

Coagulation System Changes in Covid-19 Inpatients during 2020-2021

Maryam Moradi ¹, Fatemeh Amiri ^{2*}, Narges Mohammadi Parsa ³

¹ Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

² Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

³ Clinical Research Development Units, Besat Hospital, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Abstract

Introduction: The Covid-19 disease causes many clinical and paraclinical symptoms, each of these symptoms may be effective in diagnosing the disease or determining the trend of the disease. Coagulation system changes in Covid-19 inpatients were evaluated in this study.

Methods and Materials: In a descriptive/cross-sectional study, 90 Covid-19 hospitalized patients in Hamedan were selected. Moreover, their coagulation system changes including platelet count (Plt), PT, PTT, FDP, MPV and D-Dimer were investigated on the first and seventh days of admission. Data analysis was performed with SPSS software version 26. Wilcoxon test was used quantitatively and Mc Nemar test was used qualitatively in order to compare the coagulation system changes on the first and seventh days of hospitalization.

Results: The mean age of the patients was 51.61 years. 53.33% of these patients were male and 46.64% of them were female. On the first and seventh days of hospitalization, the mean and standard deviation of coagulation system changes were as follow respectively; PT: 12.71±1.69 and 15.00±2.39 seconds (P<0.001), PTT: 33.5±8.09 and 43.11±32.31 seconds (P<0.001), Plt: 276.58±18.30 and 244.09±7.20 × 10³/μl (P<0.001), MPV: 8.00±2.84 and 10.58±3.83 femtoliters (P<0.001), D-Dimre: 300.17±34.40 and 493.17±194.26 nanogram per milliliter (P<0.001). FDP≥5 in the seventh day was also higher than the first day of hospitalization (70% Vs 6.7%) respectively (P<0.001).

Discussion and Conclusion: Coagulation system of inpatients with Covid-19 undergoes significant changes from the time of admission to the seventh day. These changes include increased levels of PT, PTT, MPV, FDP and D-Dimer biomarkers and decreased platelet count.

Keywords: Covid-19, Coagulation system, PT, PTT, D-Dimer

*(Corresponding Author) Fatemeh Amiri, Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

Email: amirif2012@gmail.com

بررسی تغییرات سیستم انعقادی در مبتلایان به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان طی سال‌های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۰

مریم مرادی^۱، دکتر فاطمه امیری^{۲*}، نرگس محمدی پارسا^۳

^۱دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
^۲گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
^۳واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

مقدمه: بیماری کووید-۱۹ علائم بالینی و آزمایشگاهی متعددی ایجاد می‌کند که هر یک از این علائم ممکن است در تشخیص بیماری و یا تعیین سیر بیماری موثر باشد. در این مطالعه تغییرات سیستم انعقادی در افراد مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه توصیفی-مقطعی تعداد ۹۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان انتخاب و از نظر تغییرات سیستم انعقادی (FDP، PT، PTT، Plt، MPV، D-dimer) روز اول و هفتم بستری بررسی و مقایسه شدند. تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ صورت گرفت. جهت مقایسه تغییرات انعقادی روز اول و هفتم بستری به صورت کمی از آزمون ویل-کاکسون و به صورت کیفی رتبه‌ای از آزمون مک‌نمار استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران ۵۱/۶۱ سال، ۵۳/۳۳ درصد مرد و ۴۶/۶۴ درصد زن بودند. به ترتیب روز اول و هفتم بستری میانگین و انحراف معیار PT: ۱۲/۱±۷۱/۶۹ و ۱۵/۰۰±۲/۳۹ ثانیه، (P<۰/۰۰۱)، PTT: ۳۳/۸±۵/۰۹ و ۴۳/۳۲±۱۱/۳۱ ثانیه (P<۰/۰۰۱)، Plt: ۲۷۶/۱۸±۵۸/۳۰ و ۲۴۴/۰۹±۷/۲۰ $10^3/\mu l$ (P<۰/۰۰۱)، MPV: ۸/۲±۰/۸۴ و ۸/۵۸±۳/۸۳ فمتولیتتر (P<۰/۰۰۱)، D-Dimre: ۳۰۰/۳۴±۱۷/۴۰ و ۴۹۳/۱۷±۱۹۴/۲۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر (P<۰/۰۰۱) بود. همچنین FDP بالاتر از ۵ روز اول و هفتم بستری به ترتیب ۶/۷ و ۷۰ درصد (P<۰/۰۰۱) بود.

بحث و نتیجه‌گیری: سیستم انعقادی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از زمان بستری تا روز هفتم دچار تغییرات قابل توجهی می‌شود. این تغییرات شامل افزایش PT، PTT، MPV و D-Dimer، FDP و کاهش پلاکت است.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، سیستم انعقادی، PT، PTT، D-Dimer

مقدمه

در دسامبر سال ۲۰۱۹ موارد غیر معمولی از ابتلا به ذات الریه ناشی از یک ویروس ناشناخته گزارش شد (۱). سازمان بهداشت جهانی، نام رسمی کووید-۱۹ را برای این بیماری انتخاب نمود و کمیته‌ی بین المللی طبقه بندی ویروس‌ها نیز نام ویروس ایجاد کننده‌ی این بیماری را از nCoV-2019 به SARS-CoV-2 تغییر داد (۲، ۳).

این ویروس با حمله به سیستم تنفسی علائم پنومونی را در بیمار ایجاد می‌کند (۴، ۵). کووید-۱۹ یک هشدار جدی برای تمام کشورهای جهان به شمار می‌آید و روزانه ضمن ابتلای افراد جدید، باعث مرگ و میر عده‌ای از مبتلایان می‌شود (۶). از جمله شایع‌ترین علائم بیماری می‌توان به تب، لرز، سرفه، تنگی نفس، خلط سینه، میالژی، اسهال و سردرد اشاره کرد؛ اما در برخی موارد تظاهرات جدی از جمله دیسترس تنفسی، نارسایی حاد کلیه یا کبد، اسیدوز متابولیک، اختلالات انعقادی و شوک سپتیک می‌تواند بروز کند (۷-۱۱). تشخیص بیماری مبتنی بر اطلاعات اپیدمیولوژیک، علائم بالینی بیمار، روش الایزا جهت شناسایی IgM/IgG، تشخیص مولکولی بیماری و CT اسکن می‌باشد. از سوی دیگر در بیمار کووید-۱۹ تایید شده، تکرار ارزیابی‌های آزمایشگاهی جهت اطمینان و قبل از اتمام مراقبت‌های بیمار ضروری است (۸، ۱۰، ۱۱).

ویروس ایجاد کننده کووید-۱۹ روی سیستم‌های مختلف بدن از جمله سیستم انعقادی تأثیر می‌گذارد و می‌تواند باعث تغییراتی در اندازه، تعداد و حجم پلاکت‌ها شود و روی فاکتورهای انعقادی در مسیر آبشار انعقادی نیز تأثیرگذار باشد (۱۲-۱۴).

پلاکت‌ها به جز فرایند انعقاد، در القاء التهاب و ترمیم بافت نقش ایفا می‌کنند. پلاکت‌ها در صورت تحریک توسط عوامل بیماری‌زا فعال می‌شوند و این فعالیت در افراد مبتلا به کووید-۱۹ نتایج متنوعی از جمله ترومبوسیتوز، ترومبوسیتوپنی، ترومبوز و حتی خونریزی را به وجود می‌آورد (۱۵، ۱۶).

در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ترومبوز ایجاد شده باعث تولید لخته و مصرف پلاکت‌ها می‌شود و می‌تواند باعث کاهش شمارش پلاکت شود (۱۷). از طرفی میانگین حجم پلاکت‌ها (MPV: Mean platelet volume) افزایش می‌یابد که از این نکته جهت ارزیابی مبتلایان می‌توان استفاده نمود (۱۸، ۱۹).

در افراد مبتلا به کووید-۱۹ فعالیت فاکتورهای انعقادی در مسیر آبشار انعقادی تغییراتی دارد. میزان فعالیت فاکتور VIII در افراد فوتی و درمان شده به طور معنی‌داری بالاتر از حد نرمال است؛ اما اغلب تفاوتی در فعالیت فاکتورهای Y، X، XI، XII ایجاد نمی‌شود (۱۴، ۲۰).

اولین و اصلی‌ترین محل حمله‌ی ویروس کووید-۱۹ بافت ریه است که باعث فعال شدن ماکروفاژها، سیستم کمپلمان و کمپلکس حمله‌ی غشایی می‌شود. با تخریب اندوتلیال و بیان بیشتر فاکتور بافتی به همراه اینترلوکین ۶، مسیر آبشار انعقادی فعال‌تر می‌شود و روند انعقاد افزایش می‌یابد (۲۱، ۲۲).

انجام آزمایش‌های انعقادی یکی از ضروری‌ترین آزمایش‌ها است. اگر لخته در رگ ایجاد شود، ممکن است از طریق جریان خون به قلب، ریه‌ها یا مغز منتقل شود. این موضوع باعث حمله قلبی، سکته مغزی یا حتی مرگ می‌شود. این فرایند همان فرایند ایجاد شده در بدن افراد مبتلا به کووید-۱۹ است (۲۳).

زمان پروترومبین (PT (Prothrombin Time) برای ارزیابی مسیر خارجی، فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K و پیگیری افراد تحت درمان با وارفارین همراه با International Normalized Ratio (INR) گزارش می‌شود (۲۳، ۲۴). در افراد مبتلا به کووید-۱۹ ضمن تولید لخته، زمان PT افزایش یافته و میزان پلاکت کاهش می‌یابد که می‌تواند بازتابی از ایجاد ترومبوز باشد (۱۴، ۲۳). زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال شده (aPTT = Activated Partial Thromboplastin Time) از جمله آزمایش‌های انعقادی متداول برای بررسی سیستم انعقادی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به شمار می‌روند (۲۵). این آزمون به طور متداول برای ارزیابی مسیر داخلی انعقاد، غربالگری کمبود فاکتورهای انعقادی تماسی و برخی فاکتورهای دیگر همچون VIII و IX استفاده می‌شود. aPTT ممکن است در شرایط مختلفی از جمله بیماری کبد، کمبود ویتامین K و انعقاد داخل عروقی منتشره افزایش یابد. این آزمایش می‌تواند در شناسایی زود هنگام بیماری، تشخیص و درمان کووید-۱۹ کمک کننده باشد (۲۶).

در کنار افزایش فرایند انعقاد، سیستم فیبرینولیز نیز فعال گشته تا از گسترش روند انعقاد جلوگیری کند. در افرادی فوت شده، میزان بالای محصولات حاصل از تخریب فیبرین/ فیبرینوژن

بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تشخیص قطعی بیماری کووید-۱۹ و بستری بودن، وجود مستندات آزمایشات مورد نظر (روز اول و هفتم بستری) بود. عدم وجود مستندات مورد نیاز و داشتن تاریخچه اختلالات انعقادی غیر وابسته به بیماری کووید-۱۹ از معیارهای خروج مطالعه بود.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد. جهت مقایسه‌ی مقادیر کمی آزمایشات روز اول بستری و روز هفتم با توجه به نتیجه‌ی آزمون کولموگروف اسمیرنوف و نرمال نبودن توزیع داده‌ها از آزمون ویل کاکسون و جهت مقایسه‌ی داده‌های به صورت کیفی از آزمون مک نمار استفاده شد. کلیه تحلیل‌ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد انجام شد.

یافته‌ها

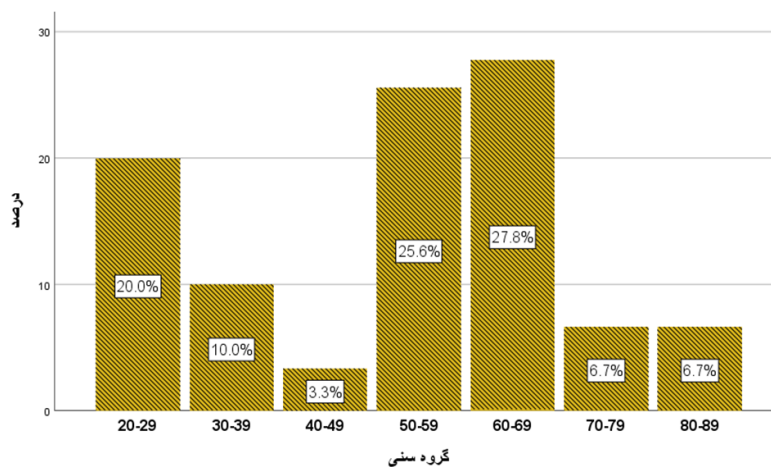
این مطالعه با هدف تعیین تغییرات سیستم انعقادی در مبتلایان به کووید-۱۹ انجام شد. تعداد ۹۰ بیمار بستری در بیمارستان طی سال‌های ۱۳۹۹ و ۱۴۰۰ به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران $51/61 \pm 17/68$ سال، حداقل ۲۱ و حداکثر ۸۳ سال، بود. گروه سنی بیماران در نمودار ۳-۱ نشان داده شده است. بیشترین فراوانی در گروه سنی ۶۰ تا ۶۹ سال و سپس ۵۰ تا ۵۹ سال بود.

FDPs (Fibrin/ Fibrinogen degradation products) گزارش شده است که این خود دلیل بر افزایش روند انعقاد و هم‌چنین افزایش فرایند فیبرینولیز است (۲۷). لیز شدن لخته‌ها و افزایش سطح D-dimer و FDPs شدت بیماری را نیز نشان می‌دهد (۲۸). بررسی میزان D-dimer می‌تواند در شناسایی زود هنگام بیماری و پیش بینی روند آن نیز کمک کننده باشد (۲۹).

با توجه به مطالب ذکر شده در این مطالعه تلاش کردیم تا تغییرات ایجاد شده در سیستم انعقادی بیماران بستری کووید-۱۹ را بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی گذشته نگر، تعداد ۹۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان در سال ۱۳۹۹ و ۱۴۰۰ که داده‌های آنان موجود بود؛ مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های مورد نیاز شامل: سن، جنس، بیماری زمینه‌ای، تست‌های آزمایشگاهی (PTT، PT، Plt، MPV، D-dimer و FDP) روز اول بستری و یک هفته پس از بستری، بود که از پرونده‌ی پزشکی بیماران استخراج و در چک لیست ثبت شد. جهت یکسان/نرمال سازی داده‌ها و دسترسی به داده‌ها، از اطلاعات بیمارانی که بستری شده بودند، استفاده شد. از طرفی جهت حذف متغیرهای مخدوش کننده، بیماران انتخاب شدند که روند درمان یکسان داشتند و در کمتر از یک هفته از بروز علائم در بیمارستان بستری شده



نمودار ۱- فراوانی سن بیماران کووید-۱۹ تحت مطالعه

جهت مقایسه میزان تغییرات آزمایش‌های سیستم انعقادی در روز اول نسبت به روز هفتم از آزمون آماری ویل-کاکسون استفاده

از نظر جنسیت ۴۸ نفر (۵۳/۳۳ درصد) از بیماران مرد و ۴۲ نفر (۴۶/۶۷ درصد) از آن‌ها زن بودند.

مقایسه تعداد پلاکت بیماران در روزهای مورد نظر، مشخص شد که تعداد پلاکت در روز هفتم نسبت به روز اول کاهش یافته بود و این کاهش معنی دار بود. (جدول شماره ۱)

شد. نتایج مبین این نکته بود که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان، میزان PT، PTT، MPV و D-Dimer در روز هفتم نسبت به زمان بستری (روز اول) به طور معنی داری افزایش داشته است ($P < 0/001$). (جدول شماره ۱) با بررسی و

جدول ۱- مقایسه تغییرات انعقادی روز اول و روز هفتم بستری بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تحت مطالعه

*P.value	روز هفتم بستری		روز اول بستری		بیومارکر
	Median±IQ	Mean±SD	Median±IQ	Mean±SD	
<0/001	۱۶±۵	۱۵/۲±۵۰/۳۹	۱۳±۱	۱۲/۱±۷۱/۶۹	PT (ثانیه)
<0/001	۴۰/۵۰±۱۲	۴۳/۳۲±۱۱/۳۱	۳۳±۹	۳۳/۸±۵/۰۹	PTT (ثانیه)
<0/001	۲۴۹±۷۵	۲۴۴/۷±۰۹/۲۰	۲۷۸±۶۷	۲۷۶/۱۸±۵۸/۳۰	Plt×103/μl
<0/001	۱۰±۳	۱۰/۳±۵۸/۸۳	۸±۱,۲۵	۸/۲±۰/۸۴	MPV (فمتولیتتر)
<0/001	۵۱۰±۳۴۰	۴۹۳/۱۹۴±۱۷/۲۶	۳۱۰±۱۲۵	۳۰۰/۳۴±۱۷/۴۰	D-Dimre (نانوگرم بر میلی لیتر)

*ویل-کاکسون

فراوانی موارد افزایش یافته در روز هفتم بستری بیشتر از روز اول (۶۳/۳ درصد در مقابل ۱۳/۳ درصد) بود. اما یافته ها مبین این بودند که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بین وضعیت PTT زمان بستری (روز اول) با روز هفتم بستری تفاوت معنی دار وجود ندارد ($p=0/0453$). از طرفی شمارش پلاکتی روز اول و هفتم نسبت به مقادیر نرمال اختلاف معنی داری نداشت ($P=0/607$). (جدول شماره ۲ و ۳). تغییرات MPV نسبت به مقادیر نرمال، در

پس از بررسی تغییرات سیستم انعقادی در بدو بستری (روز اول) و روز هفتم، فراوانی این تغییرات (کاهش یافته، نرمال و افزایش یافته) نسبت به مقادیر مرجع (نرمال رنج) نیز بررسی گردید. به این منظور از آزمون مک نمار استفاده شد. نتایج این بررسی در جداول شماره ۲ و ۳ ارائه شده است. با توجه به یافته ها، در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بین وضعیت PT زمان بستری با روز هفتم بستری تفاوت معنی دار مشاهده شد ($P < 0/001$).

جدول ۲- فراوانی تغییرات انعقادی روز اول بستری نسبت به نرمال رنج در بیماران تحت مطالعه

FDP 5≥	D-Dimer (ng/ml)	MPV (fl)	Plt×10 ³ /μl	PTT(Sec)	PT(Sec)	متغیر
						روز اول
-	۰ (درصد ۰)	۰ (درصد ۰)	۱ (۱/۱ درصد)	۰ (درصد ۰)	۰ (درصد ۰)	کاهش یافته
۸۴ (درصد ۹۳/۳)	۸۱ (درصد ۹۰)	۸۸ (درصد ۹۷/۸)	۸۶ (درصد ۹۵/۶)	۶۹ (درصد ۷۶/۷)	۷۸ (درصد ۸۶/۷)	نرمال
۶ (درصد ۶/۷)	۹ (درصد ۱۰)	۲ (درصد ۲/۲)	۳ (درصد ۳/۳)	۲۱ (درصد ۲۳/۳)	۱۲ (درصد ۱۳/۳)	افزایش یافته
۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	مجموع
<0/001	<0/001	<0/001	0/607	0/453	<0/001	*P.value

* مک نمار

شد که تعداد موارد FDP برابر یا بیشتر از ۵ در روز هفتم بستری و روز اول به ترتیب ۶۳ مورد در مقابل ۶ مورد بود. بدین معنی که موارد FDP غیر نرمال و افزایش یافته در روز هفتم بیشتر از روز اول بود و این تغییرات از نظر آماری دارای اختلاف معنی دار بودند ($p < 0/001$). (جدول شماره ۲)

روز اول و هفتم معنی دار بود ($p < 0/001$). تعداد موارد افزایش یافته MPV در روز هفتم بستری در مقابل روز اول ۲ مورد در مقابل ۳۱ بود. درخصوص D-Dimer و تغییرات آن، تعداد موارد افزایش یافته در روز هفتم بیشتر از روز اول (۹ مورد در مقابل ۴۸ مورد) بود ($p < 0/001$). با بررسی نتایج مقدار FDP مشخص

جدول ۳- فراوانی تغییرات انعقادی روز هفتم بستری نسبت به نرمال رنج در بیماران تحت مطالعه

متغیر	روز هفتم	PT(Sec)	PTT(Sec)	Plt $\times 10^3/\mu l$	MPV (fl)	D-Dimer (ng/ml)	FDP $5 \geq$
کاهش یافته	۰ (درصد ۰)	۰ (درصد ۰)	۰ (درصد ۰)	۳ (درصد ۳/۳)	۰ (درصد ۰)	۰ (درصد ۰)	-
نرمال	۳۳ (درصد ۳۶/۷)	۱۹ (درصد ۲۱/۱)	۸۴ (درصد ۹۳/۴)	۵۹ (درصد ۶۵/۶)	۴۲ (درصد ۴۶/۷)	۲۷ (درصد ۳۰)	
افزایش یافته	۵۷ (درصد ۶۳/۳)	۷۱ (درصد ۷۸/۹)	۳ (درصد ۳/۳)	۳۱ (درصد ۳۴/۴)	۴۸ (درصد ۵۳/۳)	۶۳ (درصد ۷۰)	
مجموع	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	۹۰ (درصد ۱۰۰)	
*P.value	<0/001	0/453	0/607	<0/001	<0/001	<0/001	

*مک نماز

بحث و نتیجه گیری

پایش تغییرات انعقادی در مبتلایان به کووید-۱۹ می تواند بیماران نیازمند به مراقبت بیشتر را پیش بینی کند و در طبقه بندی شدت بیماری کمک کننده باشد. این تغییرات از جمله، D-dimer بالا، PT و PTT طولانی پیش بینی کننده پیشرفت بیماری و پیامد نامطلوب است (۳۰).

در مطالعه حاضر، زمان PT و aPTT در روز هفتم نسبت به روز اول بستری به طور معنی داری افزایش یافت. همسو با یافته های مطالعه ی ما، در مطالعه ی Zhang و همکاران (۲۰۲۰) زمان PT و aPTT در بیماران مبتلا به فرم خفیف و شدید بیماری، افزایش پیدا کرده بود (۲۹). عوارض انعقادی ناشی از ابتلا به کووید-۱۹ از جمله افت سریع فیبرینوژن طی ۷ الی ۱۱ روز بعد از اولین علامت یا ۴ الی ۱۰ روز بعد از بستری مشاهده می شود. افزایش زمان aPTT و PT با کاهش فیبرینوژن و شمارش پلاکت، همراه است (۳۱).

در مطالعه ی Chen و همکاران (۲۰۲۰) مقدار aPTT هنگام بستری با میانگین ۶٪ و مقدار PT با میانگین ۵٪ افزایش داشت (۳۲). در مطالعه ی حاضر، PT و PTT در روز هفتم نسبت به روز اول بستری به ترتیب ۳/۱۵ و ۳۳/۲۷ درصد افزایش داشتند. در بعضی از بیماران کووید-۱۹ به دلیل افزایش لوپوس آنتی کوآگوانت، افزایش زمان PTT وجود دارد که ارتباطی با خونریزی ندارد و در مواردی به دلیل کاهش پروترومبین، زمان PT نیز افزایش می یابد (۳۳).

در مطالعه ی حاضر، D-Dimer در روز هفتم نسبت به زمان بستری به طور معنی داری افزایش یافت. D-Dimer ناشی از تخریب پلیمر فیبرین نامحلول است که با افزایش لیز فیبرین پایدار در اختلالات انعقادی مقدار این محصول نیز افزایش می یابد. در بیماری کووید-۱۹ با مکانیسم های متعددی، فعالیت آبشار انعقادی افزایش یافته و این امر منجر به افزایش مقدار D-Dimer می شود. براساس مطالعات صورت گرفته هر

مطالعه‌ی ما، در مطالعه‌ی Zhang و همکاران (۲۰۲۰) در بیماران مبتلا به فرم خفیف و شدید بیماری، تعداد پلاکت‌ها کاهش و میانگین حجم پلاکت افزایش داشت (۲۹).

نتایج مطالعه‌ی Chen و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد تعداد پلاکت‌ها در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان حدود ۱۲٪ کاهش داشت؛ که نشان دهنده‌ی ایجاد لخته و مصرف پلاکت‌ها بوده است (۳۲). در خصوص ارتباط بین تغییرات پلاکت و مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹، Zhou و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که میزان پلاکت در افراد فوت شده ۲۰٪ و در افراد زنده مانده ۱٪ پایین تر از حد نرمال بود (۴۳). این نکته نشان دهنده افت بیشتر پلاکت در افراد فوت شده است.

در مطالعه‌ی حاضر، در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، میزان FDP در روز هفتم بستری نسبت به زمان بستری به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. همسو با یافته‌های ما، در مطالعه‌ی Zhang و همکاران (۲۰۲۰) در بررسی تغییرات سیستم انعقادی در افراد مبتلا به کووید-۱۹ شاخص FDP بیماران بستری در بیمارستان افزایش پیدا کرده بود (۲۹). افزایش FDP در بیماران کووید-۱۹ نشانه‌ای از اختلالات سیستم هموستاتیک و انعقادی است (۳۵) و مشاهده شده است که سطح FDP در مبتلایان به کووید-۱۹، به خصوص در پنومونی شدید ناشی از کووید-۱۹ افزایش می‌یابد (۴۴).

سیستم انعقادی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از زمان بستری تا روز هفتم دچار تغییرات قابل توجهی می‌شود. این تغییرات شامل افزایش PT، PTT، MPV، D-Dimer، FDP و کاهش تعداد پلاکت خون است. سنجش PT، PTT، MPV، D-Dimer، FDP و پلاکت می‌تواند در مدیریت درمان و تعیین پیش‌آگهی بیماران مفید باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی شماره IR.UMSHA.REC.۱۴۰۱.۳۲۳ و کد اخلاق ۱۴۰۱۰۴۲۸۲۸۹۳ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. از کارکنان محترم بیمارستان تشکر و قدردانی می‌شود.

چه مقدار D-Dimer زیاده‌تر باشد حال بیمار وخیم تر بوده و نیاز به مراقبت‌های پزشکی بیشتری خواهد داشت (۳۳، ۳۴). افزایش D-Dimer با کاهش فیبرینوژن و شمارش پلاکت، همراه است. در این حالت طولانی شدن مدت بستری، نیاز به ونتیلاتور مکانیکی، بروز عفونت‌ها و نیاز به بخش مراقبت ویژه محتمل است (۳۱). در مطالعات انجام شده توسط محمدی و همکاران (۳۵)، دولتی و همکاران (۳۳) و سلطانی و همکاران (۳۶)، خاطر نشان شده است که یکی از ویژگی‌های مهم در بیماران کووید-۱۹ اختلالات سیستم هموستاتیک از جمله تغییر در میزان D-Dimer است. طبق یافته‌های مطالعه‌ی Dubey و همکاران (۲۰۲۳) تظاهرات اصلی انعقادی کووید-۱۹ شامل افزایش قابل توجه D-Dimer، بدون کاهش تعداد پلاکت یا طولانی شدن PTT و PT، نشان دهنده افزایش تشکیل ترومبین و توسعه فیبرینولیز موضعی است. افزایش سطوح بیش از ۴-۳ برابر D-Dimer با مرگ و میر بالاتر همراه است (۳۷).

در مطالعه حاضر، میزان پلاکت‌های خون در افراد مبتلا به کووید-۱۹ در روز هفتم بستری، نسبت به روز اول بستری به طور معنی‌داری کاهش یافت. پلاکت‌ها از طریق اتصالات مستقیم و غیرمستقیم به میکروارگانیسیم‌های مختلف متصل می‌شوند (۳۸). این اتصال می‌تواند باعث آزاد شدن گرانول‌ها و آزادسازی پروتئین‌ها از جمله فاکتور پلاکتی-۴ (PF۴) و فیبرینوپیپتید B گردد (۳۹). پلاکت‌ها همچنین ممکن است نقش مهمی در پاک‌سازی عوامل بیماری‌زای ویروسی داشته باشند. در بیماران بسیار بدحال، ترومبوسیتوپنی با نارسایی چند عضو و مرگ مرتبط است (۴۰). در مبتلایان به کووید-۱۹ پلاکت‌ها در فرایند ایمونوترومبوتیک نیز نقش دارند. نتایج برخی مطالعات نشان از کاهش پلاکت‌ها در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نسبت به افراد غیر مبتلا دارد (۴۱)، (۴۲). تغییرات پارامترهای معمول پلاکت در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، که D-Dimer بالاتری دارند، بارزتر بوده (۴۱) و در بیماران کووید-۱۹ شدید میزان پلاکت به طور معنی‌داری کمتر از بیماران با شدت متوسط گزارش شده است (۴۲).

در مطالعه حاضر، سطح MPV در روز هفتم بستری نسبت به زمان بستری به طور معنی‌داری افزایش یافت. در تایید نتایج

References

- Zorrieh SMJ, Dadar M, Ziarati M, Hassantabar F, Seidgar M, Monfared SR, et al. A Perspective on the Origin of COVID-19 and Its Epidemic Situation in Iran and the World. *Journal of Marine Medicine*. 2020;2(1):41-52.
- Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105924.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJd, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. 2020.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020:102433.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-6.
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery*. 2020;76:71-6.
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama*. 2020;323(15):1488-94.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):568-76..
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Cao W, Shi L, Chen L, Xu X, Wu Z. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei. *MedRxiv*. 2020:2020-02.
- Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407(6801):258-64.
- Belting M, Dorrell MI, Sandgren S, Aguilar E, Ahamed J, Dorfleutner A, et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *Nature medicine*. 2004;10(5):502-9.
- Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50(3):580-6.
- Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *Journal of interferon & cytokine research*. 2002;22(9):913-22.
- Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 2020;31(5):674-9.
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1747-51.
- Braekkan S, Mathiesen E, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen J. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):157-62.
- Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
- Ding N, Zhao K, Lan Y, Li Z, Lv X, Su J, et al. Induction of atypical autophagy by porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus contributes to viral replication. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:56.
- Ladikou EE, Sivaloganathan H, Milne KM, Arter WE, Ramasamy R, Saad R, et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clinical Medicine*. 2020;20(5):e178.
- Аксёнова АЮ. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible association with COVID-19. *Экологическая генетика*. 2020;18(2):135-8.
- La Duca FM, Marcelino EI, inventors; International Technidyne Corp, assignee. Whole blood activated partial thromboplastin time test and associated apparatus. United States patent US 5,091,304. 1992.
- Pavoni V, Giancesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50:281-6.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. In *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82(7):864-873. Elsevier.
- Favaloro EJ, Kershaw G, Mohammed S, Lippi G. How to optimize activated partial thromboplastin time (APTT) testing: solutions to establishing and verifying normal reference intervals and assessing APTT reagents for sensitivity to heparin, lupus anticoagulant, and clotting factors. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2019 Feb;45(01): 022-035. Thieme Medical Publishers
- 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324-9.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.

29. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):1-22.
30. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(1):e24064.
31. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *Journal of internal medicine*. 2021;289(3):411-9.
32. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
33. Doulati MA, Doulati M. The value of D-Dimer as a biomarker in assessing disease severity and mortality in patients with Covid-19, a review study. *Laboratory & Diagnosis*. 2020;12(49):41-5.
34. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021;51:1107-10.
35. 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. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2022;25(2):174-87.
36. Soltani S, Mahmoudi M, Farhadi E. Hematology findings in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020; 4 (7): 303-310.
37. Dubey L, Dorosh O, Dubey N, Doan S, Kozishkurt O, Duzenko O, et al. COVID-19-induced coagulopathy: Experience, achievements, prospects. *Cardiology Journal*. 2023;30(3):453-61.
38. Sayyadi M, Shaiegan M, Nikouguftar M, Vaezi M, Malek-Mohammadi A, Ahmadi M, et al. Platelet compatibility assessment between AML patients and platelet donors by flow cytometry. *Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ*. 2016;13(1):29-37.
39. Sayyadi M, Shaiegan M, Zarif MN, Vaezi M, Mohammadi S. Platelet transfusion outcome and flow cytometric monocyte phagocytic assay (FMFA). *Archives of Iranian Medicine*. 2016;19(6):426-9.
40. 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(11):1317-29.
41. Mezgebe M, Jacobson BF, Mayne ES, Louw S. Change in platelet indices in patients with Coronavirus disease-2019 (COVID-19): A reflection of platelet activation and contribution to immunothrombosis? *International Journal of laboratory hematology*. 2022;44(1):e46-e8.
42. Lv Z, Wang W, Qiao B, Cui X, Feng Y, Chen L, et al. The prognostic value of general laboratory testing in patients with COVID-19. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(2):e23668.
43. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
44. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(4):844-7.