی به صورت بثورات اریتماتوز نیز در بیماران گزارش شده‌اند. تاکنون درمان استاندارد قطعی و تأیید شده‌ای برای این بیماری ارائه نشده است و برای درمان بیماران اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. در اکثر بیماران درمان‌های حمایتی و پیگیری بیماران کفایت می‌کند ولی اکسیژن درمانی در بیماران بستری مهم‌ترین اقدام است و کنترل سیر بیماری و اقدامات حمایتی ضروری است. بسیاری از داروهای موثر کووید ۱۹ برای بزرگسالان ممکن است برای کودکان مناسب نباشند. در میان این داروها، رمدسیویر، گلوکوکورتیکوئیدها و ایمونوگلوبولین داخل وریدی در کودکان و نوجوانان بحث برانگیز بوده است. رمدسیویر یک داروی ضد ویروسی با طیف وسیعی است که می‌تواند در رشته RNA ویروس کرونا ادغام شود و فرآیند تکثیر ریبونوکلیک اسید (RNA) را به طور پیش از موعد خاتمه دهد (۷). گلوکوکورتیکوئیدها پرکاربردترین و مؤثرترین داروهای ضد التهابی و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در بالین هستند. آنها پتانسیل کاهش شدت التهاب ریه را در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شدید دارند (۸).

در میان تمام اقداماتی که جهت بهبود بیماران مبتلا به کووید در نظر گرفته می‌شوند، داشتن تغذیه مناسب به خصوص در اطفال باید به طور ویژه مورد توجه قرار بگیرد. کودکان بدحال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به علت تغییرات ناشی از استرس در متابولیسم خود در خطر بالای سوتغذیه می‌باشند؛ این تغییرات به صورت افزایش متابولیسم پایه و کاتابولیسم شدید پروتئین‌ها می‌باشند (۹). وضعیت تغذیه و تنفس بیماران بدحال با هم مرتبط می‌باشند. سوء تغذیه در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه کودکان رایج است و اغلب با نارسایی تنفسی همراه است. محدودیت کالری و پروتئین منجر به ابرمالیتی در کنترل تهویه، اختلال عملکرد ماهیچه‌های تنفسی، تغییرات ساختاری ریوی و اختلال در مکانیسم‌های دفاعی ریوی می‌شود. بنابراین، ارزیابی وضعیت تغذیه بیماران پس از پذیرش در بخش مراقبت ویژه ضروری است. به خوبی ثابت شده است که ریز مغذی‌ها نقش یکپارچه و متقابل هم‌افزایی را در حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکردی هر دو سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی ایفا می‌کنند (۱۰). یکی از ریز مغذی‌های مهم در ارتقای سیستم ایمنی بدن روی می‌باشد. در مجموع ۲ تا ۳ گرم روی در بدن انسان وجود دارد و بعد از آهن دومین فلز واسطه فراوان در انسان و بسیاری دیگر از موجودات زنده و بعد از کلسیم دومین کاتیون دو ظرفیتی فراوان است. روی یک عنصر کمیاب ضروری برای رشد و نمو همه موجودات است (۱۱). روی نقش مهمی در عملکرد مناسب سلولی از جمله تمایز، تقسیم سلولی، رشد سلولی، انتقال سلولی، سیستم‌اندوکراین و ایمنی، رونویسی، سنتز پروتئین، سنتز RNA و DNA و تکثیر DNA ایفا می‌کند (۱۲). Carlucci و همکاران در خصوص تاثیر مصرف سولفات روی توسط ۴۱۱ بیمار مبتلا به کووید -۱۹ علاوه بر هیدروکسی کلروکین و آزیترومايسين و در مقایسه با گروه کنترل که فقط از هیدروکسی کلروکین و آزیترومايسين استفاده کرده بودند مطالعه‌ای انجام دادند که پیامدهای بالینی از جمله کاهش مورتالیتی و مقادیر تروپونین

در افرادی که روی مصرف کرده بودند در مقایسه با افرادی که دریافت نکرده بودند مشاهده کردند (۱۳). همچنین Sanguansak Rerksuppaphol و همکاران در مطالعه‌ای دیگر تاثیر مصرف روی را بر کودکان مبتلا به عفونت‌های تنفسی بررسی کردند و نتایج بدست آمده حاکی از ناپدید شدن سریعتر تمام علائم عفونت حاد تنفسی تحتانی به طور قابل توجهی در گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل بود (۱۴).

با توجه به اندک بودن مطالعات در زمینه تاثیر مکمل یاری روی بر کودکان مبتلا به کووید ۱۹ بستری در Pediatric PICU intensive care unit) و از طرف دیگر مطرح بودن خطر رخداد سویه‌های نسل‌های بعدی آن در حال حاضر و محدود بودن منابع منتشر شده در مورد راهکارهای کمک کننده در مدیریت بیماری مذکور و هم چنین سن حساس کودکان از جهت ابتلا به کووید و پیامدهای بالینی ناگوار کوتاه و بلند مدت به دنبال آن، این مطالعه گذشته نگر با هدف بررسی ارتباط بین مصرف مکمل روی و پیامدهای بالینی در کودکان مبتلا به COVID-19 و شرایط بحرانی انجام گردید.

روش کار

این مطالعه مقطعی گذشته نگر در دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردید. کودکانی که به بیمارستان کودکان اکبر مراجعه کرده و تشخیص قطعی کووید با تست PCR برای آنها گذاشته شده یا معیارهای Misc^۱ (multisystem inflammatory syndrome) را دارا بودند و در PICU کووید بیمارستان اکبر بستری شده بودند، در بازه زمانی فروردین سال ۱۳۹۹ تا اسفندماه سال ۱۴۰۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. معیارهای Misc شامل ۶ مورد می‌باشند که بیماران باید تمام موارد را دارا باشند (۱۵):

۱. بازه سنی ۰ تا ۱۹ سال

۲. تب طول کشیده ≥ 3 روز

- حتما در پرونده بیمار پیامدهای مد نظر مطالعه نظیر مرگ و میر و تعداد روزهای بستری و مصرف یا عدم مصرف روی ذکر شده باشند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه:

- بیماران سرطانی که کموتراپی شدند
- Renal failure ($e\text{ GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) و پیوند کلیه
- Hepatic failure (Child C liver disease) و پیوند کبد
- بیماری که قبلا دیالیز میشده است یا نیاز به دیالیز پیدا کند
- CKD مرحله ۲ یا بالاتر داشته باشد
- اختلالات ایمنولوژیک (بیمار با HIV شناخته شده)
- مصرف کورتیکواستروئید اخیر
- بیماران با هموکروماتوز شناخته شده
- بیمار با سابقه شناخته شده نفروپاتی اگراتال، هایپرآگزالوری، بیماری scurvy، بیماری G6PD

معیارهای خروج از مطالعه:

- فوت و یا ترخیص زیر ۵ روز
- جهت ارزیابی های دموگرافیک بیماری های زمینه ای بیماران و ابتلای سایر اعضای خانواده به کووید را استخراج نمودیم. برای بررسی وضعیت تغذیه ای در بدو بستری از z-score وزن برای سن و percentile استفاده شد که z-score بالاتر از ۲- به عنوان نرمال، مقادیر کمتر از ۲- و بالاتر از ۳- به عنوان سوتغذیه متوسط و مقادیر کمتر از ۳- به عنوان سوتغذیه شدید در نظر گرفته شدند.
- مقادیر آزمایشهای التهابی بیماران شامل (lymphocyte)، (polymorphonuclear) PMN، (WBC)، (erythrocyte sedimentation rate) ESR، LYMPH، CRP (C reactive protein)، IL-6 (Interleukin 6)، CKmb (creatine kinase-myocardial band) از پرونده الکترونیک استخراج شد. از پرونده های اسکن شده، اطلاعات مربوط به نوع روی دریافتی و دوز دریافتی آن نیز ثبت شد. پیامدهای بالینی شامل طول مدت اتصال به

۳. علائم بالینی درگیری چند سیستمی (حداقل ۲ مورد از موارد ذیل):

۴. راش، کونژنکتیویت غیرچرکی دو طرفه، یا علائم التهاب مخاطی پوستی (دهانی، دست، پا)

افت فشار خون یا شوک

اختلال عملکرد قلب، پریکاردیت یا ناهنجاری های کرونری (از جمله یافته های اکوکاردیوگرافی یا افزایش تروپونین / (BNP

شواهد کوآگولوپاتی (PT یا PTT یا D-dimmer افزایش یافته)

علائم حاد گوارشی (اسهال، استفراغ یا درد شکمی)

۴. فاکتورهای التهابی افزایش یافته (نظیر ESR، CRP یا پروکلسی تونین)

۵. هیچ علت میکروبی آشکار دیگری برای التهاب وجود نداشته باشد شامل سپسیس باکتریال و سندروم های شوک توکسیک استافیلوکوک / استرپتوکوک

۶. شواهد عفونت SARS-CoV-2

بعد از کسب مجوزهای اخلاقی لازم (با کد اخلاق: IR.MUMS.REC.1401.283) و معرفی کتبی به بیمارستان به واحد بایگانی مراجعه شد و براساس سابقه بستری و نوع بخش (که PICU کووید است) ، پرونده های الکترونیک اسکن شده جهت استخراج داده های مورد نظر از بایگانی به امانت گرفته شد. پس از بررسی داده های اولیه بیماران دارای معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج وارد مطالعه شدند و داده های پرونده جهت بررسی ثبت شد.

معیارهای ورود مطالعه:

- بیماری های بستری شده در PICU کووید بیمارستان اکبر (کووید تایید شده توسط PCR)
- سن یکماه تا ۱۰ سال (با توجه به کمتر بودن مطالعات موجود در این بازه سنی، این بازه سنی انتخاب گردید)
- طول مدت بستری بیش از ۵ روز در PICU
- شروع حمایت تغذیه ای در ۴۸ ساعت اول بستری

حجم نمونه و روش آماری:

با در نظر گرفتن مطالعه انجام شده توسط D. Jothimani و همکاران و پیامد مورتالیتی که در گروه دریافت کننده روی ۰٪ و گروهی که روی دریافت نکردند ۱۸/۵٪ بود و با در نظرگیری فرمول مقایسه یک صفت کیفی در دو جامعه و خطای آلفای ۵٪ و توان ۹۰٪ حجم نمونه هر گروه معادل ۵۲ نفر بدست آمد. با در نظر گرفتن ۲۵ درصد ریزش در مجموع ۱۴۰ نفر را به عنوان حجم نمونه در نظر گرفتیم. در روند جمع آوری داده، داده‌ها و پرونده اسکن شده ۱۳۴ نفر از بیماران را در اختیار داشتیم که ۷۶ نفر روی دریافت کرده بودند و ۵۸ نفر دریافت روی نداشتند. فرمول استفاده شده جهت محاسبه حجم نمونه (۱۶):

$$n = 2 \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 \bar{pq}}{(p_1 - p_2)^2}$$

نتایج

در این مطالعه ۷۶ بیمار دریافت کننده روی و ۵۸ بیمار با عدم دریافت روی مورد بررسی قرار گرفتند. همانگونه که جدول شماره ۱ نشان می‌دهد، ارتباط معناداری بین سن ($p=0/498$)، وزن ($p\text{-value}: 0/271$)، z-score وزن برای سن ($p\text{-value}: 0/104$)، صدک وزن برای سن ($p\text{-value}: 0/069$) با مصرف روی وجود ندارد. جهت این بررسی از آزمون من ویتنی استفاده گردید.

ونتیلاتور، عفونت احتمالی، طول مدت بستری در PICU، طول مدت بستری در بیمارستان و مورتالیتی احتمالی آنان نیز ثبت گردید. برای بررسی عفونت ثانویه به تب بعد از بستری در برگه سیر پرونده و هم چنین دریافت انتی بیوتیک در روند بستری توجه شد. اطلاعات مربوط به فاکتورهای مخدوشگر احتمالی سایر مکملهای دریافتی به تفصیل شامل ویتامین B1، ویتامین C، ویتامین K، ویتامین D، ویتامین B12، ویتامین B9، ویتامین A، B کمپلکس، ویتامین B6 و ویتامین E ثبت شد. اطلاعات هویتی بیمار از قبیل نام و نام خانوادگی را حذف نمودیم و تنها از شماره پرونده به عنوان کد اختصاصی استفاده گردید. دیتاهای استخراج شده با کد بندی صحیح و تعریف متغیر صحیح وارد نرم افزار آماری SPSS ورژن ۱۶ شد. بیماران را به دو گروه تقسیم نمودیم. یک گروه شامل کودکانی که حداقل ۵ روز زینک دریافت کرده باشند و گروه دیگر کودکانی که کمتر مساوی ۲ روز زینک دریافت کرده‌اند. هدف ما در این مطالعه مقایسه اثر مصرف زینک بر پیامدهای بالینی در دو گروه ذکر شده بود. بررسی نرمالیتی دیتاها را با آزمون کلموگروف-اسمیرنوف در SPSS از روش NPAR TESTS بررسی کردیم و با توجه به غیر نرمال بودن داده‌ها، جهت بررسی تفاوت اثربخشی روی بین دو گروه، از آزمون من ویتنی استفاده شد. تفاوت بین دو گروه را در آزمون من ویتنی در $p\text{-value} < 0/05$ معنادار در نظر گرفتیم. جهت کنترل اثر فاکتورهای مخدوشگر احتمالی از تست Logistic Regression استفاده نمودیم.

جدول ۱. بررسی متغیرهای زمینه‌ای دموگرافیک در گروه با و بدون مکمل یاری روی

دریافت روی	عدم دریافت روی	سطح معنی داری
تعداد: ۷۶	تعداد: ۵۸	
(چارک سوم - چارک اول) میانه	(چارک سوم - چارک اول) میانه	
سن (بر حسب ماه)	۱۲ (۶/۲۵-۵۴)	۲۳/۵ (۸/۵ - ۷۲)
وزن (بر حسب کیلوگرم)	۱۰ (۵/۶-۱۴)	۱۲ (۶-۱۶/۶۲)
Z-score وزن برای سن	-۱/۷۱ (-۳/۴۶-۰/۰۶)	-۰/۵۹ (-۲/۷۳-۰/۵۶)
صدک وزن برای سن	۴ (۱-۵۲)	۲۷/۵ (۱-۷۱/۲۵)
۰/۴۹۸	۰/۲۷۱	۰/۱۰۴
۰/۰۶۹		

نام آزمون من ویتنی Test

مطابق جدول ۲ ارتباط میان وضعیت تغذیه‌ای و دریافت روی معنادار نبوده است. ($p\text{-value} : ۰/۱۳۱$) جهت انجام این مقایسه از آزمون Chi-Square استفاده گردید.

جدول ۲. بررسی ارتباط وضعیت تغذیه‌ای با مکمل یاری روی

وضعیت تغذیه‌ای (براساس Z-score وزن برای سن)	دریافت روی تعداد: ۷۶ (درصد) فراوانی	عدم دریافت روی تعداد: ۵۸ (درصد) فراوانی	سطح معنی داری
طبیعی (بالتر از ۲-)	۵۲ (۳۹٪)	۴۰ (۶۹٪)	۰/۱۳۱
سوتغذیه متوسط (مقادیر کمتر از ۲- و بالاتر از ۳-)	۱۲ (۱۶٪)	۵ (۸/۶٪)	
سوتغذیه شدید (مقادیر کمتر از ۳-)	۲۴ (۳۲٪)	۱۳ (۲۲/۴٪)	

نام آزمون Chi-Square

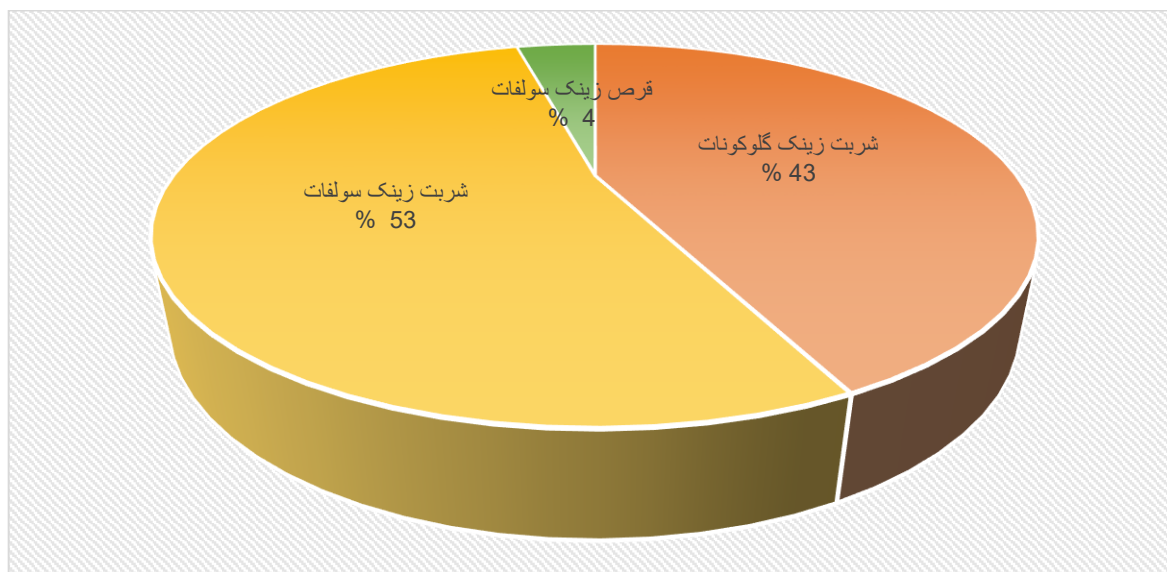
مطابق جدول ۳ بیماری زمینه‌ای بیماران مبتلا به کووید ($p\text{-value} : ۰/۲۷۷$) و ابتلا به کووید در سایر اعضا خانواده ($p\text{-value} > ۰/۹۹$) با دریافت روی ارتباط معناداری نمی‌باشند. لذا نیاز نیست این فاکتور مخدوشگر را در آزمون Logistic Regression وارد نماییم. جهت انجام این بررسی از آزمون Chi-Square استفاده کردیم.

جدول ۳. بررسی متغیرهای زمینه‌ای دموگرافیک در دو گروه مطالعه

بیماری زمینه‌ای	دریافت روی تعداد: ۷۶ (درصد) فراوانی	عدم دریافت روی تعداد: ۵۸ (درصد) فراوانی	سطح معنی داری
بیماری زمینه‌ای	۲۴ (۳۱/۶٪)	۲۴ (۴۱/۴٪)	۰/۲۷۷
خیر	۵۲ (۶۸/۴٪)	۳۴ (۵۸/۶٪)	
ابتلا به کووید در سایر اعضای خانواده	۳ (۳/۹٪)	۲ (۳/۴٪)	> ۰/۹۹
بله	۷۳ (۹۶/۱٪)	۵۶ (۹۶/۶٪)	
خیر			

نام آزمون Chi-Square

مطابق نمودار شماره ۱، در مطالعه ما در گروه دریافت کننده زینک، در ۵۳ درصد موارد زینک دریافتی از نوع شربت زینک سولفات و در ۴۳ درصد موارد از نوع شربت زینک گلوکونات و تنها در ۴ درصد موارد به صورت قرص سولفات روی بوده است.



نمودار ۱. بررسی نوع دریافتی بیماران

مصرف روی وجود نداشته است. این مسئله نشان می‌دهد که دو گروه از نظر فاکتورهای التهابی در بدو بستری یکسان بودند. جهت این بررسی از آزمون من ویتنی استفاده شد.

مطابق جدول شماره ۴ ارتباط معناداری میان فاکتورهای التهابی در بدو بستری نظیر WBC ($p: 0/485$), PMN ($p: 0/432$), LYMPH ($p: 0/624$), ESR ($p: 0/644$), CRP ($p: 0/412$), اینترلوکین ۶ ($p: 0/655$), CKmb ($p: 0/565$) و

جدول ۴. بررسی فاکتورهای التهابی در دو گروه مطالعه

دریافت روی	عدم دریافت روی	سطح معنی داری
تعداد: ۷۶	تعداد: ۵۸	
(چارک سوم - چارک اول) میانه	(چارک سوم - چارک اول) میانه	
WBC ($10^3/\mu L$)	۹/۶۶ (۶/۶۰ - ۱۳/۷۸)	۱۰/۱ (۵/۴۱ - ۱۷/۰۵)
PMN (%)	۵۹ (۳۹/۷۵ - ۷۷/۶۲)	۵۵ (۴۰/۸۷ - ۶۹)
LYMPH (%)	۳۳/۷۵ (۱۶/۷۷ - ۵۰)	۳۴ (۲۳/۶ - ۴۷/۵)
ESR (mm/h)	۱۶ (۵/۷۵ - ۴۵/۲۵)	۲۱ (۱۰ - ۴۱)
CRP (mg/L)	۱۱ (۲/۵ - ۴۵/۸۵)	۱۴ (۳ - ۷۰)
اینترلوکین ۶ (pg/mL)	۱۱ (۳/۹۲ - ۷۸)	۶ (۲۵/۳ - ۹۴)
CK mb (U/L)	۲۷/۳ (۱۸/۶۵ - ۵۰/۶۲)	۳۲/۵ (۱۹/۹۲ - ۵۱/۲۷)

نام آزمون من ویتنی Test

به طور معنی داری بیشتر بوده است. آزمون استفاده شده در این بررسی من ویتنی می‌باشد.

همان طور که در جدول ۵ مشاهده می‌شود، تعداد روزهای بستری در PICU ($p\text{-value}: 0/009$) و تعداد روزهای بستری در بیمارستان ($p\text{-value}: 0/017$) در گروه دریافت کننده روی

جدول ۵. بررسی پیامدهای بالینی در دو گروه مطالعه

دریافت روی	عدم دریافت روی	سطح معنی داری
تعداد: ۷۶	تعداد: ۵۸	
(چارک سوم - چارک اول)	(چارک سوم - چارک اول)	
میانه	میانه	
تعداد روزهای بستری ۵/۵ (۳-۸)	۴(۲-۸)	۰/۰۰۹
در PICU		
تعداد روزهای بستری در ۸/۵ (۶-۱۴)	۷(۴-۱۳)	۰/۰۱۷
بیمارستان		

نام آزمون من ویتنی Test

بر اساس جدول شماره ۶ اگرچه وابستگی به ونتیلاتور (۰/۴۶۹: p) و عفونت ثانویه (۰/۸۴۱: p) با دریافت روی ارتباط معناداری ندارند اما پیامد مورتالیتی (۰/۰۰۱: p-) به طور معناداری در گروهی که روی دریافت

جدول ۶. بررسی پیامدهای بالینی در دو گروه مطالعه

دریافت روی	عدم دریافت روی	سطح معنی داری
تعداد: ۷۶	تعداد: ۵۸	
(درصد) فراوانی	(درصد) فراوانی	
۲۵ (۳۲/۹ %)	۲۳ (۳۹/۷ %)	۰/۴۶۹
۵۱ (۶۷/۱ %)	۳۵ (۶۰/۳ %)	
۱۸ (۲۳/۷ %)	۱۵ (۲۵/۹ %)	۰/۸۴۱
۵۶ (۷۶/۳ %)	۴۳ (۷۴/۱ %)	
۱۷ (۲۲/۷ %)	۲۹ (۵۱/۸ %)	۰/۰۰۱
۵۸ (۷۷/۳ %)	۲۷ (۴۸/۲ %)	

نام آزمون Chi-Square

ویتامین A (p-value: ۰/۰۳۶)، B کمپلکس (p-value: ۰/۰۲۸) و مصرف روی وجود دارد. اما ارتباط معنی داری میان مصرف ویتامین k (p-value: ۰/۶۷۲)، ویتامین B12 (۰/۹۹ >)، ویتامین B6 (p-value: ۰/۶۹۸)، ویتامین E (۰/۰۷۷) و مصرف روی وجود نداشته است.

مطابق جدول شماره ۷، جهت بررسی ارتباط مکملهای دیگر دریافتی بیمار با دریافت روی (به عنوان فاکتورهای مخدوشگر احتمالی مطالعه) از آزمون Chi-Square استفاده نمودیم. طبق آزمون انجام شده ارتباط معنی داری میان مصرف ویتامین B1 (p-value < ۰/۰۰۱)، ویتامین C (p-value < ۰/۰۰۱)، ویتامین D (p-value < ۰/۰۰۱)، ویتامین B9 (p-value < ۰/۰۰۱)،

جدول ۲. بررسی ارتباط سایر مکمل‌های دریافتی با دریافت روی

سطح معنی داری	دریافت روی تعداد: ۷۶ (درصد) فراوانی	عدم دریافت روی تعداد: ۵۸ (درصد) فراوانی
B1 ویتامین	بله ۴۳ (۵۶/۶٪)	بله ۱۵ (۲۵/۹۵٪)
	خیر ۳۳ (۴۳/۳٪)	خیر ۴۳ (۷۴/۱٪)
C ویتامین	بله ۵۳ (۶۹/۷٪)	بله ۲۲ (۳۷/۹٪)
	خیر ۲۳ (۳۰/۳٪)	خیر ۳۶ (۶۲/۱٪)
K ویتامین	بله ۱۵ (۱۹/۷٪)	بله ۱۴ (۲۴/۱٪)
	خیر ۶۱ (۸۰/۳٪)	خیر ۴۴ (۷۵/۹٪)
D ویتامین	بله ۳۸ (۵۰٪)	بله ۱۰ (۱۷/۲٪)
	خیر ۳۸ (۵۰٪)	خیر ۴۸ (۸۲/۸٪)
B12 ویتامین	بله ۱ (۱/۳٪)	بله ۱ (۱/۷٪)
	خیر ۷۵ (۹۸/۷٪)	خیر ۵۷ (۹۸/۳٪)
B9 ویتامین	بله ۲۷ (۳۵/۵٪)	بله ۴ (۶/۹٪)
	خیر ۴۹ (۶۴/۵٪)	خیر ۵۴ (۹۳/۱٪)
A ویتامین	بله ۶ (۷/۹٪)	بله ۰ (۰٪)
	خیر ۷۰ (۹۲/۱٪)	خیر ۵۸ (۱۰۰٪)
کمپلکس B	بله ۲۵ (۳۲/۹٪)	بله ۹ (۱۵/۵٪)
	خیر ۵۱ (۶۷/۱٪)	خیر ۴۹ (۸۴/۵٪)
B6 ویتامین	بله ۴ (۵/۳٪)	بله ۲ (۳/۴٪)
	خیر ۷۲ (۹۴/۷٪)	خیر ۵۶ (۹۶/۶٪)
E ویتامین	بله ۸ (۱۰/۵٪)	بله ۱ (۱/۷٪)
	خیر ۶۸ (۸۹/۵٪)	خیر ۵۷ (۹۸/۳٪)

نام آزمون Chi-Square

مکمل روی در پیامد مورتالیتی پی ببریم. طبق جدول شماره ۹ اثر عدم مصرف روی به طور مستقل با ضریب ۴/۶ از نظر آماری در بروز مورتالیتی معنادار بود ($p\text{-value} < 0/001$).

باتوجه به این موضوع که بعضی مکمل‌های دیگر دریافتی با مصرف روی ارتباط معنادار داشتند، ما این مکملها را در آزمون Logistic Regression قرار دادیم تا به اثر خالص

جدول ۸. بررسی متغیرهای پیشگویی کننده مرگ و میر در بیماران بستری در PICU

متغیرها	نسبت شانس	دامنه اطمینان ۹۵٪	p-value
عدم مصرف روی	۴/۶۰	۱/۹۰ - ۱۱/۱۳	$> 0/001$
B1 عدم مصرف ویتامین	۱/۰۸	۰/۳۴ - ۳/۴۲	۰/۸۸۶
C عدم مصرف ویتامین	۱/۰۲	۰/۳۲ - ۳/۲۸	۰/۹۶۸
D عدم مصرف ویتامین	۰/۸۱	۰/۲۳ - ۲/۷۵	۰/۷۳۵
B9 عدم مصرف ویتامین	۰/۵۶	۰/۱۷ - ۱/۸۳	۰/۳۳۹
A عدم مصرف ویتامین	۱/۴۰	۰/۱۴ - ۱۳/۹۲	۰/۷۷۳
کمپلکس B	۰/۹۰	۰/۳۱ - ۲/۶۵	۰/۸۶۱
عدم مصرف			

آزمون Logistic Regression

بحث

پیامد مورتالیتی

با توجه به همه گیری جهانی COVID-19، اثر محافظتی بالقوه روی از اهمیت خاصی برخوردار است. روی به دلیل اثر تعدیل کننده سیستم ایمنی و همچنین اثر ضد ویروسی مستقیم به عنوان یک درمان حمایتی بالقوه در درمان عفونت COVID-19 در نظر گرفته می شود (۱۷). براساس نتایج مطالعه حاضر پیامد مرگ و میر به عنوان پیامد اصلی مطالعه، به طور معناداری در گروهی که روی دریافت میکردند، کمتر بوده است که اثر بخشی مکملیاری با عنصر روی را نشان میدهد. Carlucci و همکاران در سال ۲۰۲۰ در نیویورک نیز در مطالعه گذشته نگر بر روی بزرگسالان مبتلا به کووید بستری در بخش مراقبتهای ویژه به نتیجه مشابهی در مورد پیامد مرگ و میر رسیدند (۱۳). Dinesh و Jothimani و همکاران نیز در سال ۲۰۲۰ در هند در مطالعه‌ای بر روی بزرگسالان مبتلا به کووید و بستری در بیمارستان ارتباط میان کمبود سرمی روی با عوارض بیشتر و مرگ و میر بالاتر را دریافتند (۱۸). در مطالعه دیگری که توسط Khalid Al Sulaiman و همکاران در ۲۰۲۱ در عربستان سعودی بر روی بیماران بالای ۱۸ سال مبتلا به کووید بستری در بخش مراقبتهای ویژه انجام گردید، مرگ و میر پایینتر در بیماران مصرف کننده روی مشاهده گردید (۱۹). در مطالعه دیگری Jennifer A. frontera و همکاران در ۲۰۲۰ در نیویورک با مطالعه بر بزرگسالان مبتلا به کووید بستری در بیمارستان به این نتیجه رسیدند که دریافت یونفور روی با کاهش ۲۴٪ مرگ و میر همراه بود (۲۰). اگرچه اکثر مطالعاتی از اثر بخشی مکمل روی در درمان کووید حمایت می کنند، اما بعضی مطالعات نیز نتایج متناقضی را نشان می دهند. مطالعه‌ای که توسط Sherief Abd-El salam و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مصر بر بیماران بزرگسال بستری در بیمارستان انجام گردید، پیامد مرگ و میر ارتباط معنی داری میان دو گروه با و بدون مکمل یاری نشان نداد (۲۱).

مکانیسم های ضد التهابی روی

مکانیسم های زیادی میتواند کاهش رخداد مرگ و میر را در مصرف مکمل روی توضیح دهند، اما بیشترین گزارش مقالات اثرات ضد التهابی روی را مطرح کردند. التهاب نقش کلیدی را در پاتوژنز کووید ۱۹ در سطوح محدود (به صورت پنومونی) و سیستمیک (به صورت طوفان سایتوکاینی) ایفا می کند؛ در نتیجه جستجو برای عوامل ضد التهابی از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۲۳). مکمل روی می تواند منجر به کاهش مقادیر IL-6 و IL-1 (سیتوکین های التهابی) گردد و از طرف دیگر اثر افزایشی برای تترافرون نوع I نشان دهد. این مسئله می تواند به عنوان یک مکانیسم محافظتی در بیماران کووید ۱۹ در نظر گرفته شود (۲۴). همچنین قابل توجه است که کمبود روی با تغییرات التهابی ماتریکس خارج سلولی ریه و ایجاد فیروز مرتبط است (۲۵). به نظر می رسد که اثرات ضد التهابی مشاهده شده روی در بافت ریه عمدتاً با مهار سیگنال دهی NF- κ B (Nuclear factor kappa B) از طریق مهار اعمال شده از طریق PKA (Protein kinase A) یا مهارهای وابسته به A20 (۲۴) بر فاکتورهای Raf-1 (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1 kinase) و β (Inhibitory kappa B kinase) اعمال میگردد (۲۶). علاوه بر این، تنظیم فعالیت سلول T ناشی از روی ممکن است نقش مهمی در محدود کردن پاسخ التهابی داشته باشد (۲۷). در نهایت، نشان داده شد که روی تولید بیش از حد سیتوکین های پیش التهابی را نرمال می کند (۲۸).

مکانیسم های ضد ویروسی روی

روی یکی از اجزای مهم هورمون تیمولین است. هورمون تیمولین در تمایز سلول های T، بلوغ و عملکرد سلول های کشته طبیعی نقش دارد. نقش مهم دیگر روی، نقش آن در تولید IL-2، IFN- γ و همچنین تولید IL-12 با تحریک ماکروفاژها است. IL-12 باعث فعال شدن سلول های سیتوتوکسیک T و سلول های کشته طبیعی می شود که نقش مهمی در تخریب پاتوژن ها دارند. کمبود روی منجر به اختلال در تولید IL-10 (یک سیتوکین ضد التهابی) می شود که بر

کووید، با افزایش قدرت ایمنی بدن و متوقف کردن تکثیر SARS-CoV-2 در سلول عفونی شده ایفا میکند (۳۱).

روی و مکانیسم استرس اکسیداتیو

به طور کلی در مورد پیامدهای مختلف ذکر شده نظیر وابستگی به ونتیلاتور، تعداد روزهای بستری در بیمارستان و بخش مراقبت ویژه مطالعات مختلف بیشتر به مکانیسم‌های ضد التهابی و آنتی اکسیدانی روی اشاره میکنند. در یک مطالعه بالینی، افراد مسنی که مکمل روی دریافت کردند، در مقایسه با گروهی که پلاسبو گرفته بودند، شدت کمتری از عفونت و سطوح پایین تری از مارکرهای استرس اکسیداتیو پلاسما نشان دادند. از این رو، روی می‌تواند به عنوان درمان آنتی اکسیدانی جهت کووید ۱۹ مفید واقع شود. روی به عنوان یک آنتی اکسیدان با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم توسط گلوکاتایون عمل میکند. روی اثربخشی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز مس / روی را با فعالیت به عنوان یک جز ساختاری افزایش میدهد. این آنزیم سوپراکسید (-O₂) را به پراکسید هیدروژن (H₂O₂) و اکسیژن (O₂) تبدیل میکند و در نتیجه اثرات مضر گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاهش میدهد (۳۲).

روی و پیامد عفونت‌های ثانویه

مطالعه حاضر ارتباط معناداری میان مصرف روی و ایجاد عفونت‌های ثانویه نشان نداد. Marina Vogel-González و همکاران در سال ۲۰۲۱ با مطالعه بر بزرگسالان مبتلا به کووید بستری در بیمارستان، ارتباط میان سطح سرمی روی و پیامدهای بالینی کووید را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که در بیمارانی که سطح سرمی روی پایین تر می‌باشد، شدت بیماری و احتمال رخداد عوارض و عفونت‌های ثانویه بالاتر می‌باشد. علت احتمالاً ترکیبی از اختلال سیستم ایمنی و افزایش تکثیر ویروسی می‌باشد؛ اما به طور کلی مطالعات مشابه در این زمینه بسیار کم میباشند (۳۳). ارتباط کمبود روی با سندروم روده نشت کننده به خوبی در تحقیقات بالینی روی توضیح داده شده است. مسیرهای ایجاد

پاسخ Th1 (Type 1 T helper) و عملکرد ماکروفاژها تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، یون‌های روی فعالیت RNA پلیمراز کروناویروس را مهار می‌کنند و یونفورهای روی در محیط کشت سلولی می‌توانند از تکثیر این ویروس جلوگیری کنند. بر اساس این شواهد، روی می‌تواند دارای ظرفیت مهمی درایمنی ضد ویروسی در نظر گرفته شود (۲۳). کاتیون‌های Zn²⁺ به ویژه در ترکیب با روی یونفور پیریتینون با کاهش تکثیر SARS-coronavirus RNA polymerase، فعالیت آن را مهار می‌کنند. این یافته‌های مهم نشان می‌دهند که Zn²⁺ احتمالاً میتواند به عنوان یک عامل ضد ویروسی در درمان کووید ۱۹ در نظر گرفته شود (۲۹).

پیامد تعداد روزهای بستری در بیمارستان و بخش مراقبتهای ویژه

دو مورد از پیامدهای کلیدی دیگر در مطالعه ما شامل تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت ویژه و تعداد روزهای بستری در بیمارستان بودند که در گروه دریافت کننده روی به طور معنی داری بیشتر بوده است. Jennifer A. frontera و همکاران نیز در مطالعه خود در ۲۰۲۰ در شهر نیویورک بر بزرگسالان مبتلا به کووید و بستری در بیمارستان به نتیجه مشابه در مورد افزایش تعداد روزهای بستری با دریافت روی دست یافتند که که با توجه به این نکته که مصرف روی مرگ و میر را کاهش میدهد، قابل توجه می‌باشد (۲۰). به عبارت دیگر با توجه به مرگ و میر کاهش یافته در گروه دریافت کننده روی، طول مدت بستری در این گروه افزایش یافته است و همینطور با توجه به بروز مرگ و میر بیشتر در گروهی که روی دریافت نکرده بودند، طول مدت بستری در بیمارستان کمتر ثبت شده است.

Lukasz Szarpa و همکاران در ۲۸ ژوئن ۲۰۲۱ در لهستان با مطالعه بر بزرگسالان مبتلا به کووید نیز به این نتیجه رسیدند که گروهی که روی دریافت کرده بودند، مدت طولانی تری در بخش مراقبت ویژه بیمارستان بستری بودند (۳۰). به طور کلی مکمل یاری روی نقش مهمی در درمان بیماران مبتلا به

عفونت کووید ۱۹ ممکن است شامل مسیر گوارشی نباشد. با این حال، روده نشت‌کننده خطر عفونت‌های ثانویه را افزایش می‌دهد و عوارض روده‌ای را افزایش می‌دهد، زیرا عفونت‌های روده‌ای می‌توانند وارد بدن انسان شوند؛ به‌ویژه اگر سیستم‌ایمنی بدن مشغول مبارزه با SARS-CoV-2 باشد. در نهایت، بی دلیل نیست که مکمل روی، به‌ویژه برای کودکان در کشورهای در حال توسعه، توسط WHO برای پیشگیری و درمان اسهال توصیه می‌شود، و بر اهمیت روی برای حفظ روده سالم، به عنوان یک گام اساسی در جهت بهبود وضعیت کلی سلامت تاکید می‌شود (۳۴). به طور کلی مطالعات نشان دادند که مکمل یاری با ۱۰ میلی گرم روی گلوکونات در کودکان با کمبود روی منجر به کاهش تقریباً دو برابری تعداد اپیزودهای عفونت‌های حاد تنفسی تحتانی و همچنین زمان بهبودی شد (۳۵). با توجه به عدم امکان بررسی وضعیت روی در شرایط قبل از بستری بیماران این مطالعه، احتمال کم بودن دوز مکمل‌های تجویز شده با توجه به شیوع بالای کمبود روی در استان خراسان رضوی وجود دارد؛ همان گونه که Azita Fesharakinia و همکاران در مطالعه خود در سال ۲۰۰۹ در خراسان بر روی کودکان این نکته را نشان دادند که کمبود روی در آنان از شیوع بالایی برخوردار بوده است (۳۶). با فرض احتمال ذکر شده نمیتوان اثربخشی مکمل یاری‌های انجام شده با دوزهای روتین تجویزی بر عفونت‌های ثانویه را سنجید.

نقاط قوت مطالعه

مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی اثرات احتمالی مکمل یاری روی در کودکان مبتلا به کرونا و شرایط بحرانی پرداخته است و نتایج حاصل از آن می‌تواند بعنوان راهنمای طراحی مطالعات در گروه مذکور در آینده قرار گیرد. با توجه به اهمیت مدیریت صحیح بیماران در رده سنی کودکی جهت کاهش آسیب‌ها و عوارض احتمالی کوتاه و دراز مدت مکمل یاری با عنصر روی می‌تواند بعنوان درمان کمکی در همراهی سایر درمان‌های مدیکال مد نظر قرار گیرد.

محدودیتها و نقاط ضعف

اگرچه عدم ثبت کامل اطلاعات در پرونده‌ها از جمله میزان دریافت انرژی و پروتئین بعنوان فاکتور مخدوشگر احتمالی و همچنین عدم چک فاکتورهای التهابی پس از درمان از محدودیت‌های این مطالعه بود، با این حال تلاش شد با بررسی متغیرهای مرتبط با تغذیه، تا حد امکان دو گروه با و بدون دریافت از نظر متغیرهای مخدوشگر احتمالی مقایسه و در نهایت با مدلسازی رگرسیونی تعدیل شوند.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما پس از کنترل مخدوشگرهای احتمالی (تغذیه‌ای، دموگرافیک و آزمایشگاهی) حاکی از آن بود که میزان مرگ و میر با عدم دریافت روی به طور مستقل افزایش می‌یابد؛ لذا هر چند مطالعات طولی آتی توصیه میشود، اما مکمل یاری با روی نیز در شرایط کنونی می‌تواند موثر تلقی شود.

References

1. Organization WH. Number of COVID-19 cases reported to WHO 2024 [Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.
2. Han X, Li X, Xiao Y, Yang R, Wang Y, Wei X. Distinct Characteristics of COVID-19 Infection in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:619738.
3. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano Mortari E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):414-6.
4. Khera N, Santesmasses D, Kerepesi C, Gladyshev VN. COVID-19 mortality rate in children is U-shaped. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(16):19954-62.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*. 2020;288(3):335-344

6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
8. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
9. Zamberlan P, Delgado AF, Leone C, Feferbaum R, Okay TS. Nutrition therapy in a pediatric intensive care unit: indications, monitoring, and complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(4):523-9.
10. Knebusch N, Mansour M, Vazquez S, Coss-Bu JA. Macronutrient and Micronutrient Intake in Children with Lung Disease. *Nutrients*. 2023;15(19).
11. Pae M, Meydani SN, Wu D. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging Dis*. 2012;3(1):91-129.
12. Ackland ML, Michalczyk AA. Zinc and infant nutrition. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:51-7.
13. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol*. 2020;69(10):1228-34.
14. Rerksupphaphol S, Rerksupphaphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep*. 2019;11(2):7954.
15. Brief S. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. WHO/2019-NCov/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/20201. 2020.
16. Jothamani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, Manoharan S, Ramani V, Narasimhan G, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Nov 1;100:343-9.
17. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90.
18. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, Svistunov AA, Petrakis D, Spandidos DA, Aaseth J, Tsatsakis A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *International journal of molecular medicine*. 2020 Jul 1;46(1):17-26.
19. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Shaya AI, Kharbosh A, Kensara R, Al Guwairy A, Alharbi A, Algarni R, Al Harbi S, Vishwakarma R, Korayem GB. Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study. *Critical Care*. 2021 Dec; 25:1-8.
20. Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A, Mainali S, Huang J, Scher E, Wisniewski T, Troxel AB, Meropol S. Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Research square*. 2020 Oct 26.
21. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(10):3642-6.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
23. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):70.
24. Liu MJ, Bao S, Napolitano JR, Burris DL, Yu L, Tridandapani S, et al. Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94934.
25. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- κ B. *Nutrition*. 2011;27(7-8):816-23.
26. von Bülow V, Dubben S, Engelhardt G, Hebel S, Plümäkers B, Heine H, et al. Zinc-dependent suppression of TNF-alpha production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B. *J Immunol*. 2007;179(6):4180-6.
27. Wellinghausen N, Martin M, Rink L. Zinc inhibits interleukin-1-dependent T cell stimulation. *Eur J Immunol*. 1997;27(10):2529-35.
28. Kahmann L, Uciechowski P, Warmuth S, Plümäkers B, Gressner AM, Malavolta M, et al. Zinc supplementation in the elderly reduces spontaneous inflammatory cytokine release and restores T cell functions. *Rejuvenation Res*. 2008;11(1):227-37.
29. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
30. Szarpak L, Pruc M, Gasecka A, Jaguszewski MJ, Michalski T, Peacock FW, et al. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(9):802-7.

31. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? Biol Trace Elem Res. 2021;199(2):550-8.
32. Briassoulis G, Briassoulis P, Ilia S, Miliaraki M, Briassouli E. The anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-necroptotic role of zinc in COVID-19 and sepsis. Antioxidants. 2023;12(11):1942.
33. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low Zinc Levels at Admission Associates with Poor Clinical Outcomes in SARS-CoV-2 Infection. Nutrients. 2021;13(2).
34. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. Br J Nutr. 2022;127(2):214-32.
35. Shah UH, Abu-Shaheen AK, Malik MA, Alam S, Riaz M, Al-Tannir MA. The efficacy of zinc supplementation in young children with acute lower respiratory infections: a randomized double-blind controlled trial. Clin Nutr. 2013;32(2):193-9
36. Fesharakinia A, Zarban A, SHARIFZADEH GR. Prevalence of zinc deficiency in elementary school children of South Khorasan Province (East Iran). 2009.

Original Article

Investigating the relationship between zinc supplementation and clinical outcomes in children with COVID-19 and critical conditions: a cross-sectional study

Received: 20/02/2022 - Accepted: 15/02/2025

Farnaz Vazifedoost¹
Majid Khadem Rezaiyan²
Mohammad Safarian³
Gholamreza Khademi⁴
Majid Sezavar⁴
Ali Chamani³
Fatemeh Roudi^{3*}

¹ Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Department of pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Email: RoudiF@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: With the occurrence of the Covid-19 epidemic and the reported mortality following it, as well as the importance of childhood, which can lead to the occurrence of short and long-term adverse consequences. The term in the sensitive group is mentioned; Proper management of corona disease in children is of particular importance. Considering the anti-inflammatory effects of zinc, the possible effects of zinc supplementation on the clinical outcomes in Children were examined. Our main object was Determining the relationship between zinc supplementation and clinical outcomes in children with covid-19 and critical conditions.

Methods: This cross-sectional study was conducted retrospectively in Akbar Hospital in the period of 2023-2024. The infected children with Covid-19 which were hospitalized in the intensive care unit from 2020 until 2022 were evaluated. Clinical outcomes including the dependence on ventilator, secondary infection, duration of hospitalization and their mortality were recorded. Data analysis was done with SPSS software version 27.

Results: In this study, a total of 134 patients were evaluated, of which 76 patients received zinc and 58 patients did not. Duration of hospitalization in PICU and the duration of hospitalization were significantly higher in the group receiving zinc. The group receiving zinc had a lower mortality compared to the group with no zinc intake, and there was no significant difference between the two groups in other clinical outcomes.

Conclusion: The results of our study after controlling confounders indicated that the mortality increases independently with zinc deficiency.

Keywords: covid 19, children, PICU, zinc, inflammation, mortality

Acknowledgement: There is no conflict of interest