

Effect of edaravone on patients with moderate COVID-19: a single-center non-randomized clinical trial

Aysa Ghannadi¹, Seyyede Mina Hejazian^{1,2}, Mohammadreza Moslemi^{1,2}, Parviz Saleh¹, Farahnoosh Farnood¹, Bahram Niknafs¹, Khalil Ansarin^{3,4}, Mohammadreza Ardalan^{1*}, Sepideh Zununi Vahed¹

¹Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Tuberculosis and Lung Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴Rahat Breath and Sleep Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 12 Apr 2022

Accepted: 13 Jun 2022

ePublished: 30 Jul 2022

Keywords:

- Covid-19
- Cytokine storm
- Edaravone
- Antioxidant
- Mortality
- Sars-cov-2

Abstract

Background. The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) was declared a global pandemic. There is an urgent need for finding efficient medical treatments to diminish the high mortality rate of the mutant variants of the virus. This study aimed to determine the efficacy of edaravone in patients with moderate COVID-19.

Methods. This single-center non-randomized controlled clinical trial was performed on hospitalized patients with moderate COVID-19. The patients were divided into two groups of intervention (n=17) and control (n=16). Patients in the intervention group received three doses of edaravone (30 mg) for three interval days (Days 2, 4, and 6). Admission to the intensive care unit (ICU), need for intubation, and mortality were the primary outcomes.

Results. All cases had 15-60% lung involvement. Although edaravone reduced the admission to ICU, need for intubation, and mortality rate in patients with moderate COVID-19, the results were not statistically significant. Baseline characteristics, admission days, and clinical parameters were similar between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion. Administration of edaravone 30 mg for three days had no significant effect on the overall outcome of patients with moderate COVID-19.

Practical Implications. In this study, none of the COVID-19 patients receiving edaravone had ICU admission, intubation, and mortality. However, no significant difference was found between the clinical outcomes of the control and intervention groups.

How to cite this article: Ghannadi A, Hejazian SM, Moslemi MR, Saleh P, Farnood F, Niknafs B, Ansarin Kh, Ardalan MR, Zununi Vahed S. Effect of edaravone on patients with moderate COVID-19: a single-center non-randomized clinical trial. 2022;44(3):189-199 . doi: 10.34172/mj.2022.027 . Persian.

Extended Abstract

Background

The novel coronavirus disease 2019 (COVID-19), known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is highly contagious and can cause severe pneumonia, respiratory

failure, and death. Hospitalized COVID-19 patients are generally being treated based on the guidelines for acute hypoxic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Uncontrolled release of many pro-inflammatory

*Corresponding author; Email: ardalanm@tbzmed.ac.ir

© 2022 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

cytokines and chemokines can occur in COVID-19 patients which may result in an inflammatory syndrome, multiple organ failure, and death. Edaravone is a low-molecular-weight lipophilic molecule with antioxidant activity that enters to various tissues and organs, thus exerts its antioxidant and anti-inflammatory properties. *In vitro* studies showed that edaravone could reduce the levels of some cytokines. Hence, based on strong antioxidant and anti-inflammatory activities of edaravone, we conducted a clinical trial in patients with moderate COVID-19 infection to assess whether edaravone administration could ameliorate the outcomes of moderately affected COVID-19 patients or not.

Methods

This single-center non-randomized controlled clinical trial was conducted on patients with moderate COVID-19 admitted to Imam Reza hospital in Tabriz, Iran from Xxx June to Yyy July, 2020. The patients were divided into two groups of intervention and control. While patients in the control group received COVID-19 national treatment protocol, including kaletra (lopinavir/ritonavir), (atazanavir/ritonavir), interferon beta-1 a and b (IFN β -1a and IFN β -1b), and dexamethasone, patients in the intervention group received edaravone 30 mg three times on days 2, 4, and 6 after hospitalization by slow intravenous infusion beside the standard protocol. Baseline data, including inflammatory parameters (erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP)), platelets, total white blood cell (WBC), neutrophils, and lymphocyte counts were recorded and monitored daily up to seven days and the primary outcomes were defined as intensive care unit (ICU) admission, need for intubation, and mortality. SPSS software version 23.0 was utilized for data analysis and $P < 0.05$ was considered as statistically significant. All the applied processes in this study were carried out in accordance with the ethical standards of the Regional Ethics Committee of Tabriz University of Medical Sciences, as well as the 1975 Helsinki Declaration (revised in 2008) (Ethical Code: IR.TBZMED.1399.128). The study was registered

in the Iranian Clinical Trials Registration Center (<https://irct.ir/>) (IRCT20200317046797N6). Informed consent was obtained from patients or their family members before intervention.

Results

A total of 43 patients were eligible to enter the study. Finally, 33 patients were randomly assigned into two groups of intervention ($n=17$) and control ($n=16$) (Figure 1). The mean age of patients in the control and intervention groups was 55 ± 13.74 and 49.73 ± 8.77 years, respectively. Based on the results of chest computerized tomography (CT) scan, all patients had 15-60% lung involvement, and there was no statistically significant difference between intervention and control groups in terms of severity of lung involvement ($P=1$). Baseline characteristics and laboratory findings were quite similar between the two groups. Serum creatinine, WBC count, AST, ALT, alkaline phosphatase (ALP), blood urea nitrogen (BUN), and serum sodium levels were slightly lower in the intervention group compared to controls ($P > 0.05$). Hemoglobin and CRP levels in the intervention group were slightly higher than the control group ($P > 0.05$). Platelets, ESR, potassium, lactate dehydrogenase (LDH), and creatine phosphokinase (CPK) levels were not statistically different between the two groups ($P > 0.05$). ALT enzyme levels decreased significantly among patients receiving edaravone at day 3 ($P = 0.002$). In addition, mean PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio in the intervention group was significantly higher than control group ($P = 0.043$). P/F ratios in both groups significantly increased after treatment ($P \leq 0.008$). One of the confounding factors in this study was the effect of different treatment regimens received before admission, which could not be controlled; this may have affected our results. Since various underlying diseases such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease, and obesity could affect the severity and course of COVID-19 disease through ACE receptors, these patients were excluded from the study. The main limitations of this study included the low sample size and non-blinding of physicians.

Conclusion

Edaravone, as a strong antioxidant and anti-inflammatory agent, seems to be an effective drug in the prevention and treatment of COVID-19-induced cytokine storm and ALI/ARDS. In this study, administration of edaravone decreased the need for ICU admission, mechanical ventilation, and mortality. However, our statistically insignificant results may be due to the low sample size. Edaravone can be considered as a potential adjunctive therapy for the treatment of moderate

to severe COVID-19 infection. Overall, edaravone administration three times did not affect the outcomes of patients with moderate COVID-19. Further large-scale randomized controlled clinical trials considering the edaravone dose and timing are required to define its effectiveness in declining cytokine storm in COVID-19 patients. In addition, double-blind placebo-controlled studies could effectively define edaravone efficacy in the treatment of COVID-19 patients.

اثر داروی اداراوون بر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط: کارآزمایی بالینی غیرتصادفی تک مرکزی

آیسا قنادی^۱، سیده مینا حجازیان^{۲،۱}، محمدرضا مسلمی^{۳،۱}، پرویز صالح^۴، فرهنگ فرنود^۱، بهرام نیک نفس^۱، خلیل انصارین^{۳،۴}، محمدرضا اردلان^{۳*}، سپیده زنونى واحد^۱

^۱ مرکز تحقیقات کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ مرکز تحقیقات سل و بیماری های ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۴ مرکز تحقیقات تنفس و خواب راحت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زنبه. بیماری کروناویروس جدید ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) یک بیماری همه‌گیر جهانی است که نیاز فوری به یافتن درمان‌های پزشکی کارآمد برای کاهش میزان مرگ و میر بالای ناشی از انواع جهش‌های آن وجود دارد. هدف از این پژوهش تعیین اثربخشی اداراوون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی مورد تأیید FDA در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط بوده است.

روش کار. این مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل‌شده تک مرکزی و غیرتصادفی بر روی بیماران بستری کووید-۱۹ متوسط تأیید شده با PCR انجام شد. بیماران به دو گروه مداخله (۱۷ نفر) و کنترل (۱۶ نفر) تقسیم شدند. بیماران گروه مداخله سه دوز اداراوون (۳۰ میلی‌گرم) را به مدت ۳ روز (روزهای ۲، ۴ و ۶) دریافت کردند. پیامدهای اولیه شامل نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)، نیاز به انتوباسیون و مرگ و میر بود.

یافته‌ها. همه موارد در زمان بستری ۱۵ تا ۶۰ درصد درگیری ریه داشتند. اداراوون توانست نیاز به بستری در ICU، نیاز به انتوباسیون و میزان مرگ و میر را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط کاهش دهد اما نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبودند. پارامترهای اولیه، روزهای بستری و پارامترهای بالینی بین گروه‌های مورد مطالعه مشابه بود ($P > 0.05$)
نتیجه‌گیری. تجویز ۳۰ میلی‌گرم اداراوون به مدت ۳ روز تأثیر قابل توجهی بر پیامد کلی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط نداشت.

پیامدهای عملی. در این مطالعه، هیچ‌کدام از بیماران کووید-۱۹ دریافت‌کننده داروی اداراوون بستری در ICU، انتوباسیون و مرگ و میر نداشتند. هرچند که اختلاف معنی‌داری میان پیامدهای بالینی بیماران گروه کنترل و مداخله نیز پیدا نشد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۳
پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۳
انتشار برخط: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸

کلید واژه‌ها:

- کووید-۱۹
- طوفان سیتوکین
- اداراوون
- آنتی‌اکسیدان
- مرگ‌ومیر
- SARS-CoV-2

مقدمه

کروناویروس جدید (کووید-۱۹) به‌عنوان سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا (SARS-CoV-2) اولین بار در سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان در استان هوبی چین شناسایی شد.^۱ اقدامات پیشگیرانه متعددی برای به حداقل رساندن شیوع جهانی ویروس انجام شده است.^۳ با این حال، پس از تقریباً دو سال، جهان همچنان با کووید-۱۹ درگیر است و گزارش‌هایی نیز درباره آمار بیماران بستری، نحوه درمان و میزان مرگ و میر در کشور ایران نیز به ثبت رسیده است.^۴ اگرچه که واکسن‌های بسیار موثری بر روی پلتفرم‌های مختلف ساخته شده است، بروز جهش‌های ویروسی جدید، توسعه عوامل درمانی موثر را ضروری می‌نماید.^۵ SARS-CoV-2 بسیار مسری است و باعث ذات‌الریه شدید، نارسایی

تنفسی و مرگ می‌شود.^{۶،۷} تظاهرات بالینی عفونت SARS-CoV-2 از عفونت بدون علامت تا عفونت شدید طبقه‌بندی می‌شود. علائم مختلفی از جمله میالژی، ضعف، تب، سرفه، گلودرد، حالت تهوع، اسهال، کاهش اشتها و در اشکال شدید تنگی نفس گزارش شده است. پارامترهای آزمایشگاهی در بیماران بستری شامل لنفوپنی و افزایش سطح پروکلسی‌تونین، فریتین، پروتئین واکنشی (CRP)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و D-dimer است.^۶ ارزیابی‌های اضافی برای بیماران که علائم خفیف دارند، لازم نیست. با وجود این، برخی از بیماران با علائم متوسط ممکن است حدود یک هفته پس از شروع علائم، وخامت بالینی را تجربه کنند.^۶ بیماران کووید-۱۹ بستری شده عموماً بر اساس

* نویسنده‌های مسؤل: ایمیل: ardalanm@tbzmed.ac.ir

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

گایدلاین‌های نارسایی حاد تنفسی هائپوکسیک و سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) درمان می‌شوند. داروهای مختلف از جمله آنتی‌بادی‌ها (پلاسمای کووالانت، ایمونوگلوبولین پلی‌کلونال یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال)، مهارکننده‌های RNA پلیمرز وابسته به RNA (رمدسیویر، فلوپیراویر، ریباویرین)، داروهای ضد مالاریا (کلروکین/ هیدروکسی کلروکین)، استروئیدها (عمدتاً متیل‌پردنیزولون) و مهارکننده‌های پروتئاز (کاموستات‌متیلات، لویپیناویر/ریتوناویر) برای درمان کووید-۱۹ استفاده شده است که هر یک نتایج متفاوتی دارند.^۸ در مطالعه دیگری نیز از هموپرفیوژن برای درمان بیماران کووید-۱۹ بستری در بخش ICU بیمارستان امام رضا (ع) تبریز استفاده شده است.^۹ آزادسازی کنترل نشده بسیاری از سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی می‌تواند در بیماران کووید-۱۹ رخ دهد که ممکن است منجر به سندرم التهابی، نارسایی ارگان‌های متعدد و مرگ شود.^{۱۰} تجویز کورتیکواستروئیدها بحث برانگیز است. با این حال، اعتقاد بر این است که دوزهای پایین کورتیکواستروئیدها در بیماران مبتلا به ARDS و پنومونی ممکن است از توفان سیتوکین جلوگیری کرده و در نتیجه بهبود ریه را تسریع کند.^{۱۱،۸} اداراوون یک مولکول چربی‌دوست با وزن مولکولی کم و فعالیت آنتی‌اکسیدانی است که به بافت‌ها و اندام‌های مختلف وارد شده و خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود را اعمال می‌کند.^{۱۲} اداراوون در درمان اسکروز جانبی آمیوتروفیک و انفارکتوس مغزی فاز حاد موثر است.^{۱۳،۱۰} مدل‌های حیوانی مختلف نشان می‌دهد که اداراوون می‌تواند سطوح برخی از سیتوکین‌ها مثل TNF- α ، IL-2، IL-6 و IL-1 و کموکاین‌ها مانند پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-1 (MCP-1)، و پروتئین التهابی ماکروفاژ-1 آلفا (MIP-1 α)، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اکسید نیتریک (NO) و آسپاراتات ترانس آمیناز کبدی (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) را کاهش دهد.^{۱۰} از این رو، بر اساس فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی اداراوون، این مطالعه یک کارآزمایی بالینی را بر روی بیماران مبتلا به عفونت متوسط کووید-۱۹ انجام داده است تا نتایج تجویز اداراوون بر روی بهبود علائم ناشی از کووید-۱۹ متوسط ارزیابی گردد.

روش کار

این کارآزمایی بالینی کنترل شده تک‌مرکزی و غیرتصادفی بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط بستری در بخش‌های عفونی بیمارستان آموزشی درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز در فاصله زمانی خرداد تا تیرماه ۱۳۹۹ انجام شد. طبقه‌بندی شدت بیماری کووید-۱۹ بر اساس اسناد بالینی طبق

درصد مبتلا به سرفه (۳۵ درصد در گروه کنترل و ۶۵ درصد در گروه مداخله)، ۳۱ درصد تب (۵۵/۶) درصد در گروه کنترل و ۴۴/۴ درصد در گروه مداخله)، ۱۰/۳ درصد مبتلا به میالژی (۳۳/۳) درصد در گروه کنترل و ۶۶/۷ درصد در گروه مداخله) بودند. گروه مداخله) و ۶/۹ درصد اسهال داشتند (۵۰ درصد در گروه شاهد در مقابل ۵۰ درصد در گروه مداخله). همه بیماران بر اساس مطالعات سی تی اسکن قفسه سینه، ۱۵ تا ۶۰ درصد درگیری ریه داشتند اما تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه مداخله و کنترل در شدت درگیری ریه آنها وجود نداشت. همچنین طول مدت بستری در گروه مداخله و کنترل از نظر آماری تفاوتی نداشت ($P=۰/۶۹$). دو بیمار از گروه کنترل در ICU بستری و انتوبه شدند و در نهایت فوت کردند اما هیچ یک از بیماران گروه مداخله نیاز به تهویه مکانیکی نداشتند. با این حال، این تفاوت معنی‌دار نبود ($P=۰/۱۶۳$). همچنین، میزان مرگ و میر بین گروه مداخله (۰٪) و کنترل (۱۲/۵٪) متفاوت بود اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=۰/۱۶۳$ ، جدول ۱). ویژگی‌های پایه و یافته‌های آزمایشگاهی بین گروه‌ها کاملاً مشابه بود. سطح کراتینین سرم، تعداد WBC، AST، ALT، ALP، نیترोजن اوره خون (BUN) و سطح سدیم سرم در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل کمی کمتر بود ($P>۰/۰۵$). سطح هموگلوبین و CRP در گروه مداخله کمی بیشتر از گروه کنترل بود ($P<۰/۰۵$). پلاکت، ESR، پتاسیم، LDH و کراتینین سطح فسفوکیناز (CPK) بین گروه مداخله و کنترل تفاوت آماری نداشت ($P>۰/۰۵$). سطح آنزیم ALT در بیماران دریافت‌کننده اداواون در روز سوم به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P=۰/۰۰۲$). نسبت P/F در هر دو گروه کنترل و مداخله پس از درمان به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P\leq ۰/۰۰۸$ ، جدول ۲).

گروه کنترل فقط تحت درمان با پروتکل ملی ایران برای درمان کووید-۱۹ قرار گرفتند. داده‌های پایه شامل اطلاعات دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای، علایم حیاتی، داده‌های آزمایشگاهی عمومی و نسبت PaO₂/FiO₂ (P/F) به‌طور روزانه و به مدت ۷ روز بررسی شد. پیامدهای اولیه به این صورت تعریف شد: نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)، نیاز به انتوباسیون و مرگ‌ومیر. طول مدت بستری، پارامترهای التهابی از جمله میزان رسوب گلبول قرمز (ESR)، CRP، پلاکت و همچنین تعداد کل گلبول‌های سفید خون (WBC)، نوتروفیل‌ها و تعداد لنفوسیت‌ها برای هر دو گروه روزانه تا ۷ روز ثبت و پایش شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ استفاده شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار یا میان (حداقل-حداکثر) گزارش شدند. بر اساس نرمالیت داده‌ها، مقایسه بین گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون‌های t مستقل یا آزمون U من ویتنی انجام شد. همچنین برای مقایسه تفاوت‌های بین گروهی از آزمون آنووا یک طرفه استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در طول دوره بیمارگیری بین خرداد و تیرماه سال ۱۳۹۹، تعداد ۴۳ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و نهایتاً ۳۳ نفر از آنها در گروه‌های مداخله (۱۷ نفر) و کنترل (۱۶ نفر) قرار گرفتند (شکل ۱). میانگین سنی بیماران در گروه کنترل و مداخله به ترتیب $۵۵\pm 13/74$ و $49/73\pm 8/77$ سال بود (جدول ۱). ۲۰/۷ و ۳۷/۹ درصد از بیماران در این مطالعه به ترتیب مبتلا به دیابت و فشارخون بودند که در ادامه به توزیع بین گروهی اشاره شده است. همچنین فراوانی علایم بالینی به شرح زیر بود: ۶۹

جدول ۱. اثر اداواون در بیماران مبتلا به عفونت متوسط کووید-۱۹

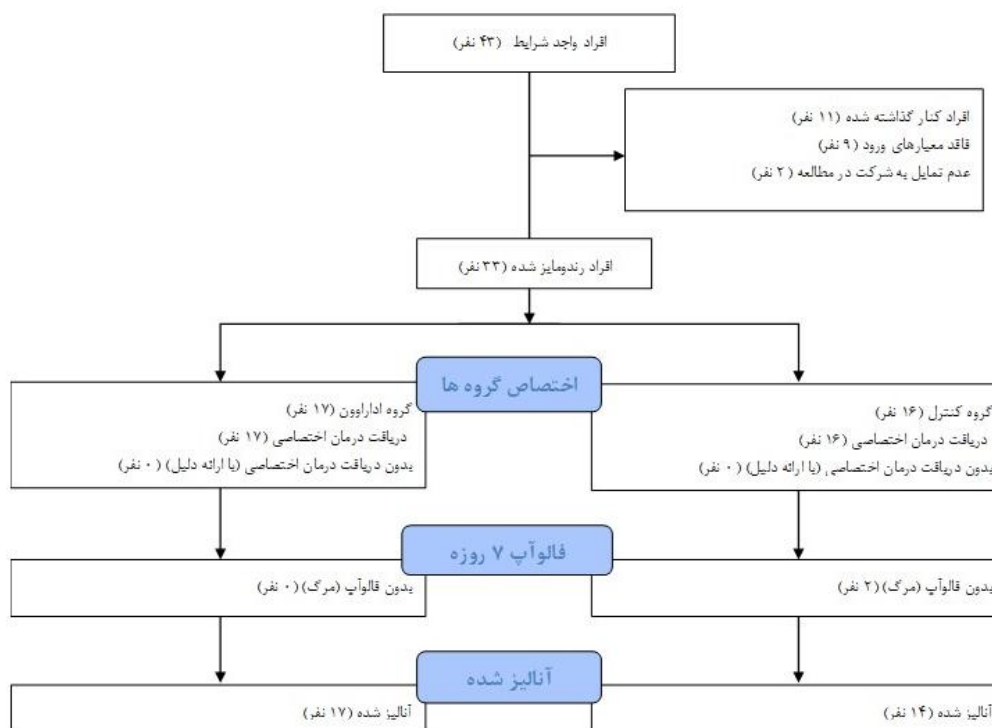
مقدار P	گروه‌ها		پارامترهای بالینی	
	مداخله (تعداد=۱۷)	کنترل (تعداد=۱۶)	مرد	زن
	۱۰ (۵۸/۸٪)	۱۰ (۶۲/۵٪)	جنسیت	
۰/۷۱۷	۷ (۴۱/۲٪)	۶ (۳۷/۵٪)		
۰/۲۴۵	۴۹/۷۳ \pm ۸/۷۷	۵۵ \pm ۱۳/۷۴	سن	
۰/۶۶۶	۲۸ (۲۴-۳۶)	۲۶/۵ (۲۴-۴۱)	شاخص توده بدنی	
	۴ (۲۳/۵٪)	۵ (۳۱/۲۵٪)	میزان درگیری ریه	۵-۲۵٪
۱	۹ (۵۲/۹٪)	۶ (۳۷/۵٪)		۲۶-۴۹٪
	۴ (۲۳/۵٪)	۵ (۳۱/۲۵٪)		۵۰-۷۵٪
۰/۶۹۳	۴ (۲-۲۵)	۳/۵ (۲-۸)	طول مدت بستری (روز)	
۰/۱۶۳	۰ (۰٪)	۲ (۱۲/۵٪)	بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، تعداد (%)	
۰/۱۶۳	۰ (۰٪)	۲ (۱۲/۵٪)	انتوباسیون	
۰/۱۶۳	۰ (۰٪)	۲ (۱۲/۵٪)	مرگ و میر	

متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار (حداقل - حداکثر) و متغیرهای کیفی به صورت عدد (درصد) گزارش شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t مستقل یا U من ویتنی استفاده شد و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۲. پیامد بالینی اداراؤون در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط

مقدار P	نوبت سوم - روز ۷	نوبت دوم - روز ۳	نوبت اول - روز ۱	گروه‌ها	مولفه‌ها
.۰۵۰۳	۱۲/۵۱±۴/۸۹	۱۰±۶/۹۲	۹/۱۴±۴/۵۷	کنترل	گلبول سفید (۱۰ ^۹ /L)
.۰۷۳۲	۸/۲۹±۳/۴۲	۲/۶±۸/۲۲	۹/۰۶±۳/۳۵	مداخله	
	.۰/۶۱	.۰/۴۰۲	.۰/۹۵۷	P مقدار	
.۰/۷۷۱	۱۴/۸ (۸/۲-۱۶/۶)	۱۲/۸۵ (۷/۷-۱۶/۴)	۱۳/۲ (۸/۷-۱۶)	کنترل	هموگلوبین (MG/DL)
.۰/۲۶	۱۳/۳ (۱۱/۶-۱۳/۱)	۱۳/۸۵ (۱۲/۷-۱۵/۸)	۱۴ (۱۱/۷-۱۵/۸)	مداخله	
	.۰/۴۶۵	.۰/۶۹	.۰/۱۸۷	P مقدار	
.۰/۱۴	۳۵۰ (۲۰۴-۴۹۴)	۲۴۲/۵ (۱۱۳-۴۵۲)	۲۱۵ (۱۱۲-۵۱۳)	کنترل	پلاکت (۱۰ ^۹ /L)
.۰/۰۷۸	۳۱۷ (۲۱۵-۳۹۵)	۲۰۴ (۱۵۲-۴۰۵)	۱۷۷ (۵۶-۵۰۹)	مداخله	
	.۰/۶۳۵	.۰/۸۷۹	.۰/۵۴۷	P مقدار	
.۰/۰۷۶	۱۲۷/۵ (۶۴-۱۹۱)	۲۸ (۱/۷-۸۸)	۸۲ (۱۸-۱۲۲)	کنترل	ESR (mm/h)
.۰/۰۸۹	۳۶ (۲۸-۸۶)	۴۰ (۱۱-۵۲)	۸۲/۵ (۲۰-۹۸)	مداخله	
	.۰/۲۳۹	.۰/۷۷۷	.۰/۳۷۵	P مقدار	
.۰/۷۴۶	۱۰/۵ (۳-۱۸)	۳۱/۵ (۲-۸۶)	۴ (۲-۱۱۲)	کنترل	CRP (mg/L)
.۰/۵۷۶	۹ (۱-۲۱۱)	۲۴ (۰-۲۱۱)	۸ (۰-۱۳۵)	مداخله	
	.۰/۵۲۸	.۰/۸۶۳	.۰/۹۴۲	P مقدار	
.۰/۶۶۴	۱/۱۵±۰/۲۱	۱/۱۴±۰/۱۵	۱/۲۴±۰/۳۵	کنترل	کراتینین (mg/dl)
.۰/۳۸۱	.۰/۱۷±۰/۹۷	۱/۰۶±۰/۱۷	۱/۱±۰/۲۴	مداخله	
	.۰/۱۱	.۰/۲۶۳	.۰/۲۲۵	P مقدار	
.۰/۳۸	۶۲/۵±۷/۷۷	۴۲/۲۹±۷۰/۷۵	۴۷/۳۸±۱۴/۹۶	کنترل	AST (U/L)
.۰/۵۵۶	۱۶/۶۳±۴۵	۵۲/۶۳±۲۵/۶۷	۴۲/۸۳±۱۷/۱۲	مداخله	
	.۰/۲۰۶	.۰/۳۹۴	.۰/۵۵	P مقدار	
.۰/۱۲۷	۹۱/۵ (۸۲-۱۰۱)	۴۳ (۱۲-۱۲۸)	۳۱/۵ (۱۳-۶۴)	کنترل	ALT (U/L)
.۰/۵۰۷	۲۹ (۱۹-۵۶)	۲۹ (۱۵-۱۰۰)	۲۳ (۱۴-۱۰۱)	مداخله	
	.۰/۰۰۲	.۰/۵۹۲	.۰/۵۴۳	P مقدار	
.۰/۸۳۶	۱۵۰ (۱۱۱-۱۶۱)	۱۷۰/۵ (۹۰-۲۲۶)	۱۷۱/۵ (۱۰۲-۵۸۶)	کنترل	ALP (U/L)
.۰/۳۴۷	-	۱۵۸ (۱۲۵-۲۴۲)	۱۹۶ (۱۳۴-۴۱۳)	مداخله	
		.۰/۴۰۳	.۰/۵۴۴	P مقدار	
.۰/۱۰۴	۴۶ (۳۸-۵۸)	۳۲ (۱۲-۵۵)	۳۳/۵ (۱۱-۶۳)	کنترل	BUN (MG/DL)
.۰/۲۳۷	۳۲ (۱۸-۱۱۳۹)	۳۰/۵ (۱۷-۶۴)	۳۲ (۲۱-۶۱)	مداخله	
	.۰/۴۹۳	.۰/۸۵۲	.۰/۹۰۴	P مقدار	
.۰/۷۶۶	۱۳۸/۱۷±۱/۳۲	۱۳۸/۱۱±۲/۶۶	۱۳۹±۳/۷۹	کنترل	سدیم (mEq/L)
.۰/۶۷۸	۱۳۷/۵±۳	۱۳۷/۷۳±۲	۱۳۷/۰۶±۲۳/۹۲	مداخله	
	.۰/۶۳۹	.۰/۷۱۷	.۰/۳۳	P مقدار	
.۰/۷۵۴	۴/۲±۰/۳	۴/۲±۰/۳۳	۴/۰۹±۰/۴۱	کنترل	پتاسیم (mEq/L)
.۰/۹۰۸	۴/۳۵±۰/۳۵	۴/۲۸±۰/۲۹	۴/۲۵±۰/۴۱	مداخله	
	.۰/۴۹۱	.۰/۵۷۲	.۰/۲۹۸	P مقدار	
.۰/۱۸۱	۱۱۱۱±۶۴۲/۰۵	۶۳۶/۲±۲۶۴/۵۷	۸۴۴/۶±۲۴۷/۶۳	کنترل	HDL (MG/DL)
.۰/۴۹۶	۹۸۳±۵۶۴/۸۱	۷۶۲/۵±۲۸۱/۴۷	۹۶۴/۴۷±۲۸۳/۷۷	مداخله	
	.۰/۰۷۸۵	.۰/۴۶۶	.۰/۲۸۸	P مقدار	
.۰/۳۴	۲۰۵ (۴۵-۳۶۵)	۲۳۸ (۲۹-۳۶۵)	۱۲۴ (۳۹-۲۴۹)	کنترل	CPK (U/L)
.۰/۷۲۸	۱۸۱ (۲۶-۶۶۰)	۲۱۸/۵ (۳۷-۴۴۰)	۲۳۹ (۳۷-۹۱۸)	مداخله	
	.۰/۹۰۴	.۰/۹۲	.۰/۱۳	P مقدار	
<.۰/۰۰۱	۳۳۷±۷۴/۶۳		۱۷۱/۸±۷۲/۱	کنترل	نسبت P/F
.۰/۰۰۸	۳۱۵/۲۷±۱۰/۱۸۹	-	۲۲۸/۸±۶۰/۰۳	مداخله	
	.۰/۶۰۲		.۰/۴۳	P مقدار	

متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف میانه (حداقل - حداکثر) گزارش شدند. * برای مقایسه مقادیر درون گروهی از آزمون ANOVA یک طرفه استفاده شد. ** برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون t مستقل یا من ویتنی U استفاده شد و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. ALP، آلکالین فسفاتاز؛ ALT، آلانین ترانس آمیناز؛ AST، آسپارات ترانس آمیناز؛ BUN، نیترژن اوره خون؛ کلسیم، کلسیم؛ CPK، کراتین فسفوکیناز؛ CRP، پروتئین واکنشی C؛ ESR، نرخ رسوب گلبول قرمز. هموگلوبین، هموگلوبین؛ K، پتاسیم؛ LDH، اسید لاکتیک دهیدروژناز؛ نسبت P/F، نسبت PAO2/FiO2



شکل ۱. نمودار CONSORT ۲۰۱۰

بحث

برای درمان انفارکتوس مغزی فاز حاد و سپس برای درمان اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) مورد تأیید FDA قرار گرفت.^۴ آداراویون به‌طور موثر به‌عنوان یک پاک‌کننده رادیکال برای پراکسیل لیپید و محلول در آب بوده است. بنابراین، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی عمل می‌کند. علاوه بر این، با جلوگیری از تولید ROS و گونه‌های نیتروژن فعال (RNS) در نوتروفیل‌های انسانی، به‌جای سرکوب‌کننده نوتروفیل‌ها به‌عنوان خاموش‌کننده آن عمل می‌کند.^{۱۰} رزنیک و همکاران فرض کردند که تجویز داخل وریدی آداراویون (۶۰ میلی‌گرم) یک بار در روز به مدت ۱۰ روز، ممکن است در صورت تجویز به موقع، آسیب اندام، عوارض بالینی و مرگ و میر را در موارد شدید کووید-۱۹ کاهش دهد.^{۱۱} تولید بیش از حد سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و ROS در توفان سیتوکین ناشی از کووید-۱۹ دخیل است. با این حال، در برخی بیماران سطوح بالای IL-10 (رها شده توسط سلول‌های کمکی Th2) منجر به فلج ایمنی و سرکوب پاسخ ایمنی می‌شود.^{۱۰} سطوح بالا از رادیکال‌های آزاد و سیستم آنتی‌اکسیدانی ضعیف منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و وخامت کووید-۱۹ می‌شود.^{۱۱} محمد و همکاران گزارش دادند که سطوح پلاسمایی ویتامین‌های A، C و E در بیماران مبتلا به

آداراویون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی و عامل ضدالتهابی، دارویی موثر در پیشگیری و درمان توفان سیتوکین ناشی از کووید-۱۹ و ALI/ARDS می‌باشد. هرچند که در این مطالعه، تجویز آداراویون نیاز به بستری در ICU، تهویه مکانیکی و مرگ و میر را نسبت به گروه کنترل کاهش داد، نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبودند. نتایج آماری ضعیف دست آمده ممکن است به دلیل تعداد کم بیماران مورد مطالعه باشد. از طرفی، باید توجه نمود که میزان PaO₂/FiO₂ به‌عنوان معیار دقیق‌تر برآورد شدت درگیری ریوی در بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی از جمله کووید-۱۹، در روز هفتم درمان نسبت به روز اول درمان هم در گروه مداخله و هم در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (0/008 ≤) اما در میزان PaO₂/FiO₂ روز هفتم درمان بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=0/602) که نشان از موثر بودن سایر درمان‌های رایج انجام شده به‌ویژه حمایت تنفسی از طریق روش‌های غیرتهاجمی (نازال و یا ماسک) در این بیماران است. لذا، می‌توان آداراویون را به‌عنوان یک درمان کمکی بالقوه در کنار سایر درمان‌های مرسوم و قابل دسترس اثبات شده برای درمان عفونت متوسط تا شدید کووید-۱۹ در نظر گرفت. آداراویون برای اولین بار در ژاپن

رژیم‌های درمانی مختلفی بود که بیماران گروه‌های مورد مطالعه قبل از بستری شدن دریافت کرده بودند که البته قابل کنترل نبود و ممکن است بر نتایج ما تاثیر گذاشته باشد. از طرفی، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای مختلفی از قبیل فشارخون بالا، دیابت، بیماری قلبی-عروقی و چاقی که اکنون تاثیرگذاری آنها بر شدت و روند بیماری کووید-۱۹ از طریق گیرنده‌های ACE مشخص شده است، از سایر علل مخدوش‌کننده در این مطالعه بود که سعی گردید بیماران مورد مطالعه در هر دو گروه از نظر وجود این بیماری‌ها یکسان باشند. در واقع، محدودیت‌های اصلی این مطالعه شامل پایین بودن حجم نمونه و بی‌خبر نبودن پزشکان در طول مطالعه بوده است. بنابراین، برای تعریف اثربخشی اداراوان در درمان بیماران کووید-۱۹، مطالعات بزرگ دوسوکور کنترل شده با دارونما مورد نیاز است. علاوه بر این، به نظر می‌رسد تعیین زمان مناسب برای مداخله تاثیر زیادی در درمان بیماری داشته باشد و پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی برای مشاهده تاثیر این آنتی‌اکسیدان بر نتایج بیماران دوره پیگیری بیشتری در نظر گرفته شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، سه بار تجویز اداراوان بر پیامد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط تاثیری نداشت. بررسی بیشتر با کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده در مقیاس بزرگ با توجه به دوز و زمان‌بندی اداراوان برای تعیین اثربخشی آن در کاهش توفان سیتوکین در بیماران کووید-۱۹ ضروری است.

قدردانی‌ها

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از بیماران، پرستاران و سایر همکاران بخش عفونی بیمارستان برای مشارکت صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

مشارکت پدیدآوران

محمدرضا اردلان و خلیل انصارین ایده، طراحی، انتخاب بیماران و ویرایش نسخه نهایی را انجام داده‌اند. آيسا قنادی و محمدرضا مسلمی اجرای طرح، تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه را بر عهده داشتند. سپیده زونوی واحد، فرهنگش فرنود و سیده مینا حجازیان مقاله را تالیف نمودند. بهرام نیک نفس و پرویز صالح در تحلیل نتایج مطالعه و تالیف آن همکاری داشته‌اند و نیز نسخه نهایی مقاله را خوانده و تأیید کرده‌اند.

کووید-۱۹ در مقایسه با افراد سالم به‌طور قابل توجهی کمتر بود. علاوه بر این، فعالیت گلوکاتینون، گلوکاتینون پراکسیداز، کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و غلظت‌های Mg, Zn, Se و Cu نیز در بیماران کووید-۱۹ کمتر بود. سطوح بالای ۸- ایزوپروستاگلاندین F2 (یک نشانگر استرس اکسیداتیو) و سطوح پایین مالون دی آلدئید در بیماران کووید-۱۹ شناسایی شد.^{۱۶} بنابراین، سطوح پایین آنتی‌اکسیدان در بیماران کووید-۱۹ یافت شد. در مطالعه دیگری مشخص شده است که ویتامین C، پروتئین‌های تیول، گلوکاتینون کاهش یافته، γ -توکوفرول و بتا کاروتن در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است. با این حال، نسبت مس/روی (نشانگر استرس اکسیداتیو) تقریباً در نیمی از بیماران افزایش یافته بود.^{۱۷} علاوه بر کشف رویکردهای درمانی جدید در بیماران کووید-۱۹، استفاده از درمان‌های جایگزین و کمکی و همچنین مواد غذایی به ویژه آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در عفونت SARS-CoV-2 احتمالاً اهمیت زیادی دارد. اسید اسکوربیک فعالیت قوی در مهار رادیکال‌های آزاد دارد. مطالعات نشان داد که ویتامین C ممکن است مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ را کاهش دهد.^{۱۸، ۱۹} علاوه بر این، تجویز دوزهای بالای ویتامین C در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ متوسط تا شدید نتایج موفقیت‌آمیزی را نشان داد.^{۲۰} روی (یک ماده معدنی کمیاب) می‌تواند با فعال کردن چندین آنزیم و کوآنزیم بر عملکرد سلول‌های ایمنی تاثیر بگذارد. پیشنهاد شده که مکمل روی ممکن است در برابر عفونت‌های ویروسی و عفونت کووید-۱۹ نقش درمانی داشته باشد.^{۱۸} اثرات مفید پلی فنل‌ها در بیماری‌های ویروسی به دلیل فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد ویروسی مشاهده شد. به عنوان مثال، گالوکاتچین گالات، لوتئولین، اپی گالوکاتچین گالات، اپی گالوکاتچین، کیورستین، آمنتوفلون، دایدزین و آپی‌ژنین با جلوگیری از فعالیت پروتئولیتیک پروتئاز شبه SARS-CoV-3، فعالیت‌هایی را علیه ویروس‌های مختلف انجام می‌دهند.^{۲۱}

در یک مطالعه *in silico*، اوتومو و همکاران نشان دادند که کورکومین با استفاده از اتصال مولکولی از طریق گیرنده‌های هدف (دانه پروتئاز ACE (PD)، دامنه اتصال گیرنده (RBD) گلیکوپروتئین اسپایک و پروتئاز SARS-CoV-2) می‌تواند به گیرنده هدف SARS-CoV-2 متصل شود.^{۲۲} ترکیب اسید گلیسیریزیک، ویتامین C و کورکومین تولید اینترفرون‌ها را افزایش می‌دهد و پاسخ التهابی را تعدیل می‌کند که ممکن است پتانسیلی در تنظیم پاسخ ایمنی در برابر عفونت‌های SARS-CoV-2 داشته باشد.^{۲۱} از عوامل مخدوش‌کننده در این مطالعه، تاثیر

منابع مالی

منابع مالی این طرح از طریق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین گردید (گرت شماره ۶۵۳۹۵).

دسترس پذیری داده‌ها

همه داده‌های ایجاد شده در این مطالعه در این مقاله گنجانده شده است، در ضمن داده‌های ارایه شده در مطالعه فعلی در صورت درخواست طبق موازین از نویسنده مسؤل، قابل ارایه است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1399.128 در تاریخ ۱۳۹۹/۲/۲۹

به‌عنوان پایان‌نامه به تصویب رسیده است. رضایت نامه آگاهانه کتبی از هر فرد شرکت کننده در مطالعه اخذ گردید.

تعارض منافع

بدینوسیله پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ‌گونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

References

- Shoaib MH, Ahmed FR, Sikandar M, Yousuf RI, Saleem MT. A journey from SARS-CoV-2 to COVID-19 and beyond: a comprehensive insight of epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and overview of the progress into its therapeutic management. *Frontiers in Pharmacology*. 2021 Feb 26;12:576448. doi: 10.3389/fphar.2021.576448
- Yu T, Tian C, Chu S, Zhou H, Zhang Z, Luo S, et al. COVID-19 patients benefit from early antiviral treatment: A comparative, retrospective study. *Journal of Medical Virology*. 2020 Nov;92(11):2675-83. doi: 10.1002/jmv.26129
- Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Global health research and policy*. 2020 Dec;5(1):1-3. doi: 10.1186/s41256-020-00135-6
- Mahmoodpoor A, Shadvar K, Ghamari AA, Lamah MM, Ardebili RA, Hamidi M, et al. Management of critically ill patients with COVID-19: What we learned and what we do. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2020 Jun;10(3). doi: 10.5812/aapm.104900
- Saadat YR, Khatibi SM, Vahed SZ, Ardalan M. Host serine proteases: A potential targeted therapy for COVID-19 and influenza. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8:725528. doi: 10.3389/fmolb.2021.725528
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 29;383(18):1757-66. doi: 10.1056/NEJMcp2009249
- Liu J, Zhang JF, Ma HN, Feng K, Chen ZW, Yang LS, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Disease Progression of Mild to Moderate COVID-19 Patients in a Makeshift (Fangcang) Hospital: A Retrospective Cohort Study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021;17:841. doi: 10.2147/TCRM.S314734
- Galvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, Sánchez-Romero S, Tome-Maxil R, Ramírez-Sandoval MP, et al. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease: A pilot study. *Journal of internal medicine*. 2021 Jun;289(6):906-20. doi: 10.1111/joim.13223
- Shadvar K, Tagizadiyeh A, Gamari AA, Soleimanpour H, Mahmoodpoor A. Hemoperfusion as a Potential Treatment for Critically Ill COVID-19 Patients with Cytokine Storm. *Blood Purif*. 2021;50(3):405-7. doi: 10.1159/000511391
- Reznik SE, Tiwari AK, Ashby Jr CR. Edaravone: A potential treatment for the COVID-19-induced inflammatory syndrome?. *Pharmacological Research*. 2020 Oct;160:105055.
- Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020 Dec 1;60:413-6. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.027
- Watanabe T, Tahara M, Todo S. The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside.

- Cardiovascular therapeutics. 2008;26(2):101-14. doi: 10.1111/j.1527-3466.2008.00041.x
13. Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon?. *The Lancet Neurology*. 2017 Jul 1;16(7):490-1. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30163-1
 14. Sawada H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017 May 3;18(7):735-8. doi: 10.1080/14656566.2017.1319937
 15. Pradhan B, Pradhan G, Pradhan D. Edaravone: A Free Radical Scavenger with Multiple Pleotropic Actions can be a Potential Game Changer Agent in Prevention and Alleviation of COVID-19-Induced Cytokine Storm. *Journal of Medical Science and Clinical Research*. 2020;8(7):227-36. doi: 10.18535/jmscr/v8i7.41
 16. Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahmad A, et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021;9: 2050312121991246. doi: 10.1177/2050312121991246.
 17. Pincemail J, Cavalier E, Charlier C, Cheramy-Bien JP, Brevers E, Courtois A, et al. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants*. 2021 Feb 7;10(2):257. doi: 10.3390/antiox10020257
 18. Al-Taie A, Victoria AO. Supplementary medicines and antioxidants in viral infections: A review of proposed effects for COVID-19. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 2020 Aug 1;4(5):19. doi: 10.4103/bbrj.bbrj_132_20
 19. De Flora Si, Balansky R, La Maestra Se. Antioxidants and COVID-19. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2021 Mar;62(1 Suppl 3):E34-E45. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1S3.1895
 20. Abobaker A, Alzwi A, Alraiedd AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020 Dec;72(6):1517-28. doi: 10.1007/s43440-020-00176-1. Lammi C, Arnoldi A. Food-derived antioxidants and COVID-19. *J Food Biochem*. 2021 Jan;45(1):e13557. doi: 10.1111/jfbc.13557.
 21. Utomo RY, Ikawati M, Meiyanto E. Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection 2020. Preprint;202003021. doi: 10.20944/preprints202003.0214.v1