



لجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين ارتفاع عيار ال LDH والإنذار في داء فيروس كورونا 19

Relationship between high LDH levels and prognosis in COVID19

رسالة مُقدَّمة لِتَيلِ درجةِ الماجستير في الأمراضِ الباطنة – قسم أمراض الجهاز التنفسيّ

إعداد طالبة الدراسات العليا

عُلا عَوني الأحمَد النَّابلسيّ

بإشراف

أ. د. حُسام البَردان

العام الدِّراسيّ

2023 م / 1444 هـ

القرار الصادر عن لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أُصرِّح بعلمي الكامل وبقبولي:

1- أن كلَّ ما ينتج عن البحث والرَّسالة هو مُلكيَّة فكريَّة وماليَّة بالتَّشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ

موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو أيِّ جزءٍ منه نصًّا أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من

دُور نشر أو مكنتبات أو مواقع إلكترونيَّة أو غيرها من وسائل النَّشر).

2- أنَّه لا يوجد أيُّ جزءٍ من هذه الرَّسالة أُقتبس من عملٍ علميٍّ آخر، أو أُنجَز للحصول على شهادة أخرى

في جامعة دمشق أو أيَّة جامعة، أو معهد تعليميٍّ داخل الجمهوريَّة العربيَّة السَّوريَّة أو خارجها.

الاسم والتَّوقيع

شُكْرٌ وإهداء

أهدي هذا البحث إلى عائلتي وأصدقائي وأساتذتي الأكارم، وأتوجّه إليهم جميعاً بالشُكر الجزيل

جدول المحتويات

IV	جدول المحتويات
VIII.....	قائمة الاختصارات والمصطلحات
X	فهرس الأشكال التوضيحية
X	فهرس الجداول
XII	المُلخَص
1	الجزء التمهيدِي
5	الدِّراسة النَّظريَّة
5	الفصل الأوَّل فيروس كورونا
5	التَّعريف:
5	المتحورات:
6	المصدر المحتمل للفيروس:
6	العدوى:
7	الفصل الثَّاني : داء فيروس كورونا 19
7	التَّعريف:
7	الوبائيات:
9	الآليَّة الإمراضِيَّة:

- 11.....الأعراض السريرية:
- 12..... الطيف السريري لعدوى SARS-CoV-2 [30]
- 13..... التظاهرات الشعاعية:
- 14..... التظاهرات المخبرية: [3]
- 16..... التشخيص:
- 17..... التشخيص التفريقي:
- 17..... المعالجة:
- 18..... الاختلاطات:
- 19..... الإنذار:
- 21..... الفصل الثالث: LDH
- 21..... التعريف:
- 22..... على المستوى الجزيئي:
- 22..... الوظيفة:
- 22..... الاختبار:
- 23..... الفيزيولوجيا المرضية:
- 24..... الفصل الرابع: أهمية تحديد الإنذار في الممارسة السريرية وفي داء فيروس كورونا 19
- 24..... أهمية دراسة الإنذار بشكل عام :
- 25..... أهمية المشعرات المخبرية في دراسة الإنذار في كوفيد 19:

26.....	الدراسة العملية
26.....	أولاً: أهداف الدراسة
26.....	الهدف الرئيس :
26.....	الأهداف الثانوية :
26.....	ثانياً: تصميم الدراسة
27.....	ثالثاً : الدراسة الإحصائية
27.....	رابعاً: الموافقة المستنيرة
28.....	خامساً: الاستبيان
33.....	سادساً: النتائج
33.....	1-مواصفات عينة الدراسة:
39.....	2- دراسة العلاقة الإحصائية بين ارتفاع ال LDH والوفيات:
40.....	3-دراسة العلاقة بين قيمة LDH المصلية و مدة البقاء في المشفى:
41.....	4-دراسة العلاقة بين قيمة LDH وحدوث القصور التنفسي:
43.....	5-دراسة العلاقة بين قيمة LDH والحاجة للتنهوية الآلية:
45.....	الخاتمة
45.....	أولاً: مناقشة النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية
49.....	ثانياً: الخلاصة
49.....	ثالثاً : محدّدات الدراسة

49..... رابعاً: التّوصيات والمقترحات

50..... المراجع

قائمة الاختصارات والمصطلحات

LDH	Lactate dehydrogenase
PCR	Polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
COVID-19	Coronavirus disease 2019
MERS-nCoV	Middle east respiratory syndrome – related coronavirus
RNA	Ribonucleic acid
WT	Wild type
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase
BatCoV RaTG	Bat coronavirus RaTG
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2
IgM	Immunoglobulin M
IgG	Immunoglobulin G
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
SpO2	Saturation of Peripheral Oxygen
Pao2/Fio2	Partial pressure of arterial oxygen/fractional inspired oxygen
GGO	Ground glass opacities
PT	Prothrombin time
AKI	Acute kidney injury

NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide + hydrogen
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATP	Adenosine triphosphatase
PaCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide
HCO ₃	Bicarbonate

فهرس الأشكال التوضيحية

- الشكل 1: بنية فيروس كورونا 19 [9] 5
- الشكل 2: حالات COVID-19 التي أبلغت عنها منطقة منظمة الصحة العالمية، والوفيات العالمية كل 28 يوماً، اعتباراً من 30 يوليو 2023 8
- الشكل 3: ارتباط الفيروس بالغشاء الخلوي والتغيرات المرضية التالية داخل الخلية المصابة 11
- الشكل 4: أعراض الإصابة بـ COVID-19 12
- الشكل 5: التظاهرات الشعاعية لـ COVID-19 بالتصوير الطبقي المحوري للصدر [31] 14
- الشكل 6: السمات المورفولوجية للخلايا من لطاخة الدم المحيطية للمرضى المصابين بعدوى COVID-19 [3] 15
- الشكل 7: المعالجات المتاحة لـ COVID19 مع مقارنة بين محاسن وبين مساوئ كل فئة [38] 18
- الشكل 8: توزع العينة حسب الجنس 34
- الشكل 9: توزع العينة وفق التدخين 35
- الشكل 10: توزع العينة وفق الأمراض المرافقة 37
- الشكل 11: : توزع قيم LDH المصلية لعينة الدراسة 38
- الشكل 12: مخطط التبعثر يمثل الترابط بين قيمة LDH وبين مدة البقاء في المشفى 41

فهرس الجداول

- جدول 1: توزع المرضى حسب الجنس 33
- جدول 2: توزع المرضى حسب التدخين 35

- جدول 3: توزع المرضى حسب إصابتهم بالداء السكري 36
- جدول 4: توزع المرضى حسب إصابتهم بارتفاع التوتر الشرياني 36
- جدول 5: توزع المرضى حسب إصابتهم بالداء القلبي الإقفاري 36
- جدول 6: توزع المرضى حسب إصابتهم بأي من الربو - الداء الرئوي الانسدادي المزمن - أمراض الرئة الخلالية. 37
- جدول 7: توزع العينة حسب قيمة LDH المصلية: 38
- جدول 8: أعداد الوفيات والمتوسط الحسابي لقيم LDH لدى كل من الأحياء والوفيات 39
- جدول 9: ملخص فرضية الاختبار 39
- جدول 10: ملخص اختبار Independent-Samples Mann-Whitney U Test 40
- جدول 11: قيمة الترابط بين رقم ال LDH وبين مدة البقاء في المشفى 41
- جدول 12: مقارنة المرضى من حيث حدوث القصور التنفسي 42
- جدول 13: المتوسط الحسابي لقيم LDH للمرضى المصابين وغير المصابين بقصور تنفسي 42
- جدول 14: توزع المرضى حسب حاجتهم إلى التهوية الآلية 43
- جدول 15: متوسط قيم LDH للمرضى الذين احتاجوا إلى التهوية الآلية و الذين لم يحتاجوا إلى التهوية الآلية 44
- جدول 16 : مقارنة نتائج دراستنا الحالية بنتائج الدراسات العالمية 48

المُلخَص

خلفية البحث: منذ بدء جائحة كورونا في الصين في العام 2019 أصبح مصدراً مهماً للعداوى التنفسية والإمراضية، وأُعلن عن حالات في دول العالم جميعها، الأمر الذي شكّل عبئاً ثقيلاً على النظمين؛ الصحي والاقتصادي. ولما كان التنبؤ بإنذار الحالات منذ بدايتها عنصراً مهماً في التدبير وتخفيف العبء السابق كان من الضروري دراسة العوامل المتعلقة بالإنذار، كالعوامل المخبرية التي ندرس أحدها في بحثنا هذا.

هدف البحث: يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين ارتفاع ال LDH خلال الإصابة بفيروس كورونا المستجد والإنذار.

الطرائق: أُخِذَت عَيِّنَةٌ مؤلَّفة مِن 128 مريضاً من المرضى إيجابيّين ال PCR المقبولين في أقسام العزل والعنايات المشددة في مشفى المواساة والأسد الجامعيّين.

النتائج: شملت الدراسة 128 مريضاً: 42 منهم من الإناث، و86 منهم من الذكور. توفى منهم 43 مريضاً في أثناء إقامتهم في المشفى. قُيِّسَت مستويات LDH المصل لدى 115 مريضاً منهم، وكان متوسط القياسات 757,2. تبين عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين ارتفاع LDH وبين الموت أو الحاجة إلى التهوية الآلية، وظهر ترابط ضعيف بين ارتفاع ال LDH وبين مدة البقاء في المشفى، في حين وجدت علاقة مهمة إحصائياً بين ارتفاع ال LDH وبين حدوث القصور التنفسي لدى مرضى داء فيروس كورونا 19.

الاستنتاج: يجب قياس عيار LDH المصل لمرضى كوفيد 19 المقبولين بالمشفى، لاستخدامه بجانب العلامات الإنذارية الأخرى، من أجل التنبؤ بإمكانية حدوث القصور التنفسي وشدة الإصابة.

الكلمات المفتاحية: لاكتات ديهروجيناز (LDH)، الإنذار (prognosis).

الجزء التمهيدي

المقدمة:

منذ بداية فيروس كورونا الجديد (SARS-CoV-2) (فيروس كورونا التنفسي الحاد - 2)، المعروف سابقاً باسم جائحة (nCoV-2019) في ديسمبر 2019 ، ، أُبلغ عن حالات مؤكدة في البلدان من أنحاء العالم جميعها. وأعلنت منظمة الصحة العالمية عن جائحة مرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) في 11 مارس 2020 [1] .

ومع استمرار جائحة COVID-19، أصبح هنالك حاجة ملحة إلى تحديد المؤشرات السريرية والمخبرية لشدة المرض وإنذاره. و بمجرد دخول فيروس كورونا إلى الخلية، فإنه يؤدي إلى أحداث إضافية عبر مسارات إشارات مختلفة. إن إلغاء الضوابط الخلوية والجزيئية الناجم عن عدوى فيروس كورونا يمكن أن يتظاهر كتغيرات في نتائج الفحوص المخبرية. إن فهم العلاقة بين المؤشرات الحيوية المخبرية ونتائج الإصابة بـ COVID-19 من شأنه أن يساعد في تطوير مقارنة تعتمد التقسيم الطبقي للخطر في علاج المرضى المصابين بهذا المرض. [2] .

واعتماداً على الدراسات التي أجريت في الصين وأماكن أخرى فإن مختبر أمراض الدم السريري يؤدي دوراً مهماً من خلال تزويد الفريق السريري بعدد من العلامات التنبؤية المفيدة. وتثبت النتائج المتاحة بوضوح أهمية مختبر أمراض الدم السريري بوصفه شريكاً مهماً في تصنيف وتدبير المرضى المصابين [3] .

المشكلة البحثية:

تم افتراض ارتفاع عيار LDH عاملاً مخبرياً يتعلّق بشدة المرض في داء COVID-19

يحاول البحث الإجابة على التساؤلات التالية:

- هل توجد علاقة بين عيار LDH المصل لدى مرضى COVID-19 وبين حدوث القصور التنفسي

المتعلّق بشدة الإصابة التنفسية لديهم؟

- هل توجد علاقة بين عيار LDH المصل لدى مرضى COVID-19 وبين حدوث الوفيات بينهم؟

أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من محاولته دراسة العلاقة بين مشعر مخبري هو LDH وبين عوامل أخرى تتعلق بالإنذار في COVID-19.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة العلاقة بين ارتفاع ال LDH في أثناء الإصابة بفيروس كورونا المستجد وبين الإنذار.

الفرضية البحثية:

يترافق ارتفاع عيار LDH المصل بإنذار أسوأ في داء فيروس كورونا 19.

حدود البحث:

الحد الزمني: من تاريخ 2020/6/1 إلى تاريخ 2020/8/30.

الحد المكاني : مشفى الأسد والمواساة الجامعيان.

الحد البشري: الأشخاص أكثر من 13 سنة ذكورا وإناثا.

منهج البحث وأدواته:

دراسة حشدية راجعة إلى المرضى المقبولين في مشفى الأسد الجامعيين والمشخصين بداء فيروس كورونا 19 بناء على إيجابية فحص ال PCR خلال مدة ثلاثة أشهر ضمن الذروة الأولى للجائحة في الجمهورية العربية السورية.

تم استبعاد المرضى الذين تم نقلهم إلى مشافي ومراكز عزل أخرى قبل استكمال الرعاية الطبية.

قياس المتغيرات:

سُجِّلَ عيار ال LDH للمرضى المشاركين بالبحث، بالإضافة إلى تسجيل المعلومات التي تتعلق بالجنس والتدخين والإمراضات المرافقة وحدث القصور التنفسي اعتماداً على قياسات إشباع الأوكسجين وتحليل غازات الدّم الشرياني، ومدة بقائهم في المشفى بالأيام، وتسجيل حالات الوفاة والشفاء والنّحس، وجمعت المعلومات من قبل الطبيب القائم على البحث.

تحليل البيانات:

بالنسبة إلى المتغيرات الكميّة فقد حُسِبَ المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، واستُخدم اختبار test-T، أمّا بالنسبة إلى المتغيرات الكيفيّة فقد حُسِبَت النسبة المئوية، واستُخدم اختبار square-chi ANOVA.

اعتبارات أخلاقية:

أُخذت موافقة مستنيرة لجميع المشاركين وأُعلِمُوا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، وأُخذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسريّة المعلومات المتعلقة بهم.

الدراسات المرجعيّة:

وجد Chaomin Wu et al بدراسة حشديّة راجعة أُجريت في الصين على 201 مريض أنّ ارتفاع عيار ال LDH يترافق مع ارتفاع خطر حدوث متلازمة الكرب التنفسيّ الحادّ [4]. وفي دراسة أيضاً لـ Mei-ying Wu et al أُجريت على 87 حالة مؤكّدة لـ COVID-19 وجد أنّه عند التّشخيص عُثِرَ على اختلافات كبيرة في مستويات LDH بين مجموعة الإصابة غير الشديدة وبين مجموعة الإصابة الشديدة [5].

من جهة أخرى أظهرت دراسة Yihui Huang et al نتائج مخالفة، إذ كان LDH عامل خطر مستقلّ للوفاة داخل المستشفى بصرف النّظر عن اعتباره متغيراً مصنّفاً ومتغيراً مستمراً (جميعها = 0.001P) ولكن ليس للحالة المرضيّة الشديدة أو الحرجة. وأظهرت منحنيات Kaplan-Meier لمستوى LDH أنّ المستوى المرتفع من LDH مرتبط بالوفاة في المستشفى [6].

مكوّنات البحث:

يتحدّث الجزء الأول عن الإطار النظري لموضوع الدّراسة وعن التّعريفات الأساسيّة؛ حتّى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكلّ المصطلحات الواردة في الدّراسة العمليّة، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول، هي:

الفصل الأول: فيروس كورونا : تعريفه ، مصدره، طرق انتشاره ومتحوّراته.

الفصل الثّاني: داء فيروس كورونا COVID-19: تعريفه، تظاهراته السريريّة، مظاهره الشعاعيّة والمخبريّة، وطرق تشخيصه وتديره.

الفصل الثّالث: ال LDH: تعريفه، وجوده، طريقة قياسه، وأهمّيّته السريريّة.

الفصل الرّابع: أهميّة دراسة الإنذار في الممارسة السريريّة وCOVID-19

الجزء الثّاني: الإطار العمليّ للدّراسة والاستراتيجيّات المتّبعة في مدّة الدّراسة للوصول إلى النّتائج.

فُصِّلَت جمع العيّنات وطريقة الدّراسة المتّبعة ومعايير القبول والاستبعاد وحجم العينة، مع الاعتبارات الأخلاقيّة والموافقة المستنيرة واستمارة البحث العلميّ المستخدمة والبرامج الإحصائيّة والطّرق التحليليّة المتّبعة للوصول إلى النّتائج، وفُورنت في الخاتمة بالدّراسات العالميّة المشابهة، ونُوقِشت النّتائج التي انتهت إليها، وبُسيّطت الاستنتاجات النهائيّة ومُحدّدات الدّراسة ومعوّقاتها والتّوصيات المُقترحة وأُكِّدَ على النّتائج النهائيّة للدّراسة.

الدِّراسة النَّظَرِيَّة

الفصل الأول: فيروس كورونا

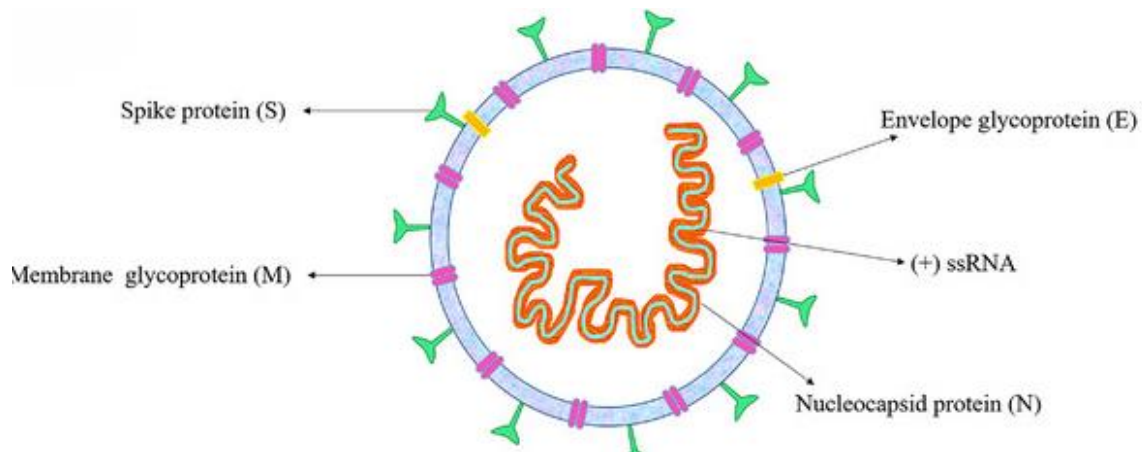
التَّعْرِيفُ:

هو العضو السَّابع في عائلة الفيروسات التَّاجِيَّة التي تُصيب البشر، بعد MERS-nCoV و SARS-nCoV من خلال دراسة تسلسل الجينوم، أصبح التَّسلسل الجيني لـ 2019 nCoV - متَّاحًا لمنظمة الصِّحة العالميَّة، ممَّا مَكَّن المختبرات المختلفة من إنتاج اختبار PCR لكشف RNA الفيروس. 2019 الذي يُشبهه بنسبة أكثر من 70٪ في التَّسلسل الجيني SARS-nCoV [7] SARS-CoV-2 فيروس مغلف ومتماثل مع استطالات شوكيَّة على الغشاء، ممَّا يعطيه شكل النَّاج، وله RNA مفرد السِّلْسِلَة وموجب الاتجاه. يمثِّل الشَّكل (1) بنية الفيروس.

المتحوَّرات:

ظهرت متحوَّرات عدَّة سريعة الانتشار لـ سارس-CoV-2 مثل B.1.1.7 (ألفا) B.1.617.2 (دلتا)

واستبدلت فيروس «النَّوع البرِّي» (WT) والمتغيَّرات الأخرى داخل البلدان ذات التَّطعيمات العالية. [8]



الشَّكل 1: بنية فيروس كورونا 19 [9]

المصدرُ المُحتمَلُ للفيروس:

كشف تحليل الجينوم لـ SARS-CoV-2 المعزول عن المرضى عن أوجه تشابه بنسبة 79.5% مع SARS-CoV ونسبة 96% تشابه مع فيروس كورونا من الخفافيش، وبشكل أكثر دقة منطقة RdRp من BatCoV RaTG [10]. وقد تُكهن بأنَّ SARS-CoV-2 أتى من الخفافيش، وأنَّ المضيفين المتوسطيين المحتملين هم Malayan pangolins and minks، في حين أُبلغ مؤخراً عن إصابة القطط بكوفيد 19 وإصابة بعضها البعض [11] [12]، وكان أحد الخيارات التي قد تشرح أصل SARS-CoV-2 هو الانتقال الطبيعي قبل النّقل الحيواني في مضيف حيواني.

وقد يكون السيناريو البديل هو أنَّ سلف SARS-CoV-2 قفزَ إلى البشر ثم اكتسب طفرات في كلّ من مجال البروتين الخاص بشوكة الفيرون وموقع الانقسام المتعدّد، ممّا يسمح له بالارتباط بـ ACE2 البشري، من خلال عملية تطوريّة طبيعيّة في أثناء الانتقال البشري غير المُكتشف، وذلك من خلال النّكيات التي من شأنها أن تسمح بإزالة الوباء [13].

العدوى:

يحدث انتشار السّارس CoV-2 من الإنسان إلى الإنسان من خلال إفرازات الجهاز التنّسيّ من الأفراد المُصابين عند العطس أو السّعال . وقد ينتقل الفيروس أيضاً عن طريق الحاملين غير العرضيّين الذين قد يكون لهم دورٌ أساسيٌّ في انتشار COVID-19 كما أثار اكتشاف SARS-CoV-2 في براز COVID-19 المرضى احتماليّة انتقال الفيروس بالطريق الفمويّ البرازيّ [14].

الفصل الثاني : داء فيروس كورونا 19

التعريف:

يُعرف مرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) بأنه المرض النَّاجِم عن فيروس كورونا جديد يسمّى فيروس كورونا المتلازمة التَّنَفُّسِيَّة الحادَّة الوخيمة 2 (SARS-CoV-2) كان يُسمّى سابقاً 2019-nCoV)، والذي تمَّ تحديده لأول مرة وسط تفشي حالات أمراض الجهاز التَّنَفُّسِي في مدينة ووهان، مقاطعة هوبي، الصَّين [15]

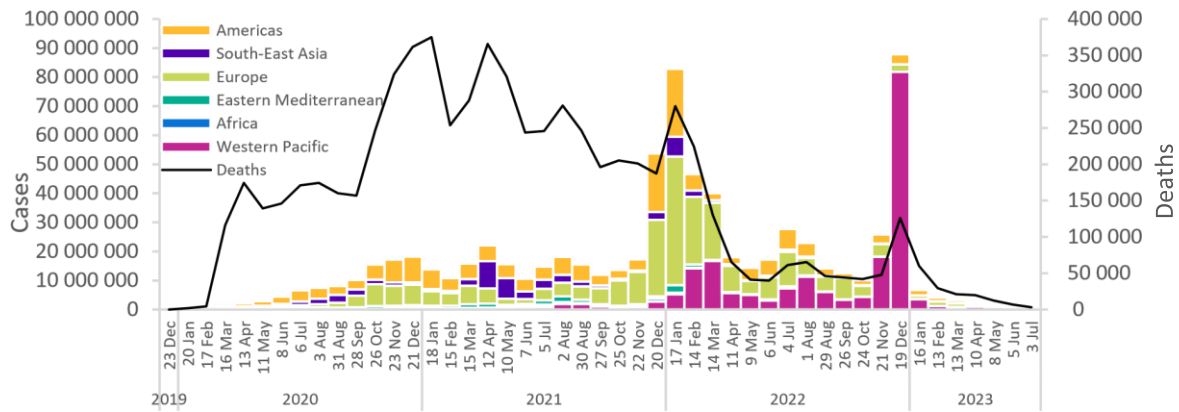
الوبائيات:

حتَّى أغسطس 2023 أُبلِّغ عن أكثر من 700 مليون حالة COVID-19 مؤكَّدة ، بما في ذلك الوفيات التي تتجاوز 6 ملايين إلى منظمة الصِّحَّة العالميَّة. واعتباراً من 30 يوليو 2023 أُعطي ما مجموعه 13,492,099,754 جرعة لقاح [16] ، ومع ذلك، فإنَّ عدد الحالات المُبلِّغ عنها لا يعكس العبء الإجمالي لـ COVID-19، إذ يُشخَّص جزء بسيط فقط من العدوى الحادَّة ويُبَلِّغ عنها. وقد أشارت دراسات استقصائيَّة عن الانتشار المصلِّي Seroprevalence في الولايات المتَّحدة وأوروبا - بعد حساب الإيجابيات أو السَّلبيَّات الكاذبة المحتملة- إلى أنَّ معدل التَّعرُّض المُسبق لمتلازمة نقص المناعة المكتسَّب (السارس) - CoV-2 - كما يتَّضح من الإيجابية المصلِّيَّة- قد تجاوز معدَّل حدوث الحالات المبلغ عنها بحوالي 10 أضعاف أو أكثر [17]- [19].

ويبدو أنَّ العدوى بـ SarS-coV-2 تزداد خاصَّةً في الأماكن المزدحمة ذات التَّهوية السيئة، وأنَّ فرصة الإصابة بعد التَّعرُّض لـ SarS-coV-2 متشابهة بين فئات عمريَّة مختلفة [20] مقارنة بالسُّلالة الأصليَّة، وتُظهر المتحوَّرات سِماتٍ وبائيَّةً مماثلةً.

وعلى الرغم من عدم وجود دليل قاطع على أن متحور دلتا يسبب أعراضاً مميزة عن ألفا فإن المرضى المصابين بمتحور دلتا يبدأون بدءاً أسرع للمرض وتعبيرية فيروسية أعلى في السبيل التنفسي. أوميكرون هو المتحور الأكثر عدوى بشكل ملحوظ مقارنةً بالدلتا؛ نتيجةً لطفراته على مجال ارتباط مستقبل البروتين. والمرضى المُسْتَوْنَ أكثرُ عُرضَةً للإصابة التَّنَفُّسِيَّة الشَّدِيدَة الَّتِي تَتَطَلَّبُ العناية المُركَّزَة، في حين أن المرضى الأصغر سناً قد يعانون فقط من ذات رئة متوسطة الشدة فقط، أو قد يكونوا لا عرضيين. بالإضافة إلى ذلك فقد أشارت الدراسات إلى أن المضيفين الذين لديهم تثبيطاً مناعياً مثل المرضى الذين يعانون من فيروس نقص المناعة البشرية أو السرطان النشط أو الذين يتلقون جرعات عالية من الستيروئيد = هم أكثر عرضة للتطور لحدوث اختلاطات بعد الإصابة [20].

يمثل الرسم البياني (2) حالات COVID-19 التي أبلغت عنها منظمة الصحة العالمية، والوفيات العالمية كل 28 يوماً، اعتباراً من 30 يوليو 2023 [16].



الشكل 2: حالات COVID-19 التي أبلغت عنها منظمة الصحة العالمية، والوفيات العالمية كل 28

يوماً، اعتباراً من 30 يوليو 2023

الآلية المرضية:

لفتت عدوى COVID الأنظار الى التفاعل المعقد والتوازن بين الاستجابات الالتهابية والمناعية والهيموستاتيكية، علاوة على ذلك قد يكمن أساس الأعراض المتناقضة وشدتها في الاختلافات الجينية والمكتسبة في جهاز مناعة المضيف وتعد التغيرات التشريحية المرضية مثل ارتشاح النسيج المصابة بالبالعات، ووجود نقص اللمفاويات وارتفاع العدلات في الفحوص الدموية كدليل غير مباشر على وجود عنصر مناعي قوي لهذه العدوى. [21].

والخطوة الحاسمة في دورة حياة أي فيروس هي الارتباط والاختراق اللاحق للخلية المضيفة. لقد ثبت بما لا يدع مجالاً للشك أن ارتباط SARS-CoV-2 يتحقق من خلال التفاعل بين البروتين السكري السطحي S والإنزيم 2 المحوّل للأنجيوتنسين (ACE-2)، وهو غشاء كربوكسيبتيداز متوزع في كل مكان في مجموعة متنوعة من الأنسجة البشرية [22].

وتتجم المراضة والوفيات الناتجة عن هذا الفيروس الجديد من خلال الخسارة الوظيفية ل ACE-2 وبعض الآثار المباشرة وغير المباشرة للفيروس [21]، [23]، [24] تحفز التأثيرات السيتوباثية (المعلقة بالاعتلال الخلوي) الناتجة في البداية عن التكاثر الفيروسي في الخلايا الرئوية والخلايا البطانية الشعرية المرتبطة بها أذرع المناعة الفطرية والمكتسبة التي يمكن أن تقيد أو تؤدي إلى تطور المرض [21]، [23]، [24].

وتتعرف الخلايا المناعية الفطرية- من خلال «مستقبلات التعرف على الأنماط»- على الجزيئات الفيروسية وتنتج الإنترفيرون لتقييد التكاثر الفيروسي وتحفيز الخلايا اللمفاوية.

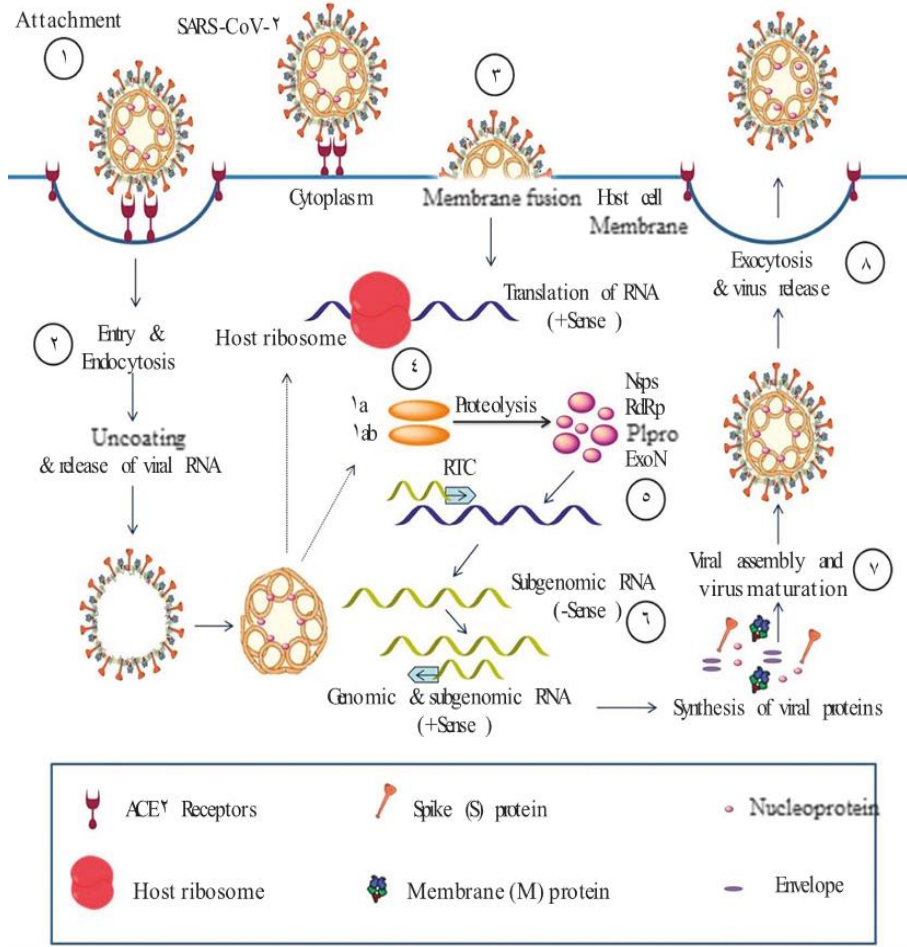
وتقفز الخلايا اللمفاوية التائية إلى المعركة، وتتصارع إلى العمل من خلال الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا المتغصنة، مما يؤدي إلى التدمير اللاحق للخلايا المصابة بالفيروس وتحفيز الخلايا اللمفاوية البائية إلى إنتاج أجسام مضادة معدلة نوعية (الغلوبولين المناعي IgM خلال الأسبوع الأول يليه IgG). يتم تعرف جزيئات الفيروس المغلفة بالأجسام المضادة بواسطة البالعات، وتتبدد بسبب البلعمة [21].

وخلال المرحلة المبكرة من العدوى في الأفراد الأصحاء أو في أولئك الذين لديهم حمل فيروسي منخفض تكون البلعمة كافية للقضاء على الخلايا المصابة وإزالة الفيروس بأقل قدر من تلف الأنسجة، بالإضافة إلى ذلك فإن هنالك التلف الناتج عن السيتوكين البطاني المتزامن أو الضرر الناتج عن الفيروس مع زيادة النفاذية الشعرية، ويؤدي هذان العاملان إلى تفعيل الصفائح الدموية، وفرط الخثار، وفرط تفعيل المتممة، مما يمهّد الطريق للخثار المناعي داخل البرانشيم الرئوي.

يزيد SARS-CoV-2 التعبيرية عن البروتينات القادرة على تثبيط إنتاج الإنترفيرون، وإلى جانب ذلك فإنه لدى المرضى الذين يعانون ارتفاع الحمل الفيروسي، وكبار السن، والأشخاص المصابين بأمراض مصاحبة، أو أولئك الذين يعانون اضطراب المناعة = هناك نقص للمفاويات التائية، التي تعمل مؤشراً حيوياً لشدة العدوى [23]، [24] .

وعلى الرغم من أن الرئتين هما مقر الإراضية والوفيات المهم، فقد أظهر تطور كوفيد-19 وجود خلل وظيفي متعدد الأعضاء، وأفضل جواب لذلك هو تشريح كامل للجنة [25] إلا أن معدل الانتشار العالي و النقص في موظفي الرعاية الصحية، وشواغل السلامة البيولوجية، وإعداد وتأمين جناح متقن لتشريح اللجنة هي بعض وسائل الردع الرئيسية. وبالتالي فإن بيانات محدودة عن التشريح السريري تكون متاحة في الأدب الطبي [25]، [26] .

يوضح الشكل رقم (3) ارتباط الفيروس بالغشاء الخلوي والتغيرات المرضية التالية داخل الخلية المصابة [2] .



الشكل 3: ارتباط الفيروس مع الغشاء الخلوي والتغيرات المرضية التالية داخل الخلية المصابة

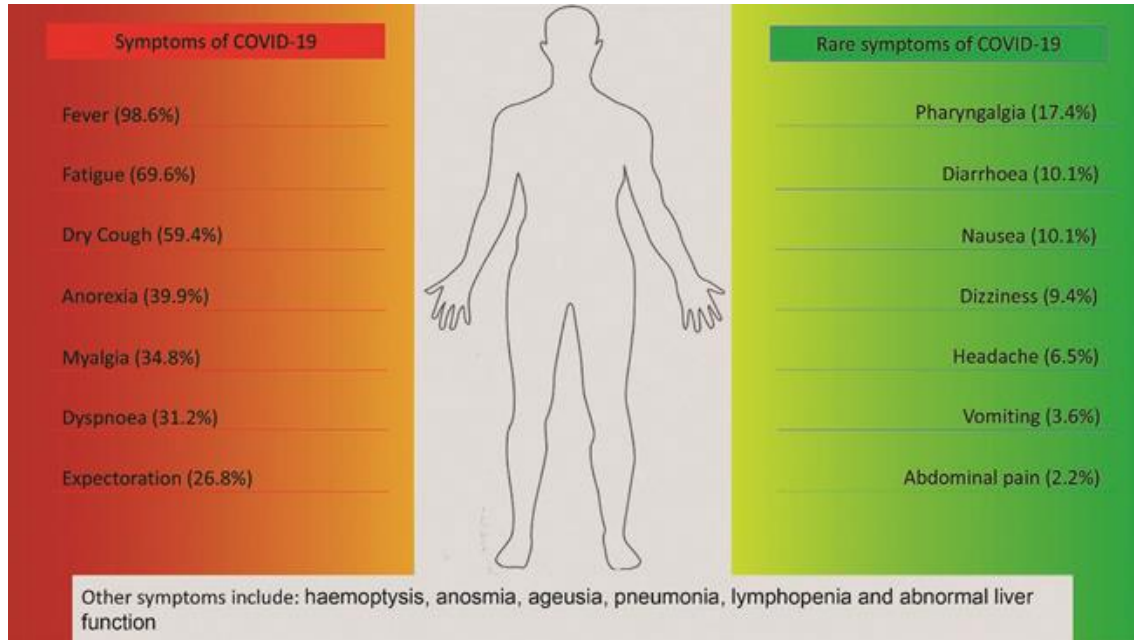
الأعراض السريرية:

يملك COVID-19 مجموعة واسعة من المظاهر السريرية، من الإصابة بالأعراضية إلى القصور التنفسي الشديد الذي يمكن أن ينتهي بالموت. [27] بناءً على معلومات المسح الوبائي فإن فترة الحضانة هي 1-14 يوماً، وتستمر في غالبية الحالات 3-7 أيام [28].

والأعراض السريرية السائدة عند المصابين خلال جائحة COVID-19 هي الأعراض التنفسية التي تشبه السارس والمتلازمة التنفسية للشرق الأوسط. وما يقرب من 80% من المصابين لديهم أعراض خفيفة إلى متوسطة. المرضى الباقون يعانون إصابة تستلزم البقاء في المشفى [3] الترفع الحروري (83%-98%)، السعال (50%-82%)، التعب (25%-44%) وضيق التنفس (19%-55%)، وألم العضلات (44%-11%) هي

أكثر أعراض عدوى كوفيد-19 انتشاراً، وقد تظهر أعراض أخرى مثل: الصداع، التهاب الحلق، القشع، سيلان الأنف، ضيق في الصدر، غثيان، قيء، إسهال، وقد الشَّمَم [2] .

يظهر الشَّكل رقم(4) أعراض الإصابة بـ COVID-19 [29]



الشَّكل 4: أعراض الإصابة بـ COVID-19

الطَّيف السَّريري لعدوى السَّارس CoV-2 [30]

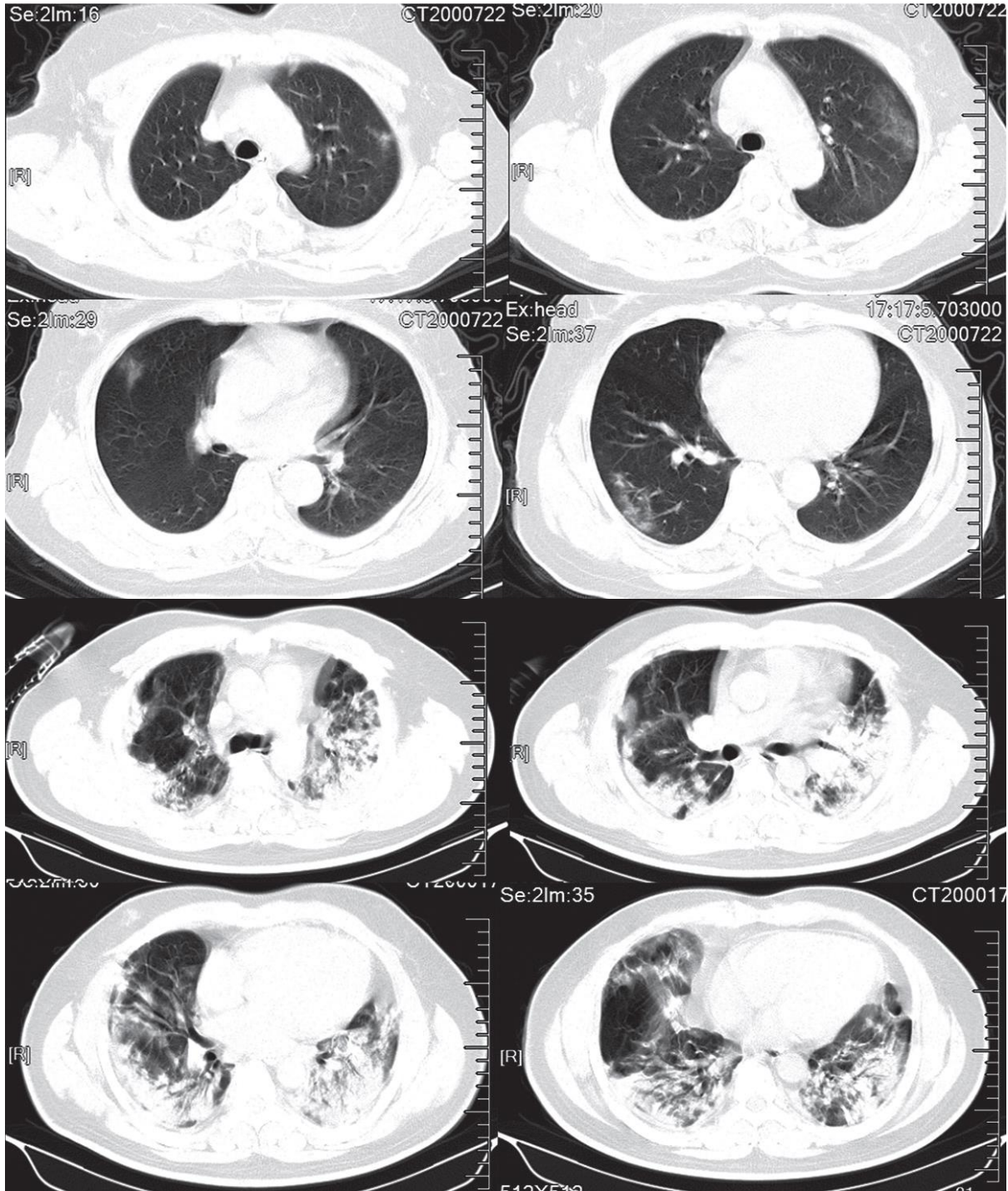
يمكن للمرضى الذين يعانون عدوى SARS-CoV-2 أن يتظاهروا بمجموعة من المظاهر السَّريريَّة، ويتراوح طيف الأعراض من المرضى اللَّاعرضيَّين إلى الحالات الحرجة. وبشكل عامٍّ يمكن تصنيف البالغين المصابين بعدوى SARS-CoV-2 إلى المجموعات التَّالية حسب شدة الإصابة؛ غير أنَّ معايير كلِّ فئة قد تتداخل أو تختلف من خلال الإرشادات السَّريريَّة والتجارب السَّريريَّة ، وتغيَّر الحالة السَّريريَّة للمريض بمرور الوقت.

- العدوى اللَّاعرضيَّة أو ما قبل العرضيَّة: الأفراد الذين ثبتت إصابتهم بمرض سارس CoV-2 باستخدام اختبار فيروسيّ) أي اختبار تضخيم الحمض النَّووي [NAAT] أو اختبار المستضدَّ (ولكن ليس لديه أعراض متَّسقة مع COVID-19.

- المرض الخفيف: الأفراد الذين لديهم أي من العلامات والأعراض المختلفة لكوفيد-19 (على سبيل المثال: الحمى والسعال والتهاب الحلق والضيق والصُّدَاع وآلام العضلات والغثيان والقيء والإسهال وفقدان المذاق والرائحة) ولكن ليس لديهم ضيق في التنفس أو زلة تنفسية، وتصوير الصدر لديهم طبيعي.
- المرض المتوسط: الأفراد الذين يُظهرون دليلاً على إصابة الجهاز التنفسي السفلي في أثناء التقييم السريري أو التصوير، والذين لديهم إشباع الأكسجين بمقياس التأكسج النبضي $SpO_2 \leq 94\%$ بهواء الغرفة عند مستوى سطح البحر.
- المرض الشديد: الأفراد الذين يعانون $SpO_2 > 94\%$ بهواء الغرفة على مستوى سطح البحر، $PaO_2/FiO_2 > 300$ ملم زئبق، معدل تنفسي < 30 تنفس/دقيقة، أو ارتشاحات رئوية $< 50\%$.
- المرض الحرج: الأفراد الذين يعانون القصور التنفسي الصدمة إنتانية و/أو أذية أعضاء متعددة.

التظاهرات الشعاعية:

- قد تكشف صورة الصدر البسيطة بالأشعة السينية كثافات بقرية عادة في المناطق المحيطة من الرئة والتي يمكن أن تصبح كذلك كثافات زجاج مغطى متعددة، تصلّد، انصباب جنب [12].
- وتشمل النتائج النموذجية للتصوير المقطعي المحوسب لذات الرئة بـ COVID-19 كثافات الزجاج المغطى (GGO) بتوزع محيطي خلفي، منتشر أو في الفصوص السفلية للرئة. لوحظ أيضاً «نمط Crazy Paving» وعلامة الهالة المعكوسة لدى مرضى ذات الرئة بـ COVID19. قد يكون التقييم المتسلسل للأشعة المقطعية للصدر مفيداً لمراقبة تطور المرض وحالة المريض [31].



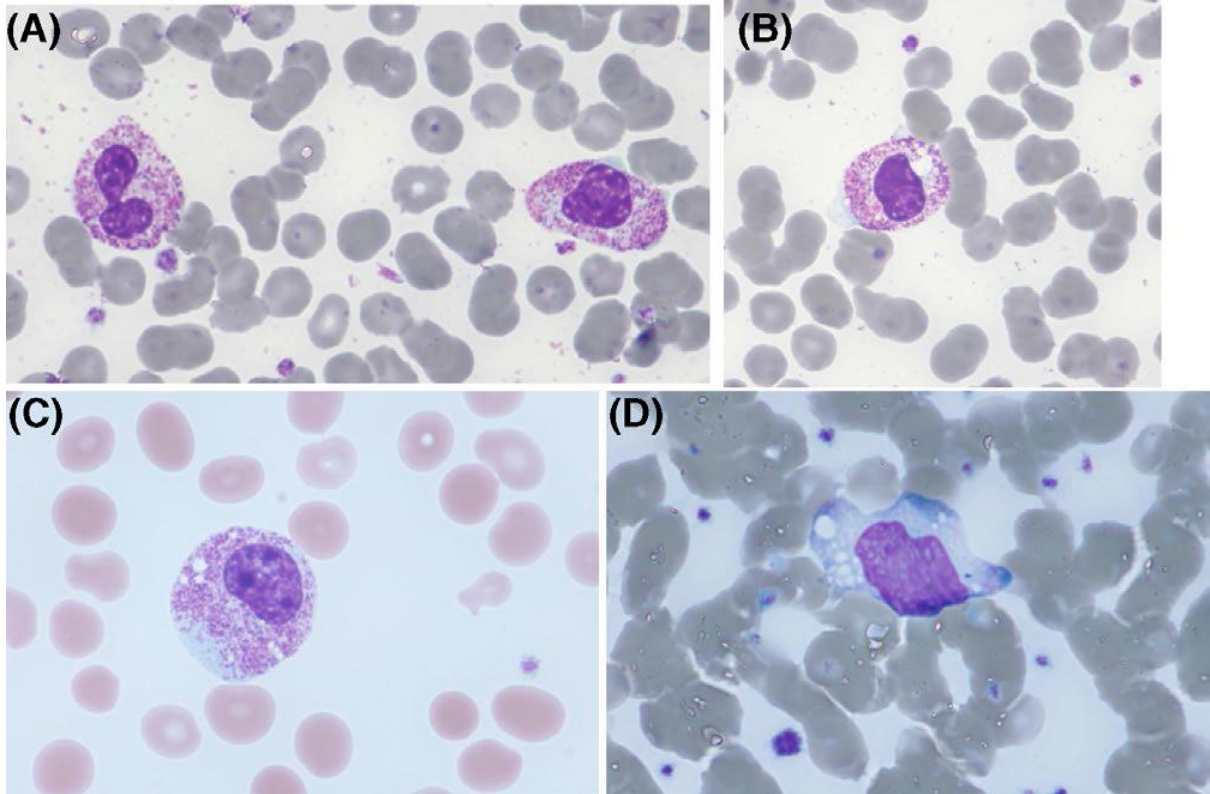
الشكل 5: التظاهرات الشعاعية لـ COVID-19 بالتصوير الطبقي المحوري للصدر [31]

التظاهرات المخبرية: [3]

- نقص اللمفاويات: إحدى الموجودات الشائعة لدى المرضى الذين يعانون عدوى COVID-19 ويعتقد أنه يمثل استجابة مناعية معيبة تجاه الفيروس.

- ارتفاع تعداد الكريات البيضاء: سواء كان على حساب العدلات أو على حساب اللَمفاويات، أو كليهما، فهو يلاحظ عند نسبة قليلة من مرضى COVID-19 ، ويبدو أنه يدلّ على إصابة جرثومية أو عدوى فائقة.
- نقص الصّفيحات: هو مؤشر مهمّ على شدة المرض في مرضى COVID-19.
- زمن البروثرومبين (PT) ، الفحص المستخدم لتقييم مسارات التّخثّر الخارجيّة ، و D-dimer : هما مؤشّران مفيدان للتنبؤ بشدة المرض في كوفيد-19 .
- البروتين النّفّاعيّ C: الذي ينتجه الكبد وهو أحد بروتينات الطّور الحادّ و يزداد في مجموعة واسعة من الالتهابات يكون مرتفعاً في 75%-93% من مرضى COVID-19 ، ولا سيما في الحالات الشّديدة
- البروكالسيتونين: هو بروهورمون، طليعة الكالسيتونين، يكون ضمن المجال الطّبيعيّ في التّظاهر الأوّل لدى غالبية مرضى كوفيد 19.
- يظهر الشّكل رقم (6) السّمات المورفولوجية للخلايا من لطاخة الدّم المحيطيّة للمرضى المصابين بعدوى

[3]COVID-19



الشّكل 6: السّمات المورفولوجيّة للخلايا من لطاخة الدّم المحيطيّة للمرضى المصابين بعدوى COVID-19 [3]

تظهر العدلات نوى hyposegmented ، أحياناً مع كروماتين ما قبل الموت الخلوي المبرمج (A-C)، وسيتوبلازما مفرطة الخلوية أحياناً مع مناطق قاعدية ناقصة التّحبب (C). ويبدو أنّ مثل هذه التّشوّهات مرتبطة بتكوّن المحبّبات المتسارع وغير المنظم والمتراق مع ردّ الفعل الالتهابي. خلايا لمفاوية ارتكاسية بكميات كبيرة من السيتوبلازما الزرقاء الباهتة (D)، الخلايا اللمفاوية والخلايا اللمفاوية الحبيبية الكبيرة.

التّشخيص:

بسبب الانتشار السريع لوباء COVID-19 اتّبعت البلدان مناهجاً مختلفة لتشخيص العدوى لدى المرضى ولا يزال لديهم أيضاً استراتيجيات مختلفة لتحديد الفئات التي يجب أن تخضع للاختبار [3]، فمن الضروري إجراء اختبار فيروسي لتشخيص عدوى السارس CoV-2 إما NAAT ، والأكثر شيوعاً هو اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل (RT-PCR) أو اختبار المستضد.

وبشكلٍ عام نقترح NAAT إذا كان متاحاً بسهولة، وخلال وقت معقول (على سبيل المثال، في غضون 24 إلى 48 ساعة)، بسبب حساسيته الفائقة، وعادة ما يتم إجراء NAATs في المختبر. كما تتوفر اختبارات RT-PCR السريعة التي يمكن إجراؤها في نقطة الرعاية.

وقد تكون الاختبارات الإيزوحرارية السريعة أقلّ حساسية من اختبارات NAAT السريعة الأخرى [32] نتيجة إيجابية الـ NAAT لـ SARS-CoV-2 ، ويؤكد بشكل عامّ تشخيص COVID-19. ولا يلزم إجراء اختبار تشخيصي إضافي. ومع ذلك قد يكون هناك ضرورة لإجراء استقصاءات إضافية لتدبير المرضى المقبولين في المستشفى، ويمكن أن يبقى الحمض النوويّ الزيّبي SARS-CoV-2 RNA في عينات السبيل التنفسي العلوي لأسابيع بعد ظهور الأعراض. [33].

وإذا كان الاختبار الأولي سلبياً ولكن الشكّ بـ COVID-19 ظل قائماً، وتأكيد وجود العدوى لا زال مهماً من أجل التدبير أو ضبط العدوى فننصح إعادة الاختبار، والتّوقيت الأمثل لإعادة الاختبار غير معروف، لكن يُجرى عموماً بعد 24 إلى 48 ساعة من الاختبار الأولي، ولا ينصح بتكرار الاختبار في غضون 24 ساعة.

ويمكن أن تكون عينات الجهاز التنفسي عند المرضى الذين لديهم دليل على إصابة السبيل التنفسي السفلي خياراً لإجراء NAAT [34] .

وأيضاً يمكن إجراء الاختبارات التي تكشف عن مستضد SARS-CoV-2 بسرعة وفي نقطة الرعاية مما يعطينا نتائج أسرع من معظم اختبارات تضخيم الحمض النووي (NAATs)؛ وتسمح اختبارات المستضدات المنزلية المختلفة، التي يتم إجراؤها على مسحات الأنف للأفراد باختبار أنفسهم من دون اللجوء إلى مراكز الرعاية الطبية أو المختبر. وعادة ما تكون اختبارات المستضدات أقل حساسية من NAATs [35].

وللتغيرات المصلية أيضاً أهمية كبيرة في تشخيص كوفيد-19 فقد يتنبأ اكتشاف الأضداد IgM و IgG بالحمل الفيروسي، ومع ذلك ونظراً إلى أن استجابات IgM ليست نوعية، وارتفاع IgG يحدث على مدى بضعة أسابيع، فقد لا تكون الاختبارات المصلية قابلة للتطبيق بحالة العدوى الحادة، إنما في الحالات المتقدمة [36] .

التشخيص التفريقي:

يجب وضع التشخيص التفريقي للتمييز عن فيروس الانفلونزا، فيروس بارانفلونزا، الفيروس الغدي، الفيروس التنفسي المخلوي، رينوفيروس، فيروس ميتابنوموفي البشري، فيروس كورونا السارس، والعدوى الفيروسية الأخرى المعروفة، بالإضافة إلى ذات الرئة بالميكوبلازما والكلاميديا وذات الرئة الجرثومية. الإلتان المشترك لـ nCoV2019 مع الفيروسات و/أو الجراثيم الأخرى [37] .

المعالجة:

وتشمل [38] :

المضادات الفيروسية:

1: مثبطات البوليميراز .

2: مثبطات البروتياز .

3: مثبطات النسخ العكسي للنيوكليوزيد والنيوكليوتيدات .

4: مثبطات الإدخال وإزالة الغطاء الفيروسي .

استهداف المضيف:

1: العلاج بالأجسام المضادة المعدلة.

2: بلازما النقاهاة.

3: المعالجة بالأضداد وحيدة النسيلة وعديدة النسيلة المعدلة.

4: مثبطات جانوس كيناز.

يوضح الجدول رقم (7) المعالجات المتاحة لـ COVID19 مع مقارنة بين محاسن ومساوئ كل فئة [38]

Advantages	COVID-19 Treatments	Disadvantages
Effect in short time 😊	Antivirus agents [44-89]	😞 Variants happens, will lose effect very fast
Not affected by virus variants. 😊	Innate/adaptive Immune Responses Regulation [42,43]	😞 Need longer time to show effect
Not affected by virus variants 😊	Janus Kinase Inhibitors [117-166]	😞 Side effects
Effect fast 😊	Neutralizing Antibody therapy [90-116]	😞 Effect is limited, No effect to variants
Not affected by virus variants, Effect fast 😊	Steroids [167,182]	😞 May suppress immune response

الشكل 7: المعالجات المتاحة لـ COVID19 مع مقارنة بين محاسن ومساوئ كل فئة [38]

الاختلاطات:

تشمل الاختلاطات الشائعة لمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة المرتبطة بكوفيد-19 (ARDS): القصور

الكليوي الحاد (AKI)، وارتفاع إنزيمات الكبد، والهذيان/اعتلال الدماغ، وإصابات القلب (على سبيل المثال:

اعتلال عضلة القلب، عدم انتظام ضربات القلب، والموت القلبي المفاجئ)، والختارات [39]–[43].

الإنذار:

- الوفيات: أظهرت العديد من الدراسات الراجعة تغايرية في نسبة الوفيات الناجمة عن متلازمة الصّائفة التَّنَفُّسِيَّة الحادة المرتبطة بـ COVID-19 (ARDS) [4]، [44]–[54]
- ويبدو أنَّ الوفيات أقلَّ من الوفيات لدى المرضى الذين يعانون متلازمة الجهاز التَّنَفُّسِي الحادة الوخيمة (SARS-CoV-1) أو متلازمة الشَّرق الأوسط التَّنَفُّسِيَّة (MERS). كما يبدو أن معدّل الوفيات بِداء COVID-19 غالباً ما تكون ناجمةً عن ARDS شديد، وتتراوح من 12 إلى 78 في المئة بمتوسّط 25 إلى 50 في المئة. ومع ذلك، يمكن أن تتجم الوفاة عن حالات أخرى عدّة، بما في ذلك اللّانظميّات القلبيّة والحصرات القلبيّة والصّمّة الرئويّة. تشير البيانات المحدودة إلى أنّه من بين أولئك الذين يعانون من ARDS، لا يوجد فرق في الوفيات بين أولئك الذين لديهم ARDS مرتبط بـ COVID-19 وأولئك الذين يعانون من ARDS غير مرتبط بـ COVID-19 [55].
- عوامل الخطر للوفاة: على الصّعيد العالمي فإنّ عامل الخطر الرّئيس الثّابت المرتبط بالوفاة في الحالات الحرجة للمصابين بكوفيد-19 هو العمر الأكبر (≤ 64 سنة) [51]، [56].
- وتشمل عوامل الخطر الأخرى المرتبطة بالوفاة بين المرضى بالمرضى ما يلي: [27]، [29]، [30]، [31]:
 - ARDS الشّدِيد، والحاجة إلى التّهوية الآليّة.
 - الإمراضيّات المرافقة (مثل السّمنة وأمراض القلب والرّئة المزمنة وارتفاع ضغط الدّم والسّكّريّ وأمراض الكلى المزمنة والتّحال والأورام).
 - واسمات الالتهاب أو التخرّث: على سبيل المثال: الحمّى، مستوى $D\text{-dimer} > 1$ ميكروغرام/مل، ارتفاع منتجات تدرّك لفيبرين، تطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئيّ المنشط وزمن البروثرومين.
 - بعض الدّراسات المخبريّة (على سبيل المثال، قلة اللمفاويّة المتفاقمة، كثرة العدلات، ارتفاع التّروبونين)
 - الجنس المذكّر.
 - شدّة أدّيّة الأعضاء.

- قصور البطين الأيمن.

ولا يبدو أنَّ سرعة تطوُّر الأعراض تتنبَّأ بنتيجة أسوأ [51].

تمَّ اقتراح العديد من النماذج التنبؤية ولكن لا يوجد تفوُّق واضح لأحدها على الآخر، لا من ناحية التنبؤ

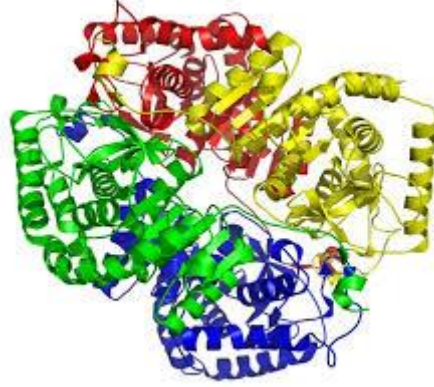
بتدهور الأعراض ولا من ناحية الوفاة [58]، [59].

- طول الإقامة : مدَّة الإقامة في وحدة العناية المركزة والبقاء على التَّهوية الآليَّة للمرضى الذين يعانون من

ARDS مرتبط بـ COVID-19 أطول مقارنة بـ ARDS غير المرتبط بـ COVID-19، مع بقاء العديد

من مرضى COVID-19 مُنَبَّيَن مدَّة أسبوع إلى أسبوعين على الأقل [60]، [61].

الفصل الثالث: LDH



التعريف:

هو إنزيم سيتوبلازمي موجود في جميع الأنسجة تقريباً ولكن بتركيزات عالية في العضلات والكبد والكلية. تحتوي خلايا الدم الحمراء أيضاً على تراكيز معتدلة من هذا الإنزيم [62].

LDH على المستوى الخلوي :

يعرض LDH خمسة أشكال أيزوميرية مجمعة في رباعيات من أي من نوعي تحت الوحدات التالية: العضلات (M) والقلب (H) [63] ، هذه التغيرات في التعبير لـ LDH هي أساس أهميته كعلامة تشخيص سريرية.

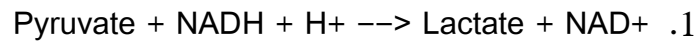
ويحتوي ايزوزيم LDH-1 على أربع وحدات فرعية للقلب (H4) وهو الإيزوزيم الرئيس الموجود في أنسجة القلب. ويحتوي ايزوزيم LDH-2 على ثلاثة وحدات فرعية للقلب وتحت وحدة فرعية للعضلات (H1M3) وهو الإيزوزيم الرئيس للنظام الشبكي البطاني والكريات الحمر. ويتكوّن الإيزوزيم LDH-3 من وحدتين فرعيتين للقلب، وتحت وحدتين للعضلات (H2M2) وهو الإيزوزيم الرئيس للرئتين. إيزوزيم LDH-4 لديه H واحد وثلاث وحدات فرعية للعضلات (H3M1) وهو الإيزوزيم الأساسي الموجود في الكلية. ويحتوي الإيزوزيم LDH-5 على أربع وحدات فرعية للعضلات (M4) وله تعبير كبير في الكبد والعضلات الهيكلية [64]، [65].

- على المستوى الجزيئي:

الجينات التي تشفر LDH هي LDHA و LDHB و LDHC و LDHD. ترميز LDHA و LDHB و LDHC لأيزومرات L للإنزيم، بينما يشفر LDHD الأيزومر D. يقع الجين الذي يشفر شكل LDHA للإنزيم على الكروموسوم p15.411 ويتم نسخه إلى 332 بروتين حمض أميني. يقع جين LDHB على الكروموسوم p12.112 ويشفر بروتيناً من 334 حمضاً أمينياً [66] في نظام التدييات، وهناك وحدتان فرعيتان أخريان، LDHC و LDHBx، لتشكيل رباعي LDH. يشفر جين LDHC بروتين LDHC الخاص بالخصيتين، بينما يشفر جين LDHBx بروتين LDHBx الخاص بالبيريوكسيسوم [67].

الوظيفة:

هو أحد إنزيمات نقل أوكسيدوريدكتاز H، والذي يحفز التحويل القابل للعكس للببيروفات إلى اللاكتات باستخدام NADH. ويشارك الإنزيم أساساً في عملية التمثيل الغذائي اللاهوائي للجلوكوز عندما يكون الأكسجين غائباً أو محدوداً. [68]



عندما تتعرض الخلايا لظروف لاهوائية أو نقص الأكسجين، يتعطل إنتاج ATP عن طريق الفسفرة التأكسدية. تتطلب هذه العملية من الخلايا إنتاج الطاقة عن طريق التمثيل الغذائي (الاستقلاب) البديل. وبالتالي يتم تنظيم LDH في مثل هذه الظروف لتلبية الحاجة إلى إنتاج الطاقة. ومع ذلك، فإن اللاكتات المنتجة في أثناء التحويل اللاهوائي للجلوكوز تنتهي بنهاية مسدودة في التمثيل الغذائي. لا يمكن أن يخضع للاستقلاب في أي نسيج باستثناء الكبد. وبالتالي، ويتم إطلاق اللاكتات في الدم ونقله إلى الكبد، حيث يقوم LDH بالتفاعل العكسي لتحويل اللاكتات إلى بيروفات خلال دورة كوري [69].

الاختبار:

يمكن لمقاييسات LDH قياس كمية LDH الموجودة في المصل والتي تتسرب من الأنسجة عند التلف. يتم تسخير الخاصية التحفيزية القابلة لعكس LDH التي تؤدي إلى أكسدة L-lactate و إلى البيروفات،

بوساطة مستقبل الهيدروجين، NAD^+ ، كأساس لقياس نشاط LDH. تقوم مختبرات التشخيص السريري بتقييم معدل إنتاج NADH الذي يغير الكثافة البصرية للعينة المقاسة طيفياً عند 340 نانومتر. يمكن مراقبة تحويل البيروفات إلى لاكتات أو التفاعل العكسي لأكسدة L-lactate إلى بيروفات بشكل طيفي.

ويمكن قياس نشاط LDH في عينات مختلفة مثل البلازما والمصل والأنسجة والخلايا وفي وسط الزراعة لأغراض البحث. العناية مطلوبة عند التعامل مع عينات المصل والبلازما لأن انحلال الدم يمكن أن يسبب زيادة أثرية في مستويات الإنزيم بسبب إطلاقه من تمزق كريات الدم الحمراء.

عادة يتراوح النطاق الطبيعي لـ LDH بين 140 إلى 280 U/L. ومع ذلك يعتمد التفسير السريري على علامات وأعراض المريض. عادةً ما يحتوي المصل على مستوى أعلى من LDH مقارنة بالبلازما بسبب إطلاق LDH في أثناء النخثر [70].

الفيزيولوجيا المرضية:

يحدث ارتفاع LDH في المصل نتيجة تدمير الأعضاء بسبب موت الخلايا الذي يؤدي إلى فقدان السيتوبلازم. وقد يكون سبب تلف الأنسجة أمراضاً مثل احتشاء عضلة القلب الحاد وفقر الدم والانسداد الرئوي والتهاب الكبد والفشل الكلوي الحاد وما إلى ذلك [22]. كما قد تسبب العدوى الشديدة تلف الأنسجة الناتج عن إنتاج السيتوكين مع إطلاق LDH لاحقاً في مجرى الدم [71].

ويمكن استخدام LDH علامة مرضية لتدرج مرض (تصنيف S)، ومراقبة التشخيص أو الاستجابة للعلاج، وتقييم سوائل الجسم. يشير الانخفاض في مستويات LDH في أثناء العلاج إلى تشخيص أفضل و/أو استجابة جيدة للعلاج في حالات مثل احتشاء عضلة القلب الحاد أو إصابة الكبد. في احتشاء عضلة القلب الحاد، يظل LDH-1 الإيزوزيم مرتفعاً من اليوم الثاني حتى اليوم الرابع. وبالمثل في إصابة الكبد يكون LDH-5 مرتفعاً. والزيادة الكبيرة في LDH-5 الأعلى من LDH-4 هي علامة على الإصابات الكبدية الخلوية مثل التهاب الكبد أو تليف الكبد. [72]، [73].

الفصل الرابع: أهميّة تحديد الإنذار في الممارسة السريريّة وفي داء فيروس

كورونا 19

أهميّة دراسة الإنذار بشكلٍ عامّ:

يمكن أن يزودنا تشخيص المرض بمعلومات مهمّة بشأن القرارات السريريّة التي تؤثر في النتائج النهائيّة في الأمراض الحادّة الخطيرة. ومع ذلك فإنّ الدور المركزيّ للتّشخيص في الممارسة السريريّة يتحدّد من خلال الأدلّة على أنّه لا يفيد المرضى دائماً، وأنّ هناك عوامل أخرى غير المرض تحدّد ذاته مهمّة في تحديد نتيجة المريض، فيوفر النّموذج التنبؤيّ إطاراً بديلاً للممارسة السريريّة، يمتدّ إلى ما وراء المرض والتّشخيص ويتضمّن مجموعة واسعة من المعلومات للتنبؤ بالنتائج المستقبلية للمرضى وتوجيه القرارات لتحسينها. وتتضمّن هذه المعلومات عوامل غير مرصّية ومؤشرات وراثيّة وغيرها من المؤشّرات الحيويّة التي تؤثر في النتيجة [74].

ويتطلّب هذا معلومات حول إنذار المريض (احتمال حدوث نتائج مستقبلية لدى المرضى الذين يعانون مرضاً معيّناً أو حالة صحّيّة معيّنة). وتهدف أبحاث الإنذار إلى فهم احتماليّة حدوث هذه النّتائج، والعوامل التي تتنبأ بهذه الاحتماليّة، وأفضل السّبل إلى تقدير احتماليّة حصول الفرد على نتائج مختلفة، وكيف يمكن استخدام هذه المعلومات لاستهداف التّدخلات وتحسين النّتائج [75].

إن تحديد الإنذار يُمكن أن يوفّر الآن الإطار الذي ينظّم فيه الأطباء والباحثون الأدلّة والمعلومات لدعم القرارات المتعلّقة بتدبير المرضى، وهذا يستدعي اتّباع نهج يركّز على مخاطر العديد من المتلازمات والأمراض المزمنة [76] و يوازي المقترحات القائلة بضرورة تنظيم الصّحة العامّة حول النّتائج القابلة للتّحقيق بدلاً من فئات الأمراض، يحوّل مثل هذا الإطار تركيز الممارسة السريريّة إلى تحسين النّتائج للمرضى في بيئتهم البيولوجية والنّفسيّة والاجتماعيّة، بعيداً عن التّركيز الحصريّ والصّيق على الأمراض الأساسيّة كمحدّد للنتيجة [74]، [77].

أهمية المشعرات المخبرية في دراسة الإنذار في كوفيد 19:

هنالك حاجة إلى تحديد العوامل التنبؤية المخبرية حول شدة المرض والوفاة من أجل تدبير فعال للمرضى المصابين بمرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) [71] ، وفي هذا الصدد، اقترحت تحاليل كيميائية حيوية عدة، تُظهر قيماً غير طبيعية لدى المرضى المصابين ذوي الحالات الشديدة كمؤشرات حيوية للمرض [71] .

الدّراسة العمليّة

أولاً: أهداف الدّراسة

الهدف الرّئيس:

معرفة العلاقة بين ارتفاع عيار LDH المصل والإنذار في داء فيروس كورونا 19 COVID-19.

الأهداف الثّانويّة:

- مقارنة الذّكور بالإناث من حيث الإصابة بداء COVID-19.
- مقارنة المدخّنين بغير المدخّنين من حيث الإصابة بداء COVID-19.
- دراسة متوسّط قيمة ال LDH عند المصابين بداء COVID-19.
- دراسة وجود علاقة بين حدوث الوفاة عند مرضى COVID-19 وعيار LDH المصل.
- دراسة وجود علاقة بين حدوث القصور التنفّسيّ وبين عيار LDH المصل عند مرضى Covid-19.
- دراسة وجود علاقة بين عيار LDH المصل والحاجة إلى التّهوية الآليّة عند مرضى Covid-19.

ثانياً: تصميم الدّراسة

- مكان الدّراسة: مشفى الأسد والمواساة الجامعيّان.
- نمط الدّراسة: دراسة حشديّة راجعة.
- زمن الدّراسة: من تاريخ 2020/6/1 إلى تاريخ 2020/8/30
- عينة الدّراسة: مرضى داء كوفيد 19 المقبولين في المشفّين.
- حجم العيّنة: 128 مريضاً.
- معايير الاشتمال : المرضى إيجابيو ال PC 19 covid .

- معايير الاستبعاد:

✓ المرضى الذين تخرجوا قبل استكمال علاجهم سواء على مسؤوليتهم الشخصية أو بإرسالهم إلى أقسام

عزل أخرى.

- مراحل العمل:

جُمِعَت ملفات مرضى داء فيروس كورونا 19 المقبولين في الشعب وأقسام العزل والعناية المشددة في المشفيين جميعهم بين تاريخ 2020/6/1 إلى تاريخ 2020/8/30. واستُبعدَ جميع المرضى الذين لم يُجرَ لهم فحص الـ PCR أو كان PCR سلبياً، أو لم تصل نتيجته. ثم جُمِعَت البيانات من ملفات المرضى، وسُجِلَت، ثم بُدِئَ بالدراسة الإحصائية.

ثالثاً : الدراسة الإحصائية

استُخدِمَ برنامج **SPSS** لإنجاز كامل الدراسة الإحصائية، وعُزِرَ عن المتغيرات الكمية باستخدام المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري **SD**، أما المتغيرات الاسمية فباستخدام التكرارية والنسبة المئوية. وأُجرِيَ اختبار **One sample Kolmogorov-Smirnov** لدراسة نمط توزع البيانات، ومن ثم قُورِنَ بين قيم المجموعات المختلفة ذات الفئتين التي تتبّع التوزع الطبيعي باستخدام **T- test**، وتلك التي لا تتبّع التوزع الطبيعي باستخدام **Mann-Whitney**.

رابعاً: الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث: العلاقة بين ارتفاع عيار ال LDH والإنذار في داء فيروس كورونا 19.

اسم الباحث: علا عوني النابلسي.

تفسير الإجراءات: سيجرى جمع بيانات المرضى من ملفاتهم الموجودة لدى المرضى.

المخاطر والإزعاجات: لا يوجد.

الانسحاب من البحث: المشاركة في هذا البحث طوعية، ويمكن رفض المشاركة والانسحاب من الدراسة من دون ترتب أي نتيجة على ذلك.

خامساً: الاستبيان:

اسم المريض	
النسبة	
الجنس	
رقم الهاتف	
رقم هاتف بديل	
اسم المشفى	
رقم الإضبارة	
تاريخ القبول	
تاريخ التخرج	

	لا	نعم
التدخين		
التدخين السلبي		
مقدار التدخين		
الداء السكري		
ارتفاع التوتر الشرياني		
الداء القلبي الإقفاري		
قصور القلب		
الداء الرئوي الانسدادي المزمن		

الرَّبو		
أمراض الرِّئة الخلاليَّة		
القصور الكلويِّ المزمن		
أمراض الكبد المزمنة		
حوادث وعائيَّة دماغيَّة		
الخثار الوريديِّ العميق		
الحمل		
الأورام		
اضطرابات دمويَّة		
أخرى		

الصَّغْط الرِّئويِّ الانقباضيِّ عند القبول	
الصَّغْط الرِّئويِّ الانبساطيِّ عند القبول	
الأكسجة بهواء الغرفة	
الأكسجة مع الدَّعم	

النَّبْضُ		
عدد مرات التَّنَفُّسِ		
عدد مرات التَّنَفُّسِ مع الدَّعْمِ		
الوعي	واع	
	أي درجة من اضطراب الوعي	
غلاسكو		
حرارة		
مدّة الأعراض قبل القبول		

	نعم	لا
هل احتاج المريض إلى دعمٍ بالأوكسجين؟		
هل قبل المريض إلى العناية المُشدّدة؟		
إذا نعم : متى قبل إلى العناية ومتى تمّ تخريجه؟		
هل احتاج المريض إلى التَّهْوِيَةِ الأليّة؟		

إذا نعم: ما هو تاريخ التَّنبُّب وتاريخ الفطام	
استطباب التَّنبُّب	لا نعم
قصور تنفُّسي نمط أول قصور تنفُّسي نمط ثانٍ اضطراب هيموديناميكي توقُّف قلب توقُّف تنفُّس اختياري	

المخبريات	
LDH (u/l)	
Ph	
paCo2 (mmHg)	
Hco3 (mmol/l)	
Pao2 (mmHg)	

سادساً: النتائج

1-مواصفات عينة الدراسة:

أُجريت الدراسة على 128 مريضاً وفق معايير الاشتمال.

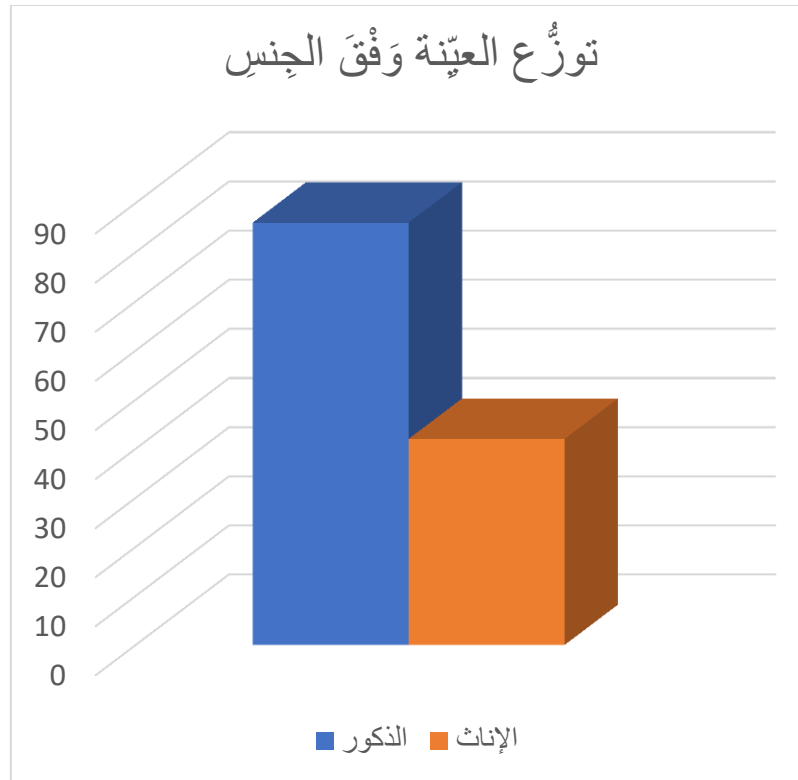
1-1- توزع العينة وفق الجنس:

شكّل الذكور 67,2% من عينة الدراسة، في حين شكّلت الإناث 32,8% من عينة الدراسة، ويوضح الجدول رقم

(1) توزع المرضى حسب الجنس.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
الإناث	42	32,8	32,8	32,8
الذكور	86	67,2	67,2	100
المجموع الكلي	128	100	100	

جدول 1: توزع المرضى حسب الجنس



الشَّكْل 8: توزُّع العَيِّنة حسب الجنس

1-2- توزُّع العَيِّنة وفق التدخين:

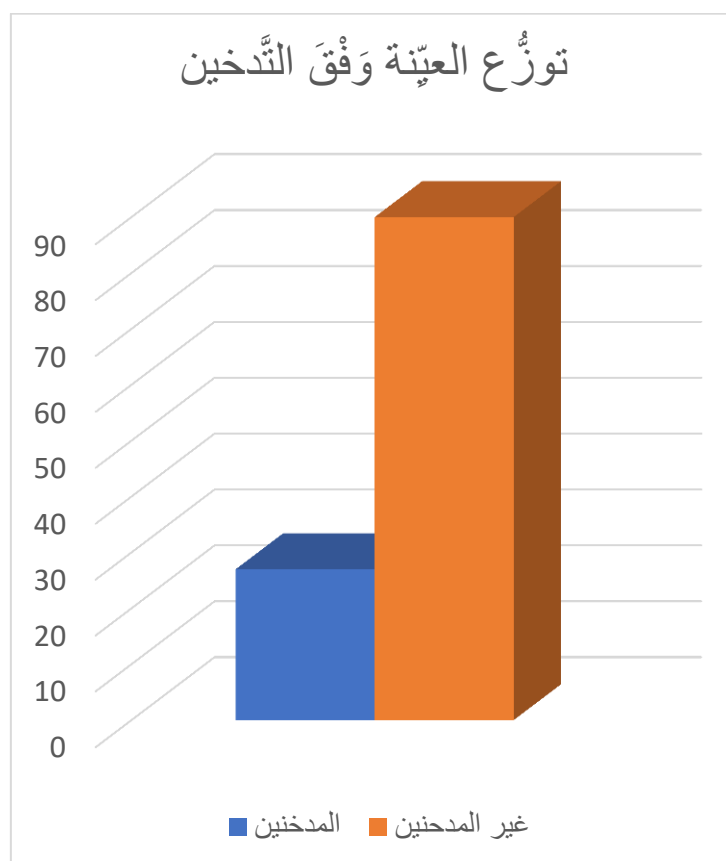
شملت العَيِّنة 27 فرداً في فئة المدخِّنين بنسبة (21 و1%) و90 فرداً في فئة غير المدخِّنين بنسبة (70,3%) و11 فرداً لم يذكر ما إذا كانوا مدخِّنين أم لا.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
مدخِّنين	27	21,1	21,1	100
غير مدخِّنين	90	70,3	70,3	70,3

لم يذكر	11	8,6	80,6	78,9
---------	----	-----	------	------

يُظهر الجدول (2) توزُّع المرضى حسب التدخين:

جدول 2: توزُّع المرضى حسب التدخين



الشَّكل 9: توزُّع العيِّنة وَفْقَ التدخين

1-3: توزُّع العيِّنة وَفْقَ الإِمرَاضِيَّاتِ المُشارِكَة:

1-3-1: الدَّاءُ السُّكَّرِيّ DM:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	1	,8	,8	,8

لا	85	66,4	66,4	67,2
نعم	42	32,8	32,8	100,0
المجموع	128	100,0	100,0	

جدول 3: توزع المرضى حسب إصابتهم بالداء السُّكْرِيّ

1-3-2: ارتفاع التَوَثُّر الشَّرِيَانِي HTN:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	1	,8	,8	,8
لا	66	51,6	51,6	52,3
نعم	61	47,7	47,7	100,0
المجموع	128	100,0	100,0	

جدول 4: توزع المرضى حسب إصابتهم بارتفاع التَوَثُّر الشَّرِيَانِيّ

1-3-3: الداء القلبيّ الإقفاريّ:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	4	3,1	3,1	3,1
لا	106	82,8	82,8	85,9
نعم	18	14,1	14,1	100,0
المجموع	128	100,0	100,0	

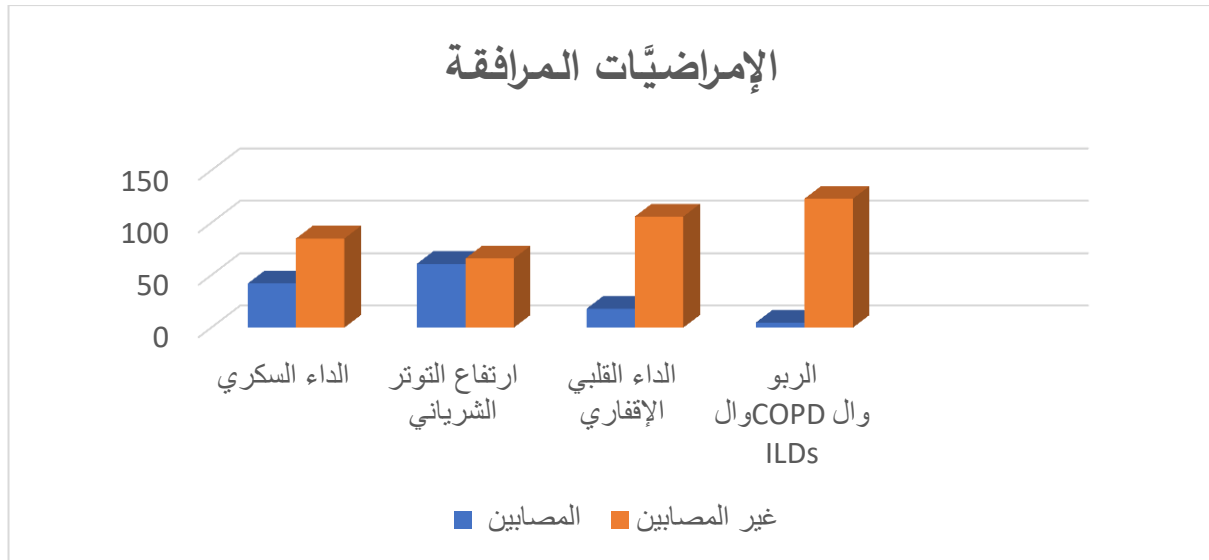
جدول 5: توزع المرضى حسب إصابتهم بالداء القلبيّ الإقفاريّ

1-3-4: الربو - الداء الرئوي الانسدادي المزمن - أمراض الرئة الخلالية:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
لا	123	96,1	96,1	96,1
نعم	5	3,9	3,9	100,0
المجموع	128	100,0	100,0	

جدول 6: توزيع المرضى حسب إصابتهم بأي من الربو - الداء الرئوي الانسدادي المزمن - أمراض الرئة

الخلالية.



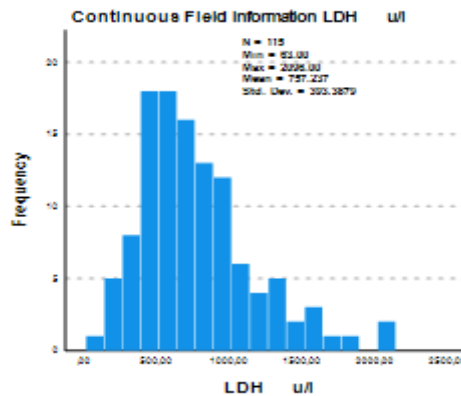
الشكل 10: توزيع العينة وفق الإمراضيات المرافقة

1-4-4 - توزع العينة حسب مستويات LDH المصل:

شملت عيّنة الدّراسة 128 مريضاً، قُيِّسَت مستويات LDH المصلية عند القبول لـ 115 مريضاً منهم، بقيم تتراوح بين 63 كأدنى قيمة سُجِّلَت، و2096 كأعلى قيمة، ويظهر الجدول (8) والرّسْم البياني رقم (8) المتوسّط الحسابي والوسيط والانحراف المعياري لقيم LDH المصلية لعيّنات الدّراسة.

N	Valid	115
	Missing	13
Mean		757,2374
Median		757,2374
Std. Deviation		393,38791
Rang		2033,00
Minimum		63,00
Maximum		2096,00

جدول 7: توزّع العيّنة حسب قيمة LDH المصلية:



الشّكل 11: توزّع قيم LDH المصلية لعيّنة الدّراسة

2- دراسة العلاقة الإحصائية بين ارتفاع ال LDH وبين الوفيات:

أظهرت الدراسة أنَّ 43 مريضاً توفوا في أثناء إقامتهم في المشفى، وكان المتوسط الحسابي لقيم LDH لديهم 834,2070 بينما خُرجَ 72 مريضاً، وكان متوسط قياسات LDH لديهم 711,2694 كما هو موضح في الجدول رقم (9) .

Outcome- binary	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	Std. Error Mean
أحياء	72	711,2694	344,30427	40,57665
وفيات	43	834,2070	458,21471	69,87709

جدول 8: أعداد الوفيات والمتوسط الحسابي لقيم LDH لدى كلٍّ من الأحياء والوفيات

باستخدام اختبار Independent-Samples Mann-Whitney U يتبين أنَّه لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستوى ال LDH وبين حدوث الوفاة (asymptotic sig = 0,157) .

يُظهر الجدول رقم (11) ملخص الاختبار، ويُظهر الجدول (10) ملخص فرضية الاختبار

فرضية البطلان (null hypothesis)	الاختبار المستخدم	Sig. ^{a,b}
توزع ال LDH هو نفسه ضمن المجموعات ثنائية الناتج	Independent- Samples Mann- Whitney U Test	,157

جدول 9: ملخص فرضية الاختبار

Independent-Samples Mann-Whitney U Test**Summary**

Total N	115
Mann-Whitney U	1793,000
Wilcoxon W	2739,000
Test Statistic	1793,000
Standard Error	172,995
Standardized Test Statistic	1,416
Asymptotic Sig.(2-sided test)	,157

جدول 10: ملخص اختبار Independent-Samples Mann-Whitney U Test

3-دراسة العلاقة بين قيمة LDH المصلية وبين مدة البقاء في المشفى:

تمت دراسة الترابط (correlation) بين قيمة LDH في المصل وبين مدة البقاء في المشفى، ويوضح

الجدول رقم (12) قيمة الترابط.

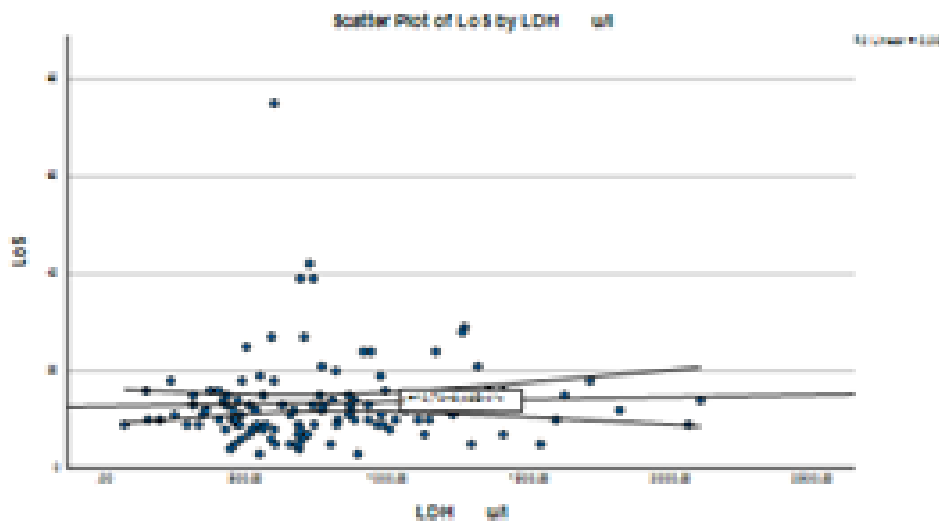
المتغير الأول	المتغير الثاني	الترابط	عدد المرضى	Lower I.C	Upper C.I

مُدّة البقاء في المشفى	LDH (ul)	0,041	115	-، 143	،222
---------------------------	-------------	--------------	-----	--------	------

جدول 11: قيمة التّرابط بين رقم ال LDH وبين مُدّة البقاء في المشفى

يُظهر الشّكل رقم (9) باستخدام مخطّط التّبثر (scatter plot) ترابطاً ضعيفاً بين قيمة ال LDH المصلّيّة وبين مُدّة البقاء في المشفى

الشّكل 12: مخطّط التّبثر يمثّل التّرابط بين قيمة LDH وبين مُدّة البقاء في المشفى



4-دراسة العلاقة بين قيمة LDH وبين حدوث القصور التّنفّسي:

طوّر 111 فرداً من أفراد عيّنة الدّراسة (بنسبة 86,7) قصوراً تنفّسياً كما هو موضّح في الجدول رقم (13)

	frequency	percent	Valid percent	Cumulative percent
لا يوجد قصور تنفسي	17	13,3	13,3	13,3
يوجد قصور تنفسي	111	86,7	86,7	100
العدد الكلي	128	100	100	

جدول 12: مقارنة المرضى من حيث حدوث القصور التنفسي

يُظهر الجدول رقم (14) الترافق بين حدوث القصور التنفسي وبين ارتفاع عيار LDH المصل حيث طُور 103 مريض من مجموع المرضى الذين قيس عيار ال LDH لديهم (115 مريضاً) قصوراً تنفسياً وكان المتوسط الحسابي لقيم عيار ال LDH حوالي 780 في حين لم يطور الاثنا عشر مريضاً المتبقون قصوراً تنفسياً مدة إقامتهم في المشفى، وكان متوسط قيم لمصل LDH لديهم حوالي 555 .

	العدد	المتوسط الحسابي لقيم ال LDH	الانحراف المعياري لقيم	Std. Error Mean
يوجد قصور تنفسي	103	780,7505	405,36258	39,94156
لا يوجد قصور تنفسي	12	555,4167	174,69894	50,43124

جدول 13: المتوسط الحسابي لقيم LDH للمرضى المصابين وغير المصابين بقصور تنفسي

دُرِسَتْ العلاقة الإحصائية بين حدوث القصور التَّنَفُّسِيّ وعيار ال LDH وتبيَّن وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين هذين المتغيّرين (p value= 0.02)

5-دراسة العلاقة بين قيمة LDH والحاجة إلى التَّهْوِية الآليَّة:

شكِّلَ عددُ المرضى الذين احتاجوا إلى التَّهْوِية الآليَّة في مدَّة القبول 43 مريضاً من مجموع أفراد عَيِّنة الدِّراسة، كما يوضِّح الجدول رقم (15)

	العدد	percent	Valid percent	Cumulative percent
لم يحتاجوا إلى التَّهْوِية الآليَّة	85	66,4	66,4	66,4
احتاجوا إلى التَّهْوِية الآليَّة	43	33,6	33,6	100
العدد الكُلِّي	128	100	100	

جدول 14: توزيع المرضى حسب حاجتهم إلى التَّهْوِية الآليَّة

حوالي 54 مريضاً من مجموع المرضى الذين قُيِّسَتْ قيمة LDH لديهم احتاجوا إلى دخول العناية المشدَّدة، وكان المتوسط الحسابي لقياسات LDH لديهم 794,1833 في حين لم يكن لدى الـ 61 مريضاً المتبقَّين استطبَابٌ لقبول العناية المشدَّدة، وكان متوسط قياسات LDH لديهم 724,5311، ويوضِّح الجدول رقم (16) الارتباط ما بين عيار LDH وبين التَّهْوِية الآليَّة.

استطباب للتَّهوية الآليَّة	العدد	المتوسِّط الحسابي لقيم LDH	الانحراف المعياري لقيم LDH	Std. Error Mean
نعم	54	794,1833	441,18428	60,03758
لا	61	724,5311	346,09464	44,31288

جدول 15: متوسِّط قيم LDH للمرضى الذين احتاجوا إلى التَّهوية الآليَّة و الذين لم يحتاجوا إلى التَّهوية الآليَّة

تمَّت دراسة العلاقة بين عيار LDH المصل والحاجة إلى التَّهوية الآليَّة، وتبيَّن أنَّه لا توجد علاقة ذات دلالة

إحصائيَّة بين هذين المتغيَّرين ($P \text{ value} > 0,05$).

الخاتمة

أولاً: مناقشة النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية

أُجريت الدراسة على 128 شخصاً، 67.2% منهم من الذكور، و32.8% منهم من الإناث. توفي منهم خلال إقامتهم في المشفى 43 مريضاً؛ 111 مريضاً من أفراد عينة الدراسة حدث لديهم قصور تنفسي خلال إقامتهم في المشفى (يندرج هؤلاء تحت التصنيف الشديد أو الحرج للمرض) .

وتمت دراسة العلاقة بين عيار LDH و حدوث القصور التنفسي، ووجد أن هناك علاقة إيجابية بين ارتفاع ال LDH وبين شدة المرض وتطور القصور التنفسي، وهذه العلاقة مهمة إحصائياً ($p = 0.02$)، وتتوافق هذه النتيجة مع العديد من الدراسات العالمية، فقد وجد Chaomin Wu et al في دراسة حشدية راجعة أُجريت في الصين على 201 مريض أن ارتفاع عيار ال LDH يترافق مع ارتفاع خطر حدوث متلازمة الكرب التنفسي الحاد [4]، وأيضاً وجد Han et al في دراسة حشدية راجعة على 107 حالة مؤكدة لـ COVID 19 أن LDH يمكن أن يكون مؤشراً قوياً للكشف المبكر عن الإصابات الرئوية والحالات الشديدة [78]

وفي دراسة Akdogan et al تبين أنه في المراحل الباكرة من COVID 19 ارتبطت مستويات LDH ارتباطاً وثيقاً بالتوضع الرئوي، ومن الممكن أن تعكس شدة المرض [79]، وفي دراسة أيضاً لـ Mei-ying Wu et al أُجريت على 87 حالة مؤكدة لـ COVID19 وجد أنه عند التشخيص عُثر على اختلافات كبيرة في مستويات LDH بين مجموعة الإصابة غير الشديدة والشديدة ($p < 0.05$) [5].

من جهة أخرى أظهرت دراسة Yihui Huang et al نتائج مخالفة، إذ كان LDH عامل خطر مستقلاً للوفاة داخل المستشفى، بصرف النظر عن اعتباره متغيراً مصنفًا ومتغيراً مستمراً (جميعها $P = 0.001$) ولكن ليس للحالة المرضية الشديدة أو الحرجة. وأظهرت منحنيات Kaplan–Meier لمستوى LDH أن المستوى المرتفع من LDH مرتبط بالوفاة في المستشفى [6] .

أجرينا في دراستنا أيضا دراسة علاقة ارتفاع ال LDH بحدوث الوفاة، وتبين أنه لا توجد علاقة إحصائية مهمة بين مستوى ال LDH وبين حدوث الوفاة ($\text{asymptotic sig} = 0.157$) وفي هذا تعارض مع الدراسات العالمية، فعلى سبيل المثال في مراجعة منهجية أجراها Bartosz Fialek et al [264] من الحالات المؤكدة كانت مستويات LDH أقل إحصائياً بشكل ملحوظ في مجموعة الناجين مقارنة بالمرضى الذين ماتوا في المستشفى [80]، كذلك في دراسة Yihui Huang et al المشار إليها سابقاً كان LDH عامل خطر مستقلاً للوفاة داخل المستشفى [6]، ويمكن تفسير هذا التعارض من خلال صغر حجم العينة، إذ استبعد جميع المرضى الذين لم يُجرَ لهم اختبار PCR من أجل تحقيق معايير الاشتمال.

أمّا عند دراسة العلاقة بين مستوى LDH المصل وبين مدة البقاء في المستشفى فقد وُجدَ ترابط ضعيف بين هذين المتغيرين ($0,041$)، ويتوافق هذا مع نتائج دراسة KP VIJAYALAKSHMI et al والتي درست العوامل التي تترافق مع طول مدة البقاء في المستشفى في COVID19، ولم توجد فروق مهمة إحصائية في هذه المدة بين المرضى الذين لديهم LDH > 230 وبين المرضى الذين لديهم LDH < 230 [81] يوضح الجدول رقم (17) مقارنة نتائج الدراسات.

الدراسة	المكان	وصف الدراسة	النتائج
دراستنا الحالية	سورية 2023	حشدية راجعة إلى معرفة العلاقة بين ارتفاع ال LDH وبين الإنذار في COVID19 شملت 128 مريضاً	هنالك علاقة بين ارتفاع ال LDH وبين حدوث القصور التنفسيّ وشدة المرض لا توجد علاقة بين ارتفاع ال LDH والحاجة التنفوية الآلية أو الوفاة ترابط ضعيف بين قيمة

LDH وبين مدّة البقاء في المستشفى			
ارتفاع عيار ال LDH يترافق مع ارتفاع خطر حدوث متلازمة الكرب التنفّسيّ الحادّ	دراسة حشديّة راجعة أُجريت في الصّين على 201 مريض	الصّين 2020	Chaomin Wu et [4]al
LDH يمكن أن يكون مؤشراً قوياً للكشف المبكر عن الإصابات الرئويّة والحالات الشّديدة	دراسة راجعة على 107 مرضى	الصّين 2020	[78]Han et al
ارتبطت مستويات LDH ارتباطاً وثيقاً بالتّوضع الرئويّ ومن الممكن أن تعكس شدة المرض	دراسة راجعة شملت 220 مريضاً	تركيا 2021	[79]Akdogan et al
LDH عامل خطر مستقلّ للوفاة داخل المستشفى ولكن ليس للحالة المرضيّة الشّديدة أو الحرجة.	راجعة شملت 1751 مريضاً	الصّين 2022	Yihui Huang et [6]al
مستويات LDH أقل إحصائيّاً بشكل ملحوظ	مراجعة منهجية شملت 264 مريضاً	بولندا 2022	Bartosz Fialek et [80]al

في مجموعة الناجين مقارنة بالمرضى الذين ماتوا في المستشفى			
لم توجد فروق مهمة إحصائياً في مدة البقاء في المشفى بين المرضى الذين لديهم $LDH >$ 230 وبين المرضى الذين لديهم $LDH <$ 230	دراسة راجعة شملت 402 مريض	الهند 2022	KP VIJAYALAKSHMI [81]et al

جدول 16 : مقارنة نتائج دراستنا الحالية بنتائج الدراسات العالمية

ثانياً: الخلاصة

تتلخص نتائج دراستنا بما يلي:

- عدم وجود علاقة إحصائية مهمة بين ارتفاع LDH وبين الموت أو الحاجة التَّهوية الآليَّة لدى مرضى داء فيروس كورونا 19.
- وجود ترابط ضعيف بين ارتفاع ال LDH وبين مدَّة البقاء في المستشفى لدى مرضى داء فيروس كورونا 19.
- وجود علاقة مهمة إحصائيّاً بين ارتفاع ال LDH وبين حدوث القصور التَّنَفُّسيّ لدى مرضى داء فيروس كورونا 19.

ثالثاً: محدّدات الدّراسة:

- الاعتماد على ال PCR وحده لتشخيص المصابين بالمرض.
- اعتماد نقص الأكسجة مؤشراً وحيداً لشدّة الإصابة التَّنَفُّسيّة.

رابعاً: التّوصيات والمقترحات

- قياس عيار LDH لدى جميع مرضى داء فيروس كورونا 19 للتنبؤ بإمكانية حدوث القصور التَّنَفُّسيّ.
- إجراء دراسات تتعلّق بالقيمة الإنذاريّة لـ LDH في COVID19 على عيّنة أكبر من المرضى.
- إجراء دراسات وطنيّة تقارن قيم LDH المصلّيّة عند الأصحاء بنظيراتها عند مرضى COVID19.

المراجع

- [1] P. Gautret *et al.*, "Natural history of COVID-19 and therapeutic options," *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 16, no. 12, 2020, doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640.
- [2] K. Keykavousi *et al.*, "A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease," *International Journal of Analytical Chemistry*, vol. 2022. Hindawi Limited, 2022. doi: 10.1155/2022/9006487.
- [3] J. L. Frater, G. Zini, G. d'Onofrio, and H. J. Rogers, "COVID-19 and the clinical hematology laboratory," *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 42, no. S1. Blackwell Publishing Ltd, pp. 11-18, Jun. 01, 2020. doi: 10.1111/ijlh.13229.
- [4] C. Wu *et al.*, "Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA Intern Med*, vol. 180, no. 7, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [5] M. Y. Wu *et al.*, "Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia," *Respir Res*, vol. 21, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s12931-020-01427-8.
- [6] Y. Huang *et al.*, "Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size," *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, 2022, doi: 10.3389/fmed.2021.671667.

- [7] D. S. Hui *et al.*, “The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 91. Elsevier B.V., pp. 264–266, Feb. 01, 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.

- [13] K. G. Andersen, A. Rambaut, W. I. Lipkin, E. C. Holmes, and R. F. Garry, "The proximal origin of SARS-CoV-2," *Nature Medicine*, vol. 26, no. 4. Nature Research, pp. 450–452, Apr. 01, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- [14] M. L. Holshue *et al.*, "First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 10, pp. 929–936, Mar. 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001191.
- [15] C. Hong Kong Macau Taiwan Australia France Japan Malaysia Nepal Singapore Thailand, "Confirmed 2019-nCoV Cases Globally Global Map Locations with Confirmed 2019-nCoV Cases Content source: National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases."
- [16] "COVID-19 Weekly Epidemiological Update."
- [17] K. E. N. Clarke *et al.*, "Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies — United States, September 2021–February 2022," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 71, no. 17, 2022, doi: 10.15585/mmwr.mm7117e3.
- [18] F. P. Havers *et al.*, "Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23–May 12, 2020," *JAMA Intern Med*, vol. 180, no. 12, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130.
- [19] S. Stringhini *et al.*, "Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study," *The Lancet*, vol. 396, no. 10247, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31304-0.

- [20] Z. Qin, Y. Sun, J. Zhang, L. Zhou, Y. Chen, and C. Huang, "Lessons from SARS CoV-2 and its variants (Review)," *Molecular Medicine Reports*, vol. 26, no. 2. 2022. doi: 10.3892/mmr.2022.12779.
- [21] K. Kadkhoda, "COVID-19: an Immunopathological View," *mSphere*, vol. 5, no. 2, 2020, doi: 10.1128/msphere.00344-20.
- [22] A. R. Bourgonje *et al.*, "Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)," *Journal of Pathology*, vol. 251, no. 3. 2020. doi: 10.1002/path.5471.
- [23] A. K. Azkur *et al.*, "Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19," *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 75, no. 7. 2020. doi: 10.1111/all.14364.
- [24] K. Yuki, M. Fujiogi, and S. Koutsogiannaki, "COVID-19 pathophysiology: A review," *Clinical Immunology*, vol. 215. 2020. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- [25] C. Pomara, G. L. Volti, and F. Cappello, "Covid-19 deaths: Are we sure it is pneumonia? please, autopsy, autopsy, autopsy!," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 5. 2020. doi: 10.3390/jcm9051259.
- [26] M. Salerno *et al.*, "No autopsies on COVID-19 deaths: A missed opportunity and the lockdown of science," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 5. 2020. doi: 10.3390/jcm9051472.

- [27] F. Wu *et al.*, "A new coronavirus associated with human respiratory disease in China," *Nature*, vol. 579, no. 7798, pp. 265–269, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [28] S. Ludwig and A. Zarbock, "Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 131, no. 1. 2020. doi: 10.1213/ANE.0000000000004845.
- [29] H. Shi *et al.*, "Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *Lancet Infect Dis*, vol. 20, no. 4, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- [30] National Institutes of Health, "Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection," *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, vol. 2, no. 2. 2020.
- [31] S. Kato *et al.*, "Imaging of COVID-19: An update of current evidences," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 102, no. 9. Elsevier Masson s.r.l., pp. 493–500, Sep. 01, 2021. doi: 10.1016/j.diii.2021.05.006.
- [32] A. E. Kimberly Hanson *et al.*, "Last updated December 23, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing." [Online]. Available: www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx.

- [33] X. He *et al.*, “Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19,” *Nat Med*, vol. 26, no. 5, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- [34] K. E. Hanson *et al.*, “Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019,” *Clinical Infectious Diseases*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa760.
- [35] I. W. Pray *et al.*, “Morbidity and Mortality Weekly Report Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses–Wisconsin, September–October 2020.” [Online]. Available: <https://cdn.ymaws.com/www.cste.>
- [36] Y. W. Tang, J. E. Schmitz, D. H. Persing, and C. W. Stratton, “Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges,” *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 58, no. 6. 2020. doi: 10.1128/JCM.00512-20.
- [37] K. Shen *et al.*, “Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts’ consensus statement,” *World Journal of Pediatrics*, vol. 16, no. 3. Institute of Pediatrics of Zhejiang University, pp. 223–231, Jun. 01, 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
- [38] Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu, D. Yang, and R. Liu, “The development of COVID-19 treatment,” *Frontiers in Immunology*, vol. 14. Frontiers Media S.A., Jan. 26, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246.

- [39] A. Bhatla *et al.*, "COVID-19 and cardiac arrhythmias," *Heart Rhythm*, vol. 17, no. 9, pp. 1439–1444, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
- [40] X. W. He *et al.*, "Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients," *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, vol. 48, no. 6, 2020, doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
- [41] M. J. Cummings *et al.*, "Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study," *The Lancet*, vol. 395, no. 10239, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- [42] F. A. Klok *et al.*, "Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19," *Thromb Res*, vol. 191, 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [43] P. Gabarre, G. Dumas, T. Dupont, M. Darmon, E. Azoulay, and L. Zafrani, "Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19," *Intensive Care Medicine*, vol. 46, no. 7, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
- [44] G. Grasselli *et al.*, "Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy," *JAMA Intern Med*, vol. 180, no. 10, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
- [45] S. Chand *et al.*, "COVID-19–Associated Critical Illness—Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical

- Center,” *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 35, no. 10. 2020. doi: 10.1177/0885066620946692.
- [46] M. Jalili, P. Payandemehr, A. Saghaei, H. N. Sari, H. Safikhani, and P. Kolivand, “Characteristics and mortality of hospitalized patients with covid-19 in iran: A national retrospective cohort study,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 174, no. 1. 2021. doi: 10.7326/M20-2911.
- [47] A. B. Docherty *et al.*, “Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study,” *The BMJ*, vol. 369, 2020, doi: 10.1136/bmj.m1985.
- [48] N. Chen *et al.*, “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [49] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10229, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [50] S. Murthy *et al.*, “Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study,” *CMAJ Open*, vol. 9, no. 1, 2021, doi: 10.9778/cmajo.20200250.

- [51] X. Yang *et al.*, “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study,” *Lancet Respir Med*, vol. 8, no. 5, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [52] P. K. Bhatraju *et al.*, “Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series,” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 21, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2004500.
- [53] F. S. Vahidy *et al.*, “Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients during Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area,” *JAMA – Journal of the American Medical Association*, vol. 324, no. 10. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.15301.
- [54] D. Wang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA – Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 11, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [55] M. W. Sjoding *et al.*, “Comparing clinical features and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome,” *Ann Am Thorac Soc*, vol. 18, no. 11, 2021, doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1076OC.
- [56] G. Grasselli, A. Pesenti, and M. Cecconi, “Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast during

- an Emergency Response,” *JAMA – Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 16. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
- [57] S. Richardson *et al.*, “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID–19 in the New York City Area,” *JAMA – Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 20, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- [58] R. A. Raschke, S. Agarwal, P. Rangan, C. W. Heise, and S. C. Curry, “Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients with COVID–19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation,” *JAMA – Journal of the American Medical Association*, vol. 325, no. 14. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.1545.
- [59] R. K. Gupta *et al.*, “Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID–19: An observational cohort study,” *European Respiratory Journal*, vol. 56, no. 6, 2020, doi: 10.1183/13993003.03498–2020.
- [60] G. Grasselli *et al.*, “Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS–CoV–2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy,” *JAMA – Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 16, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- [61] W. Bain *et al.*, “COVID–19 versus Non–COVID–19 acute respiratory distress syndrome comparison of demographics, physiologic parameters, inflammatory

- biomarkers, and clinical outcomes,” *Ann Am Thorac Soc*, vol. 18, no. 7, 2021, doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1026OC.
- [62] M. Drent, N. A. M. Cobben, R. F. Henderson, E. F. M. Wouters, and M. Van Dieijen-Visser, “Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation,” *European Respiratory Journal*, vol. 9, no. 8. 1996. doi: 10.1183/09031936.96.09081736.
- [63] R. S. Holmes and E. Goldberg, “Computational analyses of mammalian lactate dehydrogenases: Human, mouse, opossum and platypus LDHs,” *Comput Biol Chem*, vol. 33, no. 5, 2009, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2009.07.006.
- [64] J. A. Read, V. J. Winter, C. M. Eszes, R. B. Sessions, and R. L. Brady, “Structural basis for altered activity of M- and H-isozyme forms of human lactate dehydrogenase,” *Proteins: Structure, Function and Genetics*, vol. 43, no. 2, 2001, doi: 10.1002/1097-0134(20010501)43:2<175::aid-prot1029>3.0.co;2-%23.
- [65] A. A. Khan, K. S. Allemailem, F. A. Alhumaydhi, S. J. T. Gowder, and A. H. Rahmani, “The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism,” *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, vol. 20, no. 6, 2019, doi: 10.2174/1871530320666191230141110.
- [66] J. D. Laughton, Y. Charnay, B. Belloir, L. Pellerin, P. J. Magistretti, and C. Bouras, “Differential messenger RNA distribution of lactate dehydrogenase

- LDH-1 and LDH-5 isoforms in the rat brain,” *Neuroscience*, vol. 96, no. 3, 2000, doi: 10.1016/S0306-4522(99)00580-1.
- [67] C. L. Markert, J. B. Shaklee, and G. S. Whitt, “Evolution of a Gene: Multiple genes for LDH isozymes provide a model of gene structure, function, and regulation,” *Science (1979)*, vol. 189, no. 4197, 1975.
- [68] M. Adeva-Andany *et al.*, “Comprehensive review on lactate metabolism in human health,” *Mitochondrion*, vol. 17. 2014. doi: 10.1016/j.mito.2014.05.007.
- [69] S. Passarella and A. Schurr, “L-lactate transport and metabolism in mitochondria of Hep G2 cells—the cori cycle revisited,” *Frontiers in Oncology*, vol. 8, no. APR. 2018. doi: 10.3389/fonc.2018.00120.
- [70] K. Tokinoya *et al.*, “LDH isoenzyme 5 is an index of early onset muscle soreness during prolonged running,” *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, vol. 60, no. 7, 2020, doi: 10.23736/S0022-4707.20.10278-0.
- [71] P. Serrano-Lorenzo *et al.*, “Plasma LDH: A specific biomarker for lung affectation in COVID-19?,” *Pract Lab Med*, vol. 25, 2021, doi: 10.1016/j.plabm.2021.e00226.
- [72] Y. Feng, Y. Xiong, T. Qiao, X. Li, L. Jia, and Y. Han, “Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy,” *Cancer Medicine*, vol. 7, no. 12. 2018. doi: 10.1002/cam4.1820.

- [73] R. M. Mercer, J. P. Corcoran, J. M. Porcel, N. M. Rahman, and I. Psallidas, "Interpreting pleural fluid results," *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, vol. 19, no. 3. 2019. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-213.
- [74] P. Croft *et al.*, "The science of clinical practice: Disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about 'what is likely to happen' should shape clinical practice," *BMC Med*, vol. 13, no. 1, Jan. 2015, doi: 10.1186/s12916-014-0265-4.
- [75] H. Hemingway *et al.*, "Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes," *BMJ (Online)*, vol. 346, 2013, doi: 10.1136/bmj.e5595.
- [76] A. J. Vickers, E. Basch, and M. W. Kattan, "Against diagnosis," *Annals of Internal Medicine*, vol. 149, no. 3. 2008. doi: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00010.
- [77] I. Roberts and R. Jackson, "Beyond disease burden: Towards solution-oriented population health," *The Lancet*, vol. 381, no. 9884. 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60602-9.
- [78] Y. Han *et al.*, "Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: A retrospective and observational study," *Aging*, vol. 12, no. 12, 2020, doi: 10.18632/aging.103372.

- [79] D. Akdogan, M. Guzel, D. Tosun, and O. Akpinar, "Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission," *J Infect Dev Ctries*, vol. 15, no. 6, 2021, doi: 10.3855/jidc.14072.
- [80] B. Fialek *et al.*, "Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis," *Cardiol J*, vol. 29, no. 5, 2022, doi: 10.5603/CJ.a2022.0056.
- [81] K. Vijayalakshmi *et al.*, "Predictors of Duration of Hospital Stay in COVID-19 Disease: A Retrospective Study," *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 2022, doi: 10.7860/jcdr/2022/57264.16853.