



Research Article

Assessment of the Recovery Status of Hospitalized Patients with COVID-19 according to Different Doses of Anticoagulants

Sina Banijamali¹ , Oldooz Aloosh² , Vahan Moradians² , Tayeb Ramim³ , Hale Afshar^{4,*}

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hazrat- e Rasoul General Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² MD, Assistant Professor of Pulmonology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hazrat- e Rasoul General Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran

³ Department of Health Information Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Hale Afshar, Department of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: Afshar.Hale@gmail.com

DOI: [10.61186/jams.26.3.1](https://doi.org/10.61186/jams.26.3.1)

How to Cite this Article:

Banijamali S, Aloosh O, Moradians V, Ramim T, Afshar H. Assessment of the Recovery Status of Hospitalized Patients with COVID-19 according to Different Doses of Anticoagulants. *J Arak Uni Med Sci.* 2023;**26**(3):1-7. DOI: [10.61186/jams.26.3.1](https://doi.org/10.61186/jams.26.3.1)

Received: 11 Oct 2023

Accepted: 12 Feb 2024

Keywords:

COVID-19
Anticoagulants
Prophylaxis
Hospital stay
ICU Admission

© 2023 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Patients with COVID-19 can have various and complex coagulation disorders that cause hypercoagulable conditions. Investigating the role of anticoagulants with different doses in the outcome of patients with COVID-19 seems to be needed. Therefore, the present study was conducted with the aim of predicting factors of severe disease, including the number of lymphocytes, LDH, and the recovery status of patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted in patients with COVID-19 hospitalized in Hazrat Rasool Akram (PBUH) Hospital. Study entry includes acute respiratory symptoms caused by COVID-19 disease (uncontrollable cough, dyspnea, prolonged medicine and blood saturation drop) along with lung involvement in chest spiral CT scan without injection, SARS RT-PCR-CO virus test was positive and transfer to intensive care unit (ICU) was indicated. Anticoagulant starting time, type and dose of anticoagulant received and duration of use were recorded. Two groups of prophylaxis dose, higher dose than prophylaxis (medium dose and therapeutic dose) were divided.

Results: Out of the total number of patients referred to Rasul Akram Hospital, 90 people (43 women (47.8%) and 47 men (52.22%)) participated in this study. The average hospitalization in the ICU was 13.50 ± 12.39 days and 17.18 ± 13.36 days in the hospital. Also, the duration of coagulant therapy was 17.13 ± 13.38 days. 53 patients (58.9%) received a prophylactic dose, 28 patients (31.1%) received a therapeutic dose, and 9 patients (10%) received a moderate dose of anticoagulant. Anticoagulant in 74 patients (82.2%) was unfractionated heparin (UFH) and in 16 cases (17.8%) low molecular weight heparin (LMWH). The changes of LDH, number of lymphocytes, dimer, fibrinogen, ferritin and FDP according to the dose of anticoagulant assessed in the three groups of prophylaxis, treatment and no statistically significant difference. The mean of ICU admission days according to different doses of anticoagulant did not show a statistically significant difference.

Conclusions: Finally, the findings obtained from the study showed that the use of different doses of anticoagulant does not cause a difference in the level of LDH, number of lymphocytes, ferritin and FDP at different measurement times. Also, the length of stay in the hospital and the time of hospitalization in the intensive care unit did not differ between the groups receiving prophylactic anticoagulant, medium dose and therapeutic dose.

بررسی وضعیت بهبودی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان بر حسب دوزهای مختلف آنتی کوآگولان

سینا بنی‌جمالی^۱، اولدوز آلوش^۲، واهان مرادیان^۲، طیب رمیم^۳، هاله افشار^۴ *^{id}

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان عمومی حضرت رسول، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۲ استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان عمومی حضرت رسول، دانشگاه علوم پزشکی ایران (IUMS)، تهران، ایران
^۳ گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده مدیریت سلامت و علوم اطلاعات، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۴ گروه پزشکی ریه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول: هاله افشار، گروه پزشکی ریه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. ایمیل: Afshar.Hale@gmail.com

DOI: 10.61186/jams.26.3.1

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۹
مقدمه: بیماران مبتلا به COVID-19 می‌توانند اختلالات انعقادی مختلف و پیچیده‌ای داشته باشند که بررسی نقش آنتی کوآگولان ها با دوز های مختلف در outcome بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ضروری به نظر می‌رسد. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین وضعیت فاکتورهای پیشگویی کننده شدت بیماری از جمله تعداد لنفوسیت‌ها، LDH و وضعیت بهبودی بیماران انجام شد.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۰۵
روش کار: مطالعه در بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) انجام شد. زمان شروع آنتی کوآگولان، نوع و دوز آنتی کوآگولان دریافتی و مدت زمان مصرف ثبت شد. بیماران بر اساس دوز آنتی کوآگولان در یافتی به دو گروه دوز پروفیلاکسی، دوز بالاتر از پروفیلاکسی (دوز متوسط و دوز درمانی) تقسیم شدند.	واژگان کلیدی: کووید ۱۹ آنتی کوآگولان واحد مراقبت‌های ویژه
یافته‌ها: از مجموع بیماران مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم ۹۰ نفر (شامل ۴۳ نفر زن (۴۷٫۸٪) و ۴۷ نفر مرد (۵۲٫۲٪)) وارد مطالعه شدند. میانگین روزهای بستری در بخش ICU 12.39 ± 13.50 روز و در بیمارستان 17.18 ± 13.26 روز بود. همچنین مدت زمان استفاده از آنتی کوآگولان برای بیماران 13.38 ± 17.13 روز بود. ۵۳ بیمار (۵۸٫۹٪) دوز پروفیلاکسی، ۲۸ بیمار (۳۱٫۱٪) دوز درمانی و ۹ بیمار (۱۰٪) دوز متوسط آنتی کوآگولان دریافت کردند. نوع آنتی کوآگولان دریافتی در ۷۴ بیمار (۸۲٫۲٪) از نوع هپارین تجزیه نشده (unfractionated heparin) و در ۱۶ مورد (۱۷٫۸٪) از نوع هپارین با وزن مولکولی پائین (low molecular weight) بود. تغییرات LDH، تعداد لنفوسیت، دی دایمر، فیبرینوژن، فریتین و FDP بر حسب دوز آنتی کوآگولان دریافتی در سه گروه پروفیلاکسی، درمانی و متوسط اختلاف آماری معنی داری نداشت.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه گیری: در نهایت یافته‌های بدست آمده از مطالعه نشان داد که استفاده از دوزهای متفاوت آنتی کوآگولان تفاوتی در سطح LDH، تعداد لنفوسیت، فریتین و FDP در زمان‌های مختلف و همچنین زمان اقامت در بیمارستان و زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه اندازه گیری ایجاد نمی‌کند.	

مقدمه

در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹، ۲۷ بیمار با علائم درگیری دستگاه تنفسی شامل: سرفه‌ی خشک، دیس پنه، تب و درگیری دو طرفه‌ی ریوی با علتی نامعلوم در شهر ووهان چین تشخیص و تحت علامت درمانی قرار گرفتند. چند روز بعد، ویروسی تازه شناخته شده‌ای با نام اولیه‌ی (SARS-CoV-2) که بعدها با نام COVID-19 شناخته شد از ترشحات تنفسی بیماران استخراج و تحت واریسی محققین قرار گرفت (۲). ویروس تازه شناخته شده‌ی COVID-19، به شدت مسری بود که باعث شد سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در مارس ۲۰۲۰، پاندمی آن را در سرتا سر جهان اعلام نماید (۳). سندرومی که متعاقب ابتلای بیماران به این ویروس مسری به آن مبتلا می‌شوند می‌تواند خفیف تا کشنده باشد و مجموعه از علائم درگیری سیستماتیک بدن

کرونا ویروس‌ها، گروهی از ویروس‌های RNA دار می‌باشند که باعث ایجاد بیماری در پستانداران و پرندگان می‌شوند. این ویروس‌ها باعث عفونت دستگاه تنفسی شده که می‌تواند خفیف تا کشنده باشد. بیماری خفیف آن می‌تواند باعث بروز علائمی مشابه با سرماخوردگی شده و در موارد پیشرفته می‌تواند باعث درگیری جنرالیزه‌ی بدن گردد. در بیست سال گذشته، دو اپیدمی کروناویروسی که هر دو از کشور چین نشأت گرفته بودند، باعث ایجاد بیماری در انسان‌ها شده‌اند. مقیاس درگیری در هر دو اپیدمی بسیار گسترده بوده، بطوریکه باعث ایجاد بیماری در بیش از ۲۰ کشور و ابتلای ۸۰۰۰ نفر شده است. در سال ۲۰۰۲، سندروم تنفسی خاورمیانه که به دنبال انتشار کروناویروس رخ داد، باعث ابتلای بیش از ۸۰۰ نفر و مرگ بالغ بر ۸۰۰ نفر شد (۱).

thromboembolism) عارضه بسیار شایع در بیماران بدحال مبتلا به کووید خصوصاً در بخش مراقبت‌های ویژه هستند (۱۴، ۱۵). ترومبوز شریانی سبب مواردی چون CVA و MI در بیماران شده است. موارد فوق در بیماران با سن بالاتر، نژادهای خاص، سابقه‌ی بیماری‌های کرونری، D dimer بیشتر از ۲۳۰ بیشتر رخ می‌دهد. بروز ترومبوز شریانی با مورالتیتی بالاتری همراهی دارد. ترومبوز های میکروواسکولار خصوصاً در ریه بیماران فوت شده با کووید ۱۹ در اتوپسی های انجام شده به کرات دیده شده است (۱۱، ۱۴، ۱۶).

فرم شدید (severe) بیماری به مواردی اطلاق می‌شود که تنگی نفس، هیپوکسی یا بیشتر از ۵۰ درصد درگیری ریه در ۲۴ تا ۴۸ ساعت داشته باشد. موارد severe در افراد سالم بدون هیچ RF در هر سنی می‌تواند رخ دهد اما بیشتر در افراد یا سن بالا همراه با comorbidity همزمان رخ می‌دهد. این موارد شامل وجود بیماری‌های کاردیوواسکولار همزمان، دیابت، فشار خون، بیماری مزمن ریوی، سرطان‌ها خصوصاً سرطان‌های هماتولوژیک، سرطان ریه و بیماری‌های متاستاتیک، CKD، چاقی و کشیدن سیگار می‌باشد. مواردی مانند لنفونپی، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی، افزایش LDH، افزایش فاکتورهای التهابی مانند CRP، Ferritin، افزایش D-Dimer، افزایش PT، افزایش PT، افزایش تروپونین، افزایش CPK، AKI با outcome بدتر همراه هستند. مواردی مانند فاکتورهای ژنتیک سطح RNA ویروس در سیستم تنفسی نیز در شدت بیماری مؤثر است. در بیماران مبتلا به فرم severe بیماری این فرضیه مطرح است که ترومبوز ایجاد شده با ایجاد هیپوکسمی سبب عوارض متعددی در بدن از جمله درگیری کلیوی، قلبی، مغزی و کبدی می‌شود (۱۷، ۱۸). با توجه به موارد ذکر شده بررسی نقش آنتی کواگولان ها با دوز های مختلف در outcome بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ضروری به نظر می‌رسد. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین وضعیت فاکتورهای پیشگویی کننده شدت بیماری از جمله تعداد لنفوسیت‌ها، LDH و وضعیت بهبودی بیماران انجام شد.

روش کار

مطالعه به روش Cross-sectional در بیماران مبتلا به COVID-19 بستری در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل علائم حاد تنفسی ناشی از بیماری کووید ۱۹ (سرفه‌های غیر قابل کنترل، دیس پنه، تب طول کشیده و افت میزان اشباع خون) به همراه درگیری ریوی در سی تی اسکن اسپیرال قفسه سینه بدون تزریق، تست RT-PCR SARS-CoVirus مثبت، اندیکاسیون های انتقال به ICU (افراد دچار دیسترس تنفسی و تعداد تنفس بالاتر از ۳۰، میزان اشباع اکسیژن کمتر مساوی ۹۰٪، میزان PFratio کمتر از ۲۰۰ یا pao2 کمتر از ۶۰ mmhg علیرغم دریافت FIO2 بالاتر از ۵۰٪، افراد دچار نارسایی تنفسی نیازمند کمک تهویه‌ای چه به صورت تهاجمی و چه غیر تهاجمی، افراد دچار کاهش سطح هوشیاری، افراد دچار اختلال همودینامیک) بود. بیمارانی که امکان دریافت آنتی کواگولان نداشتند از جمله بروز عوارض شدید دارویی و وجود خونریزی فعال از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که اندیکاسیون قطعی دریافت آنتی کواگولان با دوز درمانی را داشتند (مثل VTE اثبات شده یا آریتمی قلبی نیازمند دریافت آنتی کواگولان) نیز از

شامل: تب همراه با سرفه‌های خشک، دیس پنه، درگیری دو طرفه ریوی، تولید خلط، هموپتی، لنفونپی، کاهش قدرت تنفس، درد گلو، دل پیچه و اسهال و یا سردرد در بیماران می‌گردد (۴، ۵). دوره‌ی کمون بیماری طولانی مدت بوده و می‌تواند از دو روز تا ۲۷ روز نیز طول بکشد (۶). تا به امروز، بالغ بر یک میلیون نفر در اثر ابتلا به این بیماری جان خود را از دست داده و بیش از ۴۳ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا شده‌اند. شیوع ابتلا به این بیماری در سراسر جهان بر حسب تعداد مبتلایان شامل: ایالات متحده (۱۴۲،۰۰۰ مرگ)، برزیل (۸۱،۴۸۷ مرگ)، بریتانیا (۴۵،۴۲۲ مرگ)، مکزیک (۴۰،۴۰۰ مرگ) بوده و در کشور ایران نیز تا به امروز بالغ بر ۳۳ هزار نفر جان خود را از دست داده‌اند. ارقام بالا به خوبی اهمیت شناخت این بیماری و ضرورت ایجاد راهکارهایی برای پیشگیری، درمان و جلوگیری از انتشار هر چه بیشتر آن را نشان می‌دهد (۷).

ویروس‌های خانوادگی کروناویروس، شباهت‌های ساختاری زیادی داشته و به نظر می‌رسد که از طریق فعال کردن مسیر استرس اکسیداتیو و افزایش التهاب در بدن باعث ایجاد علائم پاتولوژیک و درگیری سیستماتیک در بیماران می‌شوند (۲). تا به امروز درمان مناسبی برای درمان بیماران مبتلا کشف نشده است، استفاده همزمان از داروهای مهارکننده سیستم ایمنی و داروهای ضد ویروسی اثر بخشی کمی داشته و به نظر می‌رسد که جهش‌های متوالی این ویروس همراه با مقاومت روزافزون آن به درمان‌های رایج هنوز هم نتوانسته باعث مهار انتشار آن گردد (۸). در بیماری‌های ویروسی، انتشار ویروس به تنهایی باعث ایجاد علائم شدید در بیماران نشده بلکه، به نظر می‌رسد که فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی در بیماران باعث شعله ور شدن التهاب در سیستم‌های مختلف بدن می‌شود (۹).

افراد مبتلا به COVID-19 ممکن است اختلالات انعقادی مختلف و پیچیده‌ای داشته باشند که سبب ایجاد شرایط hypercoagulable شود. این اختلالات باعث می‌شود که موارد زیادی در ارتباط با ارزیابی و مداخلات درمانی برای جلوگیری از ایجاد ترومبوز در این بیماری ایجاد شود (۱۰). پاتوژنز hypercoagulability در COVID-19 کاملاً شناخته شده نیست، اما مانند سایر موارد تریاد ویرشو در آن نقش دارد. مورد اول آسیب اندوتلیال است که شواهدی وجود دارد که ویروس به صورت مستقیم به بافت اندوتلیال تهاجم و آسیب رسانی می‌کند. همچنین spike protein این ویروس می‌تواند مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال کند. همچنین سطح کمپلمان ها در افراد با بیماری شدید بالاتر است (۱۱). کاتترهای مورد استفاده در این افراد و همچنین طوفان سیتوکینی می‌تواند سبب آسیب آندوتلیالی شود. همچنین استاز عروقی در افراد مبتلا به COVID-19 خصوصاً بستری در بیمارستان بیشتر است. شرایط hypercoagulable به علل مختلفی مثل افزایش فاکتور ۸، افزایش فیبرینوژن، افزایش میروپارتیکل های پروتروموتیک، NETs (Neutrophil extracellular traps) و افزایش ویسکوزیته رخ می‌دهد. همچنین افزایش سطح D-Dimer نیز در این شرایط رخ می‌دهد. همچنین در بعضی از بیماران مبتلا به کووید سطوح افزایش یافته‌ای از لوپوس آنتی کواگولانت مشاهده شده است (۱۲، ۱۳). انواع متفاوتی از عوارض ناشی از hypercoagulable state در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ رخ می‌دهد که شامل موارد زیر است: DVT (Deep vein thrombosis) و PTE (Pulmonary thromboembolism)

کیلوگرم وزن بدن داخل وریدی به صورت بولوس اولیه و سپس ۱۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت داخل وریدی انفوزیون بود. پس از تکمیل چک لیست‌ها اطلاعات آنها وارد نرم افزار spss26 گردید. در آنالیز توصیفی از شاخص‌های مرکزی همچون میانگین و نیز از شاخص‌ها پراکندگی همچون انحراف معیار (SD) استفاده شد. برای مقایسه‌ی سه گروه مورد مطالعه از آزمون کروسکالوالیس بهره گرفته شد. سطح معنی داری کمتر از ۰,۰۵ در نظر گرفته شد.

با توجه به این که تجویز یا عدم تجویز آنتی‌کواگولان براساس آخرین مطالعات و تجربیات و نظرات پزشکان بوده است و منافع هیچ شخص یا شرکت تجاری در تجویز یا عدم تجویز دارو نقش نداشته است به نظر نمی‌رسد تعارض منافع جهت پژوهش مطرح باشد. پژوهش فوق در طی بررسی گروه اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IR.IUMS.FMD.REC.1400.181 ثبت شده است.

مطالعه خارج گردیدند. همچنین عدم رضایت بیمار به ادامه درمان سبب خروج بیمار از مطالعه شد. بر اساس اطلاعات موجود در پرونده‌ها، زمان شروع آنتی‌کواگولان، نوع و دوز آنتی‌کواگولان دریافتی و مدت زمان مصرف ثبت شد. در صورتی که ابتدا بیماران دوزهای پایین آنتی‌کواگولان دریافت کردند و در سیر بستری دوز بالاتر شروع شده باشد، از زمان شروع دوز بالاتر آنتی‌کواگولان در گروه دوز بالاتر از پروفیلاکسی قلمداد شد. بیماران بر اساس دوز آنتی‌کواگولان در یافتی به دو گروه دوز پروفیلاکسی، دوز بالاتر از پروفیلاکسی (دوز متوسط و دوز درمانی) تقسیم شدند. دوز پروفیلاکسی شامل دریافت آمپول انوکسپارین ۴۰ میلی گرم زیر جلدی روزانه یا آمپول هپارین ۵۰۰۰ واحد زیرجلدی دو یا سه بار در روز بود. دوز متوسط شامل دریافت آمپول انوکسپارین ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زیر جلدی روزانه یا آمپول هپارین ۷۵۰۰ واحد سه بار در روز بود. دوز درمانی شامل دریافت انوکسپارین ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زیر جلدی دوبار در روز یا آمپول هپارین ۸۰ میلی گرم به ازای هر

جدول ۱. تغییرات LDH، تعداد لنفوسیت، دی‌دایمر، فیبرینوژن، فریتین و FDP درحسب دوزهای مختلف آنتی‌کواگولان

Variables	Prophylaxis dose (n=۵۱)	Moderate dose (n=۹)	Treatment dose (n=۲۸)	Pvalue*
LDH (mean ± SD)				
۱th	۹۲۴±۳۹۷	۱۱۲۹±۴۲۲	۱۱۱۱±۴۸۱	۰,۱۰۶
۲th	۱۲۲۲±۱۰۸۱	۹۸۳±۱۹۶	۱۱۰۷±۴۱۴	۰,۴۶۴
۳th	۹۷۳±۴۸۹	۹۵۵±۲۶۷	۱۱۹۹±۵۰۲	۰,۰۹۳
Lymphocyte (mean ± SD)				
۱th	۸۲۲±۴۰۴	۹۲۳±۴۱۳	۱۹۰۶±۵۸۰۱	۰,۵۱۲
۲th	۷۷۳±۵۰۷	۶۵۴±۲۳۶	۲۹۵۱±۹۴۷۴	۰,۷۳۶
۳th	۸۷۱±۷۱۴	۶۰۶±۴۱۸	۳۶۸۰±۱۳۶۵۳	۰,۱۱۶
D-dimer (mean ± SD)				
۱th	۱,۲۲±۰,۹۷	۱,۴۷±۱,۲۸	۱,۹۱±۲,۰۲	۰,۷۹۴
۲th	۱,۲۹±۰,۸۲	۷,۶±۰,۰۰	۱,۸۶±۱,۴۱	۰,۱۸۴
Fibrinogen (mean ± SD)				
۱th	۵۲۰±۳۱۶	۶۵۸±۲۳۸	۶۳۵±۴۶۲	۰,۳۶۷
۲th	۶۰۹±۴۷۲	۵۸۴±۳۸۹	۳۷۱±۲۳۱	۰,۴۶۵
۳th	۷۰۰±۳۷	۶۲۵±۲۵۴	۲۵۴±۱۶	۰,۱۲۱
Ferritin (mean ± SD)				
۱th	۵۶۴±۴۷۷	۷۵۳±۳۶۸	۱۰۳۲±۵۰۵	۰,۰۵۲
۲th	۳۳۱±۲۱۶	۶۹۳±۱۵۲	۶۸۳±۴۳	۰,۰۸۳
FDP (mean ± SD)				
۱th	۸,۲۵±۳,۷۵	۴,۰۰±۰,۰۰	۹,۸۳±۴,۷۶	۰,۳۲۲
۲th	۱۱,۰۰±۱,۴۱	۸,۱±۱,۵۸	۹,۸۰±۶,۴۱	۰,۵۵۸
۳th	۹,۰۰±۰,۰۰	۶,۵۸±۳,۹۱	۸,۰۰±۸,۵۰	۰,۳۱۷

* Kruskal Wallis Test, P value < ۰,۰۵ was statistically significant.

جدول ۲. توزیع میانگین و انحراف معیار روزهای بستری در ICU در بیماران شرکت کننده در مطالعه برحسب دوزهای مختلف آنتی‌کواگولان

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Pvalue
ICU Stay (days)						
Prophylaxis dose	۵۳	۱۲,۴۳	۱۰,۷۸۲	۱	۴۳	۰,۵۱۰
Moderate dose	۹	۱۷,۳۳	۱۷,۳۰۶	۳	۶۱	
Treatment dose	۲۸	۱۴,۲۹	۱۳,۶۳۸	۲	۷۲	
Total	۹۰	۱۳,۵۰	۱۲,۳۹۴	۱	۷۲	

* Kruskal Wallis Test, P value < ۰,۰۵ was statistically significant.

و تحلیلی قرار گرفت. از ۹۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۴۳ نفر زن (۴۷,۸٪) و ۴۷ نفر مرد (۵۲,۲٪) بودند. بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران مورد بررسی شامل دیابت ملیتوس (۳۰ مورد)، هیپرتانسیون (۲۹ مورد)، بیماری ایسکمیک قلبی (۱۷ مورد)، بیماری کلیوی (۹)

یافته‌ها

از مجموع بیماران مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم ۹۰ نفر دارای شرایط ورود به مطالعه بوده و داده‌های آنها مورد آنالیز توصیفی

به طور کلی، درمان با هیپارین با وزن مولکولی پایین با پیش آگهی بهتر در بیمارانی که امتیاز انعقادی ناشی از سپسیس بالاتر از ۴ امتیاز دارند، همراه است. با این حال، تمایل پروترومبوتیک در COVID-19 ممکن است قوی‌تر از سایر عفونت‌ها باشد (۲۱). راهنمای موقت ISTH استفاده از درمان ضد انعقاد را برای طیف وسیعی از بیماران پیشنهاد می‌کند و تجویز پیشگیرانه هیپارین با وزن مولکولی پایین را برای بیماران بستری در بیمارستان COVID-19 با سطوح D-dimer یا سطوح بالای فیبرینوژن به طور قابل توجهی توصیه می‌کند. اکثر بیماران بستری در بیمارستان این معیارها را دارند. با این حال، تصمیم به بستری شدن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بیمارستان نمی‌تواند منحصر بر اساس سطح D-dimer باشد، با توجه به اینکه ارزیابی چند پارامتری ضروری است (۱۸، ۲۲).

داروهای ضد پلاکت معمولاً برای بیماران مبتلا به انفارکتوس مغزی آترواسکلروتیک یا MI تجویز می‌شوند، البته داروهای ضد انعقاد انتخاب ارجح نسبت به داروهای ضد پلاکتی برای بیماران COVID-19 می‌باشند. اگر وضعیت عمومی بیمار مساعد باشد، آنتاگونیست های ضد انعقاد خوراکی غیر ویتامین K (NOAC) از گزینه‌ها می‌باشد. با این حال، استفاده محتاطانه توصیه می‌شود، زیرا ممکن است سطح خونی آنها در هنگام تجویز همزمان با داروهای ضد ویروسی مختلف افزایش یابد. داروهای NOAC ها می‌توانند عوارض جانبی ناشی از تداخل با داروهای مورد استفاده بیماران مبتلا به COVID-19 ایجاد کنند، در حالی که هیپارین های با وزن مولکولی پایین تداخلات قابل توجهی را نشان نمی‌دهند. بنابراین، در حال حاضر اولین داروی انتخابی برای جلوگیری از پدیده ترومبوآمبولیک در این بیماران هیپارین های با وزن مولکولی پایین است (۲۱، ۲۳).

بررسی نقش ضد التهابی هیپارین با وزن مولکولی کم، و همچنین نقش ضد ویروسی فرضی آن، با توجه به اینکه سولفات هیپارین ممکن است به پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 متصل شود تا اتصال یا ورود ویروس را مسدود کند، مناسب به نظر می‌رسد (۲۴). از آنجایی که ترومبوز شریان ریوی حتی در بیمارانی که تحت درمان ضد انعقادی قرار می‌گیرند، مشاهده می‌شود، داروهای ضد انعقاد باید به مقدار کافی تجویز شوند (۲۵).

در مطالعه حاضر اغلب بیماران شرکت کننده در مطالعه حاضر (۵۸،۹٪) آنتی کوآگولان را به صورت دوز پروفیلاکسی و حدود ۳۱٪ نیز به صورت دوز درمانی دریافت کرده بودند. همچنین در ۸۲،۲۲٪ موارد آنتی کوآگولان دریافتی از نوع UFH بود. در مطالعه انجام شده در دوزهای مختلف آنتی کوآگولان تفاوتی در سطح LDH، تعداد لنفوسیت، فریتین و FDP در زمان‌های مختلف اندازه گیری وجود نداشت. البته در نوبت سوم اندازه گیری در گروه دریافت کننده دوز درمانی سطح فیبرینوژن به میزان معنی داری از گروه پروفیلاکسی پایین‌تر بود (P = ۰،۰۰۴).

در مطالعه Madan Raj Aryal و همکاران استفاده از rivaroxaban و betrixaban در بیماران بدحال ترخیص شده از بیمارستان خطر VTE را کاهش داده بود. همچنین نتایج درمانی بهتری پس از استفاده از آنتی کوآگولان با دوز پروفیلاکسی و حتی enoxaparin 0.5mg/kg دوبار در روز سبب حاصل گردید (۲۶). در مطالعه Yakub arsalan و همکاران، نشان داده شد که شروع زودرس آنتی کوآگولان (LMWH)

(مورد)، بیماری مغزی (۸ مورد)، بیماری تیروئید (۴ مورد)، سرطان (۳ مورد)، بیماری ریوی (۲ مورد)، بیماری روانشناختی (۲ مورد) و بیماری روماتولوژی (۲ مورد) بود. میانگین روزهای بستری در بخش ICU $12,39 \pm 13,50$ روز و در بیمارستان $13,36 \pm 17,18$ روز بود. همچنین مدت زمان استفاده از آنتی کوآگولان برای بیماران $13,38 \pm 17,13$ روز بود. ۵۳ بیمار (۵۸،۹٪) دوز پروفیلاکسی، ۲۸ بیمار (۳۱،۱٪) دوز درمانی و ۹ بیمار (۱۰٪) دوز متوسط آنتی کوآگولان دریافت کردند. نوع آنتی کوآگولان دریافتی در ۷۴ بیمار (۸۲،۲٪) از نوع هیپارین تجزیه نشده (unfractionated heparin; UFH) و در ۱۶ مورد (۱۷،۸٪) از نوع هیپارین با وزن مولکولی پایین (low molecular weight; LMWH) بود. متوسط اشباع اکسیژن خون محیطی در زمان بستری در بیمارستان $12,69 \pm 79,87$ درصد و در زمان بستری در ICU، $10,23 \pm 75,08$ درصد بود. در ۳۲ بیمار ترخیص شده بخش مراقبت‌های ویژه این مقدار $3,91 \pm 91,25$ درصد بود. داروهای دریافتی بیماران شامل آنتی بیوتیک ها، آستروئید، REM، اینترفرون، NIV، اکتمرا، FAV، ATA، SOFO، HCQ و کلترا بود. از ۹۰ بیمار مورد مطالعه ۵۷ بیمار (۶۳،۳٪) نیاز به انتوباسیون داشتند. همچنین ۱۴ بیمار (۱۵،۶٪) تحت پلاسمافرز قرار گرفتند. تغییرات LDH، تعداد لنفوسیت، دی دایمر، فیبرینوژن، فریتین و FDP برحسب دوز آنتی کوآگولان دریافتی در سه گروه پروفیلاکسی، درمانی و متوسط مقایسه گردید و اختلاف آماری معنی داری مشاهده نگردید (جدول ۱). میانگین روزهای بستری در ICU برحسب دوزهای مختلف آنتی کوآگولان اختلاف آماری معنی داری نشان نداد (۵۱،۰ = p) (جدول ۲).

بحث

ناهنجاری‌های انعقادی و فیبرینولیتیک به شدت در پاتوژنز COVID-19 نقش دارند و تأثیر زیادی بر پیش آگهی دارند. بر اساس دستورالعمل انجمن بین‌المللی ترومبوز و هموستاز (ISTH)، اندازه‌گیری D-dimer، فیبرینوژن، زمان پروترومبین و تعداد پلاکت‌ها در همه بیماران COVID-19 توصیه شده است. شروع فرایند انعقاد پذیری در بیماران COVID-19 یکی از مهم‌ترین علائم پیش آگهی ضعیف است. از آنجایی که افزایش مشخص D-dimer پیش بینی کننده مرگ و میر است، بستری شدن در بیمارستان باید برای بیماران با سطح D-dimer بالا در نظر گرفته شود. برای درمان hypercoagulability مرتبط با COVID-19، تجویز داروهای ضد انعقاد به طور بالقوه پیش آگهی را بهبود می‌بخشد (۱۹، ۳).

در مطالعه Paranjpe و همکاران ۲۷۷۳ بیمار COVID-19 بستری شدند که از ۷۸۶ بیمار که درمان ضد انعقادی دریافت کرده‌اند، مرگ و میر در بیمارستان ۲۲،۵٪ بوده است. در مقایسه با ۲۲،۸٪ میانگین بقای ۲۱ روزه و میانگین بقای ۱۴ روزه در بیمارانی آنتی کوآگولان دریافت نکرده بودند. در میان ۳۹۵ بیمار بدحال که با تهویه مکانیکی تحت درمان قرار گرفتند، مرگ و میر در بیمارستان برای کسانی که درمان ضد انعقادی دریافت کردند ۲۹،۱٪ و برای کسانی که دریافت نکردند ۶۲،۷٪ بود. تفاوت معنی داری در بروز عوارض خونریزی دهنده مشاهده نشد (به ترتیب در گروه‌های با و بدون درمان ضد انعقاد ۳٪ و ۱،۹٪) (۲۰).

کاهش مورتالیتی بیماران دارد (۲۹). در مطالعه حاضر بررسی مشخصی در مورد مورتالیتی بیماران انجام نگردید. محدودیت اصلی این مطالعه حجم نمونه آن است. حجم نمونه کوچک منجر به افزایش خطای نوع دو و کاهش قدرت مطالعه می‌شود. برای افزایش دقت یافته‌های مطالعه، انجام مطالعاتی با دوره زمانی طولانی مدت و اطلاعات دقیق‌تر آزمایشات بالینی و حجم نمونه بزرگتر مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

در نهایت یافته‌های بدست آمده از مطالعه نشان داد که استفاده از دوزهای متفاوت آنتی‌کواگولان تفاوتی در سطح LDH، تعداد لنفوسیت، فریتین و FDP در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری ایجاد نمی‌کند. همچنین زمان اقامت در بیمارستان و زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه میان گروه‌های دریافت‌کننده آنتی‌کواگولان پروفیلاکسی، دوز متوسط و دوز درمانی تفاوتی نداشت.

References

- Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:226. doi: 10.3389/fmed.2020.00226 pmid: 32574327
- Sun SH, Chen Q, Gu HJ, Yang G, Wang YX, Huang XY, et al. A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2020;28(1):124-133 e124. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.020 pmid: 32485164
- Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction. *BMJ*. 2020;368:m1036. doi: 10.1136/bmj.m1036 pmid: 32165426
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585 pmid: 32031570
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 pmid: 31986264
- Sarma JV, Ward PA. Oxidants and redox signaling in acute lung injury. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1365-1381. doi: 10.1002/cphy.c100068 pmid: 23733646
- Onyeaka H, Anumudu CK, Al-Sharify ZT, Egele-Godswill E, Mbaegbu P. COVID-19 pandemic: A review of the global lockdown and its far-reaching effects. *Sci Prog*. 2021;104(2):368504211019854. doi: 10.1177/00368504211019854 pmid: 34061685
- Kleszczynski K, Slominski AT, Steinbrink K, Reiter RJ. Clinical Trials for Use of Melatonin to Fight against COVID-19 Are Urgently Needed. *Nutrients*. 2020;12(9). doi: 10.3390/nu12092561 pmid: 32847033
- Alicka M, Marycz K. The Effect of Chronic Inflammation and Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stress in the Course of Metabolic Syndrome and Its Therapy. *Stem Cells Int*. 2018;2018:4274361. doi: 10.1155/2018/4274361 pmid: 30425746
- 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;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013 pmid: 32291094
- Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet JM, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e2010478. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478 pmid: 32469410
- Devaux CA, Camoin-Jau L. An update on angiotensin-converting enzyme 2 structure/functions, polymorphism, and duplicitous nature in the pathophysiology of coronavirus disease 2019: Implications for vascular and coagulation disease associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Front Microbiol*. 2022;13:1042200. doi: 10.3389/fmicb.2022.1042200 pmid: 36519165
- Hayashi H, Izumiya Y, Fukuda D, Wakita F, Mizobata Y, Fujii H, et al. Real-World Management of Pharmacological Thromboprophylactic Strategies for COVID-19 Patients in Japan: From the CLOT-COVID Study. *JACC Asia*. 2022;2(7):897-907. doi: 10.1016/j.jacasi.2022.09.005 pmid: 36536621
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003 pmid: 32374815
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888 pmid: 32369666
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x pmid: 32367170
- Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):772-776. doi: 10.1055/s-0040-1710337 pmid: 32392613
- Rodriguez M, Dai W, Lund H, Osinski K, Zhang Z, Silverstein R, et al. The correlations among racial/ethnic groups, hypertriglyceridemia, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022;35(3):101386. doi: 10.1016/j.beha.2022.101386 pmid: 36494155
- Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallagh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *British J Haematol*. 2020;189(6):1044-1049. doi: 10.1111/bjh.16749
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001 pmid: 32387623

21. 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):844-847. doi: 10.1111/jth.14768 pmid: 32073213
22. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;**18**(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810 pmid: 32338827
23. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;**18**(4):786-787. doi: 10.1111/jth.14781 pmid: 32212240
24. Liu J, Li J, Arnold K, Pawlinski R, Key NS. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;**4**(4):518-523. doi: 10.1002/rth2.12353 pmid: 32542212
25. Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, Albosta M, Jamal S, Singh J, et al. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;**26**:1076029620962853. doi: 10.1177/1076029620962853 pmid: 33074732
26. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Pathak R, Bhatt VR, Katel A, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2020;**22**(7):S2. doi: 10.1007/s11886-020-01327-9 pmid: 32529517
27. Arslan Y, Yilmaz G, Dogan D, Hasirci M, Cetindogan H, Ocal N, et al. The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients. *Phlebology.* 2021;**36**(5):384-391. doi: 10.1177/0268355520975595 pmid: 33243082
28. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2021;**47**:100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761 pmid: 33067035
29. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;**120**(12):1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978 pmid: 33186991