الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

خطورة حدوث الخثار لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا
في الأمراض الباطنة

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. تسنيم عبد العزيز الأرنب

بإشراف:
م.د. قصي الحسين
مدرّس في قسم الأمراض الباطنة ـ كلية الطب البشري
جامعة دمشق

1447 هـ - 2025 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

وأخص بالذكر:

الدكتور قصي الحسين

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والتقدير والاحترام.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم الأمراض الباطنة وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديَ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	
الجزء التمهيدي	1-5
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	
.هدف مشروع البحث	
.تصميم البحث وطرائقه	
.مكان وزمان البحث	
.الدراسات المرجعية	
.الموافقة المستنيرة	
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: لمحة عامة	7
الفصل الثاني: كوفيد-19	9
الفصل الثالث: الاعتلال التخثري في عدوى كوفيد-19	14
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	28
الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	29
الفصل الثالث: استمارة البحث	32
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية	33

الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج	44
الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية	46
الاستنتاجات والتوصيات	53
الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية	54
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والجداول

الأشكال	**الصفحة**
الشكل (1): انتقال فيروس SARS-CoV-2 ودورة الحياة	13
الشكل (2): من أهم الاختلاطات الخثرية في كوفيد-19	14
الشكل (3): تأثير نقص الأكسجة النسيجية في كوفيد-19	18
الشكل (4): الألية الإمراضية لحدوث خلل التخثر في كوفيد-19	19
الشكل (5): الخثار الوريدي العميق (DVT)	20
الجداول	**الصفحة**
الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس	33
الجدول (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	34
الجدول (3): توزع الحالات حسب السوابق المرضية	35

الجدول (4): توزع الحالات حسب شدة الإصابة	36
الجدول (5): توزع الحالات حسب الحاجة للتهوية الغازية	37
الجدول (6): توزع الحالات حسب استخدام العلاج المضاد للتخثر	38
الجدول (7): متوسط قيم المشعرات التخثرية المجراة	39
الجدول (8): توزع الحالات حسب حدوث الاختلاطات الخثرية	40
الجدول (9): توزع الحالات حسب نوع الاختلاطات الخثرية	41
الجدول (10): توزع الحالات حسب سير المرض	42
الجدول (11): علاقة حدوث الوفاة بحدوث الاختلاطات التخثرية	43
الجدول (12): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة	47
الجدول (13): المقارنة حسب العمر والجنس	48
الجدول (14): المقارنة حسب السوابق المرضية	49
الجدول (15): المقارنة حسب الحاجة للتهوية الغازية	50
الجدول (16): المقارنة حسب استخدام العلاج المضاد للتخثر	50
الجدول (17): المقارنة حسب حدوث الاختلاطات الخثرية	51
الجدول (18): المقارنة حسب نوع الاختلاطات الخثرية	52
الجدول (19): المقارنة حسب نسبة حدوث الوفيات لمرضى كوفيد-19	52

جدول الاختصارات:

1. **ACE2** – الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)
2. **ADAMTS13** – بروتين معدني من نوع ديسينتغرين وثرومبوسبوندين (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13)
3. **APL** – الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (Antiphospholipid Antibodies)
4. **APS** – متلازمة مضادات الفوسفوليبيد (Antiphospholipid Syndrome)
5. **aPTT** – زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (Activated Partial Thromboplastin Time)
6. **ARDS** – متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (Acute Respiratory Distress Syndrome)
7. **COVID-19** – مرض فيروس كورونا 2019 (Coronavirus Disease 2019)
8. **CRP** – البروتين التفاعلي-C (C-Reactive Protein)
9. **DVT** – الخثار الوريدي العميق (Deep Vein Thrombosis)
10. **FDP** – منتجات تحلل الفيبرين (Fibrin Degradation Products)
11. **HIF-1α** – عامل النسخ الناجم عن نقص الأكسجين 1-ألفا (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha)
12. **ICU** – وحدة العناية المركزة (Intensive Care Unit)
13. **ISTH** – الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
14. **LMWH** – الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (Low Molecular Weight Heparin)
15. **MDA5** – البروتين المرتبط بتمايز الميلانوما 5 (Melanoma Differentiation-Associated gene 5)
16. **NAAT** – اختبار تضخيم الحمض النووي (Nucleic Acid Amplification Test)
17. **NETs** – مصائد العدلات خارج الخلية (Neutrophil Extracellular Traps)
18. **PAI-1** – مثبط منشط البلازمينوجين-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)
19. **PaO_2/FiO_2** – نسبة الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني إلى جزء الأكسجين المستنشق
20. **PE** – الصمة الرئوية (Pulmonary Embolism)
21. **PRRs** – مستقبلات التعرف على الأنماط (Pattern Recognition Receptors)
22. **SpO_2** – تشبع الأكسجين النبضي (Peripheral Oxygen Saturation)
23. **TF** – العامل النسيجي (Tissue Factor)
24. **TFPI** – مثبط سبيل العامل النسيجي (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

25. **TM** – الثرومبومودولين (Thrombomodulin)
26. **TMPRSS2** – بروتياز السيرين عبر الغشاء 2 (Transmembrane Serine Protease 2)
27. **tPA** – منشط البلازمينوجين النسيجي (Tissue Plasminogen Activator)
28. **UFH** – الهيبارين غير المجزأ (Unfractionated Heparin)
29. **vWF** – عامل فون ويلبراند (von Willebrand Factor)

Other Abbreviations:

- **HR** – نسبة الخطر (Hazard Ratio)
- **RAS** – نظام الرينين-أنجيوتنسين (Renin-Angiotensin System)
- **SARS-CoV-2** – فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

الملخّص

مقدمة:

شكلت الإصابة بالفيروس التاجي المستجد كوفيد-19 إحدى أصعب التحديات الصحية التي تعرض لها العالم في الفترة الأخيرة، وخلال تلك الجائحة ظهرت إشارات استفهام كثيرة حول دور الإصابة بكوفيد-19 بزيادة الأهبة الخثارية لدى المرضى ويُقترح دور الحالة الالتهابية المشاهدة عند الإصابة بفيروس Covid-19 في حدوث الخثار من خلال الأذية البطانية، وإنقاص تحلل الفيبرين، وتحريض مسار التخثر عبر العوامل النسيجية، وتحرير محتويات العدلات.

هدف البحث:

معرفة نسبة انتشار الاختلاطات الخثارية لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19 ومعرفة أشيع الاختلاطات الحاصلة، إضافة لتقييم الاضطرابات في المشعرات الخثارية المرافقة للإصابة بالفيروس التاجي المستجد وذلك بعد المقارنة مع عينة الشواهد.

أهمية البحث:

تعد المعرفة الدقيقة بمدى انتشار مضاعفات التخثر لدى مرضى COVID-19 أمراً مهماً لاتخاذ القرار حول تطبيق مضادات التخثر بالجرعات المناسبة، وهذا بدوره سيلعب دوراً جوهرياً في تجنب الاختلاطات ورفع معدلات الشفاء.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى المصابين بكوفيد-19 ومقارنة موجوداتهم مع عينة الشاهد، وتم تقييم احتمالية حدوث الخثار من خلال الاعتماد على (The JAAM DIC Score) كمشعر لتقييم خطورة حدوث DIC.

النتائج:

- ✓ كانت نسبة حدوث الاختلاطات الخثرية أعلى وبشكل واضح لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 46% مقابل 12.9% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كانت الصمة الرئوية أشيع الاختلاطات الخثارية المشاهدة لدى مرضى كوفيد-19 في حين كان احتشاء العضلة القلبية أشيع الاختلاطات الخثرية المشاهدة لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS،

وكانت نسبة حدوث كلٍ من (الصمة الرئوية، خثار الوريد العميق، الحادث الوعائي الدماغي، الإقفار بأحد الأطراف، والإقفار المعوي) أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للصمة الرئوية فقط.

- ✓ كانت نسبة حدوث الوفاة أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 38% مقابل 20.4% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، دون وجود فارق إحصائي هام.

الخاتمة:

عموماً، تزيد الإصابة بكوفيد-19 من احتمال تطور الاختلاطات الخثرية بمختلف أنواعها بحيث تكون الصمة الرئوية أشيعها حدوثاً.

الكلمات المفتاحية: خطورة، حدوث، الخثار، مرضى، الفيروس، التاجي، المستجد، Covid-19.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

شكل مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19 نسبة كبيرة من المراجعين للمشافي خلال السنوات الماضية، وقسم كبير من المرضى هم بحاجة للقبول المشفوي خلال فترة الجائحات، علماً أنه من الأمراض التي تؤدي إلى نسبة وفيات لا يستهان بها، فضلاً عن الاختلاطات بعيدة المدى التي قد تشكل عائقاً مدى الحياة. وقد لوحظ ارتفاع نسبة حدوث الاختلاطات الخثارية لدى المرضى المشفويين على الرغم من العلاج المضاد للتخثر الوقائي وتأثيرها على معدل المراضة والوفيات، مما يجعل متابعة المشعرات الخثارية ووضع الاختلاطات الخثارية في عين الاعتبار أمراً في غاية الأهمية لدى هؤلاء المرضى.

تساؤلات البحث:

- هل تترافق الإصابة بالفيروس التاجي المستجد Covid-19 مع خطورة عالية للخثار؟
- وما هي أهم الاختلاطات الخثارية المشاهدة؟

هدف مشروع البحث:

- الهدف الأساسي: معرفة نسبة انتشار الاختلاطات الخثارية لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19 ومعرفة أشيع الاختلاطات الحاصلة.
- الهدف الثانوي: تقييم الاضطرابات في المشعرات الخثارية المرافقة للإصابة بالفيروس التاجي المستجد وذلك بعد المقارنة مع عينة الشواهد.

أهمية البحث:

تعد المعرفة الدقيقة بمدى انتشار المضاعفات الخثارية لدى مرضى COVID-19 أمراً مهماً لاتخاذ القرار حول تطبيق مضادات التخثر بالجرعات المناسبة، وهذا بدوره سيلعب دوراً جوهرياً في تجنب الاختلاطات ورفع معدلات الشفاء.

محدوديات البحث:

- الحد البشري: مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19 المقبولين في مشافينا.
- الحد الزماني: ستُجمع عينات الدراسة خلال عام واحد بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث.
- الحد المكاني: مستشفى المواساة الجامعي في دمشق.

تصميم البحث وطرائقه:

نمط الدراسة: دراسة حالة– شاهد راجعة (Retrospective Case-Control study).

مكان الدراسة: أقسام العناية الداخلية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق.

زمن الدراسة: عام واحد من تاريخ 20\5\2020 ولغاية 20\5\2021

طريقة البحث:

تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى: مرضى الفيروس التاجي المستجد المثبتة إصابتهم باختبار Polymerase Chain Reaction test (PCR) المقبولين خلال الفترة بين عامي (2020–2021)، والمصنفة إصابتهم معتدلة أو أشد وفقاً لدليل سانفورد المتبع في تدبير مرضى Covid-19
- المجموعة الثانية: مرضى ARDS المقبولين خلال فترة الدراسة والذين كان اختبار PCR للفيروس التاجي المستجد سلبياً لديهم بشكل متكرر، وتم ملء استمارة بيانات خاصة لكل مريض، وتم تقييم احتمالية حدوث الخثار من خلال الاعتماد على (The JAAM DIC Score) كمشعر لتقييم خطورة حدوث DIC إذ يدعم مجموع النقاط JAAM Score ≥ 4 تشخيص DIC.

ولتقييم الاختلاطات الخثارية تم الاعتماد على:

- نتائج التصوير الطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة أو الإيكو دوبلر في تشخيص الصمة الرئوية والخثار الوريدي العميق
- المشعرات السريرية والمخبرية بالمشاركة مع إيكو وتخطيط القلب في تشخيص احتشاء العضلة القلبية
- نتائج التصوير الطبقي المحوري للدماغ في تشخيص الحوادث الوعائية الدماغية.

معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت معايير الاشتمال:

- ✓ مجموعة مرضى Covid- 19 ARDS: تم اشتمال جميع مرضى ARDS المثبت لديهم Covid-19 باختبار تحري PCR.
- ✓ مجموعة مرضى Non-Covid- 19 ARDS: تم اشتمال مرضى ARDS الذين تم نفي إصابتهم بفيروس كورونا المستجد عبر سلبية اختبار PCR بشكل متكرر.

وشملت معايير الاستبعاد:

- ✓ جميع المرضى بعمر أقل من 18 سنة.
- ✓ المرضى مع سوابق خثارية معروفة.
- ✓ المرضى الموضوعين على مضادات التخثر أو مضادات التصاق الصفيحات بشكل دائم.

الموارد المتاحة:

التحاليل المخبرية ومختلف الفحوص والاستقصاءات اللازمة والمتوفرة في مشفى المواساة الجامعي في دمشق.

الدراسات المرجعية:

الدراسة الأولى:

1. Helms, Julie, et al. "High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study." Intensive care medicine 46.6 (2020): 1089-1098.
https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x

أجريت هذه الدراسة على 150 مريضاً شُخصت إصابتهم بالفيروس التاجي المستجد Covid-19 حيث تم إثبات حصول الاختلاطات الخثارية لدى 64 مريضاً منهم، وكانت الصمة الرئوية هي الاختلاط الأشيع من بين الاختلاطات الحاصلة.

الدراسة الثانية:

2. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research, 191, 145-147.
https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013

أجريت هذه الدراسة على 184 مريضاً ممن شخصت لهم الإصابة بالفيروس التاجي المستجد Covid-19، تطورت الاختلاطات الخثارية لدى 31% منهم، وكانت الصمة الرئوية في مقدمتها، بالإضافة إلى حدوث صمات وريدية أو شريانية مثبتة.

خلاصة الدراسات المرجعية:

خلصت الدراسات العالمية المشابهة لهذه الدراسة إلى:

- ✓ ارتفاع معدل حدوث الاختلاطات الخثارية لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19.
- ✓ كانت الصمة الرئوية هي الاختلاط الأشيع في أغلب الدراسات المشابهة.
- ✓ لم تعبر المشعرات الخثارية المعتادة كتعداد الصفيحات، PT، PTT عن الحالة الخثارية، بينما كان ارتفاع D-dimer وFibrinogen أكثر ترافقاً مع حدوث الاختلاطات الخثارية.

الاعتبارات الأخلاقية:

- تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الباحثين أو من المشاركين في البحث أو المستهدفين من البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث.
- وفي بحثنا تم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة وسرية المعلومات، وذلك من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على نتائج الاختبارات التي تم إجراؤها دون إلحاق الأذى بهم.

كما تم أخذ موافقة مستنيرة وفق النموذج التالي:

الموافقة المستنيرة

عنوان البحث: خطورة حدوث الخثار لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19

اسم الباحث: د. تسنيم عبد العزيز الأرنب.

تفسير الإجراءات: نهدف إلى إجراء بحث علمي يركز على معرفة مدى انتشار الحوادث الخثارية لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19.

سيتمّ الاطّلاع على المعلومات من الملفات الطبية من قبل الأطباء والباحث المشارك في هذه الدّراسة وذلك بعلم من إدارة المستشفى.

لن يتم نشر أي معلومات ذات طابع شخصي.

اسم المشارك وتوقيعه: اسم الباحث وتوقيعه:

الباب الأول:
القسم النظري

الفصل الأول

لمحة عامة

شكل الوباء العالمي بالفيروس التاجي المستجدCovid-19 Coronavirus Disease 2019 الذي اجتاح العالم في السنوات الأخيرة أحد أصعب تحديات الصحة العامة بالنسبة للمجتمع الدولي[1]، ومنذ اكتشافه شهد العالم مئات ملايين الحالات المشخصة وملايين الوفيات[2]. وحتى اللحظة لا يزال هناك العديد من التساؤلات حول هذا المرض بالأخص حول الاختلاطات قريبة وبعيدة المدى.

هنالك أدلة كبيرة ومتزايدة حول الخطورة العالية للخثار في مرضى الفيروس التاجي المستجد[3] Covid-19 ، تشمل عومل الخطورة لتطور الخثار كلاً من الركودة، الأذية البطانية، حالة فرط الخثار والتي تعرف سوية بثلاثية فيرشو[4] Virchow's triad يعد تشكل ونمو الخثرة عملية معقدة تعتمد على مجموعة من العوامل البيولوجية والميكانيكية، والتي تؤثر بشكل كبير على التركيب الكيميائي الحيوي للخثرة، وعلى مسارات التخثر[5].

تساهم الحالة الالتهابية المشاهدة في الفيروس التاجي المستجد Covid-19 في حدوث الخثار عبر الأذية البطانية، وإنقاص تحلل الفيبرين، وتحريض مسار التخثر عبر العوامل النسيجية، وتحرير محتويات العدلات[3].

بينما تقترح العديد من الموجودات المخبرية ترافقاً ما بين الحالة الالتهابية وحالة فرط الخثار، يبقى السؤال الأهم: هو ما إذا كان الاثنان (الحالة الالتهابية وفرط الخثار) مرتبطين بآليات سببية (وجود أسباب لتطورهما ضمن الآلية المرضية) أو ببساطة مؤشراً على مرض شديد ينشط مسارات بيولوجية متوازية (أي أن شدة الحالة الالتهابية قد تحرض فرط الخثار)[6].

من المحتمل أن تتسبب العديد من الآليات في فرط الخثار لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد COVID-19، بما في ذلك تخثر الدم الناجم عن عاصفة السيتوكين، متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد، متلازمة تنشيط البلاعم، المتممة، وخلل تنظيم جهاز الرينين أنجيوتنسين[6] (RAS).

يعاني ما يقارب من 14% من مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19 من التهاب رئوي خلالي، قد يتطور إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARSD، والتي تتطلب دخول وحدة العناية المركزة Intensive Care Unite(ICU)، واحتمالية حدوث فشل أعضاء متعدد[7].

يكون هؤلاء المرضى أكثر عرضة لتطوير الاختلاطات بما فيها الخثارية، والتي شوهدت ضمن الأوعية الكبيرة والصغيرة في كل من الرئة، الطحال، الدماغ، الأمعاء والأطراف[8]، والتي ترافقت مع إمراضية ومواتية أعلى[6]، من ناحية أخرى

فإن عدداً من العوامل التي ترافقت مع زيادة خطر الاستشفاء والوفاة في مرضى الفيروس التاجي المستجد COVID-19 كالتقدم في السن، والجنس المذكر، وارتفاع ضغط الدم، والسكري، والسمنة[9]، هي نفسها تعتبر كعوامل خطر لحدوث الحوادث الانصمامية الخثارية[10]، وهذا يشكل تحدياً حول أهمية تطبيق المضادات الخثارية بالجرعات المناسبة درءاً لحصول مثل هذه الاختلاطات[11].

الفصل الثاني

كوفيد-19

تمهيد:

مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) هو مرض المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة من النوع 2 والناجم عن الإصابة بفيروس كورونا (SARS-covid 19)Sever Acute Respiratory System، ويهاجم هذا المرض بشكل رئيسي الجهاز التنفسي إلا أنه بشكل عام يملك تأثيرات على أعضاء متعددة بدرجات متفاوتة، تتراوح من خفيفة إلى شديدة، ويمكن أن تهدد الحياة.

منذ الظهور الأولي لهذا المرض في ووهان، الصين، في ديسمبر 2019، أصاب فيروس كورونا (COVID-19) أكثر من 650 مليون شخص وتسبب في وفاة أكثر من 6.5 مليون شخص في جميع أنحاء العالم[12].

تعد الصدمة الإنتانية وفشل الأعضاء المتعددة الناتج عن ذات الرئة الجرثومية أو الفيروسية من الأسباب المباشرة الرئيسية للوفاة[13]، بالإضافة إلى ذلك، في المرضى الذين ماتوا بسبب كوفيد-19، كان هناك أيضاً دليل على وجود خثارات دموية

على سبيل المثال، في دراسة تشريحية صغيرة أجريت في ألمانيا كان 23.1% من المرضى مصابين بالصمة الرئوية Pulmonary Embolism(PE)، وكان 7.7% مصابين بالخثار الوريدي العميق Deep VeinThrombosis(DVT)؛ وفي الوقت نفسه ذكرت دراسة أخرى أن معدل الإصابة بالخثار الوريدي العميق كان مرتفعاً بنسبة 58%، وكانت الصمة الرئوية الشديدة هو السبب المباشر للوفاة في ثلث المرضى الذين تم تشريح جثثهم[13,14].

تعد الصمات الخثارية أحد المظاهر السريرية المهمة لـCOVID-19 وهي عامل يمكن أن يؤثر على معدلات المراضة والوفيات في COVID-19، ويختلف معدل الإصابة بالصمات الخثارية المبلغ عنها في عدوى كوفيد-19 من دراسة إلى أخرى[15].

ومن المثير للاهتمام أن تجميع البيانات من مختلف الدراسات السابقة أظهر أن حدوث الصمات الخثرية يزيد بشكل حاد في المرضى الذين يعانون من عدوى شديدة بـCOVID-19 والذين يحتاجون إلى رعاية مكثفة ودعم القلب والجهاز التنفسي، في المقابل كان معدل مضاعفات الخثار الشرياني والوريدي في كوفيد-19 منخفضاً لدى الأفراد الذين يعانون من إصابة غير عرضية أو درجة خفيفة من المرض ولم يتم قبولهم في المشفى[15,16].

أفادت إحدى نتائج التحليل التلوي (meta-analysis) لـ 102 دراسة شملت 60503 مريضاً أيضاً عن حدوث الصمات الخثارية الوريدية والشريانية المرتبطة بكوفيد–19، حيث وصلت إلى 14.7% و3.9% على التوالي، علاوة على ذلك أثبتت نتيجة الدراسة عن متوسط معدل انتشار الصمات الخثارية الوريدية بشكل الخثار الوريدي العميق (DVT) والصمة الرئوية بنسبة 11.2% و7.8% على التوالي، في حين كانت متلازمة الشريان الإكليلي الحادة تهيمن على الصمات الخثرية الشريانية (1.6%) والسكتة الدماغية (0.9%)، وعلى غرار الدراسات الأخرى زاد حدوث الصمات الخثارية الوريدية بأكثر من 2.5 مرة لدى مرضى كوفيد–19 الذين يحتاجون إلى العلاج في وحدة العناية المركزة[17].

يميل مرضى كوفيد–19 الذين يعانون من مضاعفات الصمات الخثارية الوريدية إلى زيادة خطر الوفاة (4.42 مرة أعلى للمرضى الذين لم يتم إدخالهم إلى المستشفى و1.63 مرة أعلى لأولئك الذين يتم إدخالهم إلى المستشفى)، وفي الوقت نفسه فإن مرضى كوفيد–19 الذين يعانون من الصمات الخثارية الشريانية والذين تم قبولهم في المستشفى للعلاج لديهم خطر وفاة أعلى بمقدار 1.93 مرة، وبالنسبة لأولئك الذين لم يتم قبولهم في المستشفى يزيد خطر الوفاة إلى 3.16 مرة بمقارنة مع مرضى كوفيد–19 الذين لم يتطور لديهم مضاعفات الانصمام الخثاري[16].

بالإضافة إلى التأثيرات قصيرة المدى، من المتوقع أيضاً أن يكون لحدوث تخثر الدم في مرض كوفيد–19 تأثير كبير على نوعية حياة المرضى، فعلى سبيل المثال في السكان غير المصابين بكوفيد–19 تطور لدى 50% من المرضى الذين يعانون من الصمات الخثارية الوريدية متلازمة ما بعد الخثار على الرغم من تلقي جرعات كافية من العلاج المضاد لتخثر الدم، وهذه المضاعفات طويلة المدى لها تأثير كبير على نوعية الحياة وترتبط ارتباطاً وثيقاً بارتفاع مخاطر الاكتئاب والبطالة والعزلة الاجتماعية والتكاليف المتعلقة بالرعاية الصحية[18,19].

في الآونة الأخيرة، أظهرت البيانات أن خطر الإصابة بالصمات الخثارية الوريدية (أي الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية) يزداد أيضاً بعد الإصابة بـCOVID-19، على سبيل المثال خلال فترة المراقبة زاد معدل الحدوث في المجموعة المعرضة لكوفيد–19 مقارنة مع مجموعة الشاهد بشكل ملحوظ خلال مدة تصل إلى 70 يوماً بعد كوفيد–19 وذلك للخثار الوريدي العميق و 110 يوماً للصمة الرئوية PE، علاوة على ذلك تم العثور على أعلى نسبة لحدوث مثل هذه الاختلاطات لدى المرضى الذين يعانون من حالات كوفيد–19 الحرجة وتم تسجيلها لتكون أعلى في الموجة الأولى من جائحة كوفيد–19 مقارنة بالموجتين الثانية والثالثة[20].

الخصائص السريرية لعدوى كوفيد–19:

لدى مرض كوفيد–19 مجموعة واسعة من المظاهر السريرية تتراوح من الحالات غير العرضية إلى الحالات الحرجة والمهددة للحياة، وبشكل عام، يمكن تصنيف المرضى البالغين المصابين بفيروس SARS-CoV-2 إلى عدة مجموعات بناءً على شدة الأعراض التي يعانون منها:

المجموعة الأولى:

وتشمل الحالات غير العرضية أو قبيل ظهور الأعراض عندما يحصل الشخص على نتيجة إيجابية في اختبار الكشف عن فيروس SARS-CoV-2، إما باستخدام طريقة المستضد أو اختبار تضخيم الحمض النووي Nucleic acid amplification test (NAAT)، لكنه لا يشعر بأي أعراض محددة لـ COVID -19.

المجموعة الثانية:

تتميز بمرض خفيف إذا كان الشخص يعاني من الأعراض و/أو العلامات النموذجية لـ COVID -19 (مثل السعال والحمى والتهاب الحلق والضعف والصداع وآلام العضلات والغثيان والإقياء والإسهال ونقص السكر في الدم، نقص / فقدان حاسة الشم) دون أن تتبعها أعراض أو علامات أشد خطورة مثل ضيق التنفس واضطرابات صورة الصدر الشعاعية.

المجموعة الثالثة:

تشمل الحالات متوسطة الشدة وذلك لدى المرضى الذين لديهم اضطرابات في السبيل التنفسي السفلي والتي كُشفت خلال الفحص السريري أو الدراسات التشخيصية الأخرى ولكن لا يزال لديهم إشباع الأكسجين 94% في هواء الغرفة وذلك خلال قياسه بواسطة (pulse oximetry).

المجموعة الرابعة:

يحدث المرض الشديد عند المرضى الذين يكون لديهم SpO2 أقل من 94% في هواء الغرفة، أو نسبة الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني إلى جزء الأكسجين المستنشق (PaO2/FiO2) أقل من 300 مم زئبقي، أو أن يكون معدل التنفس > 30 مرة في الدقيقة، أو الارتشاح الرئوي بمقدار > 50%على صورة الصدر البسيطة.

المجموعة الخامسة:

يكون مريض كوفيد-19 هنا في حالة حرجة وذلك عند وجود فشل في الجهاز التنفسي و/أو صدمة إنتانية و/أو فشل أعضاء متعدد [21].

علاوة على ذلك فإن كل من (الجنس المذكر، تقدم العمر، البدانة، التدخين، ارتفاع ضغط الدم، الداء السكري، الأورام الخبيثة، أمراض القلب والأوعية الدموية كالداء الإكليلي، أمراض الكبد المزمنة، الانسداد الرئوي المزمن، وأمراض الكلى المزمنة) هي عوامل خطر مستقلة للإصابة بالحالات الشديدة من كوفيد-19، في حين أن متلازمة الضائقة التنفسية الحادة وأمراض الكلى الحادة والصدمة هي عوامل تعيق التعافي بعد الإصابة بكوفيد-19[23,22].

عموماً تختلف الأعراض والعلامات التي يمكن أن تحدث في عدوى فيروس كورونا (COVID-19) من فرد إلى آخر ومن متحول فيروسي إلى آخر، وأفادت مراجعة منهجية لدراسات متعددة حللت 152 دراسة سابقة مع عينة إجمالية مكونة من 41409 فرداً من 23 دولة، أن الحمى والسعال وضيق التنفس والوهن والتعب والإفراط في إنتاج القشع كانت الأعراض الأكثر شيوعاً لدى المصابين بفيروس كورونا، علاوة على ذلك فإن الاضطرابات العصبية وفقدان الشهية وآلام العضلات والتهاب الحلق والعطاس وسيلان الأنف والصداع وآلام الصدر والإسهال كذلك كانت شائعة لدى المصابين بكوفيد-19[24].

على عكس المتحولات الأخرى المثيرة للقلق فإن العلامات والأعراض السريرية لعدوى متحول أوميكرون تكون أكثر اعتدالاً بشكل عام ومنها الحمى والسعال والتهاب الحلق والعطاس وسيلان الأنف، ومن المثير للاهتمام أن ضعف أو غياب حاسة التذوق والشم نادراً ما تحدث في حالات العدوى بالمتحول أوميكرون[25].

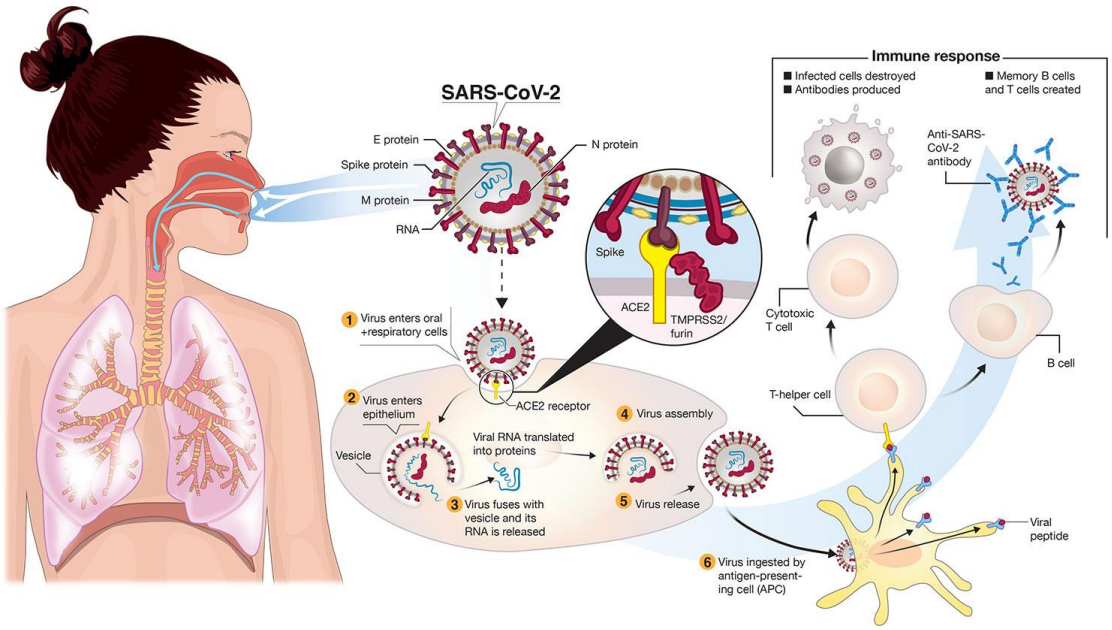
يمكن أن تكون الاختلافات في الأعراض والعلامات السريرية مرتبطة بإمراضية SARS-CoV-2 من دخول الجسم إلى إحداث المظاهر السريرية، وينتقل فيروس SARS-CoV-2 عبر الرذاذ التنفسي مع فترة حضانة تتراوح من 4 إلى 5 أيام، وبشكل عام الخلايا التي يهاجمها فيروس SARS-CoV-2 أولاً في البشر هي الخلايا المهدبة في البلعوم الأنفي والقصبات الهوائية والخلايا الداعمة في الغشاء المخاطي للأنف.

الألية الإمراضية:

يرتبط الفيروس بمستقبل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين من النوع 2 (ACE2)، وبمساعدة بروتياز السيرين عبر الغشاء (TMPRSS-2) Transmembrane serine protease TMPRSS2 ، يتم تنشيط للوحدة الفرعية S2 واندماج بين أغشية الفيروس والمضيف[26].

بعد دخول الخلية، تبدأ المادة الوراثية الفيروسية في إنتاج البروتينات الفيروسية، بما في ذلك بروتين النسخ المتماثل، الذي يلعب دوراً في تكوين "مصنع" تكاثر الفيروس في جسم المضيف، والحويصلات التي يتم فيها نسخ المادة الوراثية الفيروسية (أي الحمض النووي الريبوزي المزدوج (dsRNA)) تكون محمية بغشاء مزدوج يسمح لها بالهروب من اكتشافها بواسطة مستقبلات التعرف على الأنماط السيتوبلازمية Pattern Recognition Receptors (PRRs). إذا كان من الممكن التعرف على RNA المزدوج الجديلة بواسطة PRR (على سبيل المثال، عن طريق البروتين المرتبط بتمايز الميلانوما، أو (Melanoma Differentiation-Associated gene 5) (MDA5)، تحدث سلسلة إشارة تبدأ إنتاج الإنترفيرون الأول والثالث[27]، وبصرف النظر عن بدء PRR، يمكن أيضاً إنتاج الإنترفيرونات والكيموكينات نتيجة للاستجابات المحلية للخلايا الظهارية المحيطة بالخلايا المضيفة والخلايا المناعية المحلية مثل العدلات والبلاعم، بعد ذلك تنتج الإنترفيرونات جينات ذات قدرات خلوية مضادة للفيروسات، والتي تهدف إلى القضاء

على SARS-CoV-2 في الخلية، وفي الوقت نفسه تعمل السيتوكينات المنطلقة على تنشيط استجابات الخلايا اللمفاوية B و T لتسهيل القضاء على الفيروس[28].



الشكل (1): انتقال فيروس SARS-CoV-2 ودورة الحياة[2]

عندما يكون الفيروس في السبيل التنفسي العلوي يمكن العثور على العلامات والأعراض السريرية لعدوى الجهاز التنفسي العلوي والتي يتم ملاحظتها عادةً في المرحلة المبكرة من عدوى كوفيد-19 أو في المرضى الذين يعانون من أعراض خفيفة.

إذا كان الجهاز المناعي التكيفي غير قادر على القضاء على الفيروس من السبيل التنفسي العلوي فسينتشر الفيروس إلى السبيل التنفسي السفلي من خلال عملية الاستنشاق أو أن ينتشر ببطء من الأعلى إلى الأسفل عبر القصبات الهوائية وفروعها، وإذا وصل الفيروس إلى السبيل التنفسي السفلي فيمكن أن يسبب ضيقاً في التنفس، تلف الحويصلات الهوائية، وضعف تبادل الغازات الناجم عن الالتهاب المحرض بالغزو الفيروسي للخلايا[29].

يصيب فيروس SARS-CoV-2 الخلايا السنخية/الرئوية من النوع Alveolar type 2(AT2s) والتي تنتج من الناحية الفيزيولوجية مواداً خافضة للتوتر السطحي مهمة لتقليل التوتر السطحي للحويصلات الهوائية أثناء التنفس ، غزو الفيروس إلى AT2s أيضاً يؤدي إلى ضعف التبادل الغازي والذي يجرى بواسطة Alveolar type 1 AT1s[28,30].

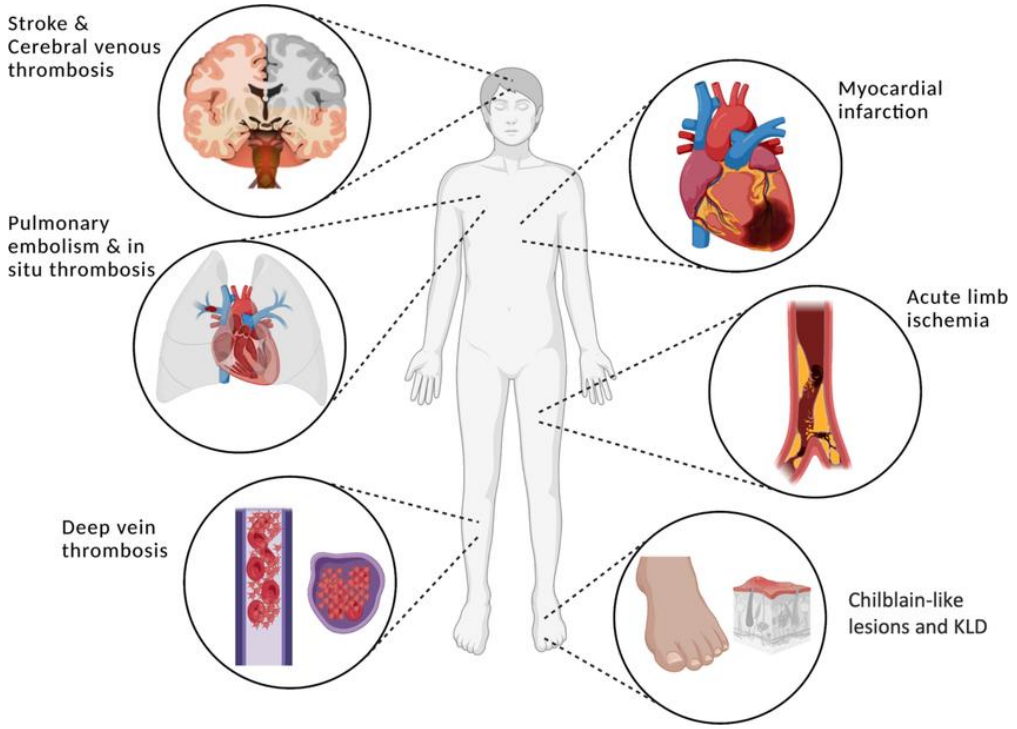
يحدث المرض الشديد عموماً بعد أسبوع واحد من ظهور الأعراض لكن تطور كوفيد-19 يتأثر بشكل كبير بالعوامل المساعدة الداخلية والخارجية، مثل الأمراض المرافقة والعمر والحالة المناعية والأدوية وغيرها.

الفصل الثالث

الاعتلال التخثري في عدوى كوفيد-19

تمهيد:

يعد اعتلال التخثر أحد المظاهر السريرية الرئيسية لكوفيد-19، وتشارك العديد من الآليات للالتهاب في التسبب في هذه المضاعفات بما في ذلك إصابة بطانة الأوعية الدموية، والاستجابة المفرطة للالتهاب وعاصفة السيتوكين، وتفعيل المتممة، والخلايا البلعمية وحيدات النوى، وتشكيل مصائد العدلات خارج الخلية neutrophil extracellular traps (NET)، ونقص الأكسجة في الأنسجة[31,32].



الشكل (2): أهم الاختلاطات الخثرية في كوفيد-19[15]

<u>إصابة البطانة الوعائية والخلل الوظيفي:</u>

يمكن لـ SARS-CoV-2 أن يغزو الخلايا البطانية مباشرة في الأوعية الدموية الدقيقة في الرئة، ويرتبط هذا ارتباطاً وثيقاً بالتوجه الفيروسي لـ SARS-CoV-2 في الخلايا التي تعبر عن وفرة ACE2، على سبيل المثال في خلايا AT2، ونظراً لأن موقع AT2s مجاور لسرير الأوعية الدموية الرئوية، يمكن للفيروس أن يهاجر ويهاجم الخلايا البطانية الوعائية المتجاورة، ونتيجة لذلك غالباً ما يتم العثور على تضخم الخلايا البطانية الناتج عن انسداد الأوعية الدموية الصغيرة عن طريق الخلايا الالتهابية وعن طريق الخثرة في الأوعية الدموية الكبيرة، بالإضافة إلى ذلك اقترحت العديد من الدراسات أن SARS-CoV-2 يمكن أن يصيب الخلايا البطانية الوعائية مباشرة ويسبب تلف الخلايا وإحداث موت الخلايا المبرمج وبالتالي تقليل النشاط المضاد للتخثر في البطانة الطبيعية[34,33]، ويتميز هذا الانخفاض في النشاط المضاد للتخثر بزيادة في عامل فون ويلبراند (vWF)، والفيبرينوجين، والعامل الثامن في مرضى كوفيد-19[31,35].

ومع ذلك، أظهرت العديد من الدراسات الأخرى لاحقاً أن الخلايا البطانية أظهرت انخفاضاً شديداً أو ضئيلاً في ACE2 مقارنة بالخلايا الظهارية من أنسجة الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو الجلد مما أثار شكاً في البيانات التي تثبت الغزو المباشر لـ SARS-CoV-2 في البطانة عبر مستقبل ACE2[36,37].

أظهرت دراسة حاولت حل هذا الجدل بعد ذلك أن الخلايا البطانية للشريان الرئوي البشري تمتلك بروتينات ACE2 قادرة على التفاعل مع البروتين الشوكي لـ SARS-CoV-2، ومع ذلك فإن الغطاء البروتيني السكري (glycocalyx) السليم للبطانة يمنع مثل هذا التفاعل وبالتالي يمنع الاتصال بين الفيروس ومستقبل ACE2[38].

بغض النظر عن الجدل الدائر، تم الإبلاغ عن أن المرضى المصابين بفيروس SARS-CoV-2 لديهم مستويات متزايدة من بروتين IL-6 وIL-1 والإنترفيرون (IFN) والبروتين الجاذب الكيميائي أحادي الخلية 1 (MCP-1) (Monocyte Chemoattractant Protein-1) والبروتين الالتهابي للبلاعم macrophage inflammatory protein (MIP). وIP10 (CXCL10)، إذ يمكن لهذه السيتوكينات المسببة للالتهاب أن تتداخل مع وظيفة بطانة الأوعية الدموية وسلامتها مما يؤدي إلى إطلاق عامل فون ويلبراند (VWF)، تنظيم جزيئات الالتصاق مثل جزيء الالتصاق بين الخلايا 1 Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1)، إنتغرين V3، وP, E-selectins؛ وإنتاج السيتوكينات البطانية والكيموكينات[32,39]، ونتيجة لذلك يمكن أن يحدث التهاب البطانة، وأظهرت العديد من التقارير عن المرضى الذين توفوا بسبب كوفيد-19 تراكماً للخلايا الالتهابية والشوائب الفيروسية والتي تم اكتشافها من خلال علم الأنسجة والمجهر الإلكتروني.

بالإضافة إلى ذلك في عينات التشريح والأنسجة الجراحية كان هناك التهاب بطانة الأوعية اللمفاوية المنتشر والموت المبرمج (apoptotic)، ويمكن أن يؤدي توضع فيروس SARS-CoV-2 في الخلايا التي تحتوي على أعداد كبيرة

من مستقبلات ACE2 إلى جانب الموقع التشريحي لـ AT2s القريبة من شبكة الأوعية الدموية الرئوية إلى تفاعل التهابي حاد مما قد يؤدي إلى فرط تخثر الدم الرئوي على نطاق واسع[41]، كما أظهرت دراسات تشريح الجثث السابقة أنه في المرضى الذين ماتوا بسبب كوفيد-19 كانت هناك إصابة بطانة الأوعية الدموية مصحوبة بتجلط الدم واعتلال الأوعية الدقيقة الشامل[42].

تم التسجيل عن زيادة مستويات عامل فون ويلبراند (vWF)، وهو بروتين التصاق بطاني، في كل من مرضى كوفيد-19 الذين تم علاجهم في وحدات العناية المركزة وفي المرضى الذين لم يُصابوا بالحالة الحرجة من المرض، وارتبطت هذه الزيادة بانخفاض نشاط ديسينتغرين (disintegrin) والبروتين المعدني مع نموذج الثرومبوسبوندين من النوع 1، العضو 13 a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; (ADAMTS13) وهو البروتين المعدني الذي ينظم شطر عامل فون ويلبراند المتعدد[43,44].

يمكن أن يؤدي اضطراب الخلايا البطانية مع إطلاق أجزاء كبيرة من عامل فون ويلبراند والانقسام غير الكافي نسبياً لعامل فون ويلبراند بسبب انخفاض ADAMTS13 إلى زيادة التفاعلات بين جدران الأوعية الدموية والصفائح الدموية، مما يؤدي بعد ذلك إلى اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري[33].

أكد تقرير آخر من إيطاليا أيضاً أن مرضى كوفيد-19 لديهم عدد متزايد من الخلايا البطانية المنتشرة مع زيادة مستويات البلازما من ICAM1 القابلة للذوبان (sICAM1) وsVCAM1، vascular cell adhesion molecule-**1**; soluble مما يشير إلى حدوث خلل وظيفي في الخلايا البطانية في عدوى كوفيد-19[33,45].

<u>الاستجابة الالتهابية المفرطة وعاصفة السيتوكين:</u>

من الشائع في مرضى كوفيد-19 ملاحظة مستويات مرتفعة من السيتوكينات والكيموكينات في المصل خاصة في حالات كوفيد-19 الشديدة والمميتة، وأظهرت نتائج السيتوكين لدى المرضى الذين يعانون من عدوى شديدة بكوفيد-19 زيادة في إنتاج إنترلوكين-6 و7؛ عامل نخر الورم (Tumor Necrosis Factor) (TNF)؛ والكيموكينات الالتهابية، ومستقبلات IL-2 القابلة للذوبان، والتي تشبه تلك الموجودة في متلازمة إطلاق السيتوكين Cytokine Release Syndrome (CRS)، على سبيل المثال، متلازمة تنشيط البلاعم، كما يمكن للإفراز المفرط للسيتوكين أن يسبب تخثر الدم من خلال آليات مختلفة بما في ذلك تنشيط الخلايا الوحيدة والعدلات والبطانة، وكلها تسهل حالة التخثر[31].

يعمل IL-1a، والذي يتم التعبير عنه على نطاق واسع عن طريق الصفيحات الدموية المنشطة والخلايا البطانية والخلايا الوحيدة المنتشرة خلال الإنتانات، كحلقة وصل بين سلسلة التخثر والاستجابة الالتهابية، ويلعب IL-1a دوراً

في تخثر الدم عن طريق التسبب في زيادة وقت تحلل الخثرة وزيادة نشاط الصفيحات الدموية، وتنشيط الخلايا البطانية. يتبع إطلاق IL-1a بواسطة الخلايا الظهارية كإنذارين استشعار الخلايا النقوية الالتهابية وتنشيط الجسيم الالتهابي، مما يؤدي إلى تضخيم السلسلة الالتهابية، في الوقت نفسه يؤدي التعبير عن IL-1a بواسطة الخلايا البطانية إلى تجنيد الخلايا المحببة والتخثر[46].

تنشيط الخلايا البلعمية وحيدة النواة، والمكملات، والشبكات:

بعد التعرف على المكونات الفيروسية عبر PRR، تقدم الخلايا الوحيدة والحويصلات الدقيقة التي تنتجها الخلايا الوحيدة عامل الأنسجة المنشط Tissue Factor (TF) على سطحها وتطلقه في موقع غزو العامل الممرض مما يؤدي إلى تنشيط سبيل التخثر الخارجي[47]، بالإضافة إلى ذلك تحفز مسببات الأمراض أيضاً تنشيط البروتين المحتوي على مجال Nucleotide-binding oligomerization domain-NOD وLRR- (Leucine-rich repeat والبيرين 3 (NLRP3) في الخلايا الوحيدة و/أو البلاعم، مما يؤدي إلى إطلاق السيتوكينات المسببة للالتهاب، مثل إنترلوكين 1 (IL-1) و IL-18[48,49].

يتم بعد ذلك تجنيد العدلات والمساهمة في هذه العملية من خلال إطلاق مصائد العدلات خارج الخلية Neutrophil extracellular traps (NETs) والتي تنشط مباشرة العامل الثاني عشر (عامل هاجمان)، كما ترتبط مصائد العدلات أيضاً بعامل فون ويلبراند وتساعد في تجنيد الصفيحات الدموية، وتؤدي الهستونات **Histones** ، وخاصة H3 وH4، إلى تنشيط الصفيحات الدموية، بالإضافة إلى ذلك فإن إيلاستاز العدلات والميلوبيروكسيديز (myeloperoxidase) في مصائد العدلات خارج الخلية يتجاوز ويعطل مضادات التخثر الطبيعية (أي مثبطات سبيل العامل النسيجي tissue factor pathway inhibitor(TFPIs) والثرومبومودولين thrombopomodulin (TM).

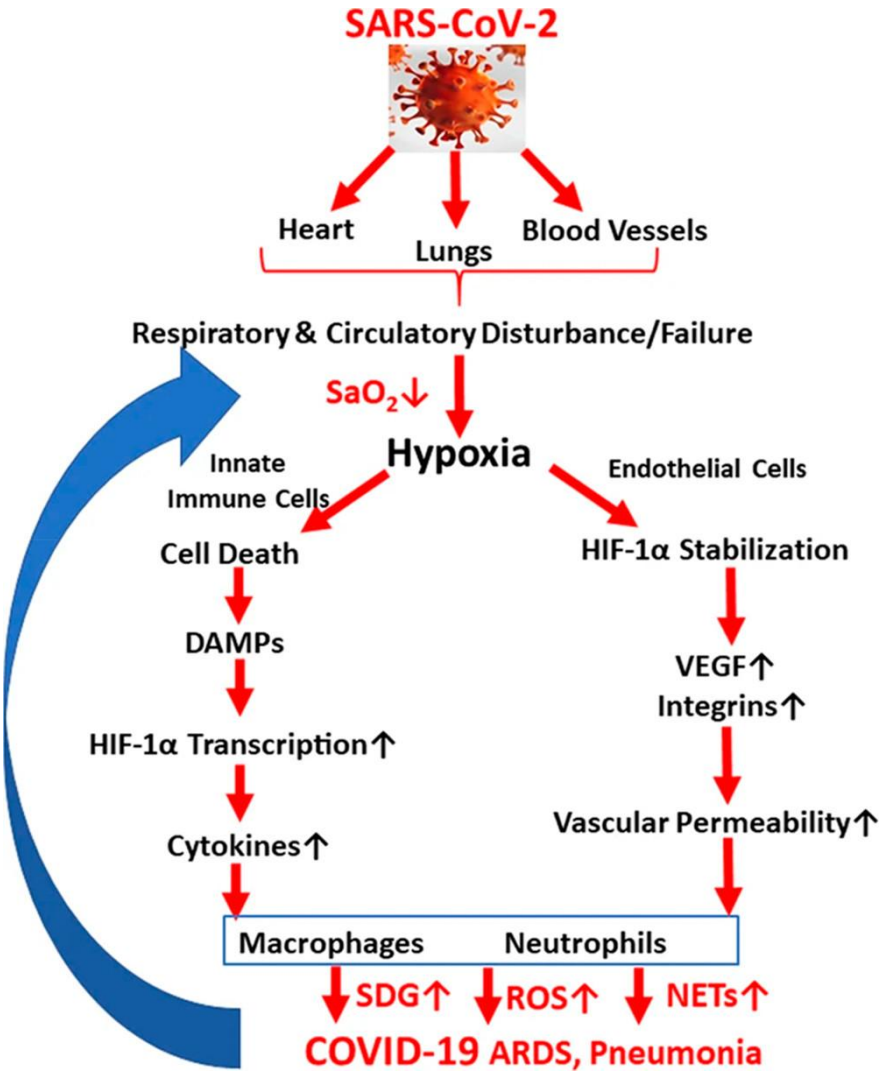
بعد ذلك، تقوم مصائد العدلات خارج الخلية بالارتباط بالعامل النسيجي مما يسهل تنشيط سبيل التخثر الخارجي، وتدعم الصفيحات الدموية عملية التخثر بواسطة الخلايا المناعية عن طريق تنشيط مسارات التخثر المعتمدة على الاتصال عبر إطلاق الفوسفات، ويمكنها جنباً إلى جنب مع الخلايا البطانية، تعزيز تكوين الفيبرين، ويمكن أيضاً تنشيط الصفيحات الدموية عن طريق نظام المتممة complement component a(C3a وC5a) ، وتطلق الصفيحات الدموية المنشطة كميات كبيرة من السيتوكينات المسببة للالتهاب[50,51].

من خلال هذه الآلية يتم احتجاز العامل الممرض مثل SARS-CoV-2 في مصائد العدلات القائمة على الفيبرين ثم يتم قتلها، وتسمح عملية التخثر بواسطة الخلايا المناعية بالقضاء على العوامل الممرضة في الحيز داخل الأوعية الدموية، وبالتالي الحد من إصابة الأعضاء[33].

نقص الأكسجة النسيجية:

نقص الأكسجة هو أحد محددات تخثر الدم في مرض كوفيد-19، وأظهرت الدراسات السابقة أنه يتم التحكم باستجابة الأوعية الدموية لنقص الأكسجة عن طريق عوامل النسخ الناجمة عن نقص الأكسجة.

من المعروف أن عوامل النسخ الناجمة عن نقص الأكسجة، بما في ذلك HIF-1a (Hypoxia-inducible factor 1-alpha)، تؤدي إلى تخثر الدم عن طريق مثبط منشط البلازمينوجين PAI-1 (plasminogen activator inhibitor وTF)[52].



الشكل (3): تأثير نقص الأكسجة النسيجية في كوفيد-19[29]

بالإضافة إلى ذلك يوجد ل HIF-2 تأثير تخثري عن طريق تثبيط عمل مثبطات العامل النسيجي، ويتم التعبير عن HIF-1a في الخلايا الظهارية السنخية وقد ثبت أنه يؤدي إلى التهاب خلوي من خلال إطلاق السيتوكينات المسببة

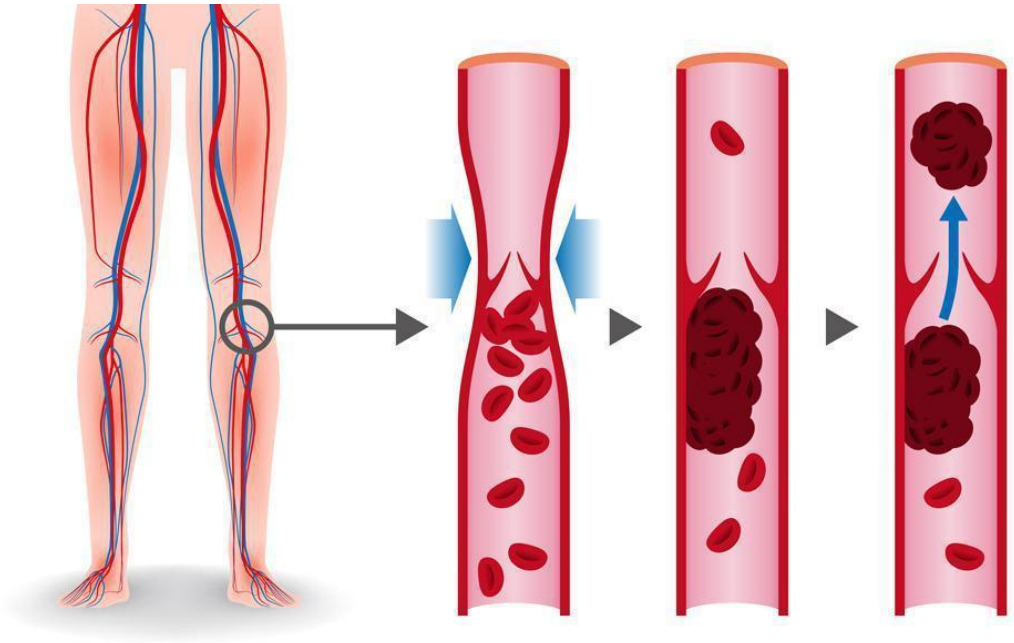
للالتهاب/التخثر، مثل TNF وIL-6، بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن لنقص الأكسجة تأثير تخثري مباشر على البطانة، مثل التأثير الكابت على (thrombomodulin) وانخفاض وظيفة تحلل الفيبرين[35].

المظاهر السريرية للتخثر في مرض كوفيد-19:

الخثار الوريدي العميق:

الخثار الوريدي العميق Deep Vein Thrombosis(DVT) هو مرض انسدادي في الجهاز الوريدي السفلي، عادةً ما يشتمل الخثار الوريدي العميق على الجهاز الوريدي للأطراف السفلية، مع تكوين خثرة تنشأ في الأوردة العميقة لعظم الفخذ وتنتشر بشكل قريب[60]، في المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19تصل نسبة الإصابة بالخثار الوريدي العميق إلى 14.8%[61].

وقد أظهرت دراسات أخرى أيضاً: أن المرضى يعانون من ارتفاع مستوى D-dimer، وارتبطت مستويات D-dimer المرتفعة ووجود قصة سابقة أو حالية للإصابة بالسرطان، والحاجة إلى قنية أنفية عالية التدفق (High-(HFNC) Flow Nasal Cannula أو تهوية غير غازية بشكل كبير بتطور الإصابة بالخثار الوريدي العميق لدى المرضى المصابين بعدوى COVID-19، بالإضافة إلى ذلك، فإن مدة الإقامة في المستشفى بسبب كوفيد-19 تتناسب أيضاً بشكل مباشر مع خطر الإصابة بالخثار الوريدي العميق، على سبيل المثال، كان معدل انتشار الإصابة بالخثار الوريدي العميق في الأيام 7 و14 و21 هو 16% و33% و42% على التوالي، من المحتمل جداً أن يكون هذا بسبب المضاعفات العديدة وشدة مرض كوفيد-19 الذي يعاني منه المرضى الذين يخضعون للعلاج في المستشفى لفترة طويلة، وفي الواقع تم ملاحظة زيادة الإصابة بالخثار الوريدي العميق في مرضى كوفيد-19 المصابين بأمراض خطيرة والذين يعانون من ارتفاع D-dimer، خاصة في المرضى الذين يحتاجون إلى العناية المركزة والتنبيب والتهوية الميكانيكية[35].



الشكل (5): الخثار الوريدي العميق (DVT)[41]

ومن المثير للاهتمام أن خطر الإصابة بالخثار الوريدي العميق يظل مرتفعاً بعد الإصابة بـCOVID-19، وتشير البيانات إلى أن نسبة الإصابة ترتفع حتى 70 يوماً بعد الإصابة بكوفيد-19، في حين تصل نسبة الخطر في الثلاثين يوماً الأولى بعد الإصابة بكوفيد-19 إلى 4.98[20]، علاوة على ذلك، قامت دراسة أخرى أجريت في إنجلترا بتحليل نسبة الخطر (HR) للخثار الوريدي العميق لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة بالمرضى غير المصابين بكوفيد-19، ونتيجة لذلك، في الأسبوع الأول من تشخيص كوفيد-19 وصل معدل حدوث الخثار الوريدي العميق إلى 10.8 مما يعني أن خطر إصابة مرضى كوفيد-19 بالخثار الوريدي العميق في الأسبوع الأول بعد التشخيص أعلى بـ 10.8 مرات لدى مرضى كوفيد-19 من خطر الإصابة بالخثار الوريدي العميق لدى غير المصابين بكوفيد-19[61].

الصمة الرئوية:

تحدث الصمة الرئوية (PE) عندما يكون هناك خثرة تسبب انسداد في تدفق الدم في الشريان الرئوي أو فروعه بسبب خثرة تنشأ في مكان آخر، غالباً ما ينتج عن انطلاق الخثرة المتكونة نتيجة الإصابة بالخثار الوريدي العميق إلى الدورة الدموية العامة والتي تؤدي في النهاية إلى انسداد الدورة الدموية الرئوية، لذلك فإن عوامل خطر الإصابة بالـ PE مماثلة لتلك الخاصة بالخثار الوريدي العميق أي وجود اضطرابات في ثلاثية فيرشو (أي تأذي جدار الأوعية الدموية / تأذي بطانة الأوعية الدموية، والركودة الدموية، ووجود حالة فرط الخثار).

تسبب الصمة الرئوية PE ضعف تبادل الغازات بسبب انسداد الأوعية الدموية الرئوية مما يؤدي إلى عدم التطابق في نسبة التهوية / التروية لأن التهوية السنخية تظل كما هي بينما ينخفض تدفق الدم الشعري الرئوي مما يتسبب بشكل فعال في تهوية الحيز الميت ونقص الأكسجة في الدم[62]، وبصرف النظر عن الإصابة بالخثار الوريدي العميق غالباً ما توجد الصمة الرئوية أيضاً في المرضى المصابين بـCOVID-19 خاصة في المرضى الذين يتم قبولهم في المستشفى بسبب حالة شديدة أو حرجة من كوفيد-19[35].

على غرار الإصابة بالخثار الوريدي العميق تشير البيانات إلى أن خطر الإصابة بالصمة الرئوية بعد الإصابة بكوفيد-19 يبقى مرتفعاً لمدة تصل إلى 110 أيام بعد الإصابة بكوفيد-19، على وجه الخصوص كانت نسبة معدل الإصابة أعلى لدى المرضى الذكور مقارنة بالمرضى الإناث خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد كوفيد-19 وكانت أعلى في الفئة العمرية 50-70 عاماً[20].

الصمات الخثارية الشريانية:

<u>احتشاء العضلة القلبية:</u>

أفادت دراسة في السويد شملت 88742 مريضاً بكوفيد-19 أن كوفيد-19 كان عامل خطر مهماً للإصابة باحتشاء عضلة القلب الحاد **Acute Myocardial Infarction**(AMI) أثناء الوباء مع معدل حدوث بلغ 2.89 في الأسبوع الأول من الإصابة بكوفيد-19 والذي انخفض إلى 1.60 في الأسبوعين الثالث والرابع من الإصابة بكوفيد-19[20].

وأفادت دراسة أخرى أيضاً أن خطر الإصابة بـ AMI تضاعف تقريباً خلال 7 أيام بعد تشخيص فيروس كورونا (COVID-19)، وأظهرت دراسات مختلفة نتائج أسوأ لدى المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 واحتشاء عضلة القلب ويرتبط هذا بشكل أساسي بالتسبب في المرض الموصوف أعلاه، مع التأثير المباشر لـ SARS-CoV-2 على الخلايا البطانية وزيادة الميل نحو تجلط الأوعية الدموية في كوفيد-19[63].

<u>السكتة الدماغية:</u>

غالبًا ما ترتبط السكتة الدماغية الإقفارية بكوفيد-19، وفي الدراسات السابقة ذُكر أن 4.6% من مرضى كوفيد-19 عانوا من سكتة إقفارية حادة، وتشمل عوامل الخطر السريرية المرتبطة بالسكتة الدماغية الإقفارية لدى المرضى المصابين بـCOVID-19 كلاً من العمر، وشدة المرض، وعوامل الخطر القلبية الوعائية، وزيادة CRP (C Reactive Protein)، وزيادة مستويات D-dimer[64].

كذلك شوهد خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الإقفارية بعد الإصابة بـCOVID-19 لدى كل من المرضى الذين تم قبولهم في المستشفى سابقاً بسبب COVID-19 وأولئك الذين لم يدخلوا المستشفى[55].

الواسمات التشخيصية للخثار لدى مرضى كوفيد-19:

الصفيحات الدموية:

تُعتبر الصفيحات الدموية ثاني أكثر الخلايا المنتشرة وفرة حيث يوجد أكثر من تريليون خلية منتشرة في الأوعية في وقت واحد، بالإضافة إلى دورها في الإرقاء تلعب الصفيحات الدموية أيضاً دوراً مهماً في تنظيم الجهاز المناعي، وتطلق الصفيحات الدموية المفعلة عدداً من المركبات الكيميائية من حبيباتها الكثيفة وحبيبات ألفا لتسهيل تجنيد كريات الدم البيضاء في مواقع الإصابة/الالتهاب الوعائي، كذلك فإن اطلاق الكيموكينات بواسطة الصفيحات الدموية يسهل تجنيد الكريات البيض والالتصاق بالخثرات، كما يعمل أيضاً على تعديل الاستجابة الوظيفية للكريات البيض ولوحظ حدوث نقص صفيحات خفيف بشكل شائع في حالات كوفيد-19 الشديدة، كما أظهرت نتيجة التحليل التلوي أن نقص الصفيحات تسبب في زيادة خطر شدة المرض بمقدار 5 أضعاف بالإضافة إلى زيادة خطر الوفاة لدى المرضى المصابين بـCOVID-19[65]، وعموماً لا توجد بيانات تشير إلى فوائد حساب تعداد الصفيحات الدموية للتنبؤ بأحداث التخثر في كوفيد-19[66].

وذكرت الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء في تقريرها المؤقت لعام 2020 أن الاتجاه نحو انخفاض عدد الصفيحات الدموية بمرور الوقت لدى المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 قد يشير إلى تفاقم حالة الخثار[67]، وعلى العكس من ذلك، فإن التحسن في نقص الصفيحات لدى مرضى كوفيد-19 يمكن أن يعكس أيضاً التحسن السريري في المرض[68].

D-Dimer:

D-dimer (Dimerized plasmin fragment D) هو منتج تحلل الفيبرين (Fibrin Degradation Products (FDP) الذي يتشكل في عملية الإرقاء، حيث أنه طوال عملية تنشيط تخثر الدم يتم تحويل جزيئات الفيبرينوجين بشكل مستمر إلى الفيبرين أحادي الجزيئات والتي تتجمع بشكل سلبي عبر عملية إنزيمية يتم تحفيزها بواسطة العامل المنشط بنقل الجلوتاميناز الثالث عشر (FXIIIa) حتى يتم تشكيل روابط تساهمية بين الفيبرين الأحادي الجزيئات المتجاورة لإنشاء شبكة ليفية مستقرة تتجمع فيها الصفيحات الدموية وغيرها من خلايا الدم.

وبشكل أكثر تحديداً يحفز FXIIIa تكوين رابطة إيزوبتيد بين مجموعة -carboxyamine من الجلوتامين ومجموعة "-amino من الليسين الموجودة على مجالي الفيبرينوجين D الموجودين على الفيبرين أحادي الجزيئات المتجاورتين، وبعد أن يكمل الإرقاء مهمته المتمثلة في استعادة سلامة الأوعية الدموية يتم تنشيط عملية انحلال الفيبرين لتحلل خثرات

الدم المتبقية التي تكونت، وتتميز هذه العملية بتحلل الفيبرين المستقر بواسطة إنزيم البلازمين والذي يمكن تنشيطه من سلائف البلازمينوجين بواسطة عدد من الإنزيمات الداخلية (كاليوروكيناز ومنشط البلازمينوجين النسيجي) أو الإنزيمات الخارجية ويؤدي تحلل الفيبرين المستقر إلى إنتاج خليط غير متجانس مما يسمى FDPs، والذي يختلف عموماً في الحجم والتركيب وأحد هذه العناصر هو D-dimer، ونظراً لأن تكوين D-dimer يحدث فقط من خلال تحطم الفيبرين المستقر فإن D-dimer يعتبر علامة حيوية نوعية جداً لتدرك الفيبرين[69].

في مرض كوفيد-19 غالباً ما تكون هناك زيادة في تركيز D-dimer المصل مما يشير إلى حدوث تجلط الدم في أوعية الأنسجة الرئوية وانحلال الفيبرين، وهذه الزيادة الكبيرة في D-dimer في COVID-19 لا تعكس فقط نشاط التخثر الناجم عن تفيرس الدم وعاصفة السيتوكين ولكن أيضاً بسبب العدوى الإضافية وخلل الأعضاء، ويمكن أن تساعد القيمة الفاصلة لـ D-dimer > 1000 ميكروغرام/ل في تحري مرضى كوفيد-19 الذين قد تظهر لديهم نتائج سيئة، حيث ترتبط مستويات D-dimer> 1.0 ميكروغرام/مل عند القبول بزيادة خطر الوفاة، كما ويمكن أن تشير الزيادة في مستويات D-dimer بمرور الوقت أيضاً إلى ترقي شدة عدوى كوفيد-19 ويمكن استخدامها كعلامة على الحاجة لوجود تدبير أشد لكوفيد-19[68,70]، إلى جانب فوائده كمؤشر على شدة المرض يمكن استخدام D-dimer أيضًا للتنبؤ بحدوث مضاعفات الصمات الخثرية الوريدية والشريانية في عدوى كوفيد-19[35,71].

عموماً لا تتمتع قيمة D-dimer بأهمية سريرية في المرحلة الحادة من العدوى فحسب بل يبدو أن الأدلة الناشئة تدعم أيضاً الدور الإنذاري طويل المدى لـ D-dimer حيث أن عدداً كبيراً من المرضى وخاصة أولئك الذين يعانون من حالات حادة من كوفيد-19، قد تظل قيمة D-dimer لديهم عالية بعد فترة طويلة من التعافي والخروج من المستشفى.

<u>عامل فون ويلبراند:</u>

تطلق الخلايا البطانية المفعلة أو المحطمة أجسام Weibel-Palade التي تحتوي على متعددات vWF ذات وزن جزيئي كبير جداً والتي يمكنها الارتباط تلقائياً بالصفيحات الدموية وتسبب تخثر الدم إذا لم يتم شطرها بواسطة ADAMTS13.

من المعروف أنه يحدث لمرضى كوفيد-19 زيادة كبيرة في مستويات ووظيفة عامل فون ويلبراند (VWF) جنباً إلى جنب مع زيادة الفعالية الخثرية للعامل الثامن (FVIII)، مقابل انخفاض فعالية ADAMTS13 قليلاً[68]، علاوة على ذلك تزداد علامات تفعيل الخلايا البطانية والصفيحات الدموية (أي مستضد عامل فون ويلبراند وP-selectin القابل للذوبان) بشكل ملحوظ في مرضى كوفيد-19 المعالجين في وحدة العناية المركزة مقارنة بأولئك الذين لم يحتاجوا إلى رعاية مركزة[72]، وعليه وبناءً على نتائج الدراسات السابقة خلص إجماع الندوة الدولية للمؤشرات الحيوية الخثرية لمرض

كوفيد-19 إلى أن عامل فون ويلبراند ونسبة مستضد عامل فون ويلبراند إلى ADAMTS13 لهما فوائد في تحديد إنذار الانصمام الخثري في كوفيد-19 ولكنها أقل مثالية للتنبؤ بخطر الخثار[63].

Antiphospholipid Antibody أضداد الفوسفوليبيد:

تشترك عدوى كوفيد-19 ومتلازمة أضداد الفوسفوليبيد (APS) في العديد من الأوجه من الناحية الفيزيولوجية المرضية، إذ يمكن أن يسبب كلاهما اضطرابات متعددة الأعضاء مصحوبة بزيادة مستويات Lactate Dehydrogenase (LDH) وD-dimer وانخفاض عدد الصفيحات الدموية، وقد تتطور كلا الحالتين أيضاً إلى اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري من خلال إصابة بطانة الأوعية الدموية، وتفعيل المتممة، وإطلاق (NETosis).

لاحظت الدراسات المبكرة التي أجريت على مرضى كوفيد-19 الذين يتلقون العلاج الوقائي للخثار الوريدي العميق والذين تم قبولهم في المستشفى بسبب تخثر الدم وجود تطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المغعل (aPTT) وإيجابية أضداد الفوسفولبيد (APL) خاصة في المرضى المصابين بأمراض خطيرة.

حتى الآن لا تزال مساهمة APL في اعتلال التخثر المرتبط بـCOVID-19 غير واضحة تماماً، وقد أظهرت معظم الدراسات وجود واحد أو أكثر من أعراض المتلازمة، ولكن لم يتم تأكيد ما إذا كان هناك ارتباط مع عملية الخثار أو اعتلال التخثر، ولا تزال هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد دور APL في الخثرات الدموية المرتبطة بـ COVID-19[35].

الوقاية من المضاعفات الخثارية في مرض كوفيد-19 وتدبيرها:

مضادات التخثر:

عادة ما تكون الجرعات العلاجية من العلاج المضاد للتخثر مفيدة للمرضى الذين يستوفون معايير اعتلال التخثر الناجم عن الإنتان أو الذين لديهم مستويات عالية من D-dimer[32].

كما ويوصى أيضاً بالجرعات العلاجية من مضادات التخثر لمرضى كوفيد-19 الذين عانوا سابقاً من حوادث الانصمام الخثاري أو الذين لديهم اشتباه كبير في الإصابة بمرض الصمات الخثارية، ويجب إعطاء مرضى كوفيد-19 الذين يحتاجون إلى أكسجة غشائية خارج الجسم أو علاج مستمر ببدائل الكلى أو الذين لديهم قثطرة خارج الجسم أو filter thrombosis، مضادات التخثر العلاجية وفقاً للبروتوكولات القياسية [74'75]، كما يوصى بمضادات تخثر الدم العلاجية لدى مرضى كوفيد-19 الذين لديهم اشتباه كبير في الإصابة بمرض الانصمام الخثاري إذا تعذر إجراء تأكيد التشخيص.

مفعل البلازمينوجين النسيجي (Tissue Plasminogen Activator):

يقوم مفعل البلازمينوجين النسيجي بتحويل إنزيم البلازمينوجين غير الفعال إلى بلازمين، مما يتسبب في تدرك الفيبرين (انحلال الفيبرين)، تم تسجيل عدة حالات عن تأثيرات tPA في مرضى كوفيد-19 المصابين بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) وفشل الجهاز التنفسي مع تسجيل زيادة أولية في (PaO2/FiO2) ومع ذلك كان التأثير مؤقتاً فقط[74,76,77].

بالإضافة إلى ذلك فإن الفوائد المحتملة لـ tPA تطغى عليها المخاطر الكبيرة لحدوث نزوف شديدة، وتوفر هذه الحجة أساساً للعلاج بـtPA الموضعي (الرذاذ) لزيادة التركيزات الموضعية وتقليل التأثيرات الجانبية الجهازية، ومن المثير للاهتمام أن البيانات تشير إلى أنه في حالات متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الشديدة ارتبط العلاج الإنشاقي الحال للفيبرين بتحسن في قيم الأكسجة والتهوية[32,78].

وبشكل عام لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتقييم آثار tPA في مرضى كوفيد-19، وخاصة في المرضى الذين يعانون من مضاعفات الانصمام الخثاري الوعائي.

علاجات أخرى محتملة:

يوفر العديد من الوسطاء والسيتوكينات والكيموكينات والجزيئات المشاركة في التسبب في تخثر الدم في كوفيد-19 مجالًا محتملاً لعلاجات جديدة أكثر فعالية لعلاج مضاعفات الخثارات لدى المرضى المصابين بكوفيد-19، على سبيل المثال، يتم حالياً تقييم العديد من العلاجات ذات التأثيرات المضادة للصفيحات بما في ذلك ديبيريدامول ونافاموستات وذلك لقدرتها على تقليل شدة كوفيد-19، تم الإبلاغ عن أن ديبيريدامول المضاد للصفيحات قادر على قمع تكاثر SARS-CoV-2 في المختبر مع بعض البيانات الأولية التي تشير إلى أن استخدام ديبيريدامول كعلاج مساعد أدى إلى تحسن سريري في المرضى الذين يعانون من حالات حادة من كوفيد-19، بالإضافة إلى ذلك يتم أيضاً تقييم دور النافاموستات (nafamostat) وهو مثبط serine protease الذي له تأثيرات مضادة للصفيحات ويستخدم حالياً لعلاج التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) والتهاب البنكرياس[79].

الوقاية من الخثار:

في عام 2022 أصدرت الجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) مبادئ توجيهية للعلاج المضاد للتخثر لكوفيد-19 وأوصت إحداها باستخدام جرعات وقائية من مضادات التخثر في مرضى كوفيد-19 المعرضين لخطر كبير للإصابة بالانصمام الخثاري. وشملت استخدام 5000 وحدة من الهيبارين غير المجزأ (UFH)Unfractionated heparin يتم حقنه تحت الجلد مرتين إلى ثلاث

مرات يومياً أو40 ملغ من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئيLow Molecular Weight Heparin (LMWH) إينوكساباري‌ن يتم حقنه تحت الجلد مرة واحدة يومياً أو5000 وحدة دولية من LMWH دالتيبارين يتم حقنه تحت الجلد مرة احدة يومياً أو4500 وحدة دولية من LMWH تينزاباري‌ن حقن تحت الجلد مرة واحدة يومياً أو 3500 وحدة دولية من البيميباري‌ن LMWH تحت الجلد مرة واحدة يومياً[79].

يمكن تطبيق علاج وقائي في المرضى المقبولين في المستشفى بسبب كوفيد–19 غير الحرج وذلك ببجرعة منخفضة من LMWH أو UFH لتقليل خطر الإصابة بالخثارات والوفاة، استندت هذه التوصية إلى العديد من الدراسات الرصدية السابقة التي أفادت أنه في مرضى كوفيد–19 المقبولين في المستشفى أدت الجرعة الوقائية المنخفضة من LMWH/UFH مقارنة بعدم وجود LMWH/UFH إلى خفض معدل الوفيات بنسبة 24% إلى 82%، وأظهرت دراسة قائمة على المراقبة انخفاضاً مطلقاً في معدل الوفيات.

كان الخطر الإجمالي للانصمام الخثري الوريدي لدى المرضى الذين يعانون من أمراض غير حرجة والذين تم قبولهم في المستشفى بسبب كوفيد–19 أعلى بحوالي ثلاث مرات من المرضى الذين تم قبولهم في المستشفى بسبب عدوى حادة أو التهاب رئوي في عصر ما قبل كوفيد–19، وأظهرت البيانات المأخوذة من التجارب المعشاة ذات الشواهد أن الوقاية من الخثارات باستخدام LMWH كانت أكثر فائدة من عدم الوقاية من الخثارات في المرضى المشفويين، وخاصة في أولئك الذين يعانون من التهاب حاد[79].

ومع ذلك في المرضى الذين لديهم خطر نزيف منخفض ولديهم عوامل خطر للانصمام الخثري أو تطور فشل الأعضاء، مثل زيادة D-dimer أو زيادة متطلبات الأكسجين، ينبغي النظر في الجرعات العلاجية من LMWH / UFH[79].

الباب الثاني:
القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

شكل الوباء العالمي بالفيروس التاجي المستجد Covid-19 الذي اجتاح العالم في السنوات الأخيرة أحد أصعب تحديات الصحة العامة بالنسبة للمجتمع الدولي، وبرزت أدلة كبيرة ومتزايدة حول الخطورة العالية للخثار في مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19، تشمل عومل الخطورة لتطور الخثار كلاً من الركودة، الأذية البطانية، حالة فرط الخثار والتي تعرف سوية بمثلث فيرشو Virchow's triad، ويعد تشكل ونمو الخثرة عملية معقدة تعتمد على مجموعة من العوامل البيولوجية والميكانيكية، والتي تؤثر بشكل كبير على التركيب الكيميائي الحيوي للخثرة، وعلى سبل التخثر.

وتساهم الحالة الالتهابية المشاهدة في الفيروس التاجي المستجد Covid-19 في حدوث الخثار عبر الأذية البطانية، وإنقاص تحلل الفيبرين، وتحريض مسار التخثر عبر العوامل النسيجية، وتحرير محتويات العدلات.

❖ هدف البحث:

- الهدف الأساسي: معرفة نسبة انتشار الاختلاطات الخثارية لدى مرضى الفيروس التاجي المستجد Covid-19 ومعرفة أشيع الاختلاطات الحاصلة.
- الهدف الثانوي: تقييم الاضطرابات في المشعرات الخثارية المرافقة للإصابة بالفيروس التاجي المستجد وذلك بعد المقارنة مع عينة الشواهد.

❖ أهمية البحث:

تعد المعرفة الدقيقة بمدى انتشار مضاعفات التخثر لدى مرضى COVID-19 أمراً مهماً لاتخاذ القرار حول تطبيق مضادات التخثر بالجرعات المناسبة، وهذا بدوره سيلعب دوراً جوهرياً في تجنب الاختلاطات ورفع معدلات الشفاء.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة راجعة من نمط حالة–شاهد (Retrospective Case-Control study)، وذلك على المرضى المراجعين بقصة ARDS وأثبت لديهم إصابة بكوفيد–19 (حالة) أو تم نفي الإصابة به (شاهد).

طريقة البحث:

بعد جمع البيانات تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى: مرضى الفيروس التاجي المستجد المثبتة إصابتهم باختبار PCR المقبولين خلال فترة عامي (2020–2021)، والمصنفة إصابتهم معتدلة أو أشد وفقاً لدليل سانفورد[80] المتبع في تدبير مرضى Covid-19.
- المجموعة الثانية: مرضى ARDS المقبولين خلال فترة الدراسة والذين كان اختبار PCR للفيروس التاجي المستجد سلبياً لديهم بكل متكرر، وتم ملء استمارة بيانات خاصة لكل مريض.

وتم تقييم احتمالية حدوث الخثار من خلال الاعتماد على the Japanese Association for Acute Medicine (The JAAM DIC Score) كمشعر لتقييم خطورة حدوث DIC إذ يدعم مجموع النقاط JAAM Score ≥ 4 تشخيص DIC.

ولتقييم الاختلاطات الخثارية تم الاعتماد على:

- نتائج التصوير الطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة أو الإيكو دوبلر في تشخيص الصمة الرئوية والخثار الوريدي العميق.
- المشعرات السريرية والمخبرية بالمشاركة مع إيكو وتخطيط القلب في تشخيص احتشاء العضلة القلبية
- نتائج التصوير الطبقي المحوري للدماغ في تشخيص الحوادث الوعائية الدماغية.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت معايير الاشتمال:

- مجموعة مرضى Covid-19 ARDS: تم اشتمال جميع مرضى ARDS المثبت لديهم Covid-19 باختبار PCR.
- مجموعة مرضى Non-Covid-19 ARDS: تم اشتمال مرضى ARDS الذين تم نفي إصابتهم بفيروس كورونا المستجد عبر سلبية اختبار PCR بشكل متكرر.

وشملت معايير الاستبعاد:

- جميع المرضى بعمر أقل من 18 سنة.
- المرضى مع سوابق خثارية معروفة.
- المرضى الموضوعين على مضادات التخثر أو مضادات التصاق الصفيحات بشكل دائم.

ملاحق:

تقييم شدة الإصابة: سيتم عبر دليل Sanford والذي يحدد شدة الإصابة وفق الجدول التالي:

Severity	Indicators
Asymptomatic	No symptoms
Mild disease	Fever, cough, sore throat, N/V, diarrhea, loss of taste or smell but no dyspnea; normal O2 saturation and normal chest X-ray
Moderate disease	Symptoms of mild disease plus evidence of lower respiratory tract infection (exam and/or imaging), O2 saturation ≥94% on room air
Severe disease	Symptoms of moderate disease but O2 saturation <94%, PaO2/FiO2 <300 mmHg, respiratory frequency >30 breaths per minute, or lung infiltrates >50%
Critical disease	Symptoms of severe disease but intubated with respiratory failure, septic shock, and/or multiorgan dysfunction

تقييم احتمالية حدوث الخثار:

تم الاعتماد على (The JAAM DIC Score) كمشـــعر لتقييم خطورة حدوث DIC وهو يعتمد على مجموعة من المتغيرات وفق الجدول التال [81]:

Systemic Inflammatory Response Criteria		
○	≥3 criteria	1 Point
○	0-2 criteria	0 Points
Platelet Count		
○	<80 x 10^9/L or >50% decrease within 24 hrs	3 Points
○	80 - 120 x 10^9/L or >30% decrease within 24 hrs	1 Point
○	≥120 x 10^9/L	0 Points
FDPs [µg/mL]		
○	≥25 µg/mL	3 Points
○	10 - 25 µg/mL	1 Point
○	≤10 µg/mL	0 Points
Fibrinogen [g/L]		
○	>1.5 g/L	0 Points
○	1.0 - ≤ 1.5 g/L	1 Point
○	<1.0 g/L	2 Points
Prothrombin Time ratio [PT]		
○	≥1.2	1 Point
○	<1.2	0 Point

ويحدد تناذر الاســتجابة الالتهابية الجهازية Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) بما يلي:

- ✓ حرارة < 36 ° م أو > 38° م
- ✓ معدل النبض > 90 ضربة/د
- ✓ معدل التنفس > 20 مرة / د
- WBC > 12 ألف/ مم^3 أو أقل من 4 آلاف / مم^3

الفصل الثالث: استمارة البحث

البيانات الشخصية				
الاسم:	العمر:	الجنس:		
السوابق المرضية				
(سوابق ورمية أو دموية – أمراض قلبية وعائية – سوابق خثارية – أمراض وعائية دماغية – سكري – أمراض مناعية – مرض كبدي مزمن – مرض كلوي مزمن – مرض تنفسي مزمن – غير ذلك..)				
شدة الإصابة				
معتدلة	شديدة	حرجة		
العلاج المضاد للتخثر				
نعم:	جرعة علاجية:	جرعة وقائية:	لا	
الحاجة للتهوية الغازية				
نعم: (CPAP – التهوية الآلية)	لا			
المشعرات التخثرية المجراة				
aPTT:	PT:	Fibrinogen:	D-dimer:	PLT:
الاختلاطات الخثارية				
(صمه رئوية – خثار وريد عميق – احتشاء عضلة قلبية – حادث وعائي دماغي – إقفار بأحد الأطراف – إقفار معوي)				
The JAAM DIC Score				
عدد النقاط:				
سير المرض				
تخريج	وفاة			

الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 104 حالات من المرضى المراجعين بقصة ARDS وتوزعوا في مجموعتين اعتماداً على إثبات الإصابة بكوفيد-19 باختبار PCR وفق ما يلي:

- المجموعة الأولى (مرضى كوفيد-19): مرضى الفيروس التاجي المستجد المثبتة إصابتهم باختبار PCR وبلغ عددهم 50 مريضاً.
- المجموعة الثانية (الشاهد): مرضى ARDS المقبولين والذين كان اختبار PCR للفيروس التاجي المستجد سلبياً لديهم بكل متكرر، وبلغ عددهم 54 مريضاً.

1-توزع الحالات حسب الجنس:

كانت نسبة الذكور المصابين بتناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS أعلى من الإناث عموماً، وتحديداً كانت الإصابة بكوفيد-19 أشيع لدى الذكور حيث بلغت 72% مقابل 28% للإناث المصابات، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس		
الجنس	مرضى كوفيد-19	الشاهد
ذكر	36 (72%)	28 (51.9%)
أنثى	14 (28%)	26 (48.1%)
المجموع	50 (100%)	54 (100%)
P-Value	0.036	

2-توزع الحالات حسب الفئة العمرية:

عموماً تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 55 و84 سنة، وبلغ المتوسط 69.7 سنة، ولوحظ غلبة حدوث الإصابة بكوفيد-19 لدى الفئة العمرية (61-70 سنة) حيث بلغت النسبة 58% مقابل 22% للحالات في الفئة العمرية (55-60 سنة) وعموماً كانت الإصابة في الفئات العمرية الكبيرة (أكبر من 70 سنة) أشيع بالنسبة لتناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده (29.6%) مقارنة مع الإصابة بكوفيد-19 (20%)، دون وجود فارق إحصائي هام، وبلغ متوسط العمر لدى مرضى كوفيد-19 قيمة 66.8 سنة مقابل 71.2 سنة لمرضى الشاهد (تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده).

الجدول (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية		
الفئة العمرية	مرضى كوفيد-19	الشاهد
55-60 سنة	11 (22%)	8 (14.8%)
61-70 سنة	29 (58%)	30 (55.6%)
71-80 سنة	7 (14%)	10 (18.5%)
أكبر من 80 سنة	3 (6%)	6 (11.1%)
المجموع	50 (100%)	54 (100%)
المتوسط (سنة)\SD	66.8±3.3	71.2±2.1
P-Value	0.6	

الانحراف المعياري:SD

3-توزع الحالات حسب السوابق المرضية:

عموماً كانت معظم السوابق المرضية عدا (مرض كبدي مزمن) موجودة بشكل أشيع لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده مقارنة مع مرضى كوفيد-19، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (3): توزع الحالات حسب السوابق المرضية			
السوابق المرضية	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
أمراض قلبية وعائية	16 (32%)	21 (38.9%)	0.46
الداء السكري	12 (24%)	18 (33.3%)	0.29
أمراض مناعية	1 (2%)	3 (5.6%)	0.36
مرض كبدي مزمن	2 (4%)	2 (3.7%)	0.93
مرض كلوي مزمن	4 (8%)	7 (12.9%)	0.41
مرض تنفسي مزمن	9 (18%)	16 (29.6%)	0.16

4-توزع الحالات حسب شدة الإصابة:

عموماً كانت الإصابة معتدلة في معظم الحالات وذلك في كلا مجموعتي الدراسة، وكانت نسبة الإصابة الشديدة والحرجة أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 22% و16% مقابل 18.5% و3.7% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (4): توزع الحالات حسب شدة الإصابة		
شدة الإصابة	مرضى كوفيد-19	الشاهد
معتدلة	31 (62%)	42 (77.8%)
شديدة	11 (22%)	10 (18.5%)
حرجة	8 (16%)	2 (3.7%)
المجموع	50 (100%)	54 (100%)
P-Value	0.075	

5-توزع الحالات حسب الحاجة للتهوية الغازية:

كانت نسبة الحاجة للتهوية الغازية أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 26% (لتطبيق CPAP) و24% (لتطبيق التهوية الآلية) مقابل 20.4% و16.7% على التوالي لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط، دون وجود فارق إحصائي هام، علماً أنه تم تطبيق الدعم بالأكسجين عبر القناع أو الشوكة الأنفية لباقي المرضى (الحالات الأخف شدة).

الجدول (5): توزع الحالات حسب الحاجة للتهوية الغازية			
الحاجة للتهوية الغازية		مرضى كوفيد-19	الشاهد
نعم	CPAP	13 (26%)	11 (20.4%)
	تهوية آلية	12 (24%)	9 (16.7%)
لا		25 (50%)	34 (62.9%)
المجموع		50 (100%)	54 (100%)
P-Value		0.4	

6-توزع الحالات حسب استخدام العلاج المضاد للتخثر:

عموماً كانت نسبة استخدام العلاج المضاد للتخثر أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط، وكان استخدام العلاج المضاد للتخثر بجرعة علاجية أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط (حيث تم استخدامه في الحالات الشديدة والحرجة)، فيما كان استخدام العلاج المضاد للتخثر بجرعة وقائية أعلى لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط مقارنة مع مرضى

كوفيد-19 مقارنة مع (حيث تم استخدامه في بعض الحالات المعتدلة من مرضى كوفيد-19 وبعض مرضى الحالات المعتدلة والشديدة من حالات تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط)، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (6): توزع الحالات حسب استخدام العلاج المضاد للتخثر			
استخدام العلاج المضاد للتخثر		مرضى كوفيد-19	الشاهد
نعم	وقائي	11 (22%)	17 (31.5%)
	علاجي	19 (38%)	3 (5.6%)
لا		20 (40%)	34 (62.9%)
المجموع		50 (100%)	54 (100%)
P-Value		0.0002	

7-متوسط قيم مشعرات التخثر المجراة:

كان كلاً من متوسط قيمة الفيبرينوجين و(D-dimer) أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده، مع وجود فارق إحصائي هام، فيما توزعت قيم باقي المشعرات التخثرية المجراة وفق الجدول التالي:

الجدول (7): متوسط قيم المشعرات التخثرية المجراة			
المخبريات	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
aPTT (ratio)	1.28±0.1	1.17±0.3	0.34
PT (%)	91.4±2.6	88.8±2.13	0.11
Fibrinogen (غ/ل)	7.2±0.9	5.8±1.1	0.038
D-dimer (ملغ/ل)	2.18±0.7	1.2±0.3	0.043
PLT ($\times 10^3$)	189±4.2	191±3.6	0.21

8-توزع الحالات حسب حدوث الاختلاطات الخثرية:

كانت نسبة حدوث الاختلاطات الخثرية أعلى وبشكل واضح لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 46% مقابل 12.9% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (8): توزع الحالات حسب حدوث الاختلاطات الخثرية		
حدوث الاختلاطات الخثرية	مرضى كوفيد-19	الشاهد
نعم	23 (46%)	7 (12.9%)
لا	27 (54%)	47 (87.1%)
المجموع	50 (100%)	54 (100%)
P-Value	0.0004	

9-توزع الحالات حسب نوع الاختلاطات الخثرية:

عموماً كانت الصمة الرئوية أشيع الاختلاطات الخثرية المشاهدة لدى مرضى كوفيد-19 في حين كان احتشاء العضلة القلبية أشيع الاختلاطات الخثرية المشاهدة لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، وكانت نسبة حدوث كلاً من (الصمة الرئوية، خثار الوريد العميق، الحادث الوعائي الدماغي، الإقفار بأحد الأطراف، والإقفار المعوي) أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للصمة الرئوية فقط.

الجدول (9): توزع الحالات حسب نوع الاختلاطات الخثرية			
الاختلاطات الخثرية	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
صمة رئوية	14 (28%)	1 (1.9%)	0.0042
خثار وريد عميق	4 (8%)	2 (3.7%)	0.35
احتشاء عضلة قلبية	0 (0%)	3 (5.6%)	0.2
حادث وعائي دماغي	3 (6%)	1 (1.9%)	0.29
إقفار بأحد الأطراف	1 (2%)	0 (0%)	0.46
إقفار معوي	1 (2%)	0 (0%)	0.46

10-توزع الحالات حسب سير المرض:

كانت نسبة حدوث الوفاة أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 38% مقابل 20.4% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (10): توزع الحالات حسب سير المرض		
سير المرض	مرضى كوفيد-19	الشاهد
شفاء وتخريج	31 (62%)	43 (79.6%)
وفاة	19 (38%)	11 (20.4%)
المجموع	50 (100%)	54 (100%)
P-Value	0.05	

11-علاقة حدوث الوفاة بحدوث الاختلاطات التخثرية:

كانت نسبة حدوث الوفاة لدى مرضى كوفيد-19 الذين تطورت لديهم اختلاطات خثرية أعلى حيث بلغت 78.3% مقابل 71.4% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS والذين حدثت لديهم اختلاطات خثرية، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (11): علاقة حدوث الوفاة بحدوث الاختلاطات التخثرية		
حدوث الوفاة	الحالات المترافقة مع اختلاطات خثرية	
	مرضى كوفيد-19 (N=23)	الشاهد (N=7)
نعم	18 (78.3%)	5 (71.4%)
لا	5 (21.7%)	2 (28.6%)
المجموع	23 (100%)	7 (100%)
P-Value	0.7	

الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 104 حالات من المرضى المراجعين بقصة ARDS وتوزعوا في مجموعتين اعتماداً على إثبات الإصابة بكوفيد-19 باختبار PCR وفق ما يلي:
  - ✓ المجموعة الأولى (مرضى كوفيد-19): مرضى الفيروس التاجي المستجد المثبتة إصابتهم باختبار PCR وبلغ عددهم 50 مريضاً.
  - ✓ المجموعة الثانية (الشاهد): مرضى ARDS المقبولين والذين كان اختبار PCR للفيروس التاجي المستجد سلبياً لديهم بكل متكرر، وبلغ عددهم 54 مريضاً.
- كانت نسبة الذكور المصابين بتناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS أعلى من الإناث عموماً، وكذلك كانت الإصابة بكوفيد-19 أشيع لدى الذكور حيث بلغت 72% مقابل 28% للإناث المصابات، مع وجود فارق إحصائي هام.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 55 و84 سنة، وبلغ المتوسط 69.7 سنة، ولوحظ غلبة حدوث الإصابة بكوفيد-19 لدى الفئة العمرية (61-70 سنة) حيث بلغت النسبة 58% مقابل 22% للحالات في الفئة العمرية (55-60 سنة) وعموماً كانت الإصابة في الفئات العمرية الكبيرة (أكبر من 70 سنة) أشيع بالنسبة لتناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده (29.6%) مقارنة مع الإصابة بكوفيد-19 (20%)، دون وجود فارق إحصائي هام، وبلغ متوسط العمر لدى مرضى كوفيد-19 قيمة 66.8 سنة مقابل 71.2 سنة لمرضى الشاهد (تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده).
- كانت معظم السوابق المرضية عدا (مرض كبدي مزمن) موجودة بشكل أشيع لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده مقارنة مع مرضى كوفيد-19، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت الإصابة معتدلة في معظم الحالات وذلك في كلا مجموعتي الدراسة، وكانت نسبة الإصابة الشديدة والحرجة أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 22% و16% مقابل 18.5% و3.7% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة الحاجة للتهوية الغازية أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 26% (لتطبيق CPAP) و24% (لتطبيق التهوية الآلية) مقابل 20.4% و16.7% على التوالي لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط، دون وجود فارق إحصائي هام، علماً أنه تم تطبيق الدعم بالأكسجين عبر القناع أو الشوكة الأنفية لباقي المرضى (الحالات الأخف شدة).
- كانت نسبة استخدام العلاج المضاد للتخثر أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط، وكان استخدام العلاج المضاد للتخثر بجرعة علاجية أعلى لدى مرضى كوفيد-19

مقارنة مع تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط (حيث تم استخدامه في الحالات الشديدة والحرجة)، فيما كان استخدام العلاج المضاد للتخثر بجرعة وقائية أعلى لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط مقارنة مع مرضى كوفيد-19 (حيث تم استخدامه في بعض الحالات المعتدلة من مرضى كوفيد-19 وبعض مرضى الحالات المعتدلة والشديدة من حالات تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS فقط)، مع وجود فارق إحصائي هام.

- كان كلاً من متوسط قيمة الفيبرينوجين و(D-dimer) أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS وحده، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث الاختلاطات الخثرية أعلى وبشكل واضح لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 46% مقابل 12.9% لدى مرضى بتناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت الصمة الرئوية أشيع الاختلاطات الخثرية المشاهدة لدى مرضى كوفيد-19 في حين كان احتشاء العضلة القلبية أشيع الاختلاطات الخثرية المشاهدة لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، وكانت نسبة حدوث كلاً من (الصمة الرئوية، خثار الوريد العميق، الحادث الوعائي الدماغي، الإقفار بأحد الأطراف، والإقفار المعوي) أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للصمة الرئوية فقط.
- كانت نسبة حدوث الوفاة أعلى لدى مرضى كوفيد-19 حيث بلغت 38% مقابل 20.4% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث الوفاة لدى مرضى كوفيد-19 الذين تطورت لديهم اختلاطات خثرية أعلى حيث بلغت 78.3% مقابل 71.4% لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS والذين حدثت لديهم اختلاطات خثرية، دون وجود فارق إحصائي هام.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج دراستين عالميتين.

الدراسة الأولى: وهي دراسة فرنسية قام بها Julie Helms[82] وزملاؤه في فرنسا، ونشرت في مجلة Intensive Care Med عام 2020 بعنوان:

High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study

الدراسة الثانية: وهي دراسة هولندية قام بها F.A. Klok[83] وزملاؤه في هولندا، ونشرت في مجلة Thrombosis Research عام 2020 بعنوان:

Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19

1-المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

كانت دراسة Julie تضم عدد أكبر من الحالات حيث اشتملت على 383 حالة من المصابين بتناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS (منهم 150 مريضاً أُثبتت إصابتهم بكوفيد-19 بنسبة 39.2%، والباقي غير مصابين بكوفيد-19 كعينة شاهد) مقابل 184 حالة في دراسة Klok جميعهم مصابين بكوفيد-19، و104 حالات في دراستنا (منهم 50 مريضاً أُثبتت إصابتهم بكوفيد-19 بنسبة 48.1%، والباقي غير مصابين بكوفيد-19 كعينة شاهد).

الجدول (12): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة			
عدد الحالات الكلي	دراستنا	Julie	Klok
	104	383	184
مرضى كوفيد-19	50 (48.1%)	150 (39.2%)	184 (100%)
الشاهد	54 (51.9%)	233 (60.8%)	-

2-المقارنة حسب العمر والجنس:

تقارب متوسط عمر مرضى كوفيد-19 بين جميع الدراسات مع رجحان لدراستنا حيث بلغ 66.8 سنة مقابل 64 سنة في دراسة Klok و63 سنة في دراسة Julie، وتشابهت دراستنا مع دراسة Julie من حيث أن متوسط عمر مرضى كوفيد-19 كان أخفض مما هو عليه لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة لدراسة Julie فقط.

كما تشابهت دراستنا مع باقي الدراسات من حيث أن معظم مرضى كوفيد-19 كانوا من الذكور مع رجحان لدراسة Julie حيث بلغت نسبة الذكور 81.3% مقابل 75.5% للذكور في دراسة Klok ونسبة 72% للذكور في دراستنا، كما تشابهت دراستنا مع دراسة من حيث أن نسبة الذكور المصابين بكوفيد-19 كانت أعلى مما هي عليه في مجموعة الشاهد (مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS)، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (13): المقارنة حسب العمر والجنس					
متوسط العمر (سنة)	دراستنا		Julie		Klok
	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد
	66.8±3.3	71.2±2.1	63	74	64
P-Value	0.07		< 0.001		–
الجنس	دراستنا		Julie		Klok
	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد
ذكر	36 (72%)	28 (51.9%)	122 (81.3%)	164 (70.4%)	139 (75.5%)
أنثى	14 (28%)	26 (48.1%)	28 (18.7%)	69 (29.6%)	45 (24.5%)
P-Value	0.036		0.02		–

3-المقارنة حسب السوابق المرضية:

تشابهت دراستنا مع دراسة Julie من حيث أن معظم السوابق المرضية المزمنة كانت موجود بنسبة أعلى لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS مقارنة مع مرضى كوفيد-19، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للأمراض الكبدية والكلوية المزمنة والخباثات في دراسة Julie فقط.

الجدول (14): المقارنة حسب السوابق المرضية			
دراستنا			
السوابق المرضية	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
أمراض قلبية وعائية	16 (32%)	21 (38.9%)	0.46
الداء السكري	12 (24%)	18 (33.3%)	0.29
أمراض مناعية	1 (2%)	3 (5.6%)	0.36
مرض كبدي مزمن	2 (4%)	2 (3.7%)	0.93
مرض كلوي مزمن	4 (8%)	7 (12.9%)	0.41
مرض تنفسي مزمن	9 (18%)	16 (29.6%)	0.16
Julie			
السوابق المرضية	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
أمراض قلبية وعائية	72 (48%)	143 (61.4%)	0.01
الداء السكري	30 (20%)	51 (21.9%)	0.66
أمراض مناعية	4 (2.7%)	13 (5.6%)	0.17
مرض كبدي مزمن	4 (2.7%)	21 (9%)	0.01
مرض كلوي مزمن	6 (4%)	38 (16.3%)	< 0.001
مرض تنفسي مزمن	21 (14%)	49 (21.2%)	0.07
خباثات	9 (6%)	31 (13.4%)	0.02
حوادث وعائية دماغية	7 (4.7%)	23 (10%)	0.06
Klok			
السوابق المرضية	مرضى كوفيد-19		
مرض كلوي مزمن	23 (13%)		
خباثات	5 (2.7%)		

4-المقارنة حسب الحاجة للتهوية الغازية:

في دراستنا كانت نسبة الحاجة للتهوية الغازية أعلى لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS في حين في دراسة Julie تم تطبيق التهوية الغازية لجميع المرضى وفي كلا المجموعتين، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (15): المقارنة حسب الحاجة للتهوية الغازية					
الحاجة للتهوية الغازية	دراستنا		Julie		Klok
	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد
	25 (50%)	20 (37.1%)	150 (100%)	233 (100%)	-
P-Value	0.4		1		-

5-المقارنة حسب استخدام العلاج المضاد للتخثر:

تشابهت دراستنا مع دراسة Julie من حيث أن تطبيق العلاج المضاد للتخثر بجرعة علاجية كان أشيع لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام، في حين كان تطبيق العلاج المضاد للتخثر بجرعة وقائية كان أشيع لدى مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS مقارنة مع مرضى كوفيد-19، دون وجود فارق إحصائي هام، فيما تم تطبيق العلاج المضاد للتخثر بشكل وقائي لجميع مرضى دراسة Klok.

الجدول (16): المقارنة حسب استخدام العلاج المضاد للتخثر					
العلاج المضاد للتخثر	دراستنا		Julie		Klok
	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد
علاجي	19 (38%)	3 (5.6%)	45 (30%)	45 (19.3%)	-
P-Value	0.0004		0.02		-
وقائي	11 (22%)	17 (31.5%)	105 (70%)	188 (80.7%)	184 (100%)
P-Value	0.278		0.27		-

6-المقارنة حسب حدوث الاختلاطات الخثرية:

بلغت أعلى نسبة لتطور الاختلاطات الخثرية لدى مرضى كوفيد-19 في دراستنا حيث بلغت 46% مقابل نسبة 18% في دراسة Julie ونسبة 16.8% في دراسة Klok، وتشابهت دراستنا مع دراسة Julie من حيث أن تطور الاختلاطات الخثرية كان أشيع لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (17): المقارنة حسب حدوث الاختلاطات الخثرية					
حدوث الاختلاطات الخثرية	دراستنا		Julie		Klok
	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد	الشاهد	مرضى كوفيد
نعم	23 (46%)	7 (12.9%)	27 (18%)	14 (6.1%)	31 (16.8%)
لا	27 (54%)	47 (87.1%)	123 (82%)	219 (93.9%)	153 (83.2%)
P-Value	0.0004		< 0.001		-

7-المقارنة حسب نوع الاختلاطات الخثرية:

تشابهت جميع الدراسات من حيث أن الصمة الرئوية كانت أشيع الاختلاطات الخثرية المشاهدة لدى مرضى كوفيد-19 مع رجحان لدراستنا حيث بلغت النسبة 28% مقابل 16.7% في دراسة Julie ونسبة 13.6% في دراسة Klok، وتشابهت دراستنا مع دراسة Julie من حيث أن معظم الاختلاطات الخثرية عدا (احتشاء العضلة القلبية) في دراستنا و(احتشاء العضلة القلبية، والإقفار المعوي) كانت أشيع حدوثاً لدى مرضى كوفيد-19 مقارنة مع مرضى تناذر الضائقة التنفسية الحادة ARDS، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للصمة الرئوية فقط.

الجدول (18): المقارنة حسب نوع الاختلاطات الخثرية			
دراستنا			
الاختلاطات الخثرية	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
صمة رئوية	14 (28%)	1 (1.9%)	0.0042
خثار وريد عميق	4 (8%)	2 (3.7%)	0.35
احتشاء عضلة قلبية	0 (0%)	3 (5.6%)	0.2
حادث وعائي دماغي	3 (6%)	1 (1.9%)	0.29
إقفار بأحد الأطراف	1 (2%)	0 (0%)	0.46
إقفار معوي	1 (2%)	0 (0%)	0.46
Julie			
الاختلاطات الخثرية	مرضى كوفيد-19	الشاهد	P-Value
صمة رئوية	25 (16.7%)	3 (1.3%)	< 0.001
خثار وريد عميق	3 (2%)	3 (1.3%)	1
احتشاء عضلة قلبية	0 (0%)	6 (2.6%)	0.09
حادث وعائي دماغي	2 (1.3%)	1 (0.4%)	0.68
إقفار بأحد الأطراف	1 (0.7%)	0 (0%)	0.78
إقفار معوي	1 (0.7%)	3 (1.3%)	0.98
Klok			
الاختلاطات الخثرية	مرضى كوفيد-19		
صمة رئوية	25 (13.6%)		
خثار وريد عميق	3 (1.6%)		
حوادث شريانية خثرية	3 (1.6%)		

8-المقارنة حسب نسبة حدوث الوفيات لمرضى كوفيد-19:

كانت أعلى نسبة لوفيات مرضى كوفيد-19 في دراستنا حيث بلغت 38% مقابل 12.5% في دراسة Klok ونسبة 8.7% في دراسة Julie.

الجدول (19): المقارنة حسب نسبة حدوث الوفيات لمرضى كوفيد-19			
حدوث	دراستنا	Julie	Klok
الوفاة	19 (38%)	13 (8.7%)	23 (12.5%)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- كوفيد-19 يصيب الذكور بشكل أشيع مقارنة مع الإناث.
- الحاجة لاستخدام التهوية الغازية (لاسيما الحالات الشديدة والحرجة) من مرضى كوفيد-19
- الحاجة لاستخدام المعالجة المضادة للتخثر بجرعة علاجية لدى مرضى كوفيد-19
- ارتفاع قيم كل من الفيبرينوجين و(D-dimer) لدى مرضى كوفيد-19
- تطور الاختلاطات الخثرية (الصمة الرئوية بالتحديد) لدى مرضى كوفيد-19 ممن لديهم عوامل خطورة للخثار

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- تقييم مرضى كوفيد-19 بدقة مع ضرورة تحديد الحالات الأكثر شدة لإيلائهم عناية خاصة نظراً لوجود إمكانية عالية لتدهور حالتهم وترقيها.
- معايرة العوامل المخبرية المرتبطة بالوظيفة التخثرية للتنبؤ بإمكانية تطور حوادث خثرية وبالتالي البدء بالعلاج المضاد للتخثر أو تحويل العلاج من الشكل الوقائي للعلاجي.
- اتخاذ الإجراءات اللازمة للوقاية من حدوث الصمة الرئوية وأو التدبير السريع والباكر في حال تطورها نظراً لشيوعها في حالات الاختلاطات الخثرية.

Abstract

Introduction:

Infection with Covid-19 has constituted one of the most difficult health challenges that the world has been exposed to in the recent period, and during this pandemic many question marks have emerged about the role of infection with Covid-19 in increasing thrombotic preparation in patients, and it is suggested that the role of the inflammatory state seen when infected with Covid-19 virus plays a role in the occurrence of thrombosis from endothelial injury, fibrinolysis is reduced, the coagulation pathway is stimulated via tissue factors, and the release of neutrophil contents.

Aim:

To determine the prevalence of thrombotic complications in patients with the emerging coronavirus Covid-19 and to know the most common complications occurring, in addition to evaluating the disorders in the thrombotic complication associated with infection with the emerging coronavirus, after comparison with the control sample.

Importance:

Accurate knowledge of the prevalence of thrombotic complications in COVID-19 patients is important for making the decision about applying anticoagulants in appropriate doses, and this in turn will play an essential role in avoiding complications and raising recovery rates.

Patients and methods:

Data of patients infected with Covid-19 were collected and their findings were compared with the control sample, and the possibility of thrombosis was assessed by relying on (The JAAM DIC Score) as an indicator to evaluate the risk of DIC occurring.

Results:

- ✓ The incidence of thrombotic complications were clearly higher in patients with Covid-19, reaching 46% compared to 12.9% in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), with statistical significant.
- ✓ Pulmonary embolism was the most common thrombotic complication in patients with Covid-19, while myocardial infarction was the most common thrombotic complication in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), and the incidence rate of each of (pulmonary embolism, deep vein thrombosis, cerebrovascular accident, and ischemia of one limb, and intestinal ischemia) was

higher in Covid-19 patients compared to patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), with statistical significant for pulmonary embolism only.

- ✓ The mortality rate was higher in COVID-19 patients, reaching 38% compared to 20.4% in ARDS patients, without statistical significant.

Conclusion:

In general, infection with Covid-19 increases the possibility of developing various types of thrombotic complications, with pulmonary embolism being the most common occurrence.

Key words: Risk, Thrombosis, Covid-19, Patients.

REFERENCES

المراجع

1. McFadyen, J. D., Stevens, H., & Peter, K. (2020). The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. Circulation research, 127(4), 571-587.

2. World Health Organisation (WHO) Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online at: https://covid19.who.int/

3. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008 Oct;143(2):180-90.

4. Page, E. M., & Ariëns, R. A. (2021). Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. Thrombosis research, 200, 1-8.

5. Sastry, S., Cuomo, F., & Muthusamy, J. (2022). COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. Thrombosis research.

6. Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. American journal of hematology, 95(12), 1578-1589

7. S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, et al., Presenting characteristics, comorbidities,and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in theNew York City area, JAMA 323 (20) (2020) 2052–2059.

8. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID- 19: a Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173: 268-277.

9. Burn E, Tebé C, Fernandez-Bertolin S, et al. The natural history of symptomatic COVID-19 during the first wave in Catalonia. Nat Commun 2021; 12: 777.

10. Lowe GDO. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. Br J Haematol 2008; 140: 488–95.

11. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research, 191, 145-147.

12. Worldometers COVID Live—Coronavirus Statistics—Worldometer. Available online: https://www.worldometers.info/coronavirus/ (accessed on 16 December 2022).

13. Elezkurtaj, S.; Greuel, S.; Ihlow, J.; Michaelis, E.G.; Bischoff, P.; Kunze, C.A.; Sinn, B.V.; Gerhold, M.; Hauptmann, K.; Ingold-Heppner, B.; et al. Causes of Death and Comorbidities in Hospitalized Patients with COVID-19. Sci. Rep. 2021, 11, 4263.

14. Wichmann, D.; Sperhake, J.-P.; Lütgehetmann, M.; Steurer, S.; Edler, C.; Heinemann, A.; Heinrich, F.; Mushumba, H.; Kniep, I.; Schröder, A.S.; et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19. Ann. Intern. Med. 2020, 173, 268–277.

15. Jenner, W.J.; Gorog, D.A. Incidence of Thrombotic Complications in COVID-19. J. Thromb. Thrombolysis 2021, 52, 999–1006.

16. Burn, E.; Duarte-Salles, T.; Fernandez-Bertolin, S.; Reyes, C.; Kostka, K.; Delmestri, A.; Rijnbeek, P.; Verhamme, K.; Prieto-Alhambra, D. Venous or Arterial Thrombosis and Deaths among COVID-19 Cases: A European Network Cohort Study. Lancet Infect. Dis. 2022, 22, 1142–1152.

17. Tan, B.K.; Mainbourg, S.; Friggeri, A.; Bertoletti, L.; Douplat, M.; Dargaud, Y.; Grange, C.; Lobbes, H.; Provencher, S.; Lega, J.-C. Arterial and Venous Thromboembolism in COVID-19: A Study-Level Meta-Analysis. Thorax 2021, 76, 970–979.

18. Kruip, M.J.H.A.; Cannegieter, S.C.; ten Cate, H.; van Gorp, E.C.M.; Juffermans, N.P.; Klok, F.A.; Maas, C.; Vonk-Noordegraaf, A. Caging the Dragon: Research Approach to COVID-19–Related Thrombosis. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2021, 5, 278–290.

19. Kahn, S.R.; Akaberi, A.; Granton, J.T.; Anderson, D.R.; Wells, P.S.; Rodger, M.A.; Solymoss, S.; Kovacs, M.J.; Rudski, L.; Shimony, A.; et al. Quality of Life, Dyspnea, and Functional Exercise Capacity Following a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Cohort Study. Am. J. Med. 2017, 130, 990.e9–990.e21.

20. Katsoularis, I.; Fonseca-Rodríguez, O.; Farrington, P.; Jerndal, H.; Lundevaller, E.H.; Sund, M.; Lindmark, K.; Connolly, A.-M.F. Risks of Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Bleeding after COVID-19: Nationwide Self-Controlled Cases Series and Matched Cohort Study. BMJ 2022, 377, e069590.

21. National Institute of Health Clinical Spectrum. Available online: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/ (accessed on 17 December 2022).

22. Deng, G.; Yin, M.; Chen, X.; Zeng, F. Clinical Determinants for Fatality of 44,672 Patients with COVID-19. Crit. Care 2020, 24, 179.

23. Hertanto, D.M.; Sutanto, H.; Adi, S. Case Report: Diabetic Nephropathy Aggravates the Progression and Prognosis of COVID-19- Associated Acute Limb Ischemia. F1000Research 2021, 10, 584.

24. da Rosa Mesquita, R.; Francelino Silva Junior, L.C.; Santos Santana, F.M.; Farias de Oliveira, T.; Campos Alcântara, R.; Monteiro Arnozo, G.; Rodrigues da Silva Filho, E.;

Galdino dos Santos, A.G.; Oliveira da Cunha, E.J.; Salgueiro de Aquino, S.H.; et al. Clinical Manifestations of COVID-19 in the General Population: Systematic Review. Wien. Klin. Wochenschr. 2021, 133, 377–382.

25. Yang, W.; Yang, S.; Wang, L.; Zhou, Y.; Xin, Y.; Li, H.; Mu, W.; Wu, Q.; Xu, L.; Zhao, M.; et al. Clinical Characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron Variant Patients and Comparison with Delta and Beta Variant Patients in China. Virol. Sin. 2022, 37, 704–715.

26. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020, 181, 271–280.e8.

27. Li, Y.; Renner, D.M.; Comar, C.E.; Whelan, J.N.; Reyes, H.M.; Cardenas-Diaz, F.L.; Truitt, R.; Tan, L.H.; Dong, B.; Alysandratos, K.D.; et al. SARS-CoV-2 Induces Double-Stranded RNA-Mediated Innate Immune Responses in Respiratory Epithelial-Derived Cells and Cardiomyocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2021, 118, e2022643118.

28. Lamers, M.M.; Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 Pathogenesis. Nat. Rev. Microbiol. 2022, 20, 270–284.

29. Li, H.; Zhao, X.; Wang, Y.; Lou, X.; Chen, S.; Deng, H.; Shi, L.; Xie, J.; Tang, D.; Zhao, J.; et al. Damaged Lung Gas Exchange Function of Discharged COVID-19 Patients Detected by Hyperpolarized 129Xe MRI. Sci. Adv. 2021, 7, eabc8180.

30. Bridges, J.P.; Vladar, E.K.; Huang, H.; Mason, R.J. Respiratory Epithelial Cell Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19. Thorax 2022, 77, 203–209.

31. Abou-Ismail, M.Y.; Diamond, A.; Kapoor, S.; Arafah, Y.; Nayak, L. The Hypercoagulable State in COVID-19: Incidence, Pathophysiology, and Management. Thromb. Res. 2020, 194, 101–115.

32. McFadyen, J.D.; Stevens, H.; Peter, K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. Circ. Res. 2020, 127, 571–587.

33. Bonaventura, A.; Vecchié, A.; Dagna, L.; Martinod, K.; Dixon, D.L.; Van Tassell, B.W.; Dentali, F.; Montecucco, F.; Massberg, S.; Levi, M.; et al. Endothelial Dysfunction and Immunothrombosis as Key Pathogenic Mechanisms in COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2021, 21, 319–329.

34. Liu, F.; Han, K.; Blair, R.; Kenst, K.; Qin, Z.; Upcin, B.; Wörsdörfer, P.; Midkiff, C.C.; Mudd, J.; Belyaeva, E.; et al. SARS-CoV-2 Infects Endothelial Cells In Vivo and In Vitro. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021, 11, 701278.

35. Goswami, J.; MacArthur, T.A.; Sridharan, M.; Pruthi, R.K.; McBane, R.D.; Witzig, T.E.; Park, M.S. A Review of Pathophysiology, Clinical Features, and Management Options of COVID-19 Associated Coagulopathy. Shock 2021, 55, 700–716.

36. Zhao, Y.; Zhao, Z.;Wang, Y.; Zhou, Y.; Ma, Y.; Zuo,W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020, 202, 756–759.

37. McCracken, I.R.; Saginc, G.; He, L.; Huseynov, A.; Daniels, A.; Fletcher, S.; Peghaire, C.; Kalna, V.; Andaloussi-Mäe, M.; Muhl, L.; et al. Lack of Evidence of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Replicative Infection by SARS-CoV-2 in Human Endothelial Cells. Circulation 2021, 143, 865–868.

38. Targosz-Korecka, M.; Kubisiak, A.; Kloska, D.; Kopacz, A.; Grochot-Przeczek, A.; Szymonski, M. Endothelial Glycocalyx Shields the Interaction of SARS-CoV-2 Spike Protein with ACE2 Receptors. Sci. Rep. 2021, 11, 12157.

39. Ward, S.E.; Curley, G.F.; Lavin, M.; Fogarty, H.; Karampini, E.; McEvoy, N.L.; Clarke, J.; Boylan, M.; Alalqam, R.;Worrall, A.P.; et al. Von Willebrand Factor Propeptide in Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evidence of Acute and Sustained Endothelial Cell Activation. Br. J. Haematol. 2021, 192, 714–719.

40. Khan, A.O.; Reyat, J.S.; Hill, H.; Bourne, J.H.; Colicchia, M.; Newby, M.L.; Allen, J.D.; Crispin, M.; Youd, E.; Murray, P.G.; et al. Preferential Uptake of SARS-CoV-2 by Pericytes Potentiates Vascular Damage and Permeability in an Organoid Model of the Microvasculature. Cardiovasc. Res. 2022, 118, 3085–3096.

41. Ortega-Paz, L.; Capodanno, D.; Montalescot, G.; Angiolillo, D.J. Coronavirus Disease 2019–Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. J. Am. Heart Assoc. 2021, 10, e019650.

42. Ackermann, M.; Verleden, S.E.; Kuehnel, M.; Haverich, A.;Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.;Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 120–128.

43. Xu, X.; Feng, Y.; Jia, Y.; Zhang, X.; Li, L.; Bai, X.; Jiao, L. Prognostic Value of vonWillebrand Factor and ADAMTS13 in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb. Res. 2022, 218, 83–98.

44. Marco, A.; Marco, P. VonWillebrand Factor and ADAMTS13 Activity as Clinical Severity Markers in Patients with COVID-19. J. Thromb. Thrombolysis 2021, 52, 497–503.

45. Nagashima, S.; Mendes, M.C.; Camargo Martins, A.P.; Borges, N.H.; Godoy, T.M.; dos Santos Miggiolaro, A.F.R.; da Silva Dezidério, F.; Machado-Souza, C.; de Noronha, L. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients with COVID-19—Brief Report. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2020, 40, 2404–2407.

46. Savla, S.R.; Prabhavalkar, K.S.; Bhatt, L.K. Cytokine Storm Associated Coagulation Complications in COVID-19 Patients: Pathogenesis and Management. Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2021, 19, 1397–1413.

47. Hottz, E.D.; Azevedo-Quintanilha, I.G.; Palhinha, L.; Teixeira, L.; Barreto, E.A.; Pão, C.R.R.; Righy, C.; Franco, S.; Souza, T.M.L.; Kurtz, P.; et al. Platelet Activation and Platelet-Monocyte Aggregate Formation Trigger Tissue Factor Expression in Patients with Severe COVID-19. Blood 2020, 136, 1330–1341.

48. Albornoz, E.A.; Amarilla, A.A.; Modhiran, N.; Parker, S.; Li, X.X.; Wijesundara, D.K.; Aguado, J.; Zamora, A.P.; McMillan, C.L.D.; Liang, B.; et al. SARS-CoV-2 Drives NLRP3 Inflammasome Activation in Human Microglia through Spike Protein. Mol. Psychiatry 2022, 1–16.

49. Pan, P.; Shen, M.; Yu, Z.; Ge,W.; Chen, K.; Tian, M.; Xiao, F.; Wang, Z.;Wang, J.; Jia, Y.; et al. SARS-CoV-2 N Protein Promotes NLRP3 Inflammasome Activation to Induce Hyperinflammation. Nat. Commun. 2021, 12, 4664.

50. Setua, S.; Thangaraju, K.; Dzieciatkowska, M.; Wilkerson, R.B.; Nemkov, T.; Lamb, D.R.; Tagaya, Y.; Boyer, T.; Rowden, T.; Doctor, A.; et al. Coagulation Potential and the Integrated Omics of Extracellular Vesicles from COVID-19 Positive Patient Plasma. Sci. Rep. 2022, 12, 22191.

51. Balbi, C.; Burrello, J.; Bolis, S.; Lazzarini, E.; Biemmi, V.; Pianezzi, E.; Burrello, A.; Caporali, E.; Grazioli, L.G.; Martinetti, G.; et al. Circulating Extracellular Vesicles Are Endowed with Enhanced Procoagulant Activity in SARS-CoV-2 Infection. eBioMedicine 2021, 67, 103369.

52. Görlach, A.; Diebold, I.; Schini-Kerth, V.B.; Berchner-Pfannschmidt, U.; Roth, U.; Brandes, R.P.; Kietzmann, T.; Busse, R. Thrombin Activates the Hypoxia-Inducible Factor-1 Signaling Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells. Circ. Res. 2001, 89, 47–54.

49. Waheed, S.M.; Kudaravalli, P.; Hotwagner, D.T. Deep Vein Thrombosis. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.

60. Suh, Y.J.; Hong, H.; Ohana, M.; Bompard, F.; Revel, M.-P.; Valle, C.; Gervaise, A.; Poissy, J.; Susen, S.; Hékimian, G.; et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology 2021, 298, E70–E80.

61. Knight, R.; Walker, V.; Ip, S.; Cooper, J.A.; Bolton, T.; Keene, S.; Denholm, R.; Akbari, A.; Abbasizanjani, H.; Torabi, F.; et al. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. Circulation 2022, 146, 892–906.

62. Vyas, V.; Goyal, A. Acute Pulmonary Embolism. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.

63. Fanaroff, A.C.; Garcia, S.; Giri, J. Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. JAMA 2021, 326, 1916–1918.

64. Li, Y.; Li, M.; Wang, M.; Zhou, Y.; Chang, J.; Xian, Y.; Wang, D.; Mao, L.; Jin, H.; Hu, B. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. Stroke Vasc. Neurol. 2020, 5, 279–284.

65. Lippi, G.; Plebani, M.; Henry, B.M. Thrombocytopenia Is Associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections: A Meta-Analysis. Clin. Chim. Acta 2020, 506, 145–148.

66. Gorog, D.A.; Storey, R.F.; Gurbel, P.A.; Tantry, U.S.; Berger, J.S.; Chan, M.Y.; Duerschmied, D.; Smyth, S.S.; Parker, W.A.E.; Ajjan, R.A.; et al. Current and Novel Biomarkers of Thrombotic Risk in COVID-19: A Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. Nat. Rev. Cardiol. 2022, 19, 475–495.

67. Thachil, J.; Tang, N.; Gando, S.; Falanga, A.; Cattaneo, M.; Levi, M.; Clark, C.; Iba, T. ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. J. Thromb. Haemost. 2020, 18, 1023–1026.

68. Wool, G.D.; Miller, J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. PAT 2021, 88, 15–27.

69. Lippi, G.; Mullier, F.; Favaloro, E.J. D-Dimer: Old Dogmas, New (COVID-19) Tricks. Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM) 2022.

70. Mudatsir, M.; Fajar, J.K.;Wulandari, L.; Soegiarto, G.; Ilmawan, M.; Purnamasari, Y.; Mahdi, B.A.; Jayanto, G.D.; Suhendra, S.; Setianingsih, Y.A.; et al. Predictors of COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. F1000Research 2021, 9, 1107.

71. Auditeau, C.; Khider, L.; Planquette, B.; Sanchez, O.; Smadja, D.M.; Gendron, N. D-Dimer Testing in Clinical Practice in the Era of COVID-19. Res. Pract. Thromb. Haemost. 2022, 6, e12730.

72. Goshua, G.; Pine, A.B.; Meizlish, M.L.; Chang, C.-H.; Zhang, H.; Bahel, P.; Baluha, A.; Bar, N.; Bona, R.D.; Burns, A.J.; et al. Endotheliopathy in COVID-19-Associated

Coagulopathy: Evidence from a Single-Centre, Cross-Sectional Study. Lancet Haematol. 2020, 7, e575–e582.

73. Iba, T.; Nisio, M.D.; Levy, J.H.; Kitamura, N.; Thachil, J. New Criteria for Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) Following the Revised Sepsis Definition: A Retrospective Analysis of a Nationwide Survey. BMJ Open 2017, 7, e017046.

74. Hajra, A.; Mathai, S.V.; Ball, S.; Bandyopadhyay, D.; Veyseh, M.; Chakraborty, S.; Lavie, C.J.; Aronow, W.S. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. Drugs 2020, 80, 1553–1562.

75. National Institute of Health Antithrombotic Therapy. Available online: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/ (accessed on 14 February 2023).

76. Goyal, A.; Saigal, S.; Niwariya, Y.; Sharma, J.; Singh, P. Successful Use of TPA for Thrombolysis in COVID Related ARDS: A Case Series. J. Thromb. Thrombolysis 2021, 51, 293–296.

77. Wang, J.; Hajizadeh, N.; Moore, E.E.; McIntyre, R.C.; Moore, P.K.; Veress, L.A.; Yaffe, M.B.; Moore, H.B.; Barrett, C.D. Tissue Plasminogen Activator (TPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series.J. Thromb. Haemost. 2020, 18, 1752–1755.

78. Whyte, C.S.; Morrow, G.B.; Mitchell, J.L.; Chowdary, P.; Mutch, N.J. Fibrinolytic Abnormalities in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Versatility of Thrombolytic Drugs to Treat COVID-19. J. Thromb. Haemost. 2020, 18, 1548–1555.

79. Henry Sutanto, and Gatot Soegiarto. 2023-Risk of Thrombosis during and after a SARS-CoV-2 Infection: Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Management. Hematol. Rep, 15, P: 237-238.

80. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy: Copyright © 1969-2022 by Antimicrobial Therapy, Inc.

81. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D (2016) Revision of the Japanese Association for Acute edicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. Crit Care 20:287

82. Julie Helms, Charles Tacquard, François Severac. et all. 2020-High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med, P: 1-9.

83. F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer. et all. 2020-Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19, 191, P: 145-147.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of medicine
Department of Internal Medicine

Risk of Thrombosis in Covid-19 Patients

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Internal Medicine

By
Dr. Tasnim Abdel Aziz Al Arnab

Supervisor
Dr. Qusay Al Hassan

Instructor in Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine-Damascus University

2025 AD