

كوفيد-19 وفقدان السمع: مساهمة في دراسة أعراض المرض والآثار الجانبية لعقار هيدروكلوروكين Covid-19 and hearing loss: a contribution to the study of symptoms of the disease and the side effects of hydroxy chloroquine.

مقيش صفاء¹؛ جامعة الحاج لخضر - باتنة 1 ،

safa.mekideche@univ-batna.dz

يوسف حدة، جامعة الحاج لخضر - باتنة 1 -،

yousfihad@yahoo.fr

تاريخ النشر: /../.. /ديسمبر 2019

تاريخ القبول: /../.. /

تاريخ الاستلام: /../.. /

الملخص:

أن أعراض مرض كوفيد-19 لا تزال قيد البحث والدراسة والآثار الجانبية للعلاجات المستعملة لا تزال غير مفهومة، وقد تناولنا في بحثنا هذا أثر المرض على حاسة السمع وعلى ذوي الإعاقة السمعية. إن حالات فقدان السمع المسجلة بسبب كوفيد-19 نادرة جدا والآلية في إصابة الأذن محل نقاش، وكل هذا يستدعي المزيد من جمع البيانات ومقارنة المعطيات. ولقد برز الهيدروكلوروكين بشكل جلي كعلاج لمرض كوفيد-19، كما أثبتت العديد من الدراسات مدى فعاليته، بيد أن الأعراض الجانبية العديدة له فتحت جدلا حول جدوى هذا العقار. رغم تعدد واختلاف أسباب فقدان السمع، إلا أن الحالات التي تم الإبلاغ عنها تحت العلاج بالهيدروكلوروكين يدفعنا للتفكير في وجود سمية محتملة للأذن، وبهذا فإن الفحص الدوري للأذن ومتابعة أي اضطراب مسجل في حاسة السمع للمرضى أثناء فترة العلاج، هو أمر بالغ الأهمية وضروري.

- الكلمات المفتاحية: فقدان السمع، كوفيد-19، كورونا، كلوروكين، هيدروكلوروكين.

Abstract:

The symptoms of Covid-19 disease are still under study and the side effects of the treatments used are still not understood, and we have studied in this research the effect of the disease on the sense of hearing and those with hearing impermeant. Hearing loss documented due to Covid-19 is very rare and the mechanism of ear injury is being discussed, this calls for more data collection and data comparison.

hydroxychloroquine was clearly demonstrated as a treatment for Covid-19 disease, and Studies have proven its effectiveness, however its side effects are still under discussion. Despite the multiplicity and different causes of hearing loss, however, the cases that were reported under the treatment with hydroxychloroquine, lead us to think about possible ototoxicity. the periodic examination of the ear and the follow-up of any noted disturbance in the hearing sense for patients during the treatment period is very important and necessary.

Keywords: Hearing loss, Covid-19, Coronavirus, chloroquine, hydroxychloroquine.

مقدمة:

¹ - المؤلف المرسل: مقيش صفاء؛ الايميل: safa.mekideche@univ-batna.dz

في ديسمبر 2019، ظهرت بؤرة من حالات الالتهاب الرئوي الحاد في مدينة أوهان الصينية، وتبين أن خلفها فيروس تم التعرف عليه على أنه نوع جديد من الفيروسات التاجية (كورونا)، وفي 11 فيفري 2020، وبشكل رسمي، أطلقت منظمة الصحة العالمية اسم (كوفيد-19) على هذا المرض.

كوفيد-19 هو مرض يسببه فيروس سارس-كوف-2 (SARS-CoV-2) والذي في كثير من الأحيان يسبب نزلة برد بسيطة ولكن في أحيان أخرى يتسبب في عدوى تنفسية خطيرة مثل الالتهاب الرئوي (Saqrane et El Mhammedi, 2020, p.01).

السارس-كوف-2 هو فيروس مغلف يحتوي على حمض ريبي نووي (RNA) مكون 29.9 ألف قاعدة أزوتية (Guo et al., 2020, p.02)، وانطلاقاً من تحاليل تسلسل الجينوم تم وضع الـ 29.9 ألف قاعدة في دائرة الاتهام كحامل طبيعي للفيروس ومصدر له. وتجدر الإشارة هنا إلى أن الـ 29.9 ألف قاعدة هي أيضاً لعدة فيروسات تاجية أخرى نذكر منها، فيروس متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد (SARS) وفيروس متلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS). وتوصلت بعض الدراسات إلى أن بداية الالتهاب الرئوي الحاد في مدينة أوهان كان له علاقة بسوق للمأكولات البحرية.

تمتد فترة حضانة الفيروس من 01 إلى 14 يوم، في أغلب الأحيان من 03 إلى 07 أيام (Krajewska et al., 2020, p.02)، ويكون المرض معدي خلال هذه المدة وقبل ظهور الأعراض حتى. ينتقل كوفيد-19 بشكل أساسي عن طريق الرذاذ الناتج عن سعال شخص مصاب، وعند ملامسة هذه القطرات للعين أو الأنف أو الفم تنقل العدوى للشخص ويمكن أن يمرض حينها، ورغم أن الفيروسات المغلفة معروفة بضعفها في الوسط الخارجي، إلا أن فيروس سارس-كوف-2 أثبت مقاومة تصل إلى أيام على الأسطح البلاستيكية وساعات على الأسطح المعدنية وفي الهواء.

يتراوح متوسط المصابين بهذا المرض من 47 إلى 59 سنة، و41.9% إلى 45.7% منهم هم إناث (Krajewska et al., 2020, p.05)، كما هو ملاحظ، كوفيد-19 لديه منحنى لإصابة كبار السن وحاول العديدون تفسير ذلك بتعاطي أدوية خفض ضغط الدم التي تزيد من عدد مستقبلات الفيروس (ACE2) على الخلايا، وذهب آخرون إلى ضعف الجهاز المناعي وحموضة الوسط الداخلي التي تسهل تحرير الفيروس داخل الخلية.

يمثل كوفيد-19 تحدياً لنظام الصحة العامة، ووفقاً للجمعية البريطانية لطب الأنف والأذن والحنجرة، يجب تأجيل معظم جراحات الأذن الغير عاجلة حتى نهاية الجائحة (Trecca et al., 2020, p.01)، إن تفشي المرض له تأثير سلبي على الصحة النفسية ويسبب المزيد من الإجهاد، القلق، الاكتئاب والأرق، ونتيجة لذلك ينبغي إيلاء اهتمام إضافي لذوي الإعاقة، مثل الإعاقة السمعية، الذين يعيشون في حالة إضافية من العزلة إلى جانب تباعد المسافة الاجتماعية والحجر المنزلي، ولقد تم تسجيل مشاكل وصعوبات في التواصل لدى المعاقين سمعياً مع الطواقم الطبية بسبب وسائل الحماية التي يرتدونها، مما يمنع قراءة الشفاه ويخفض من حجم الأصوات.

لقد حمل كوفيد-19 معه آثار وخيمة على الاقتصاد العالمي، وجعل الاتحاد الأوروبي يعاني من انشغاقات وكذا انهيار في أسعار النفط، كما تلقى قطاع النقل الجوي صدمة اقتصادية قوية. وسيضطر قطاع التأمين الصحي والتأمين على الحياة أن يتحمل تكاليف عالية جداً، وكل القطاعات ستتضرر على المدى المتوسط والبعيد (عطاب، 2020، ص 343).

وفي الجزائر تم استغلال الجائحة من طرف الاعوان الاقتصاديين ومن طرف الأشخاص الذين لا تتوفر فيهم الصفة القانونية لممارسة النشاط التجاري (رحموني، 2020، ص 289).

نظرا لعدم وجود مضاد فيروسات خاص بكوفيد-19، ركزت العلاجات الحالية بشكل رئيسي على علاج الأعراض ودعم الجهاز التنفسي عن طريق أجهزة التنفس الاصطناعي والأكسجين، بينما حقن بلازما الأشخاص المتعافين وحقن الأجسام المضادة المناعية يستعمل فقط لدى الحالات الحرجة وحسب ظروف توفرها. علاج الأعراض يتم بشكل أساسي بواسطة المضادات الحيوية لمنع تكاثر البكتيريا والتسبب في تعقيدات أخرى ويتم أيضا عن طريق حقن مضادات الالتهاب التي تعمل على خفض حرارة الجسم، تخفيف الألم والتقليل من الرد المناعي الشديد في محاولة للحفاظ على سلامة الرئتان من الالتهاب الحاد.

ولقد تم اقتراح العديد من الأدوية الموجودة فعليا بالأسواق منذ سنوات لتجربتها ضد كوفيد-19، معظم هذه العقاقير هي في الاصل موجهة لأمراض أخرى، لكن تجاربها المخبرية في مكافحة المرض المستجد كانت مشجعة، وكذلك بما أنها أدوية معتمدة سابقا فإنها لا تحتاج لفحوصات السمية وتكون قد تجاوزت التجارب السريرية المعقدة و الطويلة، و نجد على رأس قائمة هذه الأدوية الهيدروكلوروكين، الذي تم اعتماده من طرف الصين في البداية ثم رخصت العديد من الدول استعماله ضد كوفيد-19 و من بينها الجزائر، حيث اثبتت دراسات حديثة للغاية، فعالية استخدام هذا العقار لعلاج مرض كوفيد-19 (Krajewska *et al.*, 2020, p.09 ; Liu *et al.*, 2020, p.04 ; Sahraei *et al.*, 2020, p.03). ولقد تم وضع العديد من النماذج والفرضيات لشرح آلية هذا العقار في تثبيط الفيروس، نذكر منها تغيير درجة الحموضة المطلوبة لتحرير الفيروس داخل الخلية (Saqrane et El Mhammedi, 2020, p.02)، منع ارتباط الفيروس بمستقبلات الخلية المستهدفة، وكذا التسبب باختلالات في مرحلة تجميع وتبرعم الفيروس (Hashem *et al.*, 2020, p.06).

خلال مراحل العلاج بالكلوروكين والهيدروكلوروكين عادة ما يتم رصد وفحص العيون بشكل دوري ولكن تغيرات السمع يتم تجاهله، رغم أنه هناك تقارير عن فقدان السمع الحسي العصبي واختلال التوازن بعد العلاج لفترات طويلة بالكلوروكين وتحت جرعات عالية (Bortoli et Santiago, 2007, p.1809).

خلال هذه المقالة سنحاول تتبع ودراسة حالات فقدان السمع المرتبطة بداء كوفيد-19 او المرتبطة بالهيدروكلوروكين.

مشكلة البحث:

يتجلى مما سبق ان كوفيد-19 مرض مستجد وأثره على وظيفة السمع، بل وباقي الوظائف لا يزال غير مفهوم جيدا، وهذا يقتضي رصد أعراض المرض وكذا الآثار الجانبية للأدوية المستعملة في علاجه، وقد اختص هذا البحث بوظيفة السمع.

وكنتيجة لذلك، نتلخص مشكلة البحث في التساؤلات الآتية:

1. هل يسبب كوفيد-19 فقدان السمع؟
2. ما هي الأدوية والعقاقير التي تسبب فقدان السمع؟
3. هل هناك آثار جانبية لعقار هيدروكلوروكين على وظيفة السمع؟

أهمية الدراسة:

تتجلى أهمية هذا البحث في كون كوفيد-19 مرض حديث وواسع الانتشار ويشغل حاليا الأوساط العلمية والطبية، والحد من آثاره يشكل أولوية قصوى لدى بلدان العالم، كما ان المعطيات حوله لا تزال قليلة وشحيحة. ان تقريب المفاهيم المبهمة وتوضيح الرؤية حول أعراض المرض سيساهم في اثراء المعارف حوله والإسراع في علاج اضطرابات السمع المحتملة مبكرا، وتقادي الإصابات الدائمة، ما يحد من الضغوط النفسية الناتجة عن ذلك.

تتداول الهيئات الطبية العديد من الادوية التي تستعمل لعلاج مختلف الإصابات والالتهابات، وتصدر بشكل دوري تحديثات ونشريات للتعريف بالآثار الجانبية لهذه العقاقير، وتمثل اضطرابات السمع إحدى هذه الآثار. في إطار مكافحة كوفيد-19 تم اقتراح العديد من الجزيئات الفعالة لمحاربته، بعضها جديد وبعضها الآخر متداول، عقار هيدروكلوروكين أصبح وبشكل رسمي يستعمل لعلاج كوفيد-19 في العديد من الدول وعلى نطاق واسع، وأضحى من الضروري جمع البيانات الممكنة حوله وحول الاعراض الجانبية له وأيضا نشر خلاصات حول ذلك.

أهداف البحث:

تتمحور اهداف البحث حول النقاط التالية:

1. التعرف على اعراض كوفيد-19، واضطرابات السمع المسجلة لدى حالات المرض الموثقة.
2. التعرف على الادوية والعقاقير التي تسبب فقدان السمع.
3. التعرف على الآثار الجانبية لعقار هيدروكلوروكين على وظيفة السمع.

2. كوفيد-19 وفقدان السمع:

تمثل الالتهابات الفيروسية إحدى الأسباب التي تؤدي إلى فقدان السمع، ويمكن أن تسبب ضرر مباشر لبنية الأذن الداخلية أو غير مباشر عن طريق تهيج النظام المناعي بالمنطقة. أيضا، وينجر عن الالتهابات الفيروسية، التهابات بكتيرية وفطرية ثانوية يمكن ان تؤدي كذلك إلى فقدان سمع توصيلي بالأساس، وهذا مثال على ما قد يحدث عند بعض الحالات المصابة بفيروس نقص المناعة، إن حالات الصمم الناتجة عن الالتهابات الفيروسية قليلة لكن تم توثيقها من قبل (Melagrana et al., 1998, p.01) ; Khalil et al, 2016, p.245 ويجدر بالذكر ان الفيروسات التاجية قد تسبب مضاعفات سمعية (Sriwijitalai et Wiwanitkit, 2020, p.01).

لا يعتبر كوفيد-19 مرض خاص بالأذن، والاصابة به تتجلى في العديد من الأعراض المختلفة، حيث تمثل الحمى، التعب والسعال الجاف أكثر الاعراض شيوعا لمرض كوفيد-19، كما تم الإبلاغ عن فقدان الشهية، ضيق التنفس، انتاج البلغم، وألم عضلي في أكثر من 25% من الحالات المسجلة (Krajewska et al., 2020, p.02)، بالإضافة الى أعراض الجهاز الهضمي، نذكر منها الإسهال (3.8%) والقيء (5.0%) (Guo et al., 2020, p.05). وأفيد مؤخرا أنه يؤدي إلى نقص السكر في الدم، فقر الدم وكذا اضطرابات التدفق، وقد تسبق أعراض الأذن والأنف والحنجرة ظهور مرض كوفيد-19 (Krajewska et al., 2020, p.02)، ولا يزال يصنف هذا الأخير على انه من امراض الجهاز التنفسي رغم اختلاف الأعراض وتنوعها.

قد تسبب الالتهابات الفيروسية فقدان سمع أحادي الجهة أو ثنائي، ويمكن أن يكون خفيف أو حاد وعادة ما تسبب هذه الالتهابات فقدان سمع حسي عصبي، ولكن يمكن ايضا ان تؤدي الى فقدان سمع توصيلي أو مختلط، إن أول حالة تم الاعلان عنها تربط فقدان السمع بمرض كوفيد-19 كان يوم 15 مارس 2020، ويتعلق الأمر بامرأة متقدمة في السن أصيبت بفقدان سمع حسي عصبي، ورغم أن هذه المريضة تعافت من الفيروس، إلا أن فقدان السمع استمر معها (Sriwijitalai et Wiwanitkit, 2020, p.01). في دراسة أخرى أجريت على عشرين حالة مؤكدة بالإصابة بالفيروس، خلصوا إلى أن العدوى قد تكون لها آثار ضارة على الخلايا الشعرية لقوقعة الأذن (Mustafa, 2020, p.03).

نستخلص من هذه البلاغات أن فقدان السمع في عدوى كوفيد-19 هو أمر محتمل لكن نادر الحدوث، وعقب مرور المرض قد لا يسترجع المريض حاسة السمع، مع أنه معروف في حالة الالتهابات الفيروسية ممكن أن يسترجع المريض حاسة السمع بشكل تلقائي، وتعتبر الحالات المذكورة أعلاه الأولى على الإطلاق ولم يتم رفع تقارير عن حالات فقدان السمع قبلها خلال الإصابة بكوفيد-19. الخلايا الشعرية لقوقعة الأذن ومركز السمع مثلت المناطق المصابة وكنتيجة لذلك فقدان السمع كان حسي عصبي وظهرت اضطرابات سمع في الترددات العالية.

الأسباب والآليات القائمة خلف حالات الصمم هذه يمكن تلخيصها في نقطتين، إما بسبب الأدوية المستعملة في علاج كوفيد-19 وهذا ما سنتطرق له في الجزء الثاني من المقالة، وإما بسبب التفاعل الالتهابي الناتج عن مهاجمة الفيروس لهذه المناطق، وبهذا الخصوص، من الجدير بالذكر أن تقارير تشريح الجثث أظهرت التهابات شديدة في المجاري التنفسية السفلى والذي ينجم عنه عجز رئوي ووفاة المريض، حيث يسبب التصاق الفيروس بمخاطية الرئة رد فعل مناعي قوي، ويستمر الجهاز المناعي في إفراز السيتوكينات بكميات معتبرة والتي تؤدي بدورها إلى التهاب رئوي شديد. قد يتمكن الجسم من القضاء على الفيروس في المراحل الأولى من المرض ولكن الالتهاب لا يتوقف وتواصل الوسائط المناعية في تهيج الوضع وصولاً إلى العجز الرئوي، لذلك رخصت منظمة الصحة العالمية مؤخرًا استعمال مضادات الالتهاب الستيرويدية (corticoides)، في علاج كوفيد-19، ومثل هذه الالتهابات قد تسبب أيضاً فقدان السمع حسب المنطقة المستهدفة.

يتواجد على سطح فيروس سارس كوف-2 بروتين خاص يرمز لها بالحرف (S)، هو من يعطيه شكل التاج ومنها أصل تسمية الفيروسات التاجية، عن طريق هذا البروتين يلتصق فيروس سارس كوف-2 على مستقبلات خاصة (ACE2) موجودة على سطح الخلايا والأنسجة التي تستعرض هذه المستقبلات تكون عرضة للإصابة بالفيروس (Guo et al., 2020, p.04)، تتواجد هذه المستقبلات بكثرة في الغشاء الطلائي للأنسجة الرئوية وكذا في الخلايا المعوية لجدار المعى الدقيق، وهذا ما يفسر مسار المرض والأعراض الناتجة عنه، لكن أيضاً يحتوي الدماغ والبصلة السيسائية على العديد من مستقبلات (ACE2)، كما أن مركز السمع في الفص الصدغي للدماغ يحوي العديد منها (Cure et al., 2020, p.01). وحالياً هناك بحوث مكثفة حول هذه المستقبلات لمنع الفيروس من التثبيت عليها في خطوة لإنتاج دواء مضاد لهذا المرض، وهذا بالموازاة مع تطوير لقاح مناسب له، لكن الاختبارات لاتزال قائمة والعديد من الجزيئات والمركبات في طور التجريب.

مهاجمة الفيروس لمركز السمع يتسبب في إفراز زائد لمادة السيتوكين (cytokines)، مما يؤدي إلى تلف السمع بسبب العامل المؤكسد لهذه المادة. عندما يصيب الفيروس كريات الدم الحمراء، يقوم بإزالة الأكسجين منها وبالتالي فإن النشاط المفرط للفيروس بمركز السمع قد يؤدي إلى انخفاض نسبة الأكسجين وتلف المنطقة. أيضاً يستطيع الفيروس مهاجمة الأوردة المسؤولة عن تغذية مركز السمع في الدماغ والتسبب في تجلط الدم مما يؤدي إلى انسدادها وفشل في تروية المنطقة وربما تلفها (Cure et al., 2020, p.01).

3. الادوية التي تسبب فقدان السمع:

يمكن تلخيص أهم العقاقير المسببة لفقدان السمع والأكثر استخداما في الأدوية التالية: الأمينوغليكوزيدات (مضادات حيوية)، بعض الأدوية المضادة للأورام، الماكروليدات (مضادات حيوية)، مضادات الملاريا (الكلوروكين والهيدروكلوروكون)، الساليسيلات (مضادات التهاب)، الفوروسيميد (مدرات البول) (انظر الجدول رقم 01). سنكتفي في هذا الجزء من المقال بالتطرق للأمينوغليكوزيدات والفوروسيميد لأنها أكثر الجزيئات التي تم توثيقها فيما يخص سمية الأذن، أما الهيدروكلوروكين فسنكتفي به في الجزء الأخير من المقال بالتفصيل، وسنستهل كل هذا بعموميات حول الأدوية التي تسبب فقدان السمع.

إن فقدان السمع الدائم له آثار سلبية على حياة الأفراد، حيث يكابد البالغون فيها العزلة والاكتئاب، بينما يعاني الأطفال من ضعف اللغة والتنمية الاجتماعية، ويعد فقدان السمع المرتبط بالعمر

هو الشكل الأكثر شيوعاً لضعف السمع، وهو نتيجة لعدة عوامل نذكر منها: الشيخوخة، عوامل وراثية، التعرض للضجيج، والتعرض للسموم الداخلية أو الخارجية، بالإضافة إلى ذلك لا تزال الأدوية التي لها آثار جانبية سامة على الأذن تشكل مشكلة رئيسية في طب الأنف والأذن والحنجرة وعلى نطاق واسع. الادوية التي لها أثر سام على الأذن تمس فقط الأذن الداخلية والعصب السمعي، ويتراوح هذا الأثر من فقدان سمع خفيف إلى فقدان سمع كلي، وسماعات الطنين (acouphènes) أيضاً شائع جداً في هذا النوع من الإصابات (Lambert et al., 2015, p.47)

الصمم الناتج عن أخذ الأدوية غالباً ما يكون مزدوج، يظهر بشكل مفاجئ أو بشكل تدريجي، وقد يختفي أو لا بعد التوقف عن اخذ الدواء، وفي معظم الأحيان، تعتمد درجة الإصابة على كمية الجرعة. العديد من عوامل الخطر يمكن ان تنذر على احتمال وقوع مثل هذه الإصابات كسن الشخص، الحالة الصحية للكلية والكبد، وإذا ما كان يأخذ ادوية اخرى ذات أثر جانبي مضر للسمع (Lambert et al., 2015, p.47 ; Rapin, 2016, p.26)

الأدوية السامة للأذن تدمر الخلايا الشعرية السمعية والنظم الدهليزية، ونتيجة لذلك، قد تؤدي إلى الصمم الدائم، بالإضافة الى مشاكل في التوازن، الغثيان والدوار، وهذا لأن الأذن الداخلية تعتبر مركز للتوازن. لا توجد حتى الآن علاجات فعالة أو استراتيجيات وقائية لهذا التأثير الجانبي، الطريقة الوحيدة لتقليل التأثيرات السامة للأذن هي تجنب استخدام هذه الأدوية.

الجدول رقم 01 : الأدوية الأكثر شيوعاً التي قد تسبب فقدان السمع (Lambert *etal.*, 2015, p.48)

الفئة	العائلة العلاجية	الاسم الدولي المشترك
أدوية ضغط الدم ANTIHYPERTENSEURS	مدرات البول Diurétiques	فوروسيميد (Furosémide)
أدوية الجهاز العصبي MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	الساليسيلات Salicylés	الأسبيرين (aspirine)
	الأدوية المضادة للالتهابات الغير ستيرويدية Anti-inflammatoires non stéroïdiens	ايبوبروفين (Ibuprofène)
		إندوميثاسين (indométacine)
		بيروكسيكام (piroxicam)
محفزات الجهاز المناعي Immunostimulants	الانترفيرون ألفا (Interféron α)	أمفوتريسين ب (Amphotéricine B)
	الامينو غليكوزيدات Aminosides	جونتاميسين (Gentamycine)
	السيفالوسبورين Céphalosporines	سيفترياكسون (Ceftriaxone)
	الكينين Quinoléines	الكلوروكين ، هيدروكلوروكين (Chloroquine, hydrox chloroquine)
	المكروليدات Macrolides	كلاريثروميسين (Clarithromycine)
مضادات الأورام ومحفزات المناعة ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS		

1.3.1 الأمينو غليكوزيدات:

تشكل المضادات الحيوية من عائلة الأمينو غليكوزيد (aminoglycoside) جنباً إلى جنب مع مدرات البول (diurétique) ، أهم الأدوية التي تحمل آثار سامة للأذن. الأمينو غليكوزيدات هي أدوية تستعمل لقتل البكتيريا، ومعالجة الالتهابات الجرثومية، فهي فعالة من حيث التكلفة وبالتالي تستخدم على نطاق واسع، ولكن سميتها هي أحد الآثار الجانبية البارزة التي تحد من الجرعات المستعملة. تم التعرف على سمية الأمينو غليكوزيدات لأول مرة منذ ثمانين سنة (Ogier *et al.*, 2020, p.01). ينتج عن تسمم الأذن بالأمينو غليكوزيد فقدان السمع الحسي العصبي الحاد وبشكل خاص في الترددات العالية وبشاكلة دائمة (O'neillet *al.*, 2008, p.92). ويرافق فقدان السمع الدائم انخفاض في الخلايا الشعرية العصبية للقوقعة أو الدهليز أو كليهما (Chen *et al.*, 2008, p.179). فقدان السمع يتجلى في الترددات العالية، لذلك يمكن أن تظل هذه الاضطرابات السمعية غير مكتشفة في البداية لدى المرضى، لأن القياس السمعي عالي التردد لا يستخدم بشكل روتيني في الفحوصات السريرية.

تشير العديد من التجارب التي أجريت على الحيوانات للكشف عن آلية سمية جزيئة الأمينو غليكوزيد للأذن، ان الأكسدة عن طريقة تفاعل الاكسجين تشكل الميكانيزم الابتدائي الذي يؤدي في النهاية الى تخريب خلايا الاذن الداخلية، ولذلك تم انجاز العديد من الدراسات على مضادات الاكسدة

كمواد تضاف للعلاج من أجل تخفيف الآثار الجانبية للدواء. من بين مضادات الأكسدة التي أعطت نتائج إيجابية، كان حمض الأسكوربيك (فيتامين ج)، الذي بدى أنه قادر على تخفيف وحتى عكس هذه الأعراض الجانبية (Zadrozniak et al., 2019, p.355). بعض مضادات الالتهاب أيضا أعطت نتائج مشجعة وتبشر بإستراتيجية جديدة للحد من تسمم الأذن، مثل الابسيلين (Ebselen)، الذي وحسب الدراسة المنشورة أدى إلى حماية الأذن وتحسين العلاج (Gu et al., 2020, p.06). علاوة على ذلك، يمكن للأدوية الشائعة مثل الأسبرين أن تخفف من خطر فقدان السمع الناجم عن هذه المضادات الحيوية (Chen et al., 2008, p.178).

2.3 فوروسيميد:

على مدى العقدين الماضيين تم إحراز تقدم كبير في فهم الآثار والآليات الكامنة وراء سمية مدرات البول للأذن. مدرات البول مثل حمض إيثاكرينيك (Acide étacrynique) أو فوروسيميد (Furosémide) تسبب فقط فقدان سمع مؤقت و ذلك نتيجة لنقص التروية الدماغية ونقص الأكسجين (Ding et al., 2016, p.04).

4. الآثار الجانبية لعقار هيدروكلوروكين على وظيفة السمع:

لقد أظهر عقار هيدروكلوروكين نشاط مضاد لفيروس سارس كوف-2- خلال التجارب المخبرية والتجارب السريرية، وتمكن من خفض مدة التمرض بالمستشفيات وتحسين علاج الالتهاب الرئوي، فحسب دراسة قام بها Gautret et al., (2020, p.1809) الذين تلقوا علاج يركز على الهيدروكلوروكين مرفق مع الأزيثروميسين (مضاد حيوي)، تمكنوا من الشفاء، ولقد أسلفنا في مقدمة المقال الدراسات التي أثبتت مدى فعالية الهيدروكلوروكين في علاج كوفيد-19.

رغم هذا النشاط المضاد للفيروسات إلا أن المراجع تقوم بتعريف الهيدروكلوروكين والكلوروكين على أساس أنها أدوية مضادة للملاريا تؤخذ عن طريق الفم (Bortoli et Santiago, 2007, p.1809 ; Saqrane et El Mhammedi, 2020, p.02) ويشاع استخدامها في حالات الروماتيزم، التهاب المفاصل، الذئبة الحمامية الجهازية، واضطرابات الأنسجة الضامة، كما لديها العديد من الخصائص المناعية (Hashem et al., 2020, p.05 ; Patil et al., 2020, p.53). ولقد تم استعمال الهيدروكلوروكين لسنوات طويلة في علاج الملاريا إلى أن طورت هذه الأخيرة مقاومة طبيعية له، لكن حسب معجم مصطلحات كوفيد-19 الصادر حديثا، قامت المنظمة العربية للتربية والثقافة والعلوم بتعريف الكلوروكين على أساس أنه دواء مضاد للفيروسات، والدواء المشتق منه الهيدروكلوروكين يستعمل لعلاج كوفيد-19، كما تمت الإشارة إلى أن اختصاصي الأمراض المعدية الفرنسي ديبويه راوالت من أشد المدافعين عن هذا العقار (ALECSO, 2020, p.13).

تم اشتقاق الهيدروكلوروكين من الكلوروكين من أجل التخفيف من الأعراض الجانبية لهذا الأخير، و تم اثبات أيضا أن الهيدروكلوروكين أكثر فاعلية في علاج كوفيد-19 من الجزيئة الأصلية له (كلوروكين)، و تتمثل الآثار الجانبية الأكثر شيوعا للهيدروكلوروكين في أعراض الجهاز الهضمي مثل الغثيان والقيء (Hashem et al., 2020, p.07)، وأحيانا الحكة والطفح الجلدي، وتشير الدراسات أيضا إلى تأثيرات أخرى محتملة في العين مما قد يؤدي إلى تلف أجزاء منها (Patil et al., 2020, p.53)، ومع ذلك، هذه الأعراض عادة ما تكون خفيفة ونادرا ما تؤدي إلى التوقف عن أخذ الدواء.

في الجدول رقم 02 حاولنا جمع وتلخيص الدراسات التي وثقت لحالات فقدان السمع تحت العلاج بالهيدروكلوروكين، وكما هو ملاحظ، كل دراسة منشورة كانت حول حالة واحدة فقط، وفي معظمهم أناث، حيث تراوحت أعمارهم بين 07 سنوات إلى 57 سنة. يمكن الملاحظة أيضا أن فقدان

السمع في أغلب الحالات كان مزدوج، ما عدا حالة واحدة فقط، وهذه تعتبر إشارة قوية على أن السبب الكامن خلف هذه الاصابات هو الدواء المستعمل في العلاج، وكما أشرنا في الجزء الخاص بالأدوية التي تسبب الصمم، فقدان السمع المزدوج شائع جدا في حالة التسمم بالأدوية على عكس الأحادي.

يمكن الاستخلاص من هذه الدراسات أيضا أن أقل مدة زمنية لفترة العلاج بالهيدروكلوروكين ظهرت بعدها الأعراض هي شهر، بينما تطورت لدى البعض الآخر اعراض فقدان السمع بعد عدة سنوات، ولم تلعب حجم جرعة الدواء كما يبدو دورا في ذلك، مع العلم أن 400 ملغ/اليوم تعتبر جرعة متوسطة، حيث يمكن الوصول إلى 600 ملغ/اليوم في حالة العلاجات المستعجلة.

بعض هذه الحالات تحسنت فعلا بعد التوقف عن أخذ الدواء في ظرف شهرين أو أقل، ما يؤكد مرة ثانية أن الدواء كان سببا في هذه الاصابات، كما أن اضطرابات السمع تم ملاحظتها بداية في الترددات العالية بينما قياس السمع عادة ما يتم عن طريق تخطيط السمع، وهذا الاختبار تم اثبات عدم حساسيته في اكتشاف اضطرابات السمع المبكرة الناتجة عن تسمم دوائي.

معظم الحالات المذكورة في الجدول اسفله تم علاجها بعقار هيدروكلوروكين من أجل الذئبة الحمامية الجهازية، وتجدر الإشارة إلى أنه تم بالفعل تسجيل حالات فقدان السمع في الأشخاص الذين يعانون من هذا المرض (Chatelet et al., 2017, p.03). وبالتالي يجب عدم استبعاد فرضية ارتباط اضطرابات السمع المسجلة بالذئبة الحمامية، مع الاحتفاظ بفرضية الدواء. ورغم هذا، تبقى الحالات المسجلة علامة دالة على وجود سمية نحو الأذن وخاصة إذا كانت الجرعات عالية، والعديد من الباحثين في المجال أصبحوا يصرون على إعادة تصنيف الدواء كصنف ذو أعراض جانبية ضارة للأذن، وفي النهاية يجب التصرف بحذر مع هذه المعطيات لأن الدراسات تمت على عدد محدود من الأشخاص.

الجدول رقم 02: حالات فقدان السمع تحت العلاج بعقار الكلوروكين والهيدروكلوروكين

المرجع	تطور الحالة بعد التوقف عن أخذ الدواء	الجرعة ملغ/يوم	مدة العلاج بالدواء عند ظهور الاصابة	السن	الجنس	نوع الإصابة	رقم الحالة
Seckin et al., 2000	تحسن الحالة في ظرف شهرين	400	بعد خمسة أشهر	34	انثى	فقدان سمع مزدوج	1
Coutinho et Duarte, 2002	/	200	بعد سنتين	7	انثى	فقدان سمع أحادي	2
Lim, 2011	/	100 (3ملغ/كغ/يوم)	بعد شهرين	11	انثى	فقدان السمع في أذن واحدة، ثم الثانية بعد شهر	3
Khalili et al., 2014	تحسن الحالة في ظرف شهرين	200	بعد شهر واحد ظهرت الاعراض، واستمر العلاج لثلاث	57	ذكر	فقدان سمع مزدوج	4

			أشهر				
Chatelet et al., 2016	تحسن الحالة	400	عدة سنوات	33	انثى	فقدان سمع مزدوج	5
Patil et al., 2020	تحسن الحالة	400	بعد ستة أشهر	51	انثى	فقدان سمع مزدوج	6

فيما يخص آلية هذه السمية، فقد حاولت العديد من الدراسات شرحها إلا أنها لا تزال غير مفهومة بالنسبة للهيدروكلوروكينوربما متعددة العوامل أيضا (Mosnier, 2005, p.29 ; Bortoli et Santiago, 2007, p.1809).

وسنحاول استعراض أهم هذه الآليات والتي يمكن تلخيصها في النقاط التالية:

- فقدان خلايا الشعر الخارجية (CCE) لقوقعة الأذن وهذا في حالة التعرض لفترة طويلة للغاية ما يؤدي إلى صمم غير معكوس (الذي لا رجعة فيه) (surdit  irr versible) وهذا ما أثبتته الدراسات النسيجية لتأثير جزيئة الكينين (Mosnier, 2005, p.29) (la quinine).
- يمكن أن يؤدي تراكم الكلوروكين داخل الخلايا الصبغية (m lanocytes) إلى تداخل مع استقلاب الميلانين، والذي يمكن أن يكون عجزه سبباً للصمم (Bortoli et Santiago, 2007, p.1809).
- انخفاض تدفق الدم في قوقعة الأذن (Mosnier, 2005, p.30).
- تدمير أهداب القوقعة الحسية (Chatelet et al., 2017, p.03).
- انخفاض عدد الخلايا العصبية (Chatelet et al., 2017, p.03).

5 خاتمة:

لا تزال المعطيات حول طريقة تأثير مرض كوفيد-19 على حاسة السمع شحيحة، وحالات فقدان السمع المعلن عنها نادرة جداً، لذلك وجب القيام بالمزيد من الدراسات وتتبع الحالات بحذر، من أجل تجنب أي تطورات سلبية للمرض على حاسة السمع.

إن تحسن وظيفة السمع لدى بعض الحالات بعد التوقف عن أخذ دواء هيدروكلوروكين لا يثبت بالضرورة تورط الدواء في الإعاقة المسجلة، كما أن أسباب الإعاقة السمعية متعددة ويمكن أن يكون المرض نفسه سبباً فيها. رغم أن الحالات المسجلة قليلة جداً، إلا أن فحص حاسة السمع ومتابعتها للمرضى تحت العلاج بالهيدروكلوروكين اضحى ضروري جداً، لتفادي أي اضطرابات أو إصابات مستقبلية في حاسة السمع.

المراجع:

1. رحموني بشرى، الإخلال بالقواعد المطبقة على الممارسات التجارية في ظل أزمة كورونا (كوفيد 19)، مجلة المشكاة في الاقتصاد التنموية والقانون، المركز الجامعي عين تموشنت، عين تموشنت، الجزائر، المجلد: 05 العدد: 01 لسنة: 2020.

2. عطاب يونس، تدابير الوقاية لحماية الصحة العمومية من وباء كوفيد-19، مجلة العلوم القانونية والاجتماعية، جامعة زيان عاشور، الجلفة، الجزائر، المجلد الخامس العدد الثاني السنة جوان 2020.

3. Arab League Educational, Cultural and Scientific Organization (ALECSO). (2020). DICTIONARY OF COVID-19 TERMS. Bureau de Coordination d'Arabisation. 82, Rue Oued Ziz Street, BP : 290 Agdal, Rabat – Royaume du Maroc.
4. Bortoli, R., & Santiago, M. (2007). Chloroquine ototoxicity. *Clinical rheumatology*, 26(11), 1809-1810.
5. Chatelet, J. N., Auffret, M., Combret, S., Bondon-Guitton, E., Lambert, M., & Gautier, S. (2017). Surdit  sous-hydroxychloroquine: premier cas de r introduction positive et analyse de la base fran aise de pharmacovigilance. *La Revue de M decine Interne*, 38(5), 340-343.
6. Chen, J., Liu, Z., Yan, H., Xing, W., Mi, W., Wang, R., ... & Zha, D. (2020). miR-182 prevented ototoxic deafness induced by co-administration of kanamycin and furosemide in rats. *Neuroscience Letters*, 134861.
7. Chen, Y., Huang, W. G., Zha, D. J., Qiu, J. H., Wang, J. L., Sha, S. H., & Schacht, J. (2007). Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: from the laboratory to the clinic. *Hearing research*, 226(1-2), 178-182.
8. Coutinho, M. B., & Duarte, I. (2002). Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 62(1), 53-57.
9. Cure, E., & Cure, M. C. (2020). Comment on "Hearing loss and COVID-19: A note". *American Journal of Otolaryngology*.
10. Ding, D., Liu, H., Qi, W., Jiang, H., Li, Y., Wu, X., ... & Salvi, R. (2016). Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *Journal of otology*, 11(4), 145-156.
11. Ferner, R. E., & Aronson, J. K. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19.
12. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Honor , S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 105949.
13. Gu, R., Longenecker, R. J., Homan, J., & Kil, J. (2020). Ebselen attenuates tobramycin-induced ototoxicity in mice. *Journal of Cystic Fibrosis*.
14. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.
15. Hashem, A. M., Alghamdi, B. S., Algaissi, A. A., Alshehri, F. S., Bukhari, A., Alfaleh, M. A., & Memish, Z. A. (2020). Th rapeutique use of chloroquine and hydrox chloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel M decine and Infectieuse Disease*, 101735.
16. Khalil, A., Moutran, H., Corr, C., & Elias, F. (2016). A case of West Nile viral enc phalites with reversible hearing loss in an immunocomp tent patient. *International Journal of Infections Diseases*, 53, 155.
17. Khalili, H., Dastan, F., & Manshadi, S. A. D. (2014). A case report of hearing loss post use of hydrox chloroquine in a HIV-infected patient. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 20.

18. Krajewska, J., Krajewski, W., Zub, K., & Zatoński, T. (2020). COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *European Archives of Otorhino-laryngologie*, 1-13.
19. Lambert, V., Folâtres, A., Roger, V., Viader, F., & Saint-Lorant, G. (2015). Iatrogénie médicamenteuse et troubles de la parole et de l'audition chez la personne âgée. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(550), 46-52.
20. Lim, S. C., & Tang, S. P. (2011). Hydrox chloroquine-induced ototoxicity in a child with systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatic diseases*, 14(1), e1-2.
21. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... & Wang, M. (2020). Hydrox chloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.
22. Melagrana, A., Tarantino, V., D'Agostino, R., & Taborelli, G. (1998). Electronystagmography findings in child unilateral sensorineural hearing loss of probable viral origin. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 42(3), 239-246.
23. Mosnier, I. (2005) . Ototoxicité de la quinine Quinine ototoxicity. *La Lettre d'Otorhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* - no 298.
24. Mustafa, M. W. M. (2020). Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *American Journal of Otolaryngology*, 102483.
25. O'neil, W. G. (2008). Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*, 249(2-3), 91-96.
26. Ogier, J. M., Lockhart, P. J., & Burt, R. A. (2020). Intravenously delivered aminoglycoside antibiotics, tobramycin and amikacin, are not ototoxic in mice. *Hearing Research*, 386, 107870.
27. Patil, A., Jerang, Y., & Mathew, J. (2020). Hydroxychloroquine-induced auditory toxicity. *Indian Journal of Rheumatology*, 15(1), 53.
28. Rapin, A. (2016). Médicaments ototoxiques et oculotoxiques: la vigilance du pharmacien. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(556), 24-27.
29. Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S., & Saffaei, A. (2020). Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*, 105945.
30. Saqrane, S., El Mhammedi, M. A. (2020). Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19. *New Microbes and New Infections*, 100680.
31. Seçkin, Ü., Özoran, K., İkinçigüllari, A., Borman, P., & Bostan, E. E. (2000). Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 19(5), 203-204.
32. Sriwijitalai, W., & Wiwanitkit, V. (2020). Hearing loss and COVID-19: A note. *American Journal of Otolaryngology*.
33. Trecca, E. M., Gelardi, M., & Cassano, M. (2020). COVID-19 and hearing difficulties. *American Journal of Otolaryngology*.
34. Zadrozniak, M., Szymanski, M., & Luszczki, J. J. (2019). Vitamin C alleviates ototoxic effect caused by coadministration of amikacin and furosemide. *Pharmacological Reports*, 71(2), 351-356.

