**اثر درمانی موثر نبولیزاسیون سولفات منیزیم دربهبود علائم تنفسی بیماران مبتلا به کووید-19: مطالعه موردی**

**چکیده**:

**مقدمه:** همه گیری ویروس کووید-19 از اواخر سال2019 آغاز شد و علائم و عوارض و مرگ و میر زیادی را بدنبال داشت. یکی از ارگانهای مهم درگیر در کووید که موجب شدت ابتلا و افزایش مرگ و میر میشود ریه ها هستند. بیماران شدید دچار هیپوکسی شده و بهبود هیپوکسی این بیماران نقش اساسی در سیر درمان دارد.گزارش حاضر اثر درمانی مصرف استنشاقی سولفات منیزیم را در بیماران مبتلا به کووید-19 با درگیری ریه و هیپوکسی را بررسی کرده است. از این رواجرای فعالانه برنامه های درمانی موثر بسیار مهم است.

**توصیف بیمار:** در این مطالعه به معرفی دو بیمار با علائم نارسایی تنفسی با کاهش سطح SPO2 (اشباع اکسیژن در نوک انگشت) به کمتر از90درصد با تشخیص مولکولی ویروس کووید-19 می پردازیم.**یافته ها:** پس از استفاده از سولفات منیزیم توسط نبولایزر برای این بیماران نتایج حاکی از اثرات مثبت بالقوه سولفات منیزیم بر روند بهبود در بیماران کووید-19 بود.

**بحث و نتیجه گیری:** اپیدمی کووید-19 با میزان مرگ و میر نسبتاً بالایی چالش بزرگی را برای جهان به ارمغان آورد. بسیاری از بیماران، تا پایان هفته اول بیماری می تواند به ذات الریه، نارسایی تنفسی و مرگ پیشرفت کنند. این پیشرفت با افزایش سایتوکین های التهابی همراه است. در این مطالعه تجویز استنشاقی منیزیم سولفات نقش فعالی در بهبود عملکرد بالینی بیماران کووید-19، بهبود تهویه و کاهش مقاومت راه های هوایی و اثرات قابل توجهی بر افزایش SPO2 به بیشتر از90درصد را نشان داد.

 **مقدمه:**

از اثرات معمول پنومونی کووید-19، اختلال در هموستاز است که منجر به لخته شدن بیش از حد، التهاب و آسیب به سلول‌های اندوتلیال می‌شود که در موارد شدید به نارسایی تنفسی منجر می‌شود(1, 2). در مراحل اولیه، پنومونی کووید-19بر حاشیه ریه ها تأثیر می گذارد. و ارتشاح لنفوسیتی در سطح آلوئولی موجب پیشرفت به رسوب فیبرین داخل آلوئولی و آسیب عروق ریز می شود(3). بیوپسی ریه از بیماران در این مراحل اولیه بیماری، انعقاد و ناهنجاری‌هایی را در سطح میکروسیرکولاسیون ریوی، همراه با هیپرپلازی سلول‌های آلوئولی نوع II، شبکه متراکم‌تری از مویرگ‌های بینابینی بزرگ، وریدهای ریوی با دیواره‌های ضخیم‌تر نشان می دهد اما شواهدی از دیواره هیالینی شناسایی نشد(4). متعاقبا میکروترومبوز‌های مویرگی آلوئولی و رشد عروق خونی جدید در بیمارانی که بر اثر پنومونی کووید-19 فوت میکنند (یعنی در مراحل پایانی بیماری) بسیار افزایش می یابد. تغییرات در میکروسیرکولاسیون ریوی در مراحل پایانی بیماری عمدتاً با رگ زایی انواژوژنز همراه است(5). انعقاد، التهاب و آسیب آلوئولی متعاقبا در این بیماری احتمالاً اثرات پایین‌دستی که طوفان سیتوکین نامیده می‌شود دیده می شود که یک پاسخ ناهماهنگ سیستمیک سیستم ایمنی که در پاسخ به این عفونت می باشد(6).

 در این راستا درمان های دارویی مختلف کاندیدای درمان این بیماری ویروسی شده اند و در این راستا آزمایشات بالینی زیادی برای به دست آوردن شواهد و نتایج قابل قبول انجام شده و در حال انجام است. دسته اصلی داروها , داروهای آنتی وایرال هستند وداروهای ضد التهابی هستند, و دسته دوم داروهای کمکی از جمله منیزیوم استنشاقی هستند, بهبود تهویه و کاهش مقاومت راه های هوایی اثرات قابل توجهی بر درمان بیماران داشته است. برخی از برونکودیلاتورها، مانند داروهای آنتی موسکارینی و آگونیست های β2 استفاده می شوند در کاهش و تخفیف حدت ایعلائم موثر بوده اند(7). گزینه دیگری که برای بیماران بستری در بیمارستان ارائه شده است سولفات منیزیم است که ممکن است پتانسیل اثر درمانی بر فاز سیتوکین کووید-19 داشته باشد. سولفات منیزیم می تواند هم به صورت سیستمیک و هم به صورت استنشاقی استفاده می شود، اما مسیر نبولایزر تأثیر بالقوه ای بر شروع سریع اثر بر روی سیستم تنفسی دارد و بروز عوارض جانبی سیستمیک را کاهش می دهد( 8.9.10.

در مطالعات پیشنهاد شده است که سولفات منیزیم می تواند با مکانیسم های مختلف، از جمله با مهار هجوم کلسیم به داخل سیتوزول، جلوگیری از ترشح استیل کولین، مهار ترشح هیستامین؛ و در نهایت با افزایش میل ترکیبی گیرنده β2، اثر برونش گشادکننده β2 آگونیست ها را افزایش می دهد وباعث اتساع برونش در بیماران مبتلا به سندم های حاد تنفسی شود(12, 11). از سوی دیگر، طبق برخی تحقیقات، سطح منیزیم پایین با افزایش پاسخ التهابی همراه است(13). مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که قرار گرفتن در معرض کوتاه مدت با سولفات منیزیم بدون تأثیر بر زنده ماندن و عملکرد فاگوسیت ها، باعث کاهش بیان ژن سیتوکین و بیان پروتئین، و در نتیجه می تواند تولید TNF-α و IL-6 را از مونوسیت های اولیه کاهش دهد(14). علاوه بر این، سولفات منیزیم می تواند موجب کاهش سطح اینترلوکین 1β، که یک سایتوکین پیش التهابی قوی است بشود(15). مطالعه دیگری در مورد اثر ضد التهابی ترکیبات منیزیم نشان داد که یون های منیزیم خنثی شده می توانند THP-1- مشتق شده از ماکروفاژهارا به فنوتیپ M2 (ماکروفاژهای ضد التهابی) تبدیل کنند(16). در نتیجه موجب کاهش تولید سیتوکین های التهابی و تقویت ترشح سیتوکین های ضد التهابی می شود. همچنین، با توجه به مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی های بالینی، منیزیم سولفات به طور قابل توجهی سطح پایه تولید سیتوکین تحریک شده با لیپوپلی ساکارید را نیز کاهش می دهد(17, 18). در مجموع، با توجه به اینکه فاز سیتوکین کووید-19 نقش بسیار مهمی در عوارض و مرگ و میر بیماران دارد، بنابراین مدیریت صحیح و کنترل این مرحله از بیماری نقش بسزایی در نجات بیماران دارد. به نظر می رسد تجویز ترکیبات منیزیم به عنوان درمان کمکی و ادجوانت درمانی می تواند این وضعیت بیماری را بهبود بخشد. تجربیات ما حاکی از اثرات مثبت بالقوه سولفات منیزیم بر روند بهبود در بیماران کووید-19 بود.

توصیف بیمار:

مورد اول:

خانمی 58 ساله با سابقه 7 روز ضعف و تب و همچنین تنگی نفس پیشرونده به اورژانس مراجعه کرد. او به مدت 10 سال سابقه دیابت و فشار خون بالا داشته است. سابقه مصرف قبلی دارویی او متفورمین و لوزارتان بود. در زمان بستری در بیمارستان تب، فشار خون 80/110 میلی‌متر جیوه و ضربان قلب 65 ضربه در دقیقه بود. تعداد تنفس بیمار 28 تنفس در دقیقه و SPO2 (اشباع اکسیژن در نوک انگشت) 78 درصد در هوای اتاق بود.

مورد دوم

خانمی 36 ساله با شکایت از تنگی نفس به مدت 7 روز در بیمارستان بستری شد. بیمار سابقه بیماری خاصی نداشت. در هنگام بستری فشار خون بیمار 110/70، تعداد تنفس 21 تنفس در دقیقه، ضربان قلب 70 ضربه در دقیقه و SPO2 86 درصد در هوای اتاق بود.

**یافته ها:**

مورد اول:

نتیجه تست RT-PCR او از نمونه‌های سواب نازوفارنکس کووید- 19 مثبت بود. ارائه ماسک اکسیژن با کیسه های مخزن (OMR) با سرعت اکسیژن 15 لیتر در دقیقه Spo2 ٪85 را نشان می داد. معاینه فیزیکی برای سرفه خشک و علائم دو طرفه در سمع دو طرفه میدان های ریه معنی دار بود. او به بخش مراقبت های ویژه منتقل شد. آزمایشات خون او تعداد گلبول های سفید 12.2 (μL/1000) با 12.5 درصد لنفوسیت، پروتئین واکنشی(CRP)C 248 میلی گرم در لیتر و فریتین بالا 1110 نانوگرم بر دسی لیتر را نشان داد. وکلسی تونین 4.0 نانوگرم بر دسی لیتر و D-Dimer1800 نانوگرم در میلی لیتر بود. توموگرافی کامپیوتری با قدرت تحلیل بالا (HRCT:High Resolution Computed Tomography) قفسه سینه کدورت شیشه گراند دو طرفه منتشر را نشان داد. الکتروکاردیوگرام ریتم سینوسی نرمال بود. درمان با کورتیکواستروئیدها و دوز پیشگیرانه انوکساپارین و تهویه غیر تهاجمی آغاز شد. برای این بیمار سولفات منیزیم را با استنشاق دریافت کرد (5 سی سی ویال تزریقی 20 درصد با 50 سی سی آب مقطر رقیق و از طریق نبولایزر با ماسک اکسیژن نبولایز شد) هر12 ساعت یکبار. 1 ساعت پس از تجویز سولفات منیزیم، اکسیژن خون بیمار ثبت شد. سطح اکسیژن او پس از دریافت سولفات منیزیم به طور پیوسته افزایش یافت. SPO2 او به تدریج افزایش یافت. بعد از 5 روز، SP02 او با کانولای بینی 92٪ بود. علائم تنفسی او از جمله تنگی نفس و سرفه بهبود یافت. روز ششم پس از پذیرش به بخش منتقل شد. او در روز دهم پس از بستری بدون نیاز به اکسیژن مکمل ترخیص شد. فریتین او 70 نانوگرم در دسی لیتر، CRP 36 میلی گرم در لیتر، D-دایمر 600 نانوگرم در میلی لیتر، و تعداد لنفوسیت ها 2/6 (μL/1000) بود.

مورد دوم

نتیجه تست RT-PCR او از نمونه‌های سواب نازوفارنکس کووید- 19 مثبت بود. پس از شروع اکسیژن درمانی از طریق کانولای بینی، اشباع اکسیژن به 92 درصد افزایش یافت. HRCT قفسه سینه او کدورت‌های لکه‌ای، محیطی، دوطرفه و زیر پلرو را نشان داد. الکتروکاردیوگرام ریتم سینوسی طبیعی را نشان داد. آزمایشات آزمایشگاهی CRP120 میلی گرم در لیتر را نشان داد. سایر نشانگرهای التهابی (فریتین560 نانوگرم بر دسی لیتر و تعداد گلبول سفید خون 6200( μL/1000) و لنفوسیت 19 درصد افزایش یافتند. او علاوه بر درمان استاندارد، سولفات منیزیم نبولیزه شده را با دوز مشابه بیمار قبلی دریافت کرد. تنگی نفس او بهبود یافت. روز پنجم پس از بستری با 93 درصد اکسیژن خون و نشانگرهای التهابی نرمال مرخص شد.

**بحث و نتیجه گیری:**

در این مطالعه ما دو مورد بیمار مبتلا به کووید-19 با تشخیص مولکولی کووید-19 مثبت با علائم تنگی نفس و فشار اکسیژن خون زیر90 درصد مراجعه کردند در هر دو بیماران پس از تجویز سولفات منیزیم از طریق نبولایزر سطح اکسیژن بیماران پس از دریافت سولفات منیزیم به طور پیوسته افزایش یافت. SPO2 آنها به تدریج افزایش یافت. بعد از 5 روز، SP02 آنها بالای 90٪ بود. علائم تنفسی آنها از جمله تنگی نفس و سرفه به سرعت بهبود یافت. و بنظر می رسد سولفات منیزیم می تواند به عنوان یک ادجوانت درمانی در کنار سایر درمانهایی که برای بیماران مبتلا به کووید-19 با درگیری ریه انجام می شود و نقش فعالی در عملکرد بالینی و درمان ویروس کووید-19 ایفا کند.

اپیدمی کووید-19 با میزان مرگ و میر نسبتاً بالایی همچنان ادامه دارد و چالش بزرگی را برای جهان به ارمغان آورده است. علائم بالینی رایج ابتلا به این بیماری شامل تب (نه همه)، سرفه، گلودرد، سردرد، خستگی، سردرد، میالژی و تنگی نفس است. ورم ملتحمه نیز شرح داده شده است. بنابراین، آنها از سایر عفونت های تنفسی قابل تشخیص نیستند. مجموعه ای از بیماران، تا پایان هفته اول بیماری می تواند به ذات الریه، نارسایی تنفسی و مرگ پیشرفت کنند. این پیشرفت با افزایش شدید سایتوکین های التهابی از جمله IL2، IL7، IL10، GCSF، IP10، MCP1، MIP1A و TNFα همراه است(18). میانگین زمان از شروع علائم تا بروز تنگی نفس 5 روز، بستری شدن در بیمارستان 7 روز و سندرم دیسترس تنفسی حاد(ARDS) 8 روز بوده است و نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه در 25-30٪ از بیماران رخ می دهد. میزان مرگ و میر در بیماران بزرگسال بستری در بیمارستان بین 4 تا 11 درصد متغیر بوده است. میزان مرگ و میر کلی مورد بین 2 تا 3 درصد برآورد شده است(19). از این رواجرای فعالانه برنامه های درمانی موثر بسیار مهم است.

مکمل منیزیم از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله ضد التهاب، ضد اکسیداسیون و تنظیم سیستم ایمنی، از اندام‌ها و بافت‌ها در برابر آسیب محافظت می‌کند. شایان ذکر است که سولفات منیزیم می‌تواند یک داروی انتخابی در درمان حمایتی بیماران سندرم حاد تنفسی باشد (9, 20). شواهد حاصل از این بررسی اثربخشی احتمالی مکمل منیزیم در پیشگیری و درمان بیماران کووید-19 را بدنبال دارد. بنابراین، انتظار می رود که مکمل منیزیم نقش فعالی در عملکرد بالینی در پیشگیری و درمان COVID-19 ایفا کند.

بطور کلی نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویزسولفات منیزیم بصورت استنشاقی می تواند تاثیر قابل توجهی بر روند بهبود درمانی و کاهش مدت زمان بستری بیماران مبتلا به کووید-19 با علائم درگیری ریه، التهاب مجاری هوایی و کاهش سطح اکسیژن خون داشته باشد.

**تعارض منافع:**

هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندگان گزارش نشده است.

**منابع:**

1. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet infectious diseases. 2020;20(4):425-34.

2. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(7):681-6.

3. Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. Intensive care medicine. 2020;46:1124-6.

4. Doglioni C, Ravaglia C, Chilosi M, Rossi G, Dubini A, Pedica F, et al. Covid-19 interstitial pneumonia: histological and immunohistochemical features on cryobiopsies. Respiration. 2021;100(6):488-98.

5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;383(2):120-8.

6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature medicine. 2020;26(7):1017-32.

7. Lu D, Yaqoob O, Kumar M, SINGH KUSHWAH A, KUMAR SHARMA R, Kumar D, et al. Intensive critical care and management of asthmatic and smoker patients in COVID-19 infection. Acta Pharmaceutica. 2023;73(1):29-42.

8. Rovsing AH, Savran O, Ulrik CS. Magnesium sulfate treatment for acute severe asthma in adultsa systematic review and meta-analysis. Frontiers in allergy. 2023;4:1211949.

9. Pooransari P, Pourdowlat G. Magnesium Sulfate: A Potential Adjuvant Treatment on COVID-19. Front Emerg Med. 2020;5(1):e1.

.10 Pourdowlat G, Mousavinasab SR, Farzanegan B, Kashefizadeh A, Meybodi ZA, Jafarzadeh M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of inhaled magnesium sulphate in combination with standard treatment in patients with moderate or severe COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2021;22(1):1-3.

.11 Habiburrahman M, Damayanti T, Dilmy MAF, Winarto H. Managing Severe Acute Asthma Exacerbation in Pregnancy during the COVID-19 Pandemic: A Case Report from a Resource-limited Setting. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2023;11(C):33-41.

.12 Guerrero-Romero F, Micke O, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Vormann J, Iotti S, et al. Importance of Magnesium Status in COVID-19. Biology. 2023;12(5):735.

.13 Coman AE, Ceasovschih A, Petroaie AD, Popa E, Lionte C, Bologa C, et al. The Significance of Low Magnesium Levels in COVID-19 Patients. Medicina. 2023;59(2):279.

.14 Mohebi F, Ostadhadi S, Vaziri Ms, Hassanzadeh M, Koochakkhani S, Azarkish F, et al. The effect of magnesium sulfate on gene expression and serum level of inflammatory cytokines in coronary artery disease patients. Inflammopharmacology. 2023:1-10.

.15 Ligon SE, Dornisch EM, Howitz KJ, Talley RL, Damicis JR, Napolitano PG, et al. The Influence of Fetal Sex on Antepartum Treatments in a Murine Model of Preterm Birth [ID: 2369702]. Obstetrics & Gynecology. 2023;141(5):104S-5S.

.16 Chang Y-Y, Kao M-C, Lin J-A, Chen T-Y, Cheng C-F, Wong C-S, et al. Effects of MgSO4 on inhibiting Nod-like receptor protein 3 inflammasome involve decreasing intracellular calcium. journal of surgical research. 2018;221:257-65.

.17 Chang Y-Y, Lin T-Y, Kao M-C, Chen T-Y, Cheng C-F, Wong C-S, et al. Magnesium sulfate inhibits binding of lipopolysaccharide to THP-1 cells by reducing expression of cluster of differentiation 14. Inflammopharmacology. 2019;27:249-60.

.18 Chang Y-Y, Jean W-H, Lu C-W, Lin T-Y. Magnesium sulfate enhances lipopolysaccharide tolerance. European Journal of Inflammation. 2023;21:1721727X231195719.

.19 Li J-J, Li N, Ma W, Bao M, Chen Z, Ding Z. Anesthesia Management in Patients With Central Airway Stenosis Undergoing Bronchoscopy Treatments-Safety Application of Muscle Relaxants and the Traditional Low-frequency Ventilation: A Retrospective Observational Study. 2020.

.20 Overview of coronavirus disease (COVID-19) by date [Internet]. <https://www.who.int/countries/irn>. 2023.

.21 Younes B, Alshawabkeh A, Jadallah A, Awwad E, Tarabsheh T. Magnesium sulfate extended infusion as an adjunctive treatment for complicated COVID-19 infected critically ill patients. EAS J Anesthesiol Crit Care. 2020;2(3):97-101.