مقاله پژوهشی

ارزیابی تغییرات خون‌شناختی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید- ۱۹ همراه با ترومبوآمبولیسم وریدی

اکبر هاشمی طیر*[۱]، مریم کامروان[۱]، محدثه مرادی پرست[۱]

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.22, No.3, Fall 2024

چکیده

مقدمه: بیماری کووید-۱۹ تأثیرات قابل توجهی بر سیستم انعقاد خون دارد. برخی بیماران مبتلا به فرم شدید کووید-۱۹، در معرض اختلالات انعقادی، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) و پاسخ‌های التهابی شدید هستند. هدف از این مطالعه، تغییرات خون‌شناختی در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید- ۱۹ همراه با ترومبوآمبولیسم وریدی (VTE) بود.

روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۵۶ بیمار کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (۳۰ بیمار بدون VTE و ۲۶ بیمار با VTE) و ۳۰ فرد سالم با رضایت کتبی تحت نمونه‌گیری قرار گرفتند. شمارش کامل خون (CBC) با استفاده از آنالیزور هماتولوژی سیسمکس انجام شد. اندازه‌گیری تست‌های زمان پروترومبین (PT)، زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT) و فیبرینوژن مبتنی بر تشکیل لخته بوده و بصورت دستی و با دوبار تکرار انجام گردید. شاخص‌های D-dimer و آنتی ژن vWF نیز با تکنیک مبتنی بر الایزا تعیین مقدار شدند.

یافته‌ها: در بررسی پارامترهای CBC مشاهده شد که تفاوتی آماری معنی‌داری بین بیماران بدحال کووید-۱۹ و افراد سالم وجود دارد (p<۰/۰۰۱). همچنین افزایش معنی‌داری در پانل‌های انعقادی، فیبرینوژن و سطح D-dimer در بیماران کووید-۱۹ همراه با VTE نسبت به بیمارن بدون VTE و افراد سالم وجود داشت (p<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: بیماران کووید-۱۹ به ویژه آنهایی که همراهی با VTE دارند، تفاوت‌های قابل توجهی در پارامترهای خونی، انعقاد و همچنین افزایش فیبرینوژن دارند که به طور بالقوه سبب افزایش خطر ترومبوز می‌شوند.

واژگان کلیدی: پارامتری‌های خونی، عوامل انعقادی، کووید-۱۹، شمارش کامل خون، ترومبوآمبولیسم

Pars J Med Sci 2024;22(3):30-36

مقدمه

بیماری کووید-۱۹، در اثر کرونا ویروس سندرم نارسایی حاد تنفسی ۲ (سارس کرونا ویروس ۲) ایجاد می‌شود و می‌تواند منجر به فعال‌شدن سیستمیک انعقاد خون گردد [۳-۱]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که وضعیت بیماران مبتلا به سارس کرونا ویروس ۲ معمولاً با انعقاد داخل عروقی منتشره (Disseminated intravascular coagulation; DIC) و یا افزایش فعالیت‌های انعقادی همراه با پاسخ‌های التهابی شدید معروف به طوفان سایتوکاینی پیچیده‌تر شده است و این منجر به مرگ و میر بالاتر در این بیماری عفونی ویروسی می‌گردد [۴-۶]. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که برخی بیماران کووید-۱۹ با نارسایی حاد تنفسی دچار فعالیت انعقادی بیش از حد می‌شوند. همچنین کاهش تعداد پلاکت‌ها، افزایش زمان پروترومبین (PT)، افزایش زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT)، کاهش فیبرینوژن و افزایش D-dimer در بیماران مبتلا، به عنوان تغییرات انعقادی گزارش شده است [۷]. آسیب دیدگی سلول‌های اندوتلیال، انعقاد سپتیک، آزاد شدن کنترل نشده فاکتورهای پیش التهابی، فعال سازی عمومی سیستم انعقاد خون، توسعه DIC، و همچنین ترومبوآمبولیسم وریدی (VTE) در پی طوفان سیتوکاینی در کووید-۱۹ به طور شایع

* نویسنده مسئول، نشانی: مرکز تحقیقات بیماریهای غیر واگیر- دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
کد پستی: ۷۴۱۴۸۰۴۶۱۹۹ پست الکترونیک:hashemiakbar@yahoo.com
دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۵ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۸/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۰۱

گزارش شده‌است [۸]. تشکیل ترومبوز معمولاً با چسبندگی پلاکت‌های در گردش به دیواره عروق آسیب‌دیده آغاز می‌گردد و در پی آن فعال‌شدن پاسخ پلاکت‌ها، باعث القای چسبندگی پلاکت‌ها از طریق فاکتور فون ویلبراند (vWF)، القای تغییر شکل، سنتز ترومبوکسان A2، و بیان شدن فسفاتیدیل سرین (PS) و سرانجام تشکیل لخته می‌گردد. vWF یکی از پروتئین‌های فاز حاد است که به واسطه اتصال پلاکت‌ها به اندوتلیال عروقی، نقش مهمی در هموستاز ایفا می‌کند. اگر لخته در وریدهای عمقی (معمولاً در ساق پا) ایجاد شود به آن ترومبوز ورید عمقی (DVT) می‌گویند. ترومبوز یا تشکیل لخته‌های خون در شریان‌ها (ترومبوز شریانی) و سیاهرگ‌ها (ترومبوز وریدی)، جریان طبیعی خون را کاهش یا متوقف می‌کند [۹، ۱۰]. این ترومبوز می‌تواند باعث کاهش یا قطع جریان طبیعی خون شود و درصورتی که از مکان خود آزاد و رها شود به سمت سایر اعضای بدن حرکت می‌کند. این اتفاق به صدمات مهمی، نظیر حمله قلبی، سکته مغزی و VTE که سه عامل مرگ بار قلبی و عروقی هستند، منجر می‌شود [۹، ۱۰]. VTE مهمترین عامل مرگ و معلولیت در جهان است و تا ۶۰ درصد موارد آن در خلال یا بعد از بستری شدن بیمار در بیمارستان اتفاق می‌افتد و به عنوان شرایط خطرناک و تهدیدکننده زندگی، نیازمند توجهات پزشکی فوری بوده و تشخیص دقیق و پایش آن از همان مراحل اولیه، برای بهبود بیمار و جلوگیری از نتایج بالینی نامطلوب ضروری به نظر می‌رسد [۱۱]. بنابراین شناخت بهتر شاخص‌های خونی و بررسی تغییر آنها در روند انعقاد در بیماران مبتلا به سارس کرونا ویروس ۲ ممکن است گامی مهم جهت تعیین اهداف درمانی، و یا پیش آگهی دهنده و پیشگیری کننده عوارض ترومبوتیک تلقی گردد. در مطالعه حاضر، سطح شاخص های CBC و پانل انعقادی (PT, PTT) و همچنین سطح D-dimer، vWF-Ag، و فیبرینوژن در بیماران مبتلا به عفونت تأییدشده سارس کرونا ویروس ۲، با و بدون وضعیت VTE در مقایسه با افراد نرمال اندازه گیری شد و سپس ارتباط بین سطح این پارامترها با شاخص‌های بالینی و وضعیت انعقادی ناشی از VTE در بیماران مبتلا مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی، به بررسی و مقایسه جامعه پژوهش شامل بیماران کووید-۱۹ با وضعیت VTE و بدون وضعیت VTE و افراد نرمال پرداخته شد. جامعه مورد مطالعه بیماران در این پژوهش، بیماران بستری مبتلا به سارس کرونا ویروس۲ (تأییدشده با تست ملکولی PCR) همراه با وضعیت VTE و بدون وضعیت VTE است. جامعه مورد مطالعه افراد نرمال در این پژوهش، افرادی می باشند که در طی بیماریابی از نظر تست سریع کووید-۱۹ منفی بوده و در بررسی بالینی نیز فاقد علایم بالینی می‌باشند. در این تحقیق ۸۶ شرکت‌کننده که شامل ۲۶ بیمار کووید-۱۹ با درگیری VTE بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)، ۳۰ بیمار کووید-۱۹ بدون درگیری VTE و ۳۰ فرد سالم بدون هیچ گونه اختلال انعقادی وارد مطالعه شدند. قبل از ورود افراد به مطالعه، توضیحات لازم داده شد و رضایت نامه کتبی اخذ گردید. همچنین، در بررسی سابقه پزشکی افراد سالم هیچ گونه بیماری زمینه‌ای انعقادی و یا بیماری‌های مربوط به اختلالات پلاکتی و انعقادی وجود نداشت. عدم ابتلا به اختلالات انعقادی و پلاکتی موثر بر شاخص‌های مورد مطالعه، عدم همکاری در پژوهش و نتایج تست غربالگری انعقادی غیر طبیعی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

جهت جمع‌آوری اطلاعات فردی نظیر سن، جنس و بیماری‌های زمینه‌ای از پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک استفاده شد. این پرسشنامه توسط دو فرد محقق از طریق مصاحبه با افراد شرکت کننده در مطالعه یا از طریق پرونده بیماران جمع‌آوری شد.

پس از اخذ رضایت کتبی از گروه شاهد و بیماران، ۷ میلی لیتر نمونه خون وریدی از ناحیه پیش بازو (Antecubital)، در لوله‌های حاوی ضد انعقاد اتیلن دی آمین ترا استیک اسید (EDTA) جهت اندازه گیری CBC، سیترات سدیم برای آزمون های PT، PTT و فیبرینوژن و لوله‌های بدون ضد انعقاد نیز جهت تست های مبتنی بر الایزا جمع آوری شد.

در این مطالعه اندازه‌گیری شاخص‌های CBC شامل شمارش لکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز و همچنین میزان هموگلوبین و هماتوکریت با استفاده از آنالیزور هماتولوژی سیسمکس (Sysmex XT 2000i, USA) و بر روی نمونه خون حاوی ضد انعقاد EDTA انجام شد.

همچنین اندازه‌گیری تست‌های PT،PTT (HART, England) و فیبرینوژن (MahsaYaran, Iran) مبتنی بر تشکیل لخته بوده و بصورت دستی و با دوبار تکرار روی نمونه خونی حاوی ضد انعقاد سیترات سدیم انجام گردید. همچنین‌شاخص‌های D-dimer (Diagnostica Stago, France) و vWF-Ag (Diagnostica, Asserachrom VWF:Ag, France) نیز با تکنیک مبتنی بر الایزا و مطابق با دستورالعمل سازنده کیت تعیین مقدار شدند.

جهت آنالیز توصیفی داده‌ها از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و برای آنالیز تحلیلی داده‌ها جهت متغیرهای کمی از شاخص‌های تکراری آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده شد. همچنین برای تجزیه و تحلیل نتایج از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ (IBM, USA) استفاده شد و سطح معنی داری در تمامی آزمون ها مقدار $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که میانگین سنی بیماران کووید-۱۹ شرکت‌کننده در مطالعه ۱۸/۲±۵۶/۱ سال بود و تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ۱۶/۳± ۵۵/۶ نداشت. در گروه بیماران کووید-۱۹، ۳۱ نفر (۵۵/۳۶ درصد) مرد و ۲۵ نفر (۴۴/۶۴ درصد) زن بودند و در گروه سالم نیز ۱۶ نفر (۵۳/۳۳ درصد) مرد و ۱۴ نفر (۴۶/۶۷ درصد) زن بودند و شاخص جنسیت بین گروه‌های مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشتند. در بررسی سابقه پزشکی بیماران، ۴ نفر (۱۵/۳۸ درصد) با سابقه ترومبوآمبولیسم، ۸ نفر (۱۴/۲۸ درصد) دارای بیماری زمینه‌ای قلبی عروقی، ۵ نفر (۹/۶۷ درصد) دارای اختلالات کلیوی، ۱۰ نفر (۱۷/۸۵ درصد) دارای فشار خون بالا، ۱۲ نفر (۲۱/۵۰ درصد) دارای دیابت، ۱۷ نفر (۳۰/۳۵ درصد) مبتلا به چاقی و ۹ نفر (۱۰/۰ درصد) نیز داری دو یا تعداد بیشتری اختلال زمینه ای بودند که در بررسی بین دو گروه، تفاوت معنی داری از نظر بیماری‌های زمینه‌ای مشاهده شد (ANOVA; p<۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیگ افراد مورد مطالعه

متغیر		کل بیماران (۵۶ نفر)	بیماران بدون VTE (۳۰ نفر)	بیماران با VTE (۲۶ نفر)	کنترل (۳۰ نفر)	P-value
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)		۱۸/۲± ۵۶/۱	۱۷/۳± ۵۴/۲	۱۶/۴ ± ۶۱/۱	۱۶/۳ ± ۵۵/۶	۰/۶۲
جنسیت تعداد (درصد)	مرد	۳۱ (۵۵/۳۶)	۱۷ (۵۶/۶۷)	۱۴ (۵۳/۸۵)	۱۶ (۵۳/۳۳)	۰/۹۱
	زن	۲۵ (۴۴/۶۴)	۱۳ (۴۳/۳۳)	۱۲ (۴۶/۱۵)	۱۴ (۴۶/۶۷)	
سابقه پزشکی، تعداد (درصد)	بیماری های زمینه ای	۲۵ (۴۴/۶۴)	۱۱ (۳۶/۶)	۱۴ (۵۳/۸۵)	۳ (۱۰/۰)	۰/۰۰۱
	سابقه قبلی VTE	۴ (۱۵/۳۸)	۰ (۰/۰)	۴ (۱۵/۳۸)	۰ (۰/۰)	۰/۰۴۴
	جراحی اخیر (ظرف ۳۰ روز)	۳ (۰۵/۳۵)	۱ (۰۳/۳۰)	۲ (۰۷/۶۹)	۱ (۰۳/۳۰)	۰/۸۹
	بیماری های قلبی عروقی	۸ (۱۴/۲۸)	۵ (۱۶/۶۶)	۳ (۱۱/۵۳)	۰ (۰/۰)	۰/۰۳۶
	بیماری مزمن کلیوی	۵ (۰۹/۶۷)	۲ (۰۸/۹۷)	۳ (۱۳/۳۳)	۰ (۰/۰)	۰/۰۴۱
	فشارخون	۱۰ (۱۷/۸۵)	۶ (۲۰/۰)	۴ (۱۵/۳۸)	۱ (۰۳/۳۰)	۰/۰۰۱
	دیابت	۱۲ (۲۱/۵۰)	۶ (۲۰/۰)	۶ (۲۳/۰۷)	۲ (۰۶/۶۶)	۰/۰۰۱
	چاقی	۱۷ (۳۰/۳۵)	۸ (۲۶/۶۶)	۹ (۳۴/۶۱)	۴ (۱۳/۳۳)	۰/۰۰۱
	بیشتر از ۲ اختلال همزمان	۹ (۱۰/۰)	۳ (۱۳/۳۳)	۶ (۲۳/۰۷)	۰ (۰/۰)	۰/۰۱۱

شاخص‌های CBC

در بررسی شاخص‌های CBC مشاهده شد که تفاوتی آماری معنی‌داری در میزان هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش گلبول‌های قرمز، شمارش گلبول‌های سفید، نوتروفیل، لنفوسیت و پلاکت بین بیماران بدحال کووید-۱۹ و افراد سالم وجود دارد (ANOVA; p<۰/۰۱) .همچنین تفاوت معنی داری از نظر شاخص‌های CBC بین بیماران کووید-۱۹ با و بدون VTE وجود داشت. در بیماران با درگیری VTE، افزایش معنی‌داری در شمارش گلبول‌های سفید و نوتروفیل و کاهش معنی‌دار در شمارش لنفوسیت، پلاکت، گلبول قرمز، هموگلوبین و هماتوکریت در مقایسه با بیماران بدون VTEمشاهده شد (ANOVA; ۰/۰۱ >p) (جدول ۲).

شاخص‌های انعقادی

طبق نتایج آزمون های انعقادی، افزایش معنی دار PT و PTT در گروه بیماران کووید-۱۹، با و بدون VTE مشاهده شد (p<۰/۰۱). همچنین افزایش معناداری در سطح فیبرینوژن در گروه بیماران با درگیری VTE وجود داشت، که در مقایسه با بیماران بدون VTE و گروه کنترل معنی دار بود (p<۰/۰۱). سطح D-dimer و VWF نیز در بیماران کووید-۱۹ با درگیری VTE افزایش قابل توجهی داشت (p<۰/۰۰۱). بطور کلی سطح متغیرهای اشاره شده در گروه بیماران کووید-۱۹ با و بدون VTE بطور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. همچنین در بیماران کووید-۱۹ همراه با VTE نسبت به بیماران بدون VTE افزایش آماری قابل توجهی نشان دادند (ANOVA; p<۰/۰۰۱) (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار شاخص های CBC و انعقادی در افراد مورد مطالعه

متغیر	کل بیماران (۵۶ نفر)	بیماران بدون VTE (۳۰ نفر)	بیماران با VTE (۲۶ نفر)	کنترل (۳۰ نفر)	P-value
شاخص‌های CBC					
لکوسیت (هزار در میکرولیتر)	۸/۶ ± ۱/۹	۸/۱ ± ۱/۷	۹/۲ ± ۲/۰	۶/۱ ± ۱/۴	۰/۰۱
نوتروفیل (هزار در میکرولیتر)	۶/۱ ± ۱/۳	۵/۶ ± ۰/۹	۶/۹ ± ۱/۴	۳/۹ ± ۰/۸	۰/۰۱
لنفوسیت (هزار در میکرولیتر)	۱/۵ ± ۰/۴	۱/۶ ± ۰/۵	۱/۳ ± ۰/۳	۱/۵ ± ۰/۴	۰/۰۱
پلاکت (هزار در میکرولیتر)	۲۳۳ ± ۴۸	۲۴۱ ± ۵۲	۲۲۰ ± ۴۹	۲۸۸ ± ۶۳	۰/۰۱
گلبول قرمز (میلیون در میکرولیتر)	۳/۹ ± ۰/۹	۳/۹ ± ۰/۸	۳/۷۱ ± ۰/۷	۴/۱ ± ۰/۵	۰/۰۰۹
هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)	۱۱/۷ ± ۱/۴	۱۲/۳ ± ۱/۸	۱۱/۱ ± ۱/۵	۱۳/۲ ± ۱/۲	۰/۰۱
هماتوکریت (درصد)	۳۶/۱ ± ۵/۴	۳۷/۹ ± ۴/۹	۳۴/۴ ± ۳/۸	۴۲/۹ ±۴/۲	۰/۰۰۱
شاخص‌های انعقادی					
PT (ثانیه)	۱۳/۵ ± ۱/۳	۱۳/۱ ± ۱/۲	۱۴/۲ ± ۱/۴	۱۲/۰ ± ۰/۹۵	۰/۰۱
PTT (ثانیه)	۳۸/۰ ± ۳/۳	۳۶/۲ ± ۳/۲	۴۰/۲ ± ۳/۱	۳۴/۱ ± ۲/۴	۰/۰۱
فیبرینوژن (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۸۱ ± ۷۲	۴۷۱ ± ۶۹	۴۹۸ ± ۸۱	۳۵۵ ± ۳۹	۰/۰۱
D-dimer (میکروگرم در میلی لیتر)	۳/۵ ± ۲/۳	۱/۳ ± ۰/۴	۶/۱ ± ۱/۸	۰/۴ ± ۰/۱	۰/۰۰۱
vWF-Ag (واحد در دسی لیتر)	۴۵۰ ± ۷۳	۳۹۵ ± ۷۶	۴۸۹ ± ۸۹	۱۱۵ ± ۴۶	۰/۰۰۱

بحث

تشخیص دقیق و نظارت بر پیشرفت بیماری در مراحل اولیه برای بهبودی سریعتر بیمار و جلوگیری از پیامدهای بالینی نامطلوب ضروری است. در این مطالعه، تغییرات شاخص‌های CBC و انعقادی در بیماران کووید-۱۹ همراه با VTE مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که VTE در بیماران کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شایع است. ۲۶ بیمار از ۵۶ بیمار کووید-۱۹، VTE داشتند، که به طور قابل توجهی بیشتر از جمعیت عمومی است. این یافته‌ها با سایر مطالعاتی که شیوع VTE را در بیماران کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بررسی کرده‌اند، مطابقت دارد [۱۲]. در این مطالعه، هیچ تفاوت معنی‌داری در سن یا جنسیت بین بیماران کووید-۱۹ با VTE و بدون VTE وجود نداشت. این یافته‌ها با برخی مطالعات دیگر مطابقت دارد [۱۲]، اما این یافته با برخی دیگر که نشان داده‌اند بیماران مسن‌تر و گروه زنان بیشتر در معرض ابتلا به VTE هستند، مغایرت دارد [۱۳].

یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیماران کووید-۱۹ با و بدون VTE در مقایسه با گروه کنترل، سطوح افزایش‌یافته‌ای از PT و PTT داشتند. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که افزایش زمان لخته شدن خون را در بیماران کووید-۱۹ نشان داده‌اند، مطابقت دارد [۱۴]. افزایش PT و PTT در بیماران کووید-۱۹می‌تواند به چند عامل نسبت داده شود. یکی از احتمالات، فعال شدن غیرطبیعی سیستم انعقادی است که می‌تواند منجر به تشکیل لخته‌های خونی شود. این امر با شواهدی مبنی بر افزایش سطح D-dimer، به عنوان محصول تجزیه رشته های فیبرینی، در بیماران کووید-۱۹ تأیید می‌شود [۱۵]. احتمال دیگر این است که عفونت سارس کرونا ویروس ۲ منجر به آسیب مستقیم به اندام‌ها و بافت‌ها، از جمله ریه‌ها، شود. این آسیب می‌تواند منجر به آزاد شدن مواد پیش التهابی و پیش انعقادی گردد که در نهایت فرایند لخته شدن خون را افزایش می‌دهد [۱۶].

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که سطح آنتی ژنی vWF در بیماران کووید-۱۹ در مقایسه با افراد سالم مورد مطالعه، بیشتر است. این نتایج همسو با مطالعه Mei و همکاران است که در آن به بررسی افزایش vWF و نقش آن در انعقاد ناشی از بیماری کووید-۱۹ در افراد مبتلا پرداخته‌اند و ذکر کرده‌اند که vWF به وضوح در پیشرفت انعقاد ناشی از بیماری کووید-۱۹ در بیماران مبتلا نقش دارد [۱۷]. همچنین در مطالعات دیگر نشان داده شده است که افزایش vWF با افزایش خطر تشکیل ترومبوز در این بیماران همراه می‌باشد [۱۸، ۱۹].

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت‌های معنی‌داری در شاخص های CBC بین بیماران کووید-۱۹ و افراد سالم وجود دارد. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که اختلاف در شاخص‌های CBC را در بیماران کووید-۱۹ نشان داده‌اند، مطابقت دارد [۲۰]. تغییرات CBC در بیماران کووید-۱۹ ممکن است با شدت بیماری و خطر مرگ و میر مرتبط باشد. به عنوان مثال، لنفوپنی شدید با افزایش خطر مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹مرتبط است [۲۱]. نتایج مطالعه دیگری نشان داد که مقادیر هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش گلبول های قرمز در بیماران کووید-۱۹ در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافته است [۲۲]. مکانیسم دقیق اینکه چگونه سارس کرونا ویروس ۲ باعث کم

خونی می‌شود به طور کامل شناخته نشده‌است، اما احتمالاً از طریق مهار گلبول‌سازی در مغز استخوان باشد هر چند، مطالعه دیگری نشان داد که سطح هموگلوبین در بیماران کووید-۱۹ به طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون عفونت تایید شده سارس کرونا ویروس ۲ بود [۲۳]. تفاوت در ویژگی‌های جمعیتی مورد مطالعه در مطالعات مختلف، مانند وجود بیماری‌های مزمن زمینه‌ای و سیگار کشیدن که مستقیماً بر پروفایل گلبول‌های قرمز و CBC تأثیر دارد، می تواند باعث تفاوت در نتایج گردد [۲۴]. با این حال، تا به امروز، تنها تعداد محدودی از مطالعات با نمونه‌های کوچک به بررسی تغییرات پویای CBC در طول دوره بیماری کووید-۱۹ در بیماران بهبودیافته و فوت‌شده پرداخته‌اند [۲۵]. بر اساس این مطالعات، پایش تغییرات پارامترهای CBC می‌تواند روشی سریع و ساده برای پیش‌بینی پیامد بیماری در بیماران بستری باشد و اطمینان از مداخلات درمانی زودهنگام را تضمین می‌کند [۲۵].

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تغییر در شاخص های CBC می‌تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه در بیماری کووید-۱۹ مفید باشد. پزشکان باید از تغییرات CBC در بیماران مشکوک به کووید-۱۹ آگاه باشند و در صورت لزوم آزمایش‌های بیشتری را برای تأیید تشخیص انجام دهند.

همچنین یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیماران کووید-۱۹ دارای VTE سطح فیبرینوژن افزایش یافته‌ای داشتند. این یافته با مطالعات قبلی که افزایش سطح فیبرینوژن را در بیماران مبتلا به VTE نشان داده‌اند، مطابقت دارد [۲۶].

افزایش سطح فیبرینوژن در بیماران کووید-۱۹ با VTE ممکن است به فعال شدن سیستم انعقادی و آسیب اندام‌ها و بافت‌ها، همانطور که در بالا توضیح داده شد، نسبت داده شود. علاوه بر این، فیبرینوژن یک پروتئین فاز حاد است و میزان آن در شرایط التهابی افزایش می‌یابد. التهاب به عنوان ویژگی شاخص بیماری کووید-۱۹ممکن است به افزایش سطح فیبرینوژن در این بیماران منجر شود [۲۷].

یکی از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر، تاثیر داروهای ضد انعقادی مورد استفاده در بیماران بر آزمایشات انعقادی می‌باشد و توصیه می‌شود که مطالعات آتی بر اساس بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران، تأثیر داروهای دریافتی در بیماران و مدت زمان ابتلا به این بیماری بر متغیرهای اندازه‌گیری شده انجام شود. همچنین پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی وضعیت پانل التهابی و انعقادی بصورت کاملتر و با حجم نمونه بیشتری مورد ارزیابی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیماری کووید-۱۹ با تغییر در شاخص های CBC و اختلالات انعقادی، از جمله افزایش PT، PTT، فیبرینوژن، D-dimer، و vWF همراه است. اختلالات انعقادی ممکن است ریسک ترومبوز را در بیماران افزایش داده و خطر ابتلا به VTE را در بیماری کووید-۱۹ افزایش دهد. مطالعات بیشتر برای درک مکانیسم‌های انعقادی در بیماری کووید-۱۹ و برای توسعه استراتژی‌های درمانی برای جلوگیری از VTE در این بیماران مورد نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

روش مطالعه و رضایت‌نامه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم (IR.JUMS.REC.1400.005) تأیید شد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می دارند که تضاد منافعی ندارند.

تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر برگرفته از نتایج پایان نامه دکتری حرفه ای است که در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم با کد اخلاق IR.JUMS.REC.1400.005 تصویب شده است. از معاونت محترم تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی جهرم بخاطر تصویب و تامین بودجه این پروژه تحقیقاتی و همچنین از بیماران عزیز بخاطر همکاری در انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020;323(16):1612-4.
2. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020;135(23):2033-40.
3. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834-47.
4. 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.
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-7.
6. Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Br J Haematol. 2020;189(6):1050-2.
7. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. CMAJ. 2020;192(21):E583.
8. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021;113(1):45-57.
9. Sarratt KL, Chen H, Zutter MM, Santoro SA, Hammer DA, Kahn ML. GPVI and alpha2beta1 play independent critical roles during platelet adhesion and aggregate formation to collagen under flow. Blood. 2005;106(4):1268-77.
10. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. J Thromb Haemost. 2003;1(7):1602-12.
11. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-7.
12. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AW, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis .Thromb Res. 2020;196:67-74.
13. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med. 2021;26(4):415-25.
14. Voukalis C, Lip GY ,Shantsila E. Effects of antithrombotic drugs on the prothrombotic state in patients with atrial fibrillation: The west Birmingham atrial fibrillation project. Thromb Res. 2021;200:149-55.
15. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. Am J Emerg Med. 2021;40:55-9.
16. Frazer JS, Tyrynis Everden AJ. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. Trends Anaesth Crit Care. 2020;34:4-13.
17. Mei ZW, van Wijk XM, Pham HP, Marin MJ. Role of von Willebrand factor in COVID-19 associated coagulopathy. J Appl Lab Med. 2021;6(5):1305-15.
18. Rostami M, Mansouritorghabeh H, Parsa-Kondelaji M. High levels of Von Willebrand factor markers in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2022;22(3):347-57.
19. 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? Clin Med. 2020;20(5):e178.
20. 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. Lancet. 2020;395(10223):507-13.
21. Pozdnyakova O, Connell NT, Battinelli EM, Connors JM, Fell G, Kim AS. Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection. Am J Clin pathol. 2021;155(3):364-75.
22. Elderdery AY, Elkhalifa AM, Alsrhani A, Zawbaee KI, Alsurayea SM, Escandarani FK, et al. Complete blood count alterations of COVID-19 patients in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. J Nanomater. 2022;2022:1-6.
23. Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. Biomark Med. 2020;14(13):1207-15.
24. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020;95(6):E131-E4.
25. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. Int J Med Sci. 2020;17(9):1281.
26. Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. Rev Assoc Med Bras. 2020;66:842-8.
27. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products in COVID-19. Curr Drug Targets. 2022;23(17):1593.

Original Article

Evaluation of hematological changes in critically ill COVID- 19 patients with venous thromboembolism

Akbar Hashemi Tayer[1*], Maryam Kamravan[1], Mohadeseh Moradiparast[1]

Received:2024.06.04 Revised: 2024.11.02 Accepted: 2024.11.21

1. Research Center for Noncommunicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran.

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.22, No.3, Fall 2024

Pars J Med Sci 2024;22(3):30-36

Abstract:

Introduction: The COVID-19 disease significantly impacts the blood coagulation system. Some patients with a severe form of COVID-19 are more susceptible to coagulation disorders, disseminated intravascular coagulation (DIC), and severe inflammatory responses. This study seeks to improve our understanding of coagulation parameters and examine their changes in COVID-19 patients with venous thromboembolism (VTE).

Material and Methods: In this case-control study, 56 patients with COVID-19 were admitted to the intensive care unit, consisting of 30 patients without venous thromboembolism (VTE) and 26 patients with VTE. Additionally, 30 healthy individuals who provided written informed consent were included in the sampling. Complete blood count (CBC) was conducted using a sysmax hematology analyzer. Prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), and fibrinogen tests were manually performed with dual repeat for clot formation evaluation. Furthermore, d-dimer, and vWF-Ag indices were determined using the ELISA-based technique.

Results: In the analysis of CBC parameters, a statistically significant difference was noted between critically ill patients with COVID-19 and healthy individuals ($p<0.001$). There was also a substantial elevation in coagulation panels, fibrinogen, and D-dimer levels in COVID-19 patients with VTE compared to those without VTE and healthy individuals ($p<0.001$).

Conclusion: COVID-19 patients, particularly those with VTE, exhibit notable variations in blood and coagulation parameters, as well as increased fibrinogen levels, indicating a potential augmentation in the susceptibility to thrombotic events.

Keywords: Blood Parameters, Coagulation Agents, Complete Blood Count, COVID-19, Thromboembolism

* Corresponding author Email: