

Prognostic Significance of Lactate Dehydrogenase (LDH) in COVID-19 Morbidity

راما ابراهيم: قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة - جامعة تشرين_ اللاذقية_ سورية.

عنوان التواصل: ramaibrahim@tishreen.edu.sy

تاريخ التسليم: ١٦ أيلول ٢٠٢٤ - تاريخ القبول: ٢٥ أيلول ٢٠٢٤

ABSTRACT

COVID-19 pandemic remains a major global health problem due to its widespread prevalence and high rates of morbidity and mortality. Finding prognostic biochemical markers that can identify patients requiring immediate medical intervention is of critical importance in clinical practice. This single-center retrospective study aims to evaluate the prognostic significance of the tissue injury marker lactate dehydrogenase (LDH) in predicting the risk of death due to COVID-19. Our study included (78) COVID-19 patients admitted to the isolation ward of Tishreen University Hospital in Latakia, from January 1 to July 2021, 31. The average age of the patients was 63.3 years, with %57.7 being male. The mean oxygen saturation at admission was %78, and the mortality rate was %46.2. A significant relationship was observed between low oxygen saturation and increased mortality rates, with LDH levels being markedly elevated in deceased patients compared to survivors. The results also indicated role of thrombotic events and inflammatory response in the deterioration of cases, as significant increases in D-DIMER, C-reactive protein, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio were noted among the deceased. Additionally, the study revealed a negative correlation between LDH levels and oxygen saturation, as well as a positive correlation with liver enzymes [Alanine Transaminase (ALT) and Aspartate Transaminase (AST)], creatinine, D-DIMER, and NLR. Using logistic regression analysis, it was found that LDH is an independent marker for predicting mortality, with a cutoff value of 727 U/L yielding a sensitivity of %66.7 and specificity of %81. These findings suggest that LDH may serve as an important prognostic indicator for identifying patients at higher risk of mortality. **Keywords:** COVID-19, Laboratory parameters, LDH, Mortality, Prognosis.

المخلص

لا تزال جائحة COVID-19 تمثل مشكلة صحية عالمية بسبب انتشارها الواسع والمعدل المرتفع للمرضى والوفيات المرتبط بالمرض. يعد إيجاد مؤشرات كيميائية حيوية إنذارية لمراقبة سير المرض وتمييز المرضى الذين يحتاجون إلى تدخل طبي فوري ذا أهمية حاسمة في الممارسة السريرية. تهدف هذه الدراسة بأثر رجعي أحادية المركز إلى تقييم الأهمية الإنذارية لواصل التآذي النسيجي اللاكتات نازع الهيدروجين (LDH) في التنبؤ بخطورة حدوث الوفاة نتيجة للإصابة بـ COVID-19. شملت الدراسة ٧٨ مريضاً من مراجعي قسم العزل في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، وذلك خلال الفترة الممتدة بين ١ كانون الثاني و٣١ تموز ٢٠٢١. بلغ متوسط أعمار المرضى ٦٣,٣ عاماً، وكانت نسبة الذكور في العينة (٥٧,٧٪)، في حين بلغ معدل الوفيات (٤٦,٢٪). تم تقسيم المرضى تبعاً لحدوث الوفاة إلى مجموعتين (مجموعة المتوفين ومجموعة الناجين)، وتبين وجود ارتباط بين حدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19 وانخفاض نسبة الأكسجة SPO₂ لحظة القبول المشفوي. أظهرت الدراسة أيضاً ارتباط الوفاة بارتفاع المستويات المصلية لكل من LDH، المشعر الخثاري D-DIMER والمعالج الالتهابية البروتين C-التفاعلي (CRP) ونسبة العدلات/المفاويات (NLR). ارتبطت قيم LDH سلبياً مع معدلات الأكسجة عند القبول، وإيجابياً مع خمائر الكبد [الألانين ترانس أميناز (ALT) والأسبرتات ترانس أميناز (AST)]، الكرياتينين، D-DIMER و NLR. وأخيراً، باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي، تبين أن LDH مشعر قادر على التنبؤ بشكل مستقل بحدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19، كما أعطت قيمة القطع (٧٢٧ U/L) حساسية قدرها ٦٦,٧٪ ونوعية قدرها ٨١٪ للتنبؤ بحدوث الوفاة لدى المرضى. خلص البحث إلى إمكان استخدام المستويات المصلية للاكتات نازع الهيدروجين LDH عند القبول المشفوي كمشعر إنذاري لدى مرضى COVID-19، إذ يمكن للمستويات المرتفعة منه أن تتنبئ بزيادة أهبة المريض لحصول الوفاة. **الكلمات المفتاحية:** كوفيد-١٩، المشعرات المخبرية، أنزيم اللاكتات نازع الهيدروجين (LDH)، معدل الوفيات، الإنذار.

2 فيروس COVID-19، فضلاً عن النتائج المحايدة لبعض الدراسات بخصوص علاقة ارتباطه بالنتائج السيئة للمرضى، يؤكد على أهمية إجراء دراسات معمقة في هذا الاتجاه بهدف تقييم الأهمية الإنذارية لهذا المشعر وأدائه التنبؤي للحالات الحرجة من إصابات COVID-19، بالإضافة إلى محاولة فهم الآليات الكامنة وراء ارتفاعه في سياق العدوى. تهدف هذه الدراسة الوصفية Observational Study من نوع دراسة بأثر رجعي أحادية المركز A Single-Center Retrospective إلى إيجاد علاقة ارتباط بين بعض المؤشرات الحيوية (درجة الأكسجة - مدة القبول المشفوي - درجة الحرارة) والمعالم الحيوية السريرية والدموية (CRP، LDH، NLR، D.DIMER) من جهة، وحصول الوفاة لدى مرضى COVID-19. تهدف هذه الدراسة أيضاً إلى تقييم الأهمية الإنذارية للاكتات نازع الهيدروجين LDH في التنبؤ بحدوث الوفاة، إضافة إلى إيجاد قيمة عتوية لـ LDH بحساسية ونوعية جيدة كمشعر لزيادة الأعباء للوفاة لدى مرضى COVID-19.

المواد والطرائق

تصميم الدراسة والمشاركون Study design and participants شملت الدراسة ٧٨ مريضاً مصاباً بـ COVID-19 مقبولاً في شعبة العزل التابعة لمشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الزمنية الممتدة بين شهري كانون الثاني وتموز ٢٠٢١. جرى تشخيص الإصابة بـ COVID-19 من خلال إجراء مسحة أنفية بلعومية والحصول على نتيجة إيجابية لتفاعل البلمرة التسلسلي للنسخ العكسي REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION (RT-PCR) على العينه، أو من خلال وجود أعراض وصفية مع ارتشاحات رئوية واضحة في التصوير المقطعي المحوسب Chest Computed Tomography (CT) Scan، أو الاثنتين معاً. أُخذت معلومات المرضى عبر استبيان تضمّن عمر المريض، جنسه، مدة القبول المشفوي، الأعراض العامة بما فيها حصول الوفاة، وجود سوابق مرضية ودوائية، المؤشرات الحيوية (معدل الأكسجة SPO₂% عند القبول وبعد التزود بالأكسجين، ودرجة الحرارة (C° Temperature) والمعالم الحيوية السريرية والدموية عند القبول (اللاكتات نازع الهيدروجين LDH، البروتين C- التفاعلي CRP) Alanine Reactive Protein (C-Reactive Protein)، الأئين ترانس أميناز Aspartate Transaminase (ALT)، الأستراتات ترانس أميناز Urea، الكرياتينين Creatinine، الكرياتينين Creatinine، اليوريا Urea، سكر الدم Glucose، المشعر التخثري D-DIMER، الكرياتين كيناز الكلي Creatine kinase (CK) ونظيره القلبي CK-MB، تعداد كل من الكريات البيض White Blood Cells (WBC)، العدلات Neutrophils، والمفاويات Lymphocytes، ونسبة العدلات إلى المفاويات (Neutrophils to Lymphocytes ratio) (NLR). استبعد المرضى الذين يعانون سوابق مرضية حرجة مضغفة للمناعة أو مؤثرة في سيرورة المرض وزيادة الأعباء للوفاة كوجود أمراض تنفسية مزمنة، وجود فشل كلوي حاد أو مزمن، والمرضى المثبتين مناعياً (في سياق علاج كيميائي، أو تناول أدوية مثبطة للمناعة). سُجّل البحث في الهيئة العليا للبحث العلمي Higher Commission for Scientific Research (HCSR) بموجب العقد رقم /١٠/ تاريخ ٣٠ تشرين الثاني ٢٠٢٠، وحصل على تصريح كل من وزارتي الصحة والتعليم العالي للعمل في مراكز العزل التابعة لهما في الجمهورية العربية السورية.

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تمّ بدايةً التأكد من التوزع الطبيعي للبيانات باستخدام اختبار Shapiro-Wilk، ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام

منذ ظهورها في العام ٢٠١٩، لا تزال جائحة COVID-19 تشكل تهديداً حقيقياً للصحة العامة في جميع أنحاء العالم. وعلى الرغم من تراجع الإصابات عالمياً، لا تزال بعض البلدان تشهد معدلات إصابة ووفيات مرتفعة قُدّرت وفق بيانات منظمة الصحة العالمية بنحو ٢,٨٣١,٩١٣ إصابة جديدة و ٣٧٤٢ حالة وفاة خلال شهر واحد (من ٢٠٢٤/٠٧/١٤ إلى ٢٠٢٤/٠٨/١١) [١]. لا يزال تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) هو المعيار الذهبي لتشخيص الإصابة بـ COVID-19 على الرغم من بعض التحديات المتمثلة بالوقت الطويل للحصول على النتائج، وعدم توفر البنى التحتية اللازمة لإجرائه في جميع المستشفيات ومراكز العزل الصحي التي تستقبل هؤلاء المرضى [٢]. تعد التقنيات المستخدمة على نطاق واسع، مثل تحاليل الكيمياء الحيوية في المصل والتحاليل الدموية، تقنيات روتينية منخفضة التكلفة سهلة الإجراء وسريعة، تُسهّل تشخيص المرض والتنبؤ بحدة الإصابة. على الرغم من عدم نجاح هذه التقنيات في تشخيص الإصابة بـ COVID-19 بدقة، أشارت الدراسات المتلاحقة إلى أهميتها في فهم الآليات المقترحة لسيرورة المرض وتقييم إنذار المرضى اعتماداً على حدة الإصابة وذلك بهدف التدخل العلاجي الأمثل في الوقت المناسب [٢، ٣]. منذ الإصابات النشطة بفيروس COVID-19، ارتبطت مستويات أنزيم اللاكتات نازع الهيدروجين (LDH) بأمراضية COVID-19 ووفياته، حيث أظهرت العديد من الدراسات ارتفاع نشاط LDH في فشل الجهاز التنفسي الشديد المرافق للمرض، والحوادث الالتهابية والختارية، وفشل الأعضاء المتعددة المرتبط بالمرض. على الرغم من بعض التقارير السلبية التي تشير إلى عدم ارتباط LDH بسوء الحالة العامة لمرضى COVID-19 المقبولين مشفواً [٤]، فقد أشارت العديد من الدراسات إلى كون المستويات المرتفعة منه عامل خطر مستقل لتفاقم الأعراض وحدوث الوفاة لدى المرضى [٥-٨]. تم تأكيد الدور الإنذاري لـ LDH في إحدى التحاليل التلوية التي أجريت في العام ٢٠٢٢ والتي ضمت ٢١ دراسة مختلفة حول العالم بمجموع مرضى COVID-19 عددهم ١٠٣٩٩ مريضاً [٩]، كما خلص تحليل تلوي آخر أجري في العام ذاته على ٢٦٤ دراسة مختلفة إلى ارتباط المستويات المرتفعة من LDH بالإنذار السيء وزيادة الحاجة لوحدة العناية المركزة لدى المرضى [١٠]. يعد اللاكتات نازع الهيدروجين Lactate Dehydrogenase (LDH) أنزيماً محورياً في سبيل الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز Anaerobic Metabolism، إذ إنه يعد مسؤولاً عن إنجاز التحول العكوس بين البيروفات واللاكتات [١١]. يملك اللاكتات نازع الهيدروجين خمسة نظائر أنزيمية (من LDH١ إلى LDH٥)، لكل منها تعبير مختلف في أنسجة الجسم المختلفة [١٢]. ترتفع المستويات المصلية لـ LDH عقب التأذي النسيجي، حيث يتحرر LDH من الخلايا المتخرية ويظهر في مجرى الدم [١٣]. انطلاقاً من ذلك، تعتبر المستويات المرتفعة لـ LDH مشعراً لانوعياً للأذيات النسيجية والالتهابية، بما في ذلك حالات نقص الأكسجة (في سياق الإصابات التنفسية)، احتشاء العضلة القلبية، الأذيات الكبدية المتخرية، آفات الدم والعضلات الانحلالية، الأورام (وخاصةً أورام الكبد)، الانتهاجات وحالات العدوى وغيرها [١٤، ١٥]. أشارت الدراسات إلى ارتفاع المستويات المصلية لـ LDH لدى مرضى COVID-19 [١٦]، وارتبط هذا الارتفاع مع انخفاض وظائف الرئة وحدوث نقص تروية نسيجي في سياق فشل أعضاء معمم [١٠-١٧-١٨]، ما يشير إلى إمكانية استخدام LDH كواصم محتمل لسوء الإنذار لدى مرضى COVID-19 [١٩، ٢٠]. فإن عدم وضوح علاقة الارتباط بين مستويات LDH والآلية المرضية

النتائج

(١) توزع المتغيرات الوصفية لمرضى الدراسة
ضمت الدراسة ٧٨ مريضاً مشخصاً بـ COVID-١٩ تم قبولهم في قسم العزل في مستشفى تشرين الجامعي. بلغ عدد الذكور في العينة ٧٨/٤٥ بنسبة (٥٧,٧٪)، بينما بلغ عدد الإناث ٧٨/٣٣ بنسبة (٤٢,٣٪). يعاني المرضى المقبولون مشغوباً عقب الإصابة بـ COVID-١٩ أعراضاً متوسطة إلى شديدة تتراوح عادةً من ارتفاع حرارة، سعال، وهن عام، زلة تنفسية على الجهد أو على الراحة، ضائقة تنفسية متفاوتة الشدة (بما في ذلك الحاجة إلى المعالجة بالأوكسجين)، إلى حدوث فشل تنفسي والحاجة إلى تهوية ميكانيكية، أو فشل أعضاء متعدد يتطلب إدخال المريض إلى وحدة العناية المركزة. فيما يخص الأمراض المرافقة Comorbidities لدى المرضى، فقد عانى ٧٨/٤٠ (٥١,٢٪) من المرضى ارتفاع ضغط شرياني، و ٧٨/٢٤ (٣٠,٨٪) إصابة بالداء السكري، و ٧٨/٨ (١٠,٢٪) أمراضاً قلبية وعائية. بلغت نسبة الوفيات بين مرضى عينة الدراسة ٧٨/٣٦ (٤٦,٢٪)، كما هو موضح في الجدول (١).

(١): توزع المتغيرات الوصفية لمرضى الدراسة الجدول			
Percent (%)	Frequency (n)	Response	المتغيرات Variables
57.7	45	Males	الجنس
42.3	33	Females	Gender
48.7	38	No	ارتفاع الضغط الشرياني
51.2	40	Yes	High blood pressure
69.2	54	No	الداء السكري
30.8	24	Yes	Diabetes mellitus
89.7	70	No	أمراض قلبية وعائية
10.3	8	Yes	Cardiovascular diseases
64.0	42	Alive	حصول الوفاة
46.2	36	Death	Deaths
100.0	78	Total	

(٢) توزع المتغيرات الكمية لمرضى الدراسة
تراوحت أعمار المرضى بين ٥٠-٧٥ عاماً بمتوسط عمري قدره ٦٣,٣ ± ٧,٣ عاماً، وتراوحت مدة القبول المشغوب بين ١-٣٠ يوماً بمتوسط قدره ٥,٦٢ ± ٥,٧٧ يوماً. بلغت معدلات الأكسجة وسطياً للمرضى عند القبول ٧٨٪، وبلغ متوسط ارتفاع درجة الحرارة ٣٨ ± ٠,١ C. يمثل الجدول (٢) ملخص المؤشرات الإحصائية للمتغيرات الكمية بما فيها المعالم المخبرية المشمولة في الدراسة.

(٣) دراسة العلاقة بين التبدلات في بعض المؤشرات الحيوية لاختبارات وظائف أعضاء الجسم وحوادث وفيات لدى مرضى COVID-١٩
جرى تقسيم مرضى COVID-١٩ إلى مجموعتين تبعاً لحدوث الوفاة: مجموعة المرضى الذين بقوا على قيد الحياة (Survivor group) وبلغ عددهم ٧٨/٤٢ (٥٧,٧٪) مريضاً، ومجموعة المرضى الذين توفوا (Death group) وبلغ عددهم ٧٨/٣٦ (٤٦,٢٪) مريضاً. تم دراسة الفروق بين المجموعتين لجميع المؤشرات الكمية المدروسة، وذلك بهدف تحديد المؤشرات الحيوية و/أو المعالم المخبرية المرتبطة بحدوث الوفاة لدى مرضى COVID-١٩. أظهرت الدراسة وجود فارق مهم إحصائياً بين المجموعتين من حيث معدل الأكسجة SPO٢٪ لحظتها القبول المشغوب (٧٥٪ مقابل ٨٣٪)، (٠,٠٥ > P)، مستويات كل من أنزيم اللاكتات نازع الهيدروجين (LDH) (٦٥٠,٦٢ ± ٩٧٩,٢١ مقابل ٥٩١,٠٤ ± ٣٣٠,٤٣ وحدة/ل،

(٤) دراسة علاقة الارتباط بين اللاكتات نازع الهيدروجين LDH وبقية المتغيرات الكمية لمرضى COVID-١٩ في الدراسة
يعد LDH مشعراً عاماً لا نوعياً للتأذي النسيجي، إذ ترتفع مستوياته في أذيات نسيجية متنوعة بما فيها الآفات الانحلالية، الإصابات القلبية، الكبدية، الكلوية، الرئوية وغيرها. وبهدف محاولة ربط المستويات المرتفعة من LDH لدى مرضى COVID-١٩ بإصابة نسيجية محددة، تم إجراء معامل ارتباط بيرسون لتحري علاقة الارتباط بين LDH وبقية المؤشرات الحيوية والمعالم المخبرية عند المرضى، كما تم تحري الارتباط وفق البقاء على قيد الحياة كما يوضح الجدول (٤). أظهرت الدراسة وجود علاقة ارتباط إيجابية مهمة إحصائياً

برنامج Statistical Package for Social Sciences (SPSS) النسخة ٢٦. جرى التعبير عن المتغيرات المستمرة بقيمة المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري، بينما جرى التعبير عن المتغيرات الاسمية بالتردد والنسبة المئوية للتردد. أُجري اختبار Student t-test للمجموعات المستقلة بهدف مقارنة المتوسطات بين متغيرين مستمرين، واختبار كاي مربع Chi-Square لدراسة الاستقلالية بين المتغيرات الاسمية أو الرتيبة، كما جرت دراسة الارتباط بين متغيرين كميين بواسطة معامل ارتباط بيرسون Pearson Correlation Coefficient. لدراسة الأهمية التنبؤية لـ LDH بحصول الوفاة تم إجراء اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي Binary Logistic Regression، واستخدمت منحنيات الورك Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) Curves لتحديد قيمة القطع Cut-Off Value المثلى لـ LDH للتفريق بين المرضى حسب الوفاة بأفضل حساسية ونوعية. اعتبرت الفروق مهمة إحصائياً Signifiant عند مستويات الدلالة *P-value < ٠,٠٥ أو **P-value < ٠,٠١.

regression لتحري قدرة LDH على التنبؤ بحدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19، الجدول (٥). فتيين أن LDH مشعر قادر على التنبؤ بشكل مستقل بحدوث الوفاة $P > 0,01$ ، وبنسبة أرجحية (Odds ratio = 1,001). لتحديد القيمة الحدية المثلى Cut-off value للـ LDH للتنبؤ بحدوث الوفاة أجري اختبار منحني الـ ROC (Receiver Operating Characteristic) ، إذ بلغت المساحة تحت المنحني AUC 0,688 ($P = 0,004$)، وأعطت القيمة الحدية ٧٢٧ U/L حساسية مقدارها ٦٦,٧٪ ونوعية مقدارها ٨١٪. للتفريق بين المرضى تبعاً للأهبة لحدوث الوفاة. يوضح الشكل (١) منحني الـ LDH في التنبؤ بحدوث الوفاة.

بين LDH وكل من ALT و AST والكرياتينين و D-DIMER ونسبة NLR، في حين كانت توجد علاقة ارتباط سلبية مهمة إحصائياً بين LDH ونسبة الإشباع بالأكسجين عند القبول. ارتبط ارتفاع LDH لدى مرضى COVID-19 الذين تعرضوا للوفاة بارتفاع كل من مشعر التآذي الكبدي ALT والمشعر الخثاري D-DIMER، في حين ارتبط ارتفاع LDH لدى المرضى الأحياء بالمشعر الكلي الكرياتينين.

٥ تحري كفاءة LDH في التنبؤ بحدوث الوفاة

قمنا بإجراء اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي Binary logistic

الجدول (2): توزع المتغيرات الكمية لمرضى الدراسة

المتغيرات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
Parameters	Mean	SD	Min	Max
العمر (أعوام)	63.3	7.3	50	75
مدة القبول المشفوي (أيام)	5.77	5.62	1	30
عند القبول SPO2%	0.78	0.14	0.37	0.98
بعد إجراء الأكسجة SPO2%	0.94	0.033	0.85	0.99
(°C) الحرارة	38.08	0.98	36.5	40
CRP (mg/L)	116.42	82.47	2	390
ALT (U/L)	50.6	59.23	5.5	320
AST (U/L)	72.24	48.13	24	194
LDH (U/L)	770.19	537.1	116	2788
Creatinine (mg/dL)	1.46	0.98	0.31	5.93
Urea (mg/dL)	59.6	40.17	17	203
Glucose (mg/dL)	185.3	90.64	85	489
D.DIMER (ng/mL)	2075	2876.9	77.28	9800
CK (U/L)	244.68	261.85	11.9	1075
CK.MB (U/L)	17.26	15.28	4	48
Neutrophils (*10 ⁹ /L)	10.04	4.64	2.52	24
Lymphocytes (*10 ⁹ /L)	1.36	1.2	0.2	6.4
WBC (*10 ⁹ /L)	12.24	4.99	3.5	27
NLR	11.44	9.8	1.35	43.05

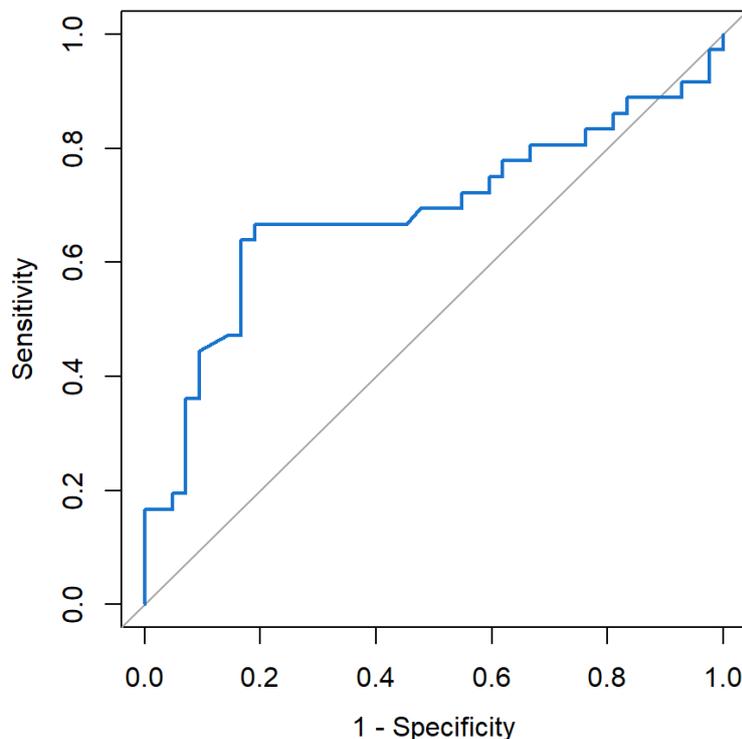
الجدول (3): قيم المؤشرات الحيوية والمخبرية للمرضى بعد تقسيمهم لمجموعتي المرضى المتوفين والباقيين على قيد الحياة.

المتغيرات	مجموعة المتوفين	مجموعة الناجين	P-value
Parameters	Death group	Survivor group	
	SD± Mean	SD± Mean	
العمر (أعوام)	7.6±63.36	7.13±63.26	0.95
عند القبول SPO2%	0.15±0.75	0.11±0.83	0.02*
بعد إجراء الأكسجة SPO2%	0.04±0.94	0.03±0.95	0.12
(°C) الحرارة	0.88±37.85	1.05±38.33	0.067
CRP (mg/L)	91.21±140.24	69.13±96.18	0.02*
ALT (U/L)	82.98±62.27	27.46±41.33	0.21
AST (U/L)	64.44±78.05	39.99±69.07	0.72
LDH (U/L)	650.62±979.21	330.43±591.04	0.002**
Creatinine (mg/dL)	1.1±1.63	0.86±1.33	0.19
Urea (mg/dL)	42.36±66.76	38.01±54	0.2
Glucose (mg/dL)	88.77±171.48	91.93±194.92	0.32
D.DIMER (ng/mL)	3654.22±4051.44	1160.65±804.64	0.029*
CK (U/L)	268.45±249.8	264.95±240.77	0.9
CK.MB (U/L)	17.93±26	11.4±12.17	0.1
Neutrophils (*10 ⁹ /L)	4.15±10.69	4.96±9.62	0.41

0.03*	1.37±1.64	0.78±0.96	Lymphocytes (*109/L)
0.16	5.24±11.49	4.57±13.21	WBC (*109/L)
0.000**	3.79±6.91	12.03±18.14	NLR

الجدول (4): دراسة ارتباط بيرسون بين LDH وبقية المتغيرات المستمرة المدروسة						
Survivor group		Death group		Total		LDH
P value	R	P value	R	P value	R	
0.13	0.23	0.33	- 0.16	0.87	- 0.019	العمر (أعوام)
0.45	- 0.149	0.067	- 0.34	0.007**	- 0.359	عند القبول %SPO2
0.72	- 0.077	0.632	- 0.95	0.263	- 0.16	بعد إجراء الأكسجة %SPO2
0.33	0.19	0.7	0.072	0.87	0.021	الحرارة (°C)
0.3	0.165	0.724	-0.063	0.369	0.106	CRP (mg/L)
0.7	0.066	0.036*	0.4	0.003**	0.378	ALT (U/L)
0.294	0.348	0.051	0.81	0.032*	0.521	AST (U/L)
0.04*	0.324	0.18	0.23	0.011*	0.296	Creatinine (mg/dL)
0.34	0.16	0.28	0.2	0.07	0.224	Urea (mg/dL)
0.4	0.14	0.66	0.09	0.78	0.036	Glucose (mg/dL)
0.077	0.48	0.04*	0.682	0.001**	0.657	D.DIMER (ng/mL)
0.11	0.4	0.59	0.16	0.17	0.252	CK (U/L)
0.42	0.253	0.9	0.024	0.38	0.21	CK.MB (U/L)
0.98	0.004	0.15	0.32	0.2	0.176	Neutrophils (*109/L)
0.93	0.014	0.63	0.1	0.652	- 0.058	Lymphocytes (*109/L)
0.73	0.057	0.3	0.19	0.152	0.176	WBC (*109/L)
0.16	0.25	0.63	0.11	0.042*	0.283	NLR

الجدول (5): نتائج منحنى ROC لتحديد قدرة LDH على التنبؤ بحدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19					
Parameter	Area Under the Curve (AUC)	p-value	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
LDH (U/L)	0.688	0.004	727	66.7%	81%



الشكل (1): منحنى ROC لتحديد قدرة LDH على التنبؤ بحدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19.

المعرضين لسوء الإنذار، فإن تحديد عدد من العلامات الحيوية السريرية والمخبرية القادرة على التنبؤ بالمرض الشديد وزيادة الأهمية للوفاة يعد ذا أهمية بالغة في الممارسة العملية [30, 31]. ارتبط حدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19 في دراستنا بمعدلات أكسجة (SPO₂%) منخفضة عند القبول المشفوي مقارنة بالناجين (Basal SPO₂: 74% vs 83%, P=0.02). أشارت دراسة Mikami وزملاؤه (2021) إلى أن انخفاض نسبة التشبع بالأكسجين يُعد عاملاً مهماً مرتبطاً بزيادة خطر الوفاة بين مرضى COVID-19 [32]. كما أكدت دراسة Inada-Kim وزملاؤه (2024) أن قياسات الأوكسجين المتدنية في البيئة المنزلية أو عند القبول المشفوي ترتبط بتدهور الحالة السريرية وزيادة الحاجة للعناية المركزة [33]. وهذا ما يتطابق مع ملاحظتنا حول زيادة حدة الأعراض لدى المرضى ذوي نسب الأكسجة المنخفضة. وفي السياق ذاته، أظهرت دراسة Meija وزملاؤه (2020) في ليما-بيرو، أن انخفاض نسبة الأوكسجين عن 90-93% يعد مشعراً سريرياً لسوء الإنذار وحصول الوفاة لدى مرضى COVID-19 [34]. وهو ما يؤكد نتائجنا إلا أن نسب الأكسجة التي أوردوها كانت أعلى من تلك الملاحظة عموماً لدى مرضى دراستنا. قد يعود ذلك إلى اختلاف العوامل الديموغرافية أو السريرية بين العينات المدروسة. جرى البحث عالمياً في الأهمية الإنذارية للعديد من المشعرات المخبرية للتنبؤ بشدة الإصابة بـ COVID-19، بما في ذلك البروتين التفاعلي (CRP)، الألبانين ترانس أميناز (ALT)، الألبانين ترانس أميناز (AST)، المشعرات التخثري D-DIMER، الفيبرينين، الأنتروكين-6 Interleukin-6 (IL-6)، التروبونين (Troponin (Tn)، الكرياتين كيناز (CK) ونظيره القلبي CK-MB، اليوريا، الكرياتينين وغيرها [35-37]. تراكمت معدلات الوفيات المرتفعة لدى مرضى دراستنا مع مستويات مرتفعة بشكل هام إحصائياً من أنزيم اللاكتات نازع الهيدروجين LDH (650, 21 ± 67, 97 مقابل 43, 330 ± 591, 05 U/L، P=0.002)، كما ارتبط حدوث الوفاة أيضاً بوجود مستويات مرتفعة لبعض المشعرات الالتهابية (CRP و NLR) والمشعرات التخثري D-DIMER بشكل هام إحصائياً. وعلى الرغم من عدم وجود دلالة إحصائية، فقد كانت أيضاً مستويات بعض مشعرات الوظيفة الكلوية (الكرياتينين واليوريا)، مشعرات الوظيفة الكبدية (ALT و AST) ومشعرات الوظيفة القلبية (CK-MB) مرتفعة لدى مجموعة المتوفين مقارنة بالناجين. أشارت العديد من الدراسات إلى وجود علاقة هامة بين الالتهاب المحيطي والحوادث الختارية من جهة وحدة الإصابة بـ COVID-19 من جهة أخرى [38-40]. كما تمت الإشارة إلى ارتباط تدهور وظائف الكلى، وارتفاع الواصمات القلبية (كالتروبونين و CK-MB) بمعدلات الوفاة المرتفعة لدى مرضى COVID-19 المشفويين [32]. يلعب اللاكتات نازع الهيدروجين دوراً محورياً في الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز الذي يحدث عادةً عند عدم توفر وارف كافٍ من الأكسجين، وبالتالي فإن المستويات المرتفعة لهذا الأنزيم تشير إلى وجود عوز في الأكسجين النسيجي (كما في حالات نقص الأكسجة Hypoxia)، الأذيات النسيجية Cellular Damage، أو فشل الأعضاء المتعدد Multi-organ failure [11]. قد تشير المستويات المرتفعة لـ LDH أيضاً إلى وجود اضطرابات أخرى سابقة للعدوى كالاقتار القلبي، الأذيات الرئوية والعضلية، الفشل الكلوي، النخور الكبدية، آفات الدم الانحلالية والأورام [13]. إلا أنه في دراستنا قد تم استبعاد جميع المرضى الذين يعانون حالات حرجة سابقة لقبولهم المشفوي، ما يشير إلى أن الارتفاع الحاد في مستويات LDH يعود بوجه رئيس للأذيات الحادة الناتجة عن الإصابة بـ COVID-19. جرى الإبلاغ عن أذيات القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك التهاب عضلة القلب Myocarditis، وعدم انتظام ضربات القلب Cardiac

هدفت هذه الدراسة بأثر رجعي أحادية المركز إلى دراسة خصائص عينة من المرضى المصابين بـ COVID-19 المقبولين في قسم العزل التابع لمستشفى تشرين الجامعي، والوقوف على أهم المعالم الحيوية السريرية والمخبرية التي ترتبط بسوء الإنذار وحصول الوفاة لدى المرضى. فيما يتعلق بالإمراضيات المرافقة، تم التركيز على الأمراض التي ارتبطت بنسب عالية من المراضة والأعراض الشديدة وفقاً للدراسات المرجعية. أشارت دراسة Baradaran وزملاؤه (2020) إلى وجود معدلات مرتفعة للإصابة بارتفاع في ضغط الدم الشرياني، الداء السكري، الأمراض القلبية الوعائية، الأمراض الكلوية والتنفسية المزمنة وغيرها من الأمراض الحرجة بين المرضى المصابين بـ COVID-19 [21]. كما أكدت دراسة Khateri وزملاؤه (2020) أن وجود الأمراض المرافقة، مثل الداء السكري وارتفاع ضغط الدم والأمراض القلبية الوعائية، يزيد من شدة الأعراض وخطر الوفاة لدى مرضى COVID-19 [22]. بشكل مشابه، أظهرت دراستنا وجود نسب مرتفعة للإصابة بارتفاع الضغط الشرياني (51,2%)، الداء السكري (30,8%) وأمراض القلب والأوعية الدموية (10%) بين مرضى COVID-19 المشمولين في الدراسة. وحيث أن معظم مرضى COVID-19 المقبولين مشفويين يعانون من أعراض متوسطة إلى شديدة، فقد يشير ذلك إلى إمكانية اعتبار الأمراض المزمنة المرافقة عوامل خطيرة مرتفعة للإصابة بالأعراض الحادة والقبول المشفوي لدى هؤلاء المرضى. من التفسيرات المحتملة لذلك، أن الأمراض المزمنة التي تسبق العدوى بالفيروس المستجد قد تسبب زيادة في مستويات التعبير عن مستقبلات الغيروس Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) وتؤدي بالتالي إلى تفاقم الآليات الإمراضية الممارسة من قبله [23, 24]. كما أن هذه الأمراض تتوافق عادةً مع أذيات نسيجية تضعف قدرة الجسم على مقاومة المرض [25]. ومع ذلك، فقد تم التشكيك في الفرضيات التي تربط الإمراضيات المرافقة بالنتائج السيئة لمرضى COVID-19 وزيادة الأهمية للوفاة، حيث أظهرت العديد من التقارير أن ارتفاع الضغط الشرياني، على سبيل المثال، لا يمثل عامل خطورة مستقل للوفاة الناتجة عن COVID-19 [26, 27]. وبالمثل، فقد اشترنا في دراسة سابقة إلى أن ارتفاع ضغط الدم ليس سبباً مباشراً للوفيات المرتبطة بـ COVID-19، حيث كانت معدلات الوفاة أعلى بشكل ملحوظ لدى الأشخاص الذين لا يعانون من ارتفاع في الضغط الشرياني بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون منه في الدراسة [28]. كما أن دراستنا الحالية لم تظهر أيضاً فارقاً هاماً إحصائياً في مستويات غلوكوز الدم بين مجموعتي المرضى المتوفين والذين بقوا على قيد الحياة (171, 48 ± 88, 77 مقابل 194, 92 ± 91, 93 مغ/دل، P=0.05). قد تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن إنذار مرضى COVID-19 وزيادة الأهمية للوفاة قد لا تتجم بشكل مباشر عن التاريخ المرضي للمصاب، وأن عوامل معقدة أخرى قد تكون متورطة في كل حالة فردية بما في ذلك تفاعل الجسم مع الإصابة الحادة الناتجة عن العدوى بالفيروس. بلغت نسبة الوفيات لدى مرضى COVID-19 في دراستنا 46,2%، وهي تقارب نسبة الوفيات المشفوية لمرضى COVID-19 التي تم حسابها في تحليل تلوي لـ 33 دراسة مختلفة حول العالم والتي بلغت نحو (40%) [29]. تجدر الإشارة إلى أنه تم في دراستنا استبعاد عينة صغيرة من المرضى الذين يعانون سوابق مرضية حرجة (كالأورام، الأمراض التنفسية المزمنة، القصور الكلوي المزمن وغيرها) والذين توفوا لاحقاً في معظمهم، وبالتالي فإن احتسابهم ضمن عينة المرضى سيؤدي إلى ارتفاع نسبة الوفيات إلى ما يزيد عن 40% من مجمل مرضى الدراسة. نظراً للفائدة السريرية المتمثلة في تعريف مرضى COVID-19

هذه النسبة قد يسمح بالتنبؤ بشدة الحالة الالتهابية وسوء الإنذار لدى المرضى [٥٣]. في تحليل تلوي ضم ٨٣ دراسة مختلفة حول العالم، أشار Mahat وزملاؤه إلى أن المستويات المرتفعة من كل من CRP، IL-6، الفيريتين ونسبة NLR ترتبط بزيادة نسبة الوفيات لدى مرضى COVID-19 [٥٥]. وبشكل مشابه، أشار Bağ Soytaş وزملاؤه في دراسة شملت ٢١٨ مصاباً بـ COVID-19 أن كل من LDH و NLR تعد عوامل خطورة مستقلة لحصول الوفاة لدى المرضى [٥٤]. نظراً لكون LDH مشعراً لا نوعياً للتأذي النسيجي، فإن مستوياته المرتفعة لا تعكس طبيعة العضو المتأذي جراء الإصابة. في محاولة لحصر التأذي النسيجي المرتبط بـ COVID-19 بعضو محدد، تم دراسة علاقة الارتباط بين مستويات LDH ومجموعة من اختبارات وظائف أعضاء الجسم لدى مرضى الدراسة، كما تمت دراسة علاقة الارتباط هذه لدى المرضى الذين توفوا لاحقاً من الإصابة (الجدول ٤). أشارت دراستنا إلى وجود علاقة ارتباط سلبية دالة إحصائياً بين قيم LDH ودرجة الأكسجة لحظة القبول المشفوي، أي أن قيم LDH المرتفعة قد تشير إلى حدوث نقص بالقدرة الوظيفية للريتين لدى المرضى المصابين بـ COVID-19، وبالتالي فإنها قد تكون مشعراً لزيادة حدة الأعراض لدى المرضى. أظهرت دراستنا أيضاً وجود علاقة ارتباط إيجابي دالة إحصائياً بين قيم LDH وقيم كل من الخمائر الكبدية (ALT و AST) لدى المرضى كافة، وبين LDH و ALT لدى المرضى المتوفين، كما ارتبطت قيم LDH إيجابياً مع مشعر الوظيفة الكلوية (الكرياتينين) لدى المرضى كافة. أشارت الدراسات إلى ارتباط الإصابة بـ COVID-19 بحدوث أذيات كبدية وكلوية هامة، وخاصة لدى مرضى الإصابات الشديدة [٥٥، ٥٦]. قد تعكس المستويات المرتفعة من LDH حدوث أذيات كبدية وكلوية مرافقة للإصابة بـ COVID-19، وتسهم في سوء الإنذار لدى المرضى. أظهرت دراسات كثيرة ارتباط ارتفاع LDH بالأذيات الكبدية والكلوية لدى المرضى، حيث تم الإبلاغ عن وجود علاقة بين ارتفاع مستويات LDH وزيادة حدة الأعراض لدى المرضى وزيادة الحاجة إلى دخولهم وحدات العناية المركزة [٥٥، ٥٧، ٥٨]. ارتبطت قيم LDH في دراستنا إيجابياً مع نسبة العدلات/اللمفاويات NLR لدى مرضى COVID-19 كافة ولدى المرضى الذين تعرضوا للوفاة، كما ارتبطت قيم LDH إيجابياً مع مستويات D-DIMER لدى المرضى كافة. ترتبط الإصابة بـ COVID-19 بالالتهاب الجهازى وفرط تخثر الدم، الذي يمكن أن يصاحبه أيضاً عاصفة السيتوكين التي تساهم في تغير الصيغة الدموية لدى المرضى. أشارت نتائجنا إلى إمكانية استخدام اللاكتات نازع الهيدروجين كمشعر تنبؤي لحدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19، وأظهر التحليل وفق منحنيات ROC أن قيمة القطع $U/L \text{ } 227 = \text{Cut-off value}$ تعطي حساسية تنبؤية مقدارها ٦٦,٧٪ ونوعية تنبؤية مقدارها ٨١٪ بحصول الوفاة لدى المرضى. اختلفت القيم الحدية المحددة لـ LDH من أجل التنبؤ بشدة المرض وسوء الإنذار لدى مرضى COVID-19 تبعاً للمراكز البحثية التي أجريت فيها الدراسات المعنية، وذلك نتيجة لاختلاف خصائص المرضى، والأدوات التشخيصية، والأساليب المخبرية المتبعة للمعايرة إضافة إلى اختلاف مستويات الرعاية الصحية المقدمة للمرضى في مراكز العزل المختلفة والتي من شأنها أن تؤثر أيضاً في إنذار المرضى ونتائجهم السريرية. ومع ذلك، تشير معظم الدراسات إلى أن ارتفاع LDH بمقدار > 250 وحدة/لتر على الأقل يرتبط بسوء الإنذار لدى مرضى COVID-19 المقبولين مشفواً. أشارت إحدى التحاليل التلوية التي ضمت ٢١ دراسة مختلفة حول العالم إلى أن القيم المرتفعة من LDH تعطي حساسية مقدارها ٧٤٪ ونوعية مقدارها ٦٩٪ ونسبة أرجحية مقدارها ٦ للتنبؤ بسوء الإنذار لدى مرضى COVID-19 [٩]. بناءً على ما سبق، تشير نتائج

arrhythmias، وتلف الخلايا البطانية، والتليف الخلالي لعضلة القلب Myocardial interstitial fibrosis، والأحداث الخثارية Thrombotic Events (TE) لدى بعض مرضى COVID-19 [٤٢]. تتوافق الإصابة بـ COVID-19 مع اضطرابات خثارية صريحة، كالخثار المنتشر داخل الأوعية Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) واعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري Thrombotic microangiopathy (TMA)، التي ترتبط بارتفاع خطورة الوفاة عند مرضى COVID-19 [٤٣]. جرت الإشارة إلى المستويات المرتفعة من المشعر الخثري D-DIMER والعامل الثامن (Factor VIII) كعلامات على معايير تخثر غير طبيعية تظهر خللاً في نظام التخثر لدى مرضى COVID-19 [٤٤]. أظهرت نتائجنا وجود اختلاف مهم إحصائياً في مستويات D-DIMER بين مجموعتي الدراسة، حيث كانت هذه المستويات أعلى لدى مجموعة المرضى المتوفين بما يزيد عن ثلاثة أضعاف مستوياته عند مجموعة المرضى الذين تبقيوا على قيد الحياة (٤٤، ٤٥١، ٤٤٤ مقابل $P < 0.05$ ، $0.05 > \text{ng/ml}$). تتوافق هذه النتائج مع الدراسات السابقة التي أشارت إلى أن ارتفاع D-DIMER عن 1000 ng/mL يترافق مع زيادة خطورة حدوث الوفاة لدى مرضى COVID-19 [٤٥]. يعد الاعتلال الخثاري جزءاً من الاستجابة الالتهابية الجهازية التي تحدث عند العدوى بـ COVID-19، إذ تؤدي العدوى إلى ارتفاع بروتينات الطور الالتهابي الحاد كالفيرينوجين الذي تساهم بزيادة مستوياته بحدوث الخثار. فضلاً عن ذلك، فإنه في حالة المرض الشديد قد يتعرض مرضى COVID-19 لما يسمى بعاصفة السيتوكينات Cytokine storm في أنسجة الرئة نتيجة للتفعيل المفرط لجهاز المناعة والإفراز غير المنضبط للسيتوكينات الالتهابية على رأسها عامل النخر الورمي (TNF- α) Tumor necrosis factor و IL-1 و IL-6 وغيرها [٤٦، ٤٧]. تساهم هذه العوامل في تحريض التعبير عن العامل النسيجي Tissue factor ضمن الأنسجة المخموجة بالفيروس، كما تحرض اصطناع عوامل تخثر أخرى كالفيرينوجين والعامل الثامن. من الآليات المقترحة أيضاً للحوادث الخثارية المحرصة بـ COVID-19، أن ارتباط الفيروس بمستقبلات ACE٢ يقلل من تعبيرها النسيجي ويفعل نظام الرينين أنجيوتنسين الذي يحرض بدوره التصاق وتكدس الصفائح [٤٨]. أظهرت دراستنا ارتفاع مستويات واصم الالتهاب الجهازى CRP لدى مجموعة المتوفين على نحو مهم إحصائياً مقارنةً بالناجين، كما ارتبطت الوفاة لدى المرضى بانخفاض نسبة اللمفاويات وارتفاع نسبة العدلات/اللمفاويات NLR على نحو مهم إحصائياً. من المعروف أن الأشخاص المصابين بـ COVID-19 يعانون استجابةً مناعية غير منضبطة تجاه المرض، إذ تتحرر السيتوكينات الالتهابية وتحدث استجابة مناعية خلوية تتظاهر بزيادة إنتاج العدلات مع انخفاض تعداد اللمفاويات [٤٩]. اقترحت دراسات عدة أن ارتفاع العدلات وانخفاض اللمفاويات هي عوامل خطورة لحدوث الوفاة عند مرضى COVID-19 نظراً لأنها تعكس شدة الاستجابة الجهازية، كما ارتبط ارتفاع نسبة NLR عند المرضى ذوي الشدة المرضية المرتفعة بارتفاع خطورة حدوث الوفاة لديهم [٥٠-٥٢]. من الآليات المقترحة لارتفاع نسبة العدلات/اللمفاويات أنه في حالة العدوى يزداد إنتاج العدلات من أجل تفعيل جهاز المناعة وتحريض إنتاج السيتوكينات الالتهابية التي ستعزز الاستجابة الالتهابية تجاه الفيروس. على الرغم من أن العدوى الفيروسية نفسها تحفز استجابة الخلايا اللمفاوية بوجه أساسي، فإن الالتهاب الجهازى، وخاصة ارتفاع مستوى IL-6، يقلل على نحو متناقض من عدد الخلايا اللمفاوية والمناعة الخلوية الناتجة. يؤدي ارتفاع العدلات وانخفاض اللمفاويات المصاحب لعدوى COVID-19 إلى انخفاض نسبة NLR، ما يشير إلى أن ارتفاع

13. Khan, A.A., et al., The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, (6)20 .2020: p. 868-855.
14. Klein, R., et al., Clinical and Diagnostic Significance of Lactate Dehydrogenase and Its Isoenzymes in Animals. *Vet Med Int*, .2020 2020: p. 5346483.
15. Huijgen, H.J., et al., The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, .1997 (8)35: p. 79-569.
16. Lippi, G. and M. Plebani, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*, (7)58 .2020: p. -1131 1134.
17. Kojima, K., et al., Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease. *Sci Rep*, (1)13 .2023: p. 1012.
18. Zhou, Y., et al., Serum lactate dehydrogenase level may predict acute respiratory distress syndrome of patients with fever infected by SARS-CoV-2. *Ann Transl Med*, (17)8 .2020: p. 1118.
19. Bartzokas, K. and K. Kostikas, Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med Clin (Barc)*, (1)156 .2021: p. 37.
20. Mao, M., et al., Lactate dehydrogenase predicts disease progression outcome in COVID-19 patients treated with Azvudine. *Front Cell Infect Microbiol*, 13 .2023: p. 1237277.
21. Baradaran, A., et al., Prevalence of Comorbidities in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg*, 8 .2020(Suppl 1): p. 255-247.
22. Khateri, S., et al., The Prevalence of Underlying Diseases and Comorbidities in COVID-19 Patients; an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*, (1)8 .2020: p. e72.
23. Fang, L., G. Karakiulakis, and M. Roth, Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, (4)8 .2020: p. e21.
24. Herman-Edelstein, M., et al., Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human heart is associated with uncontrolled diabetes, obesity, and activation of the renin angiotensin system. *Cardiovasc Diabetol*, (1)20 .2021: p. 90.
25. Russell, C.D., N.I. Lone, and J.K. Baillie, Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med*, (2)29 .2023: p. 343-334.
26. Gallo, G., V. Calvez, and C. Savoia, Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, (2)29 .2022: p. 123-115.
27. Mirza, H., et al., Hypertension as an Independent Risk Factor for In-Patient Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *Cureus*, (7)14 .2022: p. e26741.
28. Ibrahim, R., The effect of pre-hospital use of RAS inhibitors on COVID-19 mortality. *J Invest Med*, 2024: p. 10815589241270417.
29. Macedo, A., N. Goncalves, and C. Febrá, COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Annals of epidemiology*, 57 .2021: p. 21-14.
30. Bivona, G., L. Agnello, and M. Ciaccio, Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med*, .2021 (6)41: p. 548-540.
31. Gallo Marin, B., et al., Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*, (1)31 .2021: p. 10-1.
32. Mikami, T., et al., Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*, (1)36 .2021: p. -17 26.
33. Inada-Kim, M., et al., Validation of oxygen saturations measured in the community by emergency medical services as a marker of clinical deterioration in patients with confirmed COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, (1)14 .2024: p. e067378.
34. Mejia, F., et al., Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One*, (12)15 .2020: p. e0244171.
35. Chen, Y.M., et al., Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage. *EMBO J*, (24)39 .2020: p. e105896.
36. Parsons, I.T., et al., The use of routine blood tests to assist the diagnosis of COVID-19 in symptomatic hospitalized patients. *Ann Clin Biochem*, (4)58 .2021: p. 326-318.
37. Tsilingiris, D., et al., Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci*, (13)24 .2023.
38. Sidhwani, S.K., et al., Inflammatory markers and COVID-19 disease progression. *J Infect Public Health*, (9)16 .2023: p. 1391-1386.
39. Xiao, L.N., et al., Clinical value of blood markers to assess the severity of coronavirus disease 2019. *BMC Infect Dis*, (1)21 .2021: p. 921.

بحثنا إلى إمكانية استخدام المستويات المصلية لـ LDH عند القبول كمسعر إنذاري لتحديد مرضى COVID-19 الذين لديهم خطورة عالية للوفاة، ما يسمح بإدارة طبية أفضل لهؤلاء المرضى، ويسهم في تحسين فرص النجاة لديهم.

التوصيات

توصي نتائج بحثنا باستخدام المستويات المصلية لـ LDH عند القبول المشفوي كمسعر إنذاري لتحديد مرضى COVID-19 الذين لديهم خطورة عالية للوفاة، ما يسمح بإدارة طبية أفضل لهؤلاء المرضى، ويسهم في تحسين فرص النجاة لديهم. لا يخلو بحثنا من بعض المحدوديات المرتبطة بالطبيعة الاسترجاعية للدراسة، والتي قد تؤدي إلى تحيزات شائعة في هذا النوع من الأبحاث. كما أن حجم العينة صغير نسبياً، ما قد يؤثر في الأهمية الإحصائية لبعض النتائج. لذلك، نوصي بإجراء دراسات مستقبلية واسعة النطاق وطويلة الأمد لتقادي هذه المحدوديات وزيادة الدقة العلمية للنتائج. من الضروري استخدام مؤشرات حيوية أكثر حساسية ونوعية، كقياس معدل الترشيح الكبيبي (GFR) وبيولة الألبومين الدقيقة (Microalbuminuria) لتقييم وظائف الكلى، والتروبونين T/ا لتقييم الضرر القلبي، إضافة إلى تحليل مستويات السيتوكينات الالتهابية ومنتجات الطور الحاد كالإنترلوكين-6 (IL-6) والفيريتين لتقييم الاستجابة الالتهابية والاضطرابات المرتبطة بها. ستسمح الدراسات متعددة المؤشرات الحيوية بتطوير نماذج تنبؤية تعتمد على هذه المعالم لتحسين رعاية المرضى وتوجيه القرارات العلاجية على نحو أكثر فاعلية. نوصي أيضاً بتوسيع نطاق الدراسات لتصبح متعددة المراكز، بحيث تشمل مواقع جغرافية مختلفة، لضمان الحصول على نتائج تعكس التباينات السكانية في الاستجابة للعلاج وتطور المرض.

المراجع

1. Number of COVID-19 cases reported to WHO. 28 days to 18 August 2024; Available from: <https://covid19.who.int/table>.
2. Organization, W.H., Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020, 2020, World Health Organization.
3. Martinez Mesa, A., et al., Acute lung injury biomarkers in the prediction of COVID-19 severity: Total thiol, ferritin and lactate dehydrogenase. *Antioxidants*, (8)10 .2021: p. 1221.
4. Zhang, J., et al., Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical microbiology and infection*, (6)26 .2020: p. 772-767.
5. Huang, Y., et al., Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size. *Front Med (Lausanne)*, 8 .2021: p. 671667.
6. Zhu, F. and X. Li, Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico. *Ann Hepatol*, 24 .2021: p. 100348.
7. Vidal-Cevallos, P., et al., Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Ann Hepatol*, 24 .2021: p. 100338.
8. Shi, J., et al., Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med*, (1)18 .2020: p. 168.
9. Martha, J.W., A. Wibowo, and R. Pranata, Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*, .2022 (116)98: p. 427-422.
10. Fialek, B., et al., Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*, .2022 (5)29: p. 758-751.
11. Farhana, A. and S.L. Lappin, Biochemistry, Lactate Dehydrogenase, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Sarah Lappin declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
12. Read, J.A., et al., Structural basis for altered activity of M- and H-isozyme forms of human lactate dehydrogenase. *Proteins*, .2001 (2)43: p. 85-175.

40. Trofin, F., et al., Inflammatory Response in COVID-19 Depending on the Severity of the Disease and the Vaccination Status. *Int J Mol Sci*, (10)24 .2023.
41. Zhang, J., et al., Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*, (6)26 .2020: p. 772-767.
42. Farshidfar, F., N. Koleini, and H. Ardehali, Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight*, (13)6 .2021.
43. Levi, M., et al., Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, (6)7 .2020: p. e438-e440.
44. Martin-Rojas, R.M., et al., COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol*, (6)105 .2020: p. 750-741.
45. Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, (10229)395 .2020: p. 1062-1054.
46. Gomez-Mesa, J.E., et al., Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current problems in cardiology*, (3)46 .2021: p. 100742.
47. Montazersaheb, S., et al., COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J*, (1)19 .2022: p. 92.
48. Lazzaroni, M.G., et al., Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood reviews*, 46 .2021: p. 100745.
49. Liu, Y., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, (1)81 .2020: p. e6-e12.
50. Guneyesu, F., et al., Can COVID-19 mortality be predicted in the emergency room? 2020.
51. King, A.H., et al., A high neutrophil-lymphocyte ratio is associated with increased morbidity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. *Critical Care Explorations*, (5)3 .2021: p. e0444.
52. Meizlish, M.L., et al., A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood advances*, .2021 (5)5: p. 1177-1164.
53. Yang, A.P., et al., The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*, 84 .2020: p. 106504.
54. Bag Soytaş, R., et al., Factors affecting mortality in geriatric patients hospitalized with COVID-19. *Turk J Med Sci*, (2)51 .2021: p. 463-454.
55. Qu, J., et al., Abnormal Indexes of Liver and Kidney Injury Markers Predict Severity in COVID-19 Patients. *Infect Drug Resist*, 14 .2021: p. 3040-3029.
56. Mohammedsaeed, W., I. Ahmedseedi, and Z. Alahmadey, Liver and Renal Impairments in COVID-19 Patients of Madinah City of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study (2020). *Cureus*, (5)15 .2023: p. e39409.
57. Huang, I., et al., C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14 .2020: p. 1753466620937175.
58. Tarragón, B., et al., Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrología (English Edition)*, (1)41 .2021: p. 40-34.

شكر وتقدير: أود أن أتقدم بالشكر الجزيل للهيئة العليا للبحث العلمي High Commission for Scientific Research (HCSR) وجامعة تشرين على دعمهم اللامحدود. كما أتقدم بالشكر الجزيل والاحترام لجميع الكوادر الطبية والعاملين في مجال الرعاية الصحية في مستشفى تشرين الجامعي على عملهم الدؤوب وتضحياتهم الكبيرة أثناء جائحة كوفيد-19.

التمويل: تم تمويل البحث من قبل الهيئة العليا للبحث العلمي. مساهمات المؤلفين: جميع الأعمال المتعلقة بالبحث بما في ذلك الدراسة العملية وكتابة المقال العلمي تم إجراؤها من قبل المؤلف. تضارب المصالح: يعلن المؤلف أنه ليس لديه أي مصالح متضاربة. توافر البيانات والمواد: جميع البيانات متوفرة في النص الرئيس.