الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

نسبة الوفيات عند مرضى الكوفيد – 19 المعالجين بهيدروكسي كلوروكين مقارنة مع مرضى الكوفيد – 19 غير المعالجين بهذا الدواء

Mortality rates in covid-19 patients treated with hydroxychloroquine compared with covid-19 patients untreated with this drug

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد طالبة الدراسات العليا:

ليانا أحمد الزامل

بإشراف

المدرس الدكتور حسام البردان

العام الدراسي

2023 م / 1444 هـ

القرار الصادر عن لجنة الحكم

شكر وإهداء

الى الغائب جسدا, الحاضر روحا، الى الأصل والاساس فيما وصلت اليه الان، الى من ترك فراغا كبيرا في حياتنا، الى روح والدي الغالي اهدي اليك ثمرة نجاحي هذه.

الى الام والأب، الى الحب والحنان، الى السند الكبير ، الى سبب نجاحي وتفوقي.....والدتي الغالية.

الى عزتي وقوتي وسندي.....اخوتي الأعزاء(محمد وأشرف وأبي).

الى الصديق والرفيق وشريك الحياة بحلوها ومرها الى من ساندني وكان معي خطوة بخطوة.....زوجي الغالي(الدكتور محمد نور).

الى فلذة كبدي وفرحة عمري.....ابني الصغير(عبد الحميد).

الى عائلتي الثانية وبيتي الدافئ والحنون.....عائلة زوجي.

الى من شاركني فرحي وتمنى لي الخير من الأصدقاء والأقارب.

الى من كان له الفضل في سلوكي هذا الدرب..... اساتذتي الأفاضل.

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

1- أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة اُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

جدول المحتويات

جدول المحتويات VII

قائمة الاختصارات والمصطلحات IX

فهرس الأشكال التوضيحية XI

فهرس الجداول XII

الملخص XIII

الباب الأول: القسم التمهيدي 1

الباب الثاني: القسم النظري 8

الفصل الأول: مقدمة وتعريف 9

مقدمة: 9

بنية الفيروس: 10

الانتقال والوبائيات: 12

طرق انتقال الفيروس: 13

الفصل الثاني: المظاهر السريرية والمخبرية والشعاعية 15

المظاهر السريرية: 15

الموجودات المخبرية: 16

التشخيص: 18

المظاهر الشعاعية: 21

الفصل الثالث: التدبير والعلاج 23

العلاج الوقائي والداعم: 23

العلاج التنفسي: 24

العلاج الدوائي: 25

الفصل الرابع: الهيدروكسي كلوروكين وفيروس كوفيد-19 26

لمحة عن الهيدروكسي كلوروكين: 26

الآثار الجانبية للهيدروكسي كلوروكين: 27

تأثير الهيدروكسي كلوروكين المضاد للالتهاب: 28

تأثير الهيدروكسي كلوروكين المضاد للفيروسات: 29

الباب الثالث: القسم العملي 31

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة اجرائه 32

أهداف البحث: 32
تصميم الدراسة: 33
تحليل البيانات: 34
الموافقة المستنيرة: 36
الاستبيان: 37
الفصل الثاني: نتائج البحث 38
الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة 38
الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي 44
أولا:دراسة العلاقة بين الجنس و(الوفيات والتحسن السريري) في داء كوفيد-19: 44
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية 53
الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات 57
الخلاصة: 57
المحددات: 58
التوصيات: 58
المراجع 59
Abstract 66

قائمة الاختصارات والمصطلحات

CDC	Centers for disease control and prevention
HCQ	Hydroxychloroquine
GGO	Ground glass opacity
HFNO	High flow nasal oxygen
NIV	Non invasive oxygen
PCR	Polymerase chain reaction
TNF	Tumor necrosis factor
WHO	World health organization
SARS-COV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
MERS-COV	Midddle east respiratory syndrome coronavirus
CRP	C-reaction protein
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
PCT	Procalcitonin
LDH	Lactate dehydrogenase
PT/PTT	Prothrombin time/Partial thromboplastin time
IL	Interleukin
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ACE2	Angiotensin-converting enzyme-2
RNA	Ribonucleic Acid
PO2	Partial pressure of oxygen
FIO2	Fraction of inspired oxygen
COVID-19	Coronavirus Disease 2019

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل 1 الهيكل التخطيطي لفيروس كورونا.[10] 11
الشكل 2 الجسيمات الفيروسية الكروية لفيروس كورونا في الخلية تحت المجهر الالكتروني.[10] 12
الشكل 3 طرق انتقال فيروس كوفيد-19: [26] 14
الشكل 4 المظاهر الشعاعية لكوفيد-19 في التصوير المقطعي للصدر. 22
الشكل5 مواقع العمل المقترحة لدواء الهيدروكسي كلوروكين في عدوى2-SARS-COV 30
الشكل 6 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب اسم المشفى. 38
الشكل 7 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس. 39
الشكل 8 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب التدخين. 40
الشكل 9 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية. 41
الشكل 10 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين. 42
الشكل 11 الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين. 42
الشكل 12 التمثيل البياني بالأعمدة لتوزع للمرضى حسب الجنس وحالة المريض. 44
الشكل 13 التمثيل البياني بالأعمدة لتوزع للمرضى حسب الفئات العمرية وحالة المريض. 45
الشكل 14 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض. 47
الشكل 15 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض. 48
الشكل 16 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين واستطباب القبول بالعناية المشددة. 50
الشكل 17 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين والحاجة إلى التهوية الآلية. 51
الشكل 18 المدرج التكراري لتوزع مدة إقامة المرضى بالمشفى عند الذين استخدموا والذين لم يستخدموا الهيدروكسي كلوروكين. 52

فهرس الجداول

جدول 1 الطيف السريري لمرض كوفيد-19. 16
جدول 2 المؤشرات الحيوية الدموية ذات الأهمية في الإصابة بـ COVID-19. 17
جدول 3 المؤشرات المخبرية الأخرى في مرضى COVID-19. 17
جدول4 التوزع النسبي للمرضى حسب اسم المشفى. 38
جدول5 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس. 39
جدول6 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب التدخين. 39
جدول7 التو زع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية. 40
جدول8 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين. 41
جدول9 الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية (مدة الإقامة بالمشفى). 43
جدول 10: التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. ... 44
جدول 11: التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 45
جدول12 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 46
جدول13 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 48
جدول 14 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين واستطباب القبول بالعناية المشددة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 49
جدول15 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين والحاجة إلى التهوية الآلية مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما. 50
جدول16 الإحصاءات الوصفية لطول مدة الإقامة بالمشفى عند عينتي المرضى باختلاف استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه ونتائج اختبار Mann-Whitney. 51
جدول 17 مقارنة نتائج الدراسات. 56

الملخص

خلفية البحث: شهد العالم بدء انتشار وباء (مرض فيروس كورونا-19) ناجماً عن سلالة جديدة من فيروس كورونا في31 ديسمبر عام 2019، وقد أعلنت منظمة الصحة العالمية أن هذا الفيروس يمثل حالة طوارئ صحية عامة تثير قلقاً دولياً في 30 كانون الثاني عام 2020، ومع استمرار انتشار الوباء أدى ذلك إلى عبء صحي واقتصادي هائل في جميع أنحاء العالم وإلى جهود عالمية مكثفة لتجربة أدوية مختلفة لعلاج كوفيد-19 حيث في غياب أي علاج فعال معروف وبسبب حالة الطوارئ الصحية العامة تمت تجربة العديد من الأدوية مؤخراً بما في ذلك مضادات الملاريا (الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين).

هدف البحث: يهدف البحث إلى مقارنة نسبة الوفيات لدى استخدام الهيدروكسي كلوروكين عند مرضى داء كوفيد-19 مع عدم استخدامه.

المواد والطرائق: تضمنت هذه الدراسة الحشدية الراجعة 636 مريض مشخص لهم داء كوفيد-19 حسب التظاهرات السريرية والشعاعية أوPCR المقبولين في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين في الأشهر6-7-8 من عام 2020.

النتائج: شملت الدراسة 636 مريض منهم 385 حالة بمشفى الأسد الجامعي و 251 حالة بمشفى المواساة الجامعي، كان منهم 31.6% ذكراً و68.4% أنثى،تم تطبيق دواء الهيدروكسي كلوروكين على131 مريض مقابل 505 لم يتم تطبيق الدواء عليهم، كان متوسط مدة إقامة المرضى بالمشفى 8 أيام، حيث تتراوح تغيرات هذه المدة من 0 إلى 75 يوم، وتبين أنه لا يوجد علاقة إحصائية هامة بين مدة الإقامة بالمشفى واستخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين،نسبة الوفيات لدى مرضى الكوفيد-19 الذين استخدموا دواء الهيدروكسي كلوروكين 57.3% مقابل 47.9% في المجموعة الأخرى، والتحسن السريري لدى مجموعة الدواء42.7% مقابل52.1% في المجموعة الأخرى وتبين في هذه الدراسة أنه لا يوجد علاقة إحصائية هامة بين استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين والوفيات أو التحسن السريري (بقيمة P.value=0.057)، وكانت نسبة المرضى الذين قبلوا بالعناية المشددة 57.3% في مجموعةHCQ مقابل53.5% من المجموعة الأخرى، وتبين أنه لا يوجد علاقة هامة بين استخدام الدواء والقبول بالعناية (بقيمة P.value=0.438)، بينما تم تنبيب 48.9% من مجموعة HCQ مقابل 37% من المجموعة الأخرى حيث وجد علاقة هامة احصائياً بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين والحاجة للتهوية الآلية (p.value=0.014).

الاستنتاج: لا فائدة من استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين لدى مرضى الكوفيد-19.

الكلمات المفتاحية: COVID-19، HCQ، الوفيات.

الباب الأول: القسم التمهيدي

مقدمة:

فيروسات كورونا هي فيروسات RNA وحيدة السلسلة، مغلفة، إيجابية الاتجاه تنتمي إلى عائلة الفيروسات التاجية وتنتشر على نطاق واسع من البشر والفقاريات الأخرى، مما يتسبب في النهاية إلى إصابة الجهاز التنفسي والأجهزة الأخرى في الجسم، في ديسمبر من عام 2019 ظهرت سلسلة من حالات الالتهاب الرئوي مجهولة السبب في ووهان في الصين، أشار التحليل التسلسلي لعينات مسحات الحلق وملاحظات المجهر الالكتروني إلى وجود فيروس تاجي جديد، أطلق عليه اسم SARS-CoV-2 (المعروف سابقاً باسم nCoV-2019)، تم التأكد أن مرض فيروس كورونا-2019 الناجم عن SARS-COV-2 له خصائص واضحة بين البشر، ومع انتشار الوباء في العديد من البلدان، يشكل كوفيد-19 تهديداً خطيراً على الصحة العالمية. ولذلك، فمن الملح تطوير أدوية فعالة ضد كوفيد-19.[1]

تم استخدام امينوكينولين وهيدروكسي كلوروكين على نطاق واسع في علاج الملاريا ويستخدم حالياً على نطاق واسع لعلاج أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتوئيدي، والذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة مضادات الفوسفوليبيد، بسبب قدرته المناعية، وخصائصه المضادة للتخثر.[2]

في الآونة الأخيرة تم اقتراح دور واعد للهيدروكسي كلوروكين hydroxychloroquine (HCQ) في الالتهابات الفيروسية، لأنه يمنع بشكل مباشر من دخول الفيروس وانتشاره في العديد من النماذج المختبرية وفي الجسم الحي، وبسبب هذه الخصائص تم استخدام الهيدروكسي كلوروكين(HCQ) في مرض فيروس ايبولا، وفيروس نقص المناعة البشري(HIV)، وعدوى SARS-COV-1 ومتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS)، [3] واكتسب اهتماماً عالمياً كعلاج محتمل لمرضى الكوفيد-19 بناءً على خصائصه في تنظيم المناعة، والنشاط المضاد للتخثر، وتحسين الالتهاب وتأثيره المضاد للفيروسات.[4]

المشكلة البحثية:

يحاول البحث الإجابة عن التساؤلات التالية:

- هل توجد علاقة بين العمر والوفاة في داء كوفيد-19.
- هل توجد علاقة بين الجنس والوفاة في داء كوفيد-19.
- هل توجد علاقة بين استخدام HCQ في داء كوفيد-19 وحدوث الوفيات.
- هل توجد علاقة بين استخدام HCQ في داء كوفيد-19 و(التحسن السريري وطول مدة الإقامة بالمشفى).
- هل توجد علاقة بين استخدام الدواء في داء كوفيد-19 والقبول في العناية المشددة (ICU).
- هل توجد علاقة بين استخدام HCQ في داء كوفيد-19 والتنبيب الرغامي.

أهمية البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من محاولته دراسة دور دواء الهيدروكسي كلوروكين في علاج داء كوفيد-19 وعلاقته بالاختلاطات والوفيات.

هدف البحث:

يهدف هذا البحث لدراسة العلاقة بين استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين لدى مرضى كوفيد-19 وعلاقته بالوفيات.

الفرضية البحثية:

إن استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين في علاج مرضى داء كوفيد-19 لم يؤثر على نسبة الوفيات مقارنةً بالمرضى الذين لم يتم تطبيق الدواء عليهم.

حدود البحث:

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

الحد المكاني: مشفيي المواساة والأسد الجامعي في سوريا.

الحد البشري: الأشخاص البالغين من ذكور وإناث.

مناهج البحث وادواته:

دراسة حشدية راجعة لمرضى داء كوفيد-19 المقبولين في مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي بناءً على المظاهر السريرية والشعاعية أو PCR-COVID-19 في الأشهر 6-7-8 من عام 2020 خلال الذروة الأولى للجائحة في سوريا.

تم استبعاد المرضى الذين تخرجوا قبل استكمال علاجهم على مسؤوليتهم الشخصية أو تم تحويلهم إلى مشفى آخر أو المرضى ذوي السجلات غير الكاملة.

مع العلم أنه تم تطبيق نفس العلاج في جميع المرضى مع الأختلاف بتطبيق الصادات(حسب استطبابها) والهيدروكسي كلوروكين.

قياس المتغيرات:

تم تشخيص الكوفيد-19 بناءً على التظاهرات السريرية والشعاعية أو الـ PCR الإيجابي، بعد أخذ الموافقة تم الرجوع إلى سجلات المرضى المقبولين في المشفيين المذكورين أعلاه الذين استوفوا معايير الاشتمال في الدراسة وتوثيق البيانات التالية من اسم المشفى ورقم الإضبارة والهاتف واسم المريض والعمر والجنس والتدخين والسوابق المرضية والعلاجات المستخدمة في تدبير المرض وتاريخ القبول والخروج (من تحسن سريري أو تخرج على مسؤولية المريض أو ذويه أو تحويل إلى مشفى آخر) والوفيات والقبول بالعناية المشددة وحدوث التنبيب الرغامي والعلاج المستخدم.

تحليل البيانات:

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

الإحصاء الوصفي: يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، اسم المشفى، ممارسة التدخين...) ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري...) للمتغيرات الكمية مثل (مدة الإقامة بالمشفى)، مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة تم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة التي كانت في الآتي:

- **اختبار الاستقلال (Test for Independece)** لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).
- **اختبار (Mann-Whetniy U-Test)** للمقارنة بين وسطي عينتين مستقلتين أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينتين يختلف إحصائياً عن وسط العينة الأخرى ويستخدم عندما يكون توزيع إحدى العينتين أو كلاهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.

تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P-value كما يلي: في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

اعتبارات أخلاقية:

اخذت موافقة مستنيرة لجميع المشتركين واعلموا بسبب اجراء الدراسة وأهدافها، واتخذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشتركين وسرية المعلومات المتعلقة بهم.

الدراسات المرجعية:

وجد في دراسة تقدمية مستقبلية أجراها Geleris et al. في الولايات المتحدة الامريكية عام 2020، شملت 1376 مريض كوفيد-19 أنه لا يوجد علاقة هامة بين استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين والوفيات، والحاجة إلى التهوية الآلية.[5]

ووجد في دراسة حشدية راجعة أجراها Mahevas et al. في فرنسا عام 2020، شملت 181 مريض كوفيد-19 أنه لايوجد علاقة هامة بين استخدام دواء HCQ والوفاة، والقبول بالعناية المشددة، والحاجة للتهوية الآلية .[6]

كما وجد في دراسة حشدية راجعة أجراها Magagnoli et al. في USA عام 2020، شملت 368 حالة كوفيد-19 أنه لايوجد علاقة هامة بين HCQ والتهوية الآلية، لكنه وجد ازدياد الوفيات في المجموعه التي طبق عليها الهيدروكسي كلوروكين.[7]

وفي دراسة حشدية راجعة أجراها Castelnuovo,D.A.et al. في إيطاليا عام 2020، شملت 3451 حالة كوفيد-19 وجد أنه حدث نقص في الوفيات في المجموعة التي استخدمت دواء HCQ.[4]

في دراسة عشوائية أجراها Chen et al. في الصين عام 2020، شملت 62 حالة كوفيد-19 أنه زاد التحسن السريري في المجموعة التي استخدمت الدواء ونقصت مدة إقامتهم في المشفى.[1]

في دراسة حشدية راجعة أجراها Guatret et al. في فرنسا عام 2020، شملت 80 مريض كوفيد-19 بأن استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين سرع من التحسن السريري وأنقص مدة الإقامة بالمشفى.[8]

مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** مقدمة وتعريف: ويتحدث عن داء فيروس كورونا-19 وبنية الفيروس وطرق انتقاله والوبائيات.
- **الفصل الثاني:** المظاهر السريرية والمخبرية والشعاعية: يتحدث عن التظاهرات السريرية للمرض وتصنيفه حسب الشدة بالإضافة إلى التظاهرات الشعاعية والموجودات المخبرية وأدوات التشخيص.
- **الفصل الثالث:** التدبير والعلاج: يتحدث عن استراتيجيات التدبير والعلاج كالعلاج الوقائي والداعم والعلاج التنفسي والعلاج الدوائي مثل العلاجات المضادة للفيروس والعلاجات التي تستهدف المضيف.
- **الفصل الرابع:** فيروس كورونا والهيدروكسي كلوروكين: ويتحدث عن آلية عمل دواء الهيدروكسي كلوروكين وآثاره الجانبية وتأثيره المضاد للالتهاب والمضاد للفيروسات.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي على أهداف البحث وتصميم الدراسة (مكان الدراسة، نمط الدراسة، زمن الدراسة، عينة الدراسة، حجم العينة، معايير الاشتمال، معايير الاستبعاد، مراحل العمل)، تحليل البيانات والاستبيان الذي استخدم في هذه الدراسة والموافقة المستنيرة.

- **الفصل الثاني:** نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.
- **الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: يحوي مراجعة للنتائج التي تم الوصول اليها ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع:** الخلاصة، والمحددات، والتوصيات: ويحوي خلاصة نتائج البحث والصعوبات أو العيوب في الدراسة والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف القسم النظري من أربعة فصول

- الفصل الأول: مقدمة وتعريف.
- الفصل الثاني: المظاهر السريريه والمخبرية والشعاعية.
- الفصل الثالث: التدبير والعلاج.
- الفصل الرابع: فيروس كورورنا والهيدروكسي كلوروكين.

الفصل الأول: مقدمة وتعريف

مقدمة:

أصبحت الأمراض الفيروسية الناشئة حديثاً تشكل تهديداً كبيراً للصحة العامة في جميع أنحاء العالم في السنوات الأخيرة. خلال العقدين الماضيين، تم الإبلاغ عن تفشي العديد من الأمراض الفيروسية بما في ذلك فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-COV) [9] في عام 2002، وفيروس الانفلونزا (H1N1) في عام 2009، وفيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS-COV) في عام 2012، ومرض فيروس الإيبولا عام 2013، وفيروس زيكا عام 2015. [10]

يشكل المرض الفيروسي الأحدث والمستمر الناجم عن فيروس كورونا الجديد(coronavirus disease 2019) تهديداً خطيراً للصحة العامة في جميع أنحاء العالم. تم إبلاغ منظمة الصحة العالمية (WHO) عن تفشي فيروس كورونا الجديد لأول مرة في 31 ديسمبر 2019. وفي 12 كانون الثاني 2020، صنفت منظمة الصحة العالمية(WHO) هذا الفيروس على أنه فيروس كورونا الجديد 2019-nCoV [10] ثم أطلق عليه لاحقاً اسم فيروس كورونا المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة-2 (SARS-CoV-2) من قبل اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات (ICTV) بسبب تشابهه مع فيروس (SARS-CoV) السابق. [11] في 30 كانون الثاني 2020، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن هذا التفشي الفيروسي يمثل حالة طوارئ صحية عامة تثير قلقاً دولياً. [12]

في وقت لاحق في 11 شباط 2020، أطلقت منظمة الصحة العالمية على هذا المرض اسم فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19)، وبعد ذلك في 11 إذار 2020، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن كوفيد-19 هو وباء عالمي فقد انتشر بسرعة في عدد متزايد من البلدان. [13] حتى 31 تشرين الأول 2020، أصيب أكثر من 45 مليون شخص بمرض كوفيد وتم الإبلاغ عن 1,2 مليون حالة وفاة على مستوى العالم.

بينما جميع الفيروسات التاجية تؤثر على الجهاز التنفسي، فإن فيروس (SARS-CoV-2) يؤثر أيضاً على القلب والجهاز الهضمي والكبد والكلية والجهاز العصبي المركزي مما يؤدي في النهاية إلى فشل العديد من الأعضاء.[14]

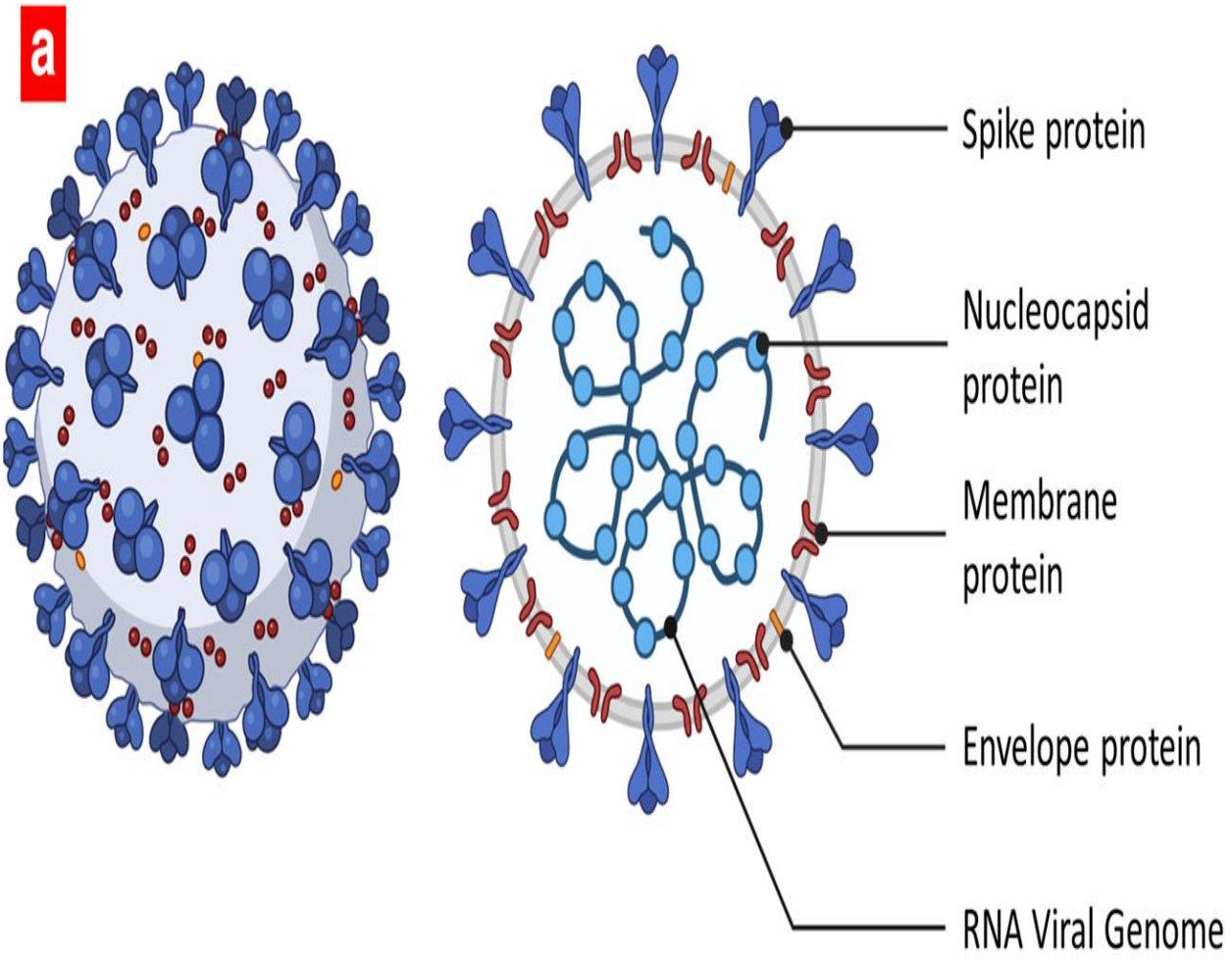
بنية الفيروس:

يحتوي جينوم SARS-CoV-2 على الحمض النووي الريبي (RNA) وحيد السلسلة، يبلغ طوله حوالي 30 ألف نيوكليوتيدات، يتميز بانه إيجابي الاتجاه أي بإمكان الفيروس أن ينسخ نفسه داخل الخلية بعد دخوله اليها دون الحاجة الى أن يكون معه أنزيم النسخ لذلك ، كما أنه مغلف داخل غلاف غشائي يبلغ متوسط قطره 75-150 نانومتر. [15]

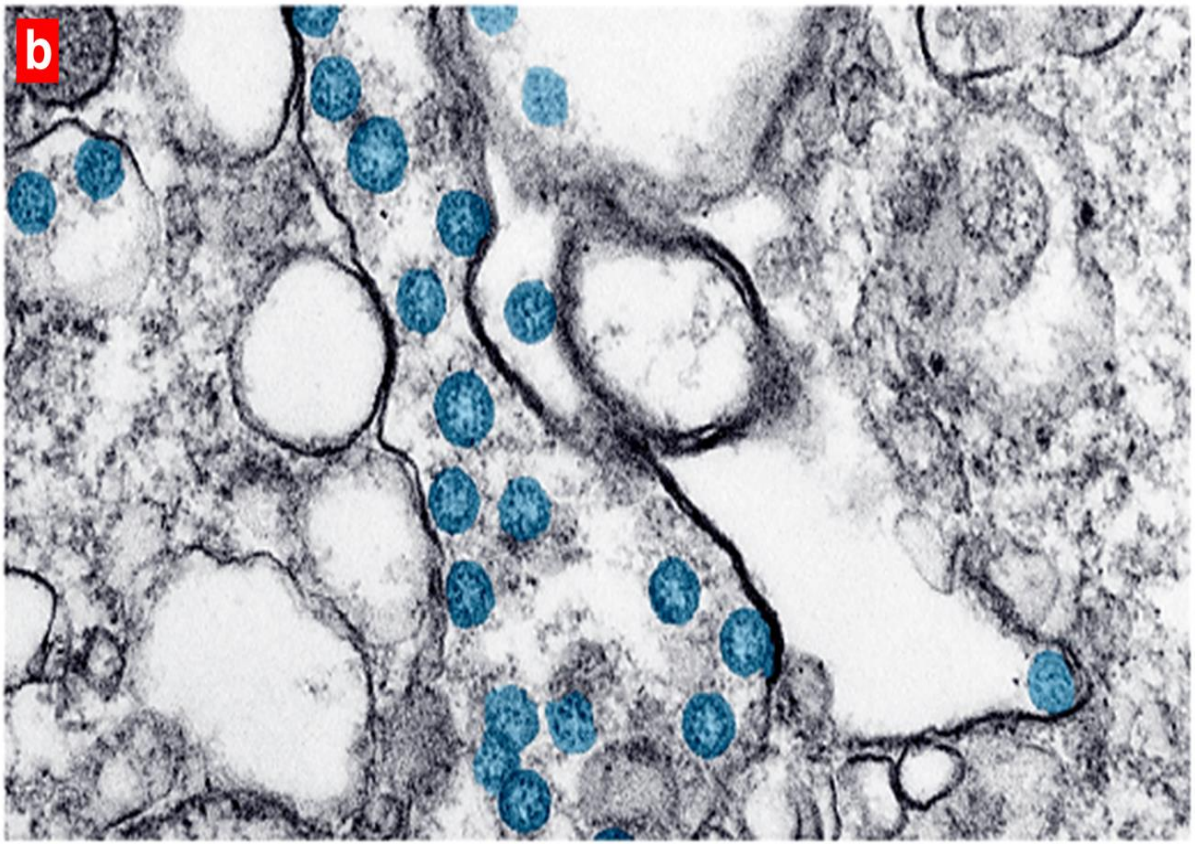
الغلاف الخارجي للفيروس يتميز أنه مغطى بأشواك هي عبارة عن البروتينات السكرية مما يعطي فيروسات الكورونا مظهراً يشبه الاكليل (الشكل التاجي). يتم تشفير أربعة بروتينات هيكلية رئيسية في الجينوم الفيروسي لـ SARS-CoV-2، وهي البروتين السكري السطحي(S) (Spike protein)، وبروتين الغشاء(M) (Membrane protein)، وبروتين الغلاف(E) (Envelope protein)، وبروتين القفيصة النووية (N) (Nucleocapsid protein).[10]

البروتين السطحي (S) يتوسط الارتباط والاندماج بين الفيروس وغشاء الخلية المضيفة وأيضاً بين الخلايا المصابة والخلايا المجاورة غير المصابة، فهي المحفزات الرئيسية لتحييد الاجسام المضادة في اللقاح. يشكل بروتين القفيصة النووية (N) مجمعات الحمض النووي الريبي (RNA) التي تساعد في نسخ الفيروس وتجميعه. البروتين الغشائي (M) هو البروتين الهيكلي الأكثر وفرة ويحدد أيضاً شكل الغلاف الفيروسي. بروتين الغلاف (E) هو الأصغر بين البروتينات الهيكلية الرئيسية، والذي يتم التعبير عنه بشكل كبير داخل الخلية المصابة أثناء تكاثر الفيروس.[16]

-يوضح الشكل (1) الهيكل التخطيطي لفيروس كورونا. ويوضح الشكل (2) الجسيمات الفيروسية الكروية لفيروس كورونا في الخلية تحت المجهر الالكتروني.[10]



الشكل 1 الهيكل التخطيطي لفيروس كورونا.[10]



الشكل 2 الجسيمات الفيروسية الكروية لفيروس كورونا في الخلية تحت المجهر الالكتروني.[10]

الانتقال والوبائيات:

تنتشر فيروسات الكورونا على نطاق واسع بين الطيور والثدييات، حيث تشكل الخفافيش الاسمنية المستودع التطوري الرئيسي والدوافع البيئية لتنوع فيروس كورونا.[15] يسبب فيروس كورونا مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأمراض في الخنازير والأبقار والدجاج والكلاب والقطط.

الأمراض الرئيسية التي تسببها الفيروسات التاجية في الحيوانات هي فيروس التهاب المعدة والامعاء القابل للانتقال، وفيروس إسهال وباء الخنازير، وفيروس التهاب الدماغ والنخاع الخنزيري، وفيروس التهاب الكبد في الفئران.

في البشر، يسبب فيروس كورونا الفا وبيتا مجموعة متنوعة من الأمراض تتراوح من التهابات الجهاز التنفسي الخفيفة المحددة لذاتها لمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة الوخيمة (ARDS).[17][18]

تعتبر الحالات الأولية المبلغ عنها في ووهان، الصين، عدوى مكتسبة من مصدر حيواني من سوق الماكولات البحري الذي يبيع الدواجن والثعابين والخفافيش وحيوانات المزرعة الأخرى.[19] لعزل مستودع الفيروس المحتمل، تم إجراء تحليل شامل للتسلسل الجيني على أنواع حيوانية مختلفة.[20] تشير النتائج إلى أن 2019-ncoV هو فيروس مؤلف بين فيروس كورونا الخفافيش وفيروس كورونا غير معروف المصدر. كما كشفت دراسة أن الخفافيش هي المستودع الأكثر احتمالاً للحياة البرية في 2019-nCov.[21]

طرق انتقال الفيروس:

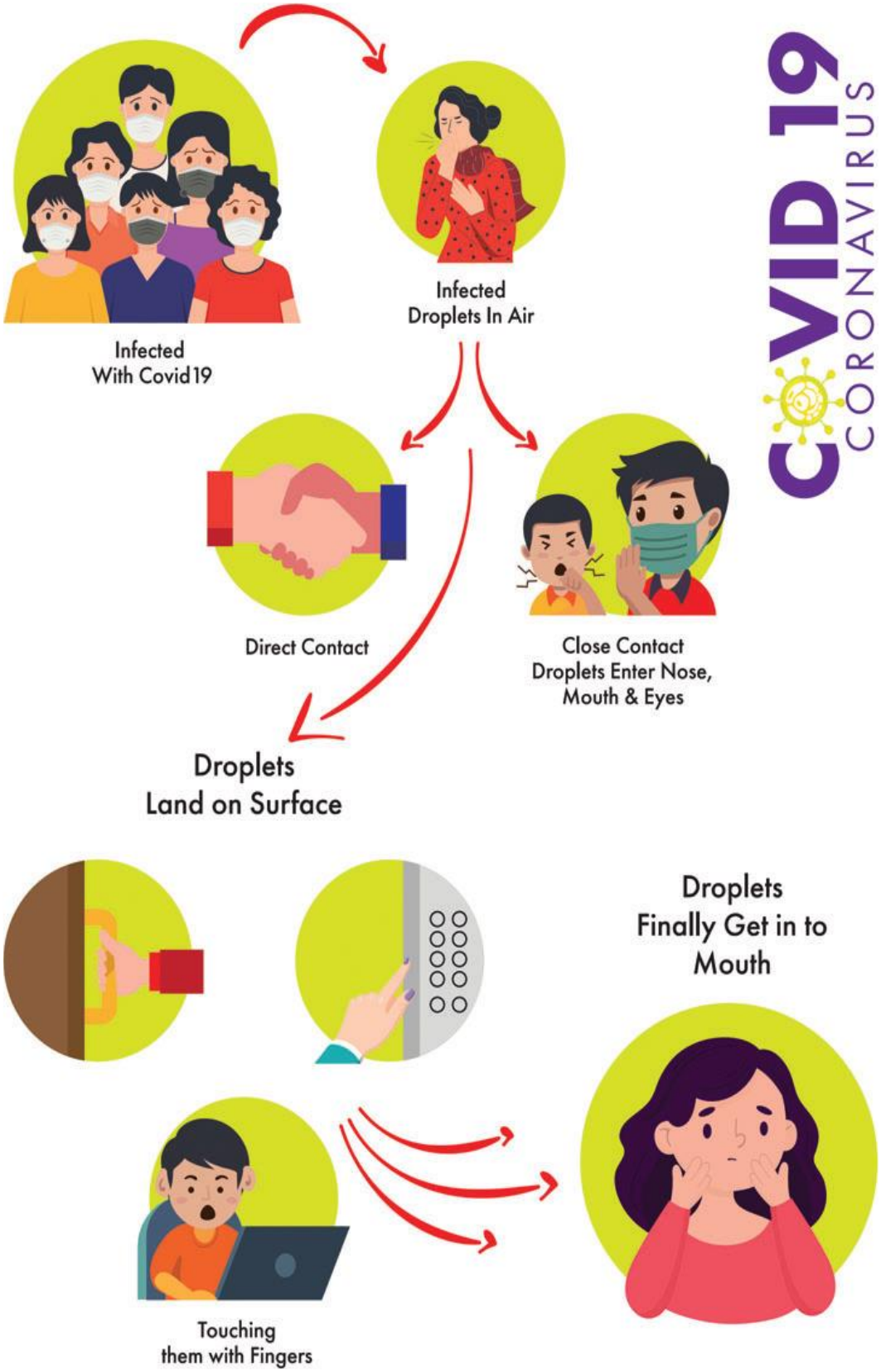
يمكن أن ينتقل الفيروس من خلال الاتصال المباشر مع الأشخاص المصابين (عبر القطيرات التنفسية الحاملة لفيروس كورونا عندما يتحدث الشخص المصاب أو يسعل أو يعطس أو يغني ، ومن خلال التماس المباشر من إنسان لآخر مثل المصافحة) أوعن طريق الاتصال غير المباشر (مثل لمس الأشياء والأسطح الملوثة بالفيروس).[22]

كما ذكرنا سابقاً، من المفترض أن ينتشر فيروس SARS-CoV-2 من شخص لآخر بشكل رئيسي عبر قطرات الجهاز التنفسي، لكن لا يمكن للقطرات عادةً أن تعبر أكثر من ستة اقدام (حوالي مترين) وقد تم اثبات بقاء الفيروس في الهواء لفترة زمنية محددة.[22]

إن فيروس كورونا-19 يبقى سليماً ومعدياً في القطيرات (قطرها أقل من خمسة ميكرونات) ويمكن أن يبقى في الهواء لمدة تصل إلى ثلاث ساعات على الأقل. ولذلك، فإن عزل الشخص المصاب بالفيروس، وتهوية الغرفة، والاستخدام المناسب للمطهرات (خاصة في المراحيض) قد تحد من انتشار الفيروس في الهواء الجوي.[23]

يتواجد الفيروس بالإضافة الى مفرزات الجهاز التنفسي في اللعاب والبراز والبول ممايؤدي ذلك لمصادر أخرى للفيروس.[24] [25]

يوضح الشكل 3 طرق انتقال فيروس كوفيد-19.[26]



الشكل 3 طرق انتقال فيروس كوفيد-19: [26]

الفصل الثاني: المظاهر السريرية والمخبرية والشعاعية

المظاهر السريرية:

يمتلك COVID-19 مجموعة واسعة من المظاهر السريرية في الاصابة حيث تختلف المظاهر السريرية في مرض كوفيد-19 من إصابة لاعرضية إلى الاصابة بالمرض الشديد الذي قد ينتهي بالموت. كانت الأعراض الأكثر شيوعاً لمرض COVID-19 غير محددة، وشملت بشكل أساسي وشائع الحمى (98%) والسعال الجاف(-80%) والتعب والوهن العام (69%) والألم العضلي (45%) وضيق التنفس (55%)، وكانت من الأعراض البسيطة الأخرى لكنها الأقل شيوعا التهاب الحلق، والصداع ، والعرواءات ، والأعراض الهضمية (مثل الغثيان أو الاقياءات والاسهال والألم البطني) ، واحتقان الملتحمة ، واحتقان الأنف وسيلان الأنف، وفقدان حاسة الشم والتذوق.[27]

تم تصنيف مرض COVID-19 سريرياً حسب شدة الإصابة إلى مرض غير عرضي (ماقبل ظهور الأعراض السريرية ولكن تم اثبات الاصابة بالعدوى من خلال الPCR-COVID-19) ومرض خفيف الشدة (يتمثل بظهور أي من الأعراض والعلامات السريرية المختلفة لكوفيد-19)، و مرض متوسط الشدة (بالإضافة الى وجود الأعراض السريرية نلاحظ ازدياد خفيف بالتواتر التنفسي ووجود دليل على الارتشاحات الصدرية شعاعيا)، ومرض شديد (ضيق تنفس، وعدد مرات تنفس أكثر من 30 مرة بالدقيقة، وإشباع أوكسجين أقل من 93% بهواء الغرفة على مستوى سطح البحر، ونسبة Po2/FiO2 أقل من 300 ملم زئبقي و/أو الارتشاح الرئوي أكثر من 50% من مجال الرئة خلال 24-48 ساعة)، وحرج (قصور الجهاز التنفسي، الصدمة الإنتانية و/أو قصور أعضاء متعدد).[28][29]

كما تم ملاحظة أن العديد من المرضى المسنين الذين كانوا يعانون من إصابة شديدة بفيروس كورونا-19 كان لديهم دليل على وجود مرض مزمن مرافق مثل أمراض القلب والأوعية الدموية، أمراض الرئة، وأمراض الكلية أو الأورام الخبيثة وغيرها من الأمراض المزمنة.[30]

يوضح الجدول رقم 1 الطيف السريري لمرض كوفيد-19.[31]

جدول 1 الطيف السريري لمرض كوفيد-19.

الطيف السريري	الوصف
غير عرضي أو قبل ظهور الأعراض	غياب الأعراض السريرية، لكن قد يكون لدى البعض نتائج شعاعية موضوعية في تصوير الصدر تتفق مع الكوفيد-19، أو إيجابية اختبار pcr-covid-19.
خفيف	سعال جاف، ألم عضلي، الصداع، الغثيان، الإسهال، التهاب الحلق، اضراب في التذوق أو الشم، الحمى.
متوسط	كم هو مذكور أعلاه، بالإضافة إلى الزلة التنفسية وتسرع التنفس الخفيف، وجود دليل على الالتهاب الرئوي في التصوير الشعاعي.
خطير	وجود تواتر تنفسي أكثر من 30 مرة/دقيقة ونقص الأكسجة الذي يتطلب دعم اكسجيني إضافي، بالإضافة إلى ارتشاحات رئوية>50%.
حرج	وجود قصور الجهاز التنفسي، تفاقم الأمراض المصاحبة الكامنة، الإنتان والصدمة مع خلل وظيفي متعدد الأعضاء.

الموجودات المخبرية:

ان النتائج المخبرية الأكثر اتساقاً والاشيع مع مرض COVID-19 هي قلة اللمفاويات، ارتفاع البروتين C التفاعلي (CRP) وارتفاع معدل تثفل كريات الدم الحمراء (ESR)، حيث يعكس وجود قلة اللمفاويات شدة الإصابة بالمرض.[32]

كما كان ارتفاع البروكالسيتونين (PCT) شائعاً في المرض ومرتبطاً بالعدوى المصاحبة في غالبية حالات الأطفال المبلغ عنها.[33] كما أظهر المرضى المصابون بـ COVID-19 ارتفاعا بالسيتوكينات (IL-7,IL-8,IL-9,IL-10)، وعامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة، وعامل النخر الورمي الفا(TNF-a) و VEGFA.[34][35]

كما لوحظ اضطرابات مخبرية أخرى مصاحبة للإصابة بداء كوفيد-19 تدل على شدة وتطور الإصابة او حدوث قصور أجهزة متعدد. مثل اضطراب خمائر الكبد التي تدل على قصور الخلية الكبدية، واضطراب وظائف الكلية التي تدل على الأذية الكلوية، وارتفاع خمائر القلب في الأذية القلبية والاضطرابات الخثارية وغيرها من الاضطرابات المخبرية.[36]

يظهر الجدول رقم 2 التالي المؤشرات الحيوية الدموية ذات الأهمية ,والشائعة في الإصابة بـ COVID-19.[37]

جدول 2 المؤشرات الحيوية الدموية ذات الأهمية في الإصابة بـ COVID-19.

المؤشر المخبري	الأهمية السريرية
قلة اللمفاويات	دلالة على استجابة المضيف المعيبة
زيادة عدد الكريات البيض	عدوى جرثومية
العدلات	عدوى جرثومية وعاصفة السيتوكينات
قلة الصفيحات	دلالة على شدة المرض

كما يظهر الجدول رقم 3 المؤشرات المخبرية الأخرى في مرضى COVID-19.[37]

جدول 3 المؤشرات المخبرية الأخرى في مرضى COVID-19.

المؤشر المخبري	الأهمية السريرية
ارتفاع CRP	إنتان فيروسي شديد
ارتفاع PCT	دلالة على عدوى بكتيرية مرافقة
ارتفاع LDH	أذية رئوية، قصور أعضاء متعدد
ارتفاع الخمائر الكبدية، نقص الألبومين، ارتفاع البيلروبين	أذية كبدية

ارتفاع الكرياتينين	أذية كلوية
ارتفاع التروبونين	إصابة قلبية
تطاول PT,PTT – ارتفاع D-DIMER	اعتلال خثاري

التشخيص:

التضخيم التسلسلي المكوثرPCR والاشعة المقطعية في تشخيص الكوفيد-19:

يعتمد اكتشاف (covid-19) على الاكتشاف الفيروسي بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي (RT-PCR) باستخدام المسحات المأخودة من (البلعوم الأنفي والبلعوم الفموي) أو المفرزات التنفسية أو البراز، بالإضافة للتصوير الشعاعي للصدر ومراقبة الوسائط الالتهابية.[38]

حسب التوصيات في تشخيص كوفيد-19 التي نشرتها الحكومة الصينيه، يعتبر اختبار (RT-PCR) الأداة الأولى في تشخيص المرض.[39]

الـ RT-PCR هو اختبار مورثي يجمع بين النسخ العكسي للحمض الريبي النووي (RNA) إلى الـ (DNA) وتضخيم أهداف الحمض النووي النوعية. على الرغم أن اختبار الـ RT-PCR يبقى المعيار المرجعي في إجراء تشخيص نهائي لفيروس كوفيد-19، [27] فإن التأخر في جمع العينات في ظل الجائحة، وضعف الأداء، والإمدادات المحدودة، والمتطلبات الصارمة لإعدادات المختبر قد يؤدي إلى تأخير التشخيص الدقيق.[40] مما يشير هذا إلى أن المرضى المصابين بفيروس كوفيد-19 قد لايتم اكتشافهم ولا يتلقون العلاج المناسب، مما قد يزيد خطر انتشار المرض والعدوى بين عدد أكبر من السكان.[41] الأمر لا يتعلق بالاختبار نفسه، بل يتعلق غالباً بموعد وكيفية جمع العينات وما إذا كان يتم اعداد هذه العينات ونقلها بشكل صحيح.[39]

أفادت العديد من الدراسات أن التصوير المحوسب المقطعي للصدر(CT) يظهر تظاهرات شعاعية نموذجية لدى جميع مرضى الكوفيد-19 تقريباً.[42] سلط hung وزملاؤه وxie وزملاؤه على أنه تم اكتشاف تظاهرات شعاعية متشابهة في المرضى الذين كانت فحوصات الـ RT-PCR الخاصة بهم سلبية.[43]

لعب التصوير التشخيصي مثل التصوير المقطعي المحوسب للصدر (CT) دوراً مهماً في تشخيص ومتابعة المرضى المصابين بفيروس كوفيد-19.[44]

التصوير المقطعي المحوسب للصدر يعتبر تقنية مسح روتينية لتشخيص الالتهاب الرئوي والمتابعة. ويمكن استخدامه لتشخيص مرض كوفيد-19 وكذلك لمتابعة مدى الآفات وتتبع أي تغييرات في المرضى اللذين كانت فحوصات RT-PCR والصور الشعاعية البسيطة لديهم سلبية.[45]

كشفت الدراسات الحديثة أن RT-PCR لديه حساسية منخفضة (71-60%) في تشخيص المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 مقارنة بالتصوير المقطعي المحوسب للصدر (CT).[46][43]

أشار Fang (2020) وزملاؤه إلى الحساسية العالية للأشعة المقطعية على الصدر (98%) مقارنةً باختبارات RT-PCR (71%).[47] وهذا يتماشى مع نتائج Xie وزملاؤه (2020) الذي قام بتقييم 167 مريضا ووجد أن 3% من المرضى أظهروا في البداية نتائج سلبية من مسحات البلعوم الانفي و/أو البلعوم الفموي باستخدام RT-PCR ولكنهم أظهروا في الوقت نفسه نتائج إيجابية في فحوصات التصوير المقطعي المحوسب على الصدر (CT) كما أيد Huang وزملاؤه هذه النتيجة.[43]

كما وجدت العديد من الدراسات أن النتائج الأولية لـ RT-PCR للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 كانت سلبية كاذبة.[43] وجود هذه السلبية الكاذبة لايمكن تجاهلها خاصة بالنسبة للأشخاص العرضيين والمشتبه بإصابتهم بالفيروس.

وقد تعزى السلبية الكاذبة لفيروس كورونا-19 إلى انخفاض الحمل الفيروسي و/أو أخطاء بالمختبر، وربما من الضروري إعادة الاختبار [47][43]. على أية حال، هناك نقص في مجموعات الاختبار أو أنها غير متوفرة في

بعض الأماكن.[46] لذلك بدأت بعض المستشفيات في استخدام التصوير المقطعي المحوسب للصدر كأداة أساسية لتشخيص كوفيد- 19.

الاختبارات المصلية:

الاختبار المصلي هو اختبار قائم على مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) الذي يكشف الاجسام المضادة لـ SARS-CoV-2 (IGM- IGG) في المصل أو البلازما. يستخدم اختبار ELISA الذي يستخدمه المركز الأمريكي لمكافحة الأمراض والوقاية منها(CDC) بروتين (S) المنقى لكوفيد-19 كمستضد.[48] تكمن مشكلة الاختبارات المصلية في أنه لايمكن استبعاد التفاعل المتبادل مع الاجسام المضادة التي تولدها فيروسات كورونا الأخرى بشكل كامل.[48] ونظرا لأن ارتفاع (IGM) ليس نوعي، وارتفاع(IGG) يحدث على مدى بضعة أسابيع من الإصابة، فقد لاتكون الاختبارات المصلية قابلة للتطبيق في الحالات الحادة من الإصابة وانما بالحالات المتقدمة.

لقد تم الاستعادة بالمركز الأمريكي لمكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC) منذ التحديد الأولي للمقايسات الجزيئية لـ SARS-CoV-2 للكشف عنها، وكان ذلك في الغالب باستخدام طرق تفاعل البولميراز المتسلسل RT-PCR.[49] يمكن لـ PCR-COVID-19 فقط تشخيص ما إذا كان الشخص مصاباً حالياً بهذا الفيروس التاجي المحدد، ولا يمكن تقديم معلومات عن أمراض أو أعراض أخرى.[50] ويمكن أن تفوّت المرضى الذين تخلصوا من الفيروس وتعافوا من المرض.[36]

تعتبر الاختبارات المصلية مهمة أيضا لانها يمكن أن تساعد في تقييم الاستجابة المناعية، ومتابعة تطور المرض، ومدة الحماية المناعية الموجودة بعد تعافي المرضى من كوفيد-19. [25]

تعتبر نوعية RT-PCR وحساسيته (>97%، >95%).[51] بالمقارنة بالاختبارات المصلية (ELISA) (نوعية 79% وحساسية80%).[52]

المظاهر الشعاعية:

يعتبر مظهر الزجاج المغشى (GGO) هو الأكثر شيوعا.[44]

الزجاج المغشى مع إصابات بؤرية مفردة أو متعددة مع أو بدون وجود تكثف في القطع الخلفية والمحيطية للرئة التي تنتشر بشكل ثنائي الجانب هي سمة شائعة.[39]

غالبا مايتم ملاحظة مظهر الزجاج المغشى (GGO) مع سماكة الحاجز الشبكي أو بين الفصيصي في نمط (crazy-paving) النموذجي. في حين أن التكثف النقي أقل شيوعاً نسبياً.[8][53]

أظهرت دراسة حديثة أن الشذوذات الشعاعية الأكثر شيوعاً التي لوحظت في المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 كانت مظهر الزجاج المغشى (80/73 حالة، 91%)، بينما التكثف الرئوي (80/50 حالة، 63%)، وتسمك الحاجز بين الفصيصي (80/47 حالة، 59%).[39]

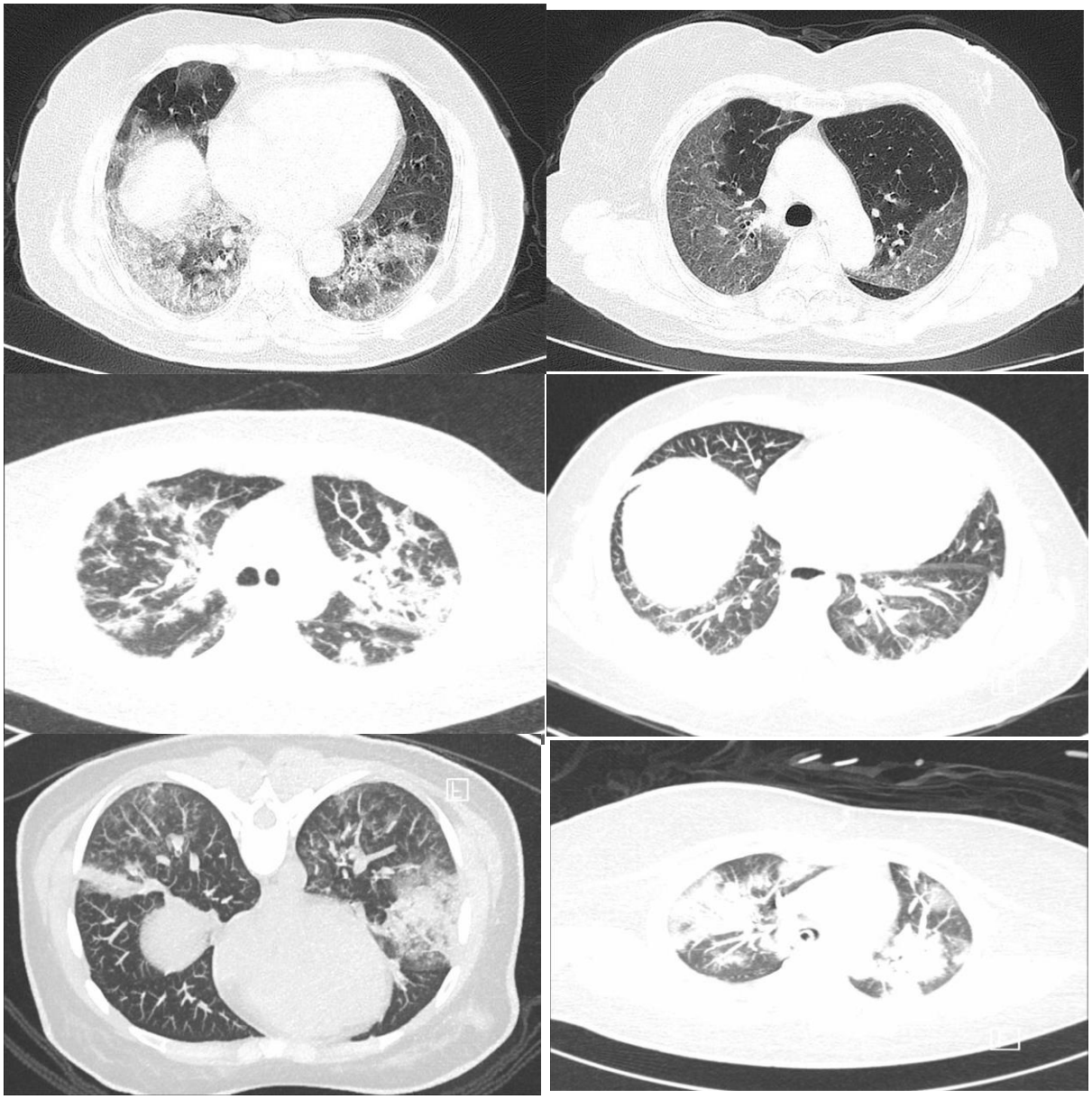
كما تختلف التظاهرات الشعاعية على الطبقي المقطعي المحوسب (CT) لمرض الكوفيد-19 باختلاف مراحل الإصابة واختلاف المرضى. في المرحلة المبكرة من الإصابة، يمكن أن يظهر مظهر الزجاج المغشى مع آفات مفردة أو متعددة على طول المناطق تحت الجنبية والقصبات، هذه الآفات لها مظهر عقيدي أو مظهر متعدد البؤر مع تسمك بالأوعية الدموية ضمن الزجاج المغشى، كما يمكن أن يشاهد تسمك الحاجز بين الفصيصي.[42] وفقاً للدراسات المنشورة تتراوح نسبة حدوث هذه الموجودات بين 14و 98%. [54]

في الإصابات المتقدمة في داء كوفيد-19 يزداد عدد القطع الرئوية المصابة والذي يدل على ازدياد شدة الأصابة بحيث يمكن رؤية التكثف متعدد البؤر ثنائي الجانب، مع الانصبابات الجنبية الصغيرة وصولا لمرحلة ظهور الرئة البيضاء.[55] تشير الرئة البيضاء إلى أن حالة المريض قد ساءت لأنها تؤثر بشكل خطير على وظيفة الرئة. [56]

كما تجدر الإشارة إلى أنه يمكن أيضا ملاحظة العديد من التظاهرات الشعاعية الأخرى ولكن بشكل أقل شيوعا مع ازدياد عدد حالات كوفيد-19، بما في ذلك الارتسام القصبي، التغيرات في الجنب مثل انصباب الجنب،

وتسمك الجنب، وتغيرات مجرى الهواء مثل التوسع القصبي ، والتليف كمرحلة متقدمة من الإصابة ، تسمك الاوعية الدموية، علامات الفقاعة الهوائية، العقيدات، تضخم العقد اللمفية، وانصباب التامور.[57]

يوضح الشكل(4) مجموعة من التظاهرات الشعاعية للإصابة بداء كوفيد–19 في التصوير المقطعي المحوسب للصدر (CT).[39]



الشكل 4 المظاهر الشعاعية لكوفيد-19 في التصوير المقطعي للصدر.

الفصل الثالث: التدبير والعلاج

العلاج الوقائي والداعم:

كما هو الحال لجميع الانتانات الفيروسية الأخرى، لا توجد أدوية مسجلة لعلاج كوفيد-19، حيث تعتبر الخطوات الأولية في تدبير المرض هي الوقاية الشخصية والتباعد الاجتماعي والمحافظة على النظافة والعقامة ، بالإضافة الى العلاج الداعم وعلاج الأعراض.[8]

نشر المركز الأمريكي لمكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC) إرشادات السلامة التي يمكن أن تساعد في الوقاية من العدوى بين العامة. أبرز ما جاء منها هو تجنب الاتصال الوثيق مع الأفراد المصابين، والبقاء في المنزل إذا ظهرت أعراض المرض على الشخص، وتطهير المنزل بشكل متكرر والأدوات المستخدمة بانتظام وغسل اليدين بشكل متكرر.

على الرغم من أنه كان يوصى في البداية بارتداء الأقنعة فقط للافراد الذين يعانون من أعراض كوفيد-19، والعاملين في مجال الرعاية الصحية والأفراد المتواجدين في أماكن قريبة من المرضى المصابين، الا أنه يقترح الآن ارتداء القناع في الأماكن العامة والذي يمكن أن يقلل بشكل فعال من خطر انتقال فيروس كوفيد-19.[58] حيث أثبتت الدراسات أن القناع الجراحي يمكن أن يقلل من التعرض للفيروس بمعدل ست مرات.[49]

لقد قدمت منظمة الصحة العالمية(WHO) أيضاً توصيات للوقاية من العدوى بما في ذلك المعلومات الأساسية حول طهي اللحوم والبيض جيداً، وغسل اليدين، وتغطية الفم والأنف عند العطاس والسعال.[58]

كما أوصت منظمة الصحة العالمية باستخدام معدات الوقاية الشخصية من قبل العاملين في مجال الرعاية الصحية لأنهم أكثر عرضة للتعرض بشكل متزايد للفيروس ويجب عليهم ارتداء الأقنعة الطبية، والقفازات ودروع الوجه عند علاج المرضى المصابين أو جمع العينات.[59]

أوصت دراسة أجريت في سينغافورة بإغلاق المدارس، والحفاظ على التباعد الاجتماعي واعتماد تدابير الحجر الصحي لاحتواء الوباء بمجرد إثبات انتقال المرض في المجتمع.[60] حيث وجد أن مثل هذه التدابير تقلل من العدوى والوفيات وحالات القبول في العناية المركزة.[61]

كما وجدت مراجعة لـ 29 دراسة لكوفيد-19 أن الحجر الصحي يمكن أن يقلل من معدل الحالات المصابة (من 81% إلى 44%) والوفيات (من 61% إلى 31%).[62]

العلاج الداعم للجهاز التنفسي:

يكون العلاج بالاكسجين ضروري في حال وجود نقص أكسجة أو اذا ظهرت أعراض الضيق التنفسي من خلال القنية الانفية أو قناع الوجه أو التهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي أوالتهوية الغازية، في حين يعد التنبيب الرغامي اجراء عالي الخطورة لمرضى الكوفيد-19 وسبب لانتشار الفيروس، لذلك يجب توخي الحذر عند التنبيب الرغامي واجراء التنبيب في غرفة ذات ضغط سلبي من قبل متمرس للحد من انتشار الفيروس.[30]

يتم علاج مرضى الكوفيد-19 حسب شدة الأعراض: [63][64]

أعراض خفيفة: يكون إشباع الأوكسجين 94%-97% هواء غرفة. يكون التدبير بالعزل المنزلي والعلاج العرضي لتخفيف شدة الأعراض، وفي حال تدهور الحالة يتم القبول المشفوي.

أعراض متوسطة: يكون إشباع الأوكسجين 90%-94% هواء غرفة. يتم القبول المشفوي عند ذلك، وتدبير نقص الاكسجة عبر القنية الأنفية، أو إعطاء أوكسجين عالي التدفق (HFNO)، أو تهوية غير غازية (NIV) في الحالات التي لا تتحسن.

أعراض شديدة: إشباع الأوكسجين أقل من90% هواء غرفة. يكون التدبير بالقبول المشفوي وإعطاء أوكسجين عالي التدفق (HFNO) أو تهوية غير غازية (NIV)، أو يتم القبول بالعناية المركزة في حال عدم التحسن وحدوث نقص أكسجة شديد أو حالات متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الوخيمة(ARDS) والحاجة إلى التهوية الآلية الغازية.

العلاج الدوائي:

يمكن تصنيف جميع العلاجات إلى مجموعتين كبيرتين على أساس أهدافها: العوامل المضادة للفيروسات والعلاجات التي تستهدف المضيف بالإضافة الى العلاجات الأخرى كالصادات والمميعات والعلاجات العرضية الداعمة.[65]

الأدوية المضادة للفيروسات وتشمل:

- مثبطات البولميراز: Remdesivir, Favipiravir.
- مثبطات البروتياز: Ritonavir/Lopinavir.
- مثبطات النسخ العكسي للنيوكلوزيدات والنيوكلوتيدات.
- مثبطات الدخول مثل الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين.

الأدوية التي تستهدف المضيف وتشمل:

- العلاج بالاجسام المضادة المعدلة.
- بلازما النقاهة.
- العلاج بالاضداد وحيدة النسيلة وعديدة النسيلة مثل Sarilumab,Tocilizumab.
- مثبطات Janus Kinase (JAK).
- الستروئيدات.

بصرف النظر عن ديكساميتازون، لايوجد حاليا أي دواء أو لقاح آخر اثبت فعاليته في علاج أو الوقاية من كوفيد-19.[66]

الفصل الرابع: الهيدروكسي كلوروكين وفيروس كوفيد-19

لمحة عن الهيدروكسي كلوروكين:

الكلوروكين ومشتقه الهيدروكسيلي الأكثر قابلية للذوبان(HCQ,CQ) هما عضوان في فئة مركبات الكينولين التي تم استخدامها لفترة طويلة، وكان استخدامها الأكثر شيوعاً هو العلاج والوقاية من الملاريا. ومع ذلك، من المعروف أن هذه الأدوية المضادة للملاريا لها أيضاً تاثيرات مضادة للالتهاب ومضادة للفيروسات وتستخدم لعلاج العديد من الأمراض المزمنة مثل الذئبة الحمامية الجهازية والروماتيزم وأمراض المفاصل والجلد وهي مركبات آمنة وسهلة الإدارة ورخيصة الثمن.[67]

تم اكتشاف الكلوروكين في عام 1939 من قبل الألمان. لقد استبدل الكيناكرين بحلول نهاية الحرب العالمية الثانية لعلاج الملاريا الذي أثبت أنه أكثر أماناً وفعالية.[67]

خلال الحرب، تم إعطاء الجنود أدوية وقائية مضادة للملاريا والتي أدت إلى تحسين الذئبة الحمامية والطفح الجلدي والتهاب المفاصل.[68]وقد تم تقديم الهيدروكسي كلوروكين إلى السوق في عام 1955، ويختلف عن الكلوروكين بمجموعة الهيدروكسيل مما يجعله أكثر أماناً. وقد أثبتت هذه الأدوية أيضا فعاليتها في علاج أمراض التهابية أخرى مثل التهاب المفاصل الروماتوئيدي.[68]

في عام 1989، وصف Geser وزملاؤه انخفاض معدل الإصابة بمرض لمفوما بوركيت في المرضى الذين يتعالجون للملاريا بشكل وقائي باستخدام الكلوروكين.

يتم امتصاص دواء الهيدروكسي كلوروكين(HCQ) بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم وله عمر نصف طويل يصل إلى 30-60 يوماً. ويصل إلى مستويات ثابتة في البلازما تصل إلى 6 أشهر بعد بدء العلاج. كما يمكن اكتشاف الهيدروكسي كلوروكين في البلازما والأنسجة بعد عدة أشهر إلى سنوات من التوقف عن أخذ الدواء. يتم استقلاب HCQ في الكبد بواسطة CYP450 ويخضع لإفراز كلوي.[69]

منذ التقرير الأولي من Gao وزملاؤه أصبح هذان العقاران القديمان موضوعا لنشاط بحثي مكثف واستخدام سريري لفعاليتهما الوقائية و/أو العلاجية المفترضة لدى المرضى المصابين بداء كوفيد-19. [70] ينبع الأساس المنطقي لاعادة استخدام(HCQ,CQ) من فرضية أولية اثارها البعض منا ومستمدة من دراسات حول العلاج المضاد لفيروس نقص المناعة البشرية، مفادها ان الكلوروكين يمكن أن يمنع SARS-COV-2، لهذا السبب وعدم وجود علاجات ولقاحات محددة مضادة لفيروس كوفيد-19، تم اقتراح HCQ\CQ وادراجه لعلاج الكوفيد-19.[66] في 29 آذار من عام 2020، أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية(FDA) تصريحا طارئا لاستخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين للمرضى المراهقين والبالغين المصابين بكوفيد-19 في المستشفى، حيث حظيت هذه الخطوة بدعم من الحكومات على الرغم من قلة الأدلة.[71]

كانت الجرعة المستخدمة في علاج كوفيد-19 هي 400 مغ مرتين في اليوم الأول ثم 200 مغ مرتين من اليوم الثاني لليوم الخامس، مع التفاوت بالجرعات حسب العديد من التجارب السريرية حيث تم تطبيق في تجربة فرنسية جرعة 200 مغ تعطى ثلاث مرات في اليوم لمدة 10 أيام، وكعلاج وقائي تم إعطاء 400 مغ مرتان في اليوم الأول ثم مرة بالأسبوع لمدة 3-7 أسابيع.[71]

في الآونة الأخيرة، وبسبب النتائج المنشورة حول النشاط المضاد لفيروس كورونا-19 لدواء الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين التي كانت مأخوذة من تجارب سريرية صغيرة وسيئة التحكم وغير عشوائية، مع نتائج غير منتظمة ومتناقضة،[6] وبسبب المخاوف بشأن الآثار الضارة للدواء أدى ذلك الى إزالة التوصيات باستخدامه من العديد من المبادئ التوجيهية الوطنية، حيث الغت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية ترخيص الاستخدام الطارئ لهيدروكسي كلوروكين في 15حزيران من عام 2020.[71]

الآثار الجانبية للهيدروكسي كلوروكين:

يعتبر الهيدروكسي والكلوروكين دواءً آمناً نسبياً. تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً أعراض الجهاز الهضمي (مثل الغثيان والإقياءات والإسهال والآلام البطنية وفقدان الشهية)، والحكة والتغيرات الجلدية(مثل الطفح الجلدي والحساسية الضيائية، الثعلبة، نقص اصطباغ الشعر) التي يمكن أن تحدث عند 10% من المرضى.[72][73]

أما الآثار الجانبية الأكثر خطورة فلها معدل حدوث منخفض، وتشمل الاعتلال العصبي العضلي في العضلات القريبة ، وتسمم القلب واعتلال الشبكية غير العكوس، وقد تم توثيق هذا الأخير لدى المستخدمين على المدى الطويل بجرعات عالية، يمكن الوقاية من ذلك أو السيطرة عليه من خلال حساب الجرعة على أساس وزن الجسم، وتقليل الجرعة بعد 5 سنوات من الاستخدام والتقييم الروتيني للعيون. بينما يمكن أن تتحسن التغيرات العصبية العضلية ببطء عن طريق التوقف عن تناول الدواء.[69]

ويشمل التسمم القلبي متلازمة إطالة QT، واضطرابات النظم وخاصة في المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكلية والكبد.

أما الآثار الجانبية النادرة فتشمل فرط تصبغ الجلد، وندرة المحببات، وفقر الدم اللاتنسجي، ونقص الكريات البيضاء، وقلة الصفيحات، وفقر الدم الانحلالي، والأعراض العصبية كالهياج العصبي والأرق والكوابيس والصداع والدوخة والدوار والطنين.[69]

تأثير الهيدروكسي كلوروكين المضاد للالتهاب:

لقد تم إثبات تأثير الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين على الجهاز المناعي. تم التعرف على العديد من آلياتها المضادة للالتهاب، على سبيل المثال، التدخل في تحميض الليزومات وعرض المستضد، تثبيط امتصاص الفوسفوليباز A2، وربط الحمض النووي وتثبيته، وتثبيط مستقبلات الخلايا T و B، وخاصةً تقليل إنتاج السيتوكينات عن طريق الخلايا البلعمية مثل إنترلوكين (IL-1,IL-6).[74]

أظهر Sperber وزملاؤه تثبيط IL-1 و IL-6 في الخلايا التائية والخلايا الوحيدة، وقد أظهرت العديد من الدراسات الأخرى تثبيط عامل النخر الورمي TNF-alpha أو التأثير الالتهابي المخفف بواسطة الهيدروكسي كلوروكين.[75]

إن التثبيط الفعال للسيتوكينات الالتهابية مثل IL-1, IL-6, TNF-alpha يقلل من تلف الانسجة والتهاب بطانة الاوعية الدموية وبالتالي يمنع انتشار التهاب المناعة الذاتية.[76]

يعد تثبيط السيتوكينات ذا أهمية كبيرة في هذا الوقت، حيث ثبت أن العديد من الفيروسات تنظم التعبير عن IL-1, IL-6, TNF-alpha في المختبر، مما يشير إلى فعالية الهيدروكسي كلوروكين في الالتهابات الفيروسية.[67]

تأثير الهيدروكسي كلوروكين المضاد للفيروسات:

إن تأثير الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين على تكاثر الفيروس يتجاوز تثبيط السيتوكينات. هذه الأدوية أسس ضعيفة يمكن أن تؤثر على الحويصلات الحمضية وتثبط العديد من الانزيمات، هذه الخاصية تسمح لها بمنع دخول الفيروس إلى الخلية عندما يعتمد الالتقام الخلوي على الرقم الهيدروجيني. كما أنه يمنع نقل الغليكوزيل والتعديلات الفيروسية بعد الترجمة وتكرار بعض العائلات الفيروسية. تم اعتبار أن التأثير المضاد للفيروسات القهقرية ناجم عن تثبيط الارتباط بالغليكوزيل الفيروسي، وهو آلية رئيسية مضادة للفيروسات لهذه الأدوية.[77]

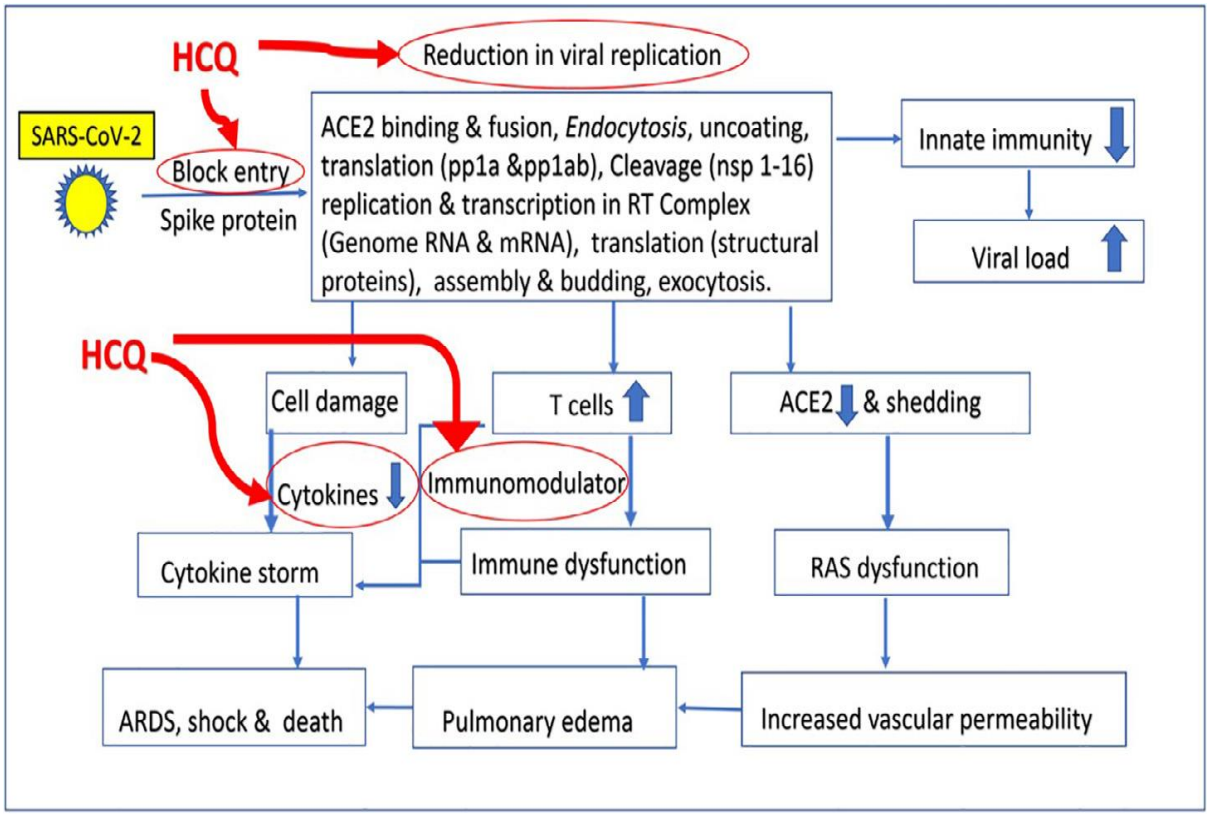
كما وصف مؤخراً أن الكلوروكين قد يثبط اختزال الكينون-2، وهو إنزيم يشارك في التخليق الحيوي لحمض السياليك. وهذا يفسر تأثيره على فيروس نقص المناعة البشري، وفيروسات السارس والفيروسات المخاطية لأن الحمض السياليكي موجود على البروتينات السكرية لفيروس نقص المناعة البشري (HIV) والإنزيم المحول للانجيوتنسين-2 للسارس.[78]

إن Savarino وزملاؤه أول من افترض أن الهيدروكسي كلوروكين والكلوروكين قد يكونان مفيدين في علاج SARS، حيث قد يكون الالتقام الخلوي متورطاً في دخول الفيروس إلى الخلية، وكان هناك استجابة مناعية مهمه تسبب تدهوراً سريرياً ربما بسبب السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6, TNF-alpha.[77]

أظهر Kayaerts وزملاؤه تثبيط SARS-CoV-2 بواسطة الكلوروكين في خلايا Vero E6 في أوقات مختلفة من الإصابة.[79] كما أثبت Vincent وزملاؤه التثبيط الفعال للفيروس المعتمد على الجرعة في خلايا فيرو E6 مباشرةً بعد امتصاص الفيروس وأيضاً بعد 3-5 ساعة بعد الامتصاص. كما أظهروا أيضاً أن الخلايا المعالجة مسبقاً بالكلوروكين كانت مقاومة للفيروس وكشفت عن وجود ضعف في الغليكوزيل الطرفي لمستقبل ACE2 مما

يقلل من تقارب المستقبل الفيروسي وبالتالي يقلل من العدوى.يمكن أن توضح هذه التجربة استخدام HQC للوقاية من فيروس كورونا بنفس الطريقة المستخدمة في علاج الملاريا.[80]

يوضح الشكل5 مواقع العمل المقترحة لدواء الهيدروكسي كلوروكين في عدوى2-SARS-COV:



الشكل 5 مواقع العمل المقترحة لدواء الهيدروكسي كلوروكين في عدوى2-SARS-COV.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه.
- **الفصل الثاني:** نتائج البحث.
- **الفصل الثالث:** المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية.
- **الفصل الرابع:** الخلاصة، والمحددات، والتوصيات.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة اجرائه

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي:

يهدف هذا البحث إلى مقارنة نسبة الوفيات لدى مرضى كوفيد-19 البالغين المقبولين في مشفى المواساة والأسد الجامعيين في سوريا في الأشهر 6-7-8 من عام 2020 الذين تم استخدام الهيدروكسي كلوروكين في علاجهم مقارنةً بالمرضى الذين لم يتم استخدام الهيدروكسي كلوروكين في علاجهم.

الأهداف الثانوية:

- المقارنة بين الذكور والإناث من حيث الإصابة بكوفيد-19.
- المقارنة بين المدخنين وغير المدخنين من حيث الإصابة بكوفيد-19.
- دراسة وجود علاقة بين الوفيات في داء كوفيد-19 والجنس.
- دراسة وجود علاقة بين الوفيات في داء كوفيد-19 والعمر.
- دراسة وجود علاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه لدى مرضى الكوفيد-19 و التحسن السريري.
- دراسة وجود علاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه لدى مرضى الكوفيد-19 والحاجة إلى التهوية الآلية.
- دراسة وجود علاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه لدى مرضى كوفيد-19 واستطباب القبول بالعناية المشددة.

- دراسة وجود علاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه لدى مرضى الكوفيد-19 وطول مدة الإقامة بالمشفى.

تصميم الدراسة:

مكان الدراسة: مشفيي الأسد والمواساه الجامعيين في سوريا.

نمط الدراسة: دراسة حشدية راجعة.

زمن الدراسة: من تاريخ 1\6\2020 إلى تاريخ 30\8\2020.

عينة الدراسة: جميع مرضى داء فيروس كورونا-19 المقبولين في المشفيين المذكورين أعلاه في الأشهر 6-7-8 من عام 2020 المشخصين بناءً على المظاهر السريرية والشعاعية أو PCR-COVID-19.

حجم العينة: 636 مريضا.

معايير الاشتمال: مرضى كوفيد-19 البالغين المشخصين بناءً على المظاهر السريرية والشعاعية أو PCR المقبولين في مشفى المواساة والأسد الجامعيين في الأشهر 6-7-8 من عام 2020.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تخرجوا قبل استكمال علاجهم سواء على مسؤوليتهم الشخصية
- المرضى الذين تم نقلهم إلى مشافي أخرى.
- المرضى الذين لم تتوفر كامل بياناتهم المطلوبة.

مراحل العمل:

تم إدخال المرضى البالغين المصابين بداء كوفيد-19 المشخصين بناءً على المظاهر السريرية والشعاعية أو PCR المقبولين في مشفى المواساة الجامعي والأسد الجامعي في الأشهر 6-7-8 من عام 2020 ضمن استبيان خاص تم تحضيره ليغطي حالات داء كوفيد-19.

تم استبعاد المرضى الذين لم تكن ملفاتهم مستكملة كافة البيانات المطلوبة أو المرضى الذين تخرجوا قبل استكمال علاجهم.

تم جمع البيانات من ملفات المرضى وتسجيلها والبدء بالدراسة الإحصائية.

لقد تم اجراء دراستنا في الذروة الأولى لداء كوفيد-19 في سوريا خلال استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين في العالم.

تم تطبيق العلاجات نفسها لدى مرضى الكوفيد-19 المقبولين في المشفيين باستثاء الاختلاف في تطبيق دواء الهيدروكسي كلوروكين، والصادات حسب استطبابها.

تحليل البيانات:

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

الإحصاء الوصفي: يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل (الجنس، اسم المشفى، ممارسة التدخين...) ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري...) للمتغيرات الكمية مثل (مدة الإقامة بالمشفى)، مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة تم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة التي كانت في الآتي:

- **اختبار الاستقلال (Test for Independece)** لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).
- **اختبار (Mann-Whetniy U-Test)** للمقارنة بين وسطي عينتين مستقلتين أي يستخدم للاستدلال على كون وسط أحد العينتين يختلف إحصائياً عن وسط العينة الأخرى ويستخدم عندما يكون توزيع إحدى العينتين أو كلاهما لا يتبع التوزيع الطبيعي.

تم الاعتماد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P-value كما يلي: في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث: نسبة الوفيات عند مرضى الكوفيد-19 المعالجين بهيدروكسي كلوروكين مقارنة مع مرضى الكوفيد-19 غير المعالجين بهذا الدواء.

اسم الباحث: ليانا احمد الزامل.

تفسير الإجراءات: سيجرى جمع بيانات المرضى من ملفاتهم الموجودة في مشفى المواساة والأسد الجامعيين.

المخاطر والازعاجات: لا يوجد.

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

السرية: جميع المعلومات التي ستجمع في أثناء الدراسة سرية لن يتطلع عليها إلا القائمون على البحث.

التكلفة: لا توجد أي تكاليف مادية أو حوافز مادية مقابل المشاركة.

الموافقة:

الاستبيان:

الاسم والنسبة:	التدخين:	اسم المشفى:
العمر:	السوابق المرضية:	رقم الاضبارة:
الجنس:	القبول في العناية المشددة:	رقم الهاتف:
المهنة:	الحاجة للتهوية الآلية:	تاريخ القبول:
النتيجة: • وفاة • تخريج مع تحسن سريري • تخريج على مسؤولية الاهل • تخريج على مشفى آخر • تخريج مع أكسجة منزلية	العلاجات المستخدمة:	تاريخ الخروج:

الفصل الثاني: نتائج البحث

الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة

أولاً: التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية:

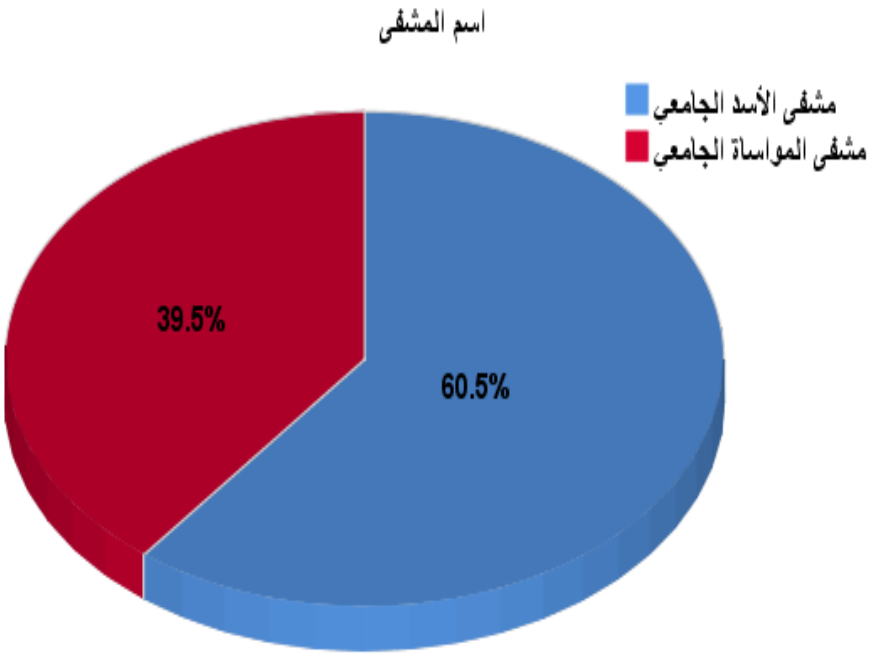
من أجل التعرف على خصائص العينة المبحوثة أجرينا التوصيفات التالية:

1- التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب اسم المشفى:

جدول4 التوزع النسبي للمرضى حسب اسم المشفى.

		N	%
اسم المشفى	مشفى الأسد الجامعي	385	60.5
	مشفى المواساة الجامعي	251	39.5
	المجموع	636	100

تبين من الجدول السابق أن مرضى عينة الدراسة توزعت حسب اسم المشفى التي كانوا فيها إلى 385 مريض (60.5%) كانوا من مشفى الأسد الجامعي و 251 مريض (39.5%) كانوا من مشفى المواساة الجامعي.



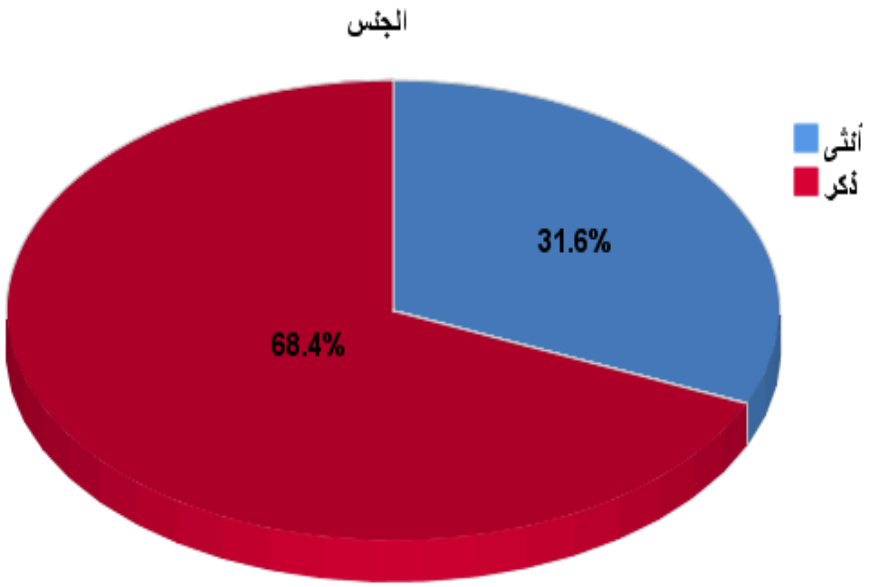
الشكل 6 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب اسم المشفى.

2-التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس:

جدول5 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس.

		N	%
الجنس	أنثى	201	31.6
	ذكر	435	68.4
	المجموع	**636**	**100**

تبين من الجدول السابق أن مرضى عينة الدراسة توزعت حسب الجنس إلى 201 (31.6%) إناث و435 (68.4%) ذكور حيث تفوق عدد الذكور على الاناث.



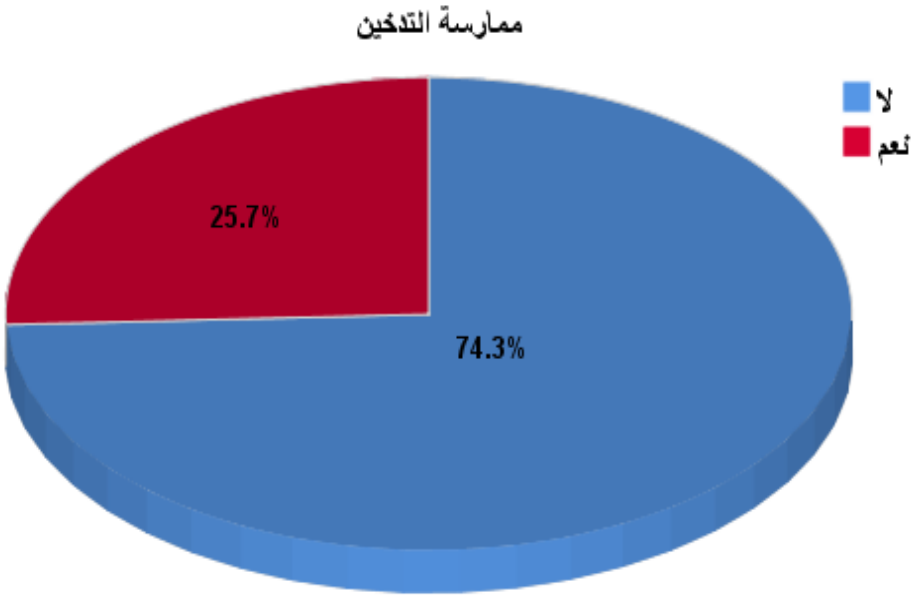
الشكل 7 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس.

3-التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب التدخين:

جدول6 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب التدخين.

		N	%
التدخين	لا	422	74.3
	نعم	146	25.7
	المجموع	**568**	**100**

تبين من الجدول السابق أن مرضى عينة الدراسة توزعت حسب عادة التدخين إلى 422 مريض (74.3%) غير مدخنين و146 مريض (25.7%) مدخنين، و68 مريض لم يذكر ان كانوا مدخنين ام لا في ملفاتهم، حيث تفوق عدد غير المدخين على المدخنين.



الشكل 8 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب التدخين.

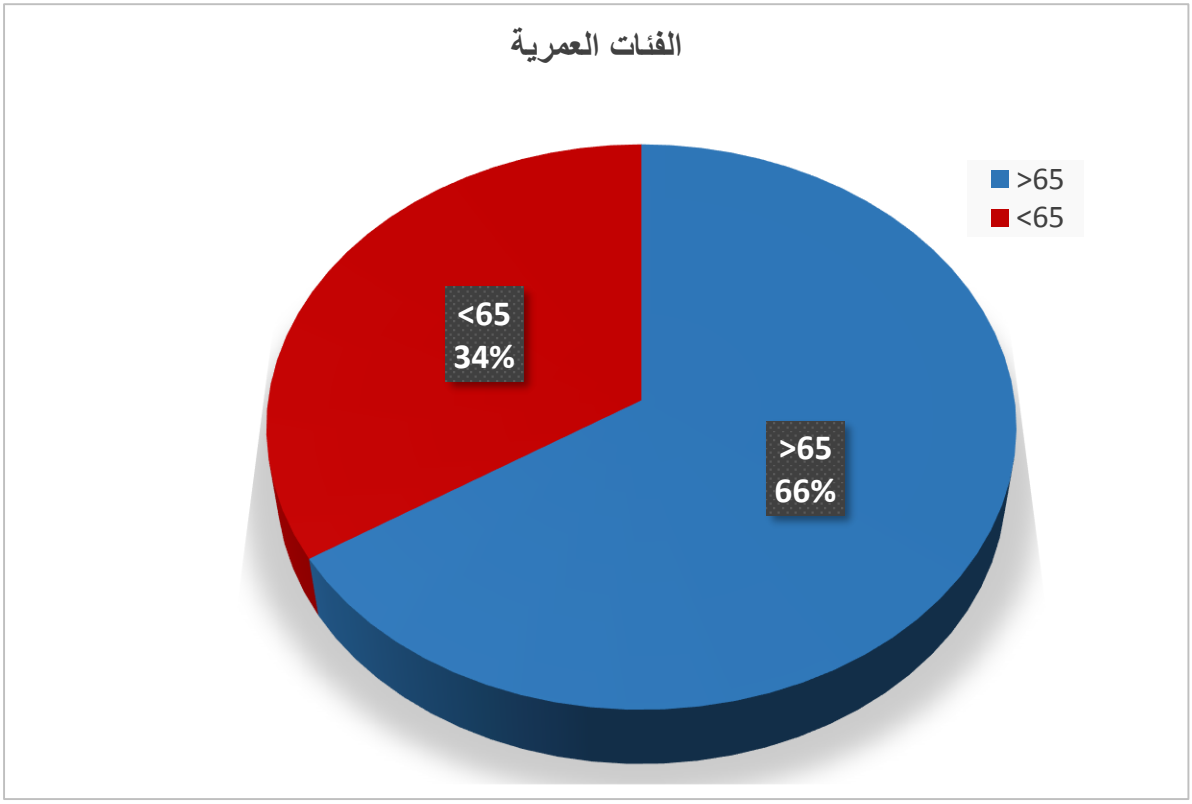
4-التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية:

جدول7 التو زع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية.

%	N		
%34	217	أقل من 65	الفئات العمرية
%66	419	أكثر من65	
100	**636**	**المجموع**	

تبين من الجدول السابق أن مرضى عينة الدراسة توزعت حسب الفئات العمرية إلى 217 مريض (34%) كانت أعمارهم أقل من 65 سنة و 419 مريض (66%) كانت أعمارهم أكبر من 65 سنة.

الشكل 9 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية.

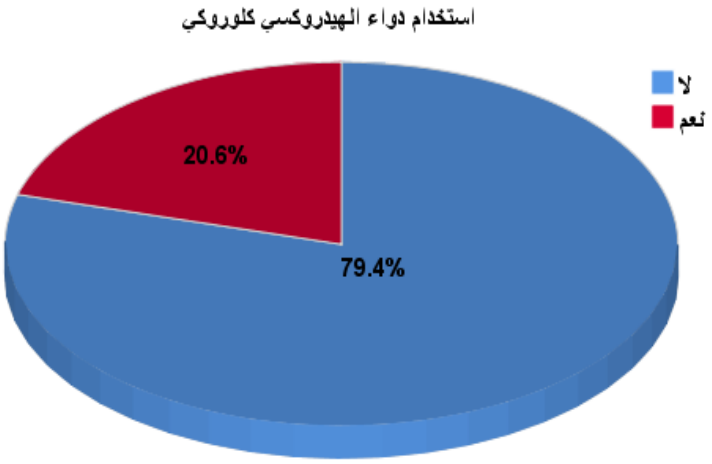


5-التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكي:

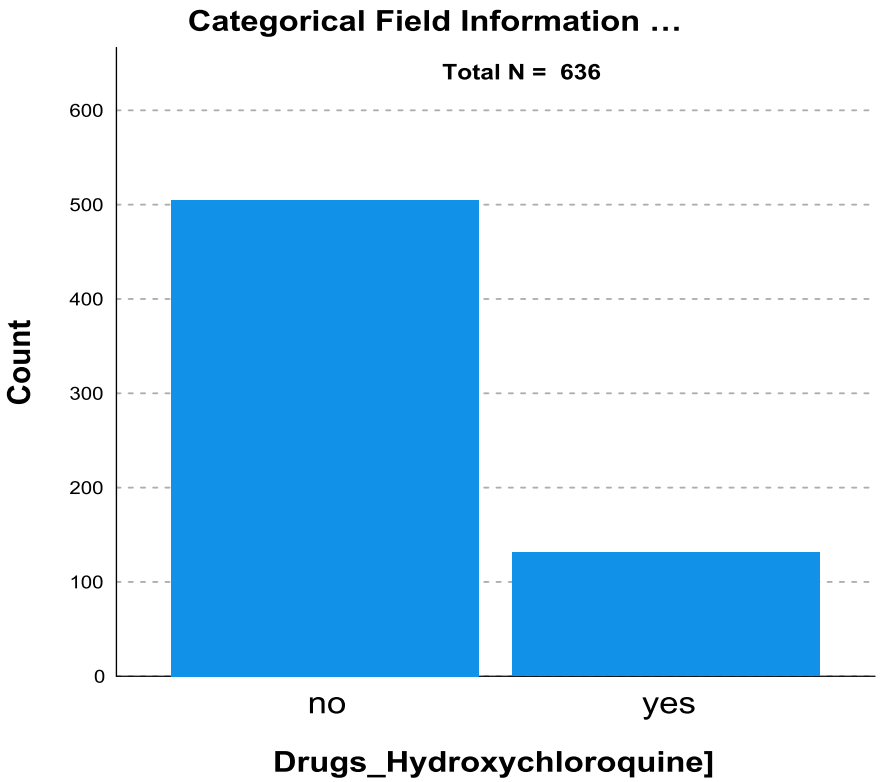
جدول8 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين.

		N	%
استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكي	لا	505	79.4
	نعم	131	20.6
	المجموع	**636**	**100**

تبين من الجدول السابق أن مرضى عينة الدراسة توزعت حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين إلى 505 مريض (79.4%) لم يستخدموا دواء الهيدروكسي كلوروكين و131 مريض (20.6%) تم تطبيق دواء الهيدروكسي كلوروكين عليهم.



الشكل 10 الرسم البياني بالفطيرة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين.



الشكل 11 الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين.

ثانياً: التحليل الوصفي للمتغيرات الكمية:

في ظل هذا التحليل نقوم بحساب الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية.

جدول9 الإحصاءات الوصفية لمتغيرات الدراسة الكمية (مدة الإقامة بالمشفى).

Statistics					
Maximum	**Minimum**	**Std.Deviation**	**Mean**	**N**	
75	0	7.25	7.6	636	**مدة الإقامة بالمشفى**

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

فيما يلي يتم تفسير الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الموجودة في الجدول السابق:

بلغ متوسط مدة إقامة مرضى العينة في المشفيين 8 أيام وبانحراف معياري 7 أيام أي أن ثلاث انحرافات معيارية عن المتوسط بمقدار 7 أيام يغطي 99% من مدة إقامة المرضى في المشفى، وكانت تغيرات هذه المدة من 0 يوم إلى 75 يوم بمدى طوله 75 يوم.

Std.Deviation	**Mean**	**N**	**مدة الإقامة بالمشفى**
7.25	7.6	636	**مدة الإقامة بالمشفى**
10.773	9.13	131	**استخدام HCQ**
7.251	7.63	636	**عدم استخدامHCQ**

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

فيما يلي يتم تفسير الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الموجودة في الجدول السابق:

بلغ متوسط مدة إقامة مرضى العينة الذين استخدموا دواء الهيدروكسي كلوروكين في المشفى 9 أيام بانحراف معياري 10 أيام، في حين بلغ متوسط مدة إقامة مرضى العينة الذين لم يستخدموا الدواء 8 أيام بانحراف معياري 7 أيام.

الجزء الثاني: التحليل الاستدلالي

أولا:دراسة العلاقة بين الجنس و(الوفيات والتحسن السريري) في داء كوفيد-19:

من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi-Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس (ذكور،اناث) وحالة المريض (وفاة، تحسن سريري)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

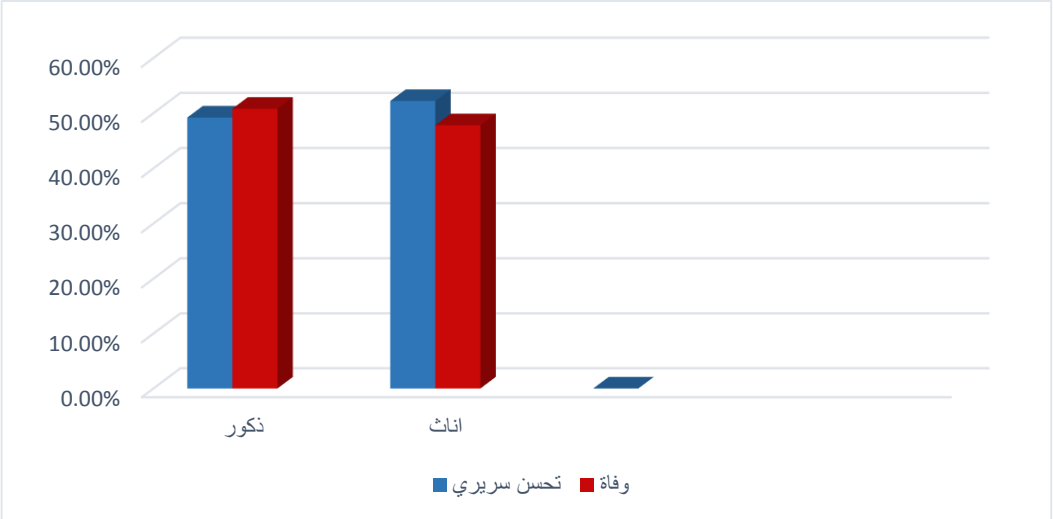
جدول 10: التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Chi- Square test		Crosstabulation (الجنس * حالة المريض)					
p.value	Chi- Square value	المجموع	حالة المريض				
			وفاة	التحسن السريري			
0.47	0.509	**435**	221	214	**العدد**	ذكور	الجنس
		100%	%50.8	%49.2	**% من الذكور**		
		201	96	105	**العدد**	اناث	
		100%	%47.8	%52.2	**% من الاناث**		
		636	**317**	**319**	**العدد**	الكلي	
		100%	**49.8%**	**50.2%**	**% من الجنس**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس وحالة المريض(الوفاة،التحسن السريري) حيث أن $(\chi^2 = 0.509 , p.value = 0.47 > 0.05)$ والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:

رسم



توضيحي 12: لتمثيل البياني بالأعمدة لتوزع المرضى حسب الجنس وحالة المريض.

ثانيا":دراسة العلاقة الإحصائية بين العمر و(الوفيات والتحسن السريري) في داء كوفيد-19:

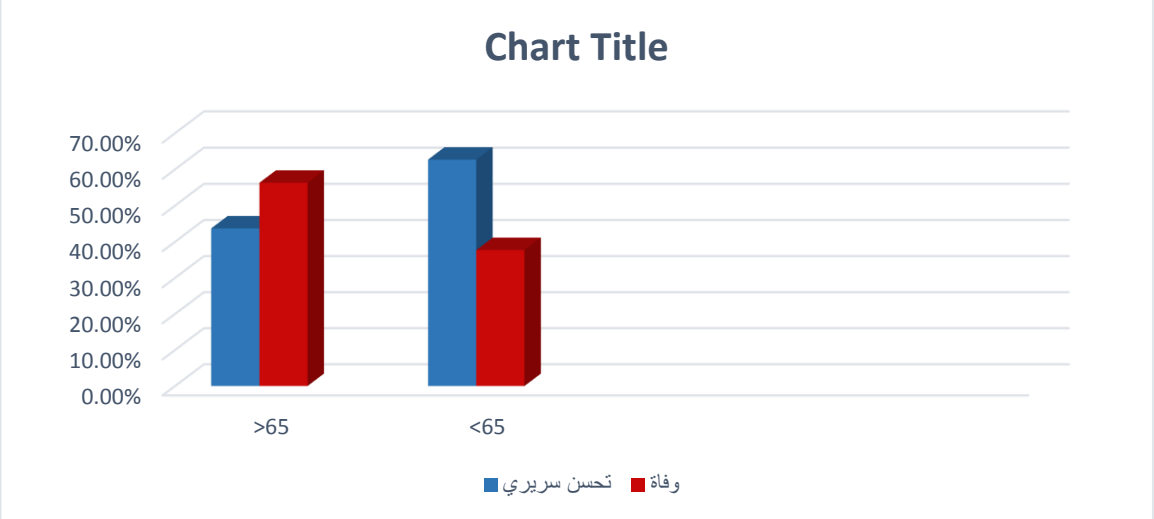
من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi-Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر(اكبر من65 سنة، أصغر من65 سنة) وحالة المريض (وفاة، تحسن سريري)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول 11: التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Chi- Square test		Crosstabulation (العمر * حالة المريض)					
p.value	Chi- Square value	المجموع	حالة المريض				
			وفاة	التحسن السريري			
0.001	20.638	**419**	236	183	**العدد**	**65<**	**العمر**
		100%	%56.3	%43.7	**% من العمر**		
		217	81	136	**العدد**	**65>**	
		100%	%37.3	%62.7	**% من العمر**		
		636	**317**	**319**	**العدد**	**الكلي**	
		100%	**49.8%**	**50.2%**	**% من العمر**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p-value<0.05)$

يبين الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر وحالة المريض(الوفاة،التحسن السريري) حيث أن $(\chi^2=20.638\,,p.value=0.001<0.05)$ والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل 13: التمثيل البياني بالأعمدة لتوزع المرضى حسب الفئات العمرية وحالة المريض.

ثالثا": دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه مع الوفيات والتحسن السريري:

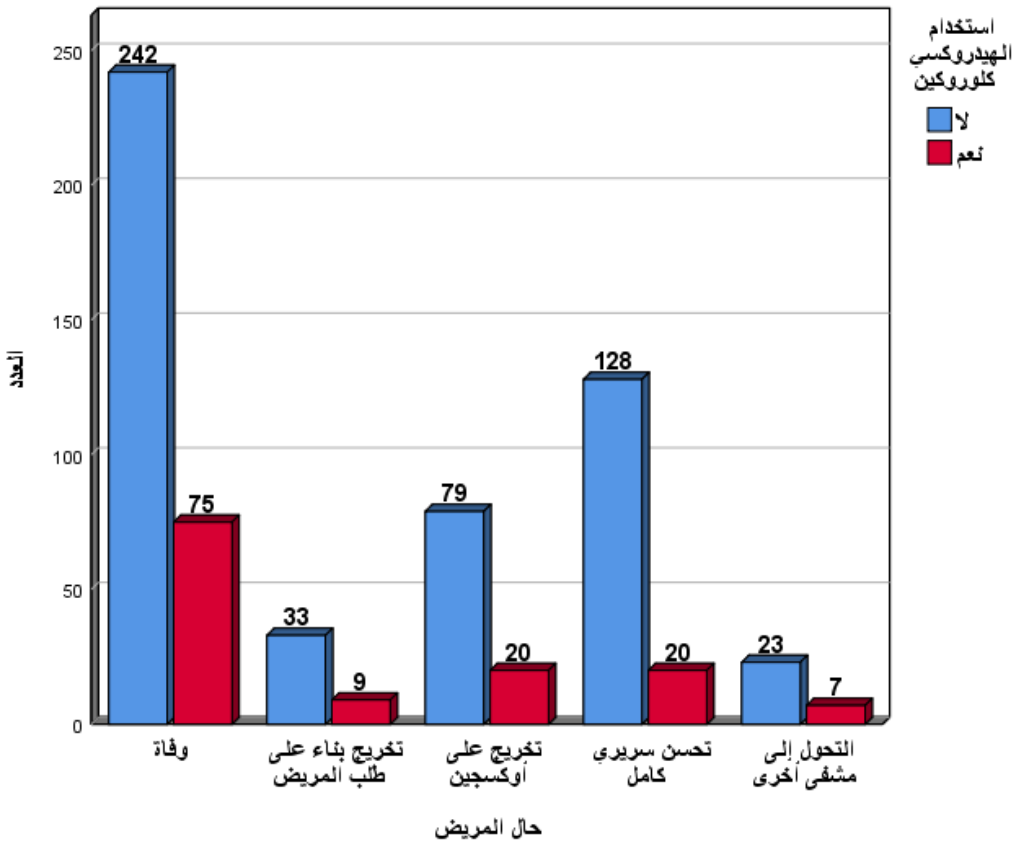
من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi– Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi– Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين (لا، نعم) وحالة المريض (وفاة، تخريج بناءً على طلب المريض، تخريج على أوكسجين، تحسن سريري كامل، التحول إلى مشفى أخرى)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول12 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Crosstabulation (استخدام الهيدروكسي كلوروكين* حالة المريض)					Chi- Square test	
			استخدام الهيدروكسي كلوروكين		المجموع	Chi-Square value	p.value
			لا	نعم			
حالة المريض	وفاة	العدد	242	75	**317**	6.523	0.163
		% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين	47.9%	57.3%	**49.8%**		
	تخريج بناءً على طلب المريض	العدد	33	9	**42**		
		% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين	6.5%	6.9%	**6.6%**		
	تخريج على أو كسجين	العدد	79	20	**99**		
		% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين	15.6%	15.3%	**15.6%**		
	تحسن سريري كامل	العدد	128	20	**148**		
		% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين	25.3%	15.3%	**23.3%**		
	التحول إلى مشفى أخرى	العدد	23	7	**30**		
		% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين	4.6%	5.3%	**4.7%**		
		العدد	**505**	**131**	**636**		
		% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين	**100%**	**100%**	**100%**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض حيث أن $(\chi^2 = 6.523 \, , p.value = 0.163 > 0.05)$ والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل 14 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض.

رابعا": دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه مع حالة المريض (وفاة-تحسن سريري):

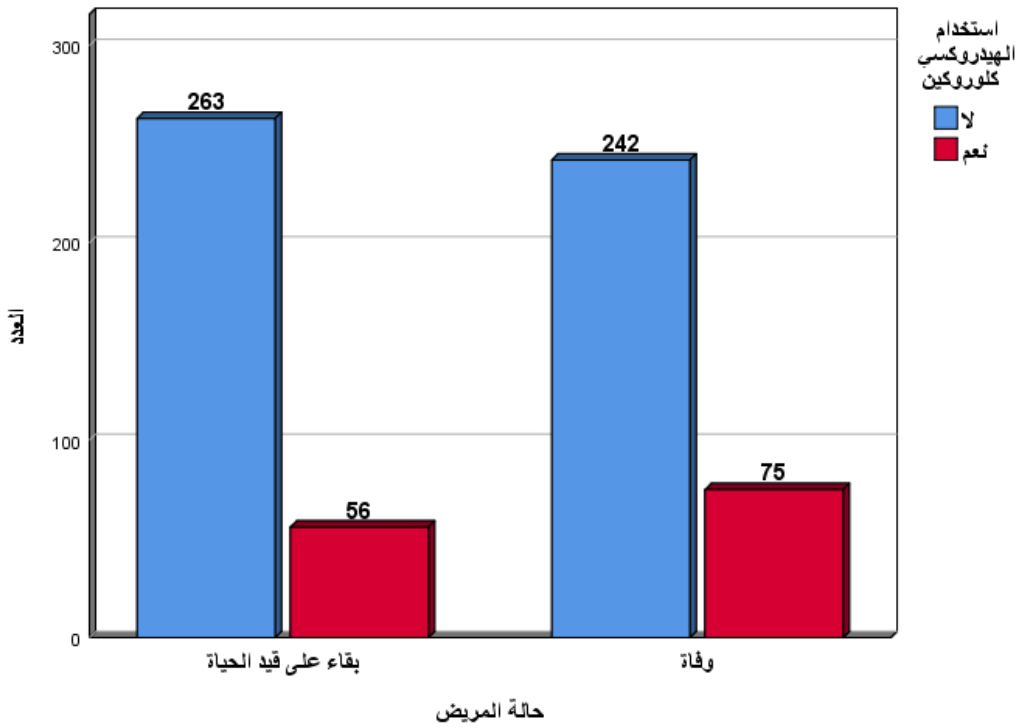
من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين (لا، نعم) وحالة المريض (وفاة، تحسن سريري)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول13 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Chi- Square test		Crosstabulation (استخدام الهيدروكسي كلوروكين * حالة المريض)					
p.value	Chi- Square value	المجموع	حالة المريض				
			وفاة	التحسن السريري			
0.057	3.623	**505**	242	263	**العدد**	**لا**	**استخدام الهيدروكسي كلوروكين**
		100%	47.9%	52.1%	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		
		131	75	56	**العدد**	**نعم**	
		100%	57.3%	42.7%	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		
		636	**317**	**319**	**العدد**		
		100%	**49.8%**	**50.2%**	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض حيث أن $(\chi^2 = 3.623\,, p.value = 0.057 > 0.05)$ والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل 15 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحالة المريض.

خامسا": دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه مع استطباب القبول بالعناية المشددة:

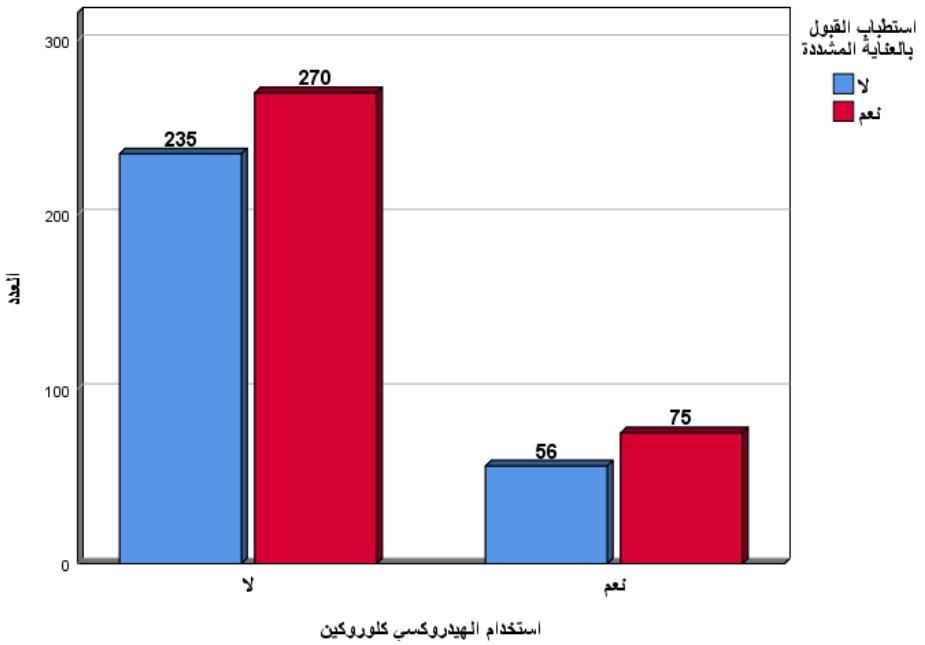
من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi– Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi– Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين (لا، نعم) واستطباب القبول بالعناية المشددة (لا، نعم)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول 14 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين واستطباب القبول بالعناية المشددة مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Chi- Square test		**(استخدام الهيدروكسي كلوروكين * استطباب القبول بالعناية المشددة) Crosstabulation**					
p.value	**Chi- Square value**	**المجموع**	**استطباب القبول بالعناية المشددة**				
			نعم	**لا**			
0.438	0.601	**505**	270	235	**العدد**	**لا**	**استخدام الهيدروكسي كلوروكين**
		100%	53.5%	46.5%	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		
		131	75	56	**العدد**	**نعم**	
		100%	57.3%	42.7%	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		
		636	**345**	**291**	**العدد**		
		100%	**54.2%**	**45.8%**	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يبين الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين واستطباب القبول بالعناية المشددة حيث أن $(\chi^2 = 0.601 , p. value = 0.438 > 0.05)$ والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل 16 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين واستطباب القبول بالعناية المشددة.

سادسا": دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه مع الحاجة إلى التهوية الآلية:

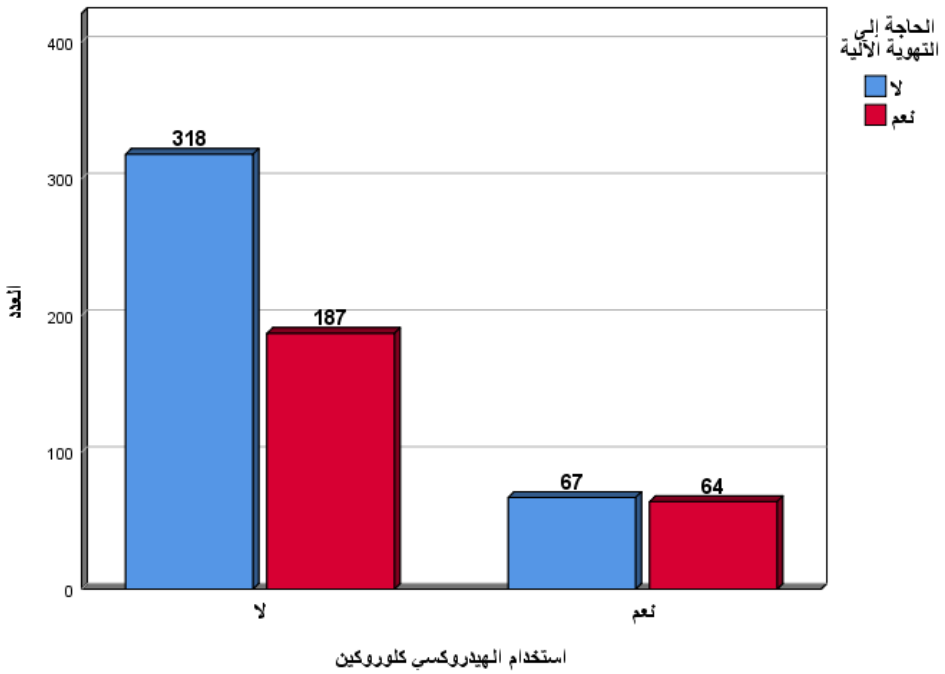
من أجل هذه الدراسة قمنا بتطبيق اختبار Chi- Square للاستقلال من خلال تطبيق إحصائية (Chi- Square) لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين (لا، نعم) والحاجة إلى التهوية الآلية (لا، نعم)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول15 التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين والحاجة إلى التهوية الآلية مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما.

Chi- Square test		Crosstabulation (استخدام الهيدروكسي كلوروكين * الحاجة إلى التهوية الآلية)					
p.value	Chi- Square value	المجموع	الحاجة إلى التهوية الآلية				
			نعم	لا			
0.014*	6.088	**505**	187	318	**العدد**	**لا**	**استخدام الهيدروكسي كلوروكين**
		100%	37%	63%	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		
		131	64	67	**العدد**	**نعم**	
		100%	48.9%	51.1%	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		
		636	**251**	**385**	**العدد**		
		100%	**39.5%**	**60.5%**	**% من استخدام الهيدروكسي كلوروكين**		

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

يبين الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين والحاجة إلى التهوية الآلية حيث أن $(\chi^2 = 6.088 , p.value = 0.014 < 0.05)$ والشكل التالي يوضح ما سبق ذكره:



الشكل 17 التمثيل البياني لتوزع للمرضى حسب استخدام الهيدروكسي كلوروكين والحاجة إلى التهوية الآلية.

سابعا": دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه مع طول مدة الإقامة بالمشفى:

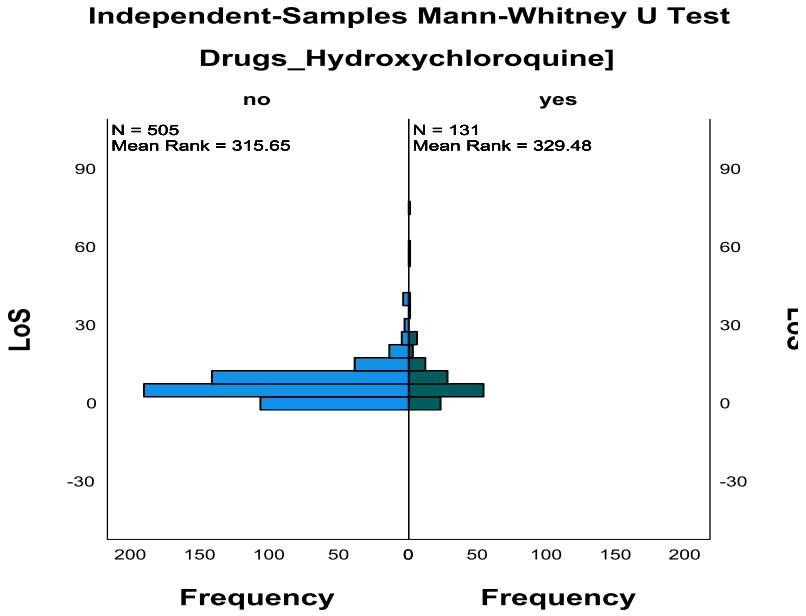
تم دراسة الفروق الاحصائية لمتوسط طول مدة الإقامة بالمشفى بين عينتي المرضى باختلاف استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه من خلال تطبيق اختبار Mann–Whitney لعينتين مستقلتين من خلال تطبيق إحصائية (U)، وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول16 الإحصاءات الوصفية لطول مدة الإقامة بالمشفى عند عينتي المرضى باختلاف استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه ونتائج اختبار Mann-Whitney.

Mann-Whitney test		Group Statistics			
p-value	U	Mean Rank	N	استخدام الهيدروكسي كلوروكين	
0.442	34515.5	329.48	131	نعم	طول مدة الإقامة بالمشفى
		315.65	505	لا	

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول السابق عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في طول مدة الإقامة بالمشفى بين عينتي المرضى باختلاف استخدام الهيدروكسي كلوروكين وعدم استخدامه حيث أن $(U = 34515.5\ , p.value = 0.442 > 0.05)$.



الشكل 18 المدرج التكراري لتوزع مدة إقامة المرضى بالمشفى عند الذين استخدموا والذين لم يستخدموا الهيدروكسي كلوروكين.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

أجريت الدراسة على 636 مريض، بالغ، مشخص له كوفيد-19، منهم 251 مريض بمشفى المواساة الجامعي و385 مريض بمشفى الأسد الجامعي، بينهم 201 أنثى بنسبة (31.6%) و435 ذكراً بنسبة (68.4%)، كان منهم 74.3% غير مدخن و25.7% مدخن، تم استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين على 131 مريض من كامل عينة الدراسة بنسبة (20.6%) و505 مريض لم يتم استخدام الدواء لديهم.

لقد تم دراسة العلاقة بين الجنس والوفاة في داء كوفيد-19 وتبين أنه لايوجد علاقة إحصائية هامة بين الجنس والوفاة.

كما تم دراسة العلاقة بين العمر والوفاة في الإصابة وتبين أنه يوجد علاقة إحصائية هامة بين الوفاة والعمر في داء كوفيد-19(P.value=0.001<0.05) حيث ازدادت نسبة الوفيات مع التقدم بالعمر.

ودراستنا هذه توافقت مع دراسات عالمية منها دراسة حشدية راجعة ,أجريت في الصين,عام 2020,على 2000 مريض مشخص له كوفيد-19 حيث ازدادت الوفيات مع التقدم بالعمر,وتبين انه لايوجد علاقة هامة بين الوفيات والجنس.[81]

وتوافقت مع دراسة أجريت في اسبانيا,في نيسان من عام2020,على 2500 حالة مشخص لها كوفيد-19 حيث ازدادت الوفيات مع التقدم بالعمر.[82]

وتم دراسة العلاقة بين استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين مع عدم استخدامه وحدوث الوفاة ووجد أنه لايوجد علاقة إحصائية هامة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث الوفاة (p.value=0.057>0.05).

ودراستنا هذه تتوافق مع نتائج دراسات عالمية منها نتيجة Geleris et al. في دراسة تقدمية مستقبلية أجريت في الولايات المتحدة الامريكية عام 2020، على 1376 مريض مشخص له covid-19، 56% منهم

ذكور، أعمارهم فوق 18 سنة، حيث وجد أنه لايوجد علاقة إحصائية هامة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث الوفاة.[5]

كما تتوافق مع نتيجة Mahevas et al. عام 2020، في دراسة حشدية راجعة قائمة على سجلات المشفى، أجريت في فرنسا على 181 حالة مشخص لها كوفيد-19، أعمارهم فوق الـ 18. عام، وجد فيها أن استخدام الهيدروكسي كلوروكين لا يرتبط بحدوث الوفاة.[6]

لكن دراستنا هذه تعاكست مع الدراسة العالمية التي أجراها Magagnoli et al. في دراسة حشدية راجعة، أجريت في الولايات المتحدة الامريكية عام 2020، على 368 حالة مشخص لها كوفيد-19، حيث وجد علاقة هامة إحصائياً بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث الوفاه (p.value=0.03<0.05) حيث أن استخدام الهيدروكسي كلوروكين قد زاد من معدل حدوث الوفيات.[7]

يمكن تفسير هذا التعارض عن نتيجة دراستنا بأن قد يكون حدوث الوفيات في سياق تاثيرات الدواء على الأعضاء الحيوية غير التنفسية أو خلل وظيفي فيها، بالإضافة أن هذه الدراسة شملت المرضى الذين متوسط أعمارهم فوق 65 سنة، بالإضافة الى وجود أمرض مرافقة مزمنة في عينة الدراسة.[83]

كما أن دراستنا هذه تعارضت مع نتيجة دراسة Castelnuovo,D.A.et.al. في دراسة حشدية راجعة، التي أجريت في إيطاليا عام 2020 على 3451 حالة كوفيد-19، حيث وجد أن استخدام الهيدروكسي كلوروكين أنقص معدل الوفيات بنسبة 30% بالمية مقارنة بالمجموعة التي لم تستخدم الهيدروكسي كلوروكين. [4] قد يكون تفسير تعارض نتيجة هذه الدراسة مع دراستنا أن المجموعة التي تم تطبيق الهيدروكسي كلوروكين عليهم كان لديهم أمراض مزمنة مصاحبة أقل (مثل أمراض القلب الإقفارية والسرطان وأمراض الكلى وغيرها) مقارنةً بالمجموعة التي لم يطبق عليها الهيدروكسي كلوروكين، كما كانوا أصغر سناً مقارنة بالمجموعة الأخرى، كما كانت الإصابة الرئوية في عينة الدراسة هذه أخف من حيث شدة الإصابة.

كما تبين بدراستنا أن متوسط مدة إقامة مرضى العينة بالمشفى 8 أيام حيث كانت تغيرات هذه المدة من 0 يوم إلى 75 يوم كما وجدنا عند دراسة العلاقة الإحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وطول مدة إقامة المرضى بالمشفى أنه لا يوجد علاقة إحصائية هامة (p.value=0.442>0.05).

وعندما درسنا العلاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين والتحسن السريري تبين عدم وجود علاقة إحصائية بين استخدام الدواء وحدوث التحسن السريري (p.value=0.057>0.05).

ونتائج دراستنا هذه تعارضت مع دراسةChen et al. في دراسةعشوائية، أجريت في الصين على 62 مريض مشخص لهم كوفيد-19، عام 2020، حيث تبين حدوث التعافي السريري السريع وانقاص مدة البقاء بالمشفى في المجموعه التي استخدمت دواء الهيدروكسي كلوروكين.[1]

وتعارضت مع نتيجة Gautret.p.et al. في دراسة حشدية راجعة، أجريت في فرنسا، عام 2020 على 80 حالة كوفيد-19، حيث وجد أن استخدام الهيدروكسي كلوروكين قد سرَّع حدوث التحسن السريري وقلل مدة الإقامة بالمشفى.[84]

وقد نفسر التعارض بالنتائج بسبب صغر حجم العينة في هذه الدراسات وكانت عينة الدراسة من المرضى الذين يعانون من أعراض سريرية خفيفة فقط.

كما تبين عند دراسة العلاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين واستطباب القبول في العناية المركزة أنه لايوجد علاقة إحصائية هامة حيث (P.value=0.438>0.05).

وتوافقت دراستنا مع الدراسة العالمية التي أجراها Mahevas et al. في فرنسا، عام 2020. حيث وجد أنه لا يوجد علاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين والقبول بالعناية المشددة.[6]

ولكن عندما درسنا العلاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث التهوية الآلية تبين أنه يوجد علاقة إحصائية هامة حيث زادت نسبة حدوث التهوية الآلية عند استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين (p.value=0.014<0.05).

وتعارضت نتيجة دراستنا مع نتائج دراسات عالمية منها دراسةMahevas et al. التي أجريت في فرنسا حيث وجد أنه لايوجد علاقة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث التهوية الآلية.[6]

كما تعارضت مع دراسة Geleris et al. التي أجريت في الولايات المتحدة الأميركية، حيث وجد أنه لا يوجد علاقة إحصائية هامة بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث التهوية الآلية.

وتعارضت مع دراسة Magagnoli et al. التي أجريت في USA، حيث وجد أنه لايوجد علاقة إحصائية هامه بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين وحدوث التهوية الآلية.[7]

وقد نفسر تعارض نتيجتنا مع نتائج الدراسات العالمية بان معظم عينتنا شملت مرضى فوق الـ 60 عام، ووجود أمراض مزمنة مصاحبة لعينة دراستنا، وشملت معظم عينة دراستنا الحالات الشديدة والحرجة من الإصابة.

يوضح الجدول (21) مقارنة نتائج الدراسات:

جدول 17 مقارنة نتائج الدراسات.

الدراسة	المكان والزمن	وصف الدراسة	النتائج
دراستنا الحالية	سوريا (2023)	حشدية راجعة شملت عينة الدراسة 636 مريض	*لا يوجد علاقة هامة بين الوفاة والجنس في الإصابة. *يوجد علاقة هامة بين الوفاة والعمر في داء كوفيد-19. *لا يوجد علاقة بين استخدام HCQو(الوفاه-التحسن السريري - مدة الإقامة بالمشفى والقبول بالعناية المشددة). *يوجد علاقة إحصائية بين استخدام الهيدروكسي كلوروكين والتهوية الآلية (ازدادت الحاجة للتهوية الآلية في استخدام الـ HCQ).
Geleris et al.[5]	USA (2020)	دراسة تقدمية مستقبلية، شملت 1376 مريض	*لايوجد علاقة هامة بين استخدام HCQ والوفيات - التهوية الآلية
Mahevas et al.[6]	فرنسا (2020)	دراسة حشدية راجعة، شملت 181 مريض	*لايوجد علاقة بين استخدام HCQ والوفاة، والقبول في العناية المشددة، والحاجة للتهوية الآلية.

Magagnoli et al.[7]	USA (2020)	دراسة حشدية راجعة، شملت 368 مريض	*لايوجد علاقة بين استخدامHCQ والتهوية الآلية. *يوجد علاقة هامة بين استخدام HCQ وحدوث الوفاة (ازدياد الوفيات في استخدام HCQ).
Castelnuovo,D.A.et al.[4]	إيطاليا (2020)	دراسة حشدية راجعة، شملت 3451	*يوجد علاقة هامة بين استخدام HCQ والوفاة (وفيات أقل مع استخدام الدواء).
Chen et al.[1]	الصين (2020)	دراسة عشوائية (RCT)، شملت 62 مريض	*يوجد علاقة هامة بين استخدام HCQ والتحسن السريري، ومدة الإقامة بالمشفى (استخدام HCQ زاد من سرعة التحسن السريري وانقص من مدة الإقامة بالمشفى).
Guatret et al.[84]	فرنسا (2020)	دراسة حشدية راجعة، شملت 80 مريض	*يوجد علاقة هامة بين استخدام HCQ والتحسن السريري ومدة الإقامة بالمشفى .
Gebhard et al[81]	الصين(2020)	دراسة حشدية راجعه شملت2000 مريض	*لايوجد علاقة بين الجنس والوفيات. *يوجد علاقة هامة بين العمر وحدوث الوفيات.(ازدياد الوفيات مع التقدم بالعمر)
Andrianou et al.[82]	اسبانيا(2020)	شملت 2500 مريض	*يوجد علاقة هامة بين الوفيات والعمر.(ازدياد الوفيات مع التقدم بالعمر)

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الخلاصة:

تتلخص نتائج دراستنا بما يلي:

- عدم وجود علاقة إحصائية هامة بين حدوث الوفاة والجنس في الإصابة بداء كوفيد-19.
- وجود علاقة إحصائية هامة بين حدوث الوفاة والعمر في الإصابة بداء كوفيد-19(زادت الوفيات مع التقدم بالعمر).

- عدم وجود علاقة إحصائية هامة بين استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين لدى مرضى الكوفيد-19 وحدوث الوفيات والتحسن السريري ومدة الإقامة بالمشفى والقبول بالعناية المشددة.
- وجود علاقة إحصائية هامة بين استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين لدى مرضى كوفيد-19 والحاجة للتهوية الآلية (ازدياد الحاجة للتهوية الآلية عند استخدام الهيدروكسي كلوروكين).

المحددات:

كان هناك قيود على هذه الدراسة:

- نمط الدراسة الراجعة.
- تم تطبيق استخدام الهيدروكسي كلوروكين على الحالات الشديدة والحرجة.

التوصيات:

لا فائدة من استخدام دواء الهيدروكسي كلوروكين في العلاجات المستخدمة لداء كوفيد-19.

المراجع

[1] Z. Chen *et al.*, “Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial,” *medRxiv*, vol. 7, p. 2020.03.22.20040758, 2020, [Online]. Available: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3.abstract

[2] A. M. Shukla and A. W. Shukla, “Expanding horizons for clinical applications of chloroquine , hydroxychloroquine , and related structural analogues Drug development,” pp. 1–12, 2019, doi: 10.7573/dic.2019-9-1.

[3] E. Quiros, G. Biasiotto, P. Magro, and I. Zanella, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

[4] T. C.- Risk and T. C. Collaboration, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

[5] J. Geleris *et al.*, “Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 25, pp. 2411–2418, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2012410.

[6] M. Mahévas *et al.*, “No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: Results of a study using routinely collected data to emulate a target trial,” *medRxiv*, pp. 1–20, 2020.

[7] J. Magagnoli *et al.*, “Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19,” *Med*, vol. 1, no. 1, pp. 114-127.e3, 2020, doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001.

[8] F. Pan *et al.*, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” *Eur. Radiol.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–10, 2020, [Online]. Available: https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1854852%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100305%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100239%0Ahttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497317/%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.095%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/

[9] V. C. C. Cheng, S. K. P. Lau, P. C. Y. Woo, and Y. Y. Kwok, “Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 20, no. 4, pp. 660–694, 2007, doi: 10.1128/CMR.00023-07.

[10] J. Majumder and T. Minko, “Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19,” *AAPS J.*, vol. 23, no. 1, 2021, doi: 10.1208/s12248-020-00532-2.

[11] A. E. Gorbalenya *et al.*, “The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2,” *Nat. Microbiol.*, vol. 5, no. 4, pp. 536–544, 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.

[12] Eurosurveillance Editorial Team, “Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern,” *Euro Surveill.*, vol. 25, no. 5, pp. 2019–2020, 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e.

[13] D. Cucinotta and M. Vanelli, “Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pan-demicWHO declares COVID-19 a pandemic,” *Acta Biomed.*, vol. 91, no. 1, pp. 157–160, 2020, doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.

[14] N. Zhu *et al.*, “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001017.

[15] S. Umakanthan *et al.*, “Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19),” *Postgrad. Med. J.*, vol. 96, no. 1142, pp. 753–758, 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.

[16] J. Armstrong, H. Niemann, S. Smeekens, P. Rottier, and G. Warren, “Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus,” *Nature*, vol. 308, no. 5961, pp. 751–752, 1984, doi: 10.1038/308751a0.

[17] M. Godet, R. L. Haridon, J. Vautherot, and H. Laude, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

[18] G. T. Oostergetel *et al.*, “Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus : Insights into the structure of the coronavirion,” 2009.

[19] A. W. Rimoin and S. A. Strathdee, “EClinicalMedicine The coronavirus 2019-nCoV epidemic : Is hindsight 20 / 20 ?,” *EClinicalMedicine*, vol. 20, no. November 2015, p. 100289, 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100289.

[20] Y. Guan *et al.*, “Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China,” pp. 2–5.

[21] J. Cui, “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 17, no. March, pp. 181–192, 2019, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

[22] M. R. Tfi, M. R. Hamblin, and N. Rezaei, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 508, no. January, pp. 254–266, 2020, [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/cca Review

[23] J. L. Santarpia *et al.*, “Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-69286-3.

[24] Q. Li *et al.*, “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001316.

[25] K. Ramanathan *et al.*, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel

coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a," no. January, pp. 19–21, 2020.

[26] S. Umakanthan *et al.*, "Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 96, no. 1142. pp. 753–758, 2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.

[27] W. Yanga *et al.*, "Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China," *J. Infect.*, vol. 80, no. 4, pp. 388–393, 2020.

[28] D. Raoult, A. Zumla, F. Locatelli, G. Ippolito, and G. Kroemer, "Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses," *Cell Stress*, vol. 4, no. 4, pp. 66–75, 2020, doi: 10.15698/cst2020.04.216.

[29] T. Bhatt, V. Kumar, S. Pande, R. Malik, A. Khamparia, and D. Gupta, "A Review on COVID-19," *Stud. Comput. Intell.*, vol. 924, no. April, pp. 25–42, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-60188-1_2.

[30] Y. Xing *et al.*, "Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19," *Lancet*, vol. 7, no. May, pp. 19–21, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.Huang.

[31] M. E. Watson, K. Inagaki, and J. B. Weinberg, "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Manifestations of Disease and Approaches to Treatment and Prevention in Humans," *Comparative Medicine*, vol. 71, no. 5. pp. 342–358, 2021. doi: 10.30802/AALAS-CM-21-000011.

[32] H. Chu *et al.*, "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways," *J. Infect. Dis.*, vol. 213, no. 6, pp. 904–914, 2016, doi: 10.1093/infdis/jiv380.

[33] W. Xia, J. Shao, Y. Guo, X. Peng, Z. Li, and D. Hu, "Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults," *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 55, no. 5, pp. 1169–1174, 2020, doi: 10.1002/ppul.24718.

[34] P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, and J. J. Manson, "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression," *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1033–1034, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

[35] J. M. McNicholl, D. K. Smith, S. H. Qari, and T. Hodge, "Host genes and HIV: the role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele [published erratum appears in Emerg Infect Dis 1997 Oct-Dec;3(4):584]," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 3, no. 3, pp. 261–271, 1997.

[36] Y. W. Tang, J. E. Schmitz, D. H. Persing, and C. W. Stratton, "Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no. 6, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1128/JCM.00512-20.

[37] J. L. Frater, G. Zini, G. d'Onofrio, and H. J. Rogers, "COVID-19 and the clinical hematology laboratory," *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 42, no. S1, pp. 11–18, 2020, doi: 10.1111/ijlh.13229.

[38] 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, pp. 425–434, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

[39] W. Alsharif and A. Qurashi, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier

Connect , the company ' s public news and information ," no. January, 2020.

[40] J. L. Strunk, H. Temesgen, H. Andersen, and P. Packalen, "In Pr es s In es," vol. 80, no. 2, pp. 1–8, 2014, doi: 10.14358/PERS.80.2.000.

[41] A. Esposito *et al.*, "Why is chest CT important for early diagnosis of COVID-19? Prevalence matters," 2020, doi: 10.1101/2020.03.30.20047985.

[42] W. Zhao, Z. Zhong, X. Xie, Q. Yu, and J. Liu, "Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 214, no. 5, pp. 1072–1077, 2020, doi: 10.2214/AJR.20.22976.

[43] X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao, C. Zheng, F. Wang, and J. Liu, "Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, no. April, pp. 1–5, 2020, [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104384%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30315-5%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.001%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.004%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.019%0Ahttps://doi.org/10.1080/1

[44] S. Wang *et al.*, "A deep learning algorithm using CT images to screen for Corona virus disease (COVID-19)," *Eur. Radiol.*, vol. 31, no. 8, pp. 6096–6104, 2021, doi: 10.1007/s00330-021-07715-1.

[45] W. Guan *et al.*, "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2002032.

[46] L. Zhong, P. Gong, and G. S. Biging, "Clinical and Chest Radiography Features Determine Patient Outcomes In Young and," *RSNA journals*, vol. 78, no. May, pp. 1–15, 2012.

[47] Fang, "Pr es s Pr," *Lancet*, vol. 395, no. 3, pp. A1–A2, 2020, [Online]. Available: https://lens.org/019-239-691-300-250%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155273%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9%0Ahttp://dx.doi.org/

[48] A. Gibbons, C. Chiang, D. Cannon, J. Klena, and J. A. Johnson, "1 2 3 4," pp. 1–12, 2020.

[49] S. Rahman, M. T. V. Montero, K. Rowe, R. Kirton, and F. Kunik, "Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence," *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 14, no. 5, pp. 601–621, 2021, doi: 10.1080/17512433.2021.1902303.

[50] S. A. Bustin and R. Mueller, "Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis," *Clin. Sci.*, vol. 109, no. 4, pp. 365–379, 2005, doi: 10.1042/CS20050086.

[51] J. Alcoba-florez, H. Gil-campesino, and D. G. De Artola, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ," no. January, 2020.

[52] M. Lisboa Bastos *et al.*, "Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19:

Systematic review and meta-analysis," *BMJ*, vol. 370, 2020, doi: 10.1136/bmj.m2516.

[53] M. Y. Ng *et al.*, "Imaging profile of the covid-19 infection: Radiologic findings and literature review," *Radiol. Cardiothorac. Imaging*, vol. 2, no. 1, 2020, doi: 10.1148/ryct.2020200034.

[54] K. Li *et al.*, "The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia," *Invest. Radiol.*, vol. 55, no. 6, pp. 327–331, 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.

[55] Z. Y. Zu *et al.*, "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China M. D., XZu, Z. Y., Jiang,u, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020). H13. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. Radiology, 200490. https://doi," *Radiology*, vol. 2019, p. 200490, 2020.

[56] Y. Pan *et al.*, "Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia," *Eur. Radiol.*, vol. 30, no. December 2019, pp. 3306–3309, 2020, [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x

[57] T. Franquet, "Imaging of pulmonary viral pneumonia," *Radiology*, vol. 260, no. 1, pp. 18–39, 2011, doi: 10.1148/radiol.11092149.

[58] A. Sharma, I. Ahmad Farouk, and S. K. Lal, "Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention," *Viruses*, vol. 13, no. 2, pp. 1–25, 2021, doi: 10.3390/v13020202.

[59] World Health Organization, "Mask use in the context of COVID-19," *World Heal. Organ.*, no. June, pp. 1–22, 2020, [Online]. Available: https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331789

[60] J. R. Koo *et al.*, "Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, no. 6, pp. 678–688, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30162-6.

[61] A. J. Rodriguez-Morales *et al.*, "Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis," *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 34, no. January, 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.

[62] D. Al Nussbaumer-Streit B, Mayr V *et al.*, "Pentru interes personal.," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. CD013574, no. 4, pp. 1–45, 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013574.www.cochranelibrary.com.

[63] M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz, F. Tabak, I. Atagündüz, and S. Kayhan, "Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment," *Clin. Rheumatol.*, vol. 39, no. 7, pp. 2085–2094, 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05190-5.

[64] A. Parasher, "COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment," *Postgrad. Med. J.*, vol. 97, no. 1147, pp. 312–320, 2021, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.

[65] Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu, D. Yang, and R. Liu, "The development of COVID-19 treatment," *Front. Immunol.*, vol. 14, no. January, pp. 1–13, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246.

[66] A. Cassone, L. Iacoviello, and R. Cauda, "Knowing more about chloroquine/hydroxycloroquine in COVID-19 patients," *Future Microbiol.*, vol. 15, no. 16, pp. 1523–1526, 2020, doi: 10.2217/fmb-2020-0247.

[67] N. Sinha and G. Balayla, "Hydroxychloroquine and COVID-19," *Postgrad. Med. J.*, vol.

96, no. 1139, pp. 550–555, 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137785.

[68] G. Harvey and T. Cochrane, “The Treatment of Lupus Erythematosus with Mepacrine (Atabrine)1,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 21, no. 2, pp. 99–104, 1953, doi: 10.1038/jid.1953.76.

[69] P. Bansal *et al.*, “Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019,” *Ann. Med.*, vol. 53, no. 1, pp. 117–134, 2021, doi: 10.1080/07853890.2020.1839959.

[70] J. Gao, Z. Tian, and X. Yang, “Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies,” *Biosci. Trends*, vol. 14, no. 1, pp. 72–73, 2020, doi: 10.5582/BST.2020.01047.

[71] M. S. Khuroo, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

[72] R. I. Rynes, “ANTIMALARIAL DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOLOGICAL DISEASES,” no. November 1996, pp. 799–805, 1997.

[73] J. A. Aviña-zubieta, G. Galindo-rodriguez, S. Newman, M. E. Suarez-almazor, and A. S. Russell, “Long term e V ectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases,” pp. 582–587, 1998.

[74] I. Ben-zvi, S. Kivity, P. Langevitz, S. Kivity, and P. Langevitz, “Hydroxychloroquine : From Malaria to Autoimmunity,” pp. 145–153, 2012, doi: 10.1007/s12016-010-8243-x.

[75] K. Sacre, L. A. Criswell, and J. M. Mccune, “Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 14, no. 3, p. R155, 2012, doi: 10.1186/ar3895.

[76] R. Induction, “Cytokines in Autoimmunity :,” vol. 31, no. 10, 2011, doi: 10.1089/jir.2011.0065.

[77] A. Savarino, J. R. Boelaert, A. Cassone, G. Majori, and R. Cauda, “COVID 19 malaria,” no. January, 2020.

[78] A. Savarino, L. Di Trani, I. Donatelli, R. Cauda, and A. Cassone, “New insights into the antiviral effects of chloroquine,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 6, no. 2, pp. 67–69, 2006, doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.

[79] E. Keyaerts, L. Vijgen, P. Maes, J. Neyts, and M. Van Ranst, “In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 323, no. 1, pp. 264–268, 2004, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.

[80] M. J. Vincent *et al.*, “Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread,” *Virol. J.*, vol. 2, pp. 1–10, 2005, doi: 10.1186/1743-422X-2-69.

[81] C. Gebhard, V. Regitz-Zagrosek, H. K. Neuhauser, R. Morgan, and S. L. Klein, “Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe,” *Biol. Sex Differ.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.

[82] X. Andrianou *et al.*, “Epidemia COVID-19,” pp. 1–12, 2020.

[83] L. Kim *et al.*, “Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020,” *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 32, pp. 1081–1088,

2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3.

[84] P. Gautret, J. Lagier, P. Parola, and V. T. Hoang, “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” no. January, 2020.

Abstract

Background: The world witnessed the beginning of the spread of an epidemic (Coronavirus disease-19) caused by a new strain of the Corona virus on December 31, 2019. The World Health Organization declared this virus a public health emergency of international concern on January 30, 2020. with the epidemic continues to spread, this has led to a huge health and economic burden around the world and to intense global efforts to try different drugs to treat Covid-19, as in the absence of any known effective treatment and due to the public health emergency, many drugs have been tried recently, including antimalarials (hydroxychloride and chloroquine).

Research objective: The research aims to compare the mortality rate when using hydroxychloroquine in patients with Covid-19 disease with its non-use.

Materials and methods: retrospective cohort study included 636 patients diagnosed with Covid-19 disease according to clinical and radiological manifestations or pcr-covid-1, admitted to Al-Mouwasat and Al-Assad University Hospitals in the months 6-7-8 of 2020.

Results: The study included 636 patients, 385 cases at Al-Assad University Hospital and 251 cases at Al-Mouwasat University Hospital, 31.6% were males and 68.4% were females, who received hydroxychloroquine were 131 patients compared to 505 who were not treated with the drug. The average length of stay of patients in the hospital was 8 Days, as the changes in this period range from 0 to 75 days, and it was found that there is no significant statistical relationship between the length of stay in the hospital and the drug hydroxychloroquine. The death rate among Covid-19 patients who used the drug hydroxychloroquine was 57.3% compared to 47.9% in the other group, and The clinical improvement in the drug group was 42.7% compared to 52.1% in the other group. It was found in this study that there was no significant statistical relationship between the use of hydroxychloroquine and mortality or clinical improvement (P value = 0.057), and the percentage of patients who were admitted to intensive care was 57.3% in the HCQ group,Compared to 53.5% of the other group, it was found that there was no significant relationship between the use of the drug and admission to intensive care (P value = 0.438), while 48.9% of the HCQ group were intubated compared to 37% of the other group, where a statistically significant relationship was found between the use of hydroxychloroquine and the need for mechanical ventilation (p .value=0.014).

Conclusion: There is no benefit from using hydroxychloroquine in patients with Covid-19.

Keywords: COVID-19, HCQ, mortality.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Human Medicine

Internal Medicine Department

Mortality rates in covid-19 patients treated with hydroxychloroquine compared with covid-19 patients untreated with this drug

Scientific Research Prepared to Obtain a post-graduate certificate subspecialized in Pulmonology

Graduate student preparation

Lyana Al-Zamel

Supervisor

Prof.Dr. Hussam Al-Bardan

2023 AD - 1444 H