

عوامل الاختطار لداء كوفيد-19 الشديد والرج لدى جمهرة من السوريين: دراسة مقطعية استعادية

لمى علي يوسف^{1*} مجد محمد نصوح الجمالي²

¹ قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية. lama.youssef@damascusuniversity.edu.sy

² قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية. m.aljamali@damascusuniversity.edu.sy

المخلص:

خلفية البحث وهدفه: تسببت جائحة داء الفيروس التاجي (COVID-19) بمستويات غير مسبوقة من المراضة والموت في جميع أنحاء العالم، واتسم المسار السريري للمرض وطيف مصالته بالتباين بين الأفراد والأعراق والإثنيات من حيث الشدة ابتداءً بالعدوى اللاعرضية والخفيفة إلى المرض الشديد والرج وصولاً إلى الوفاة. هدفت دراستنا إلى استعراض عوامل الاختطار المتعلقة بالمضيف والمرتبطة بشدة الإصابة بعدوى كوفيد-19 لدى جمهرة من البالغين السوريين من الجنسين ومن فئات عمرية مختلفة.

الطرائق وأفراد الدراسة: صُممت هذه الدراسة لتكون مقطعية استعادية معتمدة على استبانة نُشرت إلكترونياً بين شهري تموز وأيلول من عام 2021، تلاها إجراء مقابلات مع الأفراد الذين أتموا ملء الاستبانة بهدف التثبت من البيانات الديموغرافية وشدة أعراض العدوى بـ كوفيد-19 والأمراض المرافقة ونتائج الاختبارات والمقاييس المخبرية المعتمدة في التشخيص. صُنّف المرضى من حيث شدة العدوى بـ كوفيد-19، اعتماداً على المرشحات العلاجية لـ كوفيد-19 الصادرة عن المعاهد القومية للصحة (NIH) الأمريكية، في أربع فئات خطورة؛ (مرض لا عرضي/خفيف، متوسط الشدة، شديد، حرج). اعتمدت برمجيتا إكسل (Microsoft Excel) و GraphPad Prism بنسخته 6.01 لإجراء الاختبارات الإحصائية والتُمثيل البياني، واعتمد مستوى الدلالة الإحصائية عند قيمة $p=0.05$.

النتائج: بلغ عدد المشاركين مؤكّدي التشخيص 170 فرداً وبنسبة أعلى للإناث (54.71%). صُنّف 37 مريضاً (21.76%) في فئة "العدوى الشديدة" وحقّق 16 مريضاً (9.41%) معايير "المرض الحرج". وبلغت نسبة الاستشفاء 34% توزعت بين 38/21 (55.21%) حالة عدوى شديدة وجميع الحالات الحرجة 16/16 (100%). شكّل الشباب (>50 عاماً) الفئة العمرية المهيمنة (71.18%) ولم تتعدّ نسبة المسنين (≤ 65 عاماً) 12.94%. تصدّر طيف الأعراض والشكايات كلٌّ من التعب/الوهن العام (75%) متبوعاً بفقدان حاسة السّم و/أو التّدوق (51.19%). كانت غالبية مرضى العداوى الحرجة زائدي وزن ($BMI \leq 25$ كغ/م²) (81.25%) ومشخصين بارتفاع توتّر شرياني (75%) و/أو داء السكّري (37.5%)، ومسنين (≤ 65 عاماً) (68.75%)، مقابل نسب أدنى لدى مرضى العداوى الشديدة ومتوسطة الشدة والخفيفة، ويفوارق ذات دلالة إحصائية ($p < 0.05$) لجميع المقارنات). ارتبطت العداوى الشديدة والحرجة بكلٍّ من التقدّم بالعمر (≥ 50 yeas) (OR= 21.748, 95% CI 6.049-78.188, $p < 0.0001$)، وزيادة الوزن ($BMI \leq 25$ كغ/م²) (OR= 2.256, 95% CI 1.139-4.467, $p = 0.0197$)، أو البدانة ($BMI \leq 30$ كغ/م²) (OR= 2.256, 95% CI 1.139-4.467, $p = 0.0019$)، وأدواء مزمنة مصاحبة كان أهمها ارتفاع التوتّر الشرياني (OR= 6.3793, 95% CI 2.9849-13.6340, $p < 0.0001$) وداء السكّري (OR= 9.750, 95% CI 2.989-31.808, $p = 0.0004$).

الاستنتاجات: تزداد احتمالية داء COVID-19 الشديد والرج مع التقدّم بالعمر وزيادة الوزن أو البدانة ووجود أمراض مصاحبة مزمنة (بصورة رئيسية ارتفاع التوتّر الشرياني والسكّري والأمراض القلبية الوعائية). تسهم هذه الدراسة في استعراض منبئات شدة كوفيد-19 وتصنيف المرضى السوريين بناءً على درجة الاختطار المتوقعة، ومن شأن ذلك أن يغذّي عملية اتخاذ القرار العلاجي من قبل مقدمي الرعاية الصحية. **الكلمات المفتاحية:** داء الفيروس التاجي 2019، عوامل الاختطار، الشدة، العمر، البدانة، داء مصاحب، ارتفاع التوتّر الشرياني، السكّري.

تاريخ القبول: 2024/7/28

تاريخ الإبداع: 2024/7/4

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



Risk Factors for Severe and Critical COVID-19 in a Cohort of Syrians: A Retrospective Cross-Sectional Study

Lama A. Youssef^{1*}, Majd N. Aljamali²

^{1*}Department of Pharmaceutics & Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Damascus University - Damascus – Syria.

lama.youssef@damascusuniversity.edu.sy

²Department of Biochemistry and Microbiology - Faculty of Pharmacy - Damascus University - Syria.

m.aljamali@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Background and Aim: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has caused unprecedented morbidity and mortality worldwide. The clinical course of the disease and the spectrum of its outcomes have been characterized by inter-individual, inter-racial and inter-ethnic variations in severity, ranging from asymptomatic and mild infection to severe and critical illness and even death. Our study aimed to identify host-specific risk factors associated with the severity of COVID-19 infection in a cohort of Syrian adults of both sexes and different age groups.

Methods and study subjects: This study was designed as a retrospective survey-based published between July and September of 2021. Individuals who filled the electronic questionnaire were interviewed to verify demographic data, severity of symptoms of COVID-19 infection, comorbidities, and the results of tests and laboratory assays approved for diagnosis. Patients were classified according severity of COVID-19 into four categories based on the COVID-19 Treatment Guidelines issued by the National Institutes of Health (NIH). Microsoft Excel 2016 and GraphPad Prism (version 6.01) software were used to conduct statistical analyses and graphic representation, and the level of statistical significance was set at $p=0.05$.

Results: The number of participants with confirmed diagnosis was 170 individuals, with (54.71%) being females. Thirty-Seven patients (21.76%) were classified in the “severe infection” category and 16 patients (9.41%) met the “critical disease” criteria. The hospitalization rate was 34%, distributed between 21/38 (55.21%) severe infection cases and all 16/16 critical cases (100%). Young participants (<50 years old) constituted the dominant age group (71.18%), whereas the percentage of elderly (≤ 65 years) did not exceed 12.94%, and smokers 37.64%. General fatigue/weakness (75%), followed by loss of sense of smell and/or taste (51.19%) topped the spectrum of symptoms and complaints. The majority of critical cases were overweight (BMI ≥ 25 kg/m²) (81.25%), diagnosed with hypertension (75%) and/or diabetes (37.5%), and elderly (≤ 65 years) (68.75%), compared with lower percentages in severe, moderate, and mild infections, with statistically significant differences ($p < 0.05$ for all comparisons). Severe and critical infections were associated with older age (50 \leq years old) (Odds Ratio [OR]= 6.597, 95% CI 3.160-13.775, $p < 0.0001$), (65 \leq years old) (OR= 21.748, 96% CI 6.049-78.188, $p < 0.0001$), overweight (BMI ≥ 25 kg/m²) (OR= 2.256, 95% CI 1.139-4.467, $p = 0.0197$), or obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) (OR= 2.256, 95% CI 1.1.139 -4.467, $p = 0.0019$), and concomitant chronic medications (high blood pressure (OR= 5.805, 95% CI 2.710-12.434, $p = 0.0001$) and diabetes (OR= 13.500, 95% CI 4.052-44.975, $p < 0.0001$).

Conclusions: The likelihood of severe and critical COVID-19 disease increases with age, overweight or obesity, and the presence of chronic comorbidities (prominently hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease). This study contributes to identifying predictors of COVID-19 severity and classifying Syrian patients based on the predicted degree of risk, which would feed into the treatment decision-making process by health care providers.

Key Words: COVID-19, Risk Factors, Severity, Obesity, Age, Comorbidity, Hypertension, Diabetes.



المقدمة Introduction:

أعلنت منظمة الصحة العالمية المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة المسببة بالفيروس التاجي (فيروس كورونا-سارس-2) (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) والتي باتت تُعرف بـ كوفيد-19 حالة طوارئ مهتدة للصحة العامة ومقلقة على المستوى الدولي في شهر آذار 2020، وأعقب ذلك إعلانها جائحةً pandemic في غضون شهر. نجم عن الـ SARS-CoV-2 منذ اكتشافها لأول مرة في الصين في شهر كانون الثاني من عام 2019، مستويات مرضية morbidity وموتية mortality غير مسبوقه في تاريخ البشرية الحديث، مع تسجيل حصيلة تُقدّر بـ 775,364,261 حالة إصابة مؤكدة عالمياً وعدد وفيات يفوق الـ 7,046,320 وفاة (إحصائيات منظمة الصحة العالمية data.who.int حتى تاريخ 21 نيسان 2024) (1,2). كما أثقلت جائحة (SARS-CoV-2) كاهل منظومات الرعاية الصحية في الكثير من دول العالم، ولا تزال الآثار بعيدة المدى للجائحة ماثلة في جميع القطاعات بما فيها الصحية والاقتصادية والتعليمية والتفسيّة.

حافظت منطقة الشرق الأوسط وشمال أفريقيا Middle East and North Africa (MENA) على مستويات منخفضة نسبياً من المواتة المصاحبة لجائحة كوفيد-19 منذ تشخيص أولى الحالات في آذار 2020 وحتى تاريخه وذلك بالمقارنة مع المناطق الأخرى في العالم، سواءً بُنيت هذه التقديرات على الأعداد الكلية للوفيات أم حُسبت منسوبة إلى عدد السكان (3). وقد تكمن العوامل المفسرة لذلك في الطبيعة الشبابية لشعوب هذه المنطقة وقوة أنظمة الرعاية الصحية ومثانتها سواء في دول الخليج العربي الغنية أم حتى في دول تعاني ويلات الحروب والأزمات مثل الجمهورية العربية السورية.

سجّلت سورية أولى حالات العدوى المؤكدة بـ كوفيد-19 في 24 آذار من عام 2020، وتشير إحصائيات مركز مصادر الفيروس التاجي Corona Virus Resources Center لجامعة جونز هوبكينز Johns Hopkins University حول واقع الجائحة في سورية حتى آخر إدخال للبيانات بتاريخ 2023/10/3 إلى أنّ عدد الإصابات المؤكدة رسمياً بعدوى كوفيد-19 والوفيات الناجمة عنها لم يتجاوز 57467 حالة إصابة و3164 وفاة، على الترتيب، وبنسبة مواتية لم تتعد الـ 5.5% (حُسبت نسبة المواتة بقسمة عدد الوفيات على عدد الحالات المؤكدة)، وعدد وفيات يبلغ 18.08 لكل 100 ألف سوري (4). وتكاد هذه البيانات تتطابق مع ما وثّقت منظمة الصحة العالمية عن 57,423 حالة إصابة و3,163 وفاة حتى تاريخ 21 نيسان 2024 (4).

وعلى الرغم من الأبعاد العالمية لداء الفيروس التاجي 2019 (كوفيد-19) وإعلانه جائحةً عالميةً أثّرت في جميع سكان العالم على اختلاف القارات والأقاليم الجغرافية والأعراق والإثنيات، إلا أنّ السمة البارزة للمسار السريري لـ كوفيد-19 وطيف محصلاته كانت التباين من حيث الشدة severity، ابتداءً من العدوى اللاعرضية asymptomatic infection أو الخفيفة إلى المرض الشديد والحرص وصولاً إلى الوفاة، وبصورة تعكس تأثر جملة من العوامل تشمل المضيف والفيروس والبيئة. حيث توزعت حصيلة الوفيات والمرض الناجمة عن كوفيد-19 بصورة متباينة للغاية بين المجموعات البشرية والمناطق الجغرافية والفئات العمرية المختلفة، كما اتسمت جائحة كوفيد-19 بسلسلة من الموجات المتتابعة التي عزّيت إلى عدد من متحورات الفيروس SARS-CoV 2 variants التي تباينت من حيث شدة المرض الذي تسببت به وعدوانيتها infectivity (Dao et al., 2021).

يسهم استعراف عوامل الاختطار التي تؤثر في شدة العدوى والمحصلات السريرية للمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة

الطرائق وأفراد الدّراسة:

صُمّمت هذه الدّراسة لتكون دراسة مقطعية استعادية معتمدةً على استبانة retrospective cross-sectional survey-based study نُشرت إلكترونيّاً وجمعت البيانات في الفترة الواقعة بين تموز وأيلول من عام 2021. جرى التّواصل مع الأفراد الذين ملأوا الاستبانة الإلكترونيّة ومقابلتهم وجهاً لوجه للتحقق من صحّة البيانات ودقّتها والاطّلاع على نتائج الاختبارات والتّقارير الطّبيّة والمقاييس المخبريّة. وتمّت مراعاة الاعتبارات الأخلاقيّة من حيث موافقة اللجنة الأخلاقيّة في كليّة الصّيادلة بجامعة دمشق والحفاظ على خصوصيات المشاركين. تمّ تضمين الأفراد في هذه الدّراسة بناءً على معايير التّيقيظ المعتمدة من قبل منظمة الصّحة العالميّة للحالات المؤكّدة للعدوى بـ SARS-CoV-2 (5)، والتي تشمل حالات الأفراد الذين أبدوا نتيجة إيجابية باختبار تضخيم الحمض النووي nucleic acid amplification test [NAAT] بغض النّظر عن المعايير السريريّة، أو الأفراد المحققين للمعايير السريريّة مع نتيجة اختبار ذاتي إيجابي لمستضد SARS-CoV-2. جمعت البيانات الديموغرافيّة الخاصّة بالمرضى (الجنس، العمر، الطّول والوزن لحساب منسب كتلة الجسم (BMI)، التدخين) والعرض/التّقديم السريريّ clinical presentation للعدوى بكوفيد-19 من حيث النّظواهر وشدّتها والطريقة المعتمدة للتّشخيص، والأمراض المرافقة comorbidities (ارتفاع الضّغط الشرياني، داء السّكريّ أمراض القلب الإكليليّة، أمراض المناعة الدّائنيّة، الأمراض الرئويّة، الخباثات، داء كلوي مزمن). اعتمدنا في تصنيف شدّة المرض على المرشحات العلاجيّة لكوفيد-19 The COVID-19 Treatment Guidelines الصّادرة عن المعاهد القوميّة للصّحة National Institutes of Health (NIH) الأمريكيّة، واعتمدت بتصرّف النّسخة المحدثّة بتاريخ 6 آذار 2023 لدى كتابة هذا المقال (6). علماً أنّ هذه المرشحات تشير إلى إمكانيّة تقاطع أو تراكب

(SARS-CoV-2) في التّوصّل لفهم أفضل لهذه العوامل وأخذها بعين الاعتبار لدى تقييم شدّة المرض المتوقّعة وتصنيف المرضى بناءً على درجة الاختطار. ومن شأن استرشاد مقدّمي الرّعاية الصّحيّة بهذه العوامل في تقييم اختطار العدوى الشّديدة أو الحرجة أن يدعم عمليّة صنع القرار العلاجي، وعلى الأخص في ضوء ارتفاع تكلفة العلاجات المتوقّرة الذي قد يعيق توقّرها إضافةً إلى تأثيراتها الضّائرة التي قد تحول دون استعمالها الوقائيّة الواسعة لدى جميع المرضى، الأمر الذي يقتضي توافر أدوات تسمح بالتّوصّل إلى إنذارٍ أعلى موثوقيّة في مراحل مبكرة من العدوى. كما أنّ من شأن ربط عوامل الاختطار الموصّفة بدقّة مع نسب انتشار هذه العوامل وتوزّعها في مجتمعٍ أو مجموعةٍ سكانيّة ما أن يسمح بالتّوصّل لوضع توقّعاتٍ لنسب المواتة mortality والمرضاة morbidity المحتملتين على مستوى السكّان، وهذا بدوره يفيد في إعلام صنّاع السّياسات الصحيّة ويرشدهم لأنّ أمثلة الاستجابة على مستوى الصّحة العامّة. ومن ناحيةٍ أخرى، فإنّ دراسات الارتباط الإحصائيّ بين عوامل الاختطار المحتملة ومحصّلات كوفيد-19، وإن كانت لا تدعم بصورةٍ قطعيّة وجود علاقةٍ سببيّة causality بين العامل المدروس وشدّة المرض أو محصلته، غير أنّ تحديد عوامل الاختطار هذه يمكن أن يزوّد الباحثين بمفاتيح تسهم في التّوصّل للآليات السببيّة لإمراضيّات/نشوء المرض وتطوّره. ويمكن لهذا أن يقود إلى تطوير خياراتٍ علاجيّة جديدة، إضافةً إلى تدخّلاتٍ علاجيّة لا دوائيّة فعّالة ضد كوفيد-19. هدفت دراستنا إلى استعراف عوامل الاختطار المتعلّقة بالمضيف والمرتبطة بشدّة الإصابة بعدوى كوفيد-19 والتي قد تؤدي إلى محصّلات سريريّة أكثر سلبية وزيادة في شدّة المرض وذلك لدى جمهرةٍ من البالغين السوريين من الجنسين ومن فئات عمريّة مختلفة.

وصُنِّفت القيم بناءً على القيم الحدیة المعتمدة من قبل منظمة الصحّة العالمیة (WHO) على النحو التالي:

- وزن طبيعى Normal Weight: قيمة BMI أكبر من أو تساوي 18.5 إلى 24.9 كغ/م².
 - وزن زائد Overweight: قيمة BMI أكبر من أو تساوي 25 إلى 29.9 كغ/م².
 - بدانة Obesity: قيمة BMI أكبر من أو تساوي 30 كغ/م².
- وصُنِّفت البدانة على النحو التالي:

- بدانة من الدرجة الأولى Obesity class I: قيمة BMI أكبر من أو تساوي 30 إلى 34.9 كغ/م².
- بدانة من الدرجة الثانية Obesity class II: قيمة BMI أكبر من أو تساوي 35 إلى 39.9 كغ/م².
- بدانة من الدرجة الثالثة Obesity class III: قيمة BMI أكبر من أو تساوي 40 كغ/م² (وتدعى أيضاً البدانة الشديدة أو القسوى أو الجسيمة).

التحليلات الإحصائية Statistical Analyses:

اعتمدت برمجيتا إكسل (Microsoft Excel) بنسخة 2016 و GraphPad Prism بنسخة 6.01 لإجراء الاختبارات الإحصائية والنمّيل البياني، واعتمد مستوى الدلالة الإحصائية عند قيمة $p=0.05$. أُجري اختبار أنوفا ANOVA TEST للمقارنة بين المتوسطات وتقييم وجود أو عدم وجود فوارق بين متوسطات المتغيرات الكمية المدروسة. كما استعمل اختبار كاي للتربيع (Chi-Square) لمقارنة المتغيرات الفئويّة المدروسة. حسبت نسبة الأرجحية (Odds Ratio [OR]) لتقييم وجود علاقة ارتباط بين كل من عوامل الاختطار المدروسة (exposure) اختطار المرض الشديده و/أو الحرج، وذلك وفق قانون Altman (1991)، بفواصل موثوقية قدره 95%.

أوتباين معايير كل فئة بين المرشحات السريرية والتجارب السريرية المختلفة، وأن حالة المريض السريرية قد تتغير مع الزمن. صُنِّفت شدة العدوى لدى المرضى بموجب هذه المعايير إلى الفئات التالية:

- عدوى لا عرضية Asymptomatic Infection: وتشمل هذه الفئة الأفراد إيجابيين اختبار SARS-CoV-2 (سواء اختبار تضخيم الحمض النووي nucleic acid amplification [NAAT] test أم اختبار المستضد) لكن دون وجود أعراض متسقة مع عدوى بكوفيد-19.

- مرض خفيف Mild illness: وتشمل هذه المجموعة الأفراد ممن اشتكوا من أي من العلامات والأعراض المتنوعة لـ كوفيد-19 (حمى، سعال، ألم في البلعوم، صداع، تعب، آلام عضلية، غثيان، إقياء، إسهال، فقدان التذوق والشم)، لكن ليس لديهم انقطاع نفس أو زلة تنفسية أو صورة شعاعية غير طبيعية للصدر.

- مرض متوسط الشدة Moderate illness: وتشمل هذه الفئة الأفراد ممن يبدون بينة على مرض في السبل التنفسية الدنيا اعتماداً على التقييم السريري أو التصوير الشعاعي ومع إشباع أكسجين $(SpO_2) \leq 94\%$ مقياساً عن طريق التأكسج النبضي pulse oximetry أثناء تنفس هواء الغرفة.

- مرض شديد Severe illness: ويتسم المرضى في هذه المجموعة بإشباع أكسجين $(SpO_2) > 94\%$ مقياساً عن طريق مقياس التأكسج النبضي pulse oximetry في هواء الغرفة، أو معدّل تنفس أسرع من 30 نفس في الدقيقة، أو ارتشاحات رئوية تفوق الـ 50%.

- مرض حرج Critical illness: وتضم هذه الفئة الأفراد الذين عانوا فشلاً تنفسياً و/أو صدمة إنتانية و/أو خللاً في أعضاء متعددة.

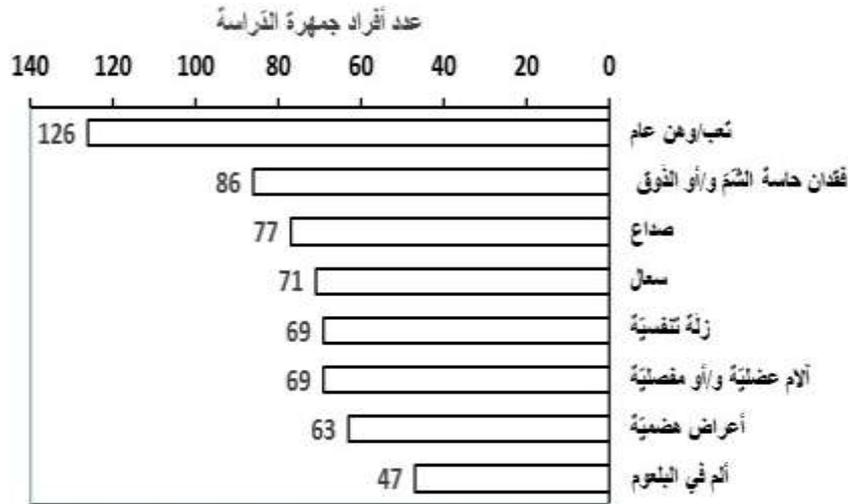
حسبت قيمة منسب كتلة الجسم (BMI) بقسمة الوزن مقدراً بالكيلوغرام (كغ) على مربع الطول مقدراً بالمتر (م²).

النتائج Results:**خصائص جمهرة الدّراسة:**

بلغ عدد أفراد الدّراسة 170 فرداً توزّعوا حسب الجنس بين 93 (54.71%) أنثى و 77 (45.29%) ذكراً، وينسبة نساءً إلى رجال قدرها 1.2:1 (الجدول 1). كان جميع أفراد الدّراسة إيجابياً اختبار RT-PCR و/أو اختبار مستضد spike antigen، كما أضيف إلى هذين المعيارين صورة الصّدر الشعاعية في حال توفّرها. صنّف المرضى بناءً على المرشّحات العلاجية لـ كوفيد-19 الصّادرة عن NIH إلى أربع فئات لشدة العدوى؛ شملت الأولى فئة المرضى الذين أبدوا "أعراض عدوى خفيفة" أو لم يسجلوا أيّ أعراض "بلا أعراض" والذين بلغ عددهم 59 فرداً (34.71%)؛ ثانياً، فئة المرضى الذين سجّلت لديهم أعراض "متوسطة الشدة" (n=56 مريضاً، 32.94%)؛ ثالثاً، مجموعة المرضى الذين عانوا أعراضاً شديدة "عدوى شديدة" (n=38 مريضاً، 22.35%)، في حين ضمّت الفئة

الرّابعة المرضى المصنّفين على أنّهم عانوا من "مرض حرج" (n=16 مريضاً، 9.41%).

شملت الأعراض المرضية المصاحبة للعدوى طيفاً واسعاً من الشكايات تصدرها كلّ من التّعب أو الوهن العام (75.00%) وفقدان حاسة السّمّ و/أو السّوق (51.19%)، تلاهما الصّداع (45.83%) والسّعال (42.26%)، والزّلة التّفسيّة والآلام العضليّة و/أو المفصليّة بنسبتين متساويتين (41.07%)، فيما عانى 37.50% من أفراد الدّراسة من أعراض هضمية تتوّعت بين غثيان و/أو إقياء و/أو إسهال و/أو ألم معدي و/أو فقدان شهية، واشتكت نسبة تقارب 28% من ألم في البلعوم، وأخيراً كان طنين الأذنين إحدى الشكايات لدى 11.31% من المشاركين. وبلغت نسبة المرضى الذين أدخلوا المستشفى نسبةً قاربت الـ 34%، وكانت غالبية هؤلاء في فئتي العدوى الشديدة (38/21 حالة، 55.21%) وجميع الحالات الحرجة (16/16 حالة، 100%) (الشكل 1).



الشكل(1): تواتر أبرز التظاهرات السريرية والأعراض المصاحبة للعدوى بداء كوفيد-19 لدى جمهرة الدّراسة

علاقة شدة داء كوفيد-19 بعوامل الاختطار:

شملت عوامل الاختطار المدروسة في هذه الدراسة كلاً من الجنس، العمر، منسب كتلة الجسم BMI، الأدوية المزمنة المصاحبة (داء السَّكَّري، ارتفاع ضغط الدَّم، الدَّاء القلبي الإكليلي، الأدوية الرئويَّة، الأدوية العصبيَّة، المرض الكلوي المزمن، أدواء المناعة الدَّائِيَّة) تعدد الأدوية المزمنة المصاحبة والأدوية، والتَّدخين. حُسِبَت نسب الأرجحية لتقييم احتماليَّة العدوى الشَّديدة و/أو الحرجة لكلِّ عامل اختطار على حدة بفواصل موثوقيَّة 95% وُعِدَّت الفئة/الفئات التي تفتقر لعامل الاختطار المدروس فئة/فئات مرجعيَّة للمقارنة. وتمَّ تمثيل النتائج بيانياً في الشَّكل 2.

علاقة شدة داء كوفيد-19 بالجنس والعمر:

انتفت الفروقات بين الجنسين في شدة العدوى، حيث توزَّع الإناث والذكور في دراستنا بصورة متكافئة في فئات شدة العدوى بداء كوفيد-19 وعانى 33.77% من الذكور من عدوى شديدة وحرجة مقابل نسبة مماثلة (30.77%) من الإناث (p= 0.59803) (الجدول 1). لدراسة علاقة شدة المرض بالعمر، قمنا بتصنيف مرضى الدراسة عمرياً في خمس فئات عمريَّة [29-18] عاماً (n= 60)، و[39-30] عاماً (n= 36)، و[49-40] عاماً (n= 25)، و[64-50] عاماً (n= 27)، وأخيراً ≤65 سنة (n= 22). توزَّع الإناث والذكور في هذه

الفئات العمريَّة بصورة متقاربة دون وجود فارق معتدً بها إحصائياً بين الجنسين (p= 0.1347) (الجدول 1). كانت النسبة العظمى (114/96، 84.38%) من الأفراد الذين صنَّفوا ضمن فئتي المرض الخفيف/اللاعرضي أو متوسط الشدة من المرضى الشَّبَاب (الفئتين العمريتين الأصغر عمراً [29-18] و[39-30] عاماً)، وتناقصت نسبة العدوى الخفيفة/اللاعرضيَّة ومتوسطة الشدة لدى الفئات الثلاث الأكبر عمرياً لتصل إلى 60.87% لدى المرضى بأعمار [49-40] عاماً، و53.57% لدى المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين [64-50]، وتدنَّت إلى نسبة لا تتعدى 15% لدى المرضى المسنين (≤65 سنة). وبالمقابل، تصاعدت نسبة المرض الشَّدِيد والحرج مع ازدياد العمر؛ حيث لم تتعدَّ 15.63% لدى الشَّبَاب في الفئتين العمريتين [29-18] و[39-30] عاماً، لترتفع إلى 39.13% لدى فئة المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين [49-40] عاماً، وتصل إلى 46.43% لدى الفئة العمريَّة [64-50]، وتبلغ هذه النسبة ذروتها (85%) لدى الأفراد بأعمار ≤65 سنة. وجدَّير بالذَّكر عدم تسجيل أيَّة حالات حرجة لدى الشَّبَاب الأصغر عمراً [39-18] عاماً، واقتصرها على حالتين (8.7%) لدى الفئة العمريَّة [49-40] عاماً، وثلاث حالات (10.71%) في فئة المرضى بأعمار [64-50] سنة، ليصل عدد الحالات الحرجة إلى 11 من أصل 20 مريضاً مسناً (≤65 سنة) وبنسبة بلغت 55%. (الجدول 1).

الجدول (1): الخصائص العامه والديموغرافية وشده العدوى بداء كوفيد-19 لدى جمهوره الدراسة

P Value	الإناث (n= 93)	الذكور (n= 77)	كامل أفراد الجمهوره (n= 170)	
				التدخين
0.00017***	(58.06) 54	(54.55) 42	(56.47) 96	غير مدخن إطلاقاً
	(10.75) 10	(14.29) 11	(12.35) 21	مدخن سجائر
	(30.11) 28	(12.99) 10	(22.35) 38	مدخن نرجيلة/أرجيلة
	(1.08) 1	(18.18) 14	(8.82) 15	مدخن سابق
	(1.08) 1	(10.39) 8	(5.29) 9	أقلع قبل جائحة كوفيد-19
	(0) 0	(6.49) 5	(2.94) 5	أقلع بعد جائحة كوفيد-19
	5.10± 26.35	4.86± 27.46	5.47± 26.24	BMI (كغ/م²)
				المتوسط الحسابي ±SD
		(%) n		تصنيف المرضى وفق BMI
		المتوسط الحسابي ±SD		
0.00400**	(56.52) 52	(33.77) 26	(46.15) 78	وزن طبيعي (24.9-18.5)
	2.26 ± 21.89	2.11±22.30	2.21± 22.02	
	(28.26) 26	(32.47) 25	(30.18) 51	وزن مفرط (دون سمنة) (29.9-25.0)
	1.26± 26.85	1.43± 27.57	1.38± 27.25	
	(15.22) 14	(33.77) 26	(23.67) 40	بدانة ≤30
3.34± 34.70	2.38± 32.53	2.90± 33.39		
0.02059*	(8.70) 8	(31.17) 24	(18.93) 32	بدانة درجة أولى (34.9-30.0)
	1.54± 32.31	1.47± 32.01	1.47± 32.09	
	(5.43) 5	(1.30) 1	(3.55) 6	بدانة درجة ثانية (39.9-35.0)
	1.59± 37.25	-	1.44± 37.17	
	(1.09) 1	(1.30) 1	(2.17) 2	بدانة درجة ثانية (39.9-35.0)
-	-	0.19± 40.88		
		(%) n		الفئات العمرية (سنوات)
0.13470	n= 93	n= 77	n= 170	
	(40.86) 38	(28.57) 22	(35.29) 60	[29-18]
	(17.20) 16	(25.97) 20	(21.18) 36	[39-30]
	(18.28) 17	(10.39) 8	(14.71) 25	[49-40]
	(12.90) 12	(19.48) 15	(15.88) 27	[64-50]
	(10.75) 10	(15.58) 12	(12.94) 22	65≤
		(%) n		شده العدوى بداء كوفيد-19
0.59803	(32.97) 30	(37.66) 29	(35.12) 59	لا عرضية/خفيفة Asymptomatic/Mild
	(36.26) 33	(28.57)22	(32.74)55	متوسطة الشده Moderate
	(20.88) 19	(24.68)19	(22.62) 38	شديدة Severe
	(9.89) 9	(9.09) 7	(9.52) 16	حرجة Critical

يقارب الـ 30 ضعفاً لدى الأفراد المسنين ≤ 65 عاماً (OR= 28.900, 95% CI 1.7.1114-117.446, p=) (الشكل C.2). ارتفعت احتمالية الإصابة بالعدوى الحرجة في جميع الفئات العمرية الأكبر من [18-29] لكن دون أن يكون لأي من هذه الزيادات دلالة إحصائية، واقتصرت الزيادة المعتد بها إحصائياً لاحتمالية الإصابة بداء كوفيد-19 الحرج على الفئة الأكبر عمراً ≤ 65 عاماً، وارتفاع حاداً وصل إلى أكثر من 148 ضعفاً بالمقارنة مع الفئة الأصغر [18-29] (OR= 148.8947, 95% CI 8.0889-2740.7500, p=) (الشكل D.2).

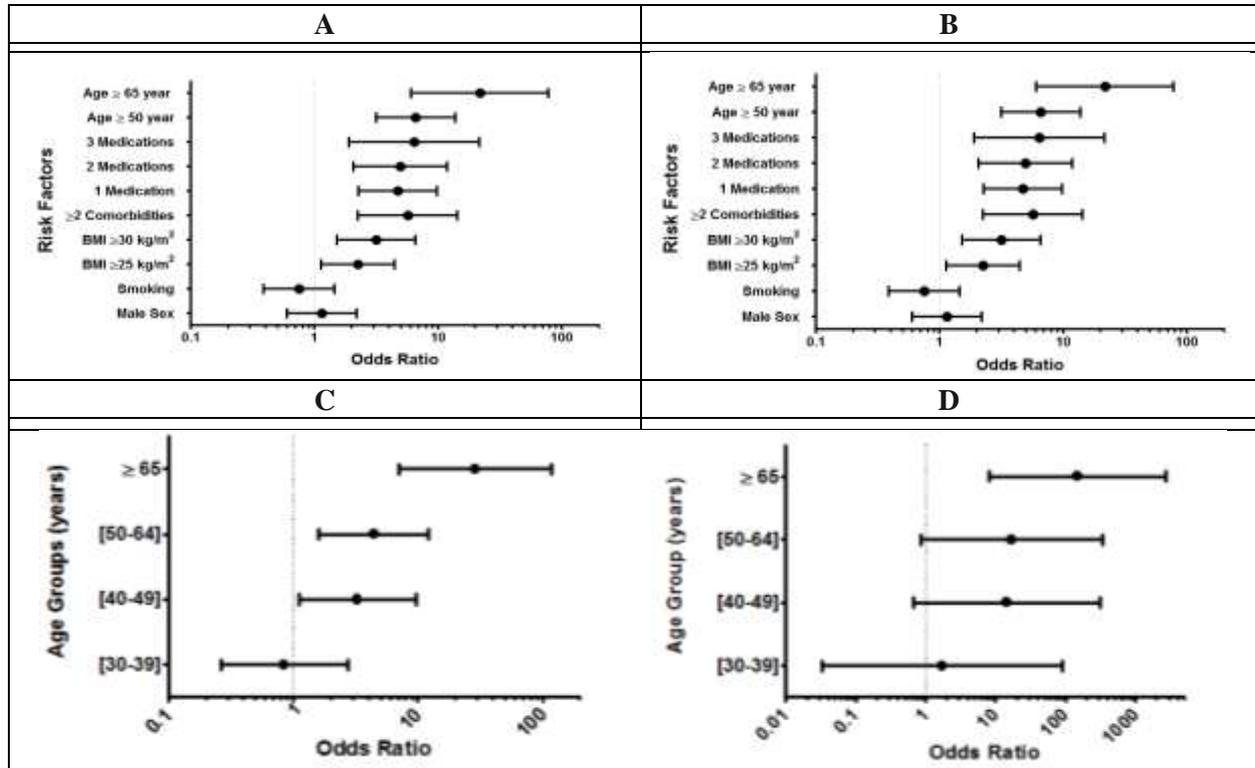
علاقة شدة داء كوفيد-19 بزيادة الوزن والبدانة:

حُسِبَت قيم منسب كتلة الجسم (BMI) لجميع أفراد الدراسة وتم تصنيفها بناءً على القيم الحدية المعتمدة من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO) ومعاهد الصحة القومية (NIH) الأمريكية، وتوزع أفراد الدراسة بموجب هذا التصنيف على النحو التالي؛ طبيعياً الوزن (18.5-24.9 كغ/م²) وبلغت نسبتهم المئوية 46.15% بمتوسط حسابي لـ BMI 22.02 ± 2.21 ، مفراطو الوزن overweight (25.0-29.9 كغ/م²) والذين شكّلوا نسبة مئوية قدرها 30.18% وبتوسط حسابي قدره 27.25 ± 1.38 ، وأخيراً، البدينون (≤ 30 كغ/م²) والذين قاربت النسبة المئوية لتواترهم ربع جمهرة الدراسة (23.67%) وبتوسط حسابي بلغ 33.39 ± 2.90 ، وبهذا تجاوزت نسبة فئتي زيادة الوزن والبدانة معاً نصف أفراد الدراسة (53.85%) (الجدول 1).

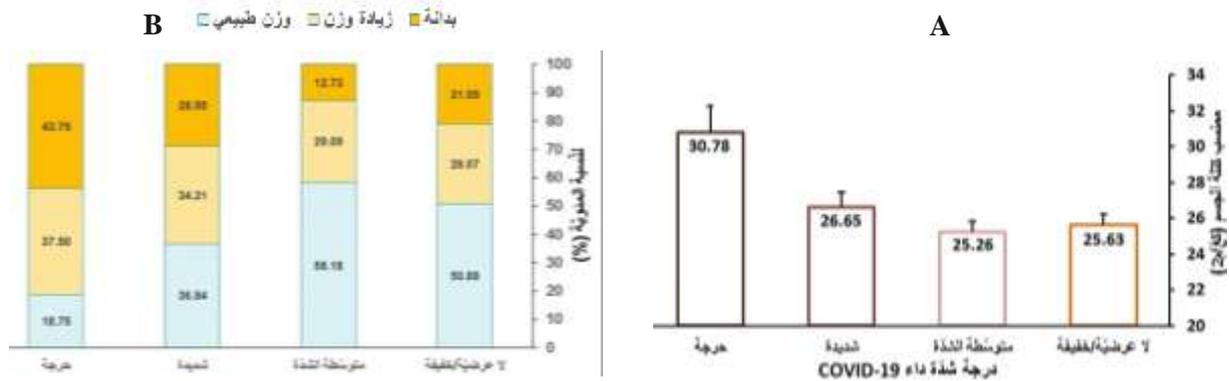
حسبت نسبة الأرجحية [OR] لتقييم وجود علاقة ارتباط بين العمر واختطار المرض الشَّدِيد و/أو الحرج، حيث فُورنت احتمالية العدوى الشديدة أو الحرجة معاً لدى الأفراد بأعمار ≤ 50 عاماً بالمقارنة مع الفئات العمرية التي تتراوح بين 18 إلى 49 عاماً وتبين أنّ احتمالية الإصابة بعدوى شديدة أو حرجة تصل إلى 6.6 أضعاف بالمقارنة مع الفئات الأصغر عمراً (Odds Ratio [OR]= 6.597, 95% CI 3.160-13.775, p= 0.0001) وارتفعت هذه الاحتمالية لتصل إلى أكثر من 21 ضعفاً لدى الأفراد الأكبر سناً (≤ 65 عاماً) بالمقارنة مع باقي الفئات العمرية الأصغر عمراً [18-64] عاماً (OR= 21.748, 96% CI 6.049-78.188, p= 0.0001) وارتبطت العلاقة ارتباطاً شديداً بين المرض بصورة أكبر لدى مقارنة أرجحية العدوى الحرجة بين المشاركين بأعمار ≤ 50 عاماً (OR= 24.0882, 96% CI 5.2158-111.2480, p= 0.0001) و ≤ 65 عاماً (OR= 34.7110, 96% CI 9.909-121.5878, p= 0.0001) بالمقارنة مع الفئات الأصغر عمراً (الشكل 2).

بهدف تحديد العتبة العمرية التي يزداد عندها اختطار شدة داء كوفيد-19، قمنا بعقد مقارنات لحساب أرجحية المرض الشَّدِيد و/أو الحرج لكل فئة عمرية على حدة مع اعتبار أرجحية العدوى الشديدة/الحرجة في الفئة العمرية الأصغر [18-29] تساوي الواحد (الفئة المرجعية).

تبيّن بحسابنا لنسب الأرجحية في كل مقارنة أنّ احتمالية الإصابة بالعدوى الشديدة أو الحرجة (sever and critical) لم تختلف بين الفئتين العمريتين الأصغر [18-29] و [30-39]، غير أنّها بدأت بالازدياد بما يفوق الثلاثة أضعاف في الفئة [40-49] (OR= 3.2786, 95% CI 1.1163-9.6290, p=) والأربعة أمثال في الفئة العمرية [50-64] (OR= 4.420, 95% CI 1.6171-12.0815, p=) وتفقر نسبة الأرجحية إلى ما



الشكل (2): مخطط بياني يمثل قيم متوسطات نسب الأرجحية وفواصل الموثوقية لاحتمالية العدوى الشديدة أو الحرجة (A) أو الحرجة فقط (B) بوجود عوامل الاختطار المحتملة المدروسة، ولاحتمالية العدوى الشديدة أو الحرجة (C) أو الحرجة فقط (D) لكل فئة عمرية من فئات جمهرة الدراسة بالمقارنة مع المجموعة الأصغر عمراً [18-29].



الشكل (3): العلاقة بين زيادة الوزن و/أو البدانة ودرجة شدة داء كوفيد-19. مقارنة المتوسطات الحسابية لمنسب كتلة الجسم BMI لدى المشاركين في الدراسة مصنّفين وفق شدة العدوى (A) مقارنة بتواترات زيادة الوزن والبدانة في فئات شدة المرض الأربع (اللاعرضية ومتوسطة الشدة والشديدة والحرجة) والتي أفضى اختبار كاي تربيع Chi-square إلى أن الفروقات بينها معتد بها إحصائياً ($p = 0.0203$).

كوفيد-19 الشَّدِيد ومتوسَّط الشَّدَّة واللاعرضي/الخفيف، على التَّرتيب. لم تتجاوز النَّسبة المئويَّة للأفراد البدينين 21.1% في فئة المرض اللاعرضي/الخفيف، و12.73% في فئة المرض متوسَّط الشَّدَّة، و28.9% في فئة المرض الشَّدِيد، وارتفعت هذه النَّسبة لتصل إلى 43.8% لدى مرضى الدَّاء الحرَج. بلغت النَّسبة المئويَّة للأفراد زائدي الوزن 49.12% في فئة المرض اللاعرضي/الخفيف، وقاربتها بنسبة قدرها 41.82% في فئة المرض متوسَّط الشَّدَّة، وقفزت هذه النَّسبة إلى 63.2% ووصولاً إلى 81.3% لدى فئتي المرض الشَّدِيد والحرَج، على التَّرتيب (الشَّكل 3.B). أفضى اختبار كاي تربيع إلى وجود فارق معنويّ به إحصائياً في تواتر البدينين بين المرضى الذين اقتصررت إصابته على عدوى متوسطة الشَّدَّة وأقرانهم في فئة العدوى الحرَج (p= 0.0061)، في حين كانت قيم الدَّلالة تفوق 0.05 في جميع المقارنات الأخرى، وقاربت قيمة الدَّلالة (0.05) في المقارنة بين تواتر البدانة في فئتي العدوى متوسطة الشَّدَّة والعدوى الشَّدِيد (p= 0.0516). أمَّا لدى إجراء المقارنات بناءً على تواتر زيادة الوزن في فئات المرضى مصنَّفين حسب شَدَّة المرض، فقد كانت قيم الدلالة معنويَّةً بها إحصائياً وفق اختبار كاي تربيع بين فئتي العدوى الخفيفة والعدوى الحرَج (p= 0.0221)، وكذلك في المقارنة المعقودة بين الفئة متوسطة الشَّدَّة من جهة وكلُّ من فئة العدوى الشَّدِيد (p=0.043) والعدوى الحرَج (p= 0.0055).

بناءً على المعطيات السَّابقة، قمنا بتحري وجود علاقة ارتباط بين منسب كتلة الجسم وشَدَّة داء كوفيد-19 في جمهرة الدَّراسة اعتماداً على قيم نسب الأرجحية. بيَّنت النتائج تضاعف احتماليَّة العدوى الشَّدِيد أو الحرَج لدى الأفراد زائدي الوزن ($25 \leq$ كغ/م²) (OR= 2.2556, 95% CI 1.1388-4.4675, p= 0.0197) وذلك بالمقارنة مع الأفراد طبيعياً منسب كتلة الجسم وبلوغ الاحتماليَّة ثلاثة أضعاف لدى المشاركين البدينين

تفاوتت نسب انتشار الوزن الطبيعي والبدانة في حين تقاربت نسبة الأفراد زائدي الوزن بين الجنسين، حيث شكَّلت النساء طبيعيات الوزن نسبة قدرها 56.52% بالمقارنة مع نسبة لم تتجاوز 34% للذكور طبيعياً، وبالمقابل كانت نسبة البدينين 33.77% وبما يتجاوز ضعف نسبة البدينات والتي اقتصررت على 15.22%، وتبيَّن بتطبيق اختبار كاي تربيع Chi square أن الفوارق المشاهدة في توزع الإناث والذكور وفق منسب كتلة الجسم معنويٌّ بها إحصائياً (p= 0.004). (الجدول 1).

بلغ المتوسط الحسابي (SD±) لقيم BMI لمرضى العدوى الحرَج 30.8 ± 6.0 كغ/م² و 26.6 ± 4.9 كغ/م² لمرضى العدوى الشَّدِيد، وانخفض إلى 25.26 ± 4.5 كغ/م² لمرضى العدوى متوسطة الشَّدَّة و 25.63 ± 4.6 كغ/م² لمرضى العدوى خفيفة الشَّدَّة (الشَّكل 3.A). أفضى اختبار One Way ANOVA لمقارنة المتوسطات الحسابية لقيم الـ BMI بين الفئات الأربع لأفراد الدَّراسة مصنَّفين حسب درجة شَدَّة المرض، إلى وجود فارق معنويٌّ بها إحصائياً (p=0.0007). استنتج هذا الاختبار بتحليل لاحق post hoc analysis عدَّة اختبارات من نمط t-test لمقارنة كلِّ فئتين/مجموعتين على حدة واستعراف أي المجموعات مختلفة في متوسطاتها الحسابية عن بعضها البعض. شملت الفروقات المعنويَّة بها إحصائياً على المقارنات بين المتوسط الحسابي لقيم الـ BMI لفئة أفراد العدوى الحرَج مع كلِّ من أفراد فئة العدوى الشَّدِيد (p= 0.0232)، ومتوسطة الشَّدَّة (p= 0.0028) وكذلك العدوى اللاعرضية/الخفيفة (p= 0.0048).

كانت الغالبية العظمى من أفراد فئة العدوى الحرَج من زائدي الوزن (37.50%) والبدينين (43.75%) الذين شكَّلوا سويةً ما نسبته 81.25%. وتناقصت هذه النسبة مع انخفاض درجة شَدَّة المرض إلى 63.16%، 41.82%، 49.12% لدى فئات داء

عقدناها بين تواترات ارتفاع التوتّر الشرياني في فئات مرضى داء كوفيد-19 الأربع المصنّفة حسب الشدّة وجود فوارق معتدٍ بها إحصائياً تراوحت بين $p=0.042$ إلى $p=0.011$ للمقارنات بين مرضى فئة درجة العدوى الشديدة ومرضى فئتي العدوى متوسطة الشدّة والخفيف/اللاعرضية، وتراوحت بين $p=0.008$ إلى $p=0.0001$ بين مرضى فئة المرض الحرج من جهة ومرضى الفئات الثلاث الأخرى كما هو مبين في المخطط البياني (الشكل 4. A).

لدى تقييم قيم نسب الأرجحية المحسوبة ومدى دعمها أو دحضها لعلاقة الارتباط بين ارتفاع التوتّر الشرياني وشدّة داء كوفيد-19، تبين أنّ احتمالية الإصابة بالعدوى من الدرجة الشديدة أو الحرجة أعلى بنحو ستة أضعاف لدى الأفراد المشخصين بارتفاع ضغط الدم بالمقارنة مع الأفراد غير المصابين بارتفاع ضغط الدم ($OR=6.3793$, 95% CI 2.9849-13.6340, $p<0.0001$) (الشكل 4. C)، وقفزت هذه الاحتمالية إلى 13.5 ضعفاً للإصابة بالعدوى الحرجة لدى مرضى ارتفاع التوتّر الشرياني بالمقارنة مع الأفراد غير المشخصين بارتفاع ضغط الدم ($OR=13.500$, 95% CI 4.0522-44.9752, $p<0.0001$) (الشكل 4. D).

علاقة شدة المرض بداء السكري (DM):

تباينت نسب تواتر داء السكري بين فئات داء كوفيد-19 الأربع المصنّفة حسب الشدّة، حيث بلغت 37.5% ضمن فئة "المرض الحرج"، وانخفضت هذه النسب لتبلغ 18.42% لدى مرضى الحالات الشديدة وتدنّت إلى 3.64% و 3.28% لدى فئات العدوى المتوسطة والخفيفة/اللاعرضية، على الترتيب.

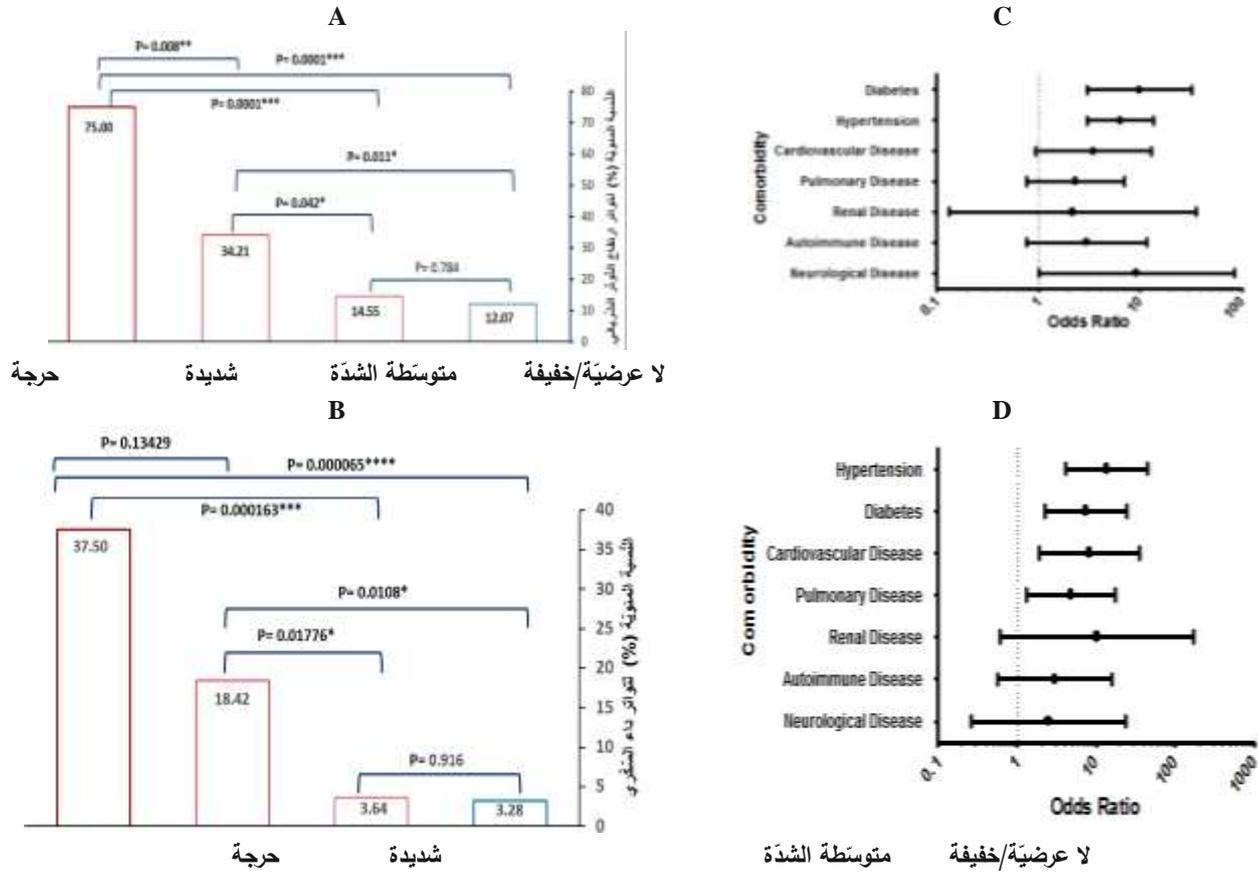
بالمقارنة مع أقرانهم طبيعيين وزائدي الوزن ($OR=3.1625$, 95% CI 1.5286-6.5427, $p=0.0019$) (الشكل 2. A) جاءت نتائج استقصاء علاقة الارتباط بين الـ BMI والعدوى الحرجة مشابهة لسابقتها، ولتؤكد ازدياد احتمالية تطوّر داء كوفيد-19 إلى مرضٍ حرجٍ لدى كلّ من زائدي الوزن ($OR=3.8945$, 95% CI 1.0660-14.2285, $p=0.0397$) والبدينين ($OR=2.5556$, 95% CI 0.8874-7.3596, $p=0.0821$)، لكن اقتصرَت الدلالة الإحصائية على العلاقة بين زيادة الوزن والعدوى الحرجة. (الشكل 2. B).

علاقة شدة المرض بالأمراض المزمنة المرافقة:

لدى استعراضنا للأدواء المزمنة المصاحبة comorbidities لدى أفراد الدراسة بصورة تسبق الإصابة بداء كوفيد-19 بهدف تقييم احتمالية وجود علاقة ارتباط بين أيّ منها ودرجة شدة العدوى، تبين وجود الأدواء المزمنة التالية لدى جمهرة الدراسة (n, %) والتي شملت كلاً من ارتفاع التوتّر الشرياني (HTN) hypertension ($n=40$, 23.53%) وداء السكري (DM) Diabetes Mellitus ($n=17$, 10%) و CHD ($n=10$, 5.88%) والأدواء الزنوية (الزبو أو والداء الزنوي الانسدادي المزمن (COPD) ($n=14$, 8.24%) والخباثات ($n=3$, 1.76%) والأدواء العصبية ($n=5$, 2.94%) والداء الكلوي المزمن ($n=2$, 1.18%) والأدواء المناعية الذاتية ($n=9$, 2.29%).

علاقة شدة المرض بارتفاع التوتّر الشرياني (HTN):

توزّع مرضى ارتفاع التوتّر الشرياني البالغ عددهم 40 مريضاً بصورة متباينة بين فئات درجات شدة داء كوفيد-19، حيث كان 12 مريضاً من مرضى فئة "المرض الحرج" ($n=16$) (75%) مشخصين بارتفاع التوتّر الشرياني مقابل نسب أدنى بلغت 34.21% و 14.55% و 12.07% لدى مرضى الحالات الشديدة والمتوسطة والخفيفة/اللاعرضية، على الترتيب. بينت المقارنات التي



الشكل (4): مخطط تمثيلي يبين تواتر كل من ارتفاع التوتر الشرياني (A) وداء السكري (B) لدى أفراد الدراسة مصنّفين حسب درجة شدة داء كوفيد-19، وقيم متوسطات نسب الأرجحية وفواصل الموثوقية لاحتمالية العدوى الشديدة أو الحرجة (C) أو الحرجة فقط (D) لجميع الأدوية المزمنة المصاحبة.

جاءت قيم نسب الأرجحية لتدعم علاقة الارتباط المفترضة بين داء السكري وشدة داء كوفيد-19، حيث تبين أن احتمالية إصابة المرضى السكريين بالعدوى من الدرجة الشديدة والحرجة أعلى بنحو عشرة أضعاف بالمقارنة مع الأفراد غير المصابين بداء السكري (OR= 9.750, 95% CI 2.989-31.808, p=0.0004) (الشكل 4. C)، وتجاوزت احتمالية الإصابة بالعدوى الحرجة (مقابل العدوى الشديدة أو متوسطة الشدة أو اللاعرضية/الخفيفة) لدى مرضى داء السكري السبعة أضعاف

بينت المقارنات التي عقدناها بين تواترات السكري في الفئات الأربع وجود فوارق معتد بها إحصائياً؛ حيث بلغت قيم الدلالة $p=0.0178$ و $p=0.0108$ للمقارنات بين مرضى فئة درجة العدوى الشديدة ومرضى فئتي العدوى متوسطة الشدة والخفيف/اللاعرضي، على الترتيب. كما تراوحت بين $p=0.00016$ إلى $p=0.000065$ للفروقات بين مرضى فئة المرض الحرج من جهة ومرضى العدوى متوسطة الشدة والخفيفة/اللاعرضية كما هو مبين في المخطط البياني (الشكل 4. B).

مع شدة العدوى اقتصر على الأذواء العصبية (OR= 9.200, 95% CI 1.003-84.399, p= 0.0497). (الشكل C.4).

برهنت حسابات قيم نسب الأرجحية زيادة في احتمالية العدوى الحرجة وعلاقة ارتباط تدعمها قيمة دلالة معتد بها إحصائياً لكل من الداء القلبي الإكليلي (OR= 8.143, 95% CI 1.885-) والأذواء الرئوية (OR= 4.800, 95% CI 1.3075-17.622, p= 0.0181)، في حين افتقرت هذه العلاقة المفترضة لقيمة دلالة معتد بها إحصائياً لكل من الداء الكلوي المزمن (OR= 10.200, 95% CI 0.606-171.489, p= 0.1068)، والأذواء المناعية الذاتية (OR=3.00, 95% CI 0.568-15.847, p= 0.1958)، والأذواء العصبية (OR=2.500, 95% CI 0.262-23.832, p= 0.4257). (الشكل D.4).

علاقة شدة داء كوفيد-19 بعدد الأدوية التي كان الفرد يتداوى بها قبل العدوى

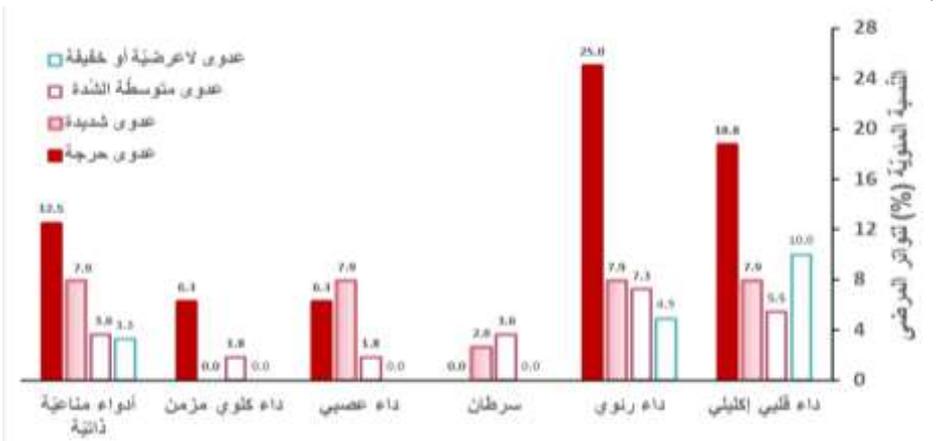
نظراً لأن وجود أدواء مزمنة مرافقة يستوجب التداوي ولأن عدد الأدوية قد يعكس حالة تعدد الأذواء، قمنا بتقييم عدد الأدوية التي كان يتداوى بها أفراد الدراسة قبل العدوى في محاولة لربطه بشدة العدوى بـ كوفيد-19.

بالمقارنة مع الأفراد غير السكريين (OR= 7.4182, 95% CI 2.2703-24.2389, p= 0.0009). (الشكل D.4).

علاقة شدة المرض بالأذواء المزمنة المرافقة الأخرى

شكل مرضى الداء القلبي الإكليلي 18.8% من فئة العدوى الحرجة مقابل نسب لم تتجاوز 7.9% و 5.5% و 10% من الفئات الشديدة والمتوسطة واللاعرضية/الخفيفة، على الترتيب.

كان ربع مرضى العدوى الحرجة (25%) مشخصين بالرئو أو COPD (مقابل 7.9% و 7.3% و 4.9% لدى مرضى العدوى الشديدة والمتوسطة واللاعرضية/الخفيفة)، و 6.3% من كل من مرضى الأذواء العصبية أو الداء الكلوي المزمن، في حين شكل مرضى الأذواء المناعية الذاتية نسبة 12.5% مقابل نسب أدنى في الفئات الأقل شدة (الشكل 5). كانت أرجحية العدوى الشديدة والحرجة لداء كوفيد-19 أعلى، لكن دون دلالة إحصائية معتد بها، لدى مرضى كل من الداء القلبي الإكليلي (OR= 3.500, 95% CI 0.9448-12.966, p= 0.0608) والداء الرئوي (OR= 2.946, 95% CI 0.969-8.958, p= 0.1346) والداء الكلوي المزمن (OR=2.170, 95% CI 0.1332-35.358, p= 0.544) والأذواء المناعية الذاتية (OR= 2.960, 95% CI 0.7621-11.490, p= 0.117)، غير أن علاقة الارتباط المعتد بها إحصائياً



الشكل (5): مخطط تمثيلي يبين توزع مرضى الدراسة المصابين بأمراض مزمنة مصاحبة وفق درجة شدة داء كوفيد-19

بلغ المتوسط الحسابي لعدد الأدوية (\pm المتوسط الحسابي) التي كان يتناولها مرضى فئتي العدوى الخفيفة/اللاعرضية ومتوسطة الشدة قبل الإصابة 0.67 ± 0.27 و 0.79 ± 0.29 ، على الترتيب. في حين ارتفع عدد الأدوية وسطياً إلى 1.16 ± 0.75 دواءً لدى من أصيبوا بعدوى صُنفت على أنها شديدة، ووصل عدد الأدوية الموصوفة التي كان يتناولها مرضى الداء الحرج قبل العدوى إلى 1.63 ± 2 . أفضت المقارنات بين المتوسطات الحسابية لعدد الأدوية بين جميع فئات المرضى مصنفين حسب شدة المرض إلى وجود فوارق معتدلاً بها إحصائياً بين فئة الإصابة الخفيفة مقارنة بكل من فئتي العدوى الشديدة ($p= 0.028$) والحرجة ($p= 0.0007$)، وكذلك بين فئة العدوى متوسطة الشدة وفئتي العدوى الشديدة ($p= 0.041$) والحرجة ($p= 0.0007$)، كما برز فارق معتدلاً به إحصائياً بين متوسطي عدد الأدوية بين فئتي العدوى الشديدة والحرجة ($p= 0.011$). كانت غالبية (75.00%) المرضى في فئة مرضى العدوى الحرجة تتناول دواءً واحدٍ على الأقل، في حين كانت نسبة 56.25% تتلقى دوايين ونسبة 43.75% تتلقى ثلاثة أدوية على الأقل، مقابل نسب 38.89% و 24.24% و 8.33% من مرضى العدوى الشديدة، على الترتيب. وتناقصت نسب التداوي في مرضى العدوى الخفيفة/اللاعرضية، وكانت النسب المقابلة لا تتجاوز 17.54% (\leq دواء واحد) و 10.53% (\leq دوايين) و 3.51% (\leq ثلاثة أدوية).

بلغت نسبة الأفراد المدخنين للسجائر بتاريخ الإصابة 34.73% من مجمل جمهرة الدراسة في حين صرحت نسبة 8.98% بوجود تاريخ للتدخين سابق للعدوى، وبهذا كانت غالبية المشاركين في الدراسة ممن لم يدخنوا إطلاقاً طوال حياتهم قبل تاريخ إجراء الدراسة وبنسبة قاربت الـ 56.29%. كانت نسبة المدخنين هي الأعلى (49.12%) لدى الأفراد الذين اقتصر عدوى كوفيد-19 لديهم على الأعراض الخفيفة أو كانت غير مصحوبة بأعراض، ولوحظ انخفاض تواتر المدخنين بشكلٍ متدرجٍ مع اشتداد العدوى ليصل إلى 42.86% و 39.47% و 37.50% لدى كل من مرضى العدوى متوسطة الشدة والشديدة والحرجة، على الترتيب. بلغت احتمالية الإصابة بالعدوى الشديدة أو الحرجة لدى المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين أقل من الواحد (95% CI 0.3857-0.767, OR= 0.386, $p= 0.386$)، وكانت الاحتمالية أدنى وبصورة مطابقة للعدوى الحرجة لدى المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين (95% CI 0.260-2.175, OR= 0.752, $p= 0.526$)، لكن كانت علاقة الارتباط العكسية هذه غير معتدلاً بها إحصائياً.

علاقة شدة داء كوفيد-19 بالتدخين:
بلغت نسبة الأفراد المدخنين للسجائر بتاريخ الإصابة 34.73% من مجمل جمهرة الدراسة في حين صرحت نسبة 8.98% بوجود تاريخ للتدخين سابق للعدوى، وبهذا كانت غالبية المشاركين في الدراسة ممن لم يدخنوا إطلاقاً طوال حياتهم قبل تاريخ إجراء الدراسة وبنسبة قاربت الـ 56.29%. كانت نسبة المدخنين هي الأعلى (49.12%) لدى الأفراد الذين اقتصر عدوى كوفيد-19 لديهم على الأعراض الخفيفة أو كانت غير مصحوبة بأعراض، ولوحظ انخفاض تواتر المدخنين بشكلٍ متدرجٍ مع اشتداد العدوى ليصل إلى 42.86% و 39.47% و 37.50% لدى كل من مرضى العدوى متوسطة الشدة والشديدة والحرجة، على الترتيب. بلغت احتمالية الإصابة بالعدوى الشديدة أو الحرجة لدى المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين أقل من الواحد (95% CI 0.3857-0.767, OR= 0.386, $p= 0.386$)، وكانت الاحتمالية أدنى وبصورة مطابقة للعدوى الحرجة لدى المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين (95% CI 0.260-2.175, OR= 0.752, $p= 0.526$)، لكن كانت علاقة الارتباط العكسية هذه غير معتدلاً بها إحصائياً.

جاءت نسب الأرجحية لتدعم زيادةً تقارب الـ 5 إلى 6 أضعاف لاحتمالية الإصابة بعدوى شديدة أو حرجة للمتناولين بدواء واحدٍ على الأقل (95% CI 2.2705-9.785, OR= 4.713, $p= 0.011$) وبدوايين على الأقل (95% CI 2.0748-4.954, OR= 11.830) ولثلاثة أدوية على الأقل (95% CI 6.429, OR= 6.429, $p= 0.011$).

المناقشة Discussion:

برهنت دراستنا الحاليّة على ازدياد احتماليّة ارتباط شدّة داء كوفيد-19 مع جملةٍ من عوامل الاختطار والتي شملت كلاً من النَقَمّ بالعمر وزيادة الوزن/البدانة والأمراض المرافقة التي سبقت العدوى (مثل ارتفاع التوتّر اشرياني والسكّري والأمراض القلبية الوعائيّة والأداء الرئويّة). جاء اختيارنا لعوامل الاختطار المدروسة وتبنيها بناءً على ما توفّر من بيانات للمشاركين في الدراسة من جهة، وعلى ما وثّقه عددٌ من الدراسات الرصدية والمراجعات المنهجية والتحليل التلويّة التي قامت بتوليد البيّنة بناءً على تقييم نقديّ لنتائج وموجودات عددٍ كبير من تلك الدراسات الرصدية.

انفقت نتائج دراستنا هذه مع عددٍ كبير من الدراسات الرصدية التي قيّمت عوامل اختطار متنوعة (مثل تأثير الأمراض المصاحبة وحالة التدخين والبدانة والجنس والعمر وبعض المعالم المخبرية) وعلاقات ارتباطها المحتملة بدرجات الشدّة المرتفعة لداء كوفيد-19 في جمهرات إثنية وسكانية مختلفة. ونظراً لأنّ فيروس كورونا-سارس-2 وداء كوفيد-19 المسبّب به اكتشفاً أوّل الأمر وسط تفشي حالات أمراض الجهاز التنفسي في مدينة يوهان في مقاطعة هوبي في الصين، وما تلا ذلك من تصاعد أعداد الإصابات وتوسع انتشارها جغرافياً متخطية الحدود السياسية للدول، فقد كانت أولى الدراسات التي تحرّرت عوامل الاختطار للإصابة وشدّة العدوى لباحثين صينيين. حيث قدّمت دراسةً حشديّة قام بها Cen وفريقٍ من الباحثين وشملت 1,007 مريضاً صينياً البيّنة على أنّ كلاً من العمر والجنس وارتفاع ضغط الدّم وداء السكّريّ و COPD والداء القلبي الإكليلي تشكّل جميعها عوامل اختطار منبئة بتطوّر داء كوفيد-19 الشَّدِيد (Cen et al., 2020). وتقاطعت هذه النتائج مع دراستين حشديّتين في الصين قام بالأولى Tian وزملاؤه وشملت 751 فرداً و Li وزملاؤه وضمت 548 فرداً؛ حيث شكّل العمر والجنس والسّرطان أهمّ الخصائص السّريرية

وعوامل الاختطار لشدّة داء COVID-19 (Tian et al., 2020)، وكان العمر ≤ 65 عاماً وتاريخ التدخين والداء القلبي الإكليلي عوامل الاختطار لشدّة كوفيد-19 والوفاة الناجمة عنه في دراسة Li وزملائه (Li et al., 2020).

كما برهنت دراسةً قام بها Zheng وزملاؤه في الصين وقيّمت فيها عوامل الاختطار للحالات الحرجة لداء كوفيد-19 والوفيات الناجمة عنه من خلال مراجعةٍ منهجيةٍ شموليةٍ للدراسات الحشديّة المنشورة في حينها، والتي شملت بمجموعها 3,027 فرداً، أنّ كلاً من العمر (≤ 65 عاماً) والجنس وتاريخ للتدخين وداء السكّري وارتفاع ضغط الدّم والداء القلبي الوعائيّ والداء رئوي تشكّل المنبئات المشتركة بين الدراسات باختطار الإصابة الحرجة من كوفيد-19 والتي قد تؤدي بالمحصلة للوفاة (Zheng et al., 2020). كما بيّنت دراسة حشديّة لـ Sim وزملائه في ماليزيا وضمت 5,889 فرداً تطابقاً في غالبية الخصائص السّريرية وعوامل الاختطار لعديدي كوفيد-19 الشدّيدة، بما في ذلك العمر والأمراض المرافقة مثل الداء الكلوي المزمن والداء الرئوي والداء القلبي وداء السكّري (Sim et al., 2020).

لم تقتصر دراسات عوامل الاختطار على الجهرات السكانيّة الآسيوية، فقد أجريت دراسات حشديّة مماثلة على إثنيات وشعوبٍ أخرى وخُلصت وبصورة مماثلة إلى أهميّة كلّ من العمر والجنس والأمراض المرافقة (مثل COPD والداء القلبيّ الوعائيّ (CVD) وارتفاع ضغط الدّم)، في التنبؤ بداء كوفيد-19 الشَّدِيد والحرج والذي حتمّ القبول في وحدة العناية المشدّدة (ICU)، كما في دراسة Jain وزملائه على 1,813 فرداً من البريطانيين (Jain et al., 2020).

كما قارن بعض الدراسات السمات السّريرية وعوامل الاختطار في موجات العدوى المتتابعة، ففي دراسةٍ رصديةٍ متعددة المراكز أجريت في الهند واستخلصت فيها بيانات ديموغرافية وسريرية وعلاجية إضافةً لمحصلات الداء من السجلات الإلكترونية لمرضى كوفيد-19 الذين تطلّبوا الاستشفاء في 41 مستشفى من مستشفيات الهند في الموجتين الأولى والثانية

و COPD والذَّاء الكلوي المزمن واضطرابات شحميات الدَّم وعوز فيتامين D والأصل الإثني، وقد أبدى المرضى المصابون بفقر الدَّم أو COPD أو المرض الكلوي المزمن وكانوا من أصلٍ شرق أوسطي أعلى نسب مواتة (AbuRuz et al., 2022).

في دراسة Lami وزملائه والتي ضمَّت جمهراتٍ مرضى كوفيد-19 من سبع دول شرق أوسطية (العراق، باكستان، السودان، الصومال، المغرب، مصر، اليمن) وبعدها كَلَّيَّ للمشاركة بلغ 4141 فرداً، صُنِّفت عوامل الاختطار إلى عوامل تزيد من شدة الدَّاء والمواتة سويةً، وشملت كلاً من التقدُّم في العمر وداء السَّكْرِي وأمراض القلب، في حين اقتصر تأثير بعض عوامل الاختطار الأخرى (مثل التدخين في أيِّ مرحلةٍ من الحياة والأمراض الكلوية) على زيادة احتمالية شدة كوفيد-19 ولكن دون ارتباطٍ يُذكر بزيادة احتمالية المواتة، وبالمقابل تبين أنَّ الذَّكورة والأدواء التنفسية والخباثات تزيد من اختطار المواتة لكن دون علاقة ارتباط ذات أهميةٍ مع شدة كوفيد-19 (Lami et al., 2022). لم تتضمن دراستنا بيانات المرضى المتوفين بسبب محدوديات تتعلَّق بتصميمها من جهة، والذي اعتمد على ملء استبانة من مرضى ناجين من داء كوفيد-19، من جميع درجات الشدة السريرية، وكذلك لعدم اعتمادنا على بيانات مستقاةٍ من أضايير المرضى المراجعين والمقبولين في مستشفيات القطر، نظراً لما اتسم به التوثيق من ضعفٍ ونقصٍ في البيانات وكذلك لاقتصار الاستشفاء على الحالات الشديدة والحرجة، ممَّا كان من شأنه أن يحرم دراستنا من تقييم الحالات الخفيفة ومتوسطة الشدة التي بنيت على أساسها جميع المقارنات. من جهةٍ أخرى، فقد كان الهدف المحوري لدراستنا استكشاف علاقات الارتباط بين العوامل محتملة الاختطار وشدة العدوى، وبالرغم من محدودية عدد أفراد دراستنا فقد دعمت نتائجنا قيمة إنذاريةٍ لعوامل اختطار مشتركة مع دراسة Lami وفريقه مثل التقدُّم في العمر وداء السَّكْرِي وأمراض

للوياء، تبين أنَّ المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في الموجة الثانية كان أصغر (48.7 عاماً) بالمقارنة مع المتوسط الحسابي في الموجة الأولى (50.7 عاماً)، لكن مع ثباتٍ في النسبة العالية (70%) للمرضى المقبولين في المستشفيات بأعمار ≤ 40 عاماً، وهيمنة الذَّكور في الموجتين لكن مع انخفاض نسبيٍّ لنسبة الذَّكور في الموجة الثانية (63.7%) بالمقارنة مع الموجة الأولى (65.4%)، وتغايرية في الأعراض المستعلنة تجلَّت بصورةٍ رئيسيةٍ في ازدياد في شكوى انقطاع النَّفس أو الزَّلَّة التنفسية. وقد قادت هذه النتائج إلى استنتاجات بوجود اختلافاتٍ في الخصائص الديموغرافية والسريرية للمرضى بين الموجتين (Soni et al., 2021).

وفي دراسة أجريت في البرازيل وقارنت عوامل الاختطار لـ كوفيد-19 الشَّدِيد بين موجتي الوياء الأولى والثانية في 106 مرضى شخَّصوا بعدوى حرجة وقُبلوا في مستشفيات ريودي جانيرو، كان جلياً أنَّ النسبة الأعظم (88%) كانت مشخَّصة بمرض مرافقٍ واحدٍ على الأقل، وتطور لدى 37% منهم مرضٌ شديد، وربطت الدراسة بين شدة المرض والعمر المتقدِّم والأدواء العصبية المشخَّصة مسبقاً والحمل الفيروسي والزَّلَّة التنفسية (Amado et al., 2023).

وبغرض مقارنة نتائجنا مع تلك التي توصَّلت إليها دراسات مشابهة أُجريت في المنطقة العربية، قمنا بمراجعة عددٍ من البحوث السريرية ذات الصلة في دول عربية مجاورة إضافةً إلى دراساتٍ في بلدانٍ خليجيةٍ وأفريقيةٍ. ففي دراسةٍ استعداديةٍ أحادية المركز تمَّت فيها مراجعة أضايير 3296 مريض كوفيد-19 أدخلوا أحد أكبر المستشفيات في الإمارات العربية المتحدة، تبين أنَّ نسبةً لم تتجاوز 4.3% قُبلت في وحدة العناية المُشدَّدة، وبمعدَّل مواتة منخفضة بلغت 2.7%. سجَّل الباحثون عدداً من عوامل الاختطار للوفاة أثناء الاستشفاء كان من بينها كلٌّ من العمر ومعدل النَّفس والكرياتينين والبروتين المتفاعل C وفقر الدَّم

القلب والأدواء التنفسية والخباثات والأدواء الكلوية، في حين تباينت معها في أهمية التدخين والجنس الذكري، حيث لم يكن لأيّ منهما ارتباطاً يذكر بشدة المرض في دراستنا الحالية. لم تتحرر غالبية الدراسات الأخرى التي وقعنا عليها أو تفرقت في تقييمها للعلاقة بين عوامل الاختطار المدروسة وطبيعة المحصلات بين شدة المرض بشكلٍ مستقل عن الوفاة، وتقاطعت معظم استنتاجاتها مع دراستنا، حيث نشر El-Hayek وزملاؤه نتائج دراسته المقطعية وحيدة المركز في لبنان والتي شملت 1052 فرداً، ودعمت وجود علاقة بين التقدّم بالعمر وارتفاع قيم BMI والداء الرئوي المصاحب والجنس الذكري كعوامل اختطار لشدة العدوى بداء كوفيد-19 (El-Almarashda et al., 2022). كما بينت دراسة Almarashda وزملائه في دراسة مقطعية وحيدة المركز شملت 585 مريضاً مقبولين في أحد مستشفيات الإمارات العربية المتحدة الأهمية الإندارية لعوامل ديموغرافية مشتركة مع دراستنا مثل العمر والجنس الذكري، إضافة لأهمية عوامل اختطار أخرى تنبؤية بشدة العدوى بداء كوفيد-19، مثل بعض الأعراض المستعلنة (الحمى والزلة التنفسية) والمعالم المخبرية مثل الخضاب المنخفض ونقص اللبوايات وكثرة العدلات وانخفاض صوديوم أو بوتاسيوم الدم وارتفاع مستويات اليوريا وLDH (Almarashda et al., 2022). تكمن التباينات الرئيسية بين نتائج دراستنا الحالية وهاتين الدراستين في ثلاث نقاط؛ الأولى أنّ دراستنا لم تقتصر على مرضى المستشفيات وأنها لم تتحرر أي واصمات حيوية مخبرية بل اقتصرت على الخصائص الديموغرافية والسريية للمرضى، وكمنت النقطة الخلافة الثالثة في أهمية الجنس الذكري كمتنبئ بشدة الداء في الدراستين بعكس ما أفضت إليه نتائجنا. وفي دراسة رصدية استعادية تحليلية متعددة المراكز لسجلات مرضى (738 إصابة) ومقابلات لمرضى (573 مريضاً) قبلوا في مستشفيات الإمارات

العربية المتحدة، رصد Al-Bluwi وزملاؤه جملةً من عوامل الاختطار كان أهمها البدانة وداء السكرى وأعراض السعال وألم البلعوم وانقطاع التنفس (أو الزلة التنفسية)، في حين اقترحت الدراسة كلاً من التدخين وتلقي جرعة واحدة على الأقل من اللقاح وإشباع أكسجين مرتفع/عالٍ عوامل وقاية (Al-Bluwi et al., 2024). توافقت دراستنا بنتائجها المتعلقة بالتدخين مع دراسة Al-Bluwi وتناقضت مع دراسات عديدة صنفته عامل اختطار، حيث لم تدعم نتائجنا علاقة ارتباط بين التدخين وشدة داء كوفيد-19، بل لوحظ انخفاض تواتر نسب المدخنين بشكلٍ متدرج مع اشتداد العدوى حيث كانت أعلاها (49.12%) لدى الأفراد اللاعرضيين أو ممن كانت عدوى كوفيد-19 لديهم خفيفة، لتنخفض إلى 42.86% و39.47% و37.50% لدى كل من مرضى العدوى متوسطة الشدة والشديدة والحرجة، على الترتيب. وأشارت قيمة $OR = 0.767$ لاحتمالية أضعف للإصابة بالعدوى الشديدة أو الحرجة لدى المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين، لكن علاقة الارتباط العكسية هذه كانت غير معتد بها إحصائياً. ورغم التناقضات في محصلات الدراسات الرصدية حول الدور الذي يعزى للتدخين في سيرورة داء كوفيد-19، واقتراح عددٍ من هذه الدراسات، ومن بينها دراستنا، علاقة ارتباطٍ سلبي بين التدخين وشدة المرض، فقد حسمت هذا الجدول نتائج تحليلات تلوئية ضخمة شمل أحدها 109 مقالاً بعدد مرضى كُلي بلغ 517,020 مريض كوفيد-19 (Zhang et al., 2021) وشمل آخر 73 مقالاً وبعده أفراد كُلي بلغ 863,31 مريضاً (Hou et al., 2021)، كما شمل تحليل تلوئي آخر 19 دراسة بلغ عدد مرضاها 11,590 مريضاً (Patanavanich et al., 2020) أجمعت هذه الدراسات على أنّ التدخين عامل اختطار لترقي داء كوفيد-19، حيث بينت نتائج دراسة Zhang وزملائه ارتباط تاريخ التدخين بداء كوفيد-19 الشّدِيد والحرج ويقبول مرضى كوفيد-19 في وحدة العناية

العدوى الفيروسية (Falagas et al., 2007; Gal-Oz et al., 2019, Pijls et al., 2020). تقاطعت الدراسة المقطعية المعتمدة على استبيان إلكتروني والتي أجراها Rashed وزملاؤه على 657 مريضاً أردنياً مع دراستنا في عددٍ من عوامل الاختطار المنبئة بضرورة الاستشفاء وأهمها ارتفاع ضغط الدَّم، داء السَّكَّرِي، المرض القلبي، استعمال أدوية ACEi أو ARBs، و $BMI \leq 25$ كغ/م² (Rashed et al., 2023). وبصورة مشابهة جاءت الدراسة الرصدية الحشدية الاستعادية متعددة المراكز التي قام بها Khan وزملاؤه في المملكة العربية السعودية وشملت 648 مريضاً والتي بيّنت أنّ التقدّم بالعمر والذكورة والداء القلبي والأدواء الرئوية المزمنة، ووجود مرضين مصاحبين أو أكثر جميعها عوامل اختطار لمحصلات كوفيد-19 حرجة (Khan et al., 2020). كان لافتاً تطابق نتائج دراستنا مع دراسة مقطعية معتمدة على بيانات سجلات المستشفيات قام بها Alroughani وفريق من الباحثين في سلطنة عمان والكويت والإمارات العربية المتحدة وشملت 134 مريض تصلّب متعدّد، حيث شكّل أيّ داءٍ مصاحب عامل اختطار دون أيّ ارتباطٍ بين كلٍّ من العمر والجنس والتدخين مع شدة داء كوفيد-19 أو محصلاته السيئة (Alroughani et al., 2022). تُعدّ الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة المسببة بفيروس كورونا 2 بالغة التعقيد، وتتسم باضطرابٍ مناعيٍّ محرّضٍ بالفيروس وحالةٍ من فرط سيتوكينات الدم hypercytokinemia، وعلى الأخصّ لدى المرضى الذين يتفاقم لديهم الداء وصولاً إلى درجة حرجة، يتطور مع خللٍ وظيفيٍّ جسيم في بطانة الأوعية الدموية والتهابٍ جهازيّ وحالةٍ من الميل للتحترُّ. تعدّ البدانة وداء السَّكَّرِي والداء القلبي الإكليلي والأمراض المناعية الذاتية حالات مرضيةٍ وأدواء تكتنف آليةً التهابيةً تسهم في حال وجودها بصورة تسبق العدوى في مفاومة شدة داء

المشددة (ICU) وازدياد معدّلات المواتة. ودعمت نتائج Hou هذا الاستنتاج حيث بيّنت ارتباط التدخين وبصورةٍ مستقلةً باختطارٍ أعلى لاحتمالية الوفاة لدى مرضى كوفيد-19. وخلص Patanavanich وفريقه إلى أهمية قيام الأطباء وفريق الرعاية الصحية بجمع البيانات من المرضى حول التدخين لما لذلك من أهمية في التدبير السريري للمرض واقتروا إضافة الإقلاع عن التدخين إلى قائمة الممارسات الجيدة الموصى بها للحدّ من العواقب الصحية الناجمة عن الجائحة. برهنت دراسات سابقة على استعداد أكبر لدى الرجال للعدوى الشديدة بـ **كوفيد-19**. حيث بيّن تحليلٌ تلويّ لـ 59 دراسة شملت 36,470 مريضاً بأنّ الرجال كانوا أكثر (RR: 1.18) عرضةً لداء من الدرجة الشديدة بالمقارنة مع النساء، وكانت معدّلات الإحالة إلى وحدة العناية المشددة ICU أعلى لمرضى **كوفيد-19** الذكور. كما كان الرجال باختطارٍ أعلى من النساء للوفاة المُسبَّب بـ **كوفيد-19** (RR: 1.50) (Pijls et al., 2021) وفي تحليلٍ تلويّ قام به Li وزملاؤه وتضمّن 281,461 فرداً تبين أنّ 61% من مرضى الحالات الشديدة من مرضى **كوفيد-19** كانوا من الذكور. (Li et al., 2021). يميل الرجال عموماً إلى العيش وفق نمط حياةٍ غير صحيٍّ، حيث تكون نسب التدخين والأمراض المصاحبة لديهم أكبر. وعلى الرّغم من تباين نتائج الدراسات الرصدية حول تأثير التدخين في شدة داء كوفيد-19 ممّا يجعل دور التدخين غير واضحٍ تماماً، لكن التدخين طويل الأمد مرتبطٌ بصورة وثيقة كعاملٍ مسببٍ لـ COPD والذي تواترت التقارير في استعرافه عامل اختطار لشدة داء كوفيد-19 أو الموت المسبب به. (Lippi et al., 2020)، كما يمكن للتيسيتيرون لدى مقارنته بالإستروجين أن يؤهّب الرجال لعدوى **كوفيد-19**، كذلك يُنسب للصبغي X للهرمونات الجنسية تأثيرات في كلٍّ من المناعة السليقة/الفطرية والتلاومية تمنح الإناث وقايةً أكبر من

المصابين بـ كوفيد-19 وبين أن كلاً من ارتفاع ضغط الدم والسكري والأمراض القلبية الإكليلية والداء الكلوي المزمن أكثر الأدوية المرافقة شيوعاً لدى كوفيد-19 وبصورةٍ عابرةٍ للدراسات المختلفة وينسب تواتر بلغت 28.3% و 14.29% و 12.3% و 5.19%، على الترتيب. كما بيّنت نتائج التحليل أن الرجال المسنين المشخصين بأي من هذه الأمراض أكثر عرضةً لمرض كوفيد-19 شديد (Fathi et al., 2020).

وفي مراجعة شملت 27 دراسةً منشورةً قبل أيار 2020 وقوامها 22753 حالة مرضية بـ كوفيد-19 من مراكز رئيسية من جميع أنحاء العالم، وثق Bajgain وزملاؤه انتشار الأدوية الأهم والأشيع في الجمهرة الكلية لمجموع الدراسات المشمولة، وكانت CVD (8.9%) و HTN (27.4%) والسكري (17.4%) و COPD (7.5%) والسّرطان (3.5%) و CKD (2.6%) إضافةً إلى أمراض أخرى (15.5%). ولوحظ وجود تباينات بين البلدان بما يتعلّق بالداء الرئيسي المصاحب والنوعي بكل بلد؛ ففي حين كان الـ HTN المهيمن في غالبية الدول المدروسة مثل الصين (39.5%) وإيطاليا (35.9%) والولايات المتحدة الأمريكية (38.9%) والمملكة المتحدة (27.8%)، كان الداء القلبي الوعائي الأعلى تواتراً لدى المرضى في كوريا الجنوبية (25.6%) والسكري المهيمن في إيران (35.0%). وكان 84.1% من حالات الوفيات مشخصة بمرض واحد أو أكثر بصورةٍ تسبق العدوى (Bajgain et al., 2021). كما بنى Wolff وزملاؤه على بيانات مستقاة من 28 نشرة ذات صلة للتوصل إلى بيّنات تدعم إسهام كل من العمر المتقدم والبدانة وداء السكري وارتفاع التوتّر الشرياني في زيادة اختطار شدة الداء ومساقه المميت، واستنتج أن هذه الحالات المرضية المرتبطة بوضع صحيّ عامة متدهور وأذيات الأعضاء واضطرابات التخرّج تعدّ عوامل استعدادٍ لداء كوفيد-19 شديد وحرج قد ينتهي بالوفاة (Wolff et al. 2021).

كوفيد-19، ولذلك يُتوقّع ارتباطها بمرضاةٍ لمدةٍ أطول ومحصلاتٍ سلبيةٍ (مثل نسب مواتة أعلى) (McElvaney et al., 2020). بالمقابل، فقد برهن بعض الدراسات، بما في ذلك دراسة حشدية استعدادية وحيدة المركز في لبنان، على تراجع اختطار العدوى الشديدة بـ كوفيد-19 لدى المرضى متبطي المناعة (Dakroub et al., 2021) يصيب ارتفاع التوتّر الشرياني مئات ملايين المرضى عالمياً، وتقدّر منظمة الصحة العالمية عدد البالغين المصابين بارتفاع ضغط الدم ممن تتراوح أعمارهم بين 30-79 عاماً بـ 1.28 مليار فردٍ في جميع أنحاء العالم، يحيا ثلثا هؤلاء في بلدان منخفضة إلى متوسطة الدخل، ولا يُدرك 46% من المصابين بأنهم مرضى. كما تشير تقديرات الـ WHO إلى أن أقل من 21% البالغين المصابين بفرط التوتّر الشرياني لديهم ضغط دم مضبوط.

who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension

يُعدّ ارتفاع ضغط الدم عامل اختطار عالٍ للداء القلبي الوعائي وسبباً رئيسياً للوفاة المبكرة، ويُنظر لمساهمة ارتفاع التوتّر الشرياني في زيادة الاختطار لدى مرضى SARS-CoV-2 أمراً محسوماً. برهنت نتائج حديثة اضطلاع الـ HT بدورٍ محوريّ في تنظيم الـ RAAS والالتهاب والاستجابات المناعية، ممّا يُفسّر وإن بصورةٍ جزئية المحصلات السيئة مرضى كوفيد-19.

تشمل عوامل الاختطار للإصابة بارتفاع التوتّر الشرياني كلاً من التقدّم بالعمر وزيادة الوزن أو البدانة، الأمر الذي يجعل من الصعوبة بمكان فصل مساهمة كل من هذه العوامل بمفرده في زيادة اختطار الإصابة بـ كوفيد-19، ويفسّر تلازم هذه العوامل في العديد من الدراسات التي قمنا بمراجعتها. في تحليل تلوّي شمل 102 دراسة نُشرت قبل 24 أيلول 2020 وبعدها كلياً لمرضى كوفيد-19 بلغ 121437، قيّم انتشار بعض الأدوية المصاحبة الأكثر أهمية وبرهن على أن كل من ارتفاع الضغط والسكري والداء الكلوي المزمن عوامل اختطار لدى المرضى

بدأت هذه المؤسسات في غالبية الدول بتخصيص أسرة المستشفيات المحدودة عددياً لعلاج الحالات الأكثر شدة وتوجهت معظم الحالات الخفيفة ومتوسطة الشدة لتلقي العلاج في بيئة البيت/المنزل. أجريت هذه الدراسة على أفراد من المجتمع السوري ولم تقتصر على مرضى مقبولين في المستشفى، وهذا الأمر جعل دراستنا أفضل تمثيلاً لطيف أوسع من درجات شدة العدوى، بما في ذلك العدوى غير العرضية الخفيفة والمتوسطة والتي لم تتطلب الاستشفاء، وبالتالي جنب دراستنا التحيز تجاه الأفراد الذين عانوا داء كوفيد-19 شديد أو حرج فحسب. من ناحية أخرى، كان لتصميم هذه الدراسة بعض المساوئ والتي تجلت بنقص في بعض البيانات التي تتطلب تقيماً طبيياً، كما أن تصميم الدراسة المبني على استبانة متبوع بمقابلة الأفراد الذين ملأوا الاستبانة أفقدنا بيانات المرضى المتوفين والتي كانت ستجعل من هذه الدراسة أكثر تكاملاً من حيث دراسة علاقات الارتباط بين عوامل الاختطار المدروسة والموتة. يلخص الجدول 2 نتائج ومحصلات الدراسات الرصدية المشابهة من حيث التصميم لدراسنا إضافة لمراجعات منهجية وتحليل ثلوية في المنطقة العربية والعالم، والتي أوردها في متن المناقشة في هذه المقال.

الاستنتاجات Conclusions:

تؤكد نتائج دراستنا الحالية التأثير المعقد بين خصائص المريض (العمر والبدانة) والأنواء المراقبة المزمدة (وعلى رأسها ارتفاع ضغط الدم وداء السكري والداء القلبي الإكليلي) في التنبؤ باختطار العدوى الشديدة والحرجة بـ كوفيد-19. وتسهم هذه النتائج في فرز المصابين في مرحلة مبكرة من العدوى حسب الدرجة المتوقعة لشدة المرض، الأمر الذي يُعد خطوة بالغة الأهمية للاسترشاد لدى وضع خطة الرعاية السريرية وفي تحسين المحصلات العلاجية ورسم سياسات الصحة العامة. كما أن ظهور متحورات جديدة من SARS-CoV-2 يوجب دراسة عوامل الاختطار للعدوى الشديدة والحرجة استعداداً لموجات جديدة من العدوى مع وجود احتمالية لزيادة الأمراض وتغيرات في سلوكية الفيروس.

برهنت بيانات دراسات وبائية من بلدان متعددة في القارات الخمس أن الاستعداد للعدوى بـ كوفيد-19 لم يتجاوز 21% لدى الأطفال بأعمار 10-19 عاماً لتصل إلى 69% لدى الأفراد بأعمار تفوق الـ 70 عاماً. يُعد المسنون جمهرةً هشةً صحياً نظراً لانخفاض كفاءة جهازهم المناعي الأمر الذي يجعل كبار السن أكثر ميلاً لاحتمالية الإصابة بالعدوى. وإضافةً لضعف ردود أفعال دفاعاتهم المناعية، يعاني غالبية الأفراد المسنين من أمراض مزمنة مرافقة أكثر بالمقارنة مع فئة الأصغر عمراً، كما يتسم التقدم بالعمر بحالة طليعة التهابية مزمنة للجهاز المناعي مرتبطة بالشيخوخة مع تفعيلٍ منخفض الدرجة للمناعة السليبية/الفطرية، مما يمكن أن يزيد من أذية النسيج المُسبب بالعدوى. أضف إلى أن المستويات المرتفعة من السيتوكينات طليعة الالتهابية مع التقدم بالعمر يمكن أن تسهم في تطوّر هذا الداء. (Shaw et al., 2010; Gao et al., 2021, Flook et al., 2021).

رغم قلتها، فيمكن أن تعزى التباينات النسبية في محصلات الدراسات المختلفة إلى احتمال وجود تباينات في تصميم هذه الدراسات و/أو معايير الاشتمال/التضمين و/أو المحصلات المدروسة و/أو الخلفيات الإثنية، حيث بينت دراسة استعادية مراجعة لأضابير 560 مريضاً من إثنيات وجنسيات مختلفة (جنوب وشرق آسيويين، شرق أوسطيين، وبيض (قوقازيين) قبلوا في مستشفيات الإمارات العربية المتحدة وجود فروقات وتباينات في شدة داء كوفيد-19 بين الإثنيات المدروسة. سجّلت شدة مرض أعلى لدى البيض والشرق آسيويين. دون وجود فروقات تُذكر بين الإثنيات المختلفة في الشرق الأوسط (العرب مقابل الأفرقة) (Al Zahmi et al., 2022).

في بدايات الجائحة توجهت مراكز الرعاية الطبية بما فيها المستشفيات إلى قبول مرضى كوفيد-19 بجميع درجات الشدة بهدف تطبيق سياسات الحجر الصحي وتقديم المعالجة للجميع. لكن، لاحقاً ومع تزايد أعداد المرضى ونظراً لمحدوديات لوجيستية،

الجدول(2): عوامل الاختطار للعدوى الشديده و/الحرجه أو المواتة في عدد من الدراسات الرصدية في مجموعات سكانية عربية وعالمية

الباحث وسنة النشر	الإثنية/البلد	نوع الدراسة	عدد الأفراد	النتائج
Lami et al, (2022)	سبع دول شرق أوسطية: العراق، باكستان، السودان، الصومال، المغرب، مصر، اليمن	دراسة متعددة الدول مبنية على مراجعة استعادية لسجلات مرضى كوفيد-19 قبلوا في المستشفيات	العدد الكلي n= (4141) العراق 1438 باكستان 1199 السودان 1011 الصومال 230 المغرب 123 مصر 71 اليمن 69	عوامل الاختطار لشدة كوفيد-19 والمواتة: التقدم في العمر، داء السكري، أمراض القلب. عوامل الاختطار لشدة كوفيد-19 ولكن ليس للمواتة: التدخين في أي مرحلة من الحياة، والأمراض الكلوية. عوامل الاختطار للمواتة لكن ليس لشدة كوفيد-19: الذكورة والأدواء التنفسية والخبائات.
El-Hayek et al, (2022)	لبنان	دراسة مقطعية وحيدة المركز	1052 مريضاً	عوامل الاختطار لشدة العدوى بداء كوفيد-19: التقدم بالعمر، ارتفاع BMI، مرض رئوي، الجنس الذكري.
Dakroub et al, (2021)	لبنان	دراسة حشدية استعادية وحيدة المركز	902 مريضاً	انخفاض اختطار العدوى الشديده ب كوفيد-19 لدى المرضى مثبتة المناعة
Almarashda et al, (2022)	الإمارات العربية المتحدة	دراسة مقطعية وحيدة المركز لمرضى مقبولين في المستشفى	585 مريضاً	عوامل الاختطار لشدة العدوى بداء كوفيد-19: العمر، الجنس (الذكري)، الأعراض المستعنة (مثل الحمى والزلة التنفسية)، الخضاب المنخفض، نقص اللفاويات، كثرة العدلات، انخفاض صوديوم في الدم، انخفاض بوتاسيوم الدم، وارتفاع مستويات البورينا وLDH
AbuRuz et al (2022)	الإمارات العربية المتحدة	دراسة مقطعية وحيدة المركز لمرضى متعددي الإثنيات والجنسيات مقبولين في أحد المستشفيات	3296 مريضاً	عوامل الاختطار للمواتة: العمر ومعدل التنفس والكرياتينين والبروتين المتفاعل C وفقر الدم وCOPD والذاء الكلوي المزمن واضطرابات شحميات الدم وعوز فيتامين D والأصل الإثني (من أصل شرق أوسطي).
Al-Bluwi et al, (2024)	الإمارات العربية المتحدة	دراسة رصدية استعادية تحليلية متعددة المراكز لسجلات مرضى & مقابلات لمرضى قبلوا في مستشفيات	738 إضبارة 573 مريضاً	عوامل الاختطار: البدانة، السكري، التّجفاف الشديده، أعراض السعال وألم البلعوم، انقطاع التنفس أو الزلة التنفسية عوامل الوقاية: التدخين، جرعة على الأقل من اللقاح، إشباع أكسجين مرتفع/عال
Rashed et al (2023)	الأردن	دراسة مقطعية معتمدة على استبيان إلكتروني	657 مريضاً	عوامل الاختطار للاستشفاء: ارتفاع ضغط الدم، داء السكري، المرض القلبي، استعمال أدوية ACEi أو ARBs، BMI ≤ 25 كغ/م ²
Khan et al, (2020)	المملكة العربية السعودية	دراسة رصدية حشدية استعادية متعددة المراكز	648 مريضاً	عوامل الاختطار لمحصلات كوفيد-19 حرجة: التقدم بالعمر، الذكورة، الذاء القلبي، الأدوية الرئوية المزمنة، ووجود

مرضين مراقبة أو أكثر.				
عوامل الاختطار: أيّ داء مصاحب لا ارتباط بين كلّ من العمر والجنس والتّدخين مع شدة داء كوفيد-19 أو محصلاته السيئة.	134 مريض تصلّب متعدّد	دراسة مقطعية معتمدة على بيانات سجلات المستشفيات	سلطنة عمان الكويت الإمارات العربيّة المتحدّة	Alroughani <i>et al.</i> , (2022)
فروقات وتباينات في شدة داء كوفيد-19 بين الإثنيات المدروسة. شدة المرض أعلى لدى البيض والشرق آسيويين. لا فروقات بين الإثنيات المختلفة في الشرق الأوسط (العرب مقابل الأفارقة).	560 مريضاً (جنوب وشرق آسيويين، شرق أوسطيين، وبيض/قوقازيون	دراسة استعادية مراجعة أضايير مرضى قبلوا في المستشفى	الإمارات العربيّة المتحدّة	Al Zahmi <i>et al.</i> , (2022)
الأعراض والأدواء المصاحبة المنبئة بداء كوفيد-19 الشّدِيد والقبول في وحدة العناية المشددة (ICU): العمر والجنس والداء الرّئوي الانسدادي المزمن (COPD) والداء القلبيّ الوعائيّ (CVD) وارتفاع ضغط الدّم	1,813 فرداً	دراسة حشديّة	لندن-المملكة المتحدّة	Jain <i>et al.</i> (2020)
الخصائص السريريّة وعوامل الاختطار لشدة داء كوفيد-19 العمر والجنس والسّرطان	751 فرداً	دراسة حشديّة	الصّين	Tian <i>et al.</i> (2020)
عوامل الاختطار للشدة والوفاة الناجمة عن كوفيد-19: العمر ≤ 65 عاماً وتاريخ للتّدخين والداء القلبي الإكليلي والسكرّي وارتفاع ضغط الدّم	548 فرداً	دراسة حشديّة	الصّين	Li <i>et al.</i> (2020)
عوامل الاختطار لتطوّر داء كوفيد-19 الشّدِيد: العمر والجنس وارتفاع ضغط الدّم وداء السكرّي والداء الرّئوي الانسدادي المزمن (COPD) الداء القلبي الإكليلي (CHD)	1,007 فرداً	دراسة حشديّة	الصّين	Cen <i>et al.</i> (2020)
عوامل الاختطار لشدة داء كوفيد-19 لدى مرضى السكرّي من النمط الثاني: العمر والجنس وترافق داء السكرّي مع داء قلبي إكليلي (CHD) أو سكتة دماغية وارتفاع ضغط الدّم	174 فرداً	دراسة حشديّة	الصّين	Zhang <i>et al.</i> (2021)
الخصائص السريريّة وعوامل الاختطار لعدوى كوفيد-19 الشّديدة: العمر والداء الكلوي المزمن والداء الرّئوي والداء القلبي وداء السكرّي.	5,889 فرداً	دراسة حشديّة	ماليزيا	Sim <i>et al.</i> (2020)

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
2. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>
3. <https://www.brookings.edu/articles/infographic-cumulative-deaths-from-covid-19-in-the-middle-east-and-north-africa>
4. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
5. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2022.1
6. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum>
7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
8. AbuRuz S, Al-Azayzih A, ZainAlAbdin S, Beiram R. et al. (2022) Clinical characterizations and risk factors for mortality among COVID-19 hospitalized patients in UAE: Does ethnic origin have an impact. *PLOS One*. 2;17(3)
9. Al-Bluwi, N., Agha, R., Shukla, A. et al. (2024) Epidemiological and Clinical Characteristics Associated with COVID-19 Severity Among Hospitalized Patients in the United Arab Emirates: A Retrospective Multicentre Study. *J Epidemiol Glob Health*. <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00206-8>
10. Almarashda AMJ, Rabbani SA, Kurian MT, Cherian A. (2022) Clinical Characteristics, Risk Factors for Severity and Pharmacotherapy in Hospitalized COVID-19 Patients in the United Arab Emirates. *J Clin Med*. 26;11(9):2439. doi: 10.3390/jcm11092439. PMID: 35566563; PMCID: PMC9100822.
11. Alroughani R, Inshasi J, Al-Hashel J, Alkhaboury J, et al (2022) Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: An observational study in the Middle East, *Journal of Clinical Neuroscience*. 99: 311-316, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.02.033>.
12. Amado LA, Coelho WL, Alves AD, et al. (2023) Clinical profile and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized patients from Rio de Janeiro, Brazil: comparison between the first and second pandemic waves. *J Clin Med*. 12:2568–2510.
13. Al Zahmi F, Habuza T, Awawdeh R, Elshekhali H, Lee M. et al. (2022) Ethnicity-Specific Features of COVID-19 Among Arabs, Africans, South Asians, East Asians, and Caucasians in the United Arab Emirates. *Front Cell Infect Microbiol*. 16;11:773141. doi: 10.3389/fcimb.2021.773141. PMID: 35368452; PMCID: PMC8967254.
14. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. (2021) Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: a rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 49:238–246.
15. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang XH, Lei Y, Xu C, et al. (2020) Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study. *Clin Microbiol Infect*. 26(9):1242–1247. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.041.
16. Dakroub F, Fakhredine S, Yassine M, Dayekh A, et al. (2021) A retrospective analysis of 902 hospitalized COVID-19 patients in Lebanon: clinical epidemiology and risk factors. *J Clin Virol Plus*. 1(4):100048. doi:10.1016/j.jcvp.2021.100048. Epub 2021 Oct 22. PMID: 35262028; PMCID: PMC8532499.
17. El-Hayek E, Kahwagi GJ, Issy N, Tawil C, et al. (2022) Factors associated with coronavirus disease 2019 infection severity among a sample of Lebanese adults: Data from a cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 23;5(3):e654. doi: 10.1002/hsr2.654. PMID: 35620538; PMCID: PMC9125884.

18. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ (2007) Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med* 101:1845–1863. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. rmed.2007. 04. 011](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.011).
19. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, *et al.* (2021) The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: a systematic review and meta-analysis study. *PLoS One*. 16:0.
20. Flook M, Jackson C, Vasileiou E *et al* (2021) Informing the public health response to COVID-19: a systematic review of risk factors for disease, severity, and mortality. *BMC Infect Dis* 21:342.
21. Gal-Oz ST, Maier B, Yoshida H *et al* (2019) ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome. *Nat Commun* 10:4295. [https:// doi. org/ 10. 1038/ s41467- 019- 12348-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-12348-6).
22. Gao YD, Ding M, Dong X *et al* (2021) Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 76:428–455.
23. Hou H, Li Y, Zhang P, Wu J, Shi L, (2021) Smoking Is Independently Associated With an Increased Risk for COVID-19 Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Adjusted Effect Estimates. *Nicotine Tob Res.* 7;23(11):1947-1951. doi: 10.1093/ntr/ntab112. PMID: 34049390; PMCID: PMC8244809.
24. Jain V, Yuan JM. (2020) Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 65(5):533–546.
25. Khan A, Althunayyan S, Alsofayan Y, Alotaibi R, *et al.* (2020) Risk factors associated with worse outcomes in COVID-19: a retrospective study in Saudi Arabia. *East Mediterr Health J.* 11;26(11):1371-1380. doi: 10.26719/emhj.20.130. PMID: 33226105.
26. Lami F, Elfadul M, Rashak H, Al Nsour M, *et al.* (2022) Risk Factors of COVID-19 Critical Outcomes in the Eastern Mediterranean Region: Multicountry Retrospective Study. *JMIR Public Health Surveill.* 15;8(3):e32831. doi: 10.2196/32831. PMID: 34736222; PMCID: PMC8929409.
27. Li J, Huang DQ, Zou B *et al* (2021) Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 93:1449–1458
28. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, *et al.* (2020) Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
29. Dao TL, Hoang VT, Colson P, Lagier JC, *et al.* (2021) SARS-CoV-2 Infectivity and Severity of COVID-19 According to SARS-CoV-2 Variants: Current Evidence *J Clin Med.* 15;10: 2635. Doi: 10.3390/jcm10122635. PMID: 34203844; PMCID: PMC8232800.
30. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, *et al* (2020) Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 15;202(6):812-821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC. PMID: 32584597; PMCID: PMC7491404.
31. Patanavanich R, Glantz SA. (2020) Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 24;22(9):1653-1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082. PMID: 32399563; PMCID: PMC7239135.
32. Pijls BG, Jolani S, Atherley A *et al* (2021) Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ, (Open)* 11:e044640. [https:// doi. org/ 10. 1136/ bmjop en- 2020- 044640](https://doi.org/10.1136/bmjop-en-2020-044640)
33. Rashed O. Alqaisi, Waqar A. Al-Kubaisy, Shahed N., *et al* (2023) Risk factors and characteristics of hospitalized COVID-19 patients in Jordan. *Saudi Medical Journal* 44 (10) 1054-1060; DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.20230209>

34. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM (2010) Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*
35. Sim BLH, Chidambaram SK, Wong XC, Pathmanathan MD, et al. (2020) Clinical characteristics and Risk factors for severe COVID-19 infections in Malaysia: A nationwide observational study. *Lancet Reg Heal - West Pacific*. 4:1–8.
36. Soni SL, Kajal K, Yaddanapudi LN, et al. (2021) Demographic & clinical profile of patients with COVID-19 at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res*. 153:115–125.
37. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. (2020) Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 21(7):893–903.
38. Zhang Q, Wei Y, Chen M, Wan Q, Chen X. (2020) Clinical analysis of Risk Factors for severe COVID-19 patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 34(10):107666.
39. Zhang H, Ma S, Han T, Qu G, Cheng C, Uy JP, et al. (2021) Association of smoking history with severe and critical outcomes in COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Integr Med*. 43:101313. doi: 10.1016/j.eujim.2021.101313.
40. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J. et al (2020) Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 81:e16–e25.
41. Wolff, D., Nee, S., Hickey, N.S. et al. (2021) Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* 49, 15–28. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>