الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التّعليم العالي والبحث العلميّ
جامعة دمشق
كليَّة الطّب البشريّ
قسم الأمراض الباطنة

القيمة الإنذاريّة لحمض البول في المصل عند مرضى فيروس كورونا المقبولين في المشفى

The prognostic value of serum uric acid in hospitalized Covid-19 patients

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنَيلِ درجةِ الدراسات العليا في الأمراضِ الباطنةِ العامَّةِ

إعدادُ طالبِ الدِّراساتِ العُليا

علي احمد الحسن

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتور قصي حسن

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا الموقِّعُ أدناهُ أصرِّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

١- أنَّ كلَّ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتّشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني ألتزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

٢- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ اقتبس من عملٍ آخرٍ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكرٌ وتقديرٌ

في ختام هذا الطريق الطويل لا يسعني إلا أن أهدي هذا العمل المتواضع الى قسم الباطنة العامة ومشرفيها، الذين ما توانوا ولو للحظة عن تقديم يد العون.. كل العون حتى اكتمل

لمن قدم لي خلاصة خبرته وعلمه، وذلل صعوبات هذا الطريق بعطائه وصبره وتفانيه ولطفه...

الأستاذ الدّكتور قصي حسن

لمن أسند اسمي على اسمه كما أسند رأسي على كتفه فلا يتعب ولا يميل، لمن تغضن وجهه وكفاه ليهدينا الأيام والنجاحات... والدي

إلى من ثبتت يدي عندما خطت أحرفها الأولى وثبتت قلبي بدعواتها وقربها، إلى حبيبتي الأولى وقرّة عيني وملاذي كلما ضاقت بي الحياة... والدتي

إلى رفاق أيامي وسعادتي، إلى عزوتي وسندي إلى من شدَّ الله عضدي بهم... إخوتي

إلى الأميرة التي أشعلت لي شموع النجاح،إلى من ردّت عنّي كلّ سموم الحياة بدعمها،ودفعتني دوماً للأمام بكل لحظات ضعفي، إلى شريكة حياتي وحناني... زوجتي

إلى روحي ومؤنسي... ابنتي ألين

لعائلتي الغالية التي لطالما حفتني بدعواتها وحبها وقربها، إلى الأعمدة الثابتة ورزقي الجميل

لمن نلاقهم شتاتاً ونعود مجبورين، لمن نميل باتجاههم حتى يتزن عالمنا... لأصدقائي

لكل من قدم يد العون فما بخل بخبرة أو معلومة أو مساعدة حتى اكتمل هذا العمل

لكل دعوةٍ مُجِبَةٍ ولكل من ترك أثراً جميلاً أو ذكراً طيباً

وأخيراً شكر خاص لشخصٍ تعجز الكلمات عن شكره... الشخص الذي كان ولا يزال أستاذي ومعلمي الذي كلّما واجهت بحر اليأس صنع لي باخرة أمل للعبور... أخي د.ياسر احمدالحسن

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمة الجداول	V
قائمةُ الأشكال والرسوم البيانية	VI
قائمة الاختصارات	VII
الملخَّص	VIII
مكوّنات البحث	X
الباب الأوَّل: القسمُ التمهيدي	1
الباب الثاني: القسمُ النظري	٥
1. فيروس كورونا	٦
1.1. المقدّمة	٦
2.1. الوبائيّات	٨
3.1. طرق العدوى	١٠
4.1. آليّة غزو فيروس كورونا المستجد للخلايا المضيفة	11
5.1. استجابة المضيف	11
6.1. الأعراض و العلامات	12
7.1. فيروس كورونا المستجد والإصابة الكلويّة الحادّة	13
8.1. الآليات الإمراضيّة في إحداث الأذيّة الكلويّة الحادّة بسياق كوفيد-19	15
9.1. التشخيص	17
10.1. العلاج	18
11.1. اللُّقاحات	19
2. حمض البول	20
1.2. المقدّمة	20
2.2. أسباب انخفاض حمض البول في المصل	20
3.2. أسباب ارتفاع حمض البول في المصل	22
الباب الثالث: القسمُ العملي	24
الفصل الأول: هدف البحث وطرائقه	25
1.مناهج البحث وأدواته	25
2.المشكلة البحثية	25
3.تساؤلات البحث	25
4.نوع الدراسة	25
5.معايير الاشتمال والاستبعاد	25

6.حجم العينة	٢٦
7.طريقة إجراء الدراسة	٢٧
8.الميزانية	٢٧
9.المحددات الأخلاقية	٢٧
10.تحليل البيانات	٢٨
11.الموافقة المستنيرة والاستبيان	٢٩
الفصل الثاني: نتائج البحث	**٣٠**
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية، الخلاصة، والتوصيات	**43**
المراجع	٥٠
الملاحق	٥٦
Abstract	٥٩

قائمةُ الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــتوى الجـــدول	رقم الصفحة
1	تصنيف أعراض مرضى COVID-19	13
2	توزّع عينة الدراسة حسب العمر	٣٠
3	توزّع عينة الدراسة حسب الجنس	٣٠
4	توزّع عينة الدراسة حسب الحالة العامّة للمرضى	٣١
5	توزّع عينة الدراسة حسب نسبة المدخنين	٣٢
6	توزّع عينة الدراسة حسب وجود ارتفاع توتر شرياني لدى المرضى	٣٢
7	توزّع عينة الدراسة حسب وجود داء سكري لدى المرضى	33
8	توزّع عينة الدراسة حسب وجود داء قلبي إقفاري	34
9	توزّع عينة الدراسة حسب الضغط الانقباضي	٣٤
10	توزّع عينة الدراسة حسب الضغط الانبساطي	٣٤
11	توزّع عينة الدراسة حسب قيمة الأكسجة لدى المرضى	35
12	توزّع عينة الدراسة حسب معدل ضربات القلب في الدقيقة لدى المرضى	35
13	توزّع عينة الدراسة حسب معدل التّنفّس لدى المرضى	35
14	توزّع عينة الدراسة حسب نتيجة المسحة الأنفية البلعومية	35
15	توزّع عينة الدراسة حسب وظائف الكبد	35
16	توزّع عينة الدراسة حسب وظائف الكلية	36
17	توزّع عينة الدراسة حسب تحليل حمض البول في المصل	36
18	توزّع عينة الدراسة حسب قيمة CRP	36
١٩	توزّع عينة الدراسة حسب تعداد الكريات البيضاء ونسبة اللّمفاويّات	36
٢٠	توزّع عينة الدراسة حسب قيمة PH في تحليل غازات الدّم الشرياني	37
٢١	توزّع عينة الدراسة حسب قيمة Paco2 في تحليل غازات الدّم الشرياني	38
٢٢	توزّع عينة الدراسة حسب قيمة Pao2 في تحليل غازات الدّم الشرياني	38
٢٣	توزّع عينة الدراسة حسب قيمة Hco3 في تحليل غازات الدّم الشرياني	39
٢٤	توزّع عينة الدراسة حسب نسبة الارتشاحات على الطّبقي المحوري للصدر	40
٢٥	توزّع عينة الدراسة حسب نسبة مقياس غلاسكو	40
26	تقسيم عينة الدراسة لمجموعتين ودراسة المتغيرات لكل منها	41
27	دراسة العلاقة بين مرضى الحالة العامة المتوسطة والحرجة مع قيمة حمض البول لديهم	42

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــتوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	تصنيف فيروس كورونا	6
2	بنية فيروس كورونا المستجد	7
3	طرق انتقال العدوى	10
4	تأثيرات فيروس كورونا المستجد على الكلية	14
5	آليّات إصابة فيروس كورونا المستجد للخلايا الكلوية	15
6	الصيغة الجزيئيّة لحمض البول	20
7	أسباب ارتفاع حمض البول	٢٣
8	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب الجنس	٣١
9	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب الحالة العامّة للمرضى	31
10	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب نسبة المدخنين	32
11	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب نسبة وجود ارتفاع التوتر الشرياني لدى المرضى	٣٣
12	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب نسبة وجود داء سكري لدى المرضى	33
13	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب قيمة PH في تحليل غازات الدم الشرياني	37
14	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب قيمة PaCo2 في تحليل غازات الدم الشرياني	38
15	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب قيمة Pao2 في تحليل غازات الدم الشرياني	39
16	الرسم بالفطيرة لتوزّع عينة الدراسة حسب قيمة Hco3 في تحليل غازات الدم الشرياني	39

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
GCS	Glasgow coma scale	مقياس غلاسكو للغيبوبة
ALT	Alanine aminotransferase	ناقلة أمين الألانين
AST	Aspartat aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
Cr	Creatinine	تحليل الكرياتينين
Ur	Urea	البولة
CRP	C-Reactive Protein	البروتين الارتكاسي C
Paco2	Partial Pressure of Carbon Dioxide	الضغط الجزيئي لثاني أوكسيد الكربون
Pao2	Partial Pressure of Oxygen	الضغط الجزيئي للأوكسجين
Hco3	Bicarbonate	البيكربونات
ROS	Reactive Oxygen Species	مركبات الأوكسجين التّفاعليّة
Covid-19	Coronavirus Disease	الإصابة بفيروس كورونا المستجد
SARS-COV-2	Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة لفيروس كورونا 2
MERS-COV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus	متلازمة الشرق الأوسط التنفسية لفيروس كورونا
ARDS	Acute Resperatory Distress syndrome	متلازمة العسرة التّنفّسيّة الحادّة
RNA	Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبي
RNPS	Ribonucleoproteins	البروتينات النووية
ACC	American College of Cardiology	الكلية الأمريكية لأمراض القلب
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2	الأنزيم المحول للأنجيوتنسين 2
DVT	Deep Vein Thrombosis	الخثار الوريدي العميق
PE	Pulmonary Embolism	الصّمّة الرّئويّة
TMPRSS2	Transmembrane Serine Protease2	بروتياز السيرين عبر الغشائي
AT1	Angiotensin 2 Type 1	الأنجوتنسين2 نمط1
AT1R	Angiotensin 2 Receptor Type 1	مستقبل الأنجوتنسين2 نمط1
GLUT9	Glucose Transporter 9	ناقل الغلوكوز 9

URAT1	Urate Transporter 1	ناقل اليورات 1
SGLT2i	Sodium–Glucose Transport Protein 2 Inhibiters	مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والغلوكوز2
UA	Uric Acid	حمض البول
SIADH	Syndrome Of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion	متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار
FDA	Food And Drug Administation	منظمة الغذاء والدواء
PCR	Plymerase Chain Reactive	تفاعل البوليميراز المتسلسل
GFR	Glomerular Filtration Rate	معدل الرشح الكبي
ADAM17	A Disintegrin And Metaloprotease17	أنزيم
BKB1R	Bradykinin Receptor B1	مستقبل البراديكينين ب1

الملخص

المقدمة وهدف البحث:تتفاوت شدّة الإصابة بفيروس كورونا المستجد بشكل كبير بين الأفراد، حيث تتراوح من عدوى غير عرضية إلى إصابة خطيرة تتطلّب التّهوية الآليّة.يؤكّد هذا التّباين على الحاجة لمؤشّرات حيويّة جديدة مرتبطة بسير المرض وتطوره.هدفنا في دراستنا تقييم تأثير حمض البول في المصل والذي يعتبر واسما سهل التوافر قليل التكلفة وموثوق على شدة الاصابة بفيروس كورونا المستجد، وإمكانية استخدامه كمشعر انذاري و مؤشر مفيد في متابعة المرضى نظراً لندرة الدراسات النوعية لدينا بهذا الخصوص.

طرق البحث:ستتم دراسة وجمع بيانات المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد المقبولين في أقسام العزل في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق من تاريخ الموافقة على البحث وحتى جمع الحد الأدنى المطلوب من المرضى بما في ذلك: العمر، الاسم، الجنس، التدخين، السوابق المرضية، السوابق الدوائية، النسبة المئوية للإرتشاحات على الطبقي المحوري للصدر، الحالة العامة للمريض عند القبول،والعلامات الحيوية، ومقياس غلاسكو للسبات GCS، ومسحة بلعومية أنفية، ومخبريات ومن ثم تحليل هذه النتائج باستخدام برنامج SPSS-25.

النتائج:بلغت عينة الدراسة 132 مريض حيث كان متوسط العمر 62.4 سنة، وبتقسيم عينة الدراسة حسب الجنس فقد كانت نسبة الذكور53.03%، كما كانت النسبة الأكبر للمرضى بحالة عامة متوسطة بنسبة 79.5% من الحالات وكانت قيمة متوسط حمض البول عندها 3.2 بانحراف معياري +/-1.8، في حين كانت بقية الحالات تراجع بحالة عامة حرجة، حيث كانت قيمة متوسط حمض البول عندها 1.9 بانحراف معياري +/-0.8 ،بالانتقال إلى الإحصاء الاستدلالي فقد قمنا بدراسة العلاقة بين قيمة حمض البول لدى كل من المرضى الذين كانوا بحالة عامة متوسطة أو حرجة حيث كانت قيمة P_value<0.05 وبالتالي وجود علاقة إحصائية بين انخفاض قيمة حمض البول وبين سوء الحالة العامة للمريض.

الخلاصة:من خلال تطبيق هذه الدراسة على العينة التي تم اختيارها تبين أنها أعطت صورة نسبية عن وجود علاقة إحصائية بين انخفاض قيمة حمض البول وبين سوء الحالة العامة للمرضى المصابين بكورونا وبالتالي لابد من أخذ انخفاض قيمة حمض البول بعين الاعتبار كمشعر إنذاري سلبي لدى مرضى كورونا.

كلمات مفتاحية:فيروس كورونا المستجد، حمض البول، قيمة انذارية.

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

المقدِّمةُ

انتشر فيروس كورونا المستجد بسرعة عبر العالم، وبحلول الثامن من آذار عام 2021 كان هنالك 116,363,935إصابة حول العالم و 2,587,225 وفاة مع معدل وفيات عالٍ بلغ 2.22 %[1].

يتعرض الأفراد من جميع الأعمار لخطر الإصابة بفيروس كورونا المستجد وخطر عواقبه الوخيمة، ومع ذلك يزداد خطر الإصابة الشديدة لدى المرضى المسنين الذين تزيد أعمارهم عن 60عام، والذين يعانون من أمراض مزمنة وعوامل خطورة أساسية مثل: (البدانة، أمراض القلب والأوعية الدموية، أمراض الكلى المزمنة، الداء السكري، أمراض الرئة المزمنة، السرطان) [2-3].

بالرغم من أنّ طرق العدوى وطريقة تطور المرض للفيروسات المختلفة ليست نفسها، إلا أنّ آلية تسببها بالضرر تبقى متشابهة [4]،فالغزو الفيروسي يسبب استجابة مناعية، حيث يحدث تفعيل عوامل التهابية تسبب إنتاج عدد كبير من الجذور الحرة تتضمن مركبات الأكسجين التفاعلية (ROS) (REACVTIVE OXYGEN SPECIES) والنتروجين المفعل [5]، هذه الجذور الحرة تنتج شدة تأكسدية تؤدي بدورها لتفعيل إضافي للعوامل الالتهابية، وهذه الدورة يمكنها تعزيز الاستجابة المناعية للتخلص من الفيروس، لكن الاستجابة المناعية المفرطة يمكن أن تحول الآلية الدفاعية إلى آلية مفاقمة للأذية بالجسم، لذلك فإن الشدة التأكسدية تلعب دورا مهما في مواجهة الغزو الفيروسي [6].

يؤثر فيروس كورونا المستجد بدايةً على الطرق التنفسية، مع طيف واسع من التظاهرات السريرية، تتراوح بين خمج لاعرضي إلى ذات رئة شديدة وقصور تنفسي مع الحاجة للتهوية الآلية لدى 10-20 % من المرضى المقبولين في المشفى [7-8-9].

تتميز الإصابة المهددة للحياة بفيروس كورونا المستجد بمتلازمة العسرة التنفسية الحادةARDS، والتي تتفاقم عادة خلال الطور الثاني للمرض بسبب الاستجابة المفرطة للمضيف [10-11].

تعد الكلية والقناة الهضمية هدفا لفيروس كورونا المستجد، وتشكلان الموقعين الأساسيين لطرح حمض البول، لذلك من المرجح أنّ العدوى بفيروس كورونا المستجد يمكن أن تؤثر على تنظيم استقلاب حمض البول ومستوياته بالمصل، حيث أظهرت دراسات أن تراكيز حمض البول بالمصل كانت أقل بشكل واضح عند المرضى المصابين إصابة شديدة بفيروس كورونا المستجد، والذي قد يكون ناتجا عن نقص إعادة امتصاص النبيبات الكلوية لحمض البول بسبب الالتهاب[14–13–12]. حيث أُمكن كشف فيروس كورونا المستجد في بول المريض المصاب به [15–16].

بسبب تنوع تظاهرات المرض وتطوره تزداد الحاجة لواسمات سهلة التوافر وموثوقة، لتحديد المرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة الشديدة بفيروس كورونا المستجد لتقديم العناية الأمثل لهؤلاء المرضى[17–18].

بناء على ما سبق تم التركيز على حمض البول، حيث يعد حمض البول في المصل أكثر مضادات الأكسدة وفرة في البلازما، فارتفاع مستوى حمض البول في المصل عند البشر يمثل ميزة تطورية يمكن أن تعزز الدفاع المضاد للأكسدة وتطيل العمر[21–20–19]، وأيضا فإنّ حمض البول يستعيد وظيفة البطانة الوعائية عند مرضى الداء السكري النمط الأول وعند المدخنين بانتظام، عن طريق الاستجابة المضادة للأكسدة[22]، ولذلك يمكن أن يفيد هذا التأثير المضاد للأكسدة لحمض البول في المصل في الحالات التي تتميز بشدة تأكسدية، بالرغم من أنّ الآلية ليست مفهومة تماماً، كما يُعتقد أنّ له تأثير وقائي للجهاز العصبي المركزي [23]. استقصت بعض الدراسات العلاقة بين مستوى حمض البول في المصل والالتهاب (الجرثومي، الفيروسي، المناعي الذاتي)، ولكن النتائج كانت متناقضة [25–26–24]، فغالبية الدراسات أظهرت أنّ الالتهاب يمكن أن يحث على زيادة مستوى حمض البول في المصل، بشكل خاص عندما تغزو الفيروسات الجهاز التنفسي[26]،كما انّه يوجد اتفاقٌ عام أنّ فرط حمض البول في المصل يزيد خطر الحوادث الوعائية الدماغية والموت [27]، والأمراض القلبية الوعائية [28]، والنقرس ومقاومة الأنسولين والداء السكري النمط الثاني[30–29]، وكل أسباب الوفيات [31].

بالمقابل وجدت الدراسات أنّ مستوى حمض البول في المصل يميل للانخفاض عند حدوث إنتانات الجملة العصبية المركزية [23–26]،ودرست بعض الدراسات العلاقة بين مستوى حمض البول بالمصل والإصابة بفيروس كورونا المستجد حيث كان مستوى حمض البول في المصل مرتفع بشكل واضح عند الأطفال ذوي الإصابة الشديدة مقارنة بالأطفال ذوي الإصابة غير الشديدة عند القبول [32]. بينما خلُصت دراسات أخرى في المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد إلى أنّ انخفاض مستوى حمض البول في المصل ارتبط ارتباطا وثيقا بسوء الإنذار[33]

بالرّغم من تناقض الدراسات العالمية بهذا المجال وازدياد الحاجة لواسمات مخبرية سهلة التوافر في ظل هذه الجائحة، فلا يزال هنالك ندرة في الدراسات لدينا بهذا الخصوص.

الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

الدراسة الأولى:(Association of serum uric acid levels with COVID-19 severity)

أجريت في الصين في مدينة زوهاي ZHUHAI، وظهرت بتاريخ 2021/4/6 بعنوان (علاقة حمض البول في المصل بشدة الإصابة بفيروس كورونا المستجد).

بالاعتماد على 91 مريض مصاب بفيروس كورونا المستجد و 273 شخص سليم، فكان المرضى المصابين لديهم مستوى منخفض من حمض البول في المصل (أقل من الطبيعي) عند القبول، و المرضى الذكور المصابين بفيروس كورونا المستجد والذين لديهم مستوى منخفض من حمض البول في المصل كان لديهم خطورة عالية لحدوث أعراض شديدة أكثر من هؤلاء الذين لديهم مستويات أعلى من حمض البول في المصل [34].

الدراسة الثانية:(Uric acid as a prognostic factor and critical marker of COVID19)

أجريت في الصين في أربع مشافٍ في مدينة ووهان WUHAN، وظهرت بتاريخ 2021/8/19 بعنوان (حمض البول كعامل إنذاري وكواسم حاسم لفيروس كورونا المستجد).

شملت الدراسة 540 مريض مصاب بفيروس كورونا المستجد وكشفت النتائج أن انخفاض حمض البول يمكن أن يكون عامل إنذاري للتنبؤ بالإصابة الشديدة بفيروس كورونا المستجد[35].

الدراسة الثالثة:

(Serum uric acid concentrations and risk of adverse outcomes in patients with COVID-19)

أجريت في الصين في مشفى لي شين شان Leishenshan ، وظهرت بتاريخ 2021/5/6 بعنوان (تراكيز حمض البول في المصل وخطر النتائج السلبية على المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد).

شملت 1854 مصابا بفيروس كورونا المستجد، وتبيّن فيها أنّه: مقارنة مع مستوى حمض البول الطبيعي في المصل، فإنّ ارتفاع مستواه أو انخفاضه عن الحدود الطبيعية ارتبط مع سوء الإنذار وتفاقم الإصابة مع الحاجة للتهوية الآلية[36].

الدراسة الرابعة:(Serum uric acid, disease severity and outcomes in COVID-19)

أجريت في بلجيكا في مدينة بروكسل Brussel، وظهرت بتاريخ 2021/5/24 بعنوان:

(العلاقة بين مستوى حمض البول في المصل وبين النتائج وشدة الإصابة بفيروس كورونا المستجد).

وشملت 517 مصابا بفيروس كورونا المستجد منهم 53% مصابين إصابة شديدة، وكان مستوى حمض البول منخفض في المصل عند 6% منهم عند القبول ثم خلال الأيام الأولى من الاستشفاء أصبحت 20%، وبالمتابعة لمدة 148 يوما احتاج 12% منهم للتهوية الآلية وتوفي 18%. أظهرت النتائج ارتباط مستويات حمض البول المنخفضة في المصل ارتباطا وثيقا بالإصابات الشديدة و سوء الإنذار[37].

خلاصة الدراسات المرجعية:

خلُصت الدراسات العالمية المشابهة لهذه الدراسة إلى:

– يرتبط مستوى حمض البول في المصل بشدة الإصابة عند مرضى فيروس كورونا المستجد المقبولين في المشفى.

– يوجد تناسب عكسي بين قيمة حمض البول عند القبول وشدة الإصابة بفيروس كورونا المستجد.

– يمكن أن تشكل قيمة حمض البول مشعر انذاري هام رخيص الثمن وسهل التوافر.

مكوِّناتُ البحث:

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ،ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل بفكرة البحث.

البابُ الثالث:القسمُ العمليُّ، وهوالإطارُ العمليُّ للدراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلال مدَّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من:

- **هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:**يحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتهُ، وهدفَ البحث،ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة، وعيِّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيَّة المتَّبعة ونموذجَ الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدِمت في البحث).
- **نتائجُ البحثِ:**ويحوي عرض للنتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالميَّةِ:**ويحوي مراجعة للنتائجِ التي جرى التوصُّلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراساتِ العالميَّةِ المشابهةِ.
- **الاستنتاجاتُ والتوصياتُ:**ويحوي خلاصةَ نتائج البحث والمقترحات المستقبليَّةِ.

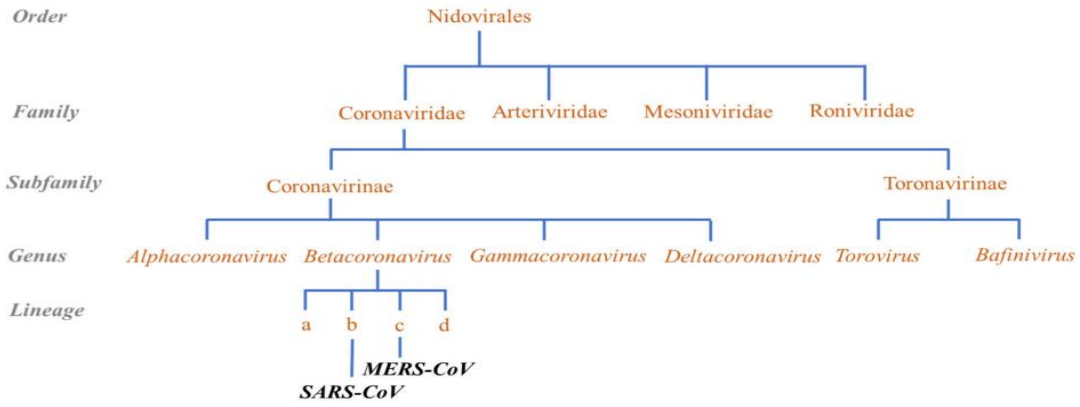
البابُ الثَّاني: القسمُ النظريُّ

1. فيروس كورونا:

1.1. المقدمة:

من المعروف أن فيروس كورونا يصيب البشر منذ ستينيات القرن الماضي، إلا أن قدرة هذا الفيروس على التسبب بأوبئة قاتلة ظهرت في العقدين الأخيرين فقط، حيث يعد مرض كوفيد-19 هو التفشي الرئيسي الثالث لأمراض الجهاز التنفسي خلال العقدين الماضيين والمرتبط بفيروس كورونا، والذي أثر بشكل كبير على التوازن الاجتماعي والاقتصادي للعالم كله، وينتمي فيروس SARS-COV-2 إلى عائلة Coronaviridae والتي تنتمي بدورها إلى رتبة Nidovirales.[1]

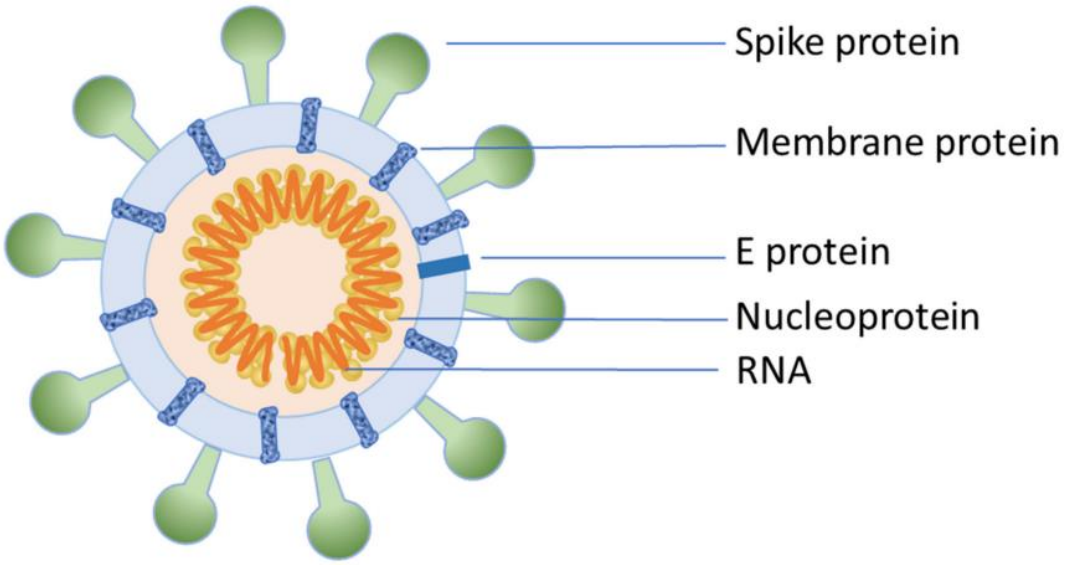
الشكل (1) تصنيف فيروس كورونا



يأخذ الفيروس شكلا بيضويا ومتوسط أبعاده مع انحراف معياري كما يلي:

(64.8+/-11.8 ، 85.9+/-9.4، 96.6+/-11.8) نانومتر، وله شكل تاجي مميز[2-3]

الشكل (2) بنية فيروس كورونا



يملك الفيروس بروتينات شوكية تعطيه المظهر المميز له وعدد نسخ هذه البروتينات أعلى ب 10 مرات من فيروس الانفلونزا أما فيروس نقص المناعة البشري فيملك نفس عدد النسخ، يمكن لهذه البروتينات الشوكية أن تدور بحرية حول محور الفيروس.

يملك الفيروس حمضا نوويا ريبيا RNA مليئا بالبروتينات النووية الريبية (RNPs) حيث يحتوي كل جسيم على حوالي 30–35RNPs [4–5].

يشفر الجينوم ستة عشر بروتينا غير بنيويا في تكاثر الفيروس ونسخه ، وأشار الباحثون إلى أن فيروس SARS–COV–2 ينتمي لنفس نوع SARS–COV ومع ذلك فهو يختلف عن كل الفيروسات التاجية حيوانية المنشأ . تم التعرف على فيروسي SARS–COV و MERS–COV في وقت سابق من القرن الحالي ولهذا السبب أُطلق عليه SARS–COV–2 أو فيروس كورونا المستجد ، وبالمقارنة بين هذه الفيروسات الثلاثة يظهر أن فيروس SARS–COV–2 يشابه SARS–COV بنسبة 79.5% فقط ويشابه MERS–COV بنسبة 40% فقط. هناك سبع وعشرون طفرة حدثت على مستوى البروتينات الشوكية وهذه الطفرات قد تكون مسؤولة عن تغير معدلات الإصابة بالفيروس [6].

تأثر أكثر من 180 دولة بفيروسCOVID-19، مما أدى إلى وفيات جماعية في جميع أنحاء العالم، و مع تطور الحالات على الصعيد العالمي ، لوحظ أن الأشخاص المصابين بأمراض مزمنة أساسية هم أكثرعرضة للإصابة بالفيروس و المراضة الشديدة [7].

نظراً لكون SARS CoV-2 فيروساً جديداً نسبياً، فإن البيانات المتاحة محدودة. ومع ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من أمراض مرافقةأسوأ إنذاراً مقارنة بالمرضى غير المصابين. حيث يعاني مرضى COVID-19 الذين لديهم تاريخ من ارتفاع ضغط الدم، السمنة، أمراض الرئة المزمنة، السكري، وأمراض القلب والأوعية الدموية من الإنذار الأسوأ للمرض، وغالباً ما ينتهي بهم الأمر بنتائج متدهورة مثل متلازمة الضائقة التنفسية الحادة والالتهاب الرئوي. كما أن المرضى المسنين في مرافق الرعاية طويلة الأمد ومرضى أمراض الكلى المزمنة ومرضى السرطان ليسوا فقط معرضين لخطر الإصابة بالفيروس، ولكن هناك أيضاً خطراً متزايداً للوفاة بين هذه المجموعات من المرضى[8].

2.1. الوبائيات:

تسببت جائحة COVID-19 الناجم عن فيروس كورونا الجديد SARS-CoV-2 في إصابة أكثر من 768 مليون حالة مؤكدة و مقتل أكثر من 6.9 مليون شخصاً في جميع أنحاء العالم خلال الفترة بين آذار من عام 2020 و حتى أيار من عام 2021.[16-15] كما و قد أثرت بشكل كبير على مليارات الأشخاص في جميع أنحاء العالم لمدة عامين تقريباً وكان من الممكن أن تدفع 71-100 مليون شخص إلى الفقر المدقع بسبب إغلاق المدن، و القيود المفروضة على السفر و التجمع ، و التباعد الاجتماعي[17]

على الرغم من أن الأدلة الحالية لا تشير إلى وجود اختلاف في الجنس أو بين الجنسين بعدوى COVID-19 ، يميل المرضى الذكور إلى ارتفاع معدلات الشدة والوفيات. قد تكون هذه التفاوتات ناتجة عن ارتفاع مستويات بعض الأنزيمات و أنواع من المستقبلات البروتينة ، بالإضافة إلى التأثيرات

الهرمونية على الاستجابة المناعية. يمكن أن تسهم الاختلافات في السلوك بين الجنسين أيضًا في زيادة الشدة والوفاة في COVID-19 الملحوظ بين الرجال. [18]كانت قد أصدرت الكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACC) نشرة في آذار 2020 أفادت أن معدل الوفيات بفيروس كورونا المستجد لدى المرضى ذوي السوابق المرضية كان أعلى من معدل وفيات المرضى الذين ليس لديهم سوابق مرضية [19]. حيث بلغت نسبة الوفيات عند مرضى الداء السكري (7.3%) وعند مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن (6.3%) وعند مرضى السرطان (5.6%) ومرضى ارتفاع الضغط (6%)، و كان أعلى معدل وفيات للمرضى المصابين بأمراض القلب والأوعية الدموية (10.5%)، بالمقابل بلغ معدل وفيات المرضى الذين ليس لديهم سوابق مرضية مزمنة أقل من 1% [20]. تنجم وفيات المصابين بفيروس كورونا بشكل رئيسي عن متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)،الفشل التنفسي الحاد، اعتلال التخثر، الصدمة الإنتانية، الحماض الاستقلابي، ومضاعفات أمراض القلب والأوعية الدموية[21].من خلال المقارنة بين معدلات الوفيات في الدول المختلفة ، و التي تجاوزت 50,000 حالة مؤكدة ، تُظهر فرنسا أعلى معدل وفيات (13.38٪) ، بينما تُظهر ألمانيا أقل معدل للوفيات في سياق جائحة كورونا (1.94٪)[22].تختلف معدلات الوقوع التراكمية باختلاف البلدان ويعتمد على العديد من العوامل مثل الكثافة والتركيبة السكانية،و توقيت استراتيجيات التخفيف. ومع ذلك، بالنسبة لتفاوت معدل الوفيات التراكمي، فقد يتعلق ذلك بالوعي بالنظافة العامة ونظام الرعاية الصحية الزائد أو الحالة الصحية الشخصية[23]. و قد أشارت التقارير الواردة من إيطاليا أيضاً إلى أن الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماًمع وجود أمراض مرافقة هي عوامل خطر للإصابةالشديدة بـ COVID-19[24].

3.1. طرق العدوى:

1. الانتقال من الحيوان إلى الانسان:

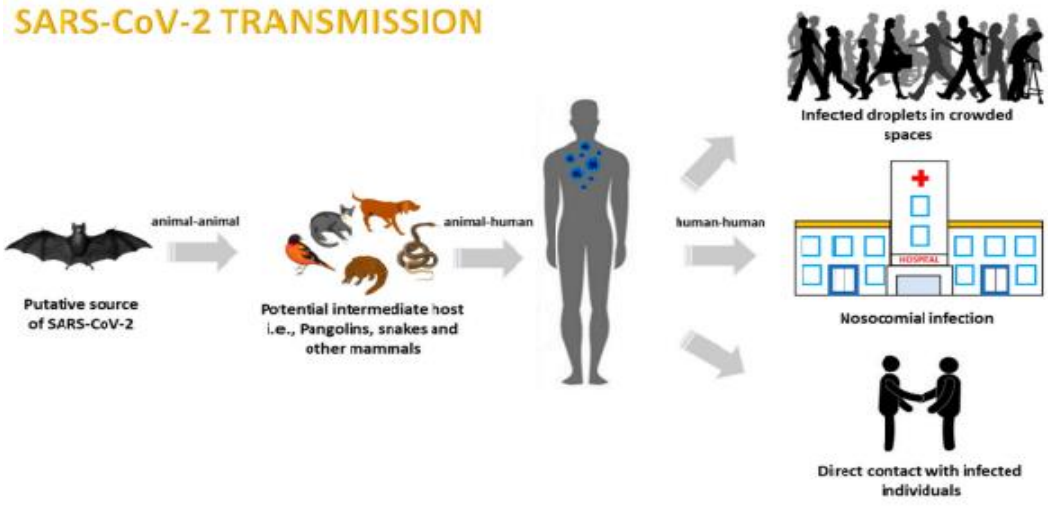
تم تحديد مصدر انتقاله مؤخرا من الخفافيش ولكن من المحتمل أن يكون قد انتقل إلى الانسان عن طريق حيوانات وسيطة أخرى كما يمكن أن يكون مصدره من سوق المأكولات البحرية المحلي في مدينة ووهان في مقاطعة هوبي في الصين [26]

ذكرت أحد الدراسات هناك أنه لكي ينتقل فيروس كورونا المستجد إلى البشر يجب أن يكون المضيف الوسيط موجودا دائما لأن فيروسات كورونا عند الخفافيش نادرا ما تصيب البشر[27]

2. الانتقال من إنسان إلى إنسان:

يحدث الانتقال بشكل رئيسي من خلال الرذاذ التنفسي الذي يطرحه شخص مصاب عن طريق السعال والعطاس[28–29]كما تم اكتشاف وجود الفيروس في عينات براز المرضى المصابين مما يشير إلى قدرته على التكاثر داخل الجهاز الهضمي وإمكانية انتقاله عن طريق البراز والفم [30–31]. كما يمكن أن يحدث الانتقال عن طريق ملامسة السطوح والأدوات الملوثة بالفيروس[32].

الشكل (3) طرق انتقال العدوى



4.1. آلية غزو فيروس كورونا المستجد للخلايا المضيفة

تتكون دورة حياة الفيروس مع المضيف من الخطوات الخمس التالية: التعلق –الاختراق –التخليق الحيوي – النضج – الإطلاق. بمجرد أن ترتبط الفيروسات بمستقبلات المضيف (التعلق)، فإنها تدخل الخلايا المضيفة من خلال الالتقام الخلوي أو اندماج الغشاء (الاختراق). و بمجرد إطلاق المحتويات الفيروسية داخل الخلايا المضيفة، يدخل الحمض النووي الريبي الفيروسي النواة للتكاثر، حيث يستخدم الفيروس mRNA لصنع البروتينات الفيروسية (التخليق الحيوي). ثم يتم صنع (نضج) جزيئات فيروسية جديدة وإطلاقها[35–36]. يُعدّ الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) مستقبل وظيفي لـ SARS–CoV–2[37]، و هو متواجد بشكل مرتفع في الرئة والقلب والدقاق والكلى والمثانة[38].

5.1. استجابة المضيف:

على الرغم من أن COVID–19 يؤثر بشكل رئيسي على الجهاز التنفسي والجهاز المناعي، إلا أن الأجهزة الأخرى مثل القلب والأوعية الدموية والجهاز البولي والجهاز الهضمي والجهاز التناسلي والجهاز العصبي والجلد تتأثر أيضاً، خاصة عند كبار السن والذين يعانون من أمراض مرافقة[39].كشفت عينات الخزعة وعينات البراز لمرضى مؤكدة إصابتهم بفيروس كورونا المستجد عن وجود الفيروس في القناة الهضمية[40]، وكان أول مريض COVID–19 تم الإبلاغ عنه في أمريكا لديه قصة غثيان وإقياءات لمدة يومين في المستشفى[41].وفقاً لذلك، زادت الإصابات المرتبطة بالكبد في المرضى الذين يعانون من SARS–CoV–2 والتي قد تكون بسبب التأثير النظامي لـ COVID–19 و / أو التأثير الضار للأدوية التي يتم إعطاؤها للمرضى المؤكدين[42].كما ارتبط انتشار الإصابة الكلوية بزيادة معدل الوفيات[43]، فقد كان التعبير المشترك عن مستقبلات ACE2 في خلايا الكلى التي تم دراستها تقريباً نفسه الذي لوحظ في الرئتين والكولون، حيث يشير هذا التعبير إلى الكلى كأحد الأعضاء المستهدفة لـ

COVID-19، على وجه التحديد خلايا الأنبوب القريب و الخلايا القدمية[44].كماأظهر 36.4٪ من مرضى COVID-19أعراض عصبية[45].فقد يدخل فيروس SARS-CoV-2 إلى الدماغ إما من خلال الصفيحة المصفوية و / أو بالطريق الدموي(الدوران الدموي الجهازي)بعد إصابة الرئة، و تشمل الأعراض العصبية فقدان حاسة الشم ، اضطراب التنفس ، وفقدان التذوق[46].

6.1. الأعراض والعلامات:

تشمل الأعراض الشائعة لـ COVID-19 السعال (76٪) و الحمى (98٪) و الألم العضلي أو التعب (44٪)، أما الأعراض الأقل شيوعاً هي إنتاج البلغم (28٪) والصداع (8٪) ونفث الدم (5٪) والإسهال (3٪). و حوالي أكثر من 50٪ من المرضى يصابون بضيق التنفس، والذي يستغرق وسطياً 8 أيام من بداية المرض[47].

كما أنّ تشريح الجثث أظهر وجود خثار وريدي عميقDVT بنسبة 58% وأنّ ثلثهم طوروا صمة رئوية PE والتي كانت سبباُ مباشراً للموت [47].

تتراوح أعراض المرضى المصابين بفيروس SARS-CoV-2 من الحد الأدنى من الأعراض إلى فشل الجهاز التنفسي الحاد مع فشل العديد من الأعضاء. يتم تلخيص تعريف الأعراض، الخفيفة، المعتدلة، الشديدة، والحرجة في [الجدول1][48].

جدول 1: تصنيف أعراض مرضى covid-19

لا عرضي	اختبار الحمض النووي COVID إيجابي. بدون أي أعراض وعلامات سريرية مع صورة صدر طبيعية
خفيف	أعراض إصابة الجهاز التنفسي العلوي الحادة (حمى ، تعب ،ألم عضلي ، سعال ، ألم في الحلق ، سيلان من الأنف ، عطس) أو الجهاز الهضمي(الغثيان والإقياء وآلام البطن والإسهال)
معتدل	ذات رئة (حمى متكررة ، سعال) مع عدم وجود نقص أكسجة واضح ، تصوير مقطعي محوسب يظهر آفات.
شديد	ذات رئة مع نقص أكسجة الدم (SpO2 <92٪)
حرج	متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) ، قد يعاني من صدمة، اعتلال دماغي، إصابة عضلة القلب، قصور في القلب، اضطراب التخثر، وإصابة كلوية حادة.

يتظاهر التهاب الكلية المرتبط بفيروس كورونا المستجد(COVID-19 associated nephritis)ببيلة كريات بيض وبيلة ألبومينية وبيلة دموية، وهي تعتبر مؤشرات باكرة لشدة المرض[48]، كما أُمكن كشف فيروس كورونا المستجد في بول المريض المصاب به[49].

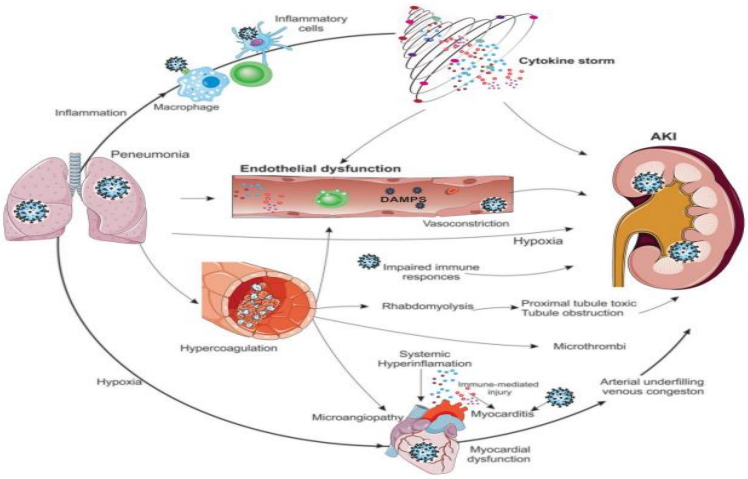
7.1. فيروس كورونا المستجد والإصابة الكلويّة الحادّة:

كشفت بعض الدراسات في أوروبا وأمريكا أن كوفيد-19يسبب أذية كلوية حادة بنسبة 20-40 %من المرضى المقبولين في العناية المشددة وكانت الأذية الكلوية الحادة بمثابة إنذار سيئ لشدة المرض-50] 51]

هناك العديد من العوامل التي قد تتشارك في إحداث أذية كلوية حادة لدى المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد[53-52] منها التأثير المباشر للفيروس على برانشيم الكلية عن طريق تفعيل الانزيم المحول للانجيوتنسين٢ ACE2 الذي يعمل كمستقبل لفيروس كورونا المستجد[54] الآلية الثانية التي يؤثر من خلالها الفيروس على الكلية عبر تفعيل جهاز المناعة والذي يؤدي بدوره إلى أذية كلوية حادة كما يمكن أن يؤثر عليها عبر إحداث عاصفة السيتوكينات والتي تسبب أذية كلوية حادة بشكل مباشر أو غير مباشر عن طريق حدوث إنتان و صدمة ونقص أكسجة وانحلال العضلات[55].

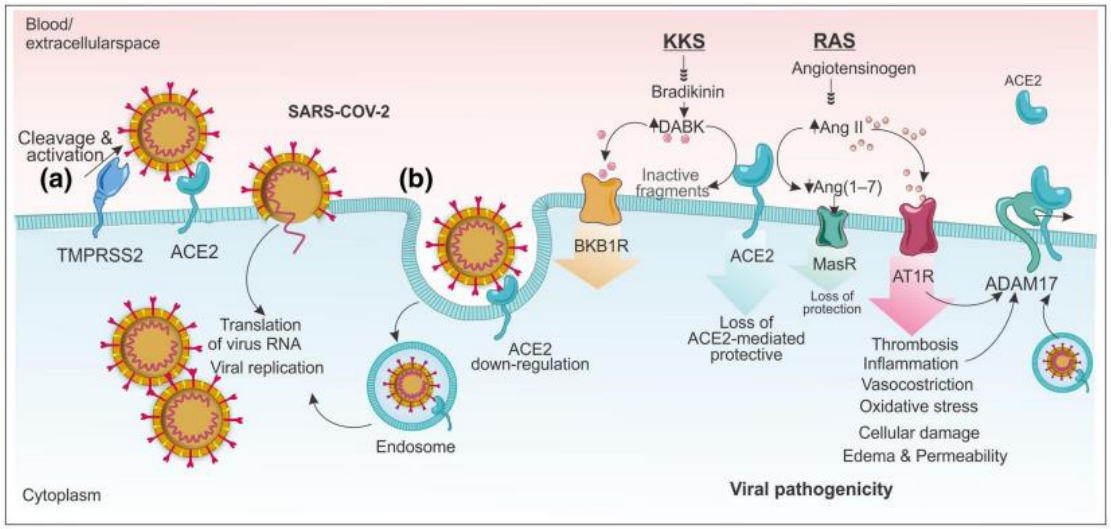
أذية كلوية حادة ناتجة عن أذية أعضاء أخرى بالفيروس مثل الرئة والقلب وكذلك حدوث جلطات دموية صغيرة قد تؤدي إلى نقص تروية حاد وبالتالي أذية كلوية حادة[50].

الشكل (4) تأثيرات فيروس كورونا على الكلية



إن الكلية تعبر عن مستويات أعلى من ACE2 مقارنة بالنسيج الرئوي ويوجد ACE2 بشكل ملحوظ في الغشاء الخلوي القمي للأنابيب الكلوية القريبة وبنسبة أقل في الخلايا القدمية[56] والفرضية هنا هي أن الفيروس قد يدخل الكلية من خلال إصابة الشرينات والأوعية الشعرية الكبيبية فيصيب بداية الخلايا البطانية الكبيبية وبعد إصابة هذه الخلايا يمكن للفيروس إصابة الخلايا القدمية فيدخل الفيروس إلى السائل الموجود في الأنابيب القريبة فيرتبط بمستقبلاته[57].

الشكل (5) آليات إصابة فيروس كورونا للخلايا الكلوية



الصورة توضح علاقة فيروس كورونا المستجد مع ACE2 : يدخل الفيروس الخلايا المعبرة عن ACE2 من خلال مسارين محتملين .a يرتبط البروتين الشوكي للفيروس بغشاء الخلية المضيفة عبر المستقبل ACE2 ولكنه يتطلب البروتياز TMPRSS2لإحداث انقسام في البروتين الشوكي لتسهيل دخوله للخلية .b يمكن أن يتم التقام الفيروس من قبل الخلية المضيفة من خلال عملية الاندماج الخلوي

تؤدي الإصابة الفيروسية وتفعيل AT1R إلى طرح ACE2 بشكله القابل للذوبان بواسطة ADAM17 وإطلاقه إلى سوائل الجسم

8.1. الآليات المرضية في إحداث الأذية الكلوية الحادّة بسياق كوفيد-19:

أولاً:إن غالبية ACE2 بشكله غير القابل للذوبان يكون مرتبطا بأغشية الخلايا وفي كل من شكليه القابل للذوبان وغير القابل للذوبان يحول الأنجيوتنسين 2 إلى انجيوتنسين (1-7) وهو أمر مهم في السيطرة على التأثيرات الخطرة للجسم مثل الالتهاب وتقبض الأوعية الدموية والخثار. لكن دخول فيروس كورونا المستجد يخرب هذا النظام عبر ارتباطه مع ACE2 وتثبيط دوره كمضاد للالتهاب، وزيادة الأنجيوتنسين 2 بشكل ضار [58-59] تحدث هذه التأثيرات الضارة نتيجة ارتباط الأنجيوتنسين 2 بمستقبلات الأنجيوتنسين من النمط الأول AT1 وذلك يؤدي إلى التهاب رئوي والتخثر، وهذا يؤدي إلى زيادة تفعيل AT1 وانقاص انتاج الأنجيوتنسين(1-7) مما يؤدي لأذية كلوية حادة[59]

إن ACE2 له دور مثبط لمنظومة كالكرين–كينين (kallikerein–kinin system) والذي يلعب فيه البراديكينين دورا مهما في عملية الالتهاب لذلك فإن نقص مستوى الACE2 عند المرضى المصابين بهذا الفيروس يؤدي إلى تفعيل منظومة KKS عبر مستقبل البراديكينين (B1(BKB1R والذي بدوره يزيد كريات الدم البيضاء وتسرب السوائل إلى الرئتين[60]

ثانياً:اضطراب الاستجابة المناعية: يؤثر فيروس كورونا المستجد على كل من المناعة الخلقية والمكتسبة حيث يحرض استجابة مناعية مكتسبة على مرحلتين: مبكرة للقضاء على الفيروس كآلية مسؤولة عن إحداث متلازمة الضائقة التنفسية ARDS لأن الفيروس سينتشر ويؤثر على باقي النسج بحال غياب هذه الاستجابة[61–62]ومتأخرة حيث يتم تعزيز الموت الخلوي المبرمج للخلايا التائية عن طريق إطلاق عاصفة السيتوكينات مما يؤدي إلى انخفاض الخلايا التائية وبالتالي اللمفاويات [63]وبالتالي فإن فرط الالتهاب غير المقيد يقلل تصفية الفيروس عبر استنفاد الخلايا التائية [64] تقريبا كل المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد يطورون نقص بالخلايا اللمفاوية كعلامة مهمة على عدم توازن الجهاز المناعي[65]البالعات في الكلية تلعب دورا مهما كآلية دفاعية لأنها تعتبر الخلايا السائدة في مكان يعتبر هدفا مهما للفيروس فيمكنها تنشيط البلعمة وهضمه [66]وبالتالي زيادة تفعيل البالعات قد يؤثر بشكل مباشر على خلايا الأنابيب الكلوية .

ثالثاً: كما أن تفعيل المتممة وتفعيل شلال التخثر قد يطور أذية كلوية حادة عند مرضى كورونا المستجد.[67]

رابعاً:الانحلال العضلي: يمكن أن يكون انحلال العضلات أحد المظاهر السريرية لكوفيد_19[68–69]وهناك ثلاث آليات لحدوثه:

1. يمكن أن يؤدي الغزو المباشر للفيروس إلى حدوث الانحلال العضلي
2. حدوث عاصفة السيتوكينات وما يتبعها من أذيات في العضلات والأنسجة
3. يحدث تدمير مباشر للخلية العضلية بسموم الفيروس المتجولة في الدوران [68–70]

خامساً:أذية الأعضاء الأخرى:

محور الرئة–الكلية: ممكن أن يحدث نقص أكسجة في النسيج الكلوي بسبب متلازمة الضائقة التنفسية الحادة [71]ARDS .

محور القلب–الكلية: قد يؤدي التهاب العضلة القلبية الفيروسي الحاد إلى انخفاض ضغط الدم واحتقان الوريد الكلوي ونقص تروية الكلية وبالتالي نقص معدل الترشيح الكبيبي [72]GFR.

كما أن المتلازمة القلبية الحادة قد تؤدي إلى قصور قلب وانخفاض النتاج القلبي وبالتالي نقص تدفق الدم إلى الكلية فينقص معدل الرشح الكبيبي [74–73].

9.1. التشخيص:

من المؤكد أن تحليل الأجسام المضادة (الأمصال) السريعة ضرورية لإجراء فحوصات مناعية واسعة النطاق، لكنها لا تؤكد وجود الفيروس[75]. و على الرغم من أن الفحص بالأشعة المقطعية يعد أداة قوية في تشخيص COVID–19 ،حيث نجد مظهر الزجاج المغشّى مع أو بدون كثافات والتي غالباً ماتكون ثنائية الجانب مع توزع محيطي يشمل الفصوص السفلية للرئتين [75].

إلا أنه لا يكفي للكشف عن COVID–19 وحده بسبب النوعية المنخفضة (25٪) ، و صعوبة تفريقه عن الأسباب الأخرى لذات الرئة[76].

١. **RT–PCR:** وهو طريقة مطورة من طرق PCR (تفاعل البوليميراز المتسلسل) يكشف الحمض النووي الريبي RNA لفيروس كورونا المستجد بسرعة وموثوقية عالية حيث تظهر النتائج في غضون ساعات[77]

فهو يعد المعيار الذهبي لكشف فيروس كورونا المستجد [78]

2. طرق كشف الأضداد: ينتج الجهاز المناعي أجساما مضادة استجابة لوجود المستضد في الجسم وهي بروتينات يحوي كل منها على مواقع يمكنها ربط نوع محدد من المستضدات لإزالته من الجسم[79]

ويمكن لاختبار الأجسام المضادة قياس مستوى تركيز IgM و IgG في الدم لتحديد ما إذا كان الجسم يهاجم العامل الممرض[79].

لكن هذا الاختبار غير معتمد من هيئة الغذاء والدواء الأمريكية FDA ولا ينبغي أن يكون الاختبار الوحيد للتشخيص لأنه قد تكون النتيجة إيجابية بسبب إصابة قديمة بفيروس كورونا المستجد وقد تكون النتيجة السلبية لا تنفي الإصابة بهذا الفيروس [80]فغالبية المرضى يطورون الأضداد بعد حوالي 14 يوما من الإصابة بهذا الفيروس بينما أظهرت دراسة حديثة أن كلاً من الأضداد IgM و IgG قد تم تطويرها بعد 5 أيام من الإصابة وبالتالي فهذه الاستجابة المتأخرة قد تؤدي إلى سلبية كاذبة [80].

٣. **طرق كشف المستضد:**المستضد هو جُسيم يمكنه تحفيز الجهاز المناعي لإنتاج الأضداد لقتل العامل الممرض وبالتالي حماية الجسم، اختبار كشف المستضد لايتم بطريقة الPCR ولكنه يعتمد على كشف بعض الأجزاء المكونة للفيروس مثل البروتين M و البروتين السكري S والبروتين N أو يكشف الفيروس بشكل مباشر دون تضخيم حراري[81] ويمكن كشفه حتى قبل تشكل الأضداد فقد يكون أكثر موثوقية من اختبار كشف الأضداد لكن هذا الاختبار يكشف المستضد في حالة الإصابة الفعالة وليس بحالة التعافي[82].

وتم إجراء هذا الاختبار على عينات من البول ومن مسحات بلعومية أنفية وعند مقارنتها باختبار الحمض النووي كانت حساسية هذا الاختبار 68% ونوعيته 100% ولكن قد يستغرق الأمر إلى سنوات قبل اعتمادها[83].

10.1. العلاج:

يحتاج المريض المؤكدة إصابته بـ COVID 19 إلى الراحة والعلاج الداعم، و الذي يتضمن تناول كمية كافية من السعرات الحرارية والمياه لتقليل خطر الإصابة بالتجفاف. يجب الحفاظ على توازن شاردي مع مراقبة العلامات الحيوية و إشباع الأكسجين ؛ الحفاظ على الجهاز التنفسي دون عائق و استخدام أقنعة الأوكسجين في الحالات الأكثر شدة ؛ قياس تعداد الدم ،البروتينات التفاعلية، تحليل البول، وغيرها من الفحوصات البيوكيميائية للدم بما في ذلك وظائف الكبد والكلى، إنزيم عضلة القلب، ووظيفة التخثر وفقاً

لظروف المريض. كما يجب إعادة فحص و تصوير الصدر و إجراء تحليل غازات الدم عند الحاجة. و فيما يخص العلاج الجهازي فتستطب الأدوية المسكنة والخافضة للحرارة و العلاج بالأوكسجين عند الحاجة، بالإضافة إلى المضادات الفيروسية[84].

- **الأدوية:**

على الرغم من عدم وجود دواء ناجح لعلاج فيروس كورونا المستجد أظهرت بعض الأدوية المضادة للفيروسات واسعة الطيف وبعض الأدوية الأخرى بعض النجاح في العلاج حيث يتم اختبار حوالي 15 دواء لعلاج فيروس كورونا المستجد ومن هذه الأدوية[84]

famotidine, umifenovir, ritonavir, lopinavir, chloroquin, hydroxychloroquine, corticosteroids, tocilizumab, bevacizumab

كما تم اختبار الأدوية المضادة للفيروسات مثل remdesivir حيث تم اثبات فعاليته ضد MERS و SARS في تجارب على الحيوانات[85]

ومن المعروف عن remdesivir أنه يثبط بلمرة الحمض النووي الريبي RNA فيثبط استنساخ الحمض النووي الريبي RNA لهذا الفيروس لكن بعض التجارب التي أدخلت عقار remdesivir في علاج كوفيد_19أظهرت تأثيرات جانبية ضارة[85]

المشكلة الأكثر أهمية بالاصابة بـ كوفيد_19هي المتلازمة التنفسية الحادة ARDS، حيث يمكن استخدام الستيروئيات القشرية لتدبيرها عن طريق ضبط عاصفة السيتوكينات، ومع ذلك فإن هذا التثبيط المناعي يعرض المرضى لانتانات ثانوية ومضاعفات أخرى[84].

11.1. اللُّقاحات:

اللقاحات التي حصلت على ترخيص والمستخدمة بطرقها المختلفة تظهر فعالية ممتازة وآمنة في البيانات الوبائية [86].

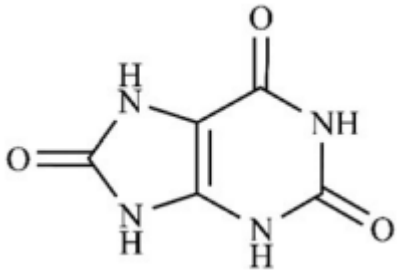
هناك العديد من اللقاحات المرخصة ضد فيروس كورونا المستجد تظهر فعالية مختلفة فيما بينها والتي قد تقلل الإصابة بهذا الفيروس وإن كل من لقاحي BioNTech و Pfzerيؤمنان حماية ضد فيروس كورونا المستجد بنسبة 95% عند الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 16 عاماً فما فوق، بينما أظهر لقاح Astrazeneca حماية بنسبة 70.4% من الإصابة الشديدة لفيروس كورونا المستجد، وأظهر لقاح J&J/Janssen فعالية بنسبة 66.3%[87].

2. حمض البول:

1.2. المقدّمة:

هو مادة بلورية بيضاء لا طعم لها وبالكاد قابلة للذوبان في الماء أو الايتانول وهو قلوي بشكل ضعيف لكنه في الكائنات الحية يكون على شكل ملح ذو قابلية عالية للذوبان [88] تتراوح مستوياته في الدم لدى البالغين الأصحاء من (2.5–7) ملغ/دل عند الرجال و (1.5–6) ملغ/دل عند النساء[89]

الشكل (6) الصيغة الجزيئية لحمض البول



الصيغة الجزيئية C5H4N4O3

حمض البول (UA) هو منتج استقلابي للبيورين ، ويقدر الإنتاج اليومي من البيورين الداخلي بحوالي 500–600 ملغ، في حين تناول البيورينات الخارجية الموجودة في الغذاء تقدر ب 100 –200 ملغ يومياً[90] تشمل المواد الغذائية الغنية بالبيورينات اللحوم (خاصة الكبد والكلى) والبقوليات والسردين والبيرة[89–90].

2.2. أسباب انخفاض حمض البول في المصل:

أ. أسباب ناتجة عن نقص الإنتاج: تقسم إلى أسباب خلقية وأسباب مكتسبة

- **<u>الأسباب الخلقية:</u>**

1. بيلة الزانتين الوراثية hereditary xanthinuria حيث أن أوكسيديز الزانثين يحفز تحويل الهيبوزانثين إلى زانثين والزانثين إلى حمض البول [91].

2.نقص أنزيم Purine nucleoside phosphorylase: الذي يدخل في تفاعل عملية تكوين البيورين[92].

- **الأسباب المكتسبة:**

1. استخدام مثبطات Xanthine oxidase مثل Allopurinol و Febuxostat

2. الأمراض الكبدية بحال أذية كبدية شديدة حيث يحدث نقص في تكوين xanthine oxidase الكبدي [93].

ب. أسباب ناتجة عن زيادة طرحه في البول :

- **السبب الخلقي:**

نقص حمض البول في المصل الكلوي العائلي Famillial renal hypouricemia والذي ينجم عن خلل في نقل حمض البول في الأنابيب الكلوية ولكنها متلازمة نادرة [94].

- **الأسباب المكتسبة:**

1. متلازمة فانكوني:

يمكن أن تنقص إعادة امتصاص حمض البول في النبيبات الكلوية القريبة كما يرافقها نقص بإعادة امتصاص الفوسفات والغلوكوز والأحماض الأمينية [95].

2. فرط الحمل الحجمي خارج الخلايا:

يترافق بنقص حمض البول عن طريق نقص إعادة امتصاصه بالنبيبات الكلوية القريبة ويحدث ذلك عند الافراط بتعويض سوائل وريدية ومرضى العطاش البدئي ومرضى متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH)[96].

3. الالتهاب:

يبدو أن السيتوكينات الالتهابية تقلل من إعادة امتصاص اليورات في النبيبات الكلوية مما يؤدي لنقص حمض البول في الدم ولذلك قد نجده منخفضاً خلال هجمات النقرس الحادة [97].

4. أسباب دوائية:

– مثبطات الناقل المشترك للغلوكوز والصوديوم2 (SGLTI2) له تأثير مانع لاعادة امتصاص اليورات من النبيبات الكلوية بتأثير غير مباشر [98] وأثبت سريرياً أنه يقلل من خطورة تطور النقرس[99]

–أكسدة حمض البول على عكس معظم الحيوانات فإن البشر يفتقدون إلى uricase المسؤول عن أكسدة حمض البول لذالك فأن حمض البول هو المنتج النهائي لنواتج الاستقلاب فأن استخدام مشتقات rasburicase تؤدي الى أكسدته وأنخفاضه[100].

5. أسباب أخرى: الحمل [101] التغذية الوريدية [102] الخباثات مثل لمفوما هودجكن[103].

3.2. أسباب ارتفاع حمض البول في المصل:

ويقسم إلى فرط إنتاج ونقص إطراح

- **<u>فرط الإنتاج:</u>** [104]

1. ناتج عن حمية غذائية عالية البيورين والفركتوز والكحول

2. اضطرابات النقي التكاثرية ومتلازمة الانحلال الورمية

3. أسباب وراثية نادرة مثل:

hypoxanthine-guanine phosphor-ribosyl-transferase (HPRT) deficiency

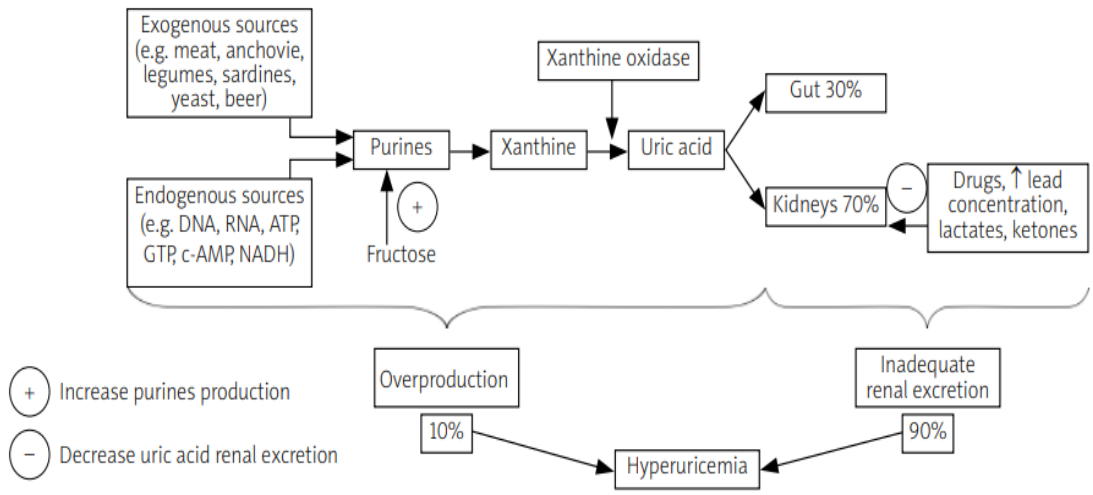
phosphor-ribosyl pyrophosphate (PPRP) synthetase (PRS) hyperactivity

- **<u>نقص الإطراح:</u>**

تلعب الكليتين الدور الرئيسي في الحفاظ على الاستقلاب المتوازن لحمض البول حيث يحدث فرط حمض البول في المصل بسبب نقص الاطراح الكلوي في 90% من الحالات إذ تكون الكلية مسؤولة عن طرح حوالي ثلثي الكمية المنتجة من حمض البول يومياً ويتم طرح الثلث الباقي عبر السبيل الهضمي كما يتم إعادة امتصاص ما يقارب 90% من حمض البول في الأنابيب الكلوية القريبة ويدل ذلك على أهمية الكلية في الحفاظ على هذا الاستقلاب المتوازن [105].

تعتمد الكلية في إعادة امتصاص حمض البول على العديد من النواقل مثل ناقل اليورات1 (URAT1) وناقل الغلوكوز ٩ (GLUT9) والتي قد تتأثر وظيفتها بالعديد من العوامل مثل العوامل الوراثية والأدوية وزيادة تركيز اللاكتات والكيتون والرصاص في الدم[106].

الشكل(7) أسباب ارتفاع حمض البول



البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من ثلاثة فصولٍ:

1. **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

2. **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ

3. **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ، الخلاصةُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّل: هدف البحث وطرائقهِ

مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

- **مكان الدراسة:**أقسام العزل المخصصة لمرضى فيروس كورونا المستجد في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق.

زمن الدراسة:من تاريخ الموافقة عليها ولمدة سنة كحد أدنى.

أدوات البحث:الأجهزة المتوفرة في مستشفى المواساة الجامعي دون أي تكلفة إضافية.

المشكلة البحثية:

لوحظ وجود اضطراب قيم حمض البول في المصل عند المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد، وهذه القيم مرتبطة بشكل مستقل بسوء الإنذار ومعدل البقيا لديهم.

تساؤلات البحث:

هل ترتبط مستويات حمض البول في المصل مع شدة الإصابة بفيروس كورونا المستجد عند المرضى المقبولين في المشفى، وهل يؤثر هذا على معدل البقيا والإنذار لديهم؟

نوع الدراسة:

دراسة عرضية مقطعية Cross sectional

معاييرُ الاشتمالِ والاستبعاد:

معاييرُالاشتمالِ:

- ✓ العمر أكثر او يساوي14 سنة بحسب قوانين القبول بالمستشفى(حيث يتم تحويل من يقل عن هذا العمر الى مستشفى الاطفال الجامعي).
- ✓ نتيجة المسحة البلعومية الأنفية إيجابية لفيروس كورونا المستجد.

معاييرُالاستبعادِ:

- ☒ عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.
- ☒ العمر أقل من 14 سنة.
- ☒ المرضى الذين لديهم سوابق مرضية تؤثر على مستوى حمض البول في المصل مثل: (النقرس، قصور الكلية المزمن).
- ☒ نتيجة المسحة البلعومية الأنفية سلبية لفيروس كورونا المستجد.
- ☒ المريض يتناول دواء يؤثر على مستوى حمض البول في المصل مثل:(ألوبيرينول، المدرات التيازيدية).

عينة المرضى:

حجم العينة:

تم حسابها اعتماداً على الموقع الإلكتروني(www.rasoft.com) مع اعتبار فاصل ثقة 95%ومقدار الخطأ المسموح لا يتجاوز 5%،وُجد أن حجم العينة 132 مريض.

وتم تطبيق عدد العينة وفق المعادلة الآتية:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B)\right)\left(\frac{z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}}{p_A-p_B}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(\frac{|p_A-p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A}+\frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha}\right)$$

حيث:

Z: القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدراسة الحالية تم تقدير مستوى الثقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.

$$1-\alpha=0.95 \Rightarrow Z=1.96 \Rightarrow Z^2=3.8416$$

طريقةُ إجراء الدِّراسةِ:

ستتم دراسة وجمع بيانات المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد المقبولين في أقسام العزل في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق من تاريخ الموافقة على البحث وحتى جمع الحد الأدنى المطلوب من المرضى بما في ذلك: العمر، الاسم، الجنس، التدخين، السوابق المرضية، السوابق الدوائية، النسبة المئوية اللإرتشاحات على الطبقي المحوري للصدر، الحالة العامة للمريض عند القبول، الإشباع الأوكسجيني، وضغط الدم الشرياني، وعدد مرات التنفس بالدقيقة، معدل النبض بالدقيقة، ومقياس غلاسكو للسبات GCS، ومسحة بلعومية أنفية لكشف فيروس كورونا المستجد، ومخبريات مثل(تعداد الكريات البيض WBC، اللمفاويات L، البروتين الارتكاسي سي CRP، البولة UREA، الكرياتينين CREATININE، حمض البول URIC ACID، والخمائر الكبدية: ناقلات الأمين الآلانية ALT، وناقلات الأمين الأسبارتية AST، غازات الدم الشريانيةABGs).

الميزانيَّة:

لا يترتب على المريض أي تكلفة إضافية بدخوله ضمن الدراسة وسيتم الاعتماد على موارد المشفى فقط للحصول على المعلومات المطلوبة.

المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء أكانوا من الزملاء الباحثين أو من المشاركين في البحث أو من المستهدفين من البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي

عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونان ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.

وفي بحثنا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة، وسرية المعلومات، وذلك من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على نتائج الاستقصاءات التي تم إجراؤها دون إلحاق الأذى بهم.

تحليلُ البيانات:

بعد الإنتهاء من جمع المعطيات تم استخدام طرائق الإحصاء الوصفي والاستدلالي من جداول عشوائية وتكرارية ومخططات بيانية مع حساب النسب والمتوسطات والإنحرافات المعيارية.

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS-25في تحليل البيانات التي جمعت وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

الإحصاء الوصفي:

يتمثل في دراسة انتشار بيانات متغيرات الدراسة ودراسة بعض الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ..) مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

تم استخدام اختبار الاستقلال Chi Square لدراسة فيما إذا وجدت علاقة بين متغيرين وصفيين وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع وتم اعتبار قيمة P-value<0.05 قيمة مرجعية للدلالة على وجود علاقة إحصائية بين المتغيرات المدروسة. إضافة لاختبار T

بعض الاختصارات التي سترد في القسم العملي وما يتعلق بالإحصاء:

SD: الانحراف المعياري.

N: العدد.

Mean: المتوسط الحسابي.

الموافقةُ المُستنيرةُ والاستبيانُ:

أُدرجتا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

نتائج الدراسة:

تَمَّتِ الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS-25في تحليل البيانات التي جُمِعَت وتَمَّ استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

1. الإحصاء الوصفي:

يتمثَّل في استطلاعٍ لانتشار كل المُتغيِّرَاتِ المدروسة وذلك من خلال تحديد النسب المئوية وإضافة بعض الأشكال البيانية لإغناء النتائج.

2. الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

تم استخدام اختبار الاستقلال Chi Square لدراسة فيما إذا وجدت علاقة بين متغيرين وصفيين وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع وتم اعتبار قيمة

P-value<0.05قيمة مرجعية للدلالة على وجود علاقة إحصائية بين المتغيرات المدروسة.

1. الإحصاء الوصفي:

بلغت عينة الدراسة 132 مريض حيث كان متوسط العمر 62.4 سنة بانحراف +/-13.6

الجدول (2): توزع عينة الدراسة حسب العمر

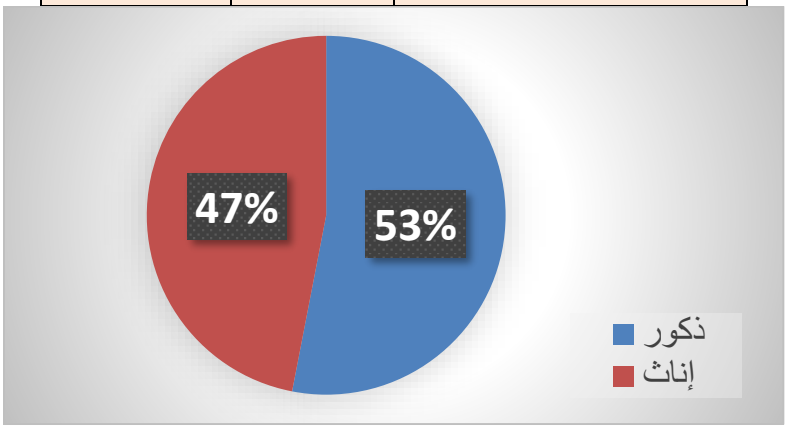
المتوسط الحسابي	62.4
الانحراف المعياري	13.6+/-

وبتقسيم عينة الدراسة حسب الجنس فقد كانت نسبة الذكور ٥٣,٠٣% من مجمل حجم العينة

الجدول (3): توزع عينة الدراسة حسب الجنس

	العدد	**النسبة**
ذكور	70	53

إناث	62	47
المجموع	**132**	**100**



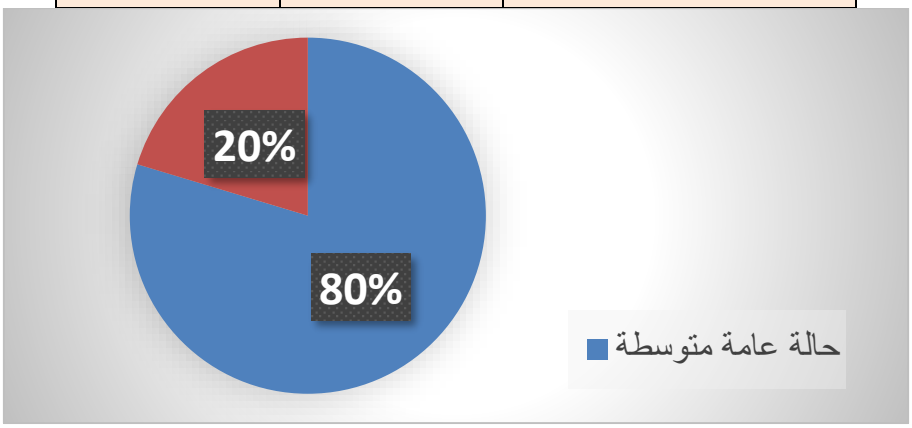
المخطط البياني (1)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب الجنس

بالانتقال لتقسيم عينة الدراسة حسب الحالة العامة للمرضى عند القبول فقد كانت النسبة الأكبر للمرضى بحالة عامة متوسطة بنسبة 79.5% من الحالات، في حين كانت بقية الحالات تراجع بحالة عامة حرجة

الجدول (4): توزع عينة الدراسة حسب الحالة العامة للمرضى

	العدد	النسبة
حالة عامة متوسطة	105	79.5
حالة عامة حرجة	27	20.5
المجموع	**132**	**100**



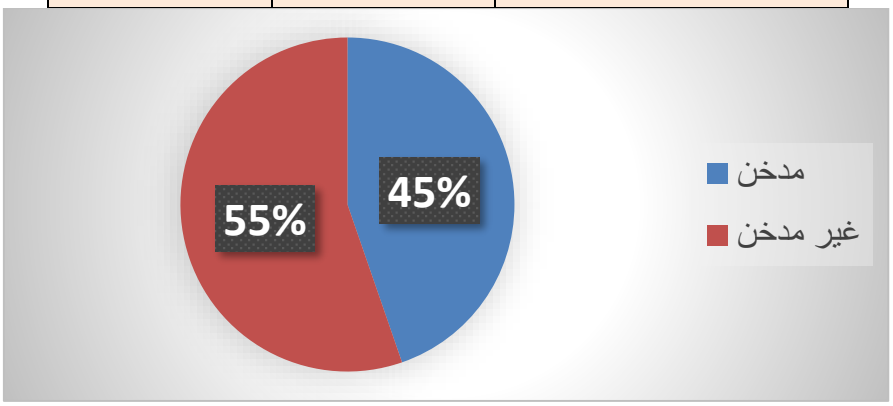
المخطط البياني(2)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب الحالة العامة للمرضى

وبسؤال المرضى عن التدخين كان لدينا 44.7% من المرضى مدخنين

الجدول (5): توزع عينة الدراسة حسب نسبة المدخنين

	العدد	النسبة
مدخن	59	44.7
غير مدخن	73	55.3
المجموع	**132**	**100**



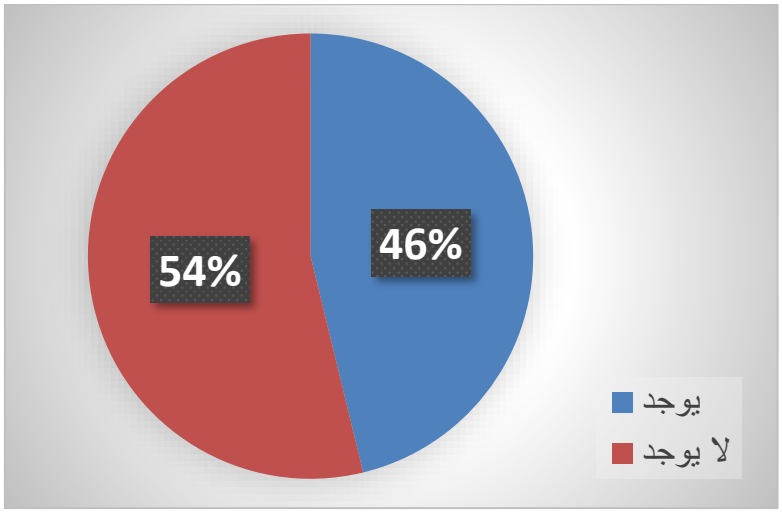
المخطط البياني (3)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب نسبة المدخنين

وعند سؤال المرضى عن وجود ارتفاع توتر شرياني لديهم فقد تبين لدينا وجود ارتفاع توتر شرياني لدى 46.2% من المرضى.

الجدول (6): توزع عينة الدراسة حسب وجود ارتفاع توتر شرياني لدى المرضى

	العدد	النسبة
يوجد	61	46.2
لا يوجد	71	53.8
المجموع	**132**	**100**



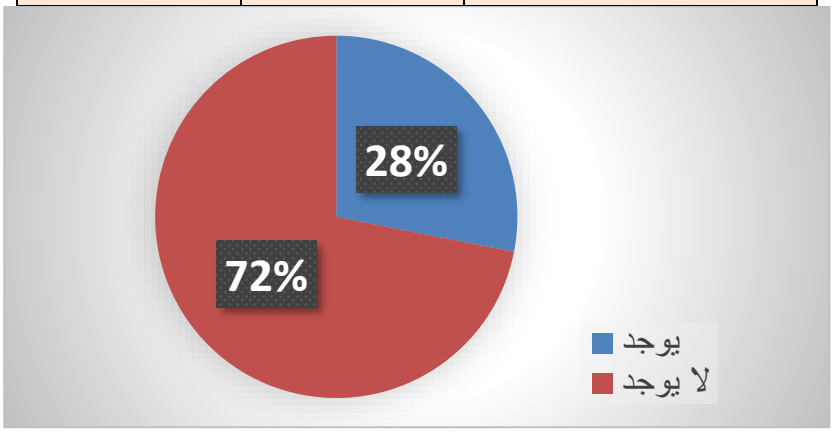
المخطط البياني(4)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب وجود ارتفاع توتر شرياني لدى المرضى

أما بالنسبة للداء السكري فقد وجد لدى 28.03% من مجمل مرضى الدراسة

الجدول (7): توزع عينة الدراسة حسب وجود داء سكري لدى المرضى

	العدد	النسبة
يوجد	37	28
لا يوجد	95	٧٢
المجموع	**132**	**100**



المخطط البياني(5)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب وجود داء سكري لدى المرضى

بالنسبة لوجود داء قلبي إقفاري فكان لدى 11.3% من مجمل عينة الدراسة

الجدول (8): توزع عينة الدراسة حسب وجود داء قلبي إقفاري

	العدد	النسبة
يوجد	15	%11.3
لايوجد	117	%88.7

وفيما يخص حيويات المرضى عند القبول فقد كان متوسط قيمة الضغط الانقباضي 148 ملم زئبقي بانحراف +/−23

الجدول (9): توزع عينة الدراسة حسب الضغط الانقباضي

المتوسط الحسابي	148
الانحراف المعياري	+/−23

في حين كان متوسط الضغط الانبساطي 79 ملم زئبقي بانحراف +/−13

الجدول (١٠): توزع عينة الدراسة حسب الضغط الانبساطي

المتوسط الحسابي	79
الانحراف المعياري	+/−13

بالانتقال إلى بقية الحيويات فقد كان متوسط أكسجة المرضى 83.6% بانحراف +/−12 في حين كان متوسط معدل ضربات القلب بالدقيقة 94ضربة بالدقيقة بانحراف +/−21، أما متوسط عدد مرات التنفس في الدقيقة فقد كان 29 مرة بالدقيقة بانحراف +/−11

الجدول (11): توزع عينة الدراسة حسب قيمة الأكسجة لدى المرضى

المتوسط الحسابي	83.6
الانحراف المعياري	+/−12

الجدول (12): توزع عينة الدراسة حسب معدل ضربات القلب في الدقيقة لدى المرضى

المتوسط الحسابي	94
الانحراف المعياري	+/−21

الجدول (13):توزع عينة الدراسة حسب معدل التنفس لدى المرضى

المتوسط الحسابي	29
الانحراف المعياري	+/−11

في حين كانت جميع المسحات المجراة للمرضى إيجابية

الجدول (14): توزع عينة الدراسة حسب نتيجة المسحة الانفية البلعومية

	العدد	**النسبة**
مسحة إيجابية	132	100

أما بالنسبة لوظائف الكبد فقد كان متوسط أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) 39 بانحراف +/−25.3 أما ناقلة أمين الأسبارتات (AST) فقد كان المتوسط 42.3 بانحراف +/−30

الجدول (15): توزع عينة الدراسة حسب وظائف الكبد

	ALT	**AST**
المتوسط الحسابي	39	42.3
الانحراف المعياري	+/−25.3	+/−30

وبالحديث عن وظائف الكلية فقد كان متوسط الكرياتنين (Cr) 2.5بانحراف +/-1.5 في حين كان متوسط البولة (Ur) 30.8 بانحراف +/-9.7

الجدول (16): توزع عينة الدراسة حسب وظائف الكلية

	Cr	Ur
المتوسط الحسابي	2.5	30.8
الانحراف المعياري	+/-1.5	+/-9.7

وبحسب تحليل حمض البول فقد كان المتوسط 2.3 بانحراف +/-1.3 من مجمل حجم العينة

الجدول (17): توزع عينة الدراسة حسب تحليل حمض البول في المصل

المتوسط الحسابي	2.3
الانحراف المعياري	+/-1.3

كما كان المتوسط الحسابي لقيمة المشعر الالتهابي (CRP) هو 46.7 بانحراف +/-41.8

الجدول(18): توزع عينة الدراسة حسبة قيمة CRP

المتوسط الحسابي	46.7
الانحراف المعياري	+/-41.8

وبتحليل تعداد الدم للمرضى فقد كان متوسط تعداد الكريات البيضاء 5.3ألف كرية بيضاء بانحراف +/-3.69 ألف كرية، في حين كان متوسط نسبة اللمفاويات 19.6% بانحراف +/-10.7

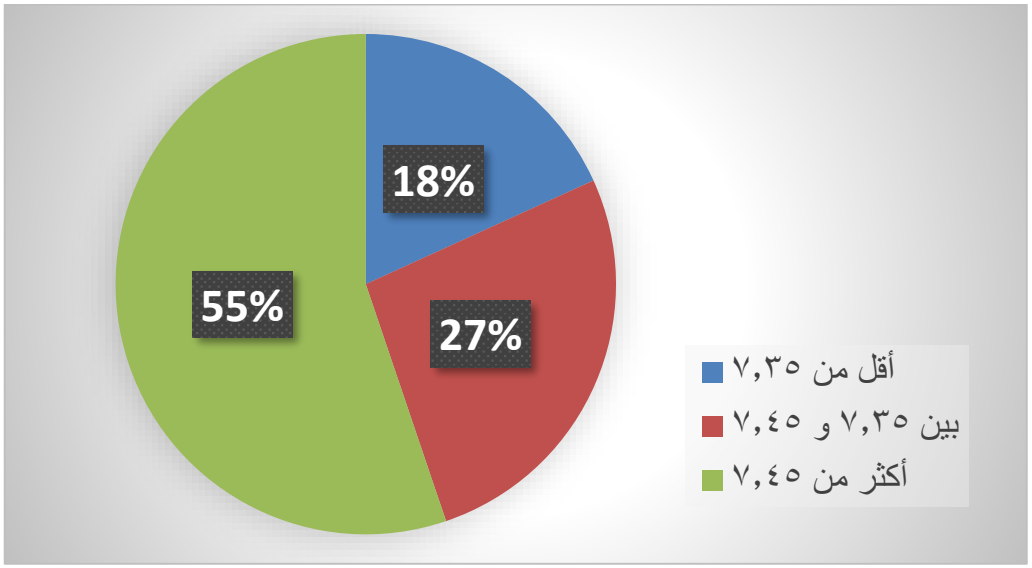
الجدول (19): توزع عينة الدراسة حسب تعداد الكريات البيضاء ونسبة اللمفاويات

	تعداد الكريات البيضاء	نسبة اللمفاويات
المتوسط الحسابي	5.3	19.6
الانحراف المعياري	+/-3.69	+/-10.7

أما غازات الدم الشرياني لدى المرضى فقد كانت نسبة المرضى المراجعين مع PH أقل من 7.35 هي 18.2% في حين كانت نسبة المرضى المراجعين مع قيمة PH تتراوح بين 7.35 و 7.45 هي 26.5% حيث كانت غالبية المرضى تراجع مع PH أكثر من 7.45 بنسبة 55.3%

الجدول (20): توزع عينة الدراسة حسب قيمة PH في تحليل غازات الدم الشرياني

	العدد	النسبة
أقل من 7.35	24	18.2
بين 7.35و 7.45	35	26.5
أكثر من 7.45	73	55.3
المجموع	**132**	**100**



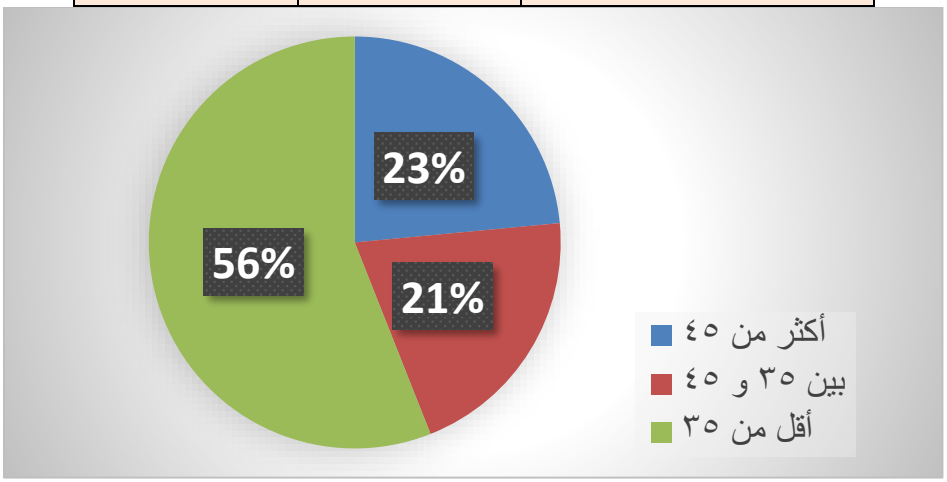
المخطط البياني(6)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب قيمة PH في تحليل غازات الدم الشرياني

أما قيمة Paco2 فقد كان 23.5% من المرضى يراجعون مع قيم أكثر من 45، و 20.5% من المرضى كانت لديهم قيم بين 35و 45، في حين كان 56% منه المرضى يراجعون بقيم أقل من 35

الجدول (21): توزع عينة الدراسة حسب قيمة Paco2 في تحليل غازات الدم الشرياني

	العدد	النسبة
أكثر من 45	31	23.5
بين 35و 45	27	20.5
أقل من 35	74	56
المجموع	**132**	**100**



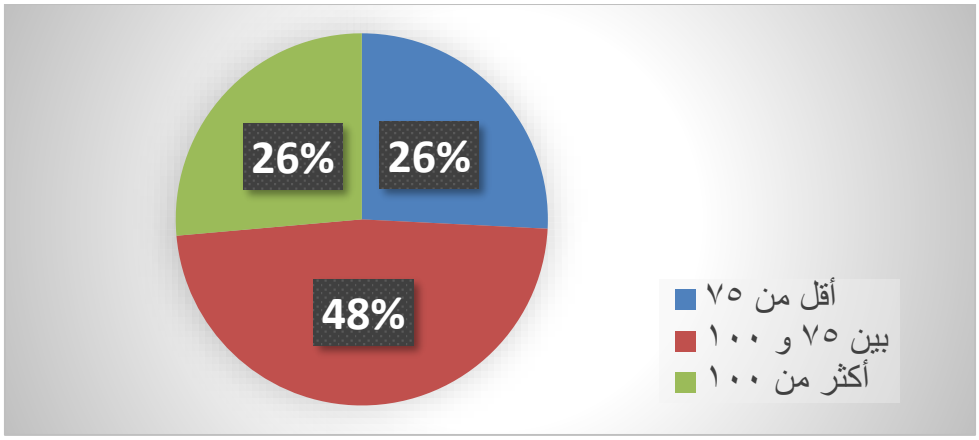
المخطط البياني(7)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب قيمة Paco2 في تحليل غازات الدمالشرياني

وفيما يخص قيمة Pao2 فقد كان 25.8% يراجعون بقيم أقل من 75، و 47.7% يراجعون بقيم مابين 75و 100، في حين كان 26.5% يراجعون بقيم أكثر من 100

الجدول (22): توزع عينة الدراسة حسب قيمة Pao2 في تحليل غازات الدمالشرياني

	العدد	النسبة
أقل من 75	34	25.8
بين 75و 100	63	47.7
أكثر من 100	35	26.5
المجموع	**132**	**100**



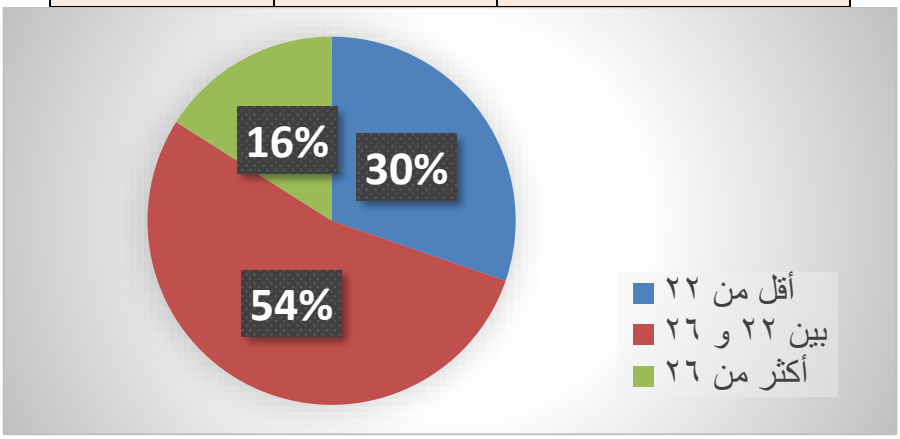
المخطط البياني(8)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب قيمة Pao2 في تحليل غازات الدمالشرياني

وبختام قيم غازات الدم الشرياني فقد كان 30.3% من المرضى يراجعون بقيم أقل من 22لقيمة Hco3، و 53.7% من المرضى يراجعون بقيم بين 22 و 26، في حين كان 16% منهم يراجعون بقيم أكثر من 26

الجدول (23): توزع عينة الدراسة حسب قيمة Hco3 في تحليل غازات الدمالشرياني

	العدد	النسبة
أقل من 22	40	30.3
بين 22و 26	71	53.7
أكثر من 26	21	16
المجموع	**132**	**100**



المخطط البياني(9)

الرسم بالفطيرة لتوزع عينة الدراسة حسب قيمة Hco3 في تحليل غازات الدمالشرياني

وبالحديث عن نسبة ارتشاحات الرئتين على التصوير الطبقي المحوري للصدر فقد كان متوسط الارتشاحات 53.6% من مجمل حجم الرئتين بانحراف +/−22.9

الجدول (24): توزع عينة الدراسة حسب نسبة الارتشاحات على الطبقي المحوري للصدر

المتوسط الحسابي	53.6
الانحراف المعياري	+/−22.9

وبحسب مقياس غلاسكو لتقييم حالة المرضى عند القبول فقد كان المتوسط 12.67 بانحراف +/−2.48

الجدول (25): توزع عبنة الدراسة حسب نسبة مقياس غلاسكو

المتوسط الحسابي	12.67
الانحراف المعياري	+/−2.48

٢.الإحصاء الاستدلالي (التحليلي):

بالانتقال إلى الإحصاء الاستدلالي فقد قمنا بدراسة العلاقة بين قيمة حمض البول لدى كل من المرضى الذين كانوا بحالة عامة متوسطة أو حرجة حيث كانت قيمة P−value<0.05 وبالتالي وجود علاقة إحصائية بين انخفاض قيمة حمض البول وبين سوء الحالة العامة للمريض.

كما تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين ودراسة المتغيرات لكل منها في الجدول (26):

المجموعة الأولى: تمثّل المرضى ذوو الحالة العامة المتوسطة.

المجموعة الثانية: تمثّل المرضى ذوو الحالة العامة الحرجة.

المتغيرات	المرضى ذوو الحالة العامة المتوسطة N=105	المرضى ذوو الحالة العامة الحرجة N=27	كل المرضى N=132	P-value	المجال الطبيعي
العمر	58.2+/-11.3	73.3+/-14.1	62.4+/-13.6	0.003	NA
الذكور	51(48.5%)	19(70.3%)	70(50.03%)	0.004	NA
HTN	44(41.9%)	17(62.9%)	61(46.2%)	0.002	NA
DM	23(21.9%)	14(51.8%)	37(28.03%)	0.002	NA
CAD	7(6.66%)	8(29.6%)	15(11.3%)	0.003	NA
المدخنين	47(44.76%)	12(44.44%)	59(44.7%)	0.604	NA
SBP	137+/-9	159+/-17	148+/-23	0.002	<130
DBP	78.2+/-11.1	79.6+/-10.7	79+/-13	0.593	<80
Sao2%	89.3+/-8.4	77.9+/-19.4	83.6+/-12	<0.001	>94
HR	88+/-16	101+/-26	94+/-21	0.003	60-100
RR	26+/-6	32+/-16	29+/-11	0.004	16-20
ALT	36.3+/-31.4	45.2+/-39.2	39+/-25.3	0.011	5-40 units/L
AST	30.3+/-18.1	55.3+/-49.6	42.3+/-30	<0.001	5-45 units/L
Cr	1.6+/-0.8	3.4+/-1.3	2.5+/-1.5	0.002	0.7-1.4 mg/dl
Ur	26+/-7.6	37.6+/-13.4	30.8+/-9.7	0.002	10-50 mg/dl
CRP	34.2+/-33.9	88.7+/-58.1	46.7+/-41.8	<0.001	0-5 mg/L
WBC	4.8+/-2.3	8.2+/-1.5	5.3+/-3.69	0.003	4-11 (10^9/L)
LYM%	31+/-15.4	7.3+/-4.3	19.6+/-10.7	<0.001	21-40%
CT	14.4+/-26.3%	20.7+/-80.9%	53.6+/-22.9%	0.002	NA
GCS	14.3+/-0.31	11+/-4.52	12.67+/-2.48	0.003	15
UA	3.2+/-1.8	1.9+/-0.8	2.3+/-1.3	0.002	2.5-7mg/dl

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Cr, creatinine, DM: Diabetes Mellitus, DBP: diastolic blood pressure;

CRP, C- reactive protein, LYM%, Lymphocyte percentage, SBP, systolic blood pressure; UA, uric acid, WBC, white blood cell.

CAD: coronary artery disease, HTN: Hypertension, HR: Heart Rate, RR:Respiratory Rate, Ur:Urea, GCS: Glasgow coma scale, CT:computed Tomography.

الجدول (27): دراسة العلاقة بين مرضى الحالة العامة المتوسطة والحرجة مع قيمة حمض البول لديهم

	المرضى بحالة عامة متوسطة	المرضى بحالة عامة حرجة	P-value
المتوسط الحسابي	3.2	1.9	0.002
الانحراف المعياري	+/-1.8	+/-0.8	

الفصلُ الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية، الخلاصة، والتوصيات

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

بالنظر إلى نتائج دراستنا وهي دراسة مقطعية عرضية، وقد أُجريت على 132 مريض مؤكّدة إصابته بفيروس كورونا المستجد، فقد وجدنا أن انخفاض قيمة حمض البول كان مرتبطاً ارتباطاً وثيقاً بشدة الإصابة وسوء الإنذار داخل المشفى.

وكان تركيز حمض البول منخفضاً بشكل ملحوظ عند المرضى ذوو الإصابة الشديدة مقارنة بالمرضى ذوو الإصابة المتوسطة، حيث كان عند الأولى 1.9 بانحراف −/+ 0.8 وعند الأخيرة 3.2 بانحراف −/+ 1.8 بالتالي يمكن اعتبار انخفاض قيمة حمض البول عامل إنذاري سيء عند المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد.

اعتدنا أن ارتفاع حمض البول هو عامل خطر لارتفاع التوتر الشرياني وأمراض الكلية، كما يزيد خطر الحوادث الوعائية الدماغية والموت [27]، والأمراض القلبية الوعائية [28]، والنقرس ومقاومة الأنسولين والداء السكري النمط الثاني[30−29]، لكن أيضاً يعد حمض البول في المصل أكثر مضادات الأكسدة وفرة في البلازما، فارتفاع مستوى حمض البول في المصل عند البشر يمثل ميزة تطورية يمكن أن تعزز الدفاع المضاد للأكسدة وتطيل العمر[21−20−19]، فمن الأفضل الحفاظ على قيمة متوازنة ضمن الحدود الطبيعة له لتجنب أضرار ارتفاعه أو انخفاضه.

كما وجدنا في دراستنا علاقة إيجابية بين نسبة اللمفاويات وقيمة حمض البول ،حيث كانت عند المجموعة ذوو الحالة العامة الحرجة 7.3% بانحراف معياري +/−4.3 ،بينما عند المجموعة الثانية كانت 31% بانحراف معياري +/−15.4 ، حيث أظهرت دراسات أنّه يمكن لحمض البول أن يعزّز الاستجابة المناعية التائية ويؤثر بتمايز اللمفاويات[26].

كما وجدنا علاقة سلبية بين حمض البول والمشعر الالتهابي (CRP)، حيث كان عند المجموعة ذوو الحالة العامة الحرجة 88.7% بانحراف معياري +/−58.1 ، بينما عند المجموعة الثانية كان 34.2% بانحراف معياري +/−33.9 ، حيث أنّ حمض البول يلعب دوراً مهماً في تقليل الشدة التأكسدية والالتهاب [23].

كما لم نجد فرق مهماً بنسبة التدخين عند كل من المجموعتين حيث كانت عند كل منهما حوالي 44.5%

أما بالنسبة للأذية الكلوية الحادة المحدثة بسياق Covid_19 ،فكانت واضحة أنّها أكثر شدّة عند المجموعة ذوو الحالة العامة الحرجة حيث كان متوسط Cr هو 3.4 بانحراف معياري +/−1.3 و Urea كانت 37.6 بانحراف معياري +/−13.4، حيث كشفت بعض الدراسات في أوروبا وأمريكا أن Covid_19 يسبب أذية كلوية حادة بنسبة 20–40 %من المرضى المقبولين في العناية المشددة وكانت الأذية الكلوية الحادة بمثابة إنذار سيئ لشدة المرض[51–50].

وبالحديث عن نسبة الذكور إلى الإناث فقد كانت نسبة الذكور كبيرة عند المجموعة ذوو الحالة العامة الحرجة 70.3% ، على الرغم من أن الأدلة الحالية لا تشير إلى وجود اختلاف في الجنس أو بين الجنسين بعدوى COVID−19 ، يميل المرضى الذكور إلى ارتفاع معدلات الشدة والوفيات. قد تكون هذه التفاوتات ناتجة عن ارتفاع مستويات بعض الأنزيمات و أنواع من المستقبلات البروتينة ، بالإضافة إلى التأثيرات الهرمونية على الاستجابة المناعية. يمكن أن تسهم الاختلافات في السلوك بين الجنسين أيضًا في زيادة الشدة والوفاة في COVID−19 الملحوظ بين الرجال [18].

أما بمقارنة النتائج مع الدراسات العالمية السابقة فقد قمنا بمقارنة نتائج دراستنا مع عدة دراسات عالمية،حيث توافقت باعتبار أنّ انخفاض قيمة حمض البول له تأثير سلبي على الحالة العامة لمرضى فيروس كورونا المستجد مع كل من دراسة Hu et al المجراة في مدينة زوهاي في الصين، ودراسة Li et al المجراة في أربع مشافي في مدينة ووهان في الصين، ودراسة في بلجيكا مدينة بروكسل.

أما مقارنة مع دراسة Chen et al المجراة في مشفى لي شين شان، فقد اختلفت معها ، حيث وجدت هذه الدراسة أنّ ارتفاع قيمة حمض البول أو انخفاضه عن الحدود الطبيعية ارتبط مع سوء الإنذار وتفاقم الإصابة مع الحاجة للتهوية الآلية.

وقد قمت بوضع النتائج في الجدول التالي لسهولة المقارنة:

المتغيرات	دراستنا	Huetal (ZUHAI)	المكان	وصف الدراسة	النتائج
العمر	62.4	47.53	أجريت في الصين في مدينة زوهاي ZHUHAI، وظهرت بتاريخ 2021/4/6 بعنوان (علاقة حمض البول في المصل بشدة الإصابة بفيروس كورونا المستجد).	نمط الدراسة : حالة شاهد. بالاعتماد على 91 مريض مصاب بفيروس كورونا المستجد مقسمين لمجموعتين بحسب شدة الأعراض، و 273 شخص سليم.	كان المرضى المصابين لديهم مستوى منخفض من حمض البول في المصل (أقل من الطبيعي) عند القبول، و المرضى الذكور المصابين بفيروس كورونا المستجد والذين لديهم مستوى منخفض من حمض البول في المصل كان لديهم خطورة عالية لحدوث أعراض شديدة أكثر من هؤلاء الذين لديهم مستويات أعلى من حمض البول في المصل.
الذكور	53	43.9			
AST	42.3	3.03			
ALT	39	----			
U.A	2.3	5.65 umol/L			
Cr	2.5	4.10			
LYM%	19.6	32.54			
WBC	5.3	----			
DM	%28.03	9			
HTN	%46.2	17			
الحالة العامة	متوسطة %79.5 حرجة %20.5	متوسطة %44 شديدة %56			
CRP	46.7	----			

المتغيرات	دراستنا	Lietal	المكان	وصف الدراسة	النتائج
العمر	62.4	54.6	أجريت في الصين في أربع مشافٍ في مدينة ووهان WUHAN، وظهرت بتاريخ 2021/8/19 بعنوان (حمض البول كعامل إنذاري وكواسم حاسم لفيروس كورونا المستجد).	دراسة رجعية شملت 540 مريض مصاب بفيروس كورونا المستجد، حيث تم تقسيم المرضى لمجموعتين ومقارنة متغيرات الأحياء مع الذين توفوا بسبب Covid-19.	كشفت النتائج أن انخفاض حمض البول يمكن أن يكون عامل إنذاري للتنبؤ بالإصابة الشديدة بفيروس كورونا المستجد.
الذكور	53	48.5			
AST	42.3	36			
ALT	39	----			
U.A	2.3	261.1 mmol/L			
Cr	2.5	74.2 mmol/L			
LYM%	19.6	16.4			
WBC	5.3	5.67			
DM	%28.03	%18.5			
HTN	%46.2	%26.8			
الحالة العامة	متوسطة %79.5 حرجة %20.5	----			
CRP	46.7	----			

المتغيرات	دراستنا	Chenetal (Leishenshan)	المكان	وصف الدراسة	النتائج
العمر	62.4	58.1	أجريت في الصين في مشفى لي شين شان Leishenshan ، وظهرت بتاريخ 2021/5/6 بعنوان (تراكيز حمض البول في المصل وخطر النتائج السلبية على المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد).	دراسة حشدية شملت 1854 مصابا بفيروس كورونا المستجد، تم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات بناءً على قيمة حمض البول.	اختلفت مع دراستنا حيث تبيّن فيها أنّه: مقارنة مع مستوى حمض البول الطبيعي في المصل، فإنّ ارتفاع مستواه أو انخفاضه عن الحدود الطبيعية ارتبط مع سوء الإنذار وتفاقم الإصابة مع الحاجة للتهوية الآلية.
الذكور	53	48			
AST	42.3	(40) 9%≥ (<40) 91%			
ALT	39	----			
U.A	2.3	----			
Cr	2.5	(≥64.3) 50% (<64.3) 50% mmol/L			
LYM%	19.6	(<1) 14.9% (≥1) 85.1% 10^9/L			
WBC	5.3	----			
DM	%28.03	%12			
HTN	%46.2	%25.8			
الحالة العامة	متوسطة %79.5 حرجة	----			

	%20.5				
CRP	46.7	(<30) 93.6% (≥30) 6.4% mg/L			

المتغيرات	دراستنا	Brussel	المكان	وصف الدراسة	النتائج
العمر	62.4	65	أجريت في بلجيكا في مدينة بروكسل Brussel وظهرت بتاريخ 2021/5/24 بعنوان: (العلاقة بين مستوى حمض البول في المصل وبين النتائج وشدة الإصابة بفيروس كورونا المستجد).	وشملت 517 مصاباً بفيروس كورونا المستجد منهم 53% مصابين إصابة شديدة، وكان مستوى حمض البول منخفض في المصل عند 6% منهم عند القبول ثم خلال الأيام الأولى من الاستشفاء أصبحت 20%، وبالمتابعة	أظهرت النتائج ارتباط مستويات حمض البول المنخفضة في المصل ارتباطا وثيقا بالإصابات الشديدة و سوء الإنذار.
الذكور	53	60			
AST	42.3	----			
ALT	39	----			
U.A	2.3	4.6			
Cr	2.5	1			
LYM%	19.6	890 لمفاوية			
WBC	5.3	----			
DM	%28.03	%24			
HTN	%46.2	%44			
الحالة	متوسطة	جيدة 7%			

العامة	%79.5 حرجة %20.5	متوسطة 22% شديدة 53% حرجة18%		لمدة 148 يوما احتاج 12% منهم للتهوية الآلية وتوفي .%18	
CRP	46.7	74 mg/L			

الخلاصةُ:

من خلال تطبيق هذه الدراسة على العينة التي تم اختيارها تبين أنها أعطت صورة نسبية عن وجود علاقة إحصائية بين انخفاض قيمة حمض البول وبين سوء الحالة العامة للمرضى المصابين بكورونا وبالتالي لابد من أخذ انخفاض قيمة حمض البول بعين الاعتبار كمشعر إنذاري سلبي لدى مرضى فيروس كورونا المستجد.

التَّوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

١.الحرص على إدراج تقييم حمض البول لمرضى كورونا منذ بداية التشخيص

٢. القيام بدراسات أوسع وأشمل تشمل متغيرات أكثر حول مدرى ارتباط نقص حمض البول والمتغيرات الدموية الأخرى وإنذارها على مرضى كورونا.

المراجع

1. King, A.M.; Lefkowitz, E.; Adams, M.J.; Carstens, E.B. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2011; Volume 9.
2. Zhu, N.; Zhang, D.;Wang,W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi,W.; Lu, R. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. **2020**. [CrossRef]
3. Yao, T.T.; Qian, J.D.; Zhu, W.Y.; Wang, Y.; Wang, G.Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J. Med. Virol. **2020**, 92, 556–563. [CrossRef] [PubMed]
4. Yao, H.; Song, Y.; Chen, Y.; Wu, N.; Xu, J.; Sun, C.; Zhang, J.; Weng, T.; Zhang, Z.; Wu, Z.; et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. Cell **2020**, 183, 730–738.e13. [CrossRef] [PubMed]
5. Wang, Y.-T.; Landeras-Bueno, S.; Hsieh, L.-E.; Terada, Y.; Kim, K.; Ley, K.; Shresta, S.; Saphire, E.O.; Regla-Nava, J.A. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological Aspects of SARS-CoV-2. Trends Microbiol. **2020**, 28, 605–618. [CrossRef] [PubMed]
6. Yang, P.;Wang, X. COVID-19: A new challenge for human beings. Cell. Mol. Immunol. **2020**, 17, 555–557. [CrossRef]
7. Zhou, P., et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.* Nature, 2020. **579**(7798): p. 270-273.
8. Wu, F., et al., *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.* Nature, 2020. **579**(7798): p. 2.٢٦٩-٦٥
9. Organization., W.H., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-97*. 26 April 2020.
10. Sanyaolu, A., et al., *Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19.* SN Compr Clin Med, 2020. **2**(8): p. 1069-1076.
11. Cao, J., et al., *Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.* Clin Infect Dis, 2020. **71**(15): p. 748-755.
12. Docherty, A.B., et al., *Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO ClinicalCharacterisation Protocol: prospective observational cohort study.*Bmj, 2020. **369**: p. m1985.
13. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet, 2020 :(١٠٢٢٩)٣٩٥ . p. 1054-1062.
14. Vincent, J.-L., et al., *COVID-19: What we've done well and what we could or should have done better—the 4 Ps.* Critical Care, 2021. **25**(1): p. 40.
15. Grasselli, G., et al., *Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study.* Lancet Respir Med, 2020. **8**(12): p. 1201-1208.
16. Gao, M., et al., *Severe Coronavirus disease 2019 pneumonia patients showed signs of aggravated renal impairment.* J Clin Lab Anal, 2020 :(١٠)٣٤ .p. e23535.
17. He, B., et al., *The Metabolic Changes and Immune Profiles in Patients With COVID-19.* Front Immunol, 2020. **11**: p. 2075.
18. Werion, A., et al., *SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule.* Kidney Int, 2020 :(٥)٩٨ .p. 1296-1307.
19. Organization, W.H., *Weekly epidemiological update on COVID-19*. 3 August 2023.

20. Organization, W.H., *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*.
21. Slotman., J.R., *The long-term impact of COVID-19 on poverty*, in *Department of Economic and Social Affairs Economic Analysis of United Nations* . 15 October 2020.
22. Mukherjee, S. and K. Pahan, *Is COVID-19 Gender-sensitive?* Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2021. **16**(1): p. 38-47.
23. Maddox, T.M., et al., *COVID-19 clinical guidance forthe cardiovascular care team.* 2020.
24. Gebhard, C., et al., *Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe.* Biol Sex Differ, 2020. **11**(1): p. 29.
25. World Health, O., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 80*. 2020, World HealthOrganization: Geneva.
26. Chan, J.F.W.; Yuan, S.; Kok, K.H.; To, K.K.W.; Chu, H.; Yang, J.; Xing, F.; Liu, J.; Yip, C.; Poon, R.; et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. Lancet **2020**. [CrossRef]
27. Xiao, K.; Zhai, J.; Feng, Y.; Xhou, N.; Zhang, X.; Zou, J.J.; Na, L.; Yaqiong, G.; Xiaobing, L.; Xuejuan, S.; et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan Pangolins. bioRxiv**2020**. [CrossRef]
28. Carlos,W.G.; Crus, C.; Cao, B.; Pasnick, S.; Jamil, S. NovelWuhan (2019-nCoV) coronavirus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. **2020**,201, 7–8. [CrossRef] [PubMed]
29. Ather, A.; Patel, B.; Ruparel, N.B.; Diogenes, A.; Hargreaves, K.M. Coronavirus disease 19 (COVID-19): Implications for clinical dental care. J. Endod. **2020**, 45, 584–595. [CrossRef] [PubMed]
30. Zhang, J.; Wang, S.; Xue, Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. J. Med. Virol. **2020**, 92, 680–682. [CrossRef]
31. Chen, L.; Lou, J.; Bai, Y.; Wang, M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. Am. J. Gastroenterol. **2020**, 115. [CrossRef]
32. Cai, J.; Sun,W.; Huang, J.; Gamber, M.; Wu, J.; He, G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases,Wenzhou, China, 2020. Emerg. Infect. Dis. **2020**, 26. [CrossRef]
33. Leigh, R. and D. Proud, *Virus-induced modulation of lower airway diseases: pathogenesis and pharmacologic approaches to treatment.*Pharmacol Ther, 2015. **148**: p. 185-98.
34. Akaike, T., M .Suga, and H. Maeda, *Free radicals in viral pathogenesis: molecular mechanisms involving superoxide and NO.* Proc Soc Exp Biol Med, 1998. **217**(1): p. 64-73.
35. Papi, A., et al., *Role of xanthine oxidase activation and reduced glutathione depletion in rhinovirus induction of inflammation in respiratory epithelial cells.* J Biol Chem, 2008. **283**(42): p. 28595-606.
36. Bosch, B.J., et al., *The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex.* J Virol, 2003. **77**(16): p. 8801-11.
37. Li, W., et al., *Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus.* Nature, 2003. **426**(6965): p. 450-4.
38. Zou, X., et al., *Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection.* Front Med, 2020. **14**(2): p. 185-192.
39. Vishwajit, D., et al., *Histopathological observations in COVID-19: a systematic review.* Journal of Clinical Pathology, 2021. **74**(2): p. 76.

40. Leung, W.K., et al., *Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection.* 2003. **125**(4): p. 1011-1017.
41. Holshue, M.L., et al., *First case of 2019 novel coronavirus in the United States.* 2020. **382**(10): p. 929-936.
42. Zhang, C., et al., *Liver injury in COVID-19: management and challenges.* 2020. **5**(5): p. 428-430.
43. Cheng, Y., et al., *Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19.* 2020. **97**(5): p. 829-8.٣٨
44. Pan, X.-w., et al., *Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis.* 2020. **46**: p. 1114-1116.
45. Mao, L., et al., *Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China.* 2020. **77**(6): p. 683-690.
46. Baig, A.M.J.C.n. and therapeutics, *Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.* 2020. **26**(5): p. 499.
47. Yuki, K., M. Fujiogi, and S. Koutsogiannaki, *COVID-19 pathophysiology: A review.* Clinical Immunology, 2020. **215**: p. 108427.
48. Gross, O., et al., *COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications?* Lancet, 2020. **395**(10236): p. e87-e88.
49. Peng, L., et al., *SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens.* J Med Virol, 2020. **92**(9): p. 1676-1680.
50. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with inhospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97: 829-838.https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005.
51. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
52. Yalameha B, Roshan B, Lakkakula VKS, Bhaskar ML. Perspectives on the relationship of renal disease and coronavirus disease 2019. JNephropharmacol. 2020;9(2):e22. https://doi.org/10.34172/npj.2020.22.
53. Khouchlaa A, Bouyahya A. COVID]19 nephropathy; probable mechanisms of kidney failure. J Nephropathol. 2020;9:e35. https:// doi.org/10.34172/jnp.2020.35.
54. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID]19 outbreak: a study based on single]cell transcriptome analysis. Intensive Care Med. 2020;1]3. https://doi.org/10.1007/s00 134-020-06026-1.
55. Buonaguro FM, Ascierto PA, Morse GD, et al. Covid]19: time for a paradigm change. Rev Med Virol. 2020;30(5):e2134. https://doi.org/ 10.1002/rmv.2134.
56. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3067-3075. https://doi.org/ 10.1681/asn.2006050423.
57. Yin W, Zhang PL. Infectious pathways of SARS-CoV-2 in renal tissue. *J Nephropathol*. 2020;9(4):e37. https://doi.org/10.34172/jnp. 2020.37.
58. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. COVID]19 and the renin]angiotensin system. Kidney Int Rep. 2020;5:563]565. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.024.
59. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS]CoV]2 infection. Eur J Intern Med. 2020;76:14]20. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037.

60. Tolouian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, Tolouian A, Ardalan M. COVID] 19 interactions with angiotensin]converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. J Renal Inj Prev. 2020;9(2):e19. https://doi.org/10.34172/jrip.2020.19.
61. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection andendotheliitis in COVID]19. Lancet. 2020;395:1417]1418. https:// doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
62. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID]19 in the New York City area. JAMA. 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
63. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet.2020;395:497]506.
64. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID19[پ). Front Immunol. 2020;11:827.
65. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response inpatients with COVID]19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis.2020;71(15):762]768. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248.
66. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. BiochemBiophys Res Commun. 2020;526:135]140. https:// doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
67. Taverna G, Di Francesco S, Borroni EM, et al. The kidney, COVID]19, and the chemokine network: an intriguing trio. Int Urol Nephrol. 2020. https://doi.org/10.1007/s11255-020-02579-8.
68. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. Cureus. 2020;12:e7561. https://doi.org/10.7759/cureus.7561.
69. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID]19. Emerg Infect Dis. 2020;26:1618]1620. https://doi.org/10.3201/eid2607.200445.
70. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. N Am J Med Sci. 2015;7:122]124. https://doi.org/10.4103/1947-2714. 153926.
71. Husain]Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung]kidney cross]talk in the critically ill patient. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:402]414. https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0420CP.
72. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID]19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol. 2020;16:308]310. https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7.
73. Ronco C, Reis T, Husain]Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID]19. Lancet Respir Med. 2020;8(7): 738]742. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30229-0.
74. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019;394:1949]1964. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32563-2.
75. Yüce, M., E. Filiztekin, and K.G. Özkaya, *COVID-19 diagnosis -A review of current methods.*BiosensBioelectron, 2021. **172**: p.١١٢٧٥٢ .
76. Alsharif, W. and A. Qurashi, *Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review.* Radiography (Lond), 2021. **27**(2): p. 682-687.
77. Meral Yüce a,*, Elif Filiztekinb, Korin Gasia ¨Ozkayab.COVID-19 diagnosis —A review of current methods. https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752
78. Hafeez, A., et al., *A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis, treatments and prevention.* 2020. **4**(2): p. 116-125.

79. Shaffer, L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. Nat. Med. 2020. [CrossRef] [PubMed]
80. Li, G.; De Clercq, E. Therapeutic Options for the 2019 Novel Coronavirus (2019nCoV); Nature Publishing Group: Berlin, Germany,2020.
81. Agostini, M.L.; Andres, E.L.; Sims, A.C.; Graham, R.L.; Sheahan, T.P.; Lu, X.; Smith, E.C.; Case, J.B.; Feng, J.Y.; Jordan, R. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. MBio 2018, 9, e00221-18. [CrossRef] [PubMed]
82. Zha, L.; Li, S.; Pan, L.; Tefsen, B.; Li, Y.; French, N.; Chen, L.; Yang, G.; Villanueva, E.V. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Med. J. Aust. **2020**, 212, 416–420. [CrossRef] [PubMed]
83. A. Vitiello1 · F. Ferrara1 · V. Troiano2 · R. La Porta2.COVID‑19 vaccines and decreased transmission of SARS‑CoV‑2.8 July 2021.https://doi.org/10.1007/s10787-021-00847-2
84. Lakshmi, D.; Whitcombe, M. J.; Davis, F.; Sharma, P. S.;Prasad, B. B. Electrochemical Detection of Uric Acid in Mixedand Clinical Samples: A Review. Electroanalysis 2011, 23,305–320. DOI: 10.1002/elan.201000525.
85. Maiuolo, J.; Oppedisano, F.; Gratteri, S.; Muscoli, C.; Mollace,V. Regulation of Uric Acid Metabolism andExcretion. Int. J.Cardiol. 2016, 213, 8–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
86. Shi, Y., J.E. Evans, and K.L.J.N. Rock, *Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells.* 2003. **425**(6957): p. 516-521.
87. Sautin, Y.Y., R.J.J.N. Johnson, Nucleotides,, and N. Acids, *Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox.* 2008. **27**(6-7): p. 608-619.
88. Ames, B. N.; Cathcart, R.; Schwiers, E.; Hochstein, P. UricAcid Provides an Antioxidant Defense in Humans againstOxidant- and Radical-Caused Aging and Cancer: AHypothesis. Proc. Natl. Acad. Sci. 1981, 78, 6858–6862. DOI:10.1073/pnas.78.11.6858.
89. Maiuolo, J.; Oppedisano, F.; Gratteri, S.; Muscoli, C.; Mollace,V. Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. Int. J.Cardiol. 2016, 213, 8–14. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
90. Perez-Ruiz, F.; Dalbeth, N.; Bardin, T. A Review of Uric Acid,Crystal Deposition Disease, and Gout. Adv. Ther. 2015, 32,31–41. DOI: 10.1007/s12325-014-0175-z.
91. Ames, B.N., et al., *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. **78** :(١١)p. 6858-62.
92. Waring, W.S., et al., *Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers.* Diabetes, 2006. **55**(11): p. 3127-32.
93. Su, Z., et al., *Low serum levels of uric acid and albumin in patients with Guillain–Barre syndrome.* 2017. **96**(15): p. e6618.
94. Li, S., et al., *The association between serum uric acid and glaucoma severity in primary angle closure glaucoma: a retrospective case-control study.*Oncotarget, 2017. **8**(2): p. 2816-2824.
95. Schuler IV, C.F., et al., *Inhibition of uric acid or IL-1β ameliorates respiratory syncytial virus immunopathology and development of asthma.* 2020. **75**(9): p. 2279-2293.
96. Liu, J., et al., *Serum uric acid levels in patients with infections of central nervous system*.Acta Neurol Belg, 2016. **116**(3): p. 303-8.
97. Kim, S.Y., et al., *Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(7): p. 885-92.

98. Gaffo, A.L., N.L. Edwards, and K.G. Saag, *Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link?* Arthritis Research & Therapy, 2009. **11**(4): p. 240.
99. Sluijs, I., et al., *Plasma uric acid is associated with increased risk of type 2 diabetes independent of diet and metabolic risk factors*.J Nutr, 2013. **143**(1): p. 80-5.
100. Johnson, R.J., et al., Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes?Endocr Rev, 2009. 30(1): p. 96-116.
101. Virdis, A., et al., *Identification of the Uric Acid Thresholds Predictingan Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years.* Hypertension, 2020. **75**(2): p. 302-308.
102. Wang Y, Z.F., Wang C, et al., *Children Hospitalized With Severe COVID-19 in Wuhan* The Pediatric Infectious Disease Journal, 01 Jul 2020. **39**(7): p. e9-١e94.
103. Wu, V.C., et al., *Renal hypouricemia is an ominous sign in patients with severe acute respiratory syndrome.* Am J Kidney Dis, 2005. **45**(1): p. 88-95.
104. Holmes EW, Wyngaarden JB. Hereditary xanthinuria. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed, Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 1989.
105. Levartovsky D, Lagziel A, Sperling O, et al. XDH gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report. Kidney Int 2000; 57:2215.
106. Wilcox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. J Pediatr 1996; 128:731.

الملاحق

الملحق رقم (١): الموافقةُ المستنيرةُ:

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى المواساة الجامعي

الرقم .....

استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث:

الفريق البحثي: سيقوم طالب الدراسات العليا علي الحسن

بإشراف أ.د.قصي حسن في مشفى المواساة الجامعي بدمشق.

وصف البحث:

شروط المشاركة في البحث:

1-المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

2- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.

3-لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.

4- سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع تطبيق العلاج.

5- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك ..... العمر ..... الجنس .....

أقرّ بأنني قرأت/ قُرئت على هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغةٍ مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيت إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي لمشاركتي في هذا البحث الذي يجريه الطبيب في مشفى بجامعة دمشق، وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث. دمشق في ...../...../..... م

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك الاتصال: طالب الدراسات العليا د. علي الحسن

اسم وتوقيع المشترك: ..... اسم وتوقيع الباحث: .....

الملحق رقم (2): الاستبيان:

استبيان			
اسم المريض			
العمر:	الجنس:	التدخين:	/
السوابق المرضية			
السوابق الدوائية			
الحالة العامة للمريض عند القبول			
جيدة ☐	وسط ☐	سيئة ☐	/
العلامات الحيوية للمريض عند القبول			
ضغط الدم الشرياني		الإشباعالاكسجينيSat	
معدل النبض بالدقيقة		معدل التنفس بالدقيقة	
نتيجة المسحة البلعومية الإنفية			
إيجابية	☐	سلبية	☐
المخبريات عند القبول			
Crea:	UA:	ALT:	AST:
WBC:	L:	CRP:	Urea:
ABGs عند القبول			
PH:	Co2:	Po2:	Hco3:	Sat:
عند القبول			
النسبة المئوية للإرتشاحات على الطبقي المحوري للصدر			
مقياس غلاسكو للسباتGCS			

Abstract

Research aims and background: The severity of infection with the emerging coronavirus varies greatly between individuals, ranging from asymptomatic infection to a serious infection that requires mechanical ventilation. This discrepancy underscores the need for new biomarkers related to the course and progression of the disease.

Our aim in our study was to evaluate the effect of serum uric acid, which is an easily available, low-cost, and reliable marker on the severity of infection with the emerging corona virus, and the possibility of using it as a warning indicator and a useful indicator in the follow-up of patients due to the scarcity of qualitative studies we have in this regard.

Research methods: The data of patients infected with the emerging corona virus who were admitted to the isolation departments at Al-Mowasat University Hospital in Damascus will be studied and collected from the date of approval of the research until the collection of the minimum required number of patients, including: age, name, gender, smoking, medical history, drug history, percentage Infiltrates on the chest CT, general condition of the patient upon admission, oxygen saturation, arterial blood pressure, number of breaths per minute, pulse rate per minute, Glasgow Coma Scale (GCS), nasopharyngeal swab to detect the emerging corona virus, and laboratories, and then analyze these results using the SPSS program 25- And writing it in its final form after making the necessary modifications to it, along with the tables and diagrams shown thereto.

Results: The study sample consisted of 132 patients, where the average age was 62.4 years with a deviation of +/- 13.6, and by dividing the study sample by gender, the percentage of males was 53.03%, and the largest percentage of patients was in an average general condition with a rate of 79.5% of the cases, and their average uric acid value was 3.2+/-1.8, while the rest of the cases were regressed in condition general critical, and their average uric acid value was 1.9+/-0.8. Moving on to the inferential statistics, we have studied the relationship between the value of uric acid in each of the patients who were in moderate or critical general condition, where the P-value <0.05, and thus the existence of a statistical relationship between the low of uric acid value and poor general condition in patients.

Conclusion: By applying this study to the sample that was chosen, it was found that, it gave a relative picture of the existence of a statistical relationship between the decrease in the value of uric acid and poor general condition in patients with Covid-19, and therefore the decrease value of uric acid must be taken into consideration as a warning indicator for patients with Covid-19.

Keywords: COVID-19, uric acid, prognostic value.

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

The prognostic value of serum uric acid in hospitalized Covid-19 patients

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

Graduate student preparation

Ali Ahmad Al-Hasan

Supervisor

Assistant Professor

Dr. Qussai Hassan

2023