



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

اضطرابات الصوديوم كمشعر إنذاري لدى المصابين بكوفيد 19 المقبولين بمشفى المواساة الجامعي

بحث علمي أُعدّ لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة العامة

إعداد طالب الدراسات العليا

د. علاء خالد أرشيد

بإشراف

الأستاذ الدكتور

قصي حسن

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمةُ الجداولِ
VI	قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ
VII	قائمةُ الاختصاراتِ
VIII	الملخَّص
1	الباب الأول: القسمُ التمهيدِيّ
12	الباب الثاني: القسمُ النظريّ
13	الفصل الأول: مقدِّمةٌ وتعريفٌ عن COVID-19
13	1-1- مقدِّمة
14	1-2- بنيةُ فيروس SARS-CoV-2
15	1-3- وبائياتُ COVID-19
18	1-4- الاستجابةُ المناعيَّةُ بعدَ الإصابةِ
19	الفصل الثاني: الأعراضُ والسَّيرُ السَّريريّ
19	1-2- الإنتانُ غيرُ العرضي
19	2-2- الأعراضُ السَّريريَّةُ
22	2-3- شدَّةُ الإنتانِ العرضي
25	الفصل الثالث: إجراءاتُ التَّشخيصِ
25	1-3- تفاعلُ البلمرةِ المتسلسل (PCR)
26	2-3- نتائجُ الفحوصِ المخبريَّةِ
27	3-3- الموجوداتُ الشَّعاعيَّةُ
28	الفصل الرَّابع: العلاجُ والتَّدبيرُ
28	1-4- العلاجاتُ الدَّوائِيَّةُ في تدبيرِ البالغين المصابين بـ COVID-19
30	2-4- تدبيرُ الأكسجةِ والتهويةِ في COVID-19
33	3-4- تدبيرُ COVID-19 بناءً على شدَّةِ المرضِ
35	الفصل الخامس: اضطراباتُ صوديومِ الدَّمِ في COVID-19
35	1-5- انتشارُ، وعواملُ خطرٍ، وسببُ اضطرابِ صوديومِ الدَّمِ في COVID-19
37	2-5- الترافُقُ بين صوديومِ الدَّمِ وشدَّةِ المرضِ والوفياتِ
38	3-5- الفزيولوجيا المرضيَّةُ لنقصِ صوديومِ الدَّمِ في COVID-19
39	4-5- الارتباطُ بين الصُّوديومِ والالتهابِ

40	5-5-تقويمُ وعلاجُ نقصِ صوديومِ الدَّمِ في COVID-19
42	5-6-فرطُ صوديومِ الدَّمِ في COVID-19
44	البابُ الثالثُ: القسمُ العملي
45	الفصلُ الأولُ: هدفُ البحثِ وطريقتهُ إجرائه
45	1-1-هدفُ البحثِ
45	1-2-خلفيّةُ البحثِ وأهميّتهُ
46	1-3-مناهجُ البحثِ وأدواته
51	الفصلُ الثاني: نتائجُ البحثِ
51	1-2-الخصائصُ القاعديةُ لمرضى البحثِ
55	2-2-النتائجُ السريريةُ لمرضى البحثِ
57	2-3-الخصائصُ القاعديةُ للمرضى وفقاً لمستوى صوديومِ الدَّمِ عندَ القبولِ
61	2-4-العلاقةُ بين مستوى صوديومِ الدَّمِ والحاجةِ إلى القبولِ في ICU
63	2-5-العلاقةُ بين صوديومِ الدَّمِ والحاجةِ إلى التهوية الميكانيكيةِ الغازية
65	2-6-العلاقةُ بين صوديومِ الدَّمِ والوفياتِ في المستشفى
67	2-7-العلاقةُ بين صوديومِ الدَّمِ ومدةِ البقاءِ في المستشفى
68	الفصلُ الثالثُ: المناقشةُ والمقارنَةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميةِ
73	الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتوصياتُ
73	1-4-الخلاصةُ
73	2-4-المُحدِّداتُ
74	3-4-التوصياتُ
75	المراجعُ
81	الملاحقُ
82	Abstract

قائمة الجداول List of Tables

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
35	انتشار اضطرابات صوديوم الدم عند القبول في الدراسات الرقابية الرئيسية	1
51	توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية	2
51	توزع مرضى البحث حسب الجنس	3
52	توزع مرضى البحث وفقاً لحالة التدخين	4
52	توزع الأمراض المرافقة لدى مرضى البحث	5
53	متوسط نتائج التحاليل المخبرية عند القبول لدى مرضى البحث	6
54	توزع مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	7
55	توزع مرضى البحث وفقاً للحاجة إلى العلاج في وحدة العناية المركزة	8
55	توزع مرضى البحث وفقاً للحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية	9
56	توزع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى	10
57	مقارنته متوسط العمر وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	11
58	توزع الذكور والإناث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	12
58	توزع حالة التدخين وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	13
59	توزع الأمراض المرافقة لدى مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	14
60	مقارنته متوسط نتائج التحاليل المخبرية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	15
61	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى القبول في ICU	16
62	تأثير مستوى صوديوم الدم عند القبول على الحاجة لدخول ICU	17
63	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية	18
64	تأثير مستوى صوديوم الدم عند القبول على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية	19
65	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والوفاة في المستشفى	20
66	تأثير مستوى صوديوم الدم عند القبول على الوفاة في المستشفى	21
65	مقارنة متوسط مدة البقاء في المستشفى وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	22
71	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	23

قائمة الأشكال والرسوم البيانية List of Figures

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
14	مخطط يُظهر بنية فيروس SARS-CoV-2	1
41	خوارزمية استقصاء وتدبير نقص صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19	2
43	الآليات المحتملة لفرط صوديوم الدم في COVID-19	3
54	توزع مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول	4
61	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى القبول في ICU	5
63	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية	6
65	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والوفاة في المستشفى	7

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACE-2	angiotensin converting enzyme 2	الإنزيمُ القالبُ للإنجيوتنسين-2
ACEP	American College of Emergency Physicians	الكليةُ الأمريكيَّةُ لأطباءِ الإسعافِ
AKI	acute kidney injury	أذيةُ الكليةِ الحادَّةِ
ARDS	acute respiratory distress syndrome	متلازمةُ الضائقةِ التنفسيةِ الحادَّةِ
AVP	arginine vasopressin	الأرجينين فازوبريسين
CDC	Centers of Disease Control and Prevention	المراكزُ الأمريكيَّةُ لمكافحةِ الأمراضِ والوقايةِ منها
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي C
CT	computed tomography	التصويرُ المقطعيُّ المُحوسبُ
ESR	erythrocytes sedimentation rate	معدَّلُ تَنَقُّلِ كُرَيَّاتِ الدَّمِ الحمراءِ
FDA	US Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدواءِ الأمريكيَّةُ
HFNC	High-Flow Nasal Cannula	قنَّيَّةُ الأنفِ عاليَّةُ الجريان
ICU	intensive care unite	وحدةُ العنايةِ المركَّزةِ
IDSA	Infectious Diseases Society of America	الجمعيةُ الأمريكيَّةُ للأمراضِ الإنتانيَّةِ
MERS-CoV	middle east respiratory syndrome-coronavirus	الفيروسُ النَّاجِيٌّ لمتلازمةِ الشَّرْقِ الأوسطِ التنفسيةِ
NIH	National Institutes of Health	المعاهدُ الوطنيَّةُ للصَّحَّةِ
NIPPV	noninvasive positive-pressure ventilation	التَّهْوِيَّةُ غيرُ الغازيةِ بالصَّغْطِ الإيجابي
PEEP	positive end-expiratory pressure	الصَّغْطُ الإيجابيُّ بنهايةِ الزفيرِ
PSI	pneumonia severity index	مشعُرُ شِدَّةِ ذاتِ الرِّئةِ
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2	الفيروسُ النَّاجِيٌّ 2 لمتلازمةِ التنفسيةِ الحادَّةِ الشَّديدةِ
SIADH	syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	متلازمةُ الإفرازِ غيرِ المناسبِ للهرمونِ المُدَرِّ للبولِ

المُلخَص

الخلفية: أُبلغ عن اضطرابات الشوارد، وخاصةً اضطراب صوديوم الدم، في عددٍ كبيرٍ من المرضى المصابين بمرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19).

الهدف: كان الهدف من هذه الدراسة هو تحليل قيمة مستويات صوديوم الدم عند القبول كمشعر تنبؤي للوفيات والأحداث السيئة في مرضى COVID-19.

المواد والطرق: دراسة حشدية رابعة أجريت بين شهري كانون الثاني 2021 وكانون الثاني 2022. جُمعت الخصائص الديموغرافية والأمراض المرافقة السابقة، والنتائج المخبرية عند القبول من 160 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 المؤكّد ممّن قُبِلوا في مستشفى المواساة الجامعي. قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات على أساس مستوى صوديوم الدم عند القبول، ودرّس توزّع المتغيّرات في جميع هذه المجموعات الثلاث. لملاحظة تأثير اضطراب صوديوم الدم على النتائج، أُجري تحليل الانحدار اللوجستي وتمّ الحصول على نسب الأرجحية بفاصل ثقة 95%.

النتائج: عانى 39 مريضاً (24.3%) من نقص صوديوم الدم (> 135 ميلي مكافئ/لتر) و10 مرضى (6.3%) من فرط صوديوم الدم (< 145 ميلي مكافئ/لتر) عند القبول. لوحظ أنّ مرضى نقص صوديوم الدم أكبر سناً ولديهم أمراض مرافقة أكثر. ارتبط نقص صوديوم الدم بزيادة القبول في وحدة العناية المركّزة (نسبة الأرجحية: 3.6، فاصل ثقة 95% 1.6-7.7، $P=0.0009$)، والتّهوية الميكانيكية الغازية (نسبة الأرجحية: 5.1، فاصل ثقة 95% 2.2-11.5، $P=0.0001$)، والوفاة في المستشفى (نسبة الأرجحية: 2.59، فاصل ثقة 95% 1-6.5، $P=0.042$)، ومُدّة أطول للإقامة في المستشفى. ارتبط فرط صوديوم الدم بزيادة الحاجة إلى التّهوية الميكانيكية الغازية (نسبة الأرجحية: 3.9، فاصل ثقة 95% 1-15.6، $P=0.049$)، ومعدل الوفيات في المستشفى (نسبة الأرجحية: 11.3، فاصل ثقة 95% 2.8-45، $P=0.0006$)، ومُدّة أطول للإقامة في المستشفى.

الاستنتاج: مستويات صوديوم الدم غير الطبيعية عند القبول هي عوامل خطرٍ لسوء الإنذار. يمكن استخدام قيم صوديوم الدم لتصنيف المخاطر في مرضى COVID-19.

الكلمات المفتاحية: COVID-19، الصوديوم، نقص صوديوم الدم، فرط صوديوم الدم، الإنذار.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

انتشر وباء مرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) الناتج عن الإصابة بفيروس تاجي مستجد يُدعى الفيروس التاجي 2 للمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) (SARS-CoV-2) بسرعة في جميع أنحاء العالم وأصاب ملايين الأشخاص بأعداد متزايدة من معدلات الإصابة والوفيات [1]. يتميز SARS-CoV-2 بأعراض سريرية مثل الحمى (83.82%)، والسعال (81.8%)، والتعب (69.6%) والزلة التنفسية (31%) [2]. أظهرت البيانات المستمدة من الدراسات الحشدية الكبيرة أن معدل تشخيص ذات الرئة يصل إلى 91% في مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى [3].

من الشائع حدوث اضطراب في صوديوم الدم لدى مرضى ذات الرئة. في الواقع، وُصف نقص صوديوم الدم (مستوى صوديوم الدم > 135 ميلي مكافئ/لتر) بمعدل حدوث يصل إلى 30% في المرضى المقبولين في المستشفى [4]، في حين أن فرط صوديوم الدم (مستوى صوديوم الدم < 145 ميلي مكافئ/لتر) أقل تواتراً بمعدل حدوث 3% في المرضى المقبولين في المستشفى [5]. الآليات التي تُسبب اضطراب صوديوم الدم في مرضى ذات الرئة غير مفهومة جيداً وتشمل انخفاض تصفية الماء، وزيادة العلاج بالأدوية الطارحة للملح في البول، وزيادة معدل متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المُدر للبول (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) (SIADH) [6].

يلعب مستوى صوديوم الدم لدى مرضى ذات الرئة دوراً مهماً في تقويم الشدة، وبالتالي يُستخدم في درجات مثل مشعر شدة ذات الرئة (pneumonia severity index) (PSI) [7]. أظهر عدد من الدراسات العلاقة بين اضطراب صوديوم الدم، وخاصة نقص صوديوم الدم ومشعرات الإنذار السيء مثل معدل الوفيات ومدة الإقامة في المستشفى [8] [9]. أبلغت دراسات حشدية كبيرة عن وجود ارتباط بين نقص صوديوم الدم ومشعرات الشدة مثل ارتفاع معدلات القبول في وحدة العناية المركزة (intensive care unit) (ICU)، وإقامة أطول في وحدة العناية المركزة، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية كواسم تنبؤي مهم في مرضى ذات الرئة [10]. أظهر تحليل تلوي شمل 13816 مريضاً ارتباطاً كبيراً بين تحسن نقص صوديوم الدم وانخفاض معدل الوفيات الإجمالي بنسبة تصل إلى 60% مقارنة بالمرضى الذين لا يتحسن لديهم نقص صوديوم الدم [5].

ثانياً: المشكلة البحثية

حتى الآن، لا يزال انتشار ونتائج اضطراب صوديوم الدم في المرضى الذين ثبتت إصابتهم بـ COVID-19 غير حاسم. في حين أن معظم الدراسات التي أجريت عن اضطرابات الشوارد في مرضى COVID-19 أظهرت تركيزات صوديوم منخفضة عموماً، أفادت دراسات أخرى في COVID-19 أن فرط صوديوم الدم أكثر تواتراً [3] [11].

في الدراسات السابقة ارتبطت شدة COVID-19 بانخفاض مستويات تركيز الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم في الدم [12]. ومع ذلك، تشير هذه الدراسات إلى أن اضطرابات صوديوم الدم لها تأثير كبير على النتائج العلاجية لمرضى COVID-19 [13]. لم تحدد الاضطرابات الترابطية لتوازن صوديوم الدم، والخصائص السريرية، والشدة، والنتائج في مرضى COVID-19 المقبولين في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق. في هذه الدراسة، كان الهدف هو تحديد الدرجات المتفاوتة من اضطرابات توازن صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19، والعلاقة بين هذه الاضطرابات والنتائج السريرية مثل الوفيات في المستشفى، ومدة الإقامة، ودخول وحدة العناية المركزة، والحاجة للتنوية الميكانيكية الغازية.

ثالثاً: التساؤلات

هل يرتبط مستوى صوديوم الدم بالشدة السريرية لـ COVID-19 وبالوفيات داخل المستشفى؟
هل يمكن الاعتماد على تركيز صوديوم الدم كمشعر للاستجابة الالتهابية في COVID-19؟

رابعاً: هدف البحث

تحديد انتشار اضطرابات صوديوم الدم عند القبول لدى مرضى COVID-19.
تحديد العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول ونتائج COVID-19 مثل: الوفاة في المستشفى، والحاجة إلى دخول وحدة العناية المشددة، والحاجة إلى التنوية الآلية الغازية، ومدة الإقامة في المستشفى.
تحديد العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول ومستوى البروتين التفاعلي-C (C-reactive protein) (CRP).

خامساً: أهمية البحث

أدت الزيادة السريعة والمستمرة في عدد مرضى COVID-19 إلى زيادة العبء على مرافق الرعاية الصحية والعاملين فيها. في أجزاء عديدة من العالم، شهدت المستشفيات ووحدات العناية المركزة زيادة كبيرة في معدل الإشغال، وأصبحت مثقلة بالمرضى الذين يعانون من مرض متوسط أو شديد. قد يتطلب هذا الوضع المستمر من الأطباء والعاملين في الرعاية الصحية تقويم الحالات وتقدير المخاطر والإنذار على الفور بحيث يمكن تقديم العلاجات والإجراءات الكافية والأساسية بشكل فعال. قد يشكل مستوى صوديوم الدم عند القبول مشعراً مقبولاً وموثوقاً من أجل التقييم الطبقي لخطر الوفاة و قبول وحدة العناية المركزة في مرضى COVID-19 المراجعين لقسم الإسعاف.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة حشدية راجعة (retrospective cohort study) في مستشفى الموساة الجامعي في دمشق ما بين كانون الثاني 2021 وكانون الثاني 2022. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصين بـ COVID-19 بناءً على نتائج تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (reverse transcription polymerase chain reaction) (RT-PCR) المقبولين في المستشفى.
- العمر أكبر من 18 سنة
- توافر جميع البيانات المخبرية والسريية المطلوبة للدراسة

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 سنة
- المرضى المراجعين لقسم الإسعاف دون القبول في المستشفى
- مرضى نقص صوديوم الدم المزمن (قصور قلب) مع رقم سابق مثبت
- المرضى المُشخَّصين بناءً على المعطيات الشعاعية أو المخبرية أو السريية دون إجراء تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (RT-PCR)
- عدم توثيق مستوى صوديوم الدم عند القبول

- المرضى الذين كان قبولهم المشفوي لسبب لا يتعلق بإصابتهم بداء فيروس كورونا 19.

طريقة العمل:

جُمِعَت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ راجع (retrospective) عن طريق العودة إلى سجلات وأضابير المرضى المقبولين في مستشفى الموساة الجامعي في الفترة ما بين كانون الثاني 2021 وكانون الثاني 2022.

تشخيص COVID-19: شُخِّصَ المرضى بـ COVID-19 عند إيجابية اختبار RT-PCR من المسحات الأنفية البلعومية في يوم مراجعة الإسعاف أو في غضون 14 يوماً قبل أو بعد مراجعة المستشفى بالاقتران مع الأعراض والعلامات السريرية لـ COVID-19 وكذلك مع موجودات التصوير المقطعي المحوسب النموذجية والتي تشمل كثافات الزجاج المغشى (ground-glass)، لا سيما في الفصوص المحيطية والسفلية، ومناطق التكثف ثنائية الجانب المتعددة الفصية وتحت القطعية.

البيانات الديموغرافية والسريرية:

- العمر
- الجنس
- التدخين، قُسمَ المرضى وفقاً لحالة التدخين إلى ثلاث مجموعات:
 - المدخنون الحاليون
 - المدخنون السابقون (الذين أقلعوا عن التدخين منذ 12 شهراً على الأقل)
 - غير المدخنين
- الأمراض المرافقة مثل:
 - ارتفاع التوتر الشرياني
 - الداء القلبي الإكليلي
 - الداء السكري
 - الأمراض الرئوية المزمنة
 - المرض الكلوي المزمن
 - سوابق حادث وعائي دماغي

التَّحَالِيلُ الدَّمَوِيَّةُ وَالْمَخْبَرِيَّةُ خِلَال 24 سَاعَةً مِنَ الْقَبُولِ:

- تعدادُ الدَّمِ الكاملِ
- البروتين التفاعلي-C (CRP)
- كرياتينين
- صوديوم الدَّم: صُنِفَ المرضى المشمولين إلى ثلاثِ مجموعاتٍ بناءً على تركيزِ صوديومِ الدَّمِ عند القبول:

- مجموعة صوديوم الدَّمِ المنخفضِ (> 135 ميلي مكافئ/لتر)
- مجموعة صوديوم الدَّمِ الطَّبِيعِي (135-145 ميلي مكافئ/لتر)
- مجموعة صوديوم الدَّمِ المرتفعِ (< 145 ميلي مكافئ/لتر)

النتائج (Outcomes):

كانت نقطة النهاية في الدِّراسة هي التَّخْرِيجُ من المستشفى أو الوفاة في المستشفى. وكانت النَّتَاجُ السَّرِيرِيَّةُ التي جرى توثيقها هي:

- الوفاة في المستشفى: الوفاة التي حدثت بعد أكثر من 24 ساعة من القبول في المستشفى وقبل التَّخْرِيجِ إلى المنزل والنَّاجمة عن أيِّ سببٍ
- الحاجة إلى دخول وحدة العناية المشددة:
- الحاجة إلى التَّهْوِيَةِ الآليَّةِ الغازِيَّةِ
- مدَّة الإقامة في المستشفى: من يوم الدُّخُولِ إلى يوم التَّخْرِيجِ أو الوفاة

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيةُ

1- دراسةُ Madbouli وزملائها [14]

عنوانُ الدِّراسة:

Dysnatremia and its Clinical Significance in COVID-19 Era

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجرتها Norhan Nagdi Madbouli وزملاؤها في مصر ونُشِرت عام 2022 في مجلَّة Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases. هدفت

الدّراسة إلى البحث في اضطرابات صوديوم الدّم لدى مرضى COVID-19 واكتشاف ما إذا كان اضطراب صوديوم الدّم يؤثر على إنذار مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى.

شملت الدّراسة 163 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 المؤكّد. تمّ الحصول على المعلومات السريريّة وقيم الشّوارد من السجّلات الطبيّة للأفراد. دُرست الارتباطات بين مستويات صوديوم الدّم في مرضى COVID-19 مع الخصائص السريريّة، والآثار، وشدّة المرض، والوفيات.

في النّتائج: من إجمالي 163 مريض COVID-19، عانى 71 مريضاً (43.5%) من نقص صوديوم الدّم (أقل من 135 ميلي مكافئ/لتر) وعانى 9 مرضى (5.5%) من فرط صوديوم الدّم (أكثر من 145 ميلي مكافئ/لتر). اختبر المرضى الذين يعانون من مشاكل في توازن الصّوديوم مرضاً أكثر شدّة مقارنةً بالمرضى مع صوديوم الدّم الطبيعي. اختبر 47.5% من مرضى نقص صوديوم الدّم و88.9% من مرضى فرط صوديوم الدّم مرضاً شديداً أو حرجاً، مقارنةً بنسبة 61.5% من مرضى صوديوم الدّم الطبيعي. كان للمرضى الذين يعانون من اضطراب صوديوم الدّم معدّل وفيات أكبر من المرضى مع صوديوم الدّم الطبيعي.

خلصت الدّراسة إلى أنّ اضطراب صوديوم الدّم مرتبط بارتفاع مخاطر الإصابة بمرض خطير والوفيات في المستشفى.

2- دراسة Królicka وزملائها [15]

عنوان الدّراسة:

Dysnatremia in COVID-19 Patients—An Analysis of the COLOS Study

وهي دراسة حشديّة رقابيّة راجعة وحيدة المركز أجرتها Anna Królicka وزملاؤها في بولندا ونُشرت عام 2023 في مجلّة Journal of Clinical Medicine. هدفت الدّراسة إلى توضيح مدى انتشار اضطراب صوديوم الدّم بين مرضى COVID-19 وتأثيره على الوفيات لمُدّة 30 يوماً و90 يوماً والحاجة إلى القبول في وحدة العناية المركّزة.

شملت الدراسة ما مجموعه 2026 من المرضى البالغين المصابين بفيروس SARS-CoV-2، المقبولين في المستشفى بين شباط 2020 وحزيران 2021. عند القبول، قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات: صوديوم الدم الطبيعي، ونقص صوديوم الدم، وفرط صوديوم الدم.

في النتائج: حدث نقص صوديوم الدم عند القبول في 17.47% من المرضى وحدث فرط صوديوم الدم في 5.03%. كان لدى المرضى المصابين باضطراب صوديوم الدم أمراض مرافقة أكثر، واستخدموا مزيداً من الأدوية، وقبلوا أكثر في وحدة العناية المركزة بفرق مهم إحصائياً. كان مستوى الوعي أقوى مؤشر على القبول في وحدة العناية المركزة. كان معدل الوفيات لـ 30 يوماً أعلى بشكل ملحوظ في كلٍ من مجموعة نقص صوديوم الدم (28.52%، $p=0.0001$) ومجموعة فرط صوديوم الدم (47.95%، $p<0.0001$)، مقارنة بـ 17.67% في مجموعة صوديوم الدم الطبيعي. أظهر معدل الوفيات لـ 90 يوماً اتجاهات مماثلة في جميع مجموعات الدراسة: 34.37% في مجموعة نقص صوديوم الدم ($P=0.0001$)، 60.27% في مجموعة فرط صوديوم الدم ($p<0.0001$)، و 23.32% في مجموعة صوديوم الدم الطبيعي. في التحليلات متعددة المتغيرات، وجد أن نقص وفرط صوديوم الدم مشعرات تنبؤية مستقلة للوفيات لمدة 30 و 90 يوماً.

خلصت الدراسة إلى أن كلاً من نقص صوديوم الدم وفرط صوديوم الدم منبئان قويان بالوفيات وشدة المرض في COVID-19. يجب توخي الحذر الشديد عند التعامل مع مرضى COVID الذين يعانون من فرط صوديوم الدم، حيث تظهر هذه المجموعة أعلى معدلات للوفيات.

3- دراسة Hu وزملائه [16]

عنوان الدراسة:

Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study

وهي دراسة حشدية راجعة متعددة المراكز أجراها Weihua Hu وزملائه في الصين ونشرت عام 2021 في مجلة Internal and Emergency Medicine. شملت الدراسة ما مجموعه 1254 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 من ثلاثة مستشفيات في مقاطعة هوبي، الصين. درست العلاقات بين اضطرابات صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19 وخصائصه السريرية ونتائج والأسباب الكامنة وراءه.

في النتائج: عانى 9.9% من المرضى من نقص صوديوم الدم (> 135 ميلي مكافئ/لتر) و 2.4% من فرط صوديوم الدم (< 145 ميلي مكافئ/لتر). لوحظ أن مرضى نقص صوديوم الدم أكبر سناً، ولديهم المزيد من الأمراض المرافقة، وموجودات شعاعية أكثر شدة لذات الرئة. كما كان مرضى نقص صوديوم الدم أكثر عرضة للإصابة بالحمى، والغثيان، وارتفاع عدد الكريات البيض والعدلات، و CRP. بالمقارنة مع مرضى صوديوم الدم الطبيعي، كان القصور الكلوي شائعاً في كلٍ من مرضى نقص الصوديوم وفرط الصوديوم. إضافة إلى ذلك، احتاج مرضى نقص صوديوم الدم إلى علاج مكثف بالأكسجين والصادات الحيوية والستيرويدات القشرية. كانت الفروق المهمة الوحيدة بين مرضى فرط صوديوم الدم وصوديوم الدم الطبيعي هي النتائج المخبرية والاختلاطات السريرية.

أشارت هذه الدراسة إلى أن شدة المرض، وطول مدة الإقامة في المستشفى للمرضى الناجين، والوفيات كانت أعلى بين مرضى COVID-19 الذين يعانون من اضطرابات توازن الصوديوم.

خلصت الدراسة إلى أن اضطراب صوديوم الدم، وخاصة نقص صوديوم الدم، حالة شائعة بين مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى، وهو مرتبط بارتفاع مخاطر الإصابة بمرض شديد وزيادة الوفيات في المستشفى.

4- دراسة Atila وزملائه [1]

عنوان الدراسة:

Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls

وهي دراسة حشدية رقابية تقدمية أجراها Cihan Atila وزملاؤه في سويسرا ونشرت عام 2021 في مجلة European Journal of Endocrinology. هدفت الدراسة إلى التحقيق في انتشار اضطراب صوديوم الدم في COVID-19 والنتائج المرتبطة به.

شملت الدراسة المرضى المشتبه فيهم سريرياً بـ COVID-19 المراجعين إلى قسم الإسعاف بين شهري آذار وتموز 2020. تضمنت البيانات التي جمعت المشعرات السريرية والمخبرية وحساب درجات شدة المرض عند القبول. حددت حالات COVID-19 بناءً على اختبار مسحة البلعوم الأنفي الإيجابية لـ SARS-CoV-2، وكان المرضى مع اختبار المسحة السلبي بمثابة عناصر الشاهد. كان التحليل

الأساسي هو تقويم التأثير الإنذاري لاضطراب صوديوم الدم على الوفيات لمدة 30 يوماً باستخدام نموذج الخطر النسبي Cox.

في النتائج: تألفت عينة الدراسة من 172 (17%) حالة مصابة بـ COVID-19 و 849 (83%) من الشواهد. أظهر المرضى المصابون بـ COVID-19 انتشاراً أعلى لنقص صوديوم الدم مقارنة بالشواهد (28.1% مقابل 17.5%، $P < 0.001$)، بينما لم يكن هنالك فرق في انتشار فرط صوديوم الدم (2.9% مقابل 2.1%، $P = 0.34$). في مرضى COVID-19 ولكن ليس في الشواهد، ارتبط نقص صوديوم الدم بمعدل وفيات أعلى لمدة 30 يوماً (خطر نسبي 1.4، فاصل ثقة 95%: 1.10-16.62، $P = 0.05$). في كلتا المجموعتين، ارتبط فرط صوديوم الدم عند القبول بمعدل وفيات أعلى لمدة 30 يوماً (خطر نسبي 11.5 في COVID-19، وخطر نسبي 5.3 في الشواهد). في كلتا المجموعتين، ارتبط نقص الصوديوم وفرط الصوديوم ارتباطاً كبيراً بالنتائج السلبية، مثل الحاجة إلى القبول في وحدة العناية المركزة، والاستشفاء الأطول، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية.

أكدت نتائج الدراسة على أهمية اضطرابات صوديوم الدم كعلامة تنبؤية في COVID-19. وأكدت كذلك على ضرورة أن يكون الأطباء المعالجون على دراية بإجراءات العلاج المناسبة التي يجب اتخاذها لمرضى COVID-19 المصابين باضطرابات صوديوم الدم.

5- دراسة Tzoulis وزملائه^[17]

عنوان الدراسة:

Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19

وهي دراسة حشدية راجعة طويلة أجراها Ploutarchos Tzoulis وزملاؤه في إنكلترا ونشرت عام 2021 في مجلة The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. كان الهدف من الدراسة هو التحقيق في ارتباط صوديوم الدم أثناء الاستشفاء بالنتائج السريرية الرئيسية، بما في ذلك الوفيات، والحاجة إلى الدعم التنفسي المتقدم، وأذية الكلية الحادة (AKI) (acute kidney injury)، واستكشاف دور صوديوم الدم كواسم للاستجابة الالتهابية في COVID-19.

شملت الدراسة 488 مريضاً من البالغين المقبولين بتشخيص COVID-19 في مستشفيات في لندن على مدى فترة ثمانية أسابيع، قُيِّمَ ارتباطُ اضطرابِ صوديوم الدم (نقص صوديوم الدم المعروف بمستويات < 135 ميلي مكافئ/لتر، وفرط صوديوم الدم المعروف بمستويات > 145 ميلي مكافئ/لتر) في عدة نقاطٍ زمنيةٍ مع الوفاة في المستشفى، والحاجة إلى الدعم التنفسي الميكانيكي المُتقدِّم، وAKI.

في النتائج: عند القبول، عانى 24.6% من المرضى من نقص صوديوم الدم، ويرجع ذلك أساساً إلى نقص حجم الدم، وعانى 5.3% من فرط صوديوم الدم. ارتبطَ فرط صوديوم الدم بعد يومين من القبول والتعرض لفرط صوديوم الدم في أي وقتٍ أثناء الاستشفاء بزيادة خطر الوفاة بمقدار 2.34 ضعف و3.05 أضعاف على التوالي، مقارنةً مع صوديوم الدم الطبيعي. ارتبطَ نقص صوديوم الدم عند القبول بزيادة قدرها 2.18 ضعفاً في احتمالية الحاجة إلى الدعم التنفسي الميكانيكي.

لم يكن نقص صوديوم الدم عاملَ خطرٍ للوفيات في المستشفى، باستثناء المجموعة الفرعية من المرضى المُصابين بنقص صوديوم الدم ونقص الحجم. لم تكن قيم صوديوم الدم مرتبطةً بخطر الإصابة بـ AKI ومدة الإقامة في المستشفى.

خلصت الدراسة إلى أن مستويات صوديوم الدم غير الطبيعية أثناء الاستشفاء هي عواملُ خطرٍ لسوء الإنذار، حيث يرتبط فرط الصوديوم بزيادة خطر الوفاة ويرتبط نقص الصوديوم بزيادة خطر القصور التنفسي. يمكن استخدام قيم صوديوم الدم لتصنيف المخاطر في مرضى COVID-19.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من خمسة فصول:

- **الفصل الأول، مقدّمة وتعريف عن COVID-19:** ويتحدّث عن مرض COVID-19 ونشأته، ويشرح الفصل بنية فيروس SARS-CoV-2 المسؤول عن المرض والوبائيات من حيث التوزع الجغرافي وعدد الحالات، وطرائق الانتقال، وفترة العدوى، وخطر الانتقال. كذلك يشرح الفصل الاستجابة المناعية بعد الإصابة.

- **الفصل الثاني، الأعراض والسَّيرُ السريريُّ:** ويتحدَّث عن الحالات غير العرضية من العدوى، ويشرح الأعراض السريرية للمرض من حيث فترة الحضانة، والتَّظاهر الأولي، والسَّير الحادِّ والاختلاطات. يتحدَّث الفصل أيضاً عن شدَّة الإنْتان العرضي من حيث طيفِ الشدَّة ومعدَّل الوفيات.
- **الفصل الثالث، إجراءات التشخيص:** ويتحدَّث عن طرائق تشخيص COVID-19 مثل تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)، ونتائج الفحوص المخبرية، والموجودات الشعاعية.
- **الفصل الرابع، العلاج والتدبير:** ويتحدَّث عن العلاجات الدوائية المستخدمة في تدبير COVID-19 مثل مضادات الفيروسات، ومنتجات أضداد SARS-CoV-2، والعوامل المعدِّلة للمناعة، ويتحدَّث عن تدبير الأكسجة والتهوية في COVID-19. يقدِّم الفصل تصنيفاً للتدبير وفقاً لشدَّة المرض.
- **الفصل الخامس، اضطرابات صوديوم الدَّم في COVID-19:** يتحدَّث الفصل عن انتشار اضطرابات صوديوم الدَّم في COVID-19، وعوامل الخطر، والأسباب. يشرح الفصل الترافق بين صوديوم الدَّم وشدَّة المرض والوفيات في COVID-19. يتحدَّث كذلك عن الفيزيولوجيا المرضية لنقص صوديوم الدَّم وتقويمه وعلاجه في COVID-19.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدَّة الدِّراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدف البحث وطريقة إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، وموادَّ وطُرُق البحث (تصميم الدِّراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدِّراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث).
- **الفصل الثاني، نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.
- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدِّراسات العالمية:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمَّ التوصل إليها ومقارنتها مع نتائج الدِّراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والمُحدِّدات والنوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والصُّعوبات أو العيوب في الدِّراسة والمُتَّحرات المستقبلية لإجراء دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتكوّن هذا الباب من خمسة فصول:

1- الفصل الأول: مقدّمة وتعريف عن COVID-19

2- الفصل الثاني: الأعراض والسّير السريريّ

3- الفصل الثالث: إجراءات التشخيص

4- الفصل الرابع: العلاج والتّدبير

5- الفصل الخامس: اضطرابات صوديوم الدّم في COVID-19

الفصل الأول: مقدمة وتعريف عن COVID-19

1-1- مقدمة:

يُعرَّف مرضُ فيروس كورونا 2019 (COVID-19) بأنه مرضٌ ناجمٌ عن الإصابة بفيروسٍ تاجيٍّ مستجدٍّ يُدعى الفيروس التَّاجيَّ 2 للمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2) والذي حُدِّدَ لأول مرةٍ وسطَ تفشي حالات مرضٍ تنفسيٍّ في مدينة ووهان، في الصين [18]. أبلغ عنه في البداية إلى منظمة الصحة العالمية في كانون الأول 2019. أعلنت منظمة الصحة العالمية في كانون الثاني 2020 أن تفشي COVID-19 يمثل حالة طوارئٍ صحيَّةٍ عالميَّةٍ. في آذار 2020، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن COVID-19 جائحةٌ عالميَّةٌ [18].

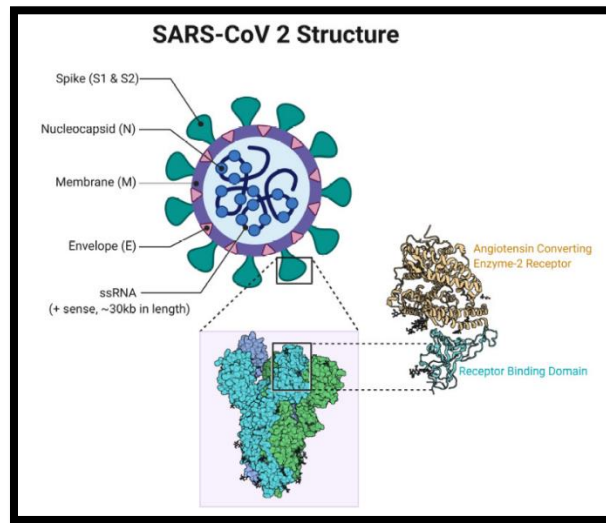
أُطلقَ على المرضِ النَّاجمِ عن SARS-CoV-2 اسمُ "COVID-19" من قبلِ منظمةِ الصحة العالمية، وهو الاسمُ المختصرُ المشتقُّ من "coronavirus disease 2019". اختيرَ الاسمُ لتجنُّبِ وصمِ أصولِ الفيروسِ من حيثِ السُّكَّانِ أو الجغرافيا أو المجتمعات الحيوانية. في شباط عام 2020، أصدرت مجموعةُ دراسةِ الفيروسات التاجية التابعة للجنة الدولية لتصنيف الفيروسات بياناً أعلنت فيه عن تسميةٍ رسميَّةٍ للفيروس الجديد وهي: الفيروس التَّاجيَّ 2 للمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2) [19].

شكَّلَ الوباءُ العالميُّ لـ COVID-19 تهديداً كبيراً للصَّحةِ العامَّةِ في جميع أنحاء العالم. بشكلٍ مشابهٍ لنتائج الفيروس التَّاجيَّ للمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV) والفيروس التَّاجيَّ لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (middle east respiratory syndrome-coronavirus) (MERS-CoV)، يُعتَقَدُ أنَّ SARS-CoV-2 قد انتقلَ عبرَ الأنواعِ لبدءِ إنتاناتٍ بشريَّةٍ بدنيَّةٍ، وأصبحَ الآنَ ينتشرُ بشكلٍ أساسيٍّ عن طريق انتقالِ العدوى من إنسانٍ إلى إنسانٍ. يقدَّرُ المعدَّلُ الإجماليُّ للوفياتِ بسبب COVID-19 من 1% إلى 3%، في حين يتراوحُ معدَّلُ الوفياتِ المُبلغِ عنه في المرضى في المستشفى من 6% إلى 34%، ويمكنُ أن يتجاوزَ 50% في المرضى في وحدات العناية المركَّزة [18].

2-1-بنية فيروس SARS-CoV-2:

هناك أربع مجموعات فرعية رئيسية من الفيروسات التاجية (α , β , γ , δ). تشتمل المجموعة β من الفيروسات التاجية على سبعة فيروسات تُسبب التهاباً رئوياً لدى البشر، ولكن ثلاثة منها فقط هي التي كان لها أثر شديد وعالمي وهي SARS-CoV، و MERS-CoV، و SARS-CoV-2. يملك SARS-CoV-2 تشابهاً لا يقل عن 70% في التسلسل الجيني مع SARS-CoV الأصلي [20].

عادةً ما يكون جسيم الفيروس (virus particle) التاجي مستديراً أو مُتعدد الأشكال، يبلغ قطره 120-160 نانومتر، يحتوي في وسطه على المادة الوراثية وهي الحمض النووي الريبي (ribonucleic acid) (RNA) حلزوني الشكل، أحادي الشريط (single stranded) بتكوين إيجابي (positive configuration) أي أن بإمكان الفيروس أن ينسخ نفسه داخل الخلية بعد دخوله إليها دون الحاجة إلى أن يكون معه إنزيم النسخ [21]. تُغلف المادة الوراثية لحمايتها بروتين يُسمى (N)، وكلاهما يكونان الغطاء النووي أو المركزي (nucleocapsid) الذي يقع في وسط الجسيم الفيروسي. يُغطي الغطاء النووي غشاء ثنائي الطبقة من الدهون في غاليته مُشتق من الغشاء الخلوي للخلية الموبوءة، ويدخل في هذا الغشاء ثلاثة بروتينات تبرز إلى خارج الغشاء بمسافات مختلفة، هي البروتينات الهيكلية (structural) التي تكون أجزاء الجسيم الفيروسي التي لا يمكن رؤيتها إلا بالمجهر الإلكتروني كما هو موضح في الشكل (1): البروتين الشوكي (Spike protein) (البروتين S)، وبروتين الغشاء (Membrane protein) (البروتين M)، وبروتين الغلاف (Envelope protein) (البروتين E) [21].



الشكل (1): مخطط يُظهر بنية فيروس SARS-CoV-2 [21]

3-1-وبائيات COVID-19:

3-1-1- التوزع الجغرافي وعدد الحالات:

منذ التقارير الأولى للحالات من ووهان، وهي مدينة في مقاطعة هوبي الصينية، في نهاية عام 2019، أُبلغ عن حالات في جميع القارات. على الصعيد العالمي، أُبلغ عن أكثر من 500 مليون حالة مؤكدة من COVID-19 [22].

تقلل أعداد الحالات المُبلغ عنها من العبء الإجمالي لـ COVID-19، حيث يُشخص جزء بسيط فقط من الإصابات الحادة ويُبلغ عنها. اقترحت استطلاعات الانتشار المصلي في الولايات المتحدة وأوروبا أنه بعد حساب الإيجابيات أو السلبات الخاطئة المحتملة، فإن معدل التعرض السابق لـ SARS-CoV-2، كما ينعكس في الإيجابية المصلية، يتجاوز حدوث الحالات المُبلغ عنها بنحو 10 أضعاف أو أكثر [22]. قدرت إحدى الدراسات التي استخدمت مصادر بيانات متعددة، بما في ذلك قواعد البيانات الخاصة بإحصاءات الحالات والوفيات المرتبطة بـ COVID-19 والانتشار المصلي، أنه بحلول تشرين الثاني 2021، أُصيب أكثر من 3 مليارات فرد، أو 44% من سكان العالم، بفيروس SARS-CoV-2 مرة واحدة على الأقل [23].

3-1-2- الانتقال:

من شخص إلى شخص:

الانتقال التنفسي المباشر من شخص إلى آخر هو الوسيلة الأساسية لانتقال فيروس SARS-CoV-2. يُعتقد أنه يحدث بشكل أساسي من خلال التلامس قريب المدى (أي في نطاق ستة أقدام أو مترين تقريباً) عبر القطرات التنفسية، ينتشر الفيروس في مفرزات الجهاز التنفسي عندما يسعل الشخص المصاب بالعدوى أو يعطس أو يتحدث ويمكن أن يُصيب شخصاً آخر إذا ما استنشقت أو أحدثت اتصالاً مباشراً بالأغشية المخاطية. قد تحدث العدوى أيضاً إذا تلوّثت أيدي الشخص بهذه المفرزات أو عن طريق لمس الأسطح الملوثة ثم لمس عينيه أو أنفه أو فمه، على الرغم من أن الأسطح الملوثة لا يُعتقد أنها طريق رئيسي للانتقال [24].

يمكن أيضاً أن ينتقل SARS-CoV-2 لمسافات أطول عبر المسار المحمول جواً (من خلال استنشاق الجسيمات التي تبقى في الهواء لفترة أطول ومسافة أبعد)، ولكن مدى إسهام هذا النمط من

الانتقال في الوباء غير مؤكد. تختلف التوصيات المتعلقة باحتياطات انتقال العدوى عن طريق الهواء في أماكن الرعاية الصحية حسب الموقع، يُوصى عالمياً بهذه الاحتياطات عند تنفيذ إجراءات تولد الهباء الجوي مثل جلسات الإزاحة [24].

يُكشف SARS-CoV-2 في العينات غير التنفسية، بما في ذلك البراز والدم ومفرزات العين والسائل المنوي، لكن دور هذه المواقع في الانتقال غير مؤكد. على وجه الخصوص، وصفت عدة تقارير اكتشاف الحمض النووي الريبي لـ SARS-CoV-2 من عينات البراز، حتى بعد عدم إمكانية اكتشافه في عينات الجهاز التنفسي العلوي. ومع ذلك، وفقاً لتقرير مشترك بين منظمة الصحة العالمية والصين، لا يبدو أن الانتقال عبر الطريق البرازي-الفموي عامل مهم في انتشار العدوى [24].

أبلغ أيضاً عن اكتشاف الحمض النووي الريبي لـ SARS-CoV-2 في الدم في بعض الدراسات وليس كلها. ومع ذلك، فإن احتمال انتقال العدوى عن طريق الدم (من خلال منتجات الدم أو الوخز بالإبر) يبدو منخفضاً. لا تنتقل الفيروسات التنفسية عموماً عن طريق الدم، ولم يبلغ عن انتقال العدوى عبر هذا الطريق في SARS-CoV-2 أو MERS-CoV أو SARS-CoV [25].

التلوث البيئي:

قد يكون الفيروس الموجود على الأسطح الملوثة مصدراً آخر للعدوى إذا لمس الأفراد المعرضون هذه الأسطح ثم نقلوا الفيروس المعدى إلى الأغشية المخاطية للفم أو العينين أو الأنف. تواتر وأهمية هذا النمط من الانتقال غير مؤكدة، على الرغم من الاعتقاد بأن الأسطح الملوثة ليست مصدراً رئيسياً للانتقال. قد يكون على الأرجح مصدراً محتملاً للعدوى في الأماكن التي يوجد بها تلوث فيروسي شديد (على سبيل المثال، في منزل الفرد المصاب أو في أماكن الرعاية الصحية) [26].

من غير المعروف كم من الوقت يمكن أن يستمر فيروس SARS-CoV-2 على الأسطح، يمكن أن تعيش الفيروسات التاجية الأخرى (مثل SARS-CoV) على الأسطح لمدة تتراوح ما بين ستة إلى تسعة أيام دون تطهير [26]. ومع ذلك، في مراجعة منهجية لعدد من الدراسات، أدت المطهرات المختلفة (بما في ذلك الإيثانول بتركيزات بين 62 و 71%) إلى تعطيل عدد من الفيروسات التاجية المرتبطة بـ SARS-CoV-2 في غضون دقيقة واحدة [26].

3-1-3- فترة العدوى:

تبدأ احتمالية نقل فيروس SARS-CoV-2 قبل ظهور الأعراض وتبلغ ذروتها في وقت مبكر من مسار المرض، ينخفض خطر انتقال العدوى بعد ذلك. الانتقال بعد 10 أيام من المرض غير مُحتمَل، خاصةً للمرضى أسوياء المناعة والذين يعانون من عدوى غير شديدة.

من المرجح أن يكون الأفراد المصابون مُعديين خلال الأيام السبعة إلى العشرة الأولى من الإصابة، عندما تكون مستويات الحمض النووي الريبي الفيروسي من عيّات الجهاز التنفسي العلوي هي الأعلى ويكون الفيروس المعدي أكثر قابلية للاكتشاف، وذلك وفقاً للبيانات خلال السنة الأولى من الجائحة [25]. تُشير البيانات اللاحقة حول مُتغير Omicron إلى أن ذروة RNA الفيروسي والاحتمالية الأكبر للعدوى قد تحدث في غضون ثلاثة إلى ستة أيام بعد ظهور الأعراض [26].

لا يُشير الكشف المُطوّل للحمض النووي الريبي الفيروسي إلى عدوى مطوّلة، ومدّة بقاء RNA الفيروسي مُتغيرة وقد تزداد مع تقدّم العمر وشدّة المرض. في مراجعة لـ 28 دراسة، كان مُتوسط مدّة الكشف عن RNA الفيروسي في عيّات الجهاز التنفسي 18 يوماً بعد ظهور الأعراض، وفي بعض الأفراد، اكتُشف RNA الفيروسي من الجهاز التنفسي بعد عدّة أشهر من الإصابة الأولى [27]. ومع ذلك، لا يشير RNA الفيروسي القابل للاكتشاف بالضرورة إلى وجود فيروس مُعدٍ.

3-1-4- خطر الانتقال:

يختلف خطر انتقال العدوى من شخص مُصاب بعدوى SARS-CoV-2 حسب نوع ومدّة التّعرّض، واستخدام التدابير الوقائية، والعوامل الفردية المُحتملة (على سبيل المثال، كمية الفيروس في مفرزات الجهاز التنفسي). لا ينقل كثير من الأفراد SARS-CoV-2 إلى أي شخص آخر، وتُشير البيانات الوبائية إلى أن أقلية من الحالات القياسية تؤدي إلى غالبية الإصابات الثانوية [2].

يزداد خطر انتقال العدوى بعد الاتّصال بشخص مُصاب بـ COVID-19 مع قُرب الاتّصال ومدّته ويظهر أعلى مستوى مع الاتّصال المُطوّل في الأماكن الداخليّة المغلقة مثل: المخالطين في نفس المنزل، وفي أماكن الرّعاية الصحيّة (بما في ذلك المستشفيات) عندما لا تُستخدم أدوات الحماية الشخصية، وفي أماكن التّجمّع الأخرى حيث يُقيم الأفراد أو يعملون في أماكن قريبة (على سبيل المثال، السفن السياحية، والملاجئ، والسكن الجامعي وغيرها) [2].

4-1- الاستجابات المناعية بعد الإصابة:

تتحفّر الأضداد النوعية لـ SARS-CoV-2 والاستجابات الخلوية بعد الإصابة. تشير الدلائل إلى أنه يمكن اكتشاف بعض هذه الاستجابات لمدة عامٍ على الأقل بعد الإصابة.

4-1-1- المناعة الخلطية:

بعد الإصابة بـ SARS-CoV-2، يُطوّر غالبية المرضى أضداداً قابلة للكشف في المصل لمستقبل البروتين الشوكي الفيروسي (البروتين S). ومع ذلك، قد يترافق حجم استجابة الأضداد مع شدة المرض، وقد لا يشكل المرضى الذين يعانون من إصابة خفيفة أضداداً قابلة للكشف [28]. عندما تتشكل الأضداد، فإنها تتراجع عموماً على مدى عدة أشهر بعد الإصابة، على الرغم من الإبلاغ عن وجود أضداد يمكن اكتشافها بعد مدة تصل إلى 12 شهراً [29]. حددت دراسات أخرى أيضاً خلايا لمفاوية بائية ذاكرة للبروتين S والتي زادت خلال الأشهر القليلة بعد الإصابة بالإضافة إلى الخلايا البلازمية الخاصة بالبروتين S. تشير هذه النتائج إلى إمكانية حدوث استجابة خلطية ذاكرة طويلة المدى [29].

يرتبط نشاط الأضداد بالحماية من العدوى اللاحقة. تترافق الأضداد القابلة للاكتشاف أيضاً بانخفاض خطر الإصابة مرةً أخرى بـ SARS-CoV-2 [30].

4-1-2- المناعة الخلوية:

حدّدت الدراسات أيضاً استجابات الخلايا للمفاوية CD4 و CD8 الخاصة بـ SARS-CoV-2 في المرضى الذين تعافوا من COVID-19 وفي الأفراد الذين تلقوا لقاح COVID-19، ممّا يشير إلى إمكانية حدوث استجابة مناعية للخلايا التائية [29].

4-1-3- تأثير المناعة ضد الفيروسات التاجية الأخرى:

في حال وجود أي تأثير وقائي من الإصابات السابقة بالفيروسات التاجية الشائعة على العدوى بفيروس SARS-CoV-2، فمن المحتمل أن يكون صغيراً. حاولت العديد من الدراسات العثور على استجابات مناعية خلوية و/أو خلطية متصالبة بين الفيروسات التاجية الشائعة و SARS-CoV-2 ولتحديد ما إذا كانت هذه الاستجابات تؤثر على الإصابة السريرية أو شدة COVID-19. النتائج غير متجانسة ويصعب تفسيرها. أظهرت بعض الدراسات تأثيراً مفيداً للمناعة من العدوى السابقة بالفيروسات التاجية الشائعة على مسار COVID-19 [31]، بينما لم تظهر دراسات أخرى أي تأثير [32].

الفصل الثاني: الأعراض والسيّر السريري

تختلف أعراض COVID-19 بين الأفراد، وتتراوح من عدوى غير عرضية إلى قصور تنفسي حاد.

1-2-1- الإنتان غير العرضي:

وُثِّقَت حالات العدوى غير العرضية بشكلٍ جيّد. قُدِّرَت إحدى المراجعات التي أُجريت قبل إدخال لقاح COVID-19 أنّ 33% من الأشخاص المصابين بعدوى SARS-CoV-2 لا تظهر عليهم الأعراض أبداً [33]. ومع ذلك، لا يزال هناك عدم يقين حول نسبة العدوى غير العرضية، مع الإبلاغ عن نسب متفاوتة عبر الدراسات. بالإضافة إلى ذلك، قد يختلف تعريف "غير العرضي" بين الدراسات، اعتماداً على الأعراض المحددة التي قُوِّمَت.

قد يُعاني مرضى الإنتان غير العرضي من شذوآت سريرية موضوعية. على سبيل المثال، في دراسة أُجريت على 24 مريضاً غير عرضي وخضعوا جميعاً للتصوير المقطعي المحوسب (computed tomography) (CT)، كان لدى 50% كثافات زجاج مغشّى وصفية أو ظلال بقعية، وكان لدى 20% شذوآت تصويرية غير نمطية. أُصيب خمسة مرضى بحمى منخفضة الدرجة، مع أو بدون أعراض نموذجية أخرى، بعد أيام قليلة من التشخيص [34]. على هذا النحو، فإن بعض الأفراد الذين لم تظهر عليهم أعراض في وقت التشخيص يستمرّون في تطوير الأعراض (أي أنهم كانوا في الواقع ما قبل عرضيين). في إحدى الدراسات، ظهرت الأعراض بعد مدّة متوسّطها أربعة أيام بعد اختبار تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) الإيجابي الأولي [35].

2-2-2- الأعراض السريرية:

2-2-1- فترة الحضانة:

عادةً ما تكون فترة حضانة COVID-19 في غضون 14 يوماً بعد التعرّض مع حدوث معظم الحالات بعد أربعة إلى خمسة أيام تقريباً من التعرّض. يبدو أنّ متوسّط فترة الحضانة لمتغيّر Omicron أقصر قليلاً، مع ظهور الأعراض لأول مرة في حدود ثلاثة أيام [36].

باستخدام بياناتٍ من 181 حالةٍ مؤكَّدةٍ في الصين مع تعرُّضٍ مُحدَّدٍ، قُدِّرَت إحدى الدِّراسات أنَّ الأعراضَ تظهرُ لدى 2.5% من الأفرادِ المُصابين في غضون 2.2 يوماً ولدى 97.5% من الأفرادِ المصابين في غضون 11.5 يوماً. كان متوسط فترة الحضانة في هذه الدراسة 5.1 يوم [37]. ومع ذلك، قد يكونُ تحديدُ فترة الحضانة غير دقيقٍ ويختلفُ حسب طريقةِ تقويمِ التعرُّضِ والحسابات المحددة المستخدمة في التقدير.

2-2-2- التَّظاهراتُ الأولى:

من بين مرضى COVID-19 العرضي، فإنَّ السُّعالَ والألمَ العضليَّ والصُّدَاعَ هي الأعراضُ الأكثرُ شيوعاً التي يبلغُ عنها. كذلك وصفت أعراضُ أخرى بما في ذلك الإسهالُ، والتهابُ الحلقِ، وشذوذاتُ الشَّمِّ أو التَّنَوُّقِ. يبدو أنَّ الأعراضَ التنفسيةَ العلويةَ الخفيفةَ (مثل احتقانِ الأنفِ والعُطاسِ) أكثرُ شيوعاً مع مُتغيِّرِ دلتا و Omicron [38]. ذات الرِّئة هي أكثرُ مظاهرِ العدوى شيوعاً، وتتميّزُ بالحمى والسُّعالِ والزَّلَّةِ التنفسيةِ والارتشاحاتِ ثنائيةِ الجانبِ في تصويرِ الصَّدرِ [39]. على الرُّغمِ من أنَّ بعضَ المظاهرِ السريريةِ (على وجهِ الخصوصِ اضطراباتُ الشَّمِّ أو التَّنَوُّقِ) أكثرُ شيوعاً مع COVID-19 مقارنةً بالإنتاناتِ الفيروسيةِ التنفسيةِ الأخرى، لا توجدُ أعراضُ أو علاماتٌ نوعيةٌ يمكنُ أن تُميَّزَ بشكلٍ موثوقٍ بالـ COVID-19 [40]. ومع ذلك، فإنَّ تطوُّرَ زَلَّةٍ تنفسيةٍ بعدَ أسبوعٍ تقريباً من ظهورِ الأعراضِ الأولى قد يشيرُ إلى الإصابةِ بـ COVID-19.

- الحمى: ليست موجودةً دائماً عندَ التَّظاهرِ، حتى بينَ المرضى المقبولين في المستشفى. في إحدى الدِّراسات، أبلغَ عن حمى في جميع المرضى تقريباً، ولكن عانى ما يقربُ من 20% من حمى مُنخفضةِ الدرجة (> 38 درجة مئوية) [41].
- اضطراباتُ الشَّمِّ والتَّنَوُّقِ: كثيراً ما يُبلغُ عن اضطراباتِ الشَّمِّ والتَّنَوُّقِ (على سبيل المثال، فقدان الشَّمِّ وعسرةُ التَّنَوُّقِ) بشكلٍ متكرِّرٍ، على الرُّغمِ من أنَّ هذه الشذوذاتُ تبدو أقلَّ شيوعاً مع متغيِّرِ Omicron [42]. لا يبدو أنَّ معظمَ اضطراباتِ الشَّمِّ والتَّنَوُّقِ المرتبطةِ بـ COVID-19 دائمةٌ، في تحليل تلوي لـ 18 دراسةً قائمةً على الملاحظة، استعادَ 74% حاسةَ الشَّمِّ خلالَ 30 يوماً و78% خلالَ 180 يوماً، بينما استعادَ 96% حاسةَ التَّنَوُّقِ بعدَ 30 يوماً و98% بعدَ 180 يوماً [43].
- أعراضُ الجهازِ الهضمي: على الرُّغمِ من عدمِ ملاحظتها في غالبيةِ المرضى، قد تكونُ الأعراضُ الهضميةُ (مثل الغثيانِ والإسهالِ) هي شكوى التَّظاهرِ في بعض المرضى.

2-2-3- السَّيرُ الحادُّ والاختلاطات:

يمكن أن تتراوح العدوى العرضية من خفيفة إلى حرجية. قد يترقَّى بعضُ المرضى الذين عانوا في البداية من أعراضٍ غير شديدةٍ على مدارِ أسبوعٍ. في إحدى الدراسات التي أُجريت على 138 مريضاً نُقلوا إلى المستشفى بسببِ ذاتِ الرئة بفيروس SARS-CoV-2، تطوَّر الزَّلَّةُ التنفسيةُ بعد مرورِ خمسةِ أيَّامٍ على ظهورِ الأعراضِ، وحدث دخولُ المستشفى بعد سبعةِ أيَّامٍ من الأعراضِ [39]. في دراسةٍ أخرى، كان متوسطُ الوقتِ لحدوثِ الزَّلَّةِ التنفسيةِ ثمانيةِ أيَّامٍ [41].

وصفت العديدُ من اختلاطات COVID-19:

- **القصورُ التنفسي:** متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (acute respiratory distress syndrome) (ARDS) هي الاختلاطُ الرئيسيُّ في المرضى الذين يعانون من مرضٍ شديدٍ ويمكنُ أن تتظاهرَ بعد وقتٍ قصيرٍ من ظهورِ الزَّلَّةِ التنفسيةِ. في دراسةٍ أُجريت على 138 مريضاً، تطوَّرت ARDS بنسبة 20% بمتوسطِ ثمانيةِ أيَّامٍ بعد ظهورِ الأعراضِ، استُخدمت التهوية الآلية في 12.3% [39]. في دراساتٍ كبيرةٍ من الولاياتِ المتحدة، احتاجَ 12 إلى 24% من المرضى في المستشفى إلى التهوية الآلية [44].
- **الاختلاطاتُ القلبيةُ والوعائية:** تشملُ الاختلاطاتُ الأخرى اضطراباتِ النُّظمِ القلبي، وأذيةَ العضلةِ القلبية، وقصورَ القلب، والصَّدمة [39].
- **الاختلاطاتُ الصمعيةُ الخثرية:** الانصمامُ الخثاريُّ الوريديُّ، بما في ذلك الخثارُ الوريديُّ العميق والصمَّةُ الرئوية، شائعٌ في المرضى المصابين بـ COVID-19 الشَّديد، لا سيَّما بين المرضى في وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ (ICU)، والتي تتراوحُ المعدَّلاتُ المُبلَّغ عنها لديهم من 10 إلى 40% [45]. أبلغَ أيضاً عن الأحداثِ الخثريةِ الشريانية، بما في ذلك إقفارُ الأطرافِ والسَّكتةُ الدِّماغيةُ الحادةُ (حتَّى في المرضى الذين تقلُّ أعمارهم عن 50 عاماً دونَ وجودِ عواملٍ خطريٍّ) [46].
- **الاختلاطاتُ العصبية:** يُعدُّ اعتلالُ الدِّماغِ من الاختلاطاتِ الشائعةِ لـ COVID-19، خاصَّةً بين المرضى ذوي الحالاتِ الحرجية. على سبيلِ المثال، في سلسلةٍ واحدةٍ من المرضى المقبولين في المستشفى، أبلغَ عن اعتلالِ الدِّماغِ في ثلثِ المرضى [47]. تحدثُ السَّكتةُ الدِّماغيةُ، واضطراباتُ الحركة، والعجزُ الحركيُّ والحسيُّ، والرَّنجُ، والاختلاجاتُ بشكلٍ أقلَّ تواتراً.
- **الاختلاطاتُ الانتهابية:** لبعضِ مرضى COVID-19 الشَّديد أدلَّةٌ مخبريةٌ على استجابةٍ التهابيةٍ كبيرةٍ، مع حمى مُستمرةٍ، وواسماتٍ التهابيةٍ مرتفعةٍ (مثل، D-Dimer، الفريتين)،

وارتفاع السيتوكينات المقيوة للالتهاب، وتترافق هذه الشذوذات المخبرية بمرضٍ حرجٍ وقاتلٍ [41]. على الرغم من أنَّ هذه الميزات قد شُيِّهت بمتلازمة إطلاق السيِّتوكين (على سبيل المثال، استجابة للعلاج المناعي للخلايا التائية)، إلَّا أنَّ مستويات السيتوكينات المقيوة للالتهاب في COVID-19 أقلُّ بكثيرٍ من تلك المُشاهدة في متلازمة إطلاق السيِّتوكين [48]. وُصِّفَت اختلاطات التهابية أخرى ومظاهرٌ تتوسَّطُ فيها الأضداد. قد تحدث متلازمة غيلان باريه، مع ظهورها من خمسة إلى عشرة أيَّامٍ بعدَ الأعراضِ الأولى [49].

■ **الانتان الثانوي:** يحدث الانتان الثانوي في أقلية من مرضى COVID-19. في مراجعة منهجية لـ 118 دراسة، كان معدَّلُ الانتان الجرثومي (المحدَّد وقت تشخيص COVID-19) هو 8% وكان معدَّلُ الانتان الجرثومي (المحدَّد أثناء رعاية COVID-19) هو 20%. كانت الكلبسيلا الرئوية، والعقديات الرئوية، والعنقوديات المذهبة أشيعَ العواملِ الممرضة [50].

3-2- شدة الانتان العرضي:

3-2-1- طيف الشدة:

مسارُ العدوى خفيفٌ أو غيرٌ عرضيٍّ في حوالي 80-90% من الحالات. يُصَبِّحُ خطيراً فقط في حوالي 10% من الحالات، مع زَلَّةٍ تنفسيةٍ ونقصٍ أكسجينيٍّ وإصابةٍ شعاعيةٍ واسعةٍ النطاقٍ لبرانشيم الرئة (تشمل أكثر من 50%). تتطوَّرُ الحالةُ الحرجةُ في حوالي 5% من الحالات، مع قصورٍ تنفسيٍّ، وذاتٍ رئيةٍ، وصدمةٍ، وقصورٍ أعضاءٍ متعدِّدٍ، وفي الحالات الأكثر خطورةً، الموت، والذي يحدث غالباً بسبب تطوُّر ARDS وقصورٍ الأعضاء المتعدِّد [51]. كما أُبلغَ عن تطوُّرٍ قصورٍ تنفسيٍّ بدون إدراكٍ ذاتيٍّ للزَلَّةِ التنفسيةِ (نقص الأكسجة الصامت). في هذه الحالات، يُعدُّ نقص ثاني أكسيد الكربون في الدَّمِ النَّاجِمُ عن فرط التهوية المعاوزٍ من الموجوداتِ المرافقة [52].

وفقاً للكلية الأمريكية لأطباء الإسعاف (American College of Emergency Physicians) (ACEP) يمكن أن تتراوح شدة المرض من خفيفة إلى حرجة [51] [52].

■ **المرض غير العرضي (ما قبل العرضي) (Asymptomatic):** يشمل الأفراد الذين ثبتت إصابتهم بفيروس SARS-CoV-2 باستخدام اختبار فيروسيٍّ (اختبار PCR أو اختبار المستضد) ولكن ليس لديهم أعراضٌ تتوافق مع COVID-19.

- **المرض الخفيف (Mild):** يشمل الأفراد الذين لديهم أي من العلامات والأعراض المختلفة لـ COVID-19 (مثل الحمى، والسعال، والتهاب الحلق، والشعور بالتعب، والصداع، وآلام العضلات، والغثيان، والإقياء، والإسهال، وفقدان التذوق والشم) ولكنهم لا يعانون من زلة تنفسية، أو صعوبة في التنفس، أو تصوير غير طبيعي للصدر.
- **المرض المتوسط (Moderate):** يشمل الأفراد الذين يُظهرون دليلاً على وجود مرض تنفسي سفلي أثناء التقييم السريري أو التصويري والذين لديهم إشباع أكسجين (SpO2) بنسبة $\leq 94\%$ في هواء الغرفة عند مستوى سطح البحر.
- **المرض الشديد (Severe):** يشمل الأفراد الذين لديهم $SpO_2 < 94\%$ في هواء الغرفة عند مستوى سطح البحر، أو نسبة تؤثر الأكسجين الشرياني إلى جزء الأكسجين في الهواء المستنشق ($PaO_2/FiO_2 > 300$ ، أو تواتر التنفس > 30 مرة/دقيقة، أو ارتشاحات رئوية بنسبة $> 50\%$).
- **المرض الحرج (Critical):** يشمل الأفراد الذين يعانون من قصور تنفسي و/أو صدمة إنتانية و/أو قصور أعضاء متعدّد.

في تقرير عن 1.3 مليون حالة أُبلغ عنها إلى المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها (Centers of Disease Control and Prevention) (CDC) حتى نهاية نيسان 2020، أُدخل 14% إلى المستشفى، وقُبِلَ 2% في وحدة العناية المركزة (ICU)، ومات 5% [53]. يختلف الخطر الفردي للإصابة بالمرض الشديد حسب العمر، والأمراض المرافقة المُستبطنّة، وحالة التطعيم. إضافة إلى ذلك، ترتبط أنواع مختلفة من SARS-CoV-2 بمخاطر متفاوتة للإصابة بمرض شديد. على سبيل المثال، يبدو أن مُتغيّر Omicron مرتبط بمرضٍ أقلّ شدةً [38].

3-2-2- معدلات الوفيات:

يشير معدّل وفيات العدوى (infection fatality rate) إلى معدّل الوفيات بين الحالات المؤتقّة فقط. نظراً إلى أنّ عدداً من حالات العدوى بـ SARS-CoV-2 غير عرضيّة ولا يُشخص جزء كبير من الإصابات الخفيفة، فإنّ معدّل وفيات العدوى (أي معدّل الوفيات المُقدّر بين جميع الأفراد المصابين بالعدوى) أقلّ بكثير وقد قُدِّرَ في بعض التحليلات للأفراد غير الملقّحين أنّه بين 0.15 و1%، مع عدم تجانس كبير حسب الموقع وعبر المجموعات المُعرّضة للخطر [54].

بين المرضى المقبولين في المستشفى، يكون خطر الإصابة بمرض حرج أو مُميت مرتفعاً بين الأفراد غير المُلقَّحين، ومعدل الوفيات داخل المستشفى المرتبط بـ COVID-19 أعلى من المعدل المرتبط بالإنفلونزا [55]. على سبيل المثال، في مسح بالولايات المتحدة لأكثر من 16000 مريض أُدخلوا إلى المستشفى بسبب COVID-19 بين آذار وكانون الأول 2020، كان معدل الوفيات الكلي 11.4% وتراوح شهرياً من 7.1 إلى 17.1% [56]. خلال فترة الوباء، أُبلغ عن انخفاض معدلات الوفيات داخل المستشفيات، حتى قبل انتشار التَّطعيم [57]. أسباب هذه الملاحظة غير مؤكدة، لكن تشمل التفسيرات المحتملة التحسينات في الرعاية في المستشفى لـ COVID-19 وتخصيصاً أفضل للموارد عندما لا تكون المستشفيات مثقلة بالأعباء.

في الظروف محدودة الموارد، قد تكون معدلات الوفيات في المستشفى أعلى من تلك المُبلغ عنها في أماكن أخرى. على سبيل المثال، في دراسة من عشر دول في أفريقيا، حيث كان هناك بالمتوسط اثنان من أخصائيي العناية المركزة في كل مستشفى وأقلية من المرافق لم يكن لديها أجهزة قياس الأكسجة، كان معدل الوفيات داخل المستشفى لمدة 30 يوماً بعد قبول الرعاية الحرجة 48% [58]. ارتبطت الوفيات بالأمراض المرافقة المستبطنة إضافة إلى نقص الموارد.

قلَّ التَّطعيم ضدَّ COVID-19 بشكلٍ كبيرٍ من خطر الإصابة بأمراضٍ شديدةٍ وترافق بانخفاض معدل الوفيات [59].

الفصل الثالث: إجراءات التشخيص

1-3- تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR):

هو اختبار تشخيصي يستخدم مسحة الأنف، أو عيّنات الرُشافة الرُغامِيّة أو الغسالة السخنيّة القصبية. الطريقة الأساسية والمفضّلة للتشخيص هي جمع عيّنات الجهاز التنفسي العلوي عن طريق مسحات البلعوم الأنفي والبلعوم الفموي. لا يُوصى باستخدام تنظيف القصبات كطريقة تشخيصية لـ COVID-19 لأنّ الرذاذ الذي ينجم يُشكّل خطراً كبيراً على كلّ من المرضى وطاقم الرعاية الصحيّة. يمكن التفكير بتنظيف القصبات فقط للمرضى المنبئين عندما تكون عيّنات الجهاز التنفسي العلوي سلبية وستغيّر أدوات التشخيص الأخرى التدبير السريري بشكل كبير. ومع ذلك، يُستطب تنظيف القصبات عند استيفاء المعايير السريرية ومعايير السلامة وفي حالة التشخيص غير المؤكّد. بدلاً من ذلك، يمكن استخدام الرُشافة الرُغامِيّة والغسالة السخنيّة القصبية غير التنظيرية لجمع عيّنات الجهاز التنفسي في المرضى المنبئين [60].

استُخرج RNA لفيروس SARS-CoV-2 من عيّنات الجهاز التنفسي العلوي والسفلي، وعُزل الفيروس في مزرعة خلويّة لمفرزات الجهاز التنفسي العلوي وعيّنات BAL، ومع ذلك، تتوفّر بيانات محدودة من RNA. وجد Zou وزملاؤه أنّ مستويات RNA لفيروس SARS-CoV-2 كانت أعلى في العيّنات التي جُمعت من الجهاز التنفسي العلوي وفي الأيام الثلاثة الأولى بعد ظهور الأعراض، وأيضاً وُجدت مستويات عالية من RNA لفيروس SARS-CoV-2 في عيّنات الجهاز التنفسي العلوي من مريض بدون أعراض [20].

أظهرت العديد من الدراسات أنّه يمكن أيضاً اكتشاف RNA لفيروس SARS-CoV-2 في عيّنات الدّم والبراز [52]. ما تزال مدّة وجود RNA لفيروس SARS-CoV-2 في الجهاز التنفسي العلوي والسفلي وفي العيّنات خارج الرئة غير محدّدة. من المعقول أن يكون RNA الفيروسي قابلاً للاكتشاف لأسابيع، كما لوحظ في بعض حالات الإصابة بـ SARS-CoV أو MERS-CoV [52].

يبدو أنّ نوعيّة اختبار PCR عالية جداً، على الرغم من أنّه قد تكون هناك نتائج إيجابية كاذبة بسبب تلوث المسحة، خاصّة في المرضى غير العرضيين. معدّل الحساسية غير واضح، لكنّه يُقدّر بحوالي 66-80% [61]. صلاحية الاختبار في الأفراد غير العرضيين والذين كانوا على اتصال وثيق

مع الأشخاص العرضيين أقل وضوحاً، يمكن أن يصل معدل الإيجابية إلى 50% دون أي دليل على أعراض أو إصابة مؤكدة [61].

لا يستبعد الاختبار السلبي المفرد عدوى SARS-CoV-2، خاصة في الأشخاص المعرضين بشدة، إذا ما أجري الاختبار باستخدام مسحة من البلعوم الأنفي وفي بداية الإصابة. في هذه الحالة، قد يكون من المستحسن تكرار الاختبار أو جمع عينة أعمق من الجهاز التنفسي، مثل الغسالة السنخية القصية [52].

2-3 - نتائج الفحوص المخبرية:

تشمل الشذوذات المخبرية الأكثر شيوعاً التي أبلغ عنها عند قبول المرضى المصابين بذات الرئة في المستشفى قلة عدد الكريات البيض (9-25%) أو زيادة عدد الكريات البيض (24-30%)، وقلة اللبافويات (63%) والمستويات المرتفعة من ناقلة أمين الألانين وناقلة أمين الأسبارتات (37%) [52]. من بين 1099 مريض COVID-19، كانت قلة اللبافويات موجودة لدى 83%. بالإضافة إلى ذلك، كان لدى 36% قلة صفيحات وعانى 34% من نقص الكريات البيض. كما أبلغ عن ارتفاع في نازعة هيدروجين اللاكتات [41].

البروتين التفاعلي C (CRP) هو أحد بروتينات الطور الحاد والذي يتغير تركيزه أكثر من 25% زيادة أو نقصاناً في الحالات الالتهابية الحادة أو المزمنة. لاحظ Young وزملاؤه أن متوسط CRP لدى مرضى COVID-19 يبلغ 1.1 مغ/دل في المرضى مع نسبة إشباع أكسجين طبيعية، و6.6 مغ/دل في المرضى مع نقص أكسجة [62]. علاوة على ذلك، لاحظ Ruan وزملاؤه وجود علاقة بين CRP وخطر الوفيات [63].

معدل تنقل كريات الدم الحمراء (ESR) (erythrocytes sedimentation rate) هو المعدل الذي تستقر به كريات الدم الحمراء عند السماح للدم الكامل المميع بالوقوف. على الرغم من العديد من الدراسات التي تُقيم استجابات الطور الحاد في COVID-19 منذ بداية الجائحة، بما في ذلك بيانات ESR، فإن عدد الدراسات التي تبحث في ESR بعمق قليل جداً. في الممارسة اليومية، تُستخدم واسمات مثل CRP، والفيريتين، والفيبرينوجين، وبروكالسيتونين، وD-Dimer، بشكل أكثر شيوعاً [64]. ومع ذلك، أبلغ عن ارتفاع معدلات ESR في سلسلة الحالات الأولى. وجدت دراسة شملت 28 حالة COVID-19، بما في ذلك 24 حالة ذات رئة من كانون الثاني وشباط 2020 في بداية الوباء، أن

متوسط ESR كان 51.79 ± 32.02 مم/ساعة، عندما اعتُبر أن ESR الطبيعي أقل من 15 مم/ساعة، وُجدَ ارتفاع ESR لدى 89.3% من المرضى [65]. أظهر تحليل تلوي من الفترة المبكرة للوباء ارتفاع ESR في المرض الشديد والقاتل [66]. تشير الدراسات إلى أن زيادة التثقل أكثر وضوحاً في الأمراض الشديدة.

3-3- الموجودات الشعاعية:

موجودات التصوير المقطعي المحوسب (CT) النموذجية لدى الأفراد المصابين بـ COVID-19 هي كثافات الزجاج المغطى (ground-glass)، لا سيما في الفصوص المحيطية والسفلية، ومناطق من التكثف ثنائية الجانب متعددة فصية وتحت قطعية، خاصة في مرضى وحدة العناية المركزة (ICU). يرتبط عدد القطع الرئوية المصابة بشدة المرض. تميل هذه الكثافات إلى الحدوث معاً وتتسمك مع ترقى المرض. تشمل موجودات CT غير النموذجية انصباب الجنب (حوالي 5% فقط)، والكتل، والتكثف، واعتلال العقد اللمفية [67]. في إحدى الدراسات، قُومت الفترة الزمنية من بداية ظهور الأعراض إلى CT الأولي ووجد المؤلفون أن 56% من المرضى الذين ظهرت عليهم الأعراض في غضون يومين كانت لديهم صور CT طبيعية [68]. يبدو أن حساسية CT عالية في المرضى مع PCR إيجابي (86-97%) وأقل في المرضى الذين يعانون من أعراض بنيوية فقط دون أعراض تنفسية (حوالي 50%) [52].

تنخفض حساسية صورة الصدر بالأشعة السينية التقليدية وتبلغ حوالي 59% [68]. استُخدمت الأمواج فوق الصوتية للصدر كأداة تشخيصية في عدد محدود جداً من الحالات. تتميز الأمواج فوق الصوتية بنوعية منخفضة للغاية، وعلى الرغم من تأثرها بعوامل مثل شدة المرض ووزن المريض ومهارة الطبيب، تُقدَّر الحساسية بحوالي 75% [69].

في الوقت الحاضر، لا تزال أفضل استراتيجية شعاعية غير مُحَدَّدة. يبدو أن استخدام التصوير المقطعي المحوسب لجميع المرضى غير معقول من حيث الوقت والتكلفة والتعرض للأشعة، خاصة وأن التدبير والمقاربة العلاجية لن تعتمد بشكل كبير على الموجودات.

الفصل الرابع: العلاج والتدبير

في البداية، في وقت مبكر من الوباء، كان فهم COVID-19 وتدبيره العلاجي محدوداً، مما خلق حاجة ملحة للتخفيف من هذا المرض الفيروسي الجديد بالعلاجات التجريبية وإعادة استخدام الأدوية. منذ ذلك الحين، وبسبب الجهود المكثفة للباحثين السريريين على مستوى العالم، أُحرز تقدم كبير، مما أدى إلى فهم أفضل ليس فقط لـ COVID-19 وتدبيره، بل أدى أيضاً إلى تطوير علاجات جديدة ولقاحات في سرعة غير مسبوقة [70].

1-4-العلاجات الدوائية في تدبير البالغين المصابين بـ COVID-19:

تتوفر حالياً مجموعة متنوعة من الخيارات العلاجية التي تشمل الأدوية المضادة للفيروسات، والأضداد أحادية النسيلة المضادة لـ SARS-CoV-2، والأدوية المضادة للالتهاب، والعوامل المعدلة للمناعة بموجب ترخيص الاستخدام الطارئ الصادر عن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (Food and Drug Administration (FDA) [71].

الفائدة السريرية لهذه العلاجات محددة وتعتمد على شدة المرض أو عوامل خطر معينة. يحدث المسار السريري لمرض COVID-19 على مرحلتين، مرحلة مبكرة عندما يكون استتساخ SARS-CoV-2 (replication) في ذروته قبل ظهور الأعراض أو بعده بفترة وجيزة. من المرجح أن تكون الأدوية المضادة للفيروسات والعلاجات القائمة على الأضداد أكثر فعالية خلال هذه المرحلة من تكاثر الفيروس. تكون المرحلة المتأخرة من المرض مدفوعة بحالة فرط التهاب (hyperinflammatory state) ناتجة عن إطلاق السيتوكينات وتفعيل نظام التئح الذي يسبب حالة مؤهبة للختار. قد تساعد الأدوية المضادة للالتهاب مثل الستيرويدات القشرية أو العلاجات المعدلة للمناعة أو مزيج من هذه العلاجات في مكافحة حالة فرط التهاب أكثر من العلاجات المضادة للفيروسات [72].

1-4-1- العلاجات المضادة للفيروسات:

▪ **Molnupiravir**: عامل مضاد للفيروسات يؤخذ عن طريق الفم واسع الطيف. أفادت نتائج المرحلة الثالثة من تجربة عشوائية مزدوجة التعمية محكمة بالسواغ أن العلاج المبكر

باستخدام molnupiravir قلَّ من خطر دخول المستشفى أو الوفاة لدى البالغين المعرضين للخطر غير الملقَّحين لمصابين بـ COVID-19 مؤكَّدٍ مخبرياً خفيفٍ إلى متوسطٍ [73].

▪ **Paxlovid**: هو عبارة عن دواءٍ فمويٍّ مكوَّنٍ من عاملين مضادَّين للفيروسات (ritonavir بالاشتراك مع nirmatrelvir). في كانون الأوَّل 2021، سمحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) باستخدام Paxlovid للمرضى الذين يعانون من COVID-19 الخفيف إلى المتوسط [70].

▪ **Remdesivir**: هو نظير نيوكلئوتيدٍ جديدٍ له تأثيراتٌ ضدَّ SARS-CoV-2 في المختبر والفيروسات التاجية الأخرى في كلِّ من الدِّراساتِ المختبرية والحيوانية. أظهر remdesivir فعاليتَهُ ضدَّ SARS-CoV-2 في المختبر. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على remdesivir لعلاج مرضى COVID-19 في المستشفى الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً وما فوق ويزنون 40 كغ على الأقل. يعطى remdesivir تسريباً في الوريد. تقترح الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (Infectious Diseases Society of America) (IDSA) استخدام remdesivir للمرضى المقبولين في المستشفى المصابين بذاتِ رئةٍ شديدةٍ في سياقِ COVID-19 [74]. بالنسبة للمرضى الذين لا يخضعون للتهوية الميكانيكية، تقترح إرشادات IDSA استخدام remdesivir لمدة خمسة أيامٍ فقط. بالنسبة للمرضى الذين لا يحتاجون إلى أكسجين (إشباع الأكسجين أكثر من 94% في هواء الغرفة)، تقترح IDSA عدم استخدام remdesivir [74].

1-4-2- منتجات أضرار SARS-CoV-2 المعدلة:

يطوِّر الأفراد الذين يتعافون من COVID-19 أضداداً معدَّلة لـ SARS-CoV-2، ومدة استمرار هذه المناعة غير واضحة. ومع ذلك، يُتابع دور هذه الأضداد كعوامل علاجية في تدبير COVID-19 على نطاقٍ واسعٍ في التجارب السريرية الجارية.

▪ تمَّ تقويم العلاج — "البلازما في فترة النقاهة" (convalescent plasma therapy) خلال الأوبئة السابقة، مثل SARS، وMERS، وإيبولا. ومع ذلك، فقد افترقت إلى تجارب معشاة محكمة لدعم فعاليتها. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على العلاج بالبلازما في فترة النقاهة للمرضى الذين يعانون من COVID-19 المهدد للحياة [75].

▪ الأضداد وحيدة النسيلة: لا يوجد تصريح لاستخدام الأضداد وحيدة النسيلة في علاج COVID-19 بسبب التواتر العالي لمتغيرات SARS-CoV-2 المنتشرة غير الحساسة [27].

1-4-3- العوامل المُعدِّلة للمناعة:

- **الستيرويدات القشريَّة:** يترافق COVID-19 الشَّدِيدُ بأذْيَّةٍ رُئويَّةٍ مرتبطةٍ بالالتهاب ناتجةً عن إطلاقِ السَّيتوكيناتِ وتتميَّزُ بارتفاعِ واسماتِ الالتهاب. خلالَ المرحلةِ المبكرةِ للوباءِ، لم توصفِ فعاليَّةُ القشَرائيَّاتِ السكريةِ في مرضى COVID-19 بشكلٍ جيِّدٍ. أظهرت دراسةُ RECOVERY، والتي شملت المرضى المقبولين في المستشفى المُشتبه بإصابتهم بـ SARS-CoV-2 سريريًّا أو المؤكَّدين مخبريًّا والذين اختبروا عشوائيًا إمَّا لتلقي ديكساميثازون أو الرِّعاية المُعتادة، أنَّ استخدامَ ديكساميثازون أدَّى إلى انخفاضِ معدَّلِ الوفاياتِ لمدةِ 28 يومًا في المرضى الذين خضعوا للتَّهوية الميكانيكيَّة الغازية أو الدَّعم بالأكسجين ولكن ليس في المرضى الذين لم يتلقَّوا أيَّ دعمٍ تنفسيٍّ [76]. بناءً على نتائج هذه التَّجربة التَّاريخيَّة، يُعدُّ ديكساميثازون حاليًّا معيارَ الرِّعاية إمَّا بمفرده أو بالاشتراك مع remdesivir بناءً على شِدَّةِ المرضِ في المرضى المقبولين في المستشفى الذين يحتاجون إلى أكسجين إضافي أو تهوية ميكانيكيَّة غازية أو غير غازية [70].
- **مُنبِّطات مُستقبل إنترلوكين-6:** يُستخدمُ Tocilizumab، وهو ضدُّ وحيْدُ النَّسيلةِ مؤتلفٌ ضدَّ مُستقبل إنترلوكين-6، في علاجِ التهابِ المفاصل الروماتويدي. يُصابُ بعضُ مرضى COVID-19 بحالةِ التهابيَّةٍ شديدةٍ قد تستجيبُ لتنشيطِ الالتهاب المُعتمدِ على إنترلوكين-6. أظهرت دراسةٌ حشديَّةٌ مُتعدِّدة المراكز شملت 3924 مريضاً بذاتِ الرئةِ في سياقِ COVID-19 احتاجوا إلى دخولِ وحدةِ العنايةِ المركَّزةِ أنَّ المرضى الذين عولجوا بـ Tocilizumab في غضونِ يومين من دخولِ ICU كان لديهم معدَّلُ وفياتٍ أقلَّ في المستشفى مقارنةً بالمرضى الذين لم يشمل علاجهم الاستخدامَ المُبكرَ لـ Tocilizumab [77]. في تجربةٍ معشَّاةٍ ذاتِ شواهدٍ أجراها Hermine وزملاؤه على المرضى المقبولين في المستشفى المصابين بذاتِ رئةٍ متوسطةٍ-شديدةٍ في سياقِ COVID-19، أدَّى استخدام Tocilizumab إلى تقليلِ الحاجةِ إلى التَّهوية الميكانيكيَّة وغير الغازية في اليوم 14. ومع ذلك، لم يكن هناك انخفاضٌ في معدَّلِ الوفاياتِ في اليوم 28 [78].

2-4- تدبيرُ الأكسجةِ والتَّهويةِ في COVID-19:

2-4-1- العلاجُ التَّقليديُّ بالأكسجين:

يجب مراقبة مرضى COVID-19 الذين يعانون من قصور تنفسي عن كثب مع قياس الأكسجة النبضية المستمر. يجب إعطاء الأكسجين الإضافي عن طريق قنينة أنفية أو قناع Venturi للحفاظ على إشباع الأكسجين (SpO2) بين 92% إلى 96%. إذا كان هناك تحسن سريري وفي إشباع الأكسجين، فيجب مواصلة الأكسجين الإضافي مع إعادة التقييم الدورية. إذا لم يكن هناك تحسن سريري أو تفاقم الأعراض و/أو إشباع الأكسجين، يوصى باستخدام العلاجات غير الغازية مثل قنينة الأنف عالية الجريان (HFNC) (High-Flow Nasal Cannula) أو التهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (NIPPV) (Noninvasive Positive Pressure Ventilation) [70].

2-4-2- تدبير القصور التنفسي ناقص الأكسجة في COVID-19:

يعد القصور التنفسي الحاد ناقص الأكسجة أكثر الاختلالات شيوعاً لدى مرضى COVID-19 البالغين، ولا يساعد العلاج التقليدي بالأكسجين في تلبية الطلب على الأكسجين لدى هؤلاء المرضى. يجب تدبير هؤلاء المرضى من خلال طرائق دعم الجهاز التنفسي المحسنة مثل قنينة الأنف عالية الجريان، والتهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (NIPPV)، والتنبيب الرغامى، والتهوية الميكانيكية الغازية.

2-4-3- قنينة الأنف عالية الجريان (HFNC) والتهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (NIPPV):

قنينة الأنف عالية الجريان (HFNC) والتهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (NIPPV) هي طرائق دعم تنفسي محسنة غير غازية متاحة في تدبير القصور التنفسي الحاد ناقص الأكسجة المرتبط بـ COVID-19 وهي مفيدة في تجنب التهوية الميكانيكية الغازية في المرضى المختارين بعناية. أفاد تحليل تلوي قوّم فعالية HFNC مقارنةً بالعلاج التقليدي بالأكسجين و NIPPV قبل التهوية الميكانيكية بما يلي: يمكن لـ HFNC، عند استخدامها قبل التهوية الميكانيكية، أن تحسّن إنذار المرضى مقارنةً بالعلاج التقليدي بالأكسجين و NIPPV [79]. يرتبط استخدام HFNC أو NIPPV بانخفاض تبعثر وانتشار هواء الزفير مما يؤدي إلى انخفاض خطر انتقال العدوى في المستشفيات. ومع ذلك، فإن طرائق العلاج هذه مترافقة بخطر أكبر لإطلاق الهباء الجوي ويجب استخدامها في غرف الضغط السلبي [70].

التهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (NIPPV) مفيدة في تدبير القصور التنفسي الحاد ناقص الأكسجة المرتبط بـ COVID-19 وقد يساعد في تجنب التهوية الميكانيكية الغازية في المرضى

المختارين بعناية. يجب أن تقتصر NIPPV على مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى والذين يعانون من قصور تنفسي بسبب الداء الرئوي الانسدادي المزمن، أو وذمة الرئة قلبية المنشأ، أو متلازمة توقف التنفس أثناء النوم بدلاً من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) [80]. عند استخدام NIPPV مع أقنعة الوجه (قناع الوجه الكامل أو القناع الفموي الأنفي)، يوصى باستخدام الأقنعة المدمجة مع صمام الزفير المزود بفلتر مضاد للميكروبات.

2-4-4- التنبؤ الرغامي والتَّهْوِيَّة الميكانيكيَّة الغازيَّة الوقائيَّة للرَّئَة:

يجب التعرف على القصور التنفسي الوشيك في أقرب وقت ممكن، وينبغي إجراء التنبؤ الرغامي على الفور بيد ماهرة لتحقيق أقصى قدر من النجاح من أول محاولة. يجب على الأطباء وموظفي الرعاية الصحية ارتداء معدات الوقاية الشخصية المناسبة التي تشمل الملاءات، والقفازات، وأقنعة N95، وحماية العين عند إجراء التنبؤ الرغامي والتَّهْوِيَّة اليدويَّة قبل التنبؤ، أو تغيير وضعية المريض، أو تقديم الرعاية الحرجة للمرضى مثل شفط الطرق الهوائية العلوية، وفصل المريض عن جهاز التنفس الصناعي [81].

يجب إجراء الأكسجة الأوليَّة (أكسجين 100% لمدة خمس دقائق) عبر HFNC. يجب أن تكون التَّهْوِيَّة الميكانيكيَّة الغازيَّة لمرضى COVID-19 في القصور التنفسي الحاد ناقص الأكسجة وARDS بأحجام جارية منخفضة (4 إلى 8 مل/كغ من وزن الجسم المتوقَّع) وضغوط شهيقية أخفض تصل إلى ضغط هضبة (plateau pressure) > 30 سم ماء، وأن يكون الضَّغَطُ الإيجابيِّ بنهاية الزفير (positive end-expiratory pressure) (PEEP) مرتفعاً قدر الإمكان [70].

يجب استخدام المرخيات العضليَّة حسب الحاجة لتسهيل التَّهْوِيَّة الوقائيَّة للرَّئَة. في المرضى الذين يعانون من نقص أكسجة معنٍ ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ مم زئبق)، يوصى بشدَّةٍ بالتَّهْوِيَّة بوضعية الكبِّ لمدة تزيد عن 12 إلى 16 ساعة يومياً واستخدام استراتيجيَّة تدبير السَّوائل التحفظيَّة لمرضى ARDS دون نقص تروية الأنسجة [70].

توصي لوحة إرشادات علاج COVID-19 التابعة للمعاهد الوطنية للصحة (National Institutes of Health) (NIH) بعدم استخدام الموسعات الوعائيَّة الرئويَّة الإنشافيَّة مثل أكسيد النيتريك. يمكن أن تقلِّل التَّهْوِيَّة الوقائيَّة للرَّئَة أيضاً من خطر حدوث الأذية الكلويَّة الحادة (AKI) أو تفاقمها عن طريق منع التأثيرات الهيموديناميكيَّة التي يُسببها جهاز التنفس الصناعي [70].

3-4- تدبير COVID-19 بناءً على شدة المرض:

3-4-1- العدوى غير العرضية:

يجب نصح الأفراد الذين لديهم اختبار إيجابي لـ SARS-CoV-2 دون أي أعراض سريرية تتوافق مع COVID-19 بعزل أنفسهم ومراقبة الأعراض السريرية [70].

3-4-2- المرض الخفيف:

استناداً إلى إرشادات المعاهد الوطنية للصحة (NIH)، يمكن علاج الأفراد المصابين بمرض خفيف في الإسعاف من خلال الرعاية الداعمة والعزل. لا تستطع التقييمات المخبرية والشعاعية روتينياً. يجب مراقبة المرضى المسنين وذوي الأمراض الموجودة مسبقاً عن كثب إلى أن يتحقق الشفاء السريري. توصي لوحة إرشادات علاج COVID-19 التابعة لـ NIH باستخدام Paxlovid أو Remdesivir كعلاجات مفضلة لمرضى العيادات الخارجية المعرضين لخطر كبير لتلقي المرض مع عتبة منخفضة للتفكير في القبول في المستشفى من أجل المراقبة عن كثب. توصي الإرشادات أيضاً بعدم استخدام ديكساميثازون في المرض الخفيف [70].

3-4-3- المرض المتوسط:

يجب إدخال المرضى الذين يعانون من مرض COVID-19 المتوسط إلى المستشفى للمراقبة الحثيثة. يجب على الأطباء وموظفي الرعاية الصحية ارتداء معدات الوقاية الشخصية المناسبة أثناء التعامل أو الاعتناء بالمرضى. يجب أن يتلقى جميع المرضى في المستشفى رعاية داعمة من خلال الإماهة بسائل متساوي التوتر إذا كان الحجم مستنفداً، ويجب البدء في العلاج بالأكسجين الإضافي في حال نقص الأكسجة [70].

يجب بدء العلاج التجريبي المضاد للجراثيم فقط إذا كان هناك اشتباه في وجود إنتان جرثومي ويجب إيقافه في أقرب وقت ممكن إذا لم يُحدد. مرضى COVID-19 معرضون لخطر الإصابة بالخطر الوريدي والأحداث الانصمامية الخثارية وينبغي وضع المريض على تمهيع وقائي مناسب [70].

يمكن التفكير باستخدام ديكساميثازون و remdesivir للمرضى الذين يدخلون المستشفى ويحتاجون إلى أكسجين إضافي. توصي لوحة إرشادات NIH لعلاج COVID-19 باستخدام إما remdesivir بمفرده

أو ديكساميثازون بمفرده أو مشاركتها معاً في المرضى المقبولين في المستشفى الذين يحتاجون إلى أكسجين إضافي ولكنهم لا يتلقون HFNC أو NIPPV أو تهوية ميكانيكية غازية [70].

3-4-4- المرض الشديد/الرج: COVID-19

يحتاج المرضى المصابون بـ COVID-19 الشديد/الرج إلى دخول المستشفى. يجب وضع جميع المرضى على تمهيع وقائي، مع الأخذ في الاعتبار أن COVID-19 مرتبط بحالة مؤهبة للخطر. يجب على الأطباء وموظفي الرعاية الصحية ارتداء معدات الوقاية الشخصية المناسبة التي تشمل الملابس، والقفازات، وأقنعة N95، وحماية العين عند تنفيذ الإجراءات المولدة للهباء الجوي للمرضى في وحدة العناية المركزة، مثل التنبيب الرغامي، أو تنظيف القصبات، أو فغر الرغامى، أو التهوية اليدوية قبل التنبيب، أو وضع المريض بوضعية الكب، أو الإجراءات مثل الإزاد، وشطف الطرق الهوائية العلوية، وفصل المريض عن جهاز التنفس الصناعي، والتهوية بـ NIPPV التي قد تؤدي إلى توليد الهباء الجوي [82].

ينبغي التفكير بالعلاج الكلوي المبيض في حالة القصور الكلوي عند الضرورة. يمكن التفكير ببقية الأنف عالية الجريان (HFNC) والتهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (NIPPV) في المرضى الذين لا يحتاجون إلى التنبيب. يمكن أن يحسن استخدام HFNC والمريض صاح بوضعية الكب من الأكسجة إذا لم يكن هنالك تنبيب رغامي. ومع ذلك، فإن فعالية إجراء هذه المناورة على المرضى اليقطين ليست واضحة وهناك حاجة إلى مزيد من البيانات من التجارب السريرية [81] [82].

توصي لوحة إرشادات NIH لعلاج COVID-19 بشدة باستخدام ديكساميثازون في المرضى المقبولين في المستشفى الذين يحتاجون إلى الأكسجين عن طريق التهوية الغازية أو غير الغازية [81] [82]. يجب التعرف على القصور التنفسي الوشيك في أقرب وقت ممكن، ويجب بدء التنبيب الرغامي مع التهوية الميكانيكية الغازية كما هو موضح سابقاً. يجب البدء بارتفاع الضغط للحفاظ على ضغط شرياني وسطي بين 60 و 65 مم زئبق. يعد نورابينيفرين رافع الضغط الأولي المفضل. يجب التفكير في العلاج التجريبي المضاد للجراثيم إذا كان هناك قلق من حدوث إنتان جرثومي ثانوي. يجب إعادة تقييم استخدام الصادات الحيوية يومياً من أجل التخفيض [81] [82].

يجب أن يكون تدبير مرضى COVID-19 الذين يعانون من ARDS مماثلاً للتدبير الكلاسيكي لـ ARDS الناجم عن أسباب أخرى [81] [82].

الفصل الخامس: اضطرابات صوديوم الدم في COVID-19

1-5- انتشار، وعوامل خطر، وسبب اضطراب صوديوم الدم في COVID-19:

تؤكد البيانات الناشئة من ست دراسات رصدية حديثة [1] [16] [17] [83] [84] [85] أنه تماشياً مع الإلتانات التفسيرية الأخرى، فإن التغيرات في مستويات صوديوم الدم، وخاصة نقص صوديوم الدم، شائعة في COVID-19 (الجدول 1).

الجدول (1): انتشار اضطرابات صوديوم الدم عند القبول في الدراسات الرقابية الرئيسية

مستوى صوديوم الدم عند القبول (ميلي مكافئ/لتر)	عدد مرضى COVID-19	مكان الدراسة	الدراسة
145 < 130 > 135 >			
%4.1 %7.3 %30	4645	4 مستشفيات، الولايات المتحدة	Frontera وزملاؤه [83]
%2.4 – %9.9	1254	3 مستشفيات، الصين	Hu وزملاؤه [16]
%0 – %35.8	408	مستشفى واحد، تركيا	Tezcan وزملاؤه [84]
%3.7 %3.8 %20.5	4664	37 مستشفى، 7 دول	HOPE- COVID-19 [85]
%2.9 – %29.1	172	مستشفى واحد، سويسرا	Atila وزملاؤه [1]
%5.3 %6.2 %24.6	488	مستشفين، انكلترا	Tzoulis وزملاؤه [17]

أظهرت دراسة Frontera وزملاؤه التي شملت 4645 مريضاً في المستشفى مصابين بفيروس SARS-CoV-2، تم قبولهم في أربعة مستشفيات في مدينة نيويورك، انتشاراً بنسبة 30% لنقص صوديوم الدم عند القبول [83]. كان النقص في العمر وانخفاض مشعر كتلة الجسم من عوامل الخطر

المُستقلة لنقص صوديوم الدَّم، ولكن فقط مجموعة صغيرة من 36 مريضاً مع صوديوم دم ≥ 120 ميلي مكافئ/لتر كان لديهم بيانات تتعلق بمسببات نقص الصُّوديوم [83]. في هذه المجموعة الفرعية، كان انتشار نقص صوديوم الدَّم بنقص الحجم وبسبب متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار (SIADH) متساوياً، حيث أثر كل منهما على 36% من الحالات، إضافة إلى ذلك، صُنِّفَ 22% على أنهم يعانون من نقص صوديوم الدَّم بسبب انخفاض الوارد القموي من الملح، وصُنِّفَ 6% على أنهم يعانون من نقص صوديوم الدَّم بفرط الحجم [83].

أظهرت دراسة Hu وزملائه التي شملت 1254 مريضاً في الصين انتشاراً بنسبة 9.9% لنقص صوديوم الدَّم عند القبول، على الرغم من عدم ذكر مسببات نقص صوديوم الدَّم [16]. ارتبط نقص صوديوم الدَّم بالتقدم في العمر، والمزيد من الأمراض المرافقة، وموجودات شعاعية أكثر شدة في الرئة، ومستويات أعلى من العدلات و CRP [16]. أفاد تحليل سجل HOPE-COVID-19 الدولي (التقويم التنبؤي للتنتائج الصحية لـ COVID-19)، الذي شمل 4664 بالغاً من المقبولين في المستشفى بسبب ذات رئة مع إيجابية RT-PCR لـ SARS-CoV-2، عن انتشار لنقص صوديوم الدَّم الخفيف/المتوسط (صوديوم الدَّم ما بين 130-134 ميلي مكافئ/لتر) بنسبة 16.7%، ونقص صوديوم الدَّم الشديد (صوديوم الدَّم > 130 ميلي مكافئ/لتر) بنسبة 3.8% [85]. شملت عوامل الخطر لنقص صوديوم الدَّم ما يلي: العمر ≤ 70 سنة، وجنس الذكور، وأمراض الكلية المزمنة، وتسرع التنفس، وذات الرئة ثنائية الجانب [85]. في دراسة حشدية رقابية قارنت انتشار اضطرابات صوديوم الدَّم وتأثيرها الإنذاري بين حالات COVID-19 ومجموعة الشاهد من المرضى المشتبه في إصابتهم بـ COVID-19 مع أعراض مماثلة ولكن سلبية RT-PCR لـ SARS-CoV-2، كان معدل انتشار نقص صوديوم الدَّم لدى المرضى المصابين بـ COVID-19 أعلى بمرتين عند القبول [11]. أفادت الدراسة الطولية الوحيدة عن اضطراب صوديوم الدَّم لدى مرضى COVID-19 أن ما يقرب من ثلثي المرضى المقبولين في المستشفى عانوا من اضطراب صوديوم الدَّم، حيث أصيب 36.9% من المرضى بنقص صوديوم الدَّم، و10.9% بفرط صوديوم الدَّم، وطَوَّرَ 14.3% كلا الاضطرابين أثناء الاستشفاء [17]. باستخدام تركيز اليوريا في البلازما 5 ميلي مول/لتر كقيمة فاصلة للتمييز نقص صوديوم الدَّم سوي الحجم ونقص الحجم، صُنِّفَ 56% من الحالات على أنها نقص صوديوم بنقص الحجم و44% على أنها نقص صوديوم بغير نقص الحجم [17]. ومع ذلك، لا توجد سوى بيانات محدودة فيما يتعلق بالأسباب المختلفة لنقص صوديوم الدَّم، مما يُشير إلى أن SIADH ونقص صوديوم الدَّم بنقص الحجم هما أكثر أسباب نقص صوديوم الدَّم شيوعاً في COVID-19 [11] [83].

2-5- الترافق بين صوديوم الدّم وشدّة المرض والوفيات:

أظهرت العديد من الدراسات العلاقة بين قيم صوديوم الدّم عند القبول واحتمالية التّرقى إلى مرضٍ شديد. أفادت ثلاثة تحليلات تلوية أنّ مرضى COVID-19 الشّدید أو الحرج لديهم تركيزات صوديوم أقلّ بشكل ملحوظ مقارنةً بأولئك الذين لا يُطوّرُونَ مرضاً شديداً [12] [86] [87]. أشارت هذه الدراسات إلى وجود ارتباط كبير بين COVID-19 الشّدید وانخفاض تركيز صوديوم الدّم عند القبول، ولكن الأهمية السريرية لهذه الاختلافات الصّغيرة في مستويات الصّوديوم، في المجال ما بين 0.91-1.97 ميلي مكافئ/لتر، بين المرضى الذين يعانون من الحالات الشّدیده وغير الشّدیده، لا تزال موضع تساؤل [88].

يبدو أنّ نقص صوديوم الدّم مرتبطٌ بالحاجة الأكبر لأيّ شكلٍ من أشكال الدّعم التّنفسي، وزيادة احتمالية التّهوية الميكانيكية الغازية مع نسبٍ أرجحية تتراوح من 1.83 إلى 3.30، وارتفاع معدّلات القبول في وحدة العناية المركّزة (نسب أرجحية من 2.8 إلى 3.73)، وارتفاع معدّلات تطوير الخمج الشّدید مقارنةً بالمرضى مع صوديوم دم طبيعي [88].

حدّدت العديد من الدراسات أيضاً نقص صوديوم الدّم عند القبول كعاملٍ خطرٍ مُستقلٍّ للوفاة، مع نسبٍ أرجحية تتراوح من 1.4 إلى 10.33 [88]. على الرّغم من ارتفاع معدّل الوفيات في نقص صوديوم الدّم بنقص الحجم أو فرط الحجم مقارنةً بتلك المُتعلّقة بـ SIADH في مرضى المستشفيات عموماً، فإنّ معظم الدراسات في سياق COVID-19 لم تُصنّف نقص صوديوم الدّم إلى أنواع فرعية وفقاً لحالة الحجم. لم تجد الدراسة الوحيدة التي ميّزت نقص صوديوم الدّم وفقاً لحالة الحجم ارتباطاً بين نقص صوديوم الدّم وزيادة معدّل الوفيات ولكنها ذكرت وجود معدّل وفياتٍ متزايدٍ فقط في المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدّم النّاجم عن نقص الحجم والذي كان مستقلاً عن أذية الكلية الحادة [17]. يثير ذلك التّساؤل حول ما إذا كانت جميع أنواع نقص صوديوم الدّم مرتبطةً بزيادة معدّل الوفيات، وما إذا كانت المخاطر النّسبية مختلفة.

يرتبط فرط صوديوم الدّم أيضاً بسوء الإنذار، مثل زيادة معدّل الوفيات داخل المستشفى مع نسبٍ أرجحية تتراوح من 2.38 إلى 11.5 [1] [17] [85] ويبدو أنّه عاملٌ تنبؤيٌّ أسوأ من نقص صوديوم الدّم لدى مرضى COVID-19 [1] [17]. قد يكون التّفسير المعقول هو أنّ فرط صوديوم الدّم يؤثّر بشكلٍ غير متناسبٍ على الأفراد الأكبر سناً والأكثر ضعفاً والذين هم أكثر عرضةً لخطر الوفاة بسبب COVID-19 [88].

3-5- الفزيولوجيا المرضية لنقص صوديوم الدم في COVID-19:

المُسبَّب الرئيسي لنقص صوديوم الدم سويَّ الحجم في COVID-19 هو SIADH من خلال أربع آليات محتملة [88]:

- أولاً، يمكن أن تؤدي زيادة مستويات السيروتوكينات، مثل إنترلوكين-6، إلى تحفيز الإطلاق غير التناضحي للأرجينين فازوبريسين (arginine vasopressin) (AVP).
- ثانياً، يمكن أن تؤدي أدوية أنسجة الرئة والخلايا السنخية إلى افتراق التهوية-التروية وتضييق الأوعية الرئوية المُعاوض بنقص الأكسجة مما يؤدي إلى عدم كفاية امتلاء الأذينة اليسرى وزيادة إفراز AVP.
- ثالثاً، يمكن لمرضى ذات الرئة في سياق COVID-19، من خلال مُحفِّزات مختلفة مثل الألم والغثيان والأدوية، تحفيز الإطلاق المباشر لـ AVP.
- رابعاً، يمكن للمرضى الذين يتلقون التهوية بالضغط الإيجابي أن يكون لديهم تحفيز غير تناضحي لإفراز AVP، حيث تستجيب مستقبلات الضغط الرئوية لانخفاض حجم الدم الشرياني الفعّال.

يمكن أيضاً أن يُعزى نقص صوديوم الدم سويَّ الحجم إلى انخفاض الوارد من الصوديوم، كما ورد في 22% من مرضى COVID-19 المصابين بنقص صوديوم الدم الشديد [83]. ومن الأمثلة على ذلك ما يُسمَّى بالنظام الغذائي "الشاي والخبز المُمحص"، والذي عادةً ما يختبره كبار السن غير القادرين على إعداد وجبات الطعام في المنزل ويتناولون الأطعمة البسيطة التي تحتوي على نسبة منخفضة من البروتين والملح. مع انخفاض الوارد الفموي من الصوديوم والإطراح البولي المنخفض اللاحق، تتحدّد قدرة النيفرون على إطراح الماء الخالي من الصوديوم ويؤدي إلى نقص صوديوم الدم التّميدي [88].

سبب آخر هو تطوُّر الأزمة الكظرية في المرضى الذين يعانون من قصور الكظر الثانوي أو الثالثي دون علاج كافٍ بالقشرانيَّات السكرية أثناء عدوى COVID-19 الحادة. تُشير بيانات المراقبة إلى أنَّ الاستجابة الطبيعيَّة للشدة لدى مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى تتكوَّن من إطلاق ملحوظ للكورتيزول، أعلى من ذلك الملاحظ لدى الأفراد الذين يعانون من أعراض مماثلة ولكن غير المصابين بـ COVID-19. في ضوء الاستجابة الالتهابية المُستمرَّة والمهمَّة المرتبطة بـ COVID-19، فإنَّ

المرضى الذين يعانون من تثبيط المحور الوطائي-النخامي-الكظري لديهم مخاطر عالية للإصابة بنقص القشرانيات السكرية، مما قد يؤدي إلى إطلاق AVP "غير المناسب" ونقص صوديوم الدم [89].

لوحظ أيضاً نقص صوديوم الدم بنقص الحجم بشكل شائع في COVID-19، والذي يتميز بنضوب الحجم الدوراني مما يؤدي إلى إطلاق AVP غير تناضحي بوساطة مستقبلات الضغط. يمكن تفسير التواتر المرتفع لنضوب الحجم في COVID-19 بزيادة فقدان السوائل غير المحسوس بسبب الحمى وتسرع التنفس، ومحدودية الوارد الفموي، والتظاهرات الهضمية المحتملة لـ COVID-19، مثل الإقياء أو الإسهال [83]، أو استخدام مدرّات البول، أو الإعطاء المحدود للسوائل الوريدية [88]. أخيراً، قد يعاني مرضى COVID-19 من نقص صوديوم الدم بفراط حجم الدم، بسبب حالات موجودة مسبقاً مثل قصور القلب، أو التشمع، أو المتلازمة الكلوية [88].

4-5- الارتباط بين الصوديوم والالتهاب:

تؤدي المستويات المرتفعة من إنترلوكين-6 والسيتوكينات الأخرى مثل إنترلوكين-1 β ، وإنترلوكين-10، وإنترفيرون-غاما، في سياق COVID-19 إلى حالة استجابة مناعية مفرطة النشاط، تُسمى عاصفة السيتوكينات، تتميز بارتفاع مستويات السيتوكينات في الدوران الدموي، وأعراض التهابية جهازية حادة، وخلل وظيفي ثانوي في الأعضاء [88].

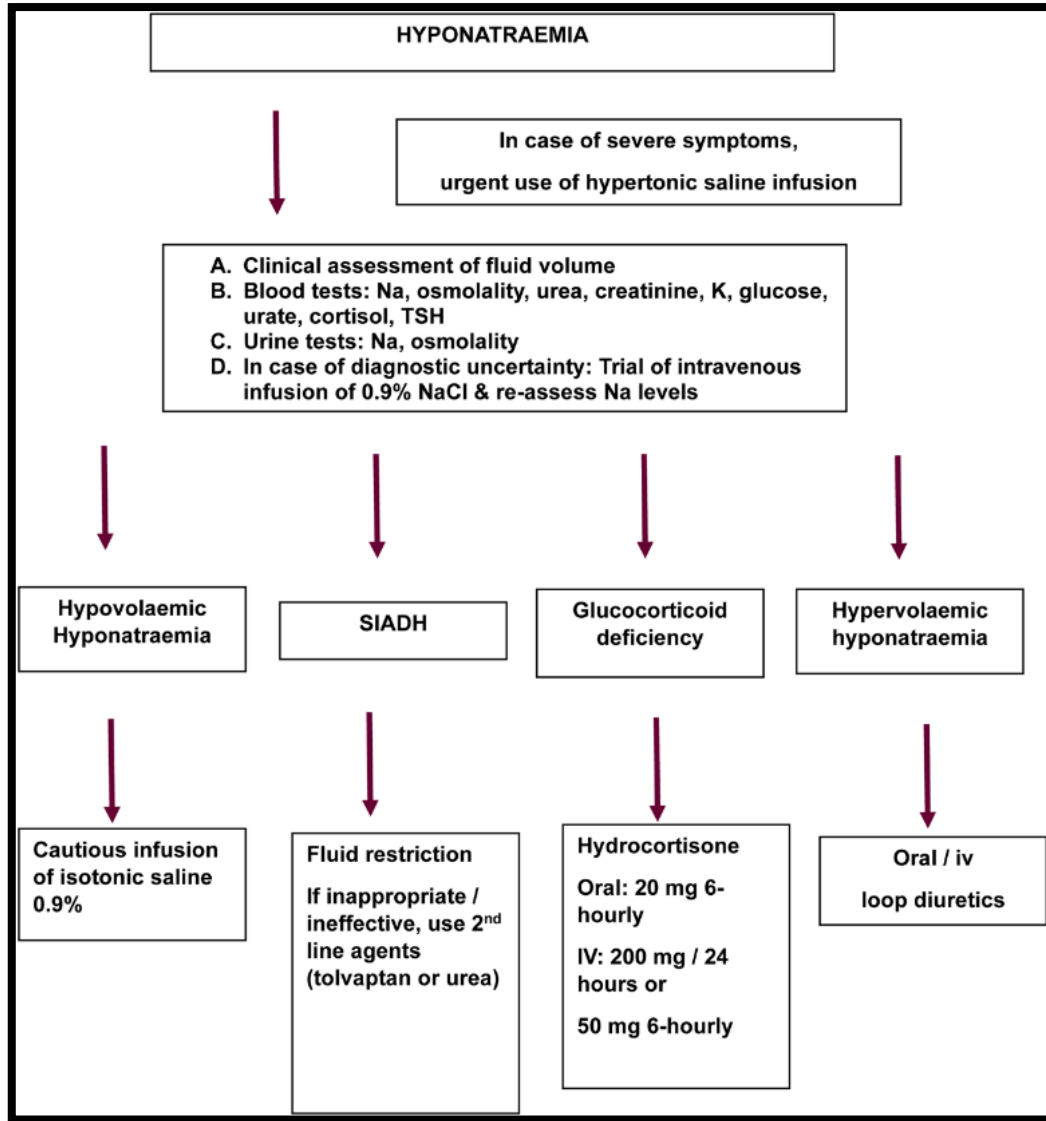
تتمثل الآلية الأساسية المُستبطنَة المُشاركة في تطوير نقص صوديوم الدم المرتبط بالحالات الالتهابية في أن السيتوكينات المقوية للالتهاب تُحفّز الإطلاق غير التناضحي لـ AVP، مع ارتباط مستويات إنترلوكين-6 عكسياً بتركيز الصوديوم. لذلك، يُعدّ نقص صوديوم الدم علامةً بديلةً جيدةً لدرجة الاستجابة الالتهابية ويعكس شدة الإنتانات المختلفة، بما في ذلك ذات الرئة، والسّل، والتهاب السحايا، والتهاب الدماغ، وعدوى فيروس نقص المناعة البشرية، والملاريا [88]. أظهرت دراسة راجعة صغيرة على 29 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 أن للأفراد الذين لديهم مستويات مرتفعة من إنترلوكين-6 متوسط صوديوم أقل بكثير من الذين لديهم مستويات طبيعية من إنترلوكين-6 (133.1 مقابل 139.6 ميلي مكافئ/لتر)، ويرتبط تركيز صوديوم الدم عكسياً بمستويات إنترلوكين-6 [90]. إضافةً إلى ذلك، أدى إعطاء tocilizumab، وهو مثبّط لمستقبل إنترلوكين-6، لمرضى نقص صوديوم الدم مع مستويات مرتفعة من إنترلوكين-6 إلى زيادة ملحوظة لمدة 48 ساعة في صوديوم الدم من 132.4 ميلي مكافئ/لتر إلى 139.6 ميلي مكافئ/لتر [90]. أظهرت دراسة أخرى أكبر أنه كلما زادت مستويات

إنترلوكين-6، انخفاض تركيز صوديوم الدم، مما يؤكد العلاقة العكسية المهمة بين مستويات صوديوم الدم ومستويات إنترلوكين-6 [83].

5-5- تقويم وعلاج نقص صوديوم الدم في COVID-19:

يتطلب العلاج الأنسب لنقص صوديوم الدم تحديداً سريعاً لمُسبباته، مع نهجٍ علاجيٍّ يتبع مبادئ تدبير نقص صوديوم الدم عموماً (الشكل 2) [88]. يُعدُّ التقويم المخبريُّ ذا أهميةٍ قصوى في ضوء انخفاض الحساسية والنوعية للتقويم السريري لحالة الحجم في تمييز نقص صوديوم الدم سوي الحجم عن نقص صوديوم الدم بنقص الحجم، وهما النوعان الأكثر شيوعاً في سياق COVID-19. يجب أن تشمل التحاليل الصمّائية للمرضى الذين تقلُّ مستويات الصوديوم لديهم عن 130 ميلي مكافئ/لتر قياس الصوديوم والأوزمولية في الدم والبول بالإضافة إلى التركيز المصلي لكلٍّ من السكر، واليوريا، والكرياتينين، واليورات، والكورتيزول، وهرمون الغدة الدرقية، والهرمون المحفّز للغدة الدرقية [88]. يمكن أن تكون مستويات اليورات في المصل مفيدة في التمييز بين SIADH ونقص صوديوم الدم بنقص الحجم، بينما في حالات عدم اليقين التشخيصي، يمكن أن تكون تجربة زيادة الحجم بالتسريب الوريدي للمحلول الملحي متساوي التأثير أداة تشخيصية قيّمة، وفي بعض الأحيان في حالات نضوب الحجم، يمكن أن تكون أداة علاجية. على الرغم من أنه يجب قياس كورتيزول الدم العشوائي للكشف عن حالات جديدة من قصور الكظر الأولي أو الثانوي، لا يمكن تفسير تركيز الكورتيزول في الدم في المرضى الذين يتلقون القشرانيات السكرية الخارجية، إما كجزء من علاج COVID-19 الحاد أو لحالات موجودة مسبقاً [88].

بغض النظر عن السبب، يجب معالجة المرضى الذين يعانون من أعراض شديدة لنقص صوديوم الدم، مثل الاختلاجات، أو السبات، أو تغييم الوعي، على الفور بمحلولٍ ملحيٍّ مُفرط التوتر من أجل منع انفتاق الدماغ، أو حتى الموت. لا توجد أدلة وخبرة سريرية بشأن الشكل الأمثل للعلاج بالمحلول الملحي مُفرط التوتر في مرضى COVID-19. على عكس المبادئ التوجيهية المعاصرة والدراسات الحديثة التي تُفضّل استخدام جرعات من المحلول الملحي مُفرط التوتر، قد يكون التسريب المستمر للمحلول الملحي مُفرط التوتر مُفضلاً في سياق COVID-19 لتقليل مخاطر وذمة الرئة بسبب زيادة الحجم المفاجئة [91].



الشكل (2): خوارزمية استقصاء وتدبير نقص صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19 [88]

قد لا يكون جزء كبير من مرضى COVID-19 مرشحين مناسبين لتقييد السوائل، وهو حجر الأساس لعلاج المرضى المقبولين في المستشفى بسبب سوء التغذية، وضعف حاسة التذوق، وزيادة فقدان السوائل بسبب الحمى، وتسرع التنفس، وأحياناً الإقياء والإسهال. في هؤلاء المرضى، ينبغي التفكير بالعلاج الدوائي، إما tolvaptan أو اليوريا. ومع ذلك، هناك القليل من الخبرة السريرية في استخدام هذه العوامل لعلاج مرضى SIADH المصابين بـ COVID-19 [88].

6-5- فرط صوديوم الدم في COVID-19:

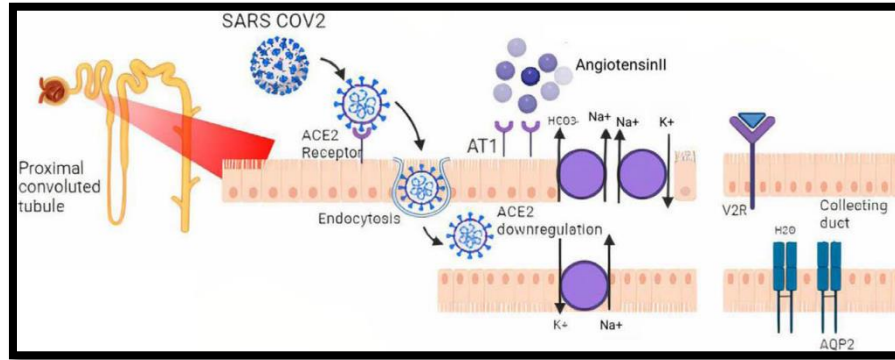
أظهرت تحليل تلوي ومراجعة منهجية أن مرضى COVID-19 المُصابين بفرط صوديوم الدم لديهم نتائج سريرية سيئة. حيث يترافق فرط صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19 بزيادة في خطر الوفاة يصل إلى ثلاثة أضعاف، وإطالة في فترة الاستشفاء إلى ما يقرب من ضعفين، وزيادة في متطلبات التهوية الآلية تصل إلى خمسة أضعاف، وزيادة بمقدار أربعة أضعاف في الحاجة إلى القبول في وحدة العناية المركزة [92].

يعكس فرط صوديوم الدم نقصاً في إجمالي ماء الجسم نسبةً لصوديوم الجسم الكلي وغالباً ما يرتبط بانخفاض حجم السائل خارج الخلية. يجعل نقص حجم الدم هذا التجفاف كمحرك للوفاة في COVID-19. هناك عدد من التفسيرات المعقولة للفيزيولوجيا المرضية وراء فرط صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19. يمكن تفسير نزوب الحجم بقلّة الوارد الفموي بسبب فقدان الشهية أو الغثيان، أو زيادة فقد السوائل غير المحسوس، أو فقد السوائل على الأرجح بسبب الإسهال [92]. يحدث فقد السوائل غير المحسوس أساساً من الجلد بسبب الحمى المستمرة ومن الجهاز التنفسي بسبب زيادة معدلات التنفس أو أثناء التنبيب بسبب فقد السوائل من المخاط والسائل المحيط بالتنبخر [92]. يُسبب الفيروس والتجفاف بعد علاج متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) خللاً في الوظيفة الصمّائية، مثل زيادة تنشيط نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون، وينجم عن ذلك فرط صوديوم الدم. خلافاً للظواهر الفيزيولوجية، بالرغم من إعطاء مدرّات البول (مما يؤدي إلى طرح الصوديوم) وبالرغم من إعطاء الماء الحرّ، إلا أن مستوى صوديوم الدم يبقى مرتفعاً. يُصوّر ذلك زيادة غير فيزيولوجية في إعادة امتصاص الصوديوم من الأنابيب الكلوية على الأرجح بسبب COVID-19 نفسه [92].

من الواضح تماماً أن فيروس SARS-coV-2 يُظهر حالة انتحاء (tropism) للخلايا الكلوية. يرتبط بمستقبلات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين-2 (2 (angiotensin converting enzyme 2) (ACE-2) المُعبّر عنها في الأنابيب الكلوية الدّانية. بعد الارتباط، يدخل SARS-coV-2 الخلايا ويتمّ تقليل التعبير عن مستقبلات ACE-2 السطحية لضمان تراكم الأنجيوتنسين II. يحدث مزيد من تقليل التعبير عن مستقبلات ACE-2 بسبب أنجيوتنسين II. يؤدي ذلك إلى إعادة امتصاص الصوديوم عن طريق تحفيز تبادل الصوديوم والهيدروجين في الأنابيب الملتوية القريبة (الشكل 3) [92].

المرضى المقبولون في وحدة العناية المركزة (ICU) معرضون لخطر الإصابة بفرط صوديوم الدم بسبب عدم قدرتهم على الحفاظ على توازن الماء الحرّ بسبب التخدير، والتنبيب، وتحديد السوائل

لأسبابٍ أخرى مختلفةٍ. إضافةً إلى ذلك، يُعدُّ إدرارُ اليوريا التَّنَاضُحي سبباً سائداً لفرطِ صوديومِ الدَّم لدى مرضى ICU.



الشكل (3): الآليات المحتملة لفرطِ صوديومِ الدَّم في COVID-19 [92]

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

1- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

2- الفصل الثاني: نتائج البحث

3- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة

4- الفصل الرابع: الخلاصة، المحدثات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

- تحديد انتشار اضطرابات صوديوم الدم عند القبول لدى مرضى COVID-19.
- تحديد العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول ومستوى CRP.
- تحديد العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول ونتائج COVID-19 مثل: الوفاة في المستشفى، والحاجة إلى دخول وحدة العناية المشددة، والحاجة إلى التهوية الآلية الغازية، ومدة الإقامة في المستشفى.

1-2- خلفية البحث وأهميته:

من الشائع حدوث اضطراب في صوديوم الدم لدى مرضى ذات الرئة. في الواقع، وُصِف نقص صوديوم الدم (مستوى صوديوم الدم > 135 ميلي مكافئ/لتر) بمعدل حدوث يصل إلى 30% في المرضى المقبولين في المستشفى [4]، في حين أن فرط صوديوم الدم (مستوى صوديوم الدم < 145 ميلي مكافئ/لتر) أقل تواتراً بمعدل حدوث 3% في المرضى المقبولين في المستشفى [5]. الآليات التي تُسبب اضطراب صوديوم الدم في مرضى ذات الرئة غير مفهومة جيداً وتشمل انخفاض تصفية الماء، وزيادة العلاج بالأدوية الطارحة للملح في البول، وزيادة معدل متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المُدر للبول (SIADH) [6].

يلعب مستوى صوديوم الدم لدى مرضى ذات الرئة دوراً مهماً في تقييم الشدة، وبالتالي يُستخدم في درجات مثل مشعر شدة ذات الرئة (PSI) [7]. أظهر عددٌ من الدراسات العلاقة بين اضطراب صوديوم الدم، وخاصةً نقص صوديوم الدم ومشعرات الإنذار السيء مثل معدل الوفيات ومدة الإقامة في المستشفى [8] [9]. أبلغت دراساتٌ حشديةً كبيرةً عن وجود ارتباط بين نقص صوديوم الدم ومشعرات الشدة مثل ارتفاع معدلات القبول في وحدة العناية المركزة (ICU)، وإقامة أطول في وحدة العناية المركزة، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية كواسم تنبؤي مهم في مرضى ذات الرئة [10]. أظهر تحليل تلوي شمل 13816 مريضاً ارتباطاً كبيراً بين تحسن نقص صوديوم الدم وانخفاض معدل الوفيات الإجمالي بنسبة تصل إلى 60% مقارنةً بالمرضى الذين لا يتحسن لديهم نقص صوديوم الدم [5].

حتى الآن، لا يزال انتشار ونتائج اضطراب صوديوم الدم في المرضى الذين ثبتت إصابتهم بـ COVID-19 غير حاسم. في حين أن معظم الدراسات التي أجريت عن اضطرابات الشوارد في مرضى COVID-19 أظهرت تركيزات صوديوم منخفضة عموماً، أفادت دراسات أخرى في COVID-19 أن فرط صوديوم الدم أكثر تواتراً [3] [11]. في الدراسات السابقة ارتبطت شدة COVID-19 بانخفاض مستويات تركيز الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم في الدم [12]. ومع ذلك، تشير هذه الدراسات إلى أن اضطرابات صوديوم الدم لها تأثير كبير على النتائج العلاجية لمرضى COVID-19 [13]. لم تحدد الاضطرابات الترابطية لتوازن صوديوم الدم، والخصائص السريرية، والشدة، والنتائج في مرضى COVID-19 المقبولين في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق. في هذه الدراسة، كان الهدف هو تحديد الدرجات المتفاوتة من اضطرابات توازن صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19، والعلاقة بين هذه الاضطرابات والنتائج السريرية مثل الوفيات في المستشفى، ومدة الإقامة، ودخول وحدة العناية المركزة، والحاجة للتنويم الميكانيكي الغازية.

1-3- مناهج البحث وأدواته:

1-1-3- مكان الدراسة وزمنها:

المكان: شعبة العزل في مستشفى الموساة الجامعي بدمشق.
الزمن: في المدة ما بين شهري كانون الثاني 2021 وكانون الثاني 2022.

1-3-2- تصميم البحث:

دراسة حشدية راجعة (retrospective cohort study).

1-3-3- معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المشخصين بـ COVID-19 بناءً على نتائج تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (reverse transcription polymerase chain reaction) (RT-PCR) المقبولين في المستشفى.
- العمر أكبر من 18 سنة
- توافر جميع البيانات المخبرية والسريرية المطلوبة للدراسة

3-1-4 - معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة
- المرضى المراجعين لقسم الإسعاف دونَ القبول في المستشفى
- مرضى نقص صوديوم الدَّم المزمن (قصور قلب) مع رقم سابقٍ مثبتٍ
- المرضى المُشخَّصين بناءً على المعطيات الشعاعية أو المخبرية أو السريرية دونَ إجراء تفاعل البلمرة المتسلسل بالنسخ العكسي (RT-PCR)
- عدم توثيق مستوى صوديوم الدَّم عندَ القبول
- المرضى الذين كان قبولهم المشفوي لسببٍ لا يتعلَّق بإصابتهم بداء فيروس كورونا 19.

3-1-5 - حجم عينة الدراسة:

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 160 مريضٍ بالاعتماد على معادلة ريتشارد جيجر لحساب حجم العينة.

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N} \left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث:

n: حجم العينة

N: حجم المجتمع المستهدف

Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95

d: نسبة الخطأ

3-1-6 - طريقة الدراسة:

جمعت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ راجعٍ (retrospective) عن طريق العودة إلى سجلات وأضابير المرضى المقبولين في مستشفى الموساة الجامعي في الفترة ما بين كانون الثاني 2021 وكانون الثاني 2022.

تشخيص COVID-19: شُخِّصَ المرضى بـ COVID-19 عندَ إيجابية اختبار RT-PCR من المسحات الأنفية البلعومية في يوم مراجعة الإسعاف أو في غضون 14 يوماً قبل أو بعد مراجعة

المستشفى بالاقتران مع الأعراض والعلامات السريرية لـ COVID-19 وكذلك مع موجودات التصوير المقطعي المحوسب النموذجية والتي تشمل كثافات الزجاج المغشى (ground-glass)، لا سيما في الفصوص المحيطية والسفلية، ومناطق التكثف ثنائية الجانب المتعددة الفصية وتحت القطعية.

البيانات الديموغرافية والسريرية:

- العمر
- الجنس
- التدخين، قُسم المرضى وفقاً لحالة التدخين إلى ثلاث مجموعات:
 - المدخنون الحاليون
 - المدخنون السابقون (الذين أوقفوا عن التدخين منذ 12 شهراً على الأقل)
 - غير المدخنين
- الأمراض المرافقة مثل:
 - ارتفاع التوتر الشرياني
 - الداء القلبي الإكليلي
 - الداء السكري
 - الأمراض الرئوية المزمنة
 - المرض الكلوي المزمن
 - سوابق حادث وعائي دماغي

التحاليل الدموية والمخبرية خلال 24 ساعة من القبول:

- تعداد الدم الكامل
- البروتين التفاعلي C- (CRP)
- كرياتينين
- صوديوم الدم: صُنِفَ المرضى المشمولين إلى ثلاث مجموعات بناءً على تركيز صوديوم الدم عند القبول:

- مجموعة صوديوم الدم المنخفض (> 135 ميلي مكافئ/لتر)
- مجموعة صوديوم الدم الطبيعي (135-145 ميلي مكافئ/لتر)
- مجموعة صوديوم الدم المرتفع (< 145 ميلي مكافئ/لتر)

النتائج (Outcomes):

كانت نقطة النهاية في الدراسة هي التخرج من المستشفى أو الوفاة في المستشفى. وكانت النتائج السريرية التي جرى توثيقها هي:

- الوفاة في المستشفى: الوفاة التي حدثت بعد أكثر من 24 ساعة من القبول في المستشفى وقبل التخرج إلى المنزل والناجمة عن أي سبب
- الحاجة إلى دخول وحدة العناية المشددة:
- الحاجة إلى التهوية الآلية الغازية
- مدة الإقامة في المستشفى: من يوم الدخول إلى يوم التخرج أو الوفاة

3-1-7- الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-8- المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من زملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية في أثناء عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والنقّة، والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

3-1-9- تحليل البيانات:

أُجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة 20) وكذلك برنامج Excel 2013. اعتبرت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، اعتمد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية استخدمت الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).
- اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.
- اختبار ارتباط بيرسون لدراسة العلاقة بين تركيز صوديوم الدم ومستوى CRP عند القبول.

3-10- الاستبيان:

أدرج في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2- الخصاصُ القاعديةُ لمرضى البحث:

1-2-1- العمر:

بلغ متوسطُ عمرِ مرضى COVID-19 في البحث 62.2 ± 18 سنةً بمجالٍ تراوَح ما بين 29 - 83 سنة. كان 43.7% من المرضى بعمر 65 سنة أو أكثر. يوضِّح الجدول (2) توزُّع المرضى وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (2): توزُّع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
> 65 سنة	90	56.3%
≤ 65 سنة	70	43.7%
المجموع	160 مريض	100%

1-2-2- الجنس:

كانت النسبة الأكبر من مرضى البحث من الذكور (53.1%)، فيما شكَّلت الإناث نسبة 46.9%. يوضِّح الجدول (3) توزُّع مرضى البحث وفقاً للجنس.

الجدول (3): توزُّع مرضى البحث حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	85	53.1%
إناث	75	46.9%
المجموع	160 مريض	100%

1-2-3- التّدخين:

كانَ 35% من مرضى البحث من المدخنين (سواءً الحاليين أو السابقين). يوضّح الجدول (4) توزّع مرضى البحث وفقاً لحالة التّدخين.

الجدول (4): توزّع مرضى البحث وفقاً لحالة التّدخين

حالة التّدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن حالي	40	25%
مدخن سابق	16	10%
غير مدخن	104	65%
المجموع	160 مريض	100%

1-2-4- الأمراض المرافقة:

كانَ ارتفاعُ التوتّر الشرياني هو أكثر الأمراض المرافقة شيوعاً لدى مرضى البحث (41.2%). يوضّح الجدول (5) توزّع مرضى البحث وفقاً للأمراض المرافقة.

الجدول (5): توزّع الأمراض المرافقة لدى مرضى البحث

الأمراض المرافقة	العدد	النسبة المئوية
ارتفاعُ التوتر الشرياني	66	41.2%
الدّاء السّكري	35	21.8%
داء قلبي إكليلي	15	9.4%
مرض كلوي مزمن	13	8.1%
مرض رئوي مزمن	10	6.3%
سوابق حادث وعائي دماغي	8	5%

1-2-5- التَّحَالِيلُ الْمَخْبَرِيَّةُ عِنْدَ الْقَبُولِ:

يوضَّحُ الجدولُ (6) متوسطُ نتائجِ التَّحَالِيلِ الْمَخْبَرِيَّةِ عِنْدَ الْقَبُولِ لدى مرضى البحث.

الجدول (6): متوسطُ نتائجِ التَّحَالِيلِ الْمَخْبَرِيَّةِ عِنْدَ الْقَبُولِ لدى مرضى البحث

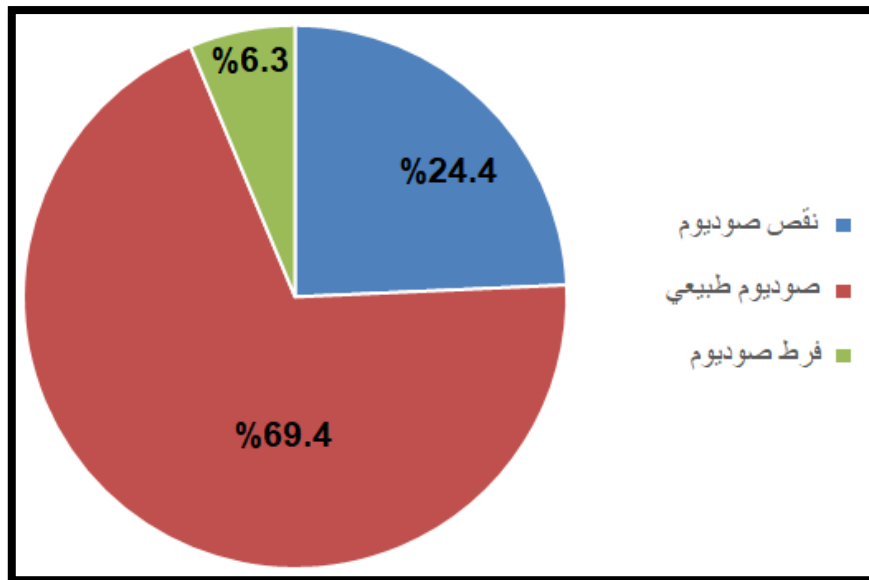
التَّحَالِيلُ الْمَخْبَرِيَّةُ	المتوسط	الانحراف المعياري
الصوديوم (ملي مكافئ/لتر)	138	5.4
تعدادُ الكرياتِ البيض (X 10 ⁹ /لتر)	9.1	11
خضاب (غ/دل)	12.9	2.3
صفائح (X 10 ⁹ /لتر)	232	108
CRP (مغ/دل)	68.8	84
كرياتينين (مغ/دل)	1.32	0.9
D-Dimer (ميكروغرام/مل)	1.3	0.9

1-2-6- مستوى صوديوم الدم عند القبول:

تراوحت مستويات صوديوم الدم عند القبول ما بين 129 و152 ميلي مكافئ/لتر. كان لدى 111 مريضاً (69.4%) تركيز صوديوم طبيعي عند القبول. وُجد نقص صوديوم الدم لدى 39 مريضاً (24.3%)، وفرط صوديوم الدم لدى 10 مرضى (6.3%) كما هو موضَّح في الجدول (7) والشكل (4).

الجدول (7): توزُّع مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

صوديوم الدم عند القبول	العدد	النسبة المئوية
صوديوم طبيعي	111	69.4%
نقص صوديوم الدم	39	24.3%
فرط صوديوم الدم	10	6.3%
المجموع	160 مريض	100%



الشكل (4): توزُّع مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

2-2-النَّاتِجُ السَّرِيرِيُّ لمرضى البحث:

2-2-1- القبول في وحدة العناية المركزة:

احتاج 53 مريضاً (33.1%) للقبول في وحدة العناية المركزة، بينما عولج 107 مريض (66.9%) في شعبة العزل. يوضّح الجدول (8) توزّع مرضى البحث وفقاً للحاجة إلى العلاج في وحدة العناية المركزة.

الجدول (8): توزّع مرضى البحث وفقاً للحاجة إلى العلاج في وحدة العناية المركزة

العلاج في ICU	العدد	النسبة المئوية
لا	107	66.9%
نعم	53	33.1%
المجموع	160 مريض	100%

2-2-2- الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية:

احتاج 38 مريضاً (23.7%) إلى التهوية الميكانيكية الغازية. يوضّح الجدول (9) توزّع مرضى البحث وفقاً للحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية.

الجدول (9): توزّع مرضى البحث وفقاً للحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية

الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية	العدد	النسبة المئوية
لا حاجة	122	76.3%
حاجة	38	23.7%
المجموع	160 مريض	100%

22-3-الوفيات:

بلغ متوسط مدة البقاء في المستشفى لدى مرضى البحث 5.5 ± 8.1 يوم بمجالٍ تراوح ما بين 3 - 18 يوم. حدثت الوفاة في المستشفى لدى 29 مريضاً (18.1%)، بينما تخرج 131 مريضاً (81.9%) إلى المنزل بعد الشفاء. يوضح الجدول (10) توزع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى.

الجدول (10): توزع مرضى البحث وفقاً لحدوث الوفاة في المستشفى

الوفاة في المستشفى	العدد	النسبة المئوية
لا وفاة	131	81.9%
وفاة	29	18.1%
المجموع	160 مريض	100%

3-2- الخصائص القاعدية للمرضى وفقاً لصوديوم الدم عند القبول:

3-2-1- العمر:

بلغ متوسط العمر للمرضى مع صوديوم دم طبيعي 11.8 ± 58.1 سنة، وللمرضى مع نقص صوديوم الدم 14 ± 67.2 سنة، وللمرضى مع فرط صوديوم الدم 12.5 ± 60 سنة. يوضح الجدول (11) مقارنة لمتوسط عمر المرضى وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول.

الجدول (11): مقارنة متوسط العمر وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

المتغير	صوديوم طبيعي (N) (111 مريض)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	P-value		
				(L مقابل H)	(H مقابل N)	(H مقابل L)
العمر (سنة)	11.8 ± 58.1	14 ± 67.2	12.5 ± 60	0.107	0.586	0.0001

اختبار ت-ستودنت (t-student)

كان متوسط عمر مرضى COVID-19 مع نقص صوديوم الدم أكبر بفرق مهم إحصائياً من متوسط عمر المرضى مع صوديوم طبيعي ($P=0.0001$). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين المرضى مع صوديوم الدم الطبيعي ومرضى فرط صوديوم الدم ($P=0.586$). كذلك لم يكن الفرق مهماً بين مرضى نقص صوديوم وفرط الصوديوم ($P=0.107$).

3-2-2- الجنس:

شكل الذكور نسبة 47.8% من المرضى مع صوديوم دم طبيعي، و43.6% من المرضى مع نقص صوديوم الدم، و60% من المرضى مع فرط صوديوم الدم. يوضح الجدول (12) مقارنة لتوزيع الذكور والإناث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول.

الجدول (12): توزع الذكور والإناث وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

الجنس	صوديوم طبيعي (N)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	P-value		
				(L مقابل H)	(H مقابل N)	(H مقابل L)
ذكور	53 (%47.8)	17 (%43.6)	6 (%60)	0.353	0.457	0.654
إناث	58 (%52.2)	22 (%56.4)	4 (%40)			

اختبار كاي مربع (chi-square)

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين المجموعات الثلاث ($P>0.05$).

3-2-3- التّدخين:

شغل المدخنون الحاليون نسبة 22.5% من المرضى مع صوديوم دم طبيعي، و33.3% من المرضى مع نقص صوديوم الدم، و20% من المرضى مع فرط صوديوم الدم. يوضح الجدول (13) مقارنة لتوزع حالة التدخين وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول.

الجدول (13): توزع حالة التدخين وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

حالة التدخين	صوديوم طبيعي (N)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	P-value		
				(L مقابل H)	(H مقابل N)	(H مقابل L)
مدخن حالي	25 (%22.5)	13 (%33.3)	2 (%20)	0.714	0.9	0.39
مدخن سابق	12 (%10.8)	3 (%7.7)	1 (%10)			
غير مدخن	74 (%66.7)	23 (%59)	7 (%70)			

اختبار كاي مربع (chi-square)

لم يكن هنالك علاقة مهمة إحصائياً بين حالة التدخين ومستوى صوديوم الدم عند القبول ($P>0.05$).

3-2-4- الأمراض المرافقة:

يوضّح الجدول (14) توزّع الأمراض المرافقة لدى مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدّم عند القبول.

الجدول (14): توزّع الأمراض المرافقة لدى مرضى البحث وفقاً لمستوى صوديوم الدّم عند القبول

السّوابق المرضيّة	صوديوم طبيعي (N)	نقص صوديوم الدّم (L)	فرط صوديوم الدّم (H)	*P-value		
				(L مقابل H)	(H مقابل L)	(H مقابل L)
ارتفاع التوتر الشرياني	41 (36.9%)	22 (56.4%)	3 (30%)	0.03	0.66	0.136
الدّاء السّكري	20 (18.1%)	13 (33.3%)	2 (20%)	0.047	0.876	0.414
داء قلبي إكليلي	6 (5.4%)	7 (17.9%)	2 (20%)	0.016	0.07	0.88
مرض كلوي مزمن	8 (7.2%)	4 (10.3%)	1 (10%)	0.563	0.747	0.974
مرض رئوي مزمن	7 (6.3%)	3 (7.7%)	0 (0%)	0.765	0.413	0.365
سوابق حادث وعائي دماغي	5 (4.5%)	2 (5.1%)	1 (10%)	0.874	0.443	0.566

*اختبار كاي مربع (chi-square)

كان لدى مرضى نقص صوديوم الدّم نسبة أعلى من ارتفاع التوتر الشرياني والدّاء السّكري مقارنة بالمرضى مع صوديوم طبيعي.

3-2-5- التحاليل المخبرية:

يوضح الجدول (15) مقارنةً لمتوسط نتائج التحاليل المخبرية عند القبول وفقاً لمستوى صوديوم الدم.

الجدول (15): مقارنةً لمتوسط نتائج التحاليل المخبرية وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

التحليل	صوديوم طبيعي (N) (111 مريض)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	*P-value		
				(L مقابل H)	(H مقابل N)	(L مقابل H)
WBC (10^9 /لتر)	7.6 ± 6.9	6.5 ± 7.8	± 12.3 8.1	0.516	0.0177	0.0486
خضاب (غ/دل)	2.2 ± 12.9	2.4 ± 12.8	± 12.9 2.4	0.814	1	0.897
صفائح (10^9 /لتر)	107 ± 232	114 ± 230	99 ± 238	0.92	0.847	0.822
CRP (مغ/دل)	51 ± 38.6	93 ± 64.8	99 ± 133	0.032	> 0.0001	0.029
كرياتينين (مغ/دل)	0.6 ± 1.08	1.1 ± 1.47	1.4 ± 1.7	0.007	0.0041	0.547
D-Dimer (ميكروغرام/مل)	0.8 ± 1.1	1.3 ± 2.9	1.2 ± 3.4	> 0.0001	> 0.0001	0.228

*اختبار ت-ستودنت (t-student)

كان لمرضى فرط صوديوم الدم متوسط عدد كريات دم بيضاء ومتوسط CRP أعلى من كلٍ من مرضى صوديوم الدم الطبيعي ومرضى نقص صوديوم الدم.

كان لمرضى نقص صوديوم الدم متوسط عدد كريات دم بيضاء، ومتوسط CRP، ومتوسط كرياتينين، ومتوسط D-Dimer أعلى مقارنةً بالمرضى مع صوديوم دم طبيعي.

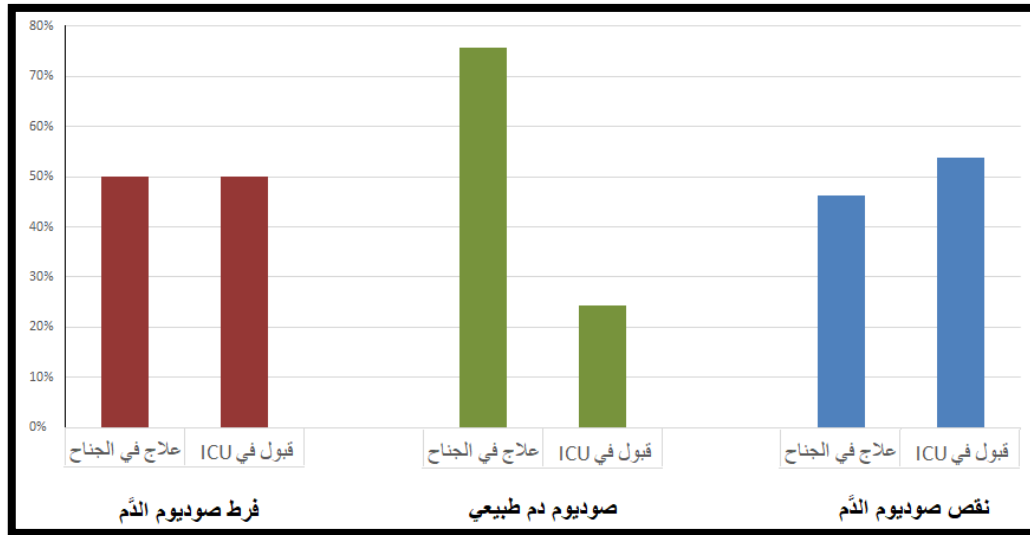
4-2- العلاقة بين مستوى صوديوم الدّم والحاجة إلى القبول في ICU:

احتاج 24.3% من مرضى صوديوم الدّم الطبيعي و53.8% من المرضى مع نقص صوديوم الدّم و50% من المرضى مع فرط صوديوم الدّم إلى دخول وحدة العناية المركزة (ICU). يوضّح الجدول (16) والشكل (5) العلاقة بين مستوى صوديوم الدّم عند القبول والوفاة في المستشفى.

الجدول (16): العلاقة بين مستوى صوديوم الدّم عند القبول والحاجة إلى القبول في ICU

القبول في ICU	صوديوم طبيعي (N) (111 مريض)	نقص صوديوم الدّم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدّم (H) (10 مريض)	P-value		
				(N مقابل H)	(H مقابل L)	(L مقابل H)
نعم	27 (24.3%)	21 (53.8%)	5 (50%)	0.07	0.82	0.0006
لا	84 (75.7%)	18 (46.2%)	5 (50%)			

اختبار كاي مربع (chi-square)



الشكل (5): العلاقة بين مستوى صوديوم الدّم عند القبول والحاجة إلى القبول في ICU

احتاج المرضى مع نقص صوديوم الدّم إلى القبول في وحدة العناية المركزة أكثر من المرضى مع صوديوم دم طبيعي بفرقٍ مهمٍ إحصائياً ($P=0.0006$). لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في الحاجة إلى دخول ICU بين مرضى فرط صوديوم الدّم وكلّ من مرضى صوديوم الدّم الطبيعي ($P=0.07$)

ومرضى نقص الصوديوم ($P=0.82$). يوضح الجدول (17) تأثير مستوى صوديوم الدم على الحاجة لدخول ICU.

الجدول (17): تأثير مستوى صوديوم الدم عند القبول على الحاجة لدخول ICU

صوديوم الدم	الحاجة للعلاج في ICU	علاج في شعبة العزل	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
صوديوم طبيعي (111 مريض)	27 (24.3%)	84 (75.7%)	-	-	-
نقص صوديوم (39 مريض)	21 (53.8%)	18 (46.2%)	3.6	7.7 - 1.6	0.0009
فرط صوديوم (10 مرضى)	5 (50%)	5 (50%)	3.1	11.5 - 0.8	0.09

مقارنةً بصوديوم الدم الطبيعي، زاد نقص صوديوم الدم من خطر الحاجة للعلاج في وحدة العناية المركزة (ICU) بنسبة أرجحية 3.6 (فاصل ثقة 95%: 7.7 - 1.6) ($P=0.0009$)، وزاد فرط صوديوم الدم من خطر الحاجة إلى دخول ICU بنسبة أرجحية 3.1 (فاصل ثقة 95%: 11.5 - 0.8) ولكن دون أهمية إحصائية ($P=0.09$).

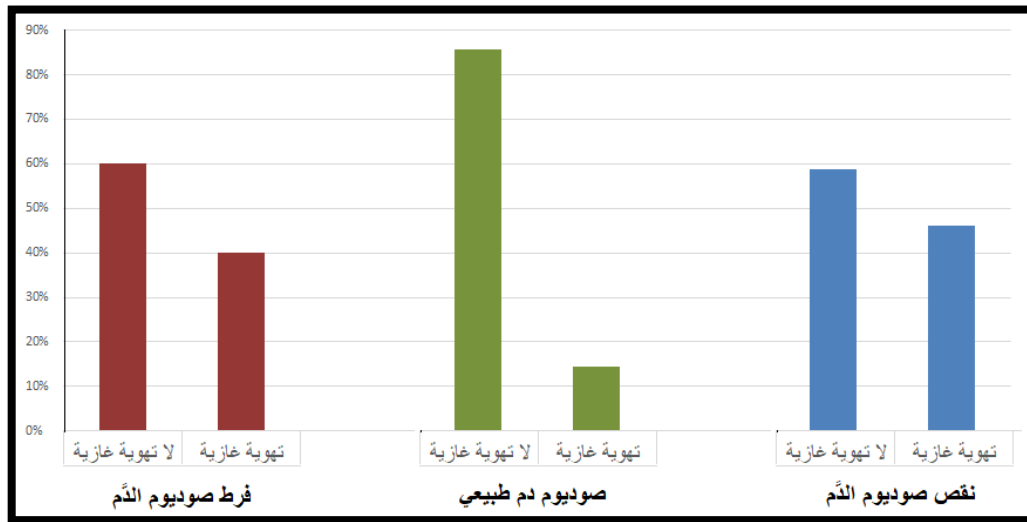
5-2- العلاقة بين صوديوم الدم والحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية:

احتاج 14.4% من مرضى صوديوم الدم الطبيعي و 46.1% من المرضى مع نقص صوديوم الدم و 40% من المرضى مع فرط صوديوم الدم إلى التهوية الميكانيكية الغازية. يوضح الجدول (18) والشكل (6) العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية.

الجدول (18): العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية

تهوية ميكانيكية غازية	صوديوم طبيعي (N) (111 مريض)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	P-value		
				(N مقابل L)	(H مقابل N)	(H مقابل L)
نعم	16 (14.4%)	18 (46.2%)	4 (40%)	0.00004	0.036	0.72
لا	95 (85.6%)	21 (58.8%)	6 (60%)			

اختبار كاي مربع (chi-square)



الشكل (6): العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية

احتاج المرضى مع نقص صوديوم الدم وفرط صوديوم الدم إلى التهوية الميكانيكية الغازية أكثر من المرضى مع صوديوم دم طبيعي بفرق مهم إحصائياً ($P=0.00004$, $P=0.036$, على التوالي). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية بين مرضى نقص صوديوم الدم

وفرط صوديوم الدّم ($P=0.72$). يوضّح الجدول (19) تأثير مستوى صوديوم الدّم على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية.

الجدول (19): تأثير مستوى صوديوم الدّم عند القبول على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية

صوديوم الدّم	الحاجة للتهوية الميكانيكية	لا تهوية ميكانيكية	نسبة أرجحية	فاصل ثقة 95%	P-value
صوديوم طبيعي (111 مريض)	16 (14.4%)	95 (85.6%)	-	-	-
نقص صوديوم (39 مريض)	18 (46.2%)	21 (53.8%)	5.1	2.2 - 11.5	0.0001
فرط صوديوم (10 مرضى)	4 (40%)	6 (60%)	3.9	1 - 15.6	0.049

مقارنةً بصوديوم الدّم الطبيعي، زاد نقص صوديوم الدّم من خطر الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية بنسبة أرجحية 5.1 (فاصل ثقة 95%: 2.2 - 11.5) ($P=0.0001$)، وزاد فرط صوديوم الدّم من خطر الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية بنسبة أرجحية 3.9 (فاصل ثقة 95%: 1 - 15.6) ($P=0.049$).

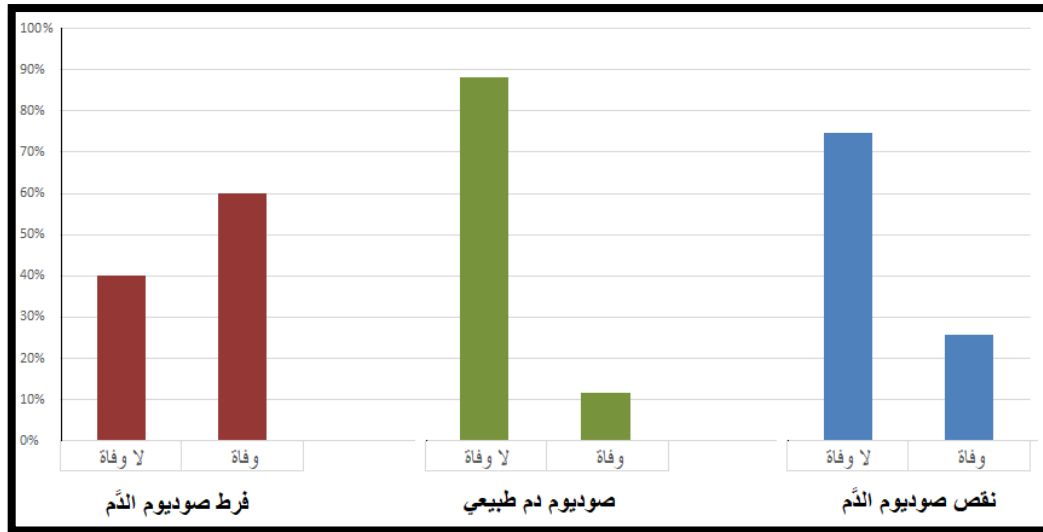
6-2- العلاقة بين صوديوم الدم والوفيات في المستشفى:

حدثت الوفاة في المستشفى لدى 11.7% من مرضى صوديوم الدم الطبيعي، و 25.6% من المرضى مع نقص صوديوم الدم، و 60% من المرضى مع فرط صوديوم الدم. يوضح الجدول (20) والشكل (7) العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والوفاة في المستشفى.

الجدول (20): العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والوفاة في المستشفى

الوفاة في المستشفى	صوديوم طبيعي (N) (111 مريض)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	P-value		
				(N مقابل H)	(H مقابل L)	(L مقابل H)
نعم	13 (11.7%)	10 (25.6%)	6 (60%)	0.037	> 0.0001	0.038
لا	98 (88.3%)	29 (74.7%)	4 (40%)			

اختبار كاي مربع (chi-square)



الشكل (7): العلاقة بين مستوى صوديوم الدم عند القبول والوفاة في المستشفى

حدثت الوفاة لدى المرضى مع فرط صوديوم الدم أكثر بفرق مهم إحصائياً مقارنةً بكلٍ من المرضى مع صوديوم دم طبيعي ($P < 0.0001$)، والمرض مع نقص صوديوم الدم ($P = 0.038$). كذلك حدثت الوفاة لدى المرضى مع نقص صوديوم الدم أكثر بفرق مهم إحصائياً مقارنةً بالمرضى مع صوديوم دم طبيعي ($P = 0.037$). يوضح الجدول (21) تأثير مستوى صوديوم الدم على الوفاة في المستشفى.

الجدول (21): تأثير مستوى صوديوم الدم عند القبول على الوفاة في المستشفى

صوديوم الدم	وفاة في المستشفى	لا وفاة في المستشفى	نسبة أرجحية	فاصل ثقة %95	P-value
صوديوم طبيعي (111 مريض)	13 (11.7%)	98 (88.3%)	-	-	-
نقص صوديوم (39 مريض)	10 (25.6%)	29 (74.4%)	2.59	1 - 6.5	0.042
فرط صوديوم (10 مرضى)	6 (60%)	4 (40%)	11.3	2.8 - 45	0.0006

مقارنةً بتركيز صوديوم الدم الطبيعي عند القبول، زاد نقص صوديوم الدم من خطر الوفاة في المستشفى بنسبة أرجحية 2.59 (فاصل ثقة 95%: 1 - 6.5) ($P=0.042$)، وزاد فرط صوديوم الدم من خطر الوفاة في المستشفى بنسبة أرجحية 11.3 (فاصل ثقة 95%: 2.8 - 45) ($P=0.0006$).

7-2- العلاقة بين صوديوم الدم ومدة البقاء في المستشفى:

بلغ متوسط مدة البقاء في المستشفى للمرضى مع صوديوم دم طبيعي 4 ± 5.6 يوم، وللمرضى مع نقص صوديوم الدم 5.1 ± 8.5 يوم، وللمرضى مع فرط صوديوم الدم 5.5 ± 9.1 يوم. يوضح الجدول (22) مقارنة لمتوسط مدة البقاء في المستشفى وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول.

الجدول (22): مقارنة متوسط مدة البقاء في المستشفى وفقاً لمستوى صوديوم الدم عند القبول

المتغير	صوديوم طبيعي (N) (111 مريض)	نقص صوديوم الدم (L) (39 مريض)	فرط صوديوم الدم (H) (10 مريض)	P-value		
				(L مقابل H)	(H مقابل N)	(H مقابل L)
مدة البقاء في المستشفى (يوم)	4 ± 5.6	5.1 ± 8.5	5.5 ± 9.1	0.745	0.0116	0.0004

اختبار ت-ستودنت (t-student)

كان متوسط مدة البقاء في المستشفى لكل من المرضى مع نقص صوديوم الدم وفرط صوديوم الدم أكبر من المرضى مع صوديوم طبيعي ($P=0.0116$ ، $P=0.0004$ ، على التوالي). لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط مدة البقاء في المستشفى بين مرضى نقص صوديوم الدم وفرط صوديوم الدم ($P=0.72$).

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

يمكن أن يرتبط SARS-CoV-2 بمستقبل الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين-2 (ACE-2)، والذي يُعبّر عنه بشكل كبير في الكلية، خاصةً في الأنابيب الدّانية. يتناقص عدد مستقبلات ACE-2 السطحية بمجرد دخول SARS-CoV-2 إلى الخلايا المُقترنة، ممّا يؤدي إلى تراكم الأنجيوتنسين-2. يُعزّز الأنجيوتنسين-2 امتصاص الصوديوم في الأنابيب الكلويّة الدّانية عن طريق تعزيز تبادل الصوديوم والهيدروجين. تُتبع إعادة امتصاص الصوديوم من الكلية بإعادة امتصاص الكلور وزيادة طرح البوتاسيوم من الكلية، مما قد يؤدي إلى فرط كلور الدم ونقص بوتاسيوم الدم [14].

قد يكون للاضطرابات الشّاردية التي كثيراً ما تُلاحظ أثناء COVID-19 تأثير على العلاج، ومدة الإقامة في المستشفى، والوفاة. نتيجة لذلك، أُجري هذا البحث للتحقيق فيما إذا كان اضطراب صوديوم الدم يؤثر على شدة أو معدّل الوفيات أو النتائج في مرضى COVID-19 المقبولين في المستشفى.

شملت هذه الدراسة 160 مصاباً بعدوى SARS-CoV-2 مؤكّدة باختبار RT-PCR والمقبولين للعلاج في مستشفى الموساة الجامعي بدمشق. كان لدى 69.4% من المرضى تركيز صوديوم طبيعيّ عند القبول، وُجد نقص صوديوم الدم لدى 24.3% وفرط صوديوم الدم لدى 6.3%.

في دراسة Madbouli وزملائها [14] في مصر، من إجمالي 163 مريض COVID-19، عانى 43.5% من نقص صوديوم الدم، وعانى 5.5% من فرط صوديوم الدم. في دراسة Królicka وزملائها [15] في بولندا التي شملت ما مجموعه 2026 من المرضى البالغين المصابين بفيروس SARS-CoV-2 المقبولين في المستشفى، وُجد نقص صوديوم الدم عند القبول في 17.47% من المرضى وفرط صوديوم الدم في 5.03%. في دراسة حشديّة راجعة متعدّدة المراكز أجراها Hu وزملاؤه [16] في الصّين شملت 1254 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 من ثلاثة مستشفيات. عانى 9.9% من المرضى من نقص صوديوم الدم و2.4% من فرط صوديوم الدم. أجرى Atila وزملاؤه [11] دراسة حشديّة رقابيةً تقديميّة في سويسرا بهدف التحقيق في انتشار اضطراب صوديوم الدم في COVID-19 والنتائج المرتبطة به. تألفت عيّنة الدراسة من 172 مريضاً مصاباً بـ COVID-19 و849 من الشّواهد. أظهر المرضى المصابون بـ COVID-19 انتشاراً أعلى لنقص صوديوم الدم مقارنةً بالشّواهد (28.1% مقابل 17.5%، $P < 0.001$)، بينما لم يكن هنالك فرق في انتشار فرط صوديوم الدم (2.9% مقابل 2.1%)،

(P=0.34). في دراسة Tzoulis وزملائه^[17] في انكلترا، من إجمالي 488 مريض COVID-19، عانى 24.6% من نقص صوديوم الدم، وعانى 5.3% من فرط صوديوم الدم.

بسبب متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المُدرّ للبول (SIADH)، والتي تعدّ سبباً رئيسياً لنقص صوديوم الدم، خاصةً في ذات الرئة الفيروسيّة، فإنّ نقص صوديوم الدم سويّ الحجم هو أكثر اضطرابات صوديوم الدم انتشاراً في المرضى المقبولين في المستشفى. نُشرت سلسلة حالات من SIADH المتعلّقة بـ COVID-19 في وقت سابق^{[93] [94]}. إنتاج السيُتوكينات الالتهابيّة، وافتراقُ التّهوية-التروية، ونضوب الحجم داخل الأوعية، والشدّة كلّها أسبابٌ محتملةٌ لـ SIADH في عدوى COVID-19. التّهوية بالضغط الإيجابي هي سببٌ شائعٌ آخر لـ SIADH ونقص صوديوم الدم^[95].

في الدّراسة الحاليّة عند مقارنة الخصائص السريريّة للمرضى وفقاً لمستوى صوديوم الدم، كان المرضى المصابون بنقص صوديوم الدم أكبر سنّاً من مرضى صوديوم الدم الطبيعي بفرقٍ مهمٍّ إحصائيّاً، ولديهم نسبةٌ أعلى من ارتفاع التوتّر الشرياني والدّاء السّكري. لم تكن هنالك فروقٌ مهمّةٌ إحصائيّاً بين مرضى فرط صوديوم الدم وبقية المرضى من حيث العمر، أو الجنس، أو التدخين، أو الأمراض المرافقة.

لاحظت دراسة Hu وزملائه^[16] أنّ مرضى نقص صوديوم الدم أكبر سنّاً، ولديهم المزيد من الأمراض المرافقة، وموجوداتٌ شعاعيّة أكثر شدّة لذات الرئة. كما كان مرضى نقص صوديوم الدم أكثر عرضةً للإصابة بالحمى والغثيان. كذلك في دراسة Królicka وزملائها^[15]، كان المرضى المصابون باضطراب صوديوم الدم أكبر سنّاً (خاصةً مرضى فرط صوديوم الدم)، ولديهم أمراضٌ مرافقة أكثر.

في دراسة Madbouli وزملائها^[14]، لم تلاحظ أيّ اختلافاتٍ جوهريّة في الأمراض المرافقة أو غيرها من الخصائص السريريّة والديموغرافيّة وفقاً لمستوى صوديوم الدم.

بالنسبة للتّحاليل المخبريّة في دراستنا، كان لمرضى نقص صوديوم الدم متوسطُ عدد كريات دم بيضاء، ومتوسطُ CRP، ومتوسطُ كرياتينين، ومتوسطُ D-Dimer أعلى مقارنةً بالمرضى مع صوديوم دم طبيعي. كان لمرضى فرط صوديوم الدم متوسطُ عدد كريات دم بيضاء ومتوسطُ CRP أعلى من كلّ من مرضى صوديوم الدم الطبيعي ومرضى نقص صوديوم الدم.

لاحظت دراسة Hu وزملائه^[16] أنّ مرضى نقص صوديوم الدم لديهم ارتفاعٌ في عدد الكريات البيض والعدلات، و CRP مقارنةً ببقية المرضى. في دراسة Królicka وزملائها^[15]، كان متوسطُ عدد

كريات دم بيضاء و CRP أعلى في مرضى فرط صوديوم الدم مقارنةً ببقية المرضى. في دراسة Madbouli وزملائها ^[14]، كان الاختلاف المخبري الوحيد المهم إحصائياً هو في ارتفاع وظائف الكلى (البولة الدموية والكرياتينين) لدى مرضى اضطرابات الصوديوم وخاصةً فرط صوديوم الدم.

في النتائج السريرية للدراسة الحالية، زادت اضطرابات صوديوم الدم عند القبول من خطر النتائج السيئة لدى مرضى COVID-19. مقارنةً بصوديوم الدم الطبيعي، زاد نقص صوديوم الدم من خطر الحاجة إلى العلاج في وحدة العناية المركزة بنسبة أرجحية 3.6 ($P=0.0009$)، ومن خطر الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية بنسبة أرجحية 5.1 ($P=0.042$)، ومن خطر الوفاة في المستشفى بنسبة أرجحية 2.59 ($P=0.042$). من ناحية أخرى، زاد فرط صوديوم الدم من خطر الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية بنسبة أرجحية 3.9 ($P=0.049$)، ومن خطر الوفاة في المستشفى بنسبة أرجحية 11.3 ($P=0.0006$). ترافقت اضطرابات صوديوم الدم أيضاً مع مدة أطول للبقاء في المستشفى مقارنةً مع صوديوم الدم الطبيعي.

أشار عددٌ من الدراسات إلى تأثير كلٍ من نقص صوديوم الدم وفرط صوديوم الدم عند القبول على نتائج COVID-19. مثل دراسة Królicka وزملائها ^[15]، حيث احتاج المرضى المصابون باضطراب صوديوم الدم أكثر للقبول في وحدة العناية المركزة بفرق مهم إحصائياً (21.6% من مرضى فرط صوديوم الدم، و13% من مرضى نقص صوديوم الدم، مقارنةً بـ 10.5% من مرضى صوديوم الدم الطبيعي). كان معدل الوفيات أعلى بشكل ملحوظ في كلٍ من مجموعة نقص صوديوم الدم (28.52%) ومجموعة فرط صوديوم الدم (47.95%)، مقارنةً بـ 17.67% في مجموعة صوديوم الدم الطبيعي. كذلك أظهرت دراسة Atila وزملائه ^[1] ارتباط كلٍ من فرط صوديوم الدم ونقص صوديوم الدم عند القبول بمعدل وفيات أعلى لمدة 30 يوماً (خطر نسبي 11.5، و1.4 على التوالي). كذلك أظهرت ارتباط نقص الصوديوم وفرط الصوديوم ارتباطاً كبيراً بالنتائج السلبية، مثل الحاجة إلى القبول في وحدة العناية المركزة، والاستشفاء الأطول، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية. في دراسة Hu وزملائه ^[16]، كان معدل الوفيات أعلى بشكل ملحوظ في كلٍ من مجموعة نقص صوديوم الدم (16.1%) ومجموعة فرط صوديوم الدم (16.7%)، مقارنةً بـ 6.3% في مجموعة صوديوم الدم الطبيعي. يوضح الجدول (23) مقارنةً بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية.

الجدول (23): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

الدراسة الحالية	Królicka وزملائها [15]	Atila وزملائه [1]	Tzoulis وزملائه [17]	Madbouli وزملائها [14]	
سوريا	بولندا	سويسرا	إنكلترا	مصر	مكان الدراسة
160 مريض	2026 مريض	172 مريض	488 مريض	163 مريض	حجم العينة
6.3%	5.03%	2.1%	5.3%	5.5%	نسبة فرط صوديوم الدم عند القبول
24.3%	17.47%	28.1%	24.6%	43.5%	نسبة نقص صوديوم الدم عند القبول
زاد نقص الصوديوم من الحاجة إلى دخول ICU، والحاجة إلى التهوية الغازية، وخطر الوفاة، وطول مدة الإقامة في المستشفى	زاد نقص الصوديوم من الحاجة إلى دخول ICU، وخطر الوفاة	زاد نقص الصوديوم من الحاجة إلى دخول ICU، والحاجة إلى التهوية الغازية، وخطر الوفاة، وطول مدة الإقامة في المستشفى	زاد نقص الصوديوم من الحاجة إلى التهوية الغازية دون تأثير على الوفاة	لم يؤثر نقص صوديوم الدم على النتائج	العلاقة بين نقص صوديوم الدم والنتائج السريرية
زاد فرط صوديوم الدم من الحاجة إلى التهوية الغازية، وخطر الوفاة، وطول مدة الإقامة في المستشفى	زاد فرط صوديوم الدم من الحاجة إلى دخول ICU، وخطر الوفاة	زاد فرط صوديوم الدم من الحاجة إلى التهوية الغازية، وخطر الوفاة، وطول مدة الإقامة في المستشفى	زاد فرط صوديوم الدم من خطر الوفاة	زاد فرط صوديوم الدم من الحاجة إلى التهوية الغازية، وخطر الوفاة، وطول مدة الإقامة في المستشفى	العلاقة بين فرط صوديوم الدم والنتائج السريرية
كان لمرضى اضطراب الصوديوم متوسط CRP أعلى (خاصة فرط الصوديوم)	كان لمرضى اضطراب الصوديوم متوسط CRP أعلى (خاصة فرط الصوديوم)	كان لمرضى اضطراب الصوديوم متوسط CRP أعلى (خاصة فرط الصوديوم)	لم يدرس	لم يكن هنالك ارتباط بين مستوى الصوديوم و CRP	العلاقة بين مستوى صوديوم الدم و CRP

من جهةٍ أخرى، أظهرت دراساتٍ ارتباطاً أكبرَ لفرطِ صوديومِ الدَّمِ مع النتائجِ السيئةِ في COVID-19 مقارنةً بنقصِ صوديومِ الدَّمِ. ففي دراسةِ Tzoulis وزملائه^[17]، ارتبطَ فرطُ صوديومِ الدَّمِ بعد يومين من القبولِ وفرطُ الصُّوديومِ الذي يحدثُ في أيِّ وقتٍ أثناءَ الاستشفاءِ بزيادةٍ خطرِ الوفاةِ بمقدارِ 2.34 ضعفٍ و3.05 أضعافٍ على التوالي، مقارنةً مع صوديومِ الدَّمِ الطبيعي. ارتبطَ نقصُ صوديومِ الدَّمِ عند القبولِ بزيادةٍ قدرها 2.18 ضعفاً في احتماليةِ الحاجةِ إلى الدَّعمِ التنفسي الميكانيكي، ومع ذلك، لم يكن نقصُ صوديومِ الدَّمِ عاملَ خطرٍ للوفياتِ في المستشفى باستثناءِ المجموعة الفرعيةِ من المرضى المُصابين بنقصِ الحجم. كانت النتائجُ السَّريَّةُ في دراسةِ Madbouli وزملائها^[14] أسوأَ لدى المرضى المصابين بفرطِ صوديومِ الدَّمِ. حيثُ ترافقَ هذا الاضطرابُ بمعدَّلٍ أعلى للقبولِ في وحدةِ العناية المركَّزةِ (100%)، والحاجةِ للتهوية الميكانيكيةِ (66.7%)، والوفاةِ (88%). لم يؤدِّ نقصُ صوديومِ الدَّمِ إلى تفاقمِ الإنذارِ، فسَّرَ المؤلفونَ ذلكَ بأنَّ غالبيةَ المرضى قد اختبروا نقصَ صوديومٍ خفيفٍ.

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

تحدثت اضطرابات صوديوم الدم بشكلٍ شائعٍ لدى مرضى COVID-19 عندَ القبول. وُجِدَ نقصُ صوديوم الدم لدى 24.3% وفرطُ صوديوم الدم لدى 6.3%.

كان المرضى المصابون بنقص صوديوم الدم أكبرَ سنّاً من مرضى صوديوم الدم الطبيعي بفرقٍ مهمٍّ إحصائياً، ولديهم نسبةٌ أعلى من ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري. لم تكن هنالك فروقٌ مهمةٌ إحصائياً بين مرضى فرط صوديوم الدم وبقية المرضى من حيث العمر، أو الجنس، أو التدخين، أو الأمراض المرافقة.

كان لمرضى نقص صوديوم الدم متوسطُ عدد كريات دم بيضاء، و CRP، و كرياتينين، و D-Dimer أعلى مقارنةً بالمرضى مع صوديوم دم طبيعي. كان لمرضى فرط صوديوم الدم متوسطُ عدد كريات دم بيضاء و CRP أعلى من كلٍّ من مرضى صوديوم الدم الطبيعي و مرضى نقص صوديوم الدم.

زادت اضطرابات صوديوم الدم عندَ القبول من خطرِ النتائج السيئة لدى مرضى COVID-19. مقارنةً بصوديوم الدم الطبيعي، زادَ كلٌّ من نقص صوديوم الدم وفرط صوديوم الدم من خطرِ الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الغازية، والوفاة، ومدة الإقامة الأطول في المستشفى. كذلك زادَ نقص صوديوم الدم من خطرِ الحاجة إلى العلاج في وحدة العناية المركزة.

2-4- المحددات:

كانت لدراستنا بعضُ العيوبِ مثل:

- أولاً، المعلومات المحدودة عن أسباب اضطراب صوديوم الدم أو الأدوية المدرة للبول التي يمكن أن تؤدي إلى حدوث SIADH. لقد حققت دراساتٍ أخرى في هذا السؤال ممّا يشيرُ إلى أنّ SIADH أو نقص الحجم من الأسباب الرئيسية لاضطراب صوديوم الدم. بسبب محدودية المعلومات المتعلقة بحجم البول، وصوديوم البول، وأوزمولية الدم، وأوزمولية البول في أجنحة العزل، لم يكن من الممكن تشخيصُ مسببات نقص صوديوم الدم بشكلٍ موثوقٍ.

- ثانياً، كانت الدراسة غير كافية لبعض التحليلات الثانوية مثل إعادة القبول في المستشفى، أو الوفيات على المدى القصير (خلال 30 يوماً مثلاً).

3-4-التوصيات:

يجب إيلاء حالة الشوارد وخاصة صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19 اهتماماً خاصاً. يمكن استخدام قيم صوديوم الدم عند القبول في الممارسة السريرية لتحديد مرضى COVID-19 المعرضين لخطر كبير للنتائج السيئة والذين قد يستفيدون من المراقبة المكثفة والإمالة الحكيمة. نظراً إلى لأهمية العلاجية لاضطراب مستوى صوديوم الدم، فإن إجراء مزيد من البحوث حول تأثير علاج اضطرابات صوديوم الدم لدى مرضى COVID-19 على الإنذار أمر بالغ الأهمية. نوصي بإجراء دراسات حول اضطرابات صوديوم الدم التي تتطور أثناء فترة الاستشفاء وتأثيرها على الإنذار.

المراجع

1. Atila C, Sailer CO, Bassetti S, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(3):409-418. doi:10.1530/EJE-20-1374
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 323 1061–1069.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 382 1708–1720.
4. Cuesta M, Slattery D, Goulden EL, Gupta S, Tatro E, Sherlock M, Tormey W, O'Neill S & Thompson CJ. Hyponatraemia in patients with community-acquired pneumonia; prevalence and aetiology, and natural history of SIAD. *Clinical Endocrinology* 2019 90 744–752.
5. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M & Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLOS ONE* 2015 10 e0124105.
6. Schuetz P, Haubitz S, Christ-Crain M, Albrich WC, Zimmerli W, Mueller B & ProHOSP Study Group. Hyponatremia and anti-diuretic hormone in Legionnaires' disease. *BMC Infectious Diseases* 2013 13 585.
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ & Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New England Journal of Medicine* 1997 336 243–250.
8. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP & STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery* 2014 12 1495–1499.
9. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, Prytherch D, Schmidt PE & Watkinson PJ. The national early warning score 2 (NEWS2). *Clinical Medicine* 2019 19 260.
10. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C & Shorr AF. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine* 2008 8 16.
11. O'Shea PM, Lee GR, Griffin TP, Tormey V, Hayat A, Costelloe SJ, Griffin DG, Srinivasan S, O'Kane M, Burke CM, et al. COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories. *Irish Journal of Medical Science* 2020 189 1147–1152.
12. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry.* 2020;57(3):262-265.
13. Post A, Dullaart RPF, Bakker SJL. Is low sodium intake a risk factor for severe and fatal COVID-19 infection? *Eur J Intern Med.* 2020; 75:109.

14. Norhan N Madbouli; Mariam M Amin; Elham R Arif. Dysnatremia and its Clinical Significance in COVID-19 Era. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*. 2022; 12(3): 279-288. doi: 10.21608/aeji.2022.138774.1225
15. Królicka, A.; Letachowicz, K.; Adamik, B.; Doroszko, A.; Kaliszewski, K.; Kiliś-Pstrusińska, K.; Kujawa, K.; Matera-Witkiewicz, A.; Madziarski, M.; Pomorski, M.; et al. Dysnatremia in COVID-19 Patients—An Analysis of the COLOS Study. *J. Clin. Med*. 2023; 12, 2802. <https://doi.org/10.3390/jcm12082802>
16. Hu W, Lv X, Li C, et al. Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2021;16(4):853-862. doi:10.1007/s11739-020-02515-9
17. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, et al. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1637-1648. doi:10.1210/clinem/dgab107
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
19. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. Available at <https://read.qxmd.com/doi/10.1101/2020.02.07.937862>. February 11, 2020.
20. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020 Jan 14. 91:264-266.
21. Yu SHI, Gang WANG, Xiao-peng CAI, Jing-wen DENG, Lin ZHENG. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2020 21(5):343-360
22. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313.
23. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet* 2022; 399:2351.
24. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177.
25. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 2021; 373.
26. Hay J, Kissler S, Fauver JR, et al. Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *medRxiv*. 2022; 1(13): 22269257
27. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:2701.
28. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* 2020.
29. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371.
30. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* 2021; 384:533.

31. Sagar M, Reifler K, Rossi M, et al. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19. *J Clin Invest* 2021; 131.
32. Ringlander J, Martner A, Nilsson S, et al. Incidence and Severity of Covid-19 in Patients with and without Previously Verified Infections with Common Cold Coronaviruses. *J Infect Dis* 2021; 223:1831.
33. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021; 174:655.
34. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706.
35. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383:885.
36. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1782.
37. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172:577.
38. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet* 2022; 399:1618.
39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
40. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
41. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
42. Coelho DH, Reiter ER, French E, Costanzo RM. Decreasing Incidence of Chemosensory Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 168:704.
43. Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* 2022; 378:e069503.
44. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
45. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, et al. VTE in ICU Patients With COVID-19. *Chest* 2020; 158:2130.
46. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020.
47. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
48. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8:1233.
49. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382:2574.

50. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16:e0251170.
51. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know?. *J Med Virol.* 2020;92(7):719-725.
52. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
53. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
54. Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest* 2021; 51:e13554.
55. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1763.
56. Garg S, Patel K, Pham H, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med* 2021; 174:1409.
57. Horwitz LI, Jones SA, Cerfolio RJ, et al. Trends in COVID-19 Risk-Adjusted Mortality Rates. *J Hosp Med* 2021; 16:90.
58. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet* 2021; 397:1885.
59. Ioannou GN, Locke ER, O'Hare AM, et al. COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System : A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* 2022; 175:352.
60. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019- nCoV) in suspected human cases. Interim Guid. Geneva, Switzerland: World Health Organization site, 2020.
61. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RTPCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2019; 2020: 200642.
62. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARSCoV- 2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488.
63. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848.
64. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-1134.
65. R. Lu, J. Qin, Y. Wu et al., "Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 patients in Nantong, China," *Journal of Infection in Developing Countries*, 2020; 14: 440–446.
66. B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, and G. Lippi, "Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020; 58(7): 1021–1028.
67. T. Kaya, A. Nalbant, G. K. Kılıçcioğlu, K. T. Cayir, S. Yaylaci, and C. Varim, "The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19," *Journal of the Brazilian Medical Association*, 2021; 67(9): 1305–1310.

68. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
69. Khalili N, Haseli S, Iranpour P. Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Prospects and Limitations. *Acad Radiol*. 2020;27(7):1044-1045. doi:10.1016/j.acra.2020.04.032
70. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
71. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021 Apr 01;49(4):598-622.
72. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766
73. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C., MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520.
74. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Laverigne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27.
75. Joyner MJ, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020 Sep;95(9):1888-1897.
76. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
77. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10. 383 (24):2333-2344.
78. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 20
79. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018 Feb;36(2):226-233.
80. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460.
81. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):785-799.

82. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):e440-e469.
83. Frontera JA, Valdes E, Huang J, Lewis A, Lord AS, Zhou T, Kahn DE, Melmed K, Czeisler BM, Yaghi S et al. Prevalence and impact of hyponatremia in patients with coronavirus disease 2019 in New York City. *Critical Care Medicine* 2020 48 e1211–e1217
84. Tezcan ME, Dogan Gokce G, Sen N, Zorlutuna Kaymak N & Ozer RS. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized COVID-19 patients. *New Microbes and New Infections.* 2020; 37: 100753.
85. Ruiz-Sanchez JG, Nunez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, Romero R, Beccera-Munoz VM, Uribarri A, Feltes G et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia in COVID-19 pneumonia: a HOPE-COVID-19 (health outcome predictive evaluation for COVID-19) registry analysis. *Frontiers in Endocrinology.* 2020; 11: 599255.
86. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, Mahdi BA, Jayanto GD, Suhendra S, Setianingsih YA et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research* 2020 9 1107.
87. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M & Goodman M. Clinical Laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020 15 e0239802
88. Tzoulis P, Grossman AB, Baldeweg SE, Bouloux P, Kaltsas G. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Dysnatraemia in COVID-19: prevalence, prognostic impact, pathophysiology, and management. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4): 103-111.
89. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS & Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology* 2020 183 G25–G32.
90. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L & Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *Journal of Endocrinological Investigation* 2020 43 1137–1139.
91. Christ Crain M, Hoorn EJ, Sherlock M, Thompson CJ & Wass JAH. Endocrinology in the time of COVID-19: management of hyponatraemia and diabetes insipidus. *European Journal of Endocrinology* 2020 183 G9–G15.
92. Shrestha AB, Sapkota UH, Shrestha S, et al. Association of hypernatremia with outcomes of COVID-19 patients: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(51):e32535.
93. Gemcioglu E, Davutoglu M, Catalbas R, Karabuga B, Kaptan E, Aypak A, et al. Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virol.* 2021; 10.2217/fvl-2020-0319.
94. Ravioli S, Niebuhr N, Ruchti C, Pluess E, Stoeckli T and Lindner G. The syndrome of inappropriate antidiuresis in COVID-19 pneumonia: report of two cases. *Clin Kidney J.* 2020 May 17;13(3):461-462.
95. Khalangot M. COVID-19 and SIADH relations: impact of the positive pressure ventilation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;319(1):E196

الملاحق

الملحق رقم (1): استمارةُ البحث:

اضطرابات الصوديوم كمشعر إنذاري لدى المصابين بكوفيد 19 المقبولين بمشفى
المواساة الجامعي

د. علاء أرشيد

الاسم:	العمر:	الجنس:
مكان الإقامة:	رقم الإضابة:	رقم الهاتف:
حالة التدخين:		
السوابق المرضية:		
التحاليل المخبرية عند القبول		
WBC:	صوديوم:	
خضاب:	CRP:	
صفحات:	كرياتينين:	
	D-Dimer:	
النتائج السريرية		
مدة الإقامة في المستشفى:		
الوفاة في المستشفى:		
الحاجة إلى دخول وحدة العناية المركزة:		
الحادة إلى التَّهوية الميكانيكية الغازية:		

المُلخَص باللغة الإنكليزية (Abstract)

Background: Electrolyte disorders, particularly dysnatremia, have been reported in a considerable number of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Aim: The aim of this study was to analyze the value of sodium levels on admission as a predictor of mortality and adverse events in COVID-19 patients.

Materials and methods: A retrospective cohort study conducted between January 2021 and January 2022. Demographic characteristics, previous comorbidities and laboratory findings on admission were collected from 160 confirmed COVID-19 patients admitted to Al- Mouassat University Hospital. Patients were divided in to three groups based on their serum sodium level, and distribution of variables was observed in all these three groups. To observe the effect of dysnatremia on outcome, logistic regression was run and odds ratios with 95% confidence interval were obtained.

Results: Thirty-nine patients (24.3%) had hyponatremia (< 135 mEq/L) and 10 patients (6.3%) had hypernatremia (> 145 mEq/L) at admission. Hyponatremia patients were observed to be elderly and had more comorbidities. Hyponatremia was associated with an increased intensive care unit admission (odds ratio: 3.6, 95% CI 1.6–7.7, $P=0.0009$), invasive mechanical ventilation (odds ratio: 5.1, 95% CI 2.2–11.5, $P=0.0001$), in-hospital mortality (odds ratio: 2.59, 95% CI 1–6.5, $P=0.042$), and longer length of stay. Hypernatremia was associated with an increased need for invasive mechanical ventilation (odds ratio: 3.9, 95% CI 1–15.6, $P=0.049$), in-hospital mortality (odds ratio: 11.3, 95% CI 2.8–45, $P=0.0006$), and longer length of stay

Conclusion: Abnormal sodium levels at admission are risk factors for poor prognosis. Serum sodium values could be used for risk stratification in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, Sodium, Hyponatremia, Hypernatremia, Prognosis

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Prognostic Value of Albumin Level in Hospitalized COVID-19 Patients

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Pulmonology

Graduate student preparation

Aziza Al–Alian

Supervisor

Prof. Dr. Ammar AL–Zain

2023