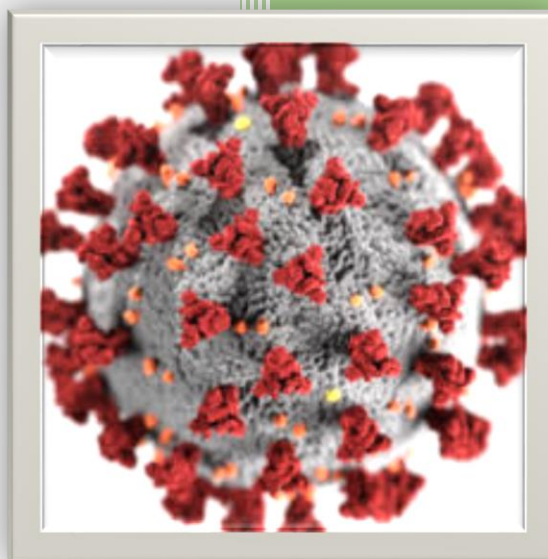


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره بیست و سوم:

مروری بر انعقاد خون در بیماران کووید-۱۹

دکتر صادق باباشاه^{۱،۲}، دکتر فاطمه رهبری زاده^۲

۱. گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

۲. مرکز تحقیقات و توسعه زیست فناوری، دانشگاه تربیت مدرس

babashah@modares.ac.ir

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

مروری بر انعقاد خون در بیماران کووید-۱۹

دکتر صادق باباشاه^۱، دکتر فاطمه رهبری زاده^۲

با همکاری: زهرا جوانمردی فرد^۱، زهرا معززی طهران خواه^۱، ساغر رهنما^۱، علی مؤذنی^۳

۱. گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس

۲. مرکز تحقیقات و توسعه زیست فناوری، دانشگاه تربیت مدرس

۳. مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، سازمان انتقال خون ایران

babashah@modares.ac.ir

مقدمه

پس از شیوع بیماری کووید-۱۹ در وهان چین، این بیماری به سرعت در سراسر جهان گسترش یافت و تا به امروز جان افراد زیادی را در سراسر جهان گرفته است. عامل ایجادکننده این بیماری، کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) می باشد که یک ویروس بتاکروناوی جدید بوده و دارای شباهت زیادی به ویروس های SARS و MERS می باشد که به ترتیب در سال های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲ عامل ایجاد اندمی (بومی گیری) بوده اند. کروناویروس جدید، از طریق آئروسل های سرفه یا عطسه و همچنین سطوح آلوده از انسان به انسان منتقل می شود. نرخ مرگومیر این ویروس ۴/۳ - ۱۴/۶ درصد گزارش شده است که علت این مرگومیر عمدتاً پنومونی پیش رونده ای است که در آخر به سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) منجر می شود (۱، ۲). تشخیص کووید-۱۹ به واسطه ی RT-PCR مثبت نمونه ی بینی، گلو، خلط - سینه یا لواز برونکوالئولار انجام می گیرد. حساسیت این آزمایش ها بهینه نیست (۵۰-۸۰ درصد) که احتمالاً متأثر از خطای نمونه برداری، مقدار کم ویروس و همچنین زمان نمونه برداری در دوره بیماری است (۱).

انعقاد

سیستم انعقادی می تواند با ویروس های مختلف فعال شود. در طی شیوع SARS-CoV در سال ۲۰۰۳، که با عوارض و مرگومیر حتی بالاتر از کووید-۱۹ همراه بود، آسیب اندوتلیال عروق ریوی کوچک و متوسط همراه با انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی منجر به انفارکتوس ریوی می شد. با توجه به شباهت بین SARS-CoV و SARS-CoV-2، عوارض مشابه ترومبوتیکی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود دارد. پاسخ به این نکته که آبخار انعقادی مستقیماً توسط ویروس فعال شده باشد یا نتیجه ی التهاب موضعی و یا سیستمیک باشد، به طور کامل مشخص نمی باشد (۱).

در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در بخش مراقبت های ویژه بستری بوده اند، سطح بالای از سیتوکین های پیش التهابی (IL-2، IL-7، G-CSF، IP10، MCP1، MIP1A و TNF- α) مشاهده شده است، در حالی که بسیاری از سیتوکین های پیش التهابی باعث تحریک سیستم انعقادی می شوند؛ ژو و همکارانش نشان دادند که میان افزایش IL-6 و

افزایش D-dimer (که در ادامه به آن می‌پردازیم) ارتباط مستقیم وجود ندارد؛ زیرا سطح IL-6، از روز سیزدهم پس از آغاز بیماری، در حال افزایش بود، در حالی که سطح D-dimer در زمان مشابه، ده برابر شده بود. این مشاهدات نشان می‌دهد که سطح بسیار زیاد D-dimer در بیماران کووید-۱۹ نه تنها پیامد التهاب سیستمیک است، بلکه منعکس کننده بیماری ترومبوتیک واقعی است که احتمالاً ناشی از فعال‌سازی سلولی توسط ویروس می‌باشد(۱).

انعقاد داخل عروقی منتشر

انعقاد داخل عروقی منتشر یک اختلال جدی است که در آن فعالیت پروتئین‌های کنترل‌کننده‌ی انعقاد خون افزایش می‌یابد. فعال شدن فرآیند انعقاد خون در گردش خون، به طوری که به مکان خاصی محدود نباشد را انعقاد داخل عروقی منتشر گویند(۴). در مطالعه‌ای بر روی ۱۸۳ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان تانگچی چین، انعقاد داخل عروقی منتشر مورد ارزیابی قرار گرفت. ۲۱ نفر از افراد مورد مطالعه جان باختند که در میان جانباختگان، ۱۵ بیمار (۷۱ درصد)، در تمام مدت علائم overt-DIC (انعقاد داخل عروقی منتشر با پیامدهای بالینی) را نشان دادند، و از میان ۱۶۲ بیمار بازمانده تنها یک نفر (۰/۶ درصد) علائم overt-DIC را نشان داد(۱).

ترومبوز

مشاهدات اخیر حاکی از آن است که نارسایی تنفسی در بیماران کووید-۱۹، تنها با ایجاد سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) ایجاد نمی‌شود بلکه فرآیندهای ترومبوتیکی هم ممکن است نقش داشته باشند. این موضوع ممکن است دست‌آوردهای مهمی برای مدیریت تشخیصی و درمانی این بیماران داشته باشد. یافته‌ها حاکی از آن است که عفونت حاد کووید-۱۹، با اختلال چشمگیر در انعقاد خون در ارتباط بوده و همچنین میزان این اختلال با شدت بیماری هم مرتبط می‌باشد. فرضیه‌ای که به وجود آمده این است که فعالیت انعقادی می‌تواند در بیماری‌زایی کووید-۱۹ نقش داشته باشد. علاوه بر این مطالعات نشان داده‌اند که کووید-۱۹ حاد می‌تواند با افزایش چشمگیر ریسک ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی در ارتباط باشد(۱).

D-dimer

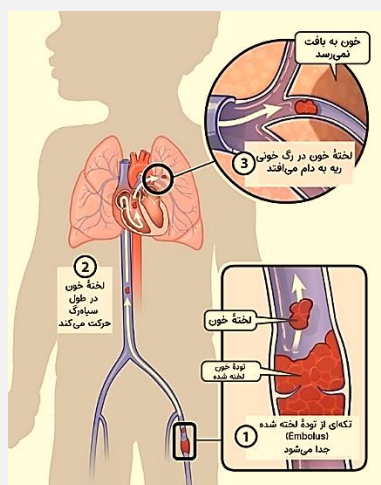
بین سطح D-dimer، پیشرفت بیماری و ویژگی‌های سی‌تی‌اسکن قفسه سینه که ترومبوز وریدی را نشان می‌دهد، ارتباط قوی وجود دارد. D-dimer یک قطعه‌ی کوچک پروتئینی محصول تخریب فیبرین است که بعد از تخریب لخته خون توسط سیستم فیبرینولیتیک، در خون ایجاد می‌شود. تشخیص D-dimer توسط ELISA یا تست آگلوتیناسیون میکرولاتکس صورت می‌گیرد و مقدار طبیعی آن در خون ۵۰۰ میکروگرم بر لیتر است. D-dimer برای بیماری ترومبوتیک دارای حساسیت بسیار بالا اما اختصاصیت کم می‌باشد. مطالعات چند جانبه بر روی بیماران چینی نشان داده است که افزایش سطح D-dimer در پلاسمای بیمار می‌تواند یک فاکتور زیستی باشد که تشخیص ادامه‌ی روند بیماری یا پیش‌آگهی را سخت می‌سازد(۱).

آمبولی ریوی و تشخیص آن

هنگامی که لخته‌ی خون از محل اولیه جدا شود و از طریق رگ‌ها در بدن حرکت کند و در عروق ریه به دام افتد، آمبولی ریه را ایجاد می‌کند. لخته‌شدن خون در ریه باعث کاهش توانایی تنفسی، از بین رفتن بافت ریوی، کاهش اکسیژن رسانی به مغز و سایر اندام‌های بدن می‌شود. این آمبولی اگر در اثر یک لخته بزرگ که بیش از ۵۰ درصد جریان خون ریه‌ها را مسدود می‌کند، رخ دهد باعث مرگ سریع الوقوع بیمار می‌شود و در صورتی که لخته‌ها کوچک‌تر باشند خون‌ریزی ریوی را در پی خواهد داشت (شکل ۱) (۳).

سی‌تی‌اسکن قفسه‌ی سینه نقش مهمی را در بهینه‌سازی مدیریت بیماران کووید-۱۹ با آمبولی حاد ریوی ایفا می‌کند (۶). مطالعه‌ای در ارتباط با نقش SARS-CoV-2 در ایجاد آمبولی ریه انجام گرفته است که نشان داده است که ۲۳ درصد از بیماران مبتلا به سطح شدید کووید-۱۹، با رده‌ی سنی 66 ± 13 سال، در سی‌تی‌انژیوگرافی ریه، آمبولی را نشان می‌دهند. این بیماران آمبولی ریه را دوازده روز بعد از شروع علائم بیماری نشان داده و نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ریوی داشتند. تجزیه و تحلیل‌های چند متغیره نشان داده است که تهویه‌ی مکانیکی تهاجمی در مردان با بروز آمبولی ریوی ارتباط دارد. نشانگرهای بالینی مهمی در این بیماران در دسترس نبوده است که آمبولی ریه را نشان دهد؛ از بین ۱۰۰ بیمار، فقط ۲۲ بیمار سطوح بالای D-dimer را در خون خود نشان دادند. با این وجود، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به سطح شدید کووید-۱۹ ممکن است آمبولی ریه را نشان دهند (۷).

مطالعه‌ای که توسط لئونارد لورانت و همکارانش انجام شده است، نشان می‌دهد که از میان ۱۰۶ بیمار کووید-۱۹ که در طی دوره‌ی یک ماه، سی‌تی‌انژیوگرافی ریه بر روی آن‌ها انجام شده است، ۳۰ درصد آن‌ها (۳۲ نفر از ۱۰۶ بیمار) دچار آمبولی حاد ریوی شده‌اند. این میزان از آمبولی ریوی بیشتر از میزانی است که بیماران بحرانی بدون عفونت کووید-۱۹ (۱/۳ درصد) یا بیماران بخش اورژانسی (۳-۱۰ درصد) مبتلا می‌شوند. در جمعیت بیمارانی که آمبولی ریه داشتند، آستانه‌ی D-dimer برابر با ۲۶۶۰ میکروگرم بر لیتر تشخیص داده شد. این آستانه بیشتر از سطح متوسط ۲۴۰۰ میکروگرم بر لیتر است که قبلاً گزارش شده است. مقادیر بالای D-dimer می‌تواند به فعال شدن بیشتر انعقاد خون در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مرتبط باشد که ناشی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک یا نتیجه‌ی مستقیم SARS-CoV-2 است (۵).



شکل ۱: شماتیکی از حرکت لخته خون

به سمت ریه

آیا نژاد افراد بر روی خطر ایجاد لخته در رگ‌ها اثر دارد؟

با اینکه پاتوفیزیولوژی بیماری کووید-۱۹ به طور کامل شناخته نشده است، داده‌های تجمعی مطالعات نشان می‌دهند که اختلال انعقادی درون‌ریوی (Lung-centric coagulopathy) ممکن است نقش مهمی در فیزیولوژی این بیماری ایفا کند. به طور کلی، نژاد تأثیر زیادی بر خطر لختگی خون دارد؛ برای مثال درحالی‌که این خطر در چینی‌ها حدود ۳-۴ برابر کمتر از افراد اروپایی است، در نژادهای آفریقایی-آمریکایی بیشتر از اروپایی‌هاست (۲).

در مطالعه‌ای در بیمارستان سنت جیمز دوبلین، ۸۳ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ (۵۵ نفر مرد و ۲۸ زن با میانگین سنی ۶۴ سال) به مدت بیست و هفت روز مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰ نفر آن‌ها آسیایی، ۵ نفر آفریقایی و مابقی از نژاد اروپایی (Caucasian) بودند. با این‌که آزمایش بررسی لختگی خون در این بیماران در طی این دوران توسط دو روش PT و APTT انجام شد و نتیجه‌ی آزمایش‌ها هم طبیعی بود، اما میزان D-dimer پلاسما به طور عجیبی در ۶۷ درصد از بیماران بالای محدوده‌ی طبیعی بود. این در حالی‌ست که علی‌رغم افزایش میزان D-dimer، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) در این بیماران آشکار نبود. احتمالاً علت این نتایج این است که افراد مورد مطالعه غالباً از نژاد اروپایی بودند و بیماران بلافاصله پس از پذیرش تحت درمان با LMWH قرار گرفته بودند (۲).

تعداد پلاکت در ۸۳/۱ درصد بیماران طبیعی بود. سطح فیبرینوژن در زمان پذیرش به طور چشم‌گیری افزایش یافته بود و در طی زمان بستری نیز رو به افزایش بود. هیچ یک از بیماران سطح فیبرینوژن کمتر از ۲ گرم بر لیتر در هیچ بازه‌ی زمانی نداشت. علی‌رغم مشاهده‌ی افزایش D-dimer و دانستن این واقعیت که خطر ترومبوز در افراد دارای نژاد اروپایی بالاتر است، انعقاد داخل عروقی منتشر با پیامدهای بالینی در هیچ یک از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شرکت‌کننده در این مطالعه مشاهده نشد. با این وجود، داده‌های ما تأیید می‌کند که عفونت حاد کووید-۱۹ با افزایش چشم‌گیر اختلال در انعقاد خون در بیماران اروپایی مرتبط است که مشابه نتایج اعلام شده در بررسی گروه مبتلایان چینی می‌باشد (۲).

در آخر، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که عفونت حاد کووید-۱۹ با اختلال انعقادی در ارتباط است. افزایش قابل توجه در سطح D-dimer با فعال‌سازی اختلال انعقادی پیشرونده و فیبرینولیز درون ریه بیماران سازگار است. با این حال در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که دوز پروفیلاکتیک هیپارین (LMWH) را مصرف می‌کنند، انعقاد داخل عروقی منتشر با پیامدهای بالینی به صورت آشکار مشاهده نمی‌شود و در موارد اندکی از مبتلایان که در آن‌ها انعقاد داخل عروقی منتشر رخ داده است، بیماران در مراحل انتهایی و شدید بیماری بوده‌اند. این داده‌ها نشان می‌دهد که التهاب ریوی دوطرفه منتشرشده (Diffuse bilateral pulmonary inflammation) مشاهده‌شده در مبتلایان به کووید-۱۹ با اختلال انعقاد درون‌رگی ریوی (Pulmonary intravascular coagulopathy) مرتبط است (۲).

پیام به سیاست‌گذاران: با توجه به شیوع بالای بیماری ناشی از کووید-۱۹ در جهان و مرگ‌ومیر بیماران در اثر آسیب و آمبولی ریوی، گسترش امکانات لازم در مراکز درمانی جهت انجام سی‌تی‌انژیوگرافی ریه، سی‌تی‌اسکن سینه، آزمایشات تشخیص و وضعیت انعقاد خون و مراقبت‌های پزشکی لازم برای کاهش انعقاد خون جهت بهبود وضعیت بیماران از جمله مواردی است که باید به شدت مورد توجه قرار گیرد.

پیام به کادر درمانی: احتمال ابتلای به آمبولی ریوی در بیماران کووید-۱۹ به جامعه ی پزشکی هشدار می دهد تا مراقبت از این عارضه را افزایش دهند. بنابراین توصیه می شود نکات زیر در مورد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مدنظر قرار گرفته شود:

۱. تجویز دوز پروفیلاکتیک هپارین (LMWH)، برای تمام بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که در بیمارستان بستری هستند، می تواند مقید باشد.
۲. بهتر است سی تی اسکن سینه برای تمام بیماران کووید-۱۹ که دارای علائمی برای بستری شدن در بیمارستان هستند، انجام گیرد.
۳. انجام سی تی آنژیوگرافی ریه برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که مشکوک به آمبولی ریوی هستند و سطح D-dimer آن ها افزایش یافته، توصیه شده است.
۴. آزمایش D-dimer در طول زمان بستری بیماران مبتلا به کووید-۱۹، به طور مداوم انجام گیرد تا اقدامات لازم جهت پیشگیری و درمان مطابق سطح D-dimer آن ها انجام شود.

منابع

1. Oudkerk M, Buller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud TC, Gommers D, van Dissel J, Ten Cate H, van Beek EJ (2020) Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in covid -19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Radiology:201629. doi:10.1148/radiol.2020201629
2. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, Bacon CL, Gaule R, Gillett A, Byrne M, Ryan K, O'Connell N, O'Sullivan JM, Conlan N, JS OD (2020) Covid-19 Coagulopathy in Caucasian patients. Br J Haematol. doi:10.1111/bjh.16749
3. Essien EO, Rali P, Mathai SC (2019) Pulmonary Embolism. Med Clin North Am 103 (3):549-564. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013
4. Levi M, Sivapalaratnam S (2018) Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. Expert Rev Hematol 11 (8):663-672. doi:10.1080/17474086.2018.1500173
5. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pautet C, Collange O, Schneider F, Labani A, Bilbault P, Moliere S, Leyendecker P, Roy C, Ohana M (2020) Acute Pulmonary Embolism in covid -19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. Radiology:201561. doi:10.1148/radiol.2020201561
6. Revel MP, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, Brady A, European Society of R, the European Society of Thoracic I (2020) covid-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). Eur Radiol. doi:10.1007/s00330-020-06865-y
7. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E (2020) Acute Pulmonary Embolism Associated with covid-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology:201544. doi:10.1148/radiol.2020201544.