

## How Does Hypothyroidism Prolong Hospital Stay in COVID-19 Patients?

Mohamad Reza Kaffashian<sup>1</sup> , Maryam Bagheri<sup>1</sup> , Ali Ashraf Mozafari<sup>2</sup> , Maryam Karimian<sup>3</sup> , Sajjad Salari<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup> Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

<sup>2</sup> Dept of Epidemiology, Faculty of Health, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

<sup>3</sup> Dept of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Ilam, Iran

### Article Info

**Article type:**  
Research article

### Article History:

Received: 19 July 2022

Revised: 28 August 2022

Accepted: 07 September 2022

Published Online: 21 January 2023

### \* Correspondence to:

Sajjad Salari

Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

Email:

sajjad.salari@medilam.ac.ir

### ABSTRACT

**Introduction:** There is inconsistent data regarding COVID-19 prognosis in patients with background hypothyroid disorder. The present study aimed to evaluate the severity of symptoms and blood parameters in COVID-19 patients with hypothyroidism.

**Material & Methods:** This study investigated 100 COVID-19 patients (50 individuals with a history of hypothyroidism and 50 patients without thyroid disorder [euthyroid]). Demographic and clinical characteristics were collected from the COVID-19 registry database in Shahid Mustafa Khomeini Hospital. All patients were admitted and treated between March and December 2020. Hospitalization duration, the ICU admissions rate, and blood laboratory tests were evaluated in this study.

**Findings:** Hospitalization period was significantly longer in the hypothyroid group, compared to the euthyroid group ( $P=0.009$ ). The number of red blood cells (RBCs), hemoglobin level, and hematocrit percentage were lower in the hypothyroid group ( $P=0.001$ ,  $P=0.003$ , and  $P=0.003$ , respectively). Nevertheless, the number of white blood cells (WBCs) and inflammatory indicators, including erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were the same in both groups.

(Ethic code: IR.MEDILAM.REC.1401.186)

**Discussion & Conclusion:** Although background hypothyroidism had no significant effect on inflammation severity caused by COVID-19; however; it extended hospital stay in these patients. Anemia, a common problem in hypothyroidism, may explain longer hospitalization in hypothyroid COVID-19 patients.

**Keywords:** Blood factors, COVID-19, Hospitalization, Hypothyroidism, Inflammatory factors

### ➤ How to cite this paper

Kaffashian M R, Bagheri M, Mozafari A A, Karimian M, Salari S. How Does Hypothyroidism Prolong Hospital Stay in COVID-19 Patients? Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(6): 45-51.

## کم کاری تیروئید چگونه زمان بستری شدن در بیمارستان را در بیماران کووید-۱۹ طولانی می کند؟

محمد رضا کفاشیان<sup>۱</sup> ID، مریم باقری<sup>۱</sup> ID، علی اشرف مظفری<sup>۲</sup> ID، مریم کریمیان<sup>۳</sup> ID، سجاد سالاری<sup>۱\*</sup> ID

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران  
<sup>۲</sup> گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران  
<sup>۳</sup> گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، ایلام، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

#### نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۲۸

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۶/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۶

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۱/۰۱

#### نویسنده مسئول:

سجاد سالاری

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

#### Email:

sajjad.salari@medilam.ac.ir

**مقدمه:** نتایج متناقضی درباره پیش آگهی کووید-۱۹ در بیماران با کم کاری تیروئید وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف

بررسی شدت علائم و مؤلفه‌های خونی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید و کووید-۱۹ انجام شد.

**مواد و روش ها:** ۱۰۰ بیمار کووید-۱۹ (۵۰ بیمار با سابقه تیروئید هیپوتیروئید) و ۵۰ بیمار بدون اختلال تیروئید [یوتیروئید])، در مطالعه حاضر بررسی گردیدند. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران از رجیستری کووید-۱۹ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی جمع آوری شد. همه بیماران بین اسفند ۱۳۹۸ تا آذر ۱۳۹۹ بستری و تحت درمان قرار گرفته بودند. تعداد روزهای بستری در بیمارستان، میزان پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه و فاکتورهای خونی ارزیابی گردیدند.

**یافته‌ها:** مدت زمان بستری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ هیپوتیروئید به طور معنی داری، طولانی تر از گروه یوتیروئید بود ( $P=0.009$ )، این در حالی است که مؤلفه‌های خونی شامل تعداد گلبول‌های قرمز (RBC)، سطح هموگلوبین و میزان هماتوکریت در گروه هیپوتیروئید کمتر از گروه یوتیروئید (به ترتیب  $P=0.001$ ،  $P=0.003$  و  $P=0.003$ ) و تعداد گلبول‌های سفید (WBCs) و شاخص‌های التهابی شامل سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) و سطح پروتئین واکنشی C (CRP) در هر دو گروه یکسان بود.

**بحث و نتیجه گیری:** بیماری زمینه‌ای کم کاری تیروئید تأثیر معنی داری بر شدت التهاب ناشی از کروناویروس نداشت؛ اما سبب طولانی شدن مدت زمان بستری در این بیماران می شد. کم خونی که مشکل رایجی در بیماران کم کاری تیروئید است، ممکن است علت طولانی شدن مدت زمان بستری در این بیماران باشد.

**واژه‌های کلیدی:** زمان بستری، عامل‌های التهابی، کم کاری تیروئید، کووید-۱۹، فاکتورهای خونی

**استناد:** کفاشیان، محمد رضا؛ باقری، مریم؛ مظفری، علی اشرف؛ کریمیان، مریم؛ سالاری، سجاد. کم کاری تیروئید چگونه زمان بستری شدن در بیمارستان را

در بیماران کووید-۱۹ طولانی می کند؟ مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، بهمن ۱۴۰۱؛ ۳۰(۶): ۴۵-۵۱.



التهاب یکی از عواملی است که در پیش‌آگهی کووید نقش تعیین‌کننده‌ای دارد (۱۱-۱۳). اختلال در عملکرد تیروئید می‌تواند از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو باعث تشدید التهاب گردد. پرکاری تیروئید از طریق افزایش تولید ROS و کم‌کاری تیروئید از طریق کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌های خون، سبب ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شوند (۱۴).

هورمون‌های تیروئیدی فعالیت نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های دندریتیک (دستگاه ایمنی ذاتی) و لنفوسیت‌های B و T (دستگاه ایمنی تطبیقی) را تنظیم می‌کنند (۱۵). سطوح فیزیولوژیکی T3 در ماکروفاژها از طریق اتصال به گیرنده‌های تیروئیدی باعث افزایش پاسخ‌های ضدالتهابی و فعالیت باکتری‌کشی و فاگوسیتوز می‌شود (۱۶). این هورمون همچنین می‌تواند از طریق افزایش تولید ماکروفاژهای M2، سبب کاهش التهاب ناشی از تزریق داخل صفاقی Lipopolysaccharide (LPS) در موش‌های صحرایی گردد (۱۷).

با توجه به اختلاف فراوانی که در یافته‌های تحقیقات گذشته وجود داشت، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تأثیر وجود بیماری زمینه‌ای کم‌کاری تیروئید بر شدت علائم طراحی و همچنین به علت اهمیت التهاب در پیش‌آگهی بیماری کووید-۱۹، نشانگرهای التهابی ESR و CRP در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام گردید.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه گذشته‌نگر است که با استفاده از پایگاه ثبت اطلاعات (رجیستری) در بیمارستان شهید مصطفی خمینی شهر ایلام صورت گرفته است. ۵۰ بیمار کووید-۱۹ هیپوتیروئید (۱۱ مرد/۳۹ زن) با ۵۰ بیمار کووید-۱۹ یوتیروئید (۱۱ مرد/۳۹ زن) مقایسه شدند. همه بیماران کم‌کاری تیروئید دست‌کم شش ماه تحت درمان با لووتیروکسین بودند. بیماران یوتیروئیدی سابقه پزشکی

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹)، ناشی از ویروس SARS-CoV-2، به‌طور تصاعدی گسترش یافت و میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان از میان برد (۱). این عفونت طیف وسیعی از تظاهرات بالینی از موارد بدون علامت تا ذات‌الریه و ویروسی شدید با نارسایی حاد تنفسی و مرگ را نشان می‌داد. ویروس کرونا به آنزیم مبدل آژیوتانسین ۲ (ACE-2) در غشای سلولی متصل می‌شود و سلول‌های میزبان را آلوده می‌کند. میزان بیان ژن ACE-2 در غده تیروئید حتی بالاتر از ریه‌ها است و آن را به یک هدف بالقوه برای ورود کووید-۱۹ تبدیل می‌سازد (۲،۳). تأثیر کووید-۱۹ بر مورفولوژی و عملکرد تیروئید پیش‌تر ارزیابی شده است. حجم غده تیروئید با بار ویروس در بیماران کووید-۱۹ مرتبط است. کوچک شدن غده تیروئید و کاهش سطح سرمی T3 و TSH در بیماران یوتیروئید مبتلا به کووید-۱۹ شدید گزارش شده است (۴-۶).

امروزه درباره پیش‌آگهی کووید-۱۹ در بیماران مبتلا به اختلالات تیروئید اختلاف نظر وجود دارد. جرون و همکاران در سال ۲۰۲۰ گزارش دادند که وجود بیماری زمینه‌ای کم‌کاری تیروئید تأثیری بر شدت علائم کووید-۱۹ و مدت‌زمان بستری شدن در بیمارستان ندارد (۷). با وجود این، یافته‌هایشان در مطالعات بعدی تأیید نشد. مطالعات ژانگ و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داد که وجود هرگونه بیماری تیروئیدی باعث افزایش شدت التهاب و طولانی شدن مدت بستری در بیماران کووید-۱۹ می‌شود (۸). یک مطالعه متاآنالیز اخیراً نشان داد، کم‌کاری تیروئید و نه پرکاری آن، باعث تشدید علائم در بیماران کووید-۱۹ می‌گردد (۹).

برخلاف این تحقیق، بررسی‌های پیرا و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان داد که بیماری زمینه‌ای کم‌کاری تیروئید می‌تواند شدت علائم را در بیماران کووید-۱۹ کاهش دهد. این محققان مدت اقامت کوتاه‌تر در بیمارستان و نیاز به تهویه مکانیکی کمتری را در بیماران کم‌کاری تیروئید نسبت به کووید-۱۹ یوتیروئید گزارش کردند (۱۰).

اختلالات تیروئیدی نداشتند و به صورت تصادفی انتخاب گردیدند. گفتنی است، افراد حاضر در گروه‌های هیپوتیروئید و یوتیروئید از نظر سن و جنس مشابه بودند.

همه بیماران بین اسفند ۱۳۹۸ تا آذر ۱۳۹۹ بستری شده و تحت درمان قرار گرفته بودند. تشخیص ابتلا به کووید-۱۹ با روش reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) تأیید شد. این مطالعه همچنین مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام قرار گرفته است (IR.MEDILAM.REC.1401.186). مدت بستری در بیمارستان، مدت بستری در بخش ICU و فاکتورهای خونی نظیر تعداد گلبول‌های قرمز، تعداد گلبول‌های سفید، تعداد پلاکت‌ها، میزان هموگلوبین، هماتوکریت، قندخون ناشتا، آلبومین، سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفات، منیزیم، اوره خون (BUN)، بیلی‌روبین توتال، آنزیم‌های نشانگر آسیب بافتی شامل لاکتیك دهیدروژناز (LDH)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) و نشانگرهای التهابی ESR و CRP در خون محیطی بررسی گردیدند.

تحلیل داده‌ها: از آزمون Chi square برای مقایسه روزهای بستری و میزان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در میان گروه‌های کم کاری تیروئید و یوتیروئید استفاده شد؛ همچنین برای مقایسه مؤلفه‌های خونی میان گروه‌ها از آزمون Non-parametric t-test (Mann-Whitney) استفاده گردید.  $P < 0.05$  به‌عنوان تفاوت معنی‌داری در

همه مقایسه‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین سنی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ یوتیروئید  $54/2 \pm 1/5$  سال و در گروه با بیماری زمینه‌ای کم کاری تیروئید  $49/7 \pm 1/1$  سال بود. شاخص توده بدنی (BMI) در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با کم کاری تیروئید  $27/5 \pm 0/56$  بود که به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران یوتیروئید است ( $P < 0.001$ ،  $25/1 \pm 0/46$ ).

مدت‌زمان بستری در بیماران کم کاری تیروئید  $6/0 \pm 3/58$  روز بود که به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران یوتیروئید است ( $P < 0.01$ ،  $4/0 \pm 34/35$ )، این در حالی است که میزان بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه میان گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت (OR:1.96،  $P = 0.39$ ، CI: 0.6 to 5.58).

جدول شماره ۲ نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی را در بیماران کووید-۱۹ نشان می‌دهد. تعداد گلبول‌های قرمز، سطح هموگلوبین و هماتوکریت در بیماران هیپوتیروئید مبتلا به کووید-۱۹ به‌طور معنی‌داری، کمتر از بیماران یوتیروئیدی ( $P < 0.001$ ) و عامل‌های التهابی ESR و CRP میان گروه‌ها یکسان بود. آنزیم‌های کبدی شامل AST، ALT و ALP به‌طور معنی‌داری در بیماران کم کاری تیروئید بالاتر ( $P < 0.05$ ) و سطح آلبومین سرم و بیلی‌روبین تام میان گروه‌ها یکسان بود.

جدول شماره ۱. مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان؛  $P < 0.05$  نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها است.

| P-value | بیماران هیپوتیروئید | بیماران با تیروئید سالم |                                 |
|---------|---------------------|-------------------------|---------------------------------|
| -       | ۵۰                  | ۵۰                      | تعداد شرکت‌کنندگان              |
| -       | ۱۱ مرد/۳۹ زن        | ۱۱ مرد/۳۹ زن            | جنسیت                           |
| ۰.۸/۰   | $49/1 \pm 7/9$      | $54/2 \pm 1/5$          | سن (سال)                        |
| ۰.۰۰۶/۰ | $27/0 \pm 5/56$     | $25/0 \pm 1/46$         | BMI                             |
| -       | خیر                 | خیر                     | سابقه استعمال دخانیات           |
| -       | خیر                 | خیر                     | سابقه مصرف الکل                 |
| ۰.۰۸۹/۰ | $6/0 \pm 3/58$      | $4/0 \pm 34/35$         | تعداد روزهای بستری در بیمارستان |
| ۲۹/۰    | ۸                   | ۵                       | تعداد روزهای بستری در ICU       |
| -       | بله                 | بله                     | نیاز به اکسیژن استنشاقی         |
| -       | خیر                 | خیر                     | نیاز به اینکوباسیون تراشه       |
| -       | بهبود یافته         | بهبود یافته             | وضعیت بهبودی از بیماری          |

جدول شماره ۲. نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی در شرکت کنندگان؛  $P < 0.05$  نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار میان گروه‌ها است.

| P-value | بیماران هیپوتیروئید | بیماران با تیروئید سالم |                                       |
|---------|---------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| *.۰۱/۰  | ۰/۴±۱/۵             | ۰/۴±۱/۹                 | گلبول قرمز (million/mm <sup>3</sup> ) |
| ۵۸/۰    | ۱۵۳۱±۹۹۳۳           | ۶۱۲±۸۴۲۶                | گلبول سفید (per mm <sup>3</sup> )     |
| *.۰۳/۰  | ۰/۱۳±۲/۱۲           | ۰/۱۴±۲/۱۳               | هموگلوبین (g/dl)                      |
| *.۰۲۷/۰ | ۱/۳۷±۴/۱۷           | ۰/۴۱±۷/۴۴               | هماتوکریت (percent)                   |
| ۶۳/۰    | ۲۱۱۸۶۰±۱۱۱۱۳۶       | ۹۴۷۲±۲۱۵۸۶۰             | پلاکت (per microliter)                |
| ۵۹/۰    | ۱۴۰±۱/۶             | ۳/۱۳۷±۴/۷               | قند خون ناشتا (mg/dL)                 |
| ۸۱/۰    | ۰/۳±۱/۹             | ۰/۴±۱/۱                 | آلبومین (g/dL)                        |
| ۹۱/۰    | ۰/۱۳۸±۳/۸           | ۰/۱۳۸±۴/۸               | سدیم (mmol/L)                         |
| ۵۳/۰    | ۰/۳±۰/۸/۸           | ۰/۳±۰/۵/۹               | پتاسیم (mmol/L)                       |
| ۶۴/۰    | ۰/۲۰±۹/۴۲           | ۰/۱±۹/۵                 | کلسیم (mmol/L)                        |
| *.۰۳۲/۰ | ۰/۱±۳/۷             | ۰/۰۵±۳/۲                | فسفات (mmol/L)                        |
| ۸۸/۰    | ۰/۰۶±۲/۱۲           | ۰/۰۶±۲/۱۴               | منیزیم (mmol/L)                       |
| ۵۲/۰    | ۳/۵±۳۳/۵۷           | ۱/۶±۲۹/۶۴               | BUN (mg/dL)                           |
| ۱۷/۰    | ۰/۰۹±۱/۱۶           | ۰/۰۲±۱/۰۶               | کراتینین (mg/dL)                      |
| ۴/۰     | ۰/۰۵±۰/۴۸           | ۰/۰۴±۰/۵۳               | بیلی‌روبین توتال (mg/dL)              |
| *.۰۷۱/۰ | ۲۶/۸±۱۶۴/۲          | ۱۱/۸±۶۱/۰۱              | AST (units per liter)                 |
| *.۰۳۵/۰ | ۴۳/۱±۱۷۵/۹          | ۴/۵±۴۳/۵                | ALT (units per liter)                 |
| *.۰۱۲/۰ | ۱۷۱/۸±۷۲۱/۹         | ۸/۲±۱۸۰                 | ALP (units per liter)                 |
| ۱۳/۰    | ۵۰/۸±۶۳۴/۷          | ۳۳/۹±۶۷۲                | LDH (units per liter)                 |
| ۴۵/۰    | ۰/۲±۱/۶۶            | ۴۵/۰±۱/۹                | CRP (mg/dL)                           |
| ۴۲/۰    | ۳/۹±۲۶/۳            | ۲/۸±۲۶/۸                | ESR (Unit: mm/hour)                   |

## بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر نشان داد که بیماری زمینه‌ای کم کاری تیروئید تأثیر معنی‌داری بر میزان التهاب ناشی از کووید-۱۹ ندارد؛ اما به‌طور گسترده نیاز به خدمات بیمارستانی را در بیماران کووید-۱۹ افزایش می‌دهد. تعداد گلوبولهای قرمز، میزان هموگلوبین و هماتوکریت در بیماران کووید با کم کاری تیروئید پایین‌تر از بیماران کووید بود که نشان‌دهنده وجود کم خونی در این بیماران بود.

ارتباط کم کاری تیروئید و پیامدهای ناشی از کووید-۱۹ پیش‌تر ارزیابی شده است؛ اما تناقض گسترده‌ای میان نتایج وجود دارد (۱۸، ۱۰-۷). در مطالعه حاضر مدت‌زمان بستری در بیماران کم کاری تیروئید مبتلا به کووید-۱۹ بالاتر از بیماران کووید-۱۹ یوتیروئید بود؛ در نتیجه، نتایج ما تأیید کننده مطالعاتی است که علائم شدیدتری را در بیماران هیپوتیروئید مبتلا به کووید-۱۹ نشان می‌دادند (۸، ۱۸).

التهاب یکی از عوامل مهمی است که بر شدت علائم و میزان مرگ‌ومیر در بیماران کووید-۱۹ تأثیر می‌گذارد (۱۲)، CRP (۱۳) که توسط کبد در پاسخ به التهاب حاد تولید می‌شود و ESR که در پاسخ به التهاب افزایش می‌یابد،

به‌طور گسترده‌ای برای ارزیابی وضعیت التهابی استفاده می‌گردد (۱۹).

در اینجا، تفاوت معنی‌داری در سطح ESR و CRP میان بیماران کووید-۱۹ یوتیروئید و هیپوتیروئید وجود نداشت. اگرچه سطح سرمی آنزیم‌های کبدی در بیماران کم کاری تیروئید بالاتر بود، اما آزمون‌های عملکرد کبدی شامل سطح آلبومین و بیلی‌روبین تام میان گروه‌ها یکسان بود. نتایج ما در تضاد با پژوهش ژانگ و همکاران بود که التهاب تشدید شده را در بیماران کووید-۱۹ هیپوتیروئیدی گزارش کردند (۸).

پرسشی که وجود دارد، این است: بیماری زمینه‌ای کم کاری تیروئید چگونه نیاز به خدمات بیمارستانی را در بیماران کووید-۱۹ طولانی می‌کند؟ مشابه مطالعات اخیر، نتایج ما کم‌خونی بیشتری را در گروه هیپوتیروئید نشان داد (۲۰، ۲۱). از سوی دیگر، کم‌خونی با شدت علائم و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری کووید-۱۹ مرتبط بوده است (۲۲). کم‌خونی ناشی از کم کاری تیروئید ممکن است طولانی‌تر شدن دوره بستری در بیماران کووید-۱۹ را توضیح دهد.

## تشکر و قدردانی

از کارکنان بیمارستان شهید مصطفی خمینی برای همکاری در جمع‌آوری اطلاعات تشکر و قدردانی می‌گردد.

## تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.MEDILAM.REC.1401.186

## References

1. Coronavirus WJAM. Dashboard [https://covid19.who.int/]. 2021;15.
2. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngniteju ST, Villani L, Magri F, Latrofa F, Chiovato L. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2021;44:1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.
3. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9:45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
4. Dutta A, Jevalikar G, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, Dewan A, et al. Low FT3 is an independent marker of disease severity in patients hospitalized for COVID-19. *Endocr Connect* 2021; 10:1455-62. doi: 10.1530/EC-21-0362.
5. Ilera V, Delfino LC, Zunino A, Glikman P, Drnovsek M, Reyes A, et al. Correlation between inflammatory parameters and pituitary-thyroid axis in patients with COVID-19. *Endocrine* 2021; 74:455-60. doi: 10.1007/s12020-021-02863-2.
6. Lui DTW, Fung MMH, Chiu KWH, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, et al. Higher SARS-CoV-2 viral loads correlated with smaller thyroid volumes on ultrasound among male COVID-19 survivors. *Endocrine* 2021; 74:205-14. doi: 10.1007/s12020-021-02855-2.
7. van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, et al. Outcomes of Patients with Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol* 2020; 11:565. doi: 10.3389/fendo.2020.00565.
8. Zhang Y, Lin F, Tu W, Zhang J, Choudhry AA, Ahmed O, et al. Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 521:111097. doi: 10.1016/j.mce.2020.111097.
9. Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, Hendro, Syafiyah AH, Bashari MH. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15:102312. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102312
10. Pereira DN, Silveira LFG, Guimarães MMM, Polanczyk CA, Nunes AGS, Costa ASM, et al. Hypothyroidism does not lead to worse prognosis in COVID-19: findings from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis* 2022; 116:319-27. doi: 10.1016/j.ijid.2022.01.016.
11. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.
12. Lippi G, Plebani M. Cytokine "storm", cytokine "breeze", or both in COVID-19? *Clin Chem Lab Med* 2020; 59:637-9. doi: 10.1515/cclm-2020-1761.
13. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta* 2020; 509:280-7. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.017.
14. Mancini A, Giacchi E, Raimondo S, Di Segni C, Silvestrini A, Meucci E. Hypothyroidism-Influences and Treatments. *Rijeka, Croatia: InTech* 2012:117-34.
15. Rubingh J, van der Spek A, Fliers E, Boelen A. The Role of Thyroid Hormone in the Innate and Adaptive Immune Response during Infection. *Compr Physiol* 2020; 10:1277-87. doi: 10.1002/cphy.c200003.
16. De Luca R, Davis PJ, Lin HY, Gionfra F, Percario ZA, Affabris E, et al. Thyroid Hormones Interaction with Immune Response, Inflammation and Non-Thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Dev Biol* 2021; 8:614030. doi: 10.3389/fcell.2020.614030.
17. Perrotta C, Buldorini M, Assi E, Cazzato D, De Palma C, Clementi E, et al. The thyroid hormone triiodothyronine controls macrophage maturation and functions: protective role during inflammation. *Am J Pathol* 2014; 184:230-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.10.006.
18. Daraei M, Hasibi M, Abdollahi H, Mirabdolhagh Hazaveh M, Zebaradst J, Hajinoori M, et al. Possible role of hypothyroidism in the prognosis of COVID-19. *Intern Med J* 2020; 50:1410-12. doi: 10.1111/imj.15000.

19. Pagana KD, Pagana TJ. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2013.
20. van Vliet NA, Kamphuis AEP, den Elzen WPJ, Blauw GJ, Gussekloo J, Noordam R, et al. Thyroid Function and Risk of Anemia: A Multivariable-Adjusted and Mendelian Randomization Analysis in the UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107: e643-e652. doi: 10.1210/clinem/dgab674.
21. Paolee Y, Foocharoen C, Charoensri S, Mayxay M, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, et al. The prevalence and clinical features associated of hypothyroidism among Thai systemic sclerosis patients. *Sci Rep* 2021; 11:14902. doi: 10.1038/s41598-021-94371-6.
22. Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, et al. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med* 2021; 48:140-7. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.083.