

Review Paper

The Role of Hemostatic System and the Importance of Blood Coagulation in COVID-19: A Review Study



Fatemeh Mohammadi¹ , Maryam Nikrou¹, Kimia Sadeghi¹, Farid Askarifard¹, *Mohammad Sayyadi² 

1. Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



Citation Mohammadi F, Nikrou M, Sadeghi K, Askarifard F, Sayyadi M. [The Role of Hemostatic System and the Importance of Blood Coagulation in COVID-19: A Review Study (Persian)]. *Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS)*. 2022; 25(2):174-187. <https://doi.org/10.32598/JAMS.25.2.6211.1>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.25.2.6211.1>



Article Info:

Received: 26 Sep 2022

Accepted: 26 Oct 2022

Available Online: 01 Jun 2022

Key words:

Coagulation system, COVID-19, Coronavirus, Respiratory infection

ABSTRACT

Background and Aim Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory disorder that can affect many body systems, including the hemostatic system. In this study, we aim to investigate the role of hemostatic system and the blood coagulation in COVID-19.

Methods & Materials In this review study, the articles were searched using the keywords COVID-19, Respiratory infection, and Coagulopathy in Google Scholar, PubMed, Google Springer and Science Direct databases.

Ethical Considerations Ethical principles in writing this article were observed in accordance with the guidelines of the National Ethics Committee and the Committee on Publication Ethics (COPE).

Results Many changes in the coagulation profile of infected patients were reported, including changes in the platelet count, fibrinogen/fibrin degradation product, D-Dimer, fibrinogen, prothrombin time, and activated partial thromboplastin time. With the increase in the number of patients with COVID-19, several studies found out the occurrence of thrombosis and coagulopathy in patients.

Conclusion Due to the increase in the occurrence of coagulation disorders in patients with COVID-19, the administration of anticoagulants is needed for their treatment; it can play an effective role in improving the prognosis of patients.

* Corresponding Author:

Mohammad Sayyadi

Address: Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (918) 3628542

E-mail: m.sayyadi@arakmu.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

In December 2019, a sudden outbreak of an acute respiratory syndrome caused by a novel coronavirus was reported for the first time in Wuhan, Hubei Province, China. The World Health Organization (WHO) named the disease as COVID-19 and three months later, declared it a global pandemic. This virus is highly contagious and affects the lower and upper respiratory system. Evidence shows that coagulation disorder is often seen in COVID-19 patients and its occurrence is higher in severe cases [1, 2]. Due to the insufficient information about coagulopathy of COVID-19, in this narrative review study, we aim to investigate the genetic structure, pathogenesis, clinical manifestations of COVID-19 and the relationship of this disease with blood coagulation disorders in patients with COVID-19.

Materials and Methods

This is a narrative review study. Articles were searched using the keywords COVID-19, Respiratory infection and Coagulopathy in Google Scholar, PubMed, Google Springer and Science Direct databases.

Results

The novel coronavirus belongs to the subfamily Coronavirinae and the family Coronaviridae. This virus is one of the enveloped viruses that have a diameter of 80-120 nm and has four variants: Alpha, beta, delta and gamma [3]. It uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor and infects cells with ACE2 through the receptor-binding domain found in the Spike (S) protein. Most common clinical symptoms of COVID-19 include: Fever, cough, fatigue, diarrhea, and vomiting, which are similar to other coronaviruses with animal origin [8, 10]. Acute respiratory distress syndrome occurs about 9 days after the infection. In addition to the lungs, this virus involves heart, kidney, liver, eyes, and the nervous system. Infection caused by COVID-19 activates systemic inflammatory responses as a part of the innate immune response [13]. The activation of the host's defense system leads to the activation of hemostatic factors and finally causes the generation of thrombin, which is known as inflammation of thrombosis or immunothrombosis. The receptor for virus adhesion on endothelial cells is ACE2; therefore, when the virus enters the vascular endothelial cell, it causes viral replication, infiltration of inflammatory cells, endothelial cell apoptosis, and capillary prothrombotic

effects [20]. Recent studies have shown the occurrence of venous and arterial thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, ischemic stroke, and myocardial infection in patients with COVID-19 admitted to the intensive care units [22, 23]. Virchow's triad, which includes blood flow stasis, vascular wall damage, and hypercoagulability, can also be a mechanism in COVID-19. Hospitalized patients with confirmed or suspected COVID-19 should have coagulation tests at the time of admission, including D-dimer, prothrombin time test, activated partial thromboplastin time test, fibrinogen test, and platelet count, since these tests provide a useful prognosis [32].

Discussion

The symptoms and prognosis of COVID-19 depend on many factors, such as patient's age, underlying diseases, the type of virus, etc. One of the important features in infected patients is the hemostatic disorders that are associated with changes in indicators such as platelet count, fibrinogen/fibrin degradation products, D-Dimer, and fibrinogen. Therefore, according to changes in the hemostatic system of patients with COVID-19, anticoagulant treatments are recommended along with supportive treatments for these patients.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Ethical principles in writing this article were observed in accordance with the guidelines of the National Ethics Committee and the Committee on Publication Ethics (COPE).

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contributions

All authors met the writing standards based on the recommendations of the [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#).

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله مروری

مروری بر نقش سیستم هموستاز و اهمیت جنبه‌های بالینی انعقاد خون در بیماری کووید-۱۹

فاطمه محمدی^۱، مریم نیک‌رو^۱، کیمیا صادقی^۱، فرید عسکری فرد^۱، *محمد صیادی^۲

۱. دانشکده پیراپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.



Citation Mohammadi F, Nikrou M, Sadeghi K, Askarifard F, Sayyadi M. [The Role of Hemostatic System and the Importance of Blood Coagulation in COVID-19: A Review Study (Persian)]. *Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS)*. 2022; 25(2):174-187. <https://doi.org/10.32598/JAMS.25.2.6211.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JAMS.25.2.6211.1>

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کووید-۱۹ یک اختلال تنفسی محسوب شده که می‌تواند بسیاری از سیستم‌های بدن از جمله سیستم هموستاز را تحت تأثیر قرار دهد؛ لذا در این مقاله مروری، براساس جدیدترین یافته‌ها به بررسی نقش سیستم انعقاد خون در عفونت کووید-۱۹ می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: جستجوی مقالات در مدلاین با استفاده از کلیدواژه‌های COVID-19، Respiratory infection و Coagulopathy در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسپرینگر، پاب‌مد، گوگل اسکالر، ساینس دایرکت، صورت گرفته است.

ملاحظات اخلاقی: اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

یافته‌ها: در دسامبر سال ۲۰۱۹ در شهر وهان واقع در استان هوبئی چین، شیوع ناگهانی سندرم تنفسی حاد ناشی از گونه جدید کرونا ویروس برای اولین بار گزارش شد. سازمان بهداشت جهانی این ویروس را کووید-۱۹ و کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها (ICTV) آن را SARS-CoV-2 نامید. تغییرات بسیاری در پروفایل انعقادی بیماران کووید-۱۹ گزارش شده است. این موارد شامل تغییرات در تعداد پلاکت و همچنین تغییر شاخص‌های انعقادی از قبیل FDP، D-Dimer، فیبرینوژن، PT و PTT می‌باشد. با افزایش شمار بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ محققان با بررسی‌های متعدد به بروز ترومبوز و کوآگولوپاتی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ پی بردند.

نتیجه‌گیری: به‌علت افزایش بروز اختلالات انعقادی در بیماران کووید-۱۹، لذا تجویز داروهای ضدانعقادی به‌عنوان یکی از بازوهای مهم درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ لازم می‌باشد و می‌تواند در بهبود پیش‌آگهی بیماران نقش مؤثری را ایفا کند.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۴ نهر ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۰۴ آبان ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۱

کلیدواژه‌ها:

سیستم انعقاد، کووید-۱۹، ویروس کرونا، عفونت تنفسی

* نویسنده مسئول:

محمد صیادی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پیراپزشکی اراک، گروه علوم آزمایشگاهی.

تلفن: ۳۶۲۸۵۴۲ (۹۱۸) +۹۸

پست الکترونیکی: m.sayadi@arakmu.ac.ir

مقدمه

طولانی از انتقال حیوان-حیوان-انسان عمل می‌کنند. با توجه به همسانی بالای سارس-کووید با سایر ویروس‌های مشابه سارس یافت شده در خفاش، مخزن ویروس امکان دارد خفاش باشد. به علت سازگار شدن کووید-۱۹ در بدن خفاش که دمای بالاتری از بدن انسان دارا می‌باشد این ویروس نسبت به دما مقاومت بیشتری از سارس-کووید نشان می‌دهد [۳]. ویروس SARS-CoV-2 که مشابه سارس و ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS) در خانواده Coronaviridae می‌باشد، دارای ژنوم RNA تک‌رشته‌ای پلاریته مثبت (30kb) با یک ساختار cap در انتهای 5' و یک دم poly A در انتهای 3' است [۴]. کروناویروس دارای حداقل ۶ فریم قابل ترجمه (ORF) است که پروتئین‌های ساختاری اولیه از جمله (Spike S)، غشا (E) envelope، (M)، نوکلئوکپسید را کد کرده. پروتئین‌های S اتصال به رسپتورهای اختصاصی سلول میزبان را عهده‌دار می‌باشند. هموتریمرهای پروتئین S، اسپایک را در سطح ویروس تشکیل داده و اتصال به رسپتورهای سلول میزبان را ممکن می‌سازند. پروتئین‌های M شامل دامین‌های غشایی هستند که در شکل ویروس و اتصال به نوکلئوکپسید شرکت می‌کند. پروتئین E با مونتاژ ویروس و پاتوژن‌ارتباط دارد. پروتئین N مسئول بسته‌بندی و کپسوله کردن ژنوم است و آن را به ویروس تبدیل می‌کند و همچنین RNA های خاموش را آنتاگونیزه می‌سازد (تصویر شماره ۱) [۵].

اتصال به سلول میزبان

اسپایک پروتئین^۱ ویروس کرونا یک S گلیکوپروتئین هموتریمر است که از طریق دامین متصل شونده به رسپتور، به غشای اینترگرال نوع I در ACE2 متصل شده و سپس اندوسیتوز وابسته به PH رخ می‌دهد. pH اسیدی لیزوزوم و اندوزوم باعث فعال شدن آنزیم‌های کاتپسین B و L و شکستگی S گلیکوپروتئین به دو زیر واحد S1 و S2 می‌شود. زیر واحد S1 برای اتصال و S2 برای ادغام با غشای سلول میزبان به کار می‌روند. ویروس برای ورود به سیتوزول سلول نیز نیاز به محیط اسیدی با pH حدود ۳ دارد [۷]. در سیتوپلاسم سلول، ویروس به کمک RNA پلیمراز خود شروع به تکثیر می‌کند و این ویروس‌ها پس از خروج از سلول، سلول‌های مجاور را آلوده می‌سازند. سلول‌های میزبان همچنین با بیان پروتئین اسپایک در سطح خود باعث اتصال غشایی سلول‌های مجاور به یکدیگر و ایجاد سین سیشیوم^۲ می‌شود. ایجاد سین سیشیوم علاوه بر اینکه باعث اختلال در عملکرد عضو درگیر می‌شود، زمینه انتشار بیشتر ویروس و فرار از دست سیستم ایمنی را نیز فراهم می‌سازد [۸].

mRNA ACE2 در همه ارگان‌های اصلی حضور دارند؛ اگرچه بیان پروتئین آن در چندین ارگان اصلی و مکان‌هایی که در آغاز عفونت و بروز فنوتیپ آن از جمله، ترومبوز ویدی، شریانی و مویرگی نقش

1. Spike-Protein
2. Syncytium

شیوع ناگهانی سندرم تنفسی حاد ناشی از گونه جدید کرونا ویروس برای اولین بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان استان هوبئی چین، گزارش شد. سازمان بهداشت جهانی این بیماری ویروسی را کووید-۱۹ و کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها (ICTV) آن را SARS-CoV-2 نامید. سه ماه بعد، مدیرکل سازمان بهداشت جهانی، کووید-۱۹ را یک بیماری همه‌گیر جهانی اعلام کرد. این ویروس بسیار مسری بوده و دستگاه تنفس تحتانی را درگیر می‌کند. مدارک جمع‌آوری شده نشان‌دهنده این موضوع است که اختلال انعقادی اغلب در کووید-۱۹ دیده می‌شود و وقوع آن در موارد شدید، بیشتر است [۱]. به دلیل اطلاعات ناکافی در مورد کوآگولوپاتی کووید-۱۹، در این مقاله مروری بر اساس جدیدترین یافته‌ها به ساختار ژنتیکی، مکانیسم پاتوژن، تظاهرات بالینی و ارتباط کووید-۱۹ با اختلالات انعقادی خون در این بیماران پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها

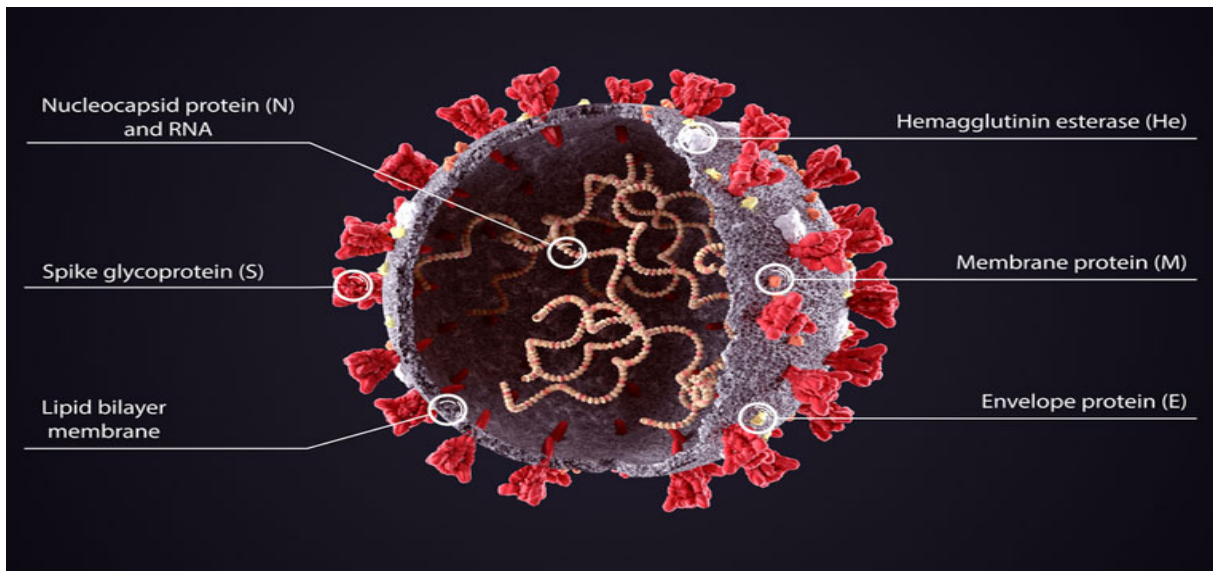
مقاله پیش روی یک مقاله مروری نظام‌مند است. جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های COVID-19. Respiratory infection و Coagulopathy در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسپرینگر، پاب‌مد، گوگل اسکالر، ساینس دایرکت، صورت گرفته است.

یافته‌ها

برای نخستین بار در شهر ووهان استان هوبئی چین، پس از این که مردم بدون علت مشخصی دچار پنومونی شدند و درمان‌های موجود مؤثر نبودند، گونه جدیدی از کروناویروس شناسایی شد. نخست به آن عنوان nCoV-2019 تعلق گرفت. با گذر شمار قربانیان این ویروس از مرز ۱۰۰۰ نفر، سازمان بهداشت جهانی برای بیماری ناشی از آن، نام رسمی کووید-۱۹ را که اشاره به کرونا، ویروس، بیماری و سال ۲۰۱۹ را دارد، انتخاب کرد [۲].

ساختار ژنتیکی و مکانیسم پاتوژن کووید-۱۹

کروناویروس به زیرخانواده Coronavirinae در خانواده Coro-naviridae از طبقه nidovirales تعلق دارد. این ویروس از ویروس‌های پوشش‌دار بوده که قطری برابر با ۸۰-۱۲۰ نانومتر را دارا هستند و به ۴ گروه آلفا، بتا، دلتا و گاما تقسیم می‌شود. پیش از شناسایی کووید-۱۹ تنها ۶ نوع کروناویروس می‌توانستند انسان را آلوده کنند؛ کووید-۱۹ که عضوی از خانواده بتا کروناویروس‌ها محسوب می‌شود، هفتمین آن‌ها است. در سال‌های گذشته دو کرونا ویروس سارس-کووید و MERS-CoV که به ترتیب از گربه و شتر به انسان انتقال یافتند، دو همه‌گیری کشنده را رقم زدند. خفاش‌ها و پرندگان به‌عنوان میزبان‌های معمول کرونا ویروس، همراه با بیماری مشترک انسان-دام و یک تاریخچه مستند



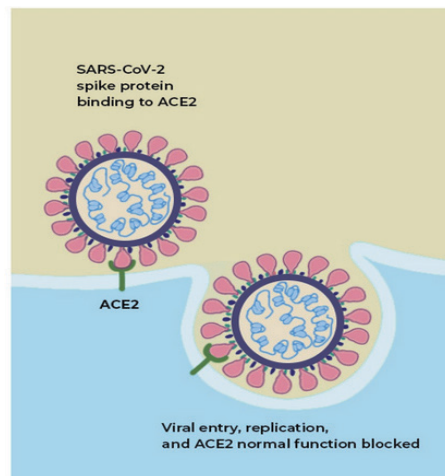
تصویر ۱. پروتئین‌های ساختاری اصلی ویروس شامل N (Nucleocapsid)، E (Envelope)، M (Membrane)، S (Spike) [۶]

با بیشترین آمار مبتلایان کرونا در جهان می‌باشد. فوتی‌های ناشی از کرونا در جهان ۵ میلیون و ۹۸۷ هزار و ۲۴۸ نفر گزارش شده است. بیشترین مرگ‌ومیر مربوط به مردان سالخورده با میانگین سنی ۷۵ سال دارد که دارای سابقه در بیماری‌های زمینه‌ای همچون دیابت، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی، بیماری مزمن تنفسی، سرطان و عمل جراحی قبلی هستند [۱۱]. در این بیماری، سیستم ایمنی-سلولی مهم‌ترین بازوی سیستم ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی بوده، در افراد سالخورده ضعیف می‌شود. با این وجود، نباید فراموش کرد که این ویروس می‌تواند جوانان و افراد سالم را نیز مبتلا ساخته و آن‌ها را دچار عارضه کند. میزان مرگ‌ومیر ناشی از این ویروس را ۳/۴ درصد تخمین می‌زنند. در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی با انتشار بیانیه‌ای شیوع کرونا ویروس جدید را یک وضعیت اضطراری بهداشت عمومی اعلام کرد که تهدیدی برای همه جهان به‌شمار می‌رود [۱۲].

مهمی ایفا می‌کنند، بیشتر است. ارگان‌های اصلی شامل حلق بینی (نازوفارنکس)، حلق دهانی (اوروفارنکس)، ریه‌ها، معده، روده کوچک، طحال، کبد، کلیه و مغز با اتصال به گیرنده‌های ACE2 در سلول‌های اپیتلیال، اندوتلیال و سلول‌های انتروسیستی هستند. تحقیقات بروز AC-E2R را در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف شریانی در بعضی از ارگان‌ها به‌خصوص مغز، نشان دادند. این مشاهده امکان دارد با عارضه سکته مغزی ایسکمیک حاد مرتبط باشد. تراکم ACE2R به‌خصوص در ریه‌ها، قلب، و ریدها و شریان‌ها بالا می‌باشد (تصویر شماره ۲) [۱۰].

شیوع کووید-۱۹

طبق آخرین آمارهای جهانی، مبتلایان به ویروس کرونا تاکنون به ۶۲۴ میلیون و ۷۵۶ هزار و ۳۳۶ نفر رسیده است. در این میان، ایران با ۷ میلیون و ۲۷۰ هزار و ۸۴۳ نفر مبتلا، هفدهمین کشور



تصویر ۲. اتصال پروتئین اسپایک به رسپتور ACE2 در سلول میزبان [۹]

علائم بالینی و مشخصات آزمایشگاهی بیماران کووید-۱۹

و بیماری شدیدتر هنگام پذیرش، با نتایج بدتری همراه هستند. براساس معیار انجمن تورا سیک امریکا، از ۱۷۳ بیماری که به عنوان پنومونی شدید بستری شده بودند، ۲۴/۹ درصد از بیماران دچار پنومونی شدید (۴۳ نفر از ۱۷۳ نفر) در مقایسه با ۳/۶ درصد در گروه بیماران دچار پنومونی غیرشدید، یک رویداد نتیجه اولیه را تجربه کردند. مارکر D-dimer نیز به دو صورت کم تر از mg/L ۵ درصد و یا بیشتر از mg/L ۵ درصد تقسیم گردید، در اغلب افراد مبتلا به بیماری شدید، شاخص D-dimer بیشتر از mg/L ۵ درصد مشاهده شد. ارزیابی های کامل تر از پارامترهای انعقادی شامل PT، aPTT، D-dimer، فیبرینوژن و آنتی ترومبین در ۱۸۳ بیمار بازمانده از کووید-۱۹ طی ۱۴ روز مورد آنالیز قرار گرفتند. در زمان انتشار ۷۸ نفر (۴۲/۶ درصد) ترخیص شده و ۲۱ بیمار (۱۱/۵ درصد) فوت کردند. در نهایت ۸۴ بیمار (۴۵/۹ درصد) همچنان بستری در بیمارستان باقی ماندند. به طور کل از ۲۱ بیمار ۱۵ نفر فوت شده همراه با DIC آشکار طبق معیار ISTH تشخیص داده شدند. به طور متوسط در طی ۴ روز (۱-۱۲ روز) بعد از بستری تنها یک بیمار از ۷۸ بیمار مرخص شده دارای شواهد DIC بود. افراد فوت شده در بیمارستان دارای شواهد پیشرفت DIC همراه با افزایش فیبرینوژن، PT، D-dimer در طی ۱۰ روز بعد از بستری شدن بودند، اگرچه اطلاعات مربوط به شواهد سپسیس اثبات نشده است. با وجود اینکه سطح آنتی ترومبین در اواخر دوران بستری در بیماران فوت شده کاهش یافت، سطح آن در اکثریت افراد زیر سطح نرمال قرار نگرفت [۱۷].

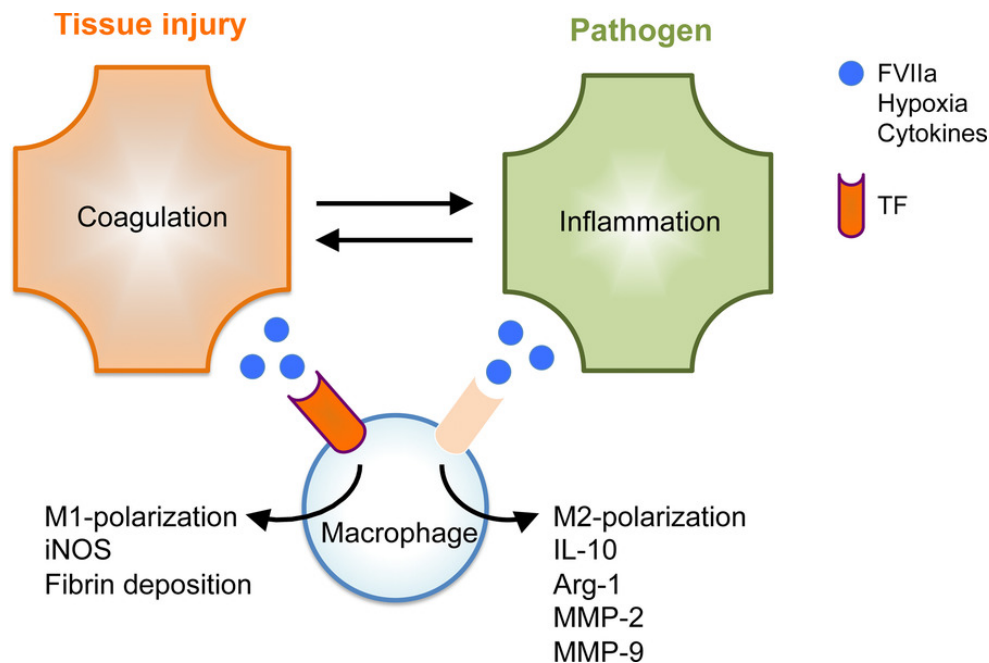
در یک آنالیز بر روی ۴۴۹ بیمار طبقه بندی شده براساس ابتدای به کووید-۱۹ شدید (تعریف شده براساس میزان تنفس < ۳۰ تنفس در دقیقه، اشباع اکسیژن هوای اتاق > ۹۳ درصد، PaO₂/FiO₂ > ۳۰۰ mm Hg)، ۹۹ بیمار (۲۲ درصد) ضد انعقاد پیش گیری کننده ترومبوآمبولی وریدی (VTE) حداقل برای ۷ روز دریافت کردند. ۹۴ بیمار با مصرف enoxaparin به میزان ۴۰-۶۰ میلی گرم در هر روز درمان شدند و ۵ بیمار با مصرف هپارین شکسته نشده (UFH) ۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ u در هر روز بهبود یافتند. از ۴۴۹ بیمار، ۲۲ درصد (۹۷ نفر) دارای شماره ISTH < ۴ بوده و ۲۹/۸ درصد از بیماران (۱۳۶ نفر) در زمان گزارش فوت کردند. اگرچه به طور کلی تفاوتی بین میزان مرگومیر بیماران درمان شده با هپارین و بدون مصرف هپارین در طی ۲۸ روز دیده نشد [۱۸]. نتایج مطالعات مختلف نشان داده است در بیمارانی که در بخش های مراقبت های ویژه و یا در بخش در بیمارستان بستری هستند، در مقایسه با افرادی که به صورت سرپایی در مان می شوند تست های انعقادی اختلالی فراگیری از خود نشان می دهد که این اختلالات هم در هموستاز اولیه و هم در هموستاز ثانویه مشهود می باشد.

تب، سرفه و خستگی، اسهال و استفراغ شایع ترین علائم بالینی عفونت کووید-۱۹ می باشد که از این نظر، مشابه سایر کروناویروس ها با منشاء حیوانی است. سندرم دیسترس تنفسی حداً ۲ حدوداً ۹ روز پس از شروع عفونت بروز می کند. این ویروس علاوه بر ریه به سایر بافت ها از جمله قلب، کلیه، کبد، چشم و سیستم عصبی آسیب می زند. گیجی، فراموشی، تضعیف و محو شدن قدرت بویایی و چشایی و دردهای عصبی تا تشنج و سکتة مغزی، از جمله علائم عصبی این ویروس هستند که مربوط به کمبود اکسیژن خون و التهاب مغز می باشد [۱۳]. التهاب مغزی می تواند به طور غیرمستقیم ناشی از ایجاد طوفان سایتوکاینی (آنسفالیت اتوایمیون) یا به طور مستقیم ناشی از شکسته شدن سد خونی-مغزی توسط ویروس (آنسفالیت ویروسی) باشد. ویروس کووید-۱۹ از طریق ایجاد ترمبوز در شریان ها و وریدها، عوارض قلبی-عروقی نیز ایجاد کرده است. مکانیسم ایجاد ترمبوز در این بیماری، التهاب، فعال شدن پلاکت ها، اختلال در عملکرد عروق و گرفتگی عروق است. تجویز داروهای ضد ترمبوز در بیماران نیز بر این اساس صورت می گیرد. برخی از افراد مبتلا به کووید-۱۹، همزمان سایر عفونت های ویروسی را نیز تجربه می کنند که شایع ترین آن ها عبارتند از: رینو ویروس، آنفولانزا و ویروس سن سشیال تنفسی [۱۴].

ویژگی های پایه ۹۹ بیمار بستری شده در ووهان ۶ درصد افزایش در aPTT، ۵ درصد افزایش در پروترومبین (PT)، ۳۶ درصد افزایش در D-dimer و افزایش در بیومارکرهای التهابی شامل اینترلوکین-۶ (IL-6)، سرعت رسوب گذاری گلبول قرمز را نشان داد. ترومبوسیتوپنی تنها در ۱۲ درصد مشاهده شد. یک مجموعه کاملی از پارامترهای آزمایشگاهی برای پیگیری ۳۲ بیمار که بهبود یافتند و یا فوت کردند نشان می داد که افزایش شاخص D-Dimer در ۵ فرد فوت شده در مقایسه با ۲۸ فرد بازمانده، همراه بالنفوپنی و مشکلات کلیوی (اختلال در عملکرد کلیه) می باشد [۱۵]. در آنالیز ۱۹۱ بیمار از دو بیمارستان اصلی ووهان میزان مرگومیر گزارش شده، ۲۸ درصد (۵۴ بیمار) است. فاکتورهای مرتبط با مرگومیر شامل افزایش D-dimer به بیش از 1μg/ml، افزایش PT، افزایش IL-6 و سایر بیومارکرهای التهابی، افزایش سطح تروپونین و بیماری های مشترک شامل، فشارخون بالا، دیابت و بیماری قلبی-عروقی می باشد. تمام ۵۴ فرد فوت شده دچار سپسیس شدند. ۵۰ درصد افراد شواهد تعریف شده ای از انعقاد خون به صورت افزایش ۳ ثانیه ای در PT و یا افزایش ۵ ثانیه ای در aPTT را به همراه داشتند. در نیمی از افراد همچنین عفونت های ثانویه موجود بود اگرچه DIC ارزیابی نشد [۱۶]. محققان اعلام کردند که بیماران در معرض خطر تنفسی

3. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

4. Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)



تصویر ۳. ارتباط التهاب و انعقاد خون [۳۲]



التهاب و انعقاد خون

عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های ویروسی، باکتریایی و قارچی باعث فعال شدن پاسخ‌های التهابی سیستمیک به‌عنوان بخشی از واکنش ایمنی ذاتی می‌شوند. فعال شدن پاسخ‌های سیستم دفاعی میزبان منجر به فعال‌سازی‌های فاکتورهای هموستاتیک و در نهایت باعث ایجاد ترومبوسین می‌شود که به‌نام‌های التهاب ترومبوسین و یا ایمونوترومبوسین مصطلح می‌باشد. در بیماران دارای sepsis- SIC (induced coagulopathy) فعال شدن پاتولوژیک سیستم هموستاز و تشکیل DIC باعث ایجاد نقص در چندین ارگان می‌شود [۱۹]. مسیره‌های فعال‌سازی انعقاد به‌دنبال التهاب شامل پلی فسفات‌های نشأت گرفته از میکروارگانیسم‌ها، پلاکت‌های فعال، ماست سل‌ها و فاکتور XII در مسیر تماسی می‌باشد. اثرات التهابی ناشی از سایتوکاین‌ها همچنین منجر به فعال شدن سلول‌های اندوتلیال عروق و اندوتلیال صدمه دیده همراه با خواص پرترومبیک حاصل از آن می‌گردد. بیماران در معرض ریسک بالا ممکن است از این استراتژی‌های مهار پاسخ‌ها بهره ببرند، اما موفقیت این مداخلات ممکن است به دوره زمانی و تکامل عفونت بستگی داشته باشد. مهارکننده‌های سرین پروتئازها در گردش از جمله: آنتی‌ترومبین، مهارکننده C۱ استراز و پروتئین C در شرایط التهابی پاسخ به عفونت کاهش می‌یابد. خاموش شدن فیبرینولیتیک که در سپسیس نیز اتفاق می‌افتد و با فعالیت PAI1 افزایش یافته مشخص می‌گردد، منجر به کاهش D-دایمرها می‌شود. صدمه به اندوتلیال عروقی نه‌تنها باعث ترومبوسایتوپنی بیشتر و کاهش ضدانعقاد‌های طبیعی می‌شود، بلکه فعال‌سازی هموستاتیک به‌عنوان افزایش بیان فنوتایپ DIC ترومبوتیک را به‌همراه دارد (تصویر شماره ۳)

[۲۰]. همان‌طور که داده‌های تانگ و همکارانش نشان می‌دهد SIC و DIC آشکار در مراحل پیشرفته بیماری کووید-۱۹ اتفاق می‌افتد، در شرایطی که هنوز بیماران بستری هستند و اغلب دارای سپتیک فیزیولوژی و نارسایی چندین ارگان می‌باشند. در بیماران مبتلا به SARS COV-2 براساس سطوح افزایش یافته ESR، IL-6، CRP و فیبرینوژن، التهاب قابل توجه حضور دارد. باتوجه به میل زیاد ویروس برای ACE2، فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال و تخریب آن‌ها، در نتیجه سطح آنتی‌ترومبوتیک عروق به فضایی امن برای ایجاد لخته منتج می‌شود [۲۱]. گزارش اخیر از بیماران کووید-۱۹ در وهان، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را اندازه‌گیری کرده و افزایش را در غلظت پلازما که در بیماران بخش آی سی یو بالاتر از بیماران غیر آی سی یو می‌باشد، یافته است. این التهاب مرتبط با کووید-۱۹ و فعال‌سازی‌های بعدی انعقاد یک علت احتمالی برای افزایش سطوح D-دایمر می‌باشد. باتوجه به نقش التهاب در فعال شدن سیستم انعقاد، ارتباط D-دایمر با شدت بیماری و میزان التهاب می‌تواند یک فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده تلقی گردد. به‌نظر می‌آید برخی بیماران پاسخ‌های التهابی بارزتری نسبت به عفونت SARS COV-2 دارند؛ مانند آنچه که در سندرم پاسخ‌های التهابی سیستمیک یا طوفان سایتوکاینی دیده می‌شود که ممکن است تغییرات چشم‌گیرتری را در تست‌های انعقادی توضیح دهد. همان‌طور که تانگ و همکارانش نشان دادند سطح فیبرینوژن در تمام بیماران بستری شده بالا رفته است، رانوچی^۵ و همکارانش گزارشی از ۱۶ بیمار کووید-۱۹ دارای سندرم زجر تنفسی حاد^۶ ارائه دادند که نیازمند ونتیلاتور مکانیکی

5. Ranucci
6. ARDS

نقش VWF در عفونت کووید-۱۹

مطالعات مختلفی چندین مشخصه منحصر به فرد را در بیماران مبتلا به پنومونی کووید-۱۹ و سندرم زجر حاد تنفسی شناسایی کردند. علاوه بر افزایش مداوم سطح D-دایمر، همان طور که دیگران گزارش داده اند، بیمار دارای آنتی بادی ضد کاردیولیپین (IgM) و IgM ضد GPI-β2، افزایش قابل توجهی در آنتی ژن VWF، فعالیت VWF (چهار برابر بالاتر از ULN) و سطح فاکتور ۸ بود. یافته‌ها با فعال سازی سلول‌های اندوتلیال عروقی سیستمیک در مقیاس گسترده مطابقت دارند [۲۸].

ترومبوز وریدی و شریانی در کووید-۱۹

مطالعات اخیر وقوع ترومبوز وریدی و شریانی از جمله ترومبوز عمیق وریدی، آمبولی ریوی، سکنه ایسکمیک، عفونت میوکارد و وقایع شریانی سیستمیک را در ۱۸۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که در بخش آی سی یو بستری شده بودند، بررسی کردند. همه بیماران ترومبوپروفیلاکسی استاندارد را دریافت کردند. (نادروپارین ۵۷۰۰-۲۸۵۰ IU/day براساس وزن بدن). وقوع هم‌زمان وقایع ترومبوتیک ۳۱ درصد بود. وقوع ترومبوآمبولی ریوی بیشترین شیوع را داشت (۲۷ درصد) و اکثریت آمبولی ریوی بود. فاکتورهای پیش‌بینی کننده وقایع ترومبوتیک، شامل افزایش سن و شواهد موجود در تست‌های غربالگری انعقادی می‌باشند (زمان پروترومبین [PT] < ۳ ثانیه بالاتر از حد طبیعی [ULN])، زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال شده [APTT] < ۵ ثانیه بالاتر از ULN حد طبیعی). هیچ‌یک از بیمارانی که وقایع ترومبوتیک را تجربه کردند، معیارهایی برای انعقاد درون‌رگی منتشر را نشان ندادند [۲۹].

تانگ و همکارانش پارامترهای انعقاد غیرنرمال و پیش‌آگهی ضعیف را در ۱۸۳ بیمار درگیر با پنومونی کووید-۱۹ گزارش دادند. آن‌هایی که زنده نماندند نسبت به آن‌هایی که زنده ماندند، سطوح D-دایمر بالاتر، محصولات تخریب فیبرینوژن (FDP) و شاخص PT و APTT بالاتری داشتند. پارامترهای انعقاد غیرنرمال در اوایل بستری شدن در بیمارستان مشهود بود و در بعضی بیماران غلظت فیبرینوژن و فعالیت آنتی ترومبین در طول زمان بستری کاهش یافت [۳۰]. در بررسی مشابه در مطالعه‌ای در ۴۴۵ بیمار گزارش شد که درمان ضدانعقادی در درجه اول با LMWH (هپارین با وزن مولکولی کم) که برای ۷ روز یا بیشتر تجویز می‌شود در مقایسه با تجویز در بیماران با شاخص SIC انعقاد ناشی از سپسیس (بیشتر از ۴ یا شاخص D-دایمر بیشتر از ۶ ULN)، با مرگ‌ومیر ۳۸ روزه کم‌تری همراه است. شاخص SIC از شمارش پلاکتی، PTT FDP، شاخص سندرم پاسخ التهابی سیستمیک^۷ و ارزیابی نارسایی ارگان‌ها ناشی می‌شود [۲۸].

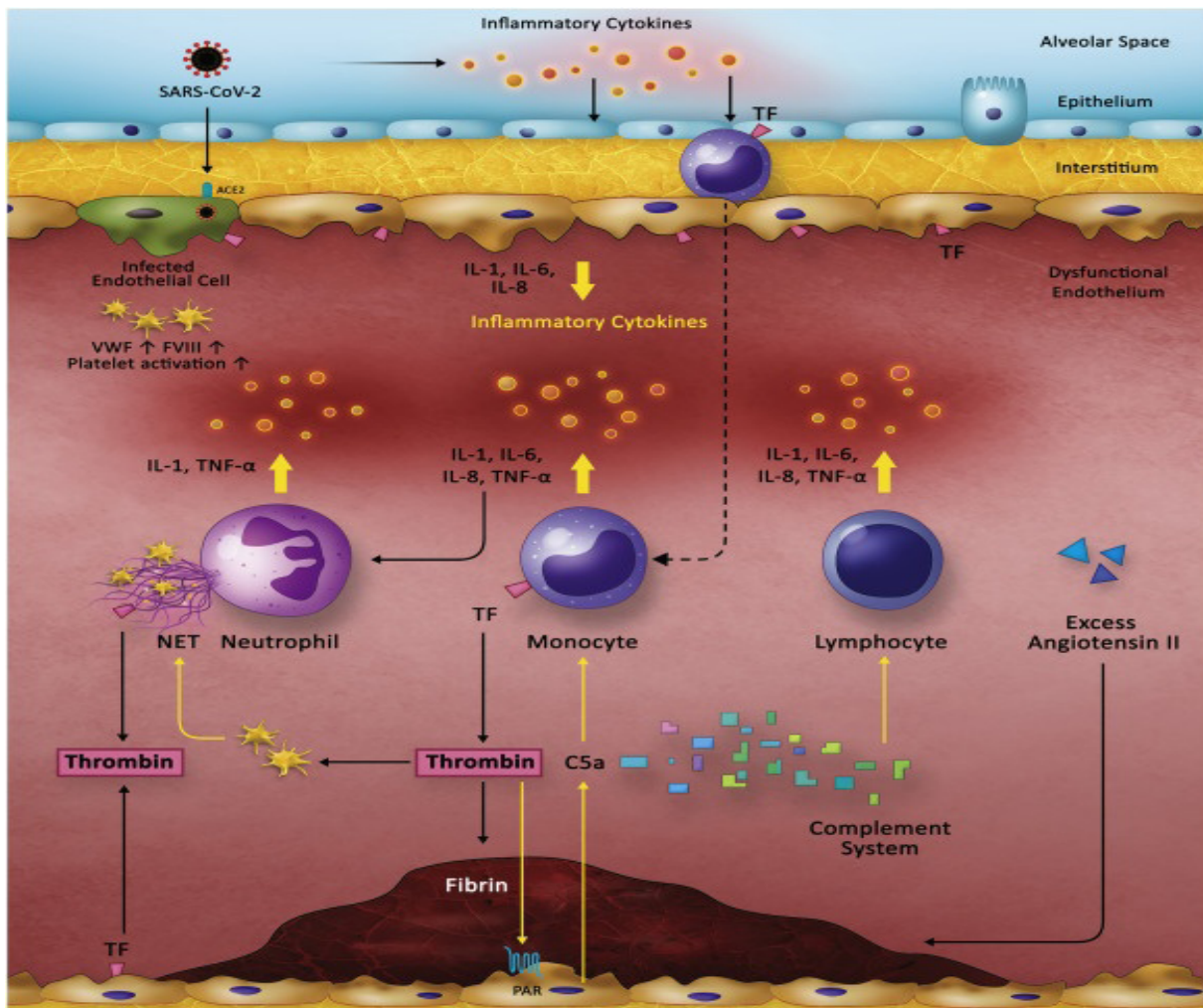
هستند و میزان فیبرینوژن و D-دایمر و سطح اینترلوکین ۶ (IL-6) آن‌ها اندازه‌گیری شده است. یک یافته مهم این گزارش این بود که افزایش سطح اینترلوکین ۶ مرتبط با افزایش سطح فیبرینوژن می‌باشد، افزایش سطح D-دایمر به هنگام بستری یا بعد از آن، هر دو مرتبط با افزایش میزان مرگ‌ومیر در کووید-۱۹ می‌باشد [۱۹]. بیماران مبتلا به سپتیک و شوک سپتیک و همین‌طور بیماران مبتلا به DIC حتی بدون رخداد سپسیس، در معرض خطر مرگ بیشتری هستند. مکانیزم فعال شدن انعقاد در عفونت SARS COV-2 در حال حاضر شناخته شده نمی‌باشد اما به نظر می‌رسد با پاسخ‌های التهابی به‌جای ویژگی‌های خاص ویروس ارتباط داشته باشد. برخلاف سایر ویروس‌های RNA دار مرتبط با تظاهرات خونریزی دهنده مانند ابولا و سایر ویروس‌ها تب‌زای هموراژیک، انعقاد مشاهده شده در سارس منجر به خونریزی قابل توجه نمی‌شود (تصویر شماره ۴) [۲۲].

نقش پلاکت‌ها در ترومبوز مرتبط با کووید-۱۹

پلاکت‌ها می‌توانند پاسخ‌های با ایمنی سلولی، پاتوژن‌ها را هم تقویت و هم محافظت کنند. پلاکت‌ها هم از طریق اتصالات مستقیم و اغلب به واسطه رسپتورهای FC پلاکت و هم به صورت غیرمستقیم از طریق پل‌های پروتئینی پلازما به میکروپلاکت‌های مختلف متصل می‌شوند [۲۴]. همانند فعال سازی آگونیست‌ها، اتصال پاتوژن‌ها می‌تواند باعث آزاد شدن گرانول‌ها و آزادسازی پروتئین‌ها از جمله فاکتور پلاکتی-۴ (PF4) و فیبرینوپیپتید B گردد [۲۵]. پلاکت‌ها همچنین ممکن است نقش مهمی در پاکسازی عوامل بیماری‌زای ویروسی داشته باشند. فعل و انفعالات پلاکت‌ها با لکوسیت‌ها، شروع کننده به‌کارگیری و ارتشاح بافتی لازم، برای پاکسازی پاتوژن می‌باشد. در بیماران بسیار بدحال، ترومبوسایتوپنی با نارسایی چند عضو و مرگ مرتبط است. مطالعات نشان داده‌اند که ویژگی منحصر به فرد عفونت کووید-۱۹، وجود مگاکاربوسیت‌های خارج مدولاری است که به‌طور فعال تولید پلاکت می‌کنند [۲۶].

اندوتلیوپاتی و کووید-۱۹

گیرنده جهت چسبندگی ویروس، ACE2 بر روی سلول‌های اندوتلیال می‌باشد؛ در نتیجه با ورود ویروس به سلول اندوتلیال عروق باعث همانندسازی ویروسی، نفوذ سلول التهابی، آپوپتوز سلول اندوتلیال و اثرات پروترومبوتیک مویرگ‌ها می‌گردد. گزارشات اخیر نشان داده‌اند که کرونا ویروس‌ها قابلیت نفوذ درون سلول‌های اندوتلیال و همچنین به سلول‌های تک‌هسته‌ای و پلی‌مورف را دارا می‌باشند، از نظر بالینی صدمه اندوتلیال مویرگ‌های عروقی همراه با ایجاد لخته در گردش خون کوچک منجر به میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک می‌شود که خود باعث فعال شدن سیستمیک انعقاد و پتانسیل برای عوارض ترومبوآمبولیک، در بیماران می‌شود [۲۷].



تصویر ۴. مکانیسم‌های ترومبوز در کووید-۱۹

مکانیسم (های) بالقوه برای ترومبوز مرتبط با کووید-۱۹

سه گانه Virchow که شامل ناهنجاری‌های جریان خون، آسیب عروقی و ناهنجاری‌های موجود در خون گردشی است یک ساختار پاتولوژیک با قدمت زیاد می‌باشد که بنیادی را برای درک و بررسی ترومبوز فراهم کرده اعم از اینکه ترومبوز در گردش شریان‌ها و وریدها و مویرگ‌ها رخ دهد؛ درحالی‌که هریک از سه شرط در اکثر شرایط برآورده می‌شود، مهم است که تشخیص دهیم که سهم هریک می‌تواند باتوجه‌به شرایط و در بسترهای عروقی متفاوت باشد [۳۲].

متمایز کردن ویژگی‌های آزمایشگاهی کووید-۱۹ مرتبط با انعقاد خون

مارکر D-دایمر افزایش‌یافته خون محیطی در میان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌خصوص کسانی که بیماری شدید دارند، به‌طور مداوم مشاهده می‌شود. تعداد زیادی

تحقیقات اخیر وقوع وقایع ترومبوتیک را بین ۱۵۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک که در آی سی یو بستری شده بودند، گزارش کردند. تعیین وضعیت برای تعیین خطر وقوع ترومبوآمبولی برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و افراد دارای سندرم زجر حاد تنفسی مرتبط با عفونت غیر کووید-۱۹ انجام شد. ۲۵ بیمار (۱۶/۷ درصد) آمبولی ریوی را تجربه کردند. ضدانعقادهای لوپوسی در ۵۰ بیمار از ۷۵ بیمار مورد آزمایش، یافت شد. در بیماران دارای سندرم زجر تنفسی مرتبط با عفونت غیر کووید-۱۹، ۱-۲ درصد از آن‌ها آمبولی ریوی را تجربه کردند. محققان همچنین گزارش دادند که بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی مرتبط با عفونت غیر کووید-۱۹، انعقاد درون‌رگی منتشر را نشان ندادند و افزایش قابل‌ملاحظه‌ای در سطوح گردشی آنتی‌ژن VWF، فعالیت VWF و فاکتور VIII انعقادی داشتند [۳۱].

مدیریت مسئله انعقاد

نظارت بر تست های انعقادی

بیماران بستری شده مبتلا به کووید-۱۹ قطعی یا احتمالی باید در هنگام پذیرش تست های انعقادی، از جمله D-dimer، PT، aPTT، در هنگام پذیرش تست های انعقادی، انجام دهند، انجام این تست ها پیش آگهی مفیدی را فراهم می آورد. افزایش D-dimer مرتبط با عوارض بالینی بیمار و افت سریع فیبرینوژن مرتبط با DIC می تواند طی ۷ الی ۱۱ روز بعد از اولین علامت یا ۴ الی ۱۰ روز بعد از بستری مشاهده شود. زمان افزایش Pt، aPTT، D-dimer با کاهش فیبرینوژن و شمارش پلاکت، همراه است. همچنین با دوره زمانی بستری در بیمارستان مصادف می باشد که شروع واضح آن بین ۷ الی ۱۰ روز بعد از پذیرش است. اگرچه افزایش D-dimer می تواند در روز چهارم شروع شود. این بیماران به شدت بدحال همراه با سپتیک هستند؛ تغییرات انعقاد پیش رونده، پیشرفت DIC را نشان می دهد که ممکن است مستقل از کووید-۱۹ باشد و در اثر طولانی شدن بستری، ونتیلاتور مکانیکی، عفونت ها و سایر علت های معمول در آی سی یو، رخ دهد [۳۶].

راهبردها و بیانیه های توافقی

انجمن بین المللی ترومبوز و هموستاز یک بیانیه راهنمایی موقت برای شناخت و مدیریت کوآگولوپاتی در کووید-۱۹ منتشر کرد. این سند چندین فاکتور کلیدی از جمله افزایش D-dimer و ارتباطش با نتایج کلینیکی ضعیف و ترومبوسایتوپنی را از ویژگی های مهم بیماران بستری بر شمرده است [۳۷]. انجمن هماتولوژی انگلیس استفاده از شاخص ISTH DIC را به عنوان یک شاخص پیش آگهی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ برای راهنمایی درمان توصیه کرده است. به خصوص در غیاب خونریزی، دوزهای درمانی ضدانعقادها باید در نظر گرفته شوند؛ با این حال، دوزهای پیشگیری کننده هپارین شکسته نشده یا LMWH توصیه می شود [۳۸]. **انجمن هماتولوژی آمریکا** ترومبوپروفیلاکسی با LMWH یا فونداپارینوکس (توصیه شده توسط UFH برای کاهش تماس با بیمار) را توصیه کرده است مگر اینکه خطر خونریزی بیشتر از خطر ترومبوز باشد [۳۹]. ترومبوپروفیلاکسی در بیماران کووید-۱۹ با استفاده از رژیم تأیید شده ت (بتریکسابان ۱۶۰ میلی گرم به عنوان اولین دوز و به دنبال آن ۸۰ میلی گرم در روز برای ۳۵-۴۲ روز یا ریواروکسابان ۱۰ میلی گرم در روز برای ۳۱-۳۹ روز) مطلوب است. **کالج قلب و عروق آمریکا** پروفیلاکسی دارویی در بیماران کووید-۱۹ را که مراقبت در سطح آی سی یو نیاز دارند؛ همانند کسانی که پنومونی، نارسایی تنفسی یا سایر عوامل همراه مثل نارسایی قلبی، سرطان و بی تحرکی طولانی مدت دارند و احتمالاً زنان بارداری که در بیمارستان بستری می باشند، توصیه کرده است [۴۰]. یک بیانیه توافقی از چندین انجمن ملی چینی و گروه های کار، اهمیت ترومبوپروفیلاکسی و نظارت هوشیارانه برای عوارض ترومبوتیک در میان بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ را برجسته ساخته است.

از بیماران کووید-۱۹ (۵۷۰۰ نفر) در نیویورک، مشمول اقدامات پایه D-دایمر بودند. سطح متوسط ng/ml ۴۳۸ بود. (IQR: 262–872 ng/ml) (رنج مرجع نرمال ۰-۲۲۹). مولکول D-دایمر محصول حاصل از تخریب فیبرین، در نتیجه تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می باشد، از ترومبین به عنوان کاتالیزگر استفاده می شود. حضور D-دایمر در گردش نشان دهنده شکسته شدن پلیمرزهای فیبرین توسط پلاسمین است. واژه ترمینولوژی D-دایمر بر اساس اجزای تشکیل دهنده آن از دو قطعه D فیبرین می باشد که توسط پیوند عرضی (فاکتور XIII) به هم متصل شده اند؛ در حالی که حضور D-دایمر در گردش محیطی وجود ترومبوز را پشتیبانی می کند. مشخصه خوب بیماری زایی و تشخیص انعقاد درون عروقی منتشره (DIC) با کوآگولوپاتی مرتبط با کووید-۱۹ مرتبط است [۳۳]. انعقاد منتشر درون عروقی (DIC) به دلیل سهم خود در نقص چندین ارگان به وسیله ترومبی فیبرین پلاکتی در عروق ریز و خونریزی هم زمان به دلیل مصرف فاکتورهای انعقادی و ترومبوسایتوپنی، تشخیص داده می شود. در یک مورد اساسی مشترک، باور بر این است که التهاب سیستمیک، حضور و در معرض قرار گرفتن پروتئین های انعقادی در گردش در برابر فاکتورهای بافتی و صدمه/اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال عروقی همراه با کاهش جدی ضدانعقادها فیزیولوژیک و پروتئین ها فیبرینولیتیک از جمله فعال کننده پلاسمینوژن بافتی و اوروکیناز مانند فعال کننده پلاسمینوژن، مسئول بروز DIC است. فرآورده های حاصل از تخریب فیبرین/فیبرینوژن از جمله D-دایمر منجر به فعال شدن پلاکت می شود. یک همبستگی میان میزان FDPs و سطح فعال سازی پلاکت وجود دارد. گلیکوپروتئین VI پلاکت، در فرم دایمر خود به دو کلاژن متصل شده (در مرحله اول ترومبوز)، قطعه D فیبرین و D-دایمر، تجمع پلاکتی در محل های تشکیل فیبرین را تسهیل می کنند. در حقیقت، پلاکت GPVI ممکن است به عنوان گیرنده فیبرین پلیمریزه شده به کار گرفته شود که تولید ترومبین و گردش اضافی پلاکت به محل پیشرفت ترومبوز را تقویت می کند [۳۴]. ویژگی منحصر به فرد کووید-۱۹ مرتبط با کوآگولوپاتی و ترومبوپولی در یک مورد کوچک توسط پانیکادا^۱ و همکارانش اشاره شد. شواهد و مدارک به دست آمده از مشاهدات بالینی و کالبدشکافی، کووید-۱۹ مرتبط با کوآگولوپاتی را از میکروانژیوپاتی ترومبوتیک و DIC متمایز می کند. همپوشانی های بالقوه در بیماران بسیار بدحال کووید-۱۹ قابل مشاهده است که در آنها نقص در گردش خون، نقص در چندین ارگان، هیپوکسی مقاوم به درمان و ARDS منجر به DIC شدید می شود [۳۵].

نتیجه‌گیری

بیماری کووید-۱۹ یک بیماری نوپدید در دنیا محسوب می‌شود که علائم بالینی آن می‌تواند شمال تب، خستگی و سرفه‌های مکرر باشد. این بیماری می‌تواند به فرم یک عفونت تنفسی خود محدودشونده تا یک عارضه جدی نمایان شود. علائم و پیش‌آگهی بیماری به بسیاری از شاخص‌ها از جمله سن بیمار، بیماری زمینه‌ای، نوع ویروس درگیرکننده و ... بستگی دارد. یکی از ویژگی‌های مهم در بیماران کووید-۱۹ می‌تواند اختلالات سیستم هموستاتیک باشد که با تغییر در شاخص‌هایی همچون پلاکت، FDP، D-Dimer، فیبرینوژن همراه باشد. لذا باتوجه به تغییرات سیستم هموستاتیک در این بیماران درمان‌های ضد انعقادی نیز به‌همراه درمان‌های حمایتی در این بیماران توصیه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

اصول اخلاقی در نگارش مقاله، طبق دستورالعمل کمیته اخلاق کشوری و آیین‌نامه COPE رعایت شده است.

حامی مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی از سازمان‌های مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیر انتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت‌نویسندگان

همه نویسندگان استانداردهای نگارش را بر اساس توصیه‌های کمیته بین‌المللی ویراستاران مجلات پزشکی (ICMJE) رعایت کردند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک جهت حمایت تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- [1] Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: An overview. *Chemotherapy*. 2019; 64(5-6):215-23. [DOI:10.1159/000507423] [PMID] [PMCID]
- [2] Güner HR, Hasanoglu İ, Aktaş F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turkish J Med Sci*. 2020; 50(S1-1):571-7. [DOI:10.3906/sag-2004-146] [PMID] [PMCID]
- [3] Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021; 54(2):159-63. [DOI:10.1016/j.jmii.2020.03.022] [PMID] [PMCID]
- [4] Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:587269. [DOI:10.3389/fcimb.2020.587269] [PMID] [PMCID]
- [5] Guruprasad L. Human coronavirus spike protein-host receptor recognition. *Prog Biophys Mol Biol*. 2021; 161:39-53. [DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2020.10.006] [PMID] [PMCID]
- [6] Cuffari B. What are spike proteins? 2021 [Updated 2023 February 8]. Available from: [\[Link\]](#)
- [7] Peter EK, Schug A. The inhibitory effect of a coronavirus spike protein fragment with ACE2. *Biophys J*. 2021; 120(6):1001-10. [DOI:10.1016/j.bpj.2020.08.022] [PMID] [PMCID]
- [8] Koley T, Madaan S, Chowdhury SR, Kumar M, Kaur P, Singh TP, et al. Structural analysis of COVID-19 spike protein in recognizing the ACE2 receptor of different mammalian species and its susceptibility to viral infection. *3 Biotech*. 2021; 11(2):109. [DOI:10.1007/s13205-020-02599-2] [PMID] [PMCID]
- [9] Sriram K, Insel P, Loomba R. What is the ACE2 receptor? How is it connected to coronavirus and why might it be key to treating COVID-19? The experts explain. 2020 [Updated 2023 February 8]. Available from: [\[Link\]](#)
- [10] Perrotta F, Matera MG, Cazzola M, Bianco A. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter? *Respiratory Med*. 2020; 168:105996. [DOI:10.1016/j.rmed.2020.105996] [PMID] [PMCID]
- [11] Fajar JK, Sallam M, Soegiarto G, Sugiri YJ, Anshory M, Wulandari L, et al. Global prevalence and potential influencing factors of COVID-19 vaccination hesitancy: A meta-analysis. *Vaccines*. 2022; 10(8):1356. [DOI:10.3390/vaccines10081356] [PMID] [PMCID]
- [12] Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020; 57(6):365-88. [DOI:10.1080/10408363.2020.1783198] [PMID]
- [13] Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021; 92:55-70. [DOI:10.1016/j.ejim.2021.06.009] [PMID] [PMCID]
- [14] Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 symptoms: Longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Ann Intern Med*. 2021; 174(5):723-5. [DOI:10.7326/M20-5926] [PMID] [PMCID]
- [15] Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *Plos One*. 2020; 15(10):e0241329. [DOI:10.1371/journal.pone.0241329] [PMID] [PMCID]
- [16] Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020; 111:102452. [DOI:10.1016/j.jaut.2020.102452] [PMID] [PMCID]
- [17] Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: Some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(8):1191-9. [DOI:10.1515/cclm-2020-0573] [PMID]
- [18] Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020; 319(2):L211-7. [DOI:10.1152/ajplung.00199.2020] [PMID] [PMCID]
- [19] Shaw RJ, Bradbury C, Abrams ST, Wang G, Toh CH. COVID-19 and immunothrombosis: Emerging understanding and clinical management. *Br J Haematol*. 2021; 194(3):518-29. [DOI:10.1111/bjh.17664] [PMID]
- [20] Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(5):319-29. [DOI:10.1038/s41577-021-00536-9] [PMID] [PMCID]
- [21] Francischetti IM, Toomer K, Zhang Y, Jani J, Siddiqui Z, Brotman DJ, et al. Upregulation of pulmonary tissue factor, loss of thrombomodulin and immunothrombosis in sars-cov-2 infection. *EClinicalMedicine*. 2021; 39:101069. [DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101069] [PMID] [PMCID]
- [22] Portier I, Campbell RA, Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol*. 2021; 28(6):445-53. [DOI:10.1097/MOH.0000000000000666] [PMID] [PMCID]
- [23] Caccamo N, Dieli F. Inflammation and the coagulation system in tuberculosis: Tissue factor leads the dance. *Eur J Immunol*. 2016; 46(2):303-6. [DOI:10.1002/eji.201546225] [PMID]
- [24] Sayyadi M, Shaiegan M, Nikouguftar Zarif M, Vaezi M, Malek-Mohammadi A, Ahmadi M, et al. [Platelet compatibility assessment between AML patients and platelet donors by flow cytometry (Persian)]. *Sci J Iran Blood Transfus Organ*. 2016; 13(1):29-37. [Link]
- [25] Sayyadi M, Shaiegan M, Nikouguftar Zarif M, Vaezi M, Mohammadi S. Platelet transfusion outcome and flow cytometric monocyte phagocytic assay (FMFA). *Arch Iran Med*. 2016; 19(6):426-9. [PMID]
- [26] Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136(11):1317-29. [DOI:10.1182/blood.2020007214] [PMID] [PMCID]
- [27] Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: Crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(3):194-209. [DOI:10.1038/s41569-020-00469-1] [PMID] [PMCID]
- [28] Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. *Crit Care*. 2020; 24(1):360. [DOI:10.1186/s13054-020-03077-0] [PMID] [PMCID]
- [29] Chen S, Zhang D, Zheng T, Yu Y, Jiang J. DVT incidence and risk factors in critically ill patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(1):33-9. [DOI:10.1007/s11239-020-02181-w] [PMID] [PMCID]
- [30] Li Y, Deng Y, Ye L, Sun H, Du S, Huang H, et al. Clinical significance of plasma d-dimer in COVID-19 mortality. *Front Med*. 2021; 8:638097. [DOI:10.3389/fmed.2021.638097] [PMID] [PMCID]

- [31] Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3):100742. [DOI:10.1016/j.cpcardiol.2020.100742] [PMID] [PMCID]
- [32] Blann AD, Lip GY. Virchow's triad revisited: The importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res.* 2001; 101(4):321-7. [DOI:10.1016/S0049-3848(00)00419-9] [PMID]
- [33] Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6):1324-9. [DOI:10.1111/jth.14859] [PMID] [PMCID]
- [34] Levi M, Iba T. COVID-19 Coagulopathy: Is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021; 16(2):309-12. [DOI:10.1007/s11739-020-02601-y] [PMID] [PMCID]
- [35] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1738-42. [DOI:10.1111/jth.14850] [PMID]
- [36] Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med.* 2021; 289(3):411-9. [DOI:10.1111/joim.13205] [PMID] [PMCID]
- [37] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1023-6. [DOI:10.1111/jth.14810] [PMID]
- [38] Yusuff H, Zochios V, Brodie D. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19 patients receiving ECMO: A narrative review of current literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022; 36(8 Pt B):3312-7. [DOI:10.1053/j.jvca.2022.03.032] [PMID] [PMCID]
- [39] Massaro G, Lecis D, Martuscelli E, Chiricolo G, Sangiorgi GM. Clinical features and management of COVID-19-associated hypercoagulability. *Card Electrophysiol Clin.* 2022; 14(1):41-52. [DOI:10.1016/j.ccep.2021.10.005] [PMID] [PMCID]
- [40] Vincent JL, Levi M, Hunt BJ. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(2):214-20. [DOI:10.1016/S2213-2600(21)00455-0] [PMID]