

Association between COVID-19 Infection and Thrombotic Stroke: A Systematic Review

Firoozeh Alavian

Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 1 Sep 2021

Revised: 4 Nov 2021

Accepted: 9 Nov 2021

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease (COVID-2019) is a global epidemic and emergency that has caused significant changes in health care systems. The previous studies have reported an increased risk of thromboembolic events, including stroke, in patients with COVID-19. This systematic review was performed to describe the frequency, clinical features, and cognitive function of patients with thrombotic stroke and COVID-19 infection. **Materials and Methods:** The articles were searched based on the search strategy considered in the main databases of Google Scholar, PubMed, and Science Direct for the relevant manuscripts in the period from November 2019 to July 2021. The selected articles were considered based on criteria such as patient's age, time of onset of stroke, previous disease history, symptoms, inflammatory markers, drugs used, and final fate of patients. **Results:** Out of 1672 articles obtained from the initial search, 26 articles had inclusion criteria and were therefore included in the final analysis. The results of the study showed that the frequency of stroke and mortality in older people with COVID-19 infection is higher than in other ages. However, when systemic symptoms are severe, young people are prone to neurological complications. The Previous history of underlying diseases increased the severity and frequency of the disease. The onset of stroke varied from 2 hours to 4 weeks after the first symptoms of COVID-19. Furthermore, the symptoms of the disease appear in patients in more or less various forms, which are somewhat improved by the use of SARS- COV-2 suppressive drugs, prophylactic and anti-clotting drugs. Finally, the increased risk of ischemic stroke is probably multifactorial and is reflected by activation of coagulation and inflammatory pathways, increased levels of D-dimer, C- reactive protein, thrombin, fibrin, red blood cell deposition, lactate dehydrogenase, and lymphopenia. **Conclusion:** Although most patients with COVID-19 have a predominantly respiratory infection, some patients develop venous and arterial thromboembolic complications that can lead to stroke. However, further studies are needed to provide stronger estimates of the increased risk of stroke due to COVID-19 infection and to elucidate the exact pathophysiology of the SARS- COV-2 association with the risk of thrombotic stroke.

Keywords:

1. COVID-19
2. SARS-CoV-2
3. Stroke
4. Thrombosis

*Corresponding Author: Firoozeh Alavian

Email: alavian.firoozeh@gmail.com

ارتباط بین عفونت کووید-۱۹ و سکتۀ مغزی ترومبوتیک: یک مرور سیستماتیک

فیروزه علویان

گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۸ آبان ۱۴۰۰

اصلاحیه: ۱۳ آبان ۱۴۰۰

دریافت: ۱۰ شهریور ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: عفونت کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-۱۹) بیماری همه گیر و اضطرابی جهانی است که موجب تغییرات مهمی در سامانه های مربوط به مراقبت های بهداشتی شده است. مطالعات قبلی احتمال افزایش وقوع ترومبوآمبولیک، از جمله سکتۀ مغزی، در بیماران مبتلا به COVID-۱۹ را گزارش کرده اند. این مرور سیستماتیک با هدف توصیف فراوانی، ویژگی های بالینی و عملکرد شناختی بیماران با سکتۀ مغزی ترومبوز مبتلا به عفونت کووید-۱۹ انجام شده است. **مواد و روش ها:** مقالات بر اساس جستجو راهبرد در نظر گرفته شده در پایگاه های داده اصلی PubMed، Google Scholar و Science Direct برای مقالات مربوطه در فاصلۀ زمانی نوامبر ۲۰۱۹ تا ۳ جولای ۲۰۲۱ انجام شد. مقالات انتخاب شده بر اساس معیارهایی چون سن بیماران، زمان شروع سکتۀ، سابقۀ بیماری قبلی، علائم بیماری، نشانگرهای التهابی، داروهای به کار رفته و سرنوشت نهایی بیماران در نظر گرفته شد. **یافته ها:** از ۱۶۷۲ مقاله حاصل از جستجوی اولیه، ۲۶ مقاله دارای معیارهای ورود بودند و بنابراین در تجزیه و تحلیل نهایی گنجانده شدند. نتایج مطالعه نشان داد که فراوانی سکتۀ و مرگومیر در افراد مسن مبتلا به عفونت کووید-۱۹ نسبت به سایر سنین بیشتر است. با این وجود، هنگامی که علائم سیستماتیک شدید باشند، افراد جوان در معرض عوارض عصبی هستند. سابقۀ قبلی بیماری های زمینه ای شدت و فراوانی بیماری را افزایش داده است. شروع سکتۀ از ۲ ساعت تا ۴ هفته بعد از اولین علائم ابتلا به کووید ۱۹ متغیر بود. علاوه بر این، علائم بیماری در مبتلایان به شکل های کم و بیش متنوعی ظاهر می شود که با استفاده از داروهای سرکوب کننده SARS-COV-۲، پیشگیری کننده و ضد لخته تا حدودی بهبود می یابد. در نهایت، افزایش خطر سکتۀ مغزی ایسکمی احتمالاً چند عاملی است و با فعال شدن مسیرهای انعقادی و التهابی، افزایش سطوح D-dimer، پروتئین واکنشی C، ترومبین، فیبرین، میزان رسوب گلبول های قرمز، لاکتات دهیدروژناز و لنفوپنی منعکس می شود. **نتیجه گیری:** اگرچه اکثر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ عمدتاً دارای عفونت دستگاه تنفسی هستند، اما برخی از بیماران دچار عوارض ترومبوآمبولیک وریدی و شریانی می شوند که می تواند منجر به سکتۀ مغزی شود. با این حال مطالعات بیشتری برای ارائه برآوردهای قوی تر از افزایش احتمال سکتۀ مغزی ناشی از عفونت کووید-۱۹ و روشن کردن پاتوفیزیولوژی دقیق ارتباط SARS-COV-۲ با خطر سکتۀ مغزی ترومبوزی مورد نیاز است.

واژه های کلیدی:

- ۱- کووید-۱۹
- ۲- سارس-کرونا ویروس-۲
- ۳- سکتۀ مغزی
- ۴- ترومبوز

*نویسنده مسئول: فیروزه علویان

پست الکترونیک: alavian.firoozeh@gmail.com

مقدمه

بیماری‌زایی و مرگ و میر ناشی از ابتلا به COVID-19 می‌پردازیم. با این وجود، اظهار نظر در مورد نتایج طولانی مدت برای بازماندگان خیلی زود است.

مواد و روش‌ها
شرکت‌کنندگان

اطلاعات مربوط به بیماران با سکتۀ مغزی ایسکمی ترومبوزی آلوده به SARS-CoV-2 از مطالعات منتشر شده در فاصلۀ زمانی نوامبر ۲۰۱۹ تا ۳ جولای ۲۰۲۱ با استفاده از راهبرد جستجوی شرح داده شدۀ زیر مورد بررسی و تأیید قرار گرفت. این بررسی بر اساس PRISMA انجام شده است (۱۶). تصویر ۱ خلاصه‌ای از مراحل بررسی را معرفی می‌کند.

راهبرد جستجو

در اولین گام، پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Science Direct، Pub Med، ar کلیدی مفید جستجو شدند. پس از آن، از کلمات کلیدی شناسایی شده برای جستجوی پایگاه‌های داده مشابه برای مطالعات مربوطه استفاده شد. سپس، متن کامل مقالات واجد شرایط ارزیابی شدند. در پایگاه اطلاعاتی PubMed از راهبرد جستجوی زیر استفاده شد: (Stroke[Mesh] OR Stroke[tiab] OR "Brain Ischemia"[Mesh] OR "Brain Ischemia"[tiab] OR "Cerebrovascular Accident"[tiab] OR "Cerebral Ischemia"[tiab] OR "Cerebrovascular Disorders"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorders"[tiab] OR "Intracranial Arteriosclerosis"[Mesh] OR "Intracranial Arteriosclerosis"[tiab] OR "cerebral infarction"[Mesh] OR "cerebral infarction"[tiab]) AND (Thrombosis [Mesh] OR Thrombosis[tiab] OR Thrombin [Mesh] OR Thrombin [tiab] OR Coagulants[Mesh] OR Coagulants[tiab] OR Thrombus [tiab] OR "Blood Clot"[tiab] OR "Blood Coagulation"[Mesh] OR "Blood Coagulation"[tiab]) AND (COVID-19 [Mesh] OR COVID-19[tiab] OR SARS-CoV-2[Mesh] OR SARS-CoV-2 [tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR "2019 Novel Coronavirus"[tiab]) NOT (Animals [Mesh] OR Animal [tiab] OR Rats [Mesh] OR Rats [tiab] OR Mice [Mesh] OR Mice [tiab] OR Mus [tiab] OR Rabbits [Mesh] OR Rabbit [tiab] OR monkey[tiab]) در پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar از کلمات کلیدی Brain ischemia، Thrombosis، Thrombus، Clinical trials، Man، Men، Woman، Children، Stroke، Throm، Thrombus Covid-19، Sars- Cov-2، Human

در دسامبر ۲۰۱۹، اولین گزارش‌های بیماری‌های کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) ناشی از سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) در ووهان چین ارائه شد (۱). از آن زمان، این بیماری به یک بیماری همه‌گیر در سراسر جهان تبدیل شده است؛ به‌طوری که تا امروز، ۵ اوت ۲۰۲۱، حدود ۲۰۱۶۴۷۸۹۰ میلیون نفر توسط ویروس، آلوده شده و ۴۲۷۹۴۸۵ نفر، جان خود را از دست داده‌اند. علائم عفونت COVID-19 بیماری بدون علامت تا سندرم دیسترس حاد تنفسی تهدید کننده زندگی، ذات‌الریۀ شدید، آسیب حاد کلیه، میوکاردیت، سکتۀ مغزی و در نهایت نارسایی شدید اندام‌های مختلف و مرگ است (۲-۴). با وقوع همه‌گیری عفونت COVID-19، در مورد برخی عوارض مرتبط با COVID-19 مانند عملکرد نامنظم سیستم انعقادی و ترومبوآمبولی احساس خطر می‌شود (۵). سکتۀ مغزی ایسکمی پنجمین عامل مرگ و میر در دنیا است که با تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژی متعدد غیر قابل پیش‌بینی همراه است. حدود ۸۵ درصد از انواع سکتۀ مغزی، از نوع ترومبوزی است که در نتیجۀ انسداد یک رگ مغزی با لخته خون (ترومبوز) ایجاد می‌شود (۶-۷). شواهد اولیه حاکی از افزایش خطر سکتۀ مغزی ایسکمی حاد در بیماران مبتلا به COVID-19 است که با حالت فوق انعقادی و ترومبوز مرتبط است و می‌تواند در برخی از بیماران مبتلا به COVID-19 ایجاد شود (۸). عفونت COVID-19 دلیل القاء التهاب بیش از حد، هیپوکسی، بی‌حرکتی و لخته منتشر داخل عروقی ممکن است مستعد ایجاد بیماری ترومبوآمبولیک وریدی و شریانی باشد (۹-۱۰). آگاهی دقیق از بروز عوارض ترومبوتیک در بیماران مبتلا به COVID-19 برای تصمیم‌گیری با توجه به شدت ترومبوپروفیلاکسی، به‌ویژه در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) که بیشترین خطر ترومبوتیک را دارند، مهم است. چندین کار تحقیقاتی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و بالینی بیماران آلوده به COVID-19؛ از جمله خطر سکتۀ مغزی در نتیجۀ ترومبوز را هدف قرار داده‌اند (۱۱-۱۴). اکثر گزارش‌های بالینی حاکی از سرعت یافتن شدت تظاهرات بالینی برخی بیماری‌ها مانند سکتۀ مغزی ترومبوزی، کلسترول و فشارخون بالا در عفونت COVID-19 است. شناسایی عوامل خطر عمده و انجام اقدامات بالینی مربوطه می‌تواند به‌طور گسترده‌ای به نجات جان افراد کمک کند (۱۵). در مقاله حاضر ضمن آشنایی با فراوانی سکتۀ مغزی ترومبوزی، به بررسی سیستماتیک علائم رایج و میزان تغییر برخی پروتئین‌های التهابی مهم بر شدت

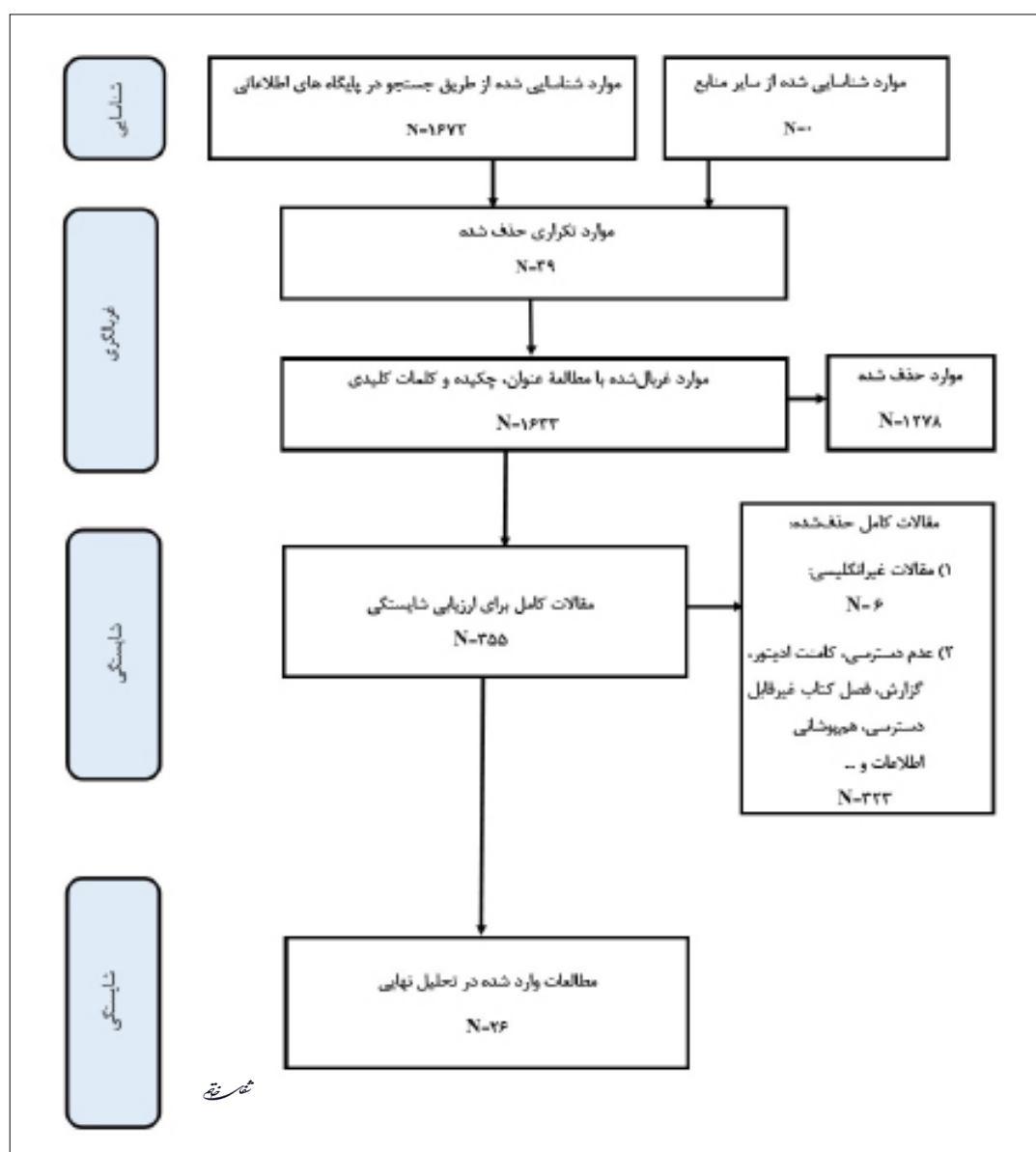
یافته‌ها

سکته مغزی حتی در زمان همه‌گیری کووید-۱۹ همچنان یک فوریت پزشکی است. ذوالقرنین و همکاران (۲۰۲۰) بیمار مبتلا به کووید-۱۹ را گزارش کردند که با سابقه ۴ روزه سرفه و تنگی نفس به بیمارستان مراجعه کرده بود و همزمان علائم سکته مغزی حاد ترومبوتیک را نشان می‌داد. این محققان شواهد مربوط به ویژگی‌های بالینی، یافته‌های تصویربرداری و دوره بالینی را ارائه کردند. آن‌ها هشدار دادند که بیماری

bin و در پایگاه اطلاعاتی Science Direct از کلمات کلیدی SARS-COV-2، Thrombus، Covid-19، Thrombosis، bin، Stroke، Brain ischemia استفاده شد.

معیارهای ورود و خروج

بر اساس معیارهای ورود ما، مداخلات مورد استفاده در این مطالعات باید حداقل شامل وقوع سکته مغزی ترومبوزی و ابتلا به عفونت COVID-19 باشد. مطالعاتی که وقوع سکته هموراژیک بود، هدف مقاله نبود و از چرخه مطالعه خارج شدند.



تصویر ۱- فلوجارت روند انتخاب مقالات

کووید- ۱۹ می‌تواند سبب تشدید علائم سکته مغزی و یا ایجاد حوادث عروقی مغزی شود و باید در هر بیمار مشکوک از تجهیزات محافظ شخصی مناسب استفاده شود (۱۷). لودجیانی و همکاران (۲۰۲۰) ۳۸۸ بیمار (۱۶ درصد نیاز به پذیرش ICU با تست COVID-19 تأیید شده) را در بیمارستان دانشگاهی در میلان ایتالیا بستری کردند. نتیجه اولیه ابتلا به یک عارضه ترومبوآمبولیک؛ از جمله ترومبوآمبولی وریدی، سکته مغزی ایسکمی و سندرم حاد کرونر و یا سکته قلبی بود. تعداد زیاد حوادث شریانی و به‌ویژه ترومبوآمبولیک وریدی، ۲۴ ساعت پس از بستری تشخیص داده شد. همچنین، میزان بالای تست‌های تصویربرداری مثبت ترومبولیسیم وریدی (در میان معدودی از بیماران COVID-19 تست شده) نشان می‌دهد که این افراد نیاز مبرم به بهبود دارند. استراتژی‌های تشخیصی ترومبوز وریدی خاص و همچنین بررسی اثر بخشی و ایمنی ترومبوپروفیلاکسی در بیماران سرپایی COVID-19 ضروری تشخیص داده شد (۱۲). میکائیل و همکاران (۲۰۲۰) ماکرو ترومبوز و سکته مغزی در ۳ بیمار مبتلا به عفونت خفیف کووید- ۱۹ با ترومبوز کاروتید مشترک راست را مورد مطالعه قرار دادند. هیچ‌کدام از بیماران علائم شدید تنفسی نداشتند. یکی از بیماران، زن ۳۳ ساله‌ای بود که قبلاً سالم بوده، با ابتلا به عفونت COVID-19 دچار بی‌حسی دست چپ شده و به‌سرعت دچار همی‌پلژی و از دست دادن حس شیمیایی صورت، بازو و پای چپ شده بود. او از سرفه شکایت داشت، اما تب نداشت و نیاز به اکسیژن‌رسانی اضافی نداشت. وی در ابتدا با آسپرین و کلپیدوگرل تحت درمان قرار گرفت، اما بعداً به ۵ میلی‌گرم apix-aban دو بار در روز تغییر یافت. در نهایت، ترومبوز تقریباً کامل برطرف شد و هیچ علامتی از ناهنجاری عروقی زمینه‌ای وجود نداشت (۱۸). بیگیاردی و همکاران (۲۰۲۰) یک مورد بالینی از بیمار مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 و علائم تنفسی پیچیده با حالت پیش ترومبوتیک شامل مناطق متعدد عروقی و هم‌زمان افزایش اینترلوکین- ۶ را گزارش کردند. این مورد احتمال ایجاد کوآگولوپاتی مرتبط با COVID-19 را نشان می‌دهد (۱۹). ویگوئر و همکاران (۲۰۲۰) یک بیمار ۷۳ ساله که ظرف یک هفته پس از شروع علائم تنفسی مربوط به عفونت SARS-CoV-2 دچار سکته مغزی ایسکمی حاد حاصل از یک ترومبوز شناور بزرگ در شریان کاروتید مشترک بود را گزارش کردند (۲۰). کلاین و همکاران گزارش موردی از یک زن ۲۹ ساله، بدون سابقه پزشکی و بیماری زمینه‌ای قبلی مبتلا به کووید ۱۹ را ارائه کردند که شروع بیماری وی همراه با تشنج بود. انفارکتوس وریدی همورژیک گیجگاهی چپ

همراه با ترومبوز سینوسی عرضی و سیگموتید چپ در این بیمار مشاهده شد که با دوز کامل ضد انعقاد داروهای ضد صرع درمان شد. اگرچه بیماران مسن مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای با بالاترین خطر برای عوارض عصبی COVID-19 در نظر گرفته می‌شوند، معمولاً هنگامی که علائم سیستمیک شدید باشند، افراد جوان در معرض عوارض عصبی هستند. (۲۱). یاگی و همکاران به مقایسه ویژگی‌های بالینی بیماران سکته مغزی و تشخیص هم‌زمان COVID-19 با بیماران سکته مغزی بدون این بیماری پرداختند. از ۳۲ بیمار مبتلا به سکته و عفونت COVID-19 در مقایسه با گروه کنترل، اغلب از نوع کریپتوژن (با علت ناشناخته) بودند (۶۵،۶ درصد در مقابل ۳۰،۴ درصد) با سطوح بالاتر D-dimer. در مقایسه با گروه کنترل، بیماران COVID-19 مثبت اغلب مردان جوان با افزایش تروپونین و میزان رسوب گلبول‌های قرمز بیشتر بودند. همچنین، میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به COVID-19 و سکته مغزی به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از گروه‌های کنترل بود (۲۲). بیروتی و همکاران (۲۰۲۰) عوارض عصبی را در ۳۶ درصد از ۲۱۴ بیمار مبتلا به COVID-19 را گزارش کرده‌اند. سکته مغزی ایسکمی در ۶ بیمار مشاهده شد که ۲ مورد از نوع ترومبوز بود. در یک مورد ۱۵ روز پس از شروع علائم کووید ۱۹ دیس آرتریا و همی‌پارزی چپ مشاهده شد. مورد بعدی، ۸ روز پس از شروع علائم کووید - ۱۹، با دیسفاژی و همی‌پارزی راست مراجعه کرد. تفاوت در زمان شروع علائم سکته نشان می‌دهد که سکته مغزی ایسکمی معمولاً با تأخیر اتفاق می‌افتد، اما می‌تواند در اوایل و دیرتر هم رخ دهد (۲۳). مولا و همکاران (۲۰۲۰) یک مرد ۳۶ ساله بدون سابقه پزشکی قابل توجه که اخیراً از عفونت خفیف COVID-19 بهبود یافته و الگوی غیرمعمول ماکرو ترومبوز شریانی ایجادکننده سکته مغزی حاد داشته است را معرفی کردند. این بیمار جزو معدود موارد گزارش‌شده‌ای است که با توجه به سن کم، عدم همراهی یا عوامل خطر ساز قلب و عروق بجز افزایش خفیف هموگلوبین A1c و افزایش کلسترول LDL، جزو این دسته قرار می‌گیرد. نیمه چپ بدن این بیمار که قبلاً شل بود، با توان بخشی قدرت خود را باز یافت (۲۴). در مطالعه نانونی و همکاران (۲۰۲۱) بیماران مبتلا به کووید- ۱۹ در مقایسه با افرادی که مبتلا به بیماری‌های حاد عروقی مغزی نبودند، سن بیشتری داشتند. در این تحقیق، در مجموع ۱۰۸،۵۷۱ بیمار مبتلا به COVID-19 مشکوک به سکته مغزی ایسکمی یا همورژیک شناسایی شدند که بیشترین میزان وقوع در آسیا بود. آن‌ها گزارش دادند شیوع سکته مغزی در

COVID-19 که هیچ بیماری زمینه‌ای نداشتند نادر بود و معمولاً در حضور سایر عوامل خطر قلبی عروقی رخ می‌دهد (۳۰). گیوم پولون و همکاران (۲۰۲۱) ۲ مورد از بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی مغزی مرتبط با عفونت COVID-19 را گزارش کردند. چاقی مفرط یک بیمار و سرطان بیمار دیگر، باعث بدتر شدن شرایط این بیماران و افزایش احتمال تشکیل لخته شده بود (۱۳). حمودا و همکاران (۲۰۲۱) ترومبوز کاروتید داخل شکمی را در ۴ بیمار مبتلا به COVID-19 گزارش کردند. ترومبوز کاروتید داخل شکمی ضایعه نادری است که تنها در ۱/۶ درصد از بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمی حاد دیده می‌شود (۳۱). دامون و همکاران (۲۰۲۱) ۲ کودک را توصیف کردند که به دلیل انسداد عروق بزرگ داخل جمجمه‌ای در عرض ۳ تا ۴ هفته پس از عفونت COVID-19 دچار سکته مغزی ایسکمی شریانی شده‌اند. کودکانی که در این گزارش توصیف شده‌اند، ویژگی‌های بالینی مغایر با آرتریوپاتی مغزی کانونی را نشان می‌دادند، از جمله افزایش نشانگرهای التهاب سیستمیک در هر دو، سکته مغزی دو طرفه در یک مورد و اختلال عملکرد چند ارگان در مورد دیگر. با توجه به عدم وجود تب، هیچ‌یک از بیماران معیارهای سندرم التهابی چند سیستم در کودکان را برآورده نکردند (۳۲). احمدی و همکاران (۲۰۲۱) ۱۰ بیمار سکته مغزی ایسکمی مبتلا به بیماری کووید-۱۹ را گزارش کردند. از ۱۰ مورد، ۵ مورد از نوع ترومبوز مبتلا به COVID-19 بودند. به نظر می‌رسد سکته‌های ایسکمی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ معمولاً به صورت انفارکتوس بزرگ رخ می‌دهد و در بیماران مبتلا به درگیری خفیف تا متوسط ریه منجر می‌شود (۳۳). در تحقیق ملاگوری و همکاران (۲۰۲۱) ۳ مورد سکته مغزی ایسکمی مغزی مبتلا به COVID-19 بدون نارسایی تنفسی ارائه شده است. نتایج تحقیق این محققان ارتباط بیماری ترومبوآمبولیک و عفونت SARS-COV-2 را برجسته می‌کند (۳۴). یک مورد سکته مغزی در نوجوانی که به احتمال زیاد ناشی از مجرای دهلیزی باز (PFO) است در تحقیق لام و همکاران (۲۰۲۱) گزارش شد. بیمار دچار انفارکتوس ایسکمی شریانی ناشی از PFO با ترومبوآمبولی وریدی شده بود. این مورد نشان می‌دهد که همه‌گیری کووید ۱۹ اثرات گسترده‌ای داشته است که احتمالاً منجر به افزایش سکته مغزی در میان جوانان به دلیل سبک زندگی کم‌تحرک شده است (۳۵). الزهرانی و همکاران (۲۰۲۱) یک مورد سکته مغزی ایسکمی حاد در بیمار COVID-19 بدون نشان دادن علائم عفونت فعال COVID-19 یا عوامل خطر سکته مغزی را گزارش دادند که بهبودی بیمار با سکته

بین بیماران مبتلا به COVID-19 حدود ۱/۳ درصد است، نتیجه بیانگر عدم تفاوت جنسیتی بود. خطر سکته مغزی در بیماران با عوامل خطر قلبی عروقی بیشتر بود، فشار خون بالاتری داشتند و در سیگاری و غیر سیگاری‌ها فراوانی یکسانی داشتند. از این بین ۲۸ مورد از سکته‌ها از نوع ترومبوز بودند (۲۵). طبق تحقیق اف المفتی و همکاران (۲۰۲۱)، از ۱۳،۵۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، دوازده نفر مبتلا به ترومبوز وریدی مغزی با بروز ۸/۸ در ۱۰۰۰۰ طی ۳ ماه بودند که به میزان قابل توجهی بیشتر از میزان بروز ترومبوز وریدی مغزی در جمعیت عمومی ۵ در یک میلیون سالانه است. در این میان، فقط ۱ بیمار سابقه ترومبوآمبولی داشت. علائم عصبی ثانویه به ترومبوز وریدی مغزی در عرض ۲۴ ساعت از شروع علائم تنفسی و در ۵۸ درصد موارد مشاهده شد. تب یا سرفه شایع‌ترین علامت منتسب به عفونت COVID-19 بود و در ۷۵ درصد از بیماران مشاهده شد (۲۶). سیگلر و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که از ۱۴،۴۸۳ بیمار مبتلا به SARS-COV-2، ۱۷۲ نفر با یک رویداد حاد عروقی مغزی تشخیص داده شدند. از این تعداد، ۱۵۶ نفر دچار سکته مغزی ایسکمی حاد بودند که ۳ مورد سکته مغزی ترومبوتیک بودند. شیوع بالای انفارکتوس کریپتوژنیک با ظاهر رادیوگرافی آمبولی، گزارش‌های قلبی مبنی بر مکانیسم پروترومبوتیک سکته در بیماران مبتلا به COVID-19 تأیید می‌کند (۲۷). محمد الشف و همکاران (۲۰۲۱) فاجعه دوگانه COVID-19 با گزارش موردی القاء آمبولی ریوی و سکته مغزی در بیمار سالم را ارائه کردند. وی با از دست دادن هوشیاری گذرا به اورژانس مراجعه کرده و مشخص شد که دچار آمبولی ریوی عظیم و سکته مغزی حاد شده است. تصویربرداری محوری مغز ادم منتشر و تورم در نیمکره راست را نشان داد. این محققان توصیه کردند در طول این بیماری همه‌گیر، هر بیمار جوانی که به ترومبوز شریانی و وریدی بدون علت مبتلا شود، باید آزمایش COVID-19 انجام دهد (۲۸). در تحقیقی دیگر، در مجموع ۵۵۰ بیمار مبتلا به سکته مغزی حاد در طول دوره مطالعه بستری شدند؛ که ۳ نفر (۰/۵ درصد) با ترومبوز وریدی مغزی تشخیص داده شدند. COVID-19 در ۱۰۵ بیمار (۱۹/۱ درصد) تأیید شد. از این بین، یک نفر ترومبوز وریدی داشت. این مطالعه تأیید می‌کند که بیماران مبتلا به COVID-19 علیرغم مدیریت حاد مشابه، سکته مغزی شدیدتری دارند (۲۹). در گزارش قریشی و همکاران (۲۰۲۱) از ۸۱۶۳ بیمار مبتلا به COVID-19، ۱۰۳ نفر (۱،۳ درصد) مبتلا به سکته مغزی ایسکمی بودند که ۷ نفر آن‌ها از نوع ترومبوز بود. سکته مغزی ایسکمی در بیماران مبتلا به

مختلف عروقی و ایسکمی به دلیل تشکیل ترومبوز در گردش بازویی باوجود دریافت ضد انعقاد درمانی را گزارش کردند که منجر به تورم دست و خونریزی شدید در دست وی شد (۳۹). بررسی اجمالی مقالات مرتبط با سکتۀ مغزی در بیماران مبتلای به COVID-19 جدول ۱ خلاصه شده است. نتیجۀ روند بازبینی و بررسی نشان داد که فراوانی سکتۀ و مرگ و میر در افراد مسن مبتلا به عفونت COVID-19 نسبت به سایر سنین بیشتر است (بیشترین سن ۹۰ سال) با این وجود، هنگامی که علائم سیستمیک شدید باشند، افراد جوان در معرض عوارض عصبی هستند (کمترین سن، ۸ سال). سابقۀ قبلی بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون و چربی خون بالا، آسیب کلیوی و قلبی و ... سبب افزایش شدت و فراوانی سکتۀ مغزی است. شروع سکتۀ از ۲ ساعت تا ۴ هفته بعد از اولین علائم ابتلا به کووید ۱۹ متغیر بود؛ و با علائمی چون آفازی، انحراف نگاه به چپ یا راست، همی‌پلژی، همی‌پارزی، کاهش هوشیاری، ضعف و فراموشی قسمتی از بدن که با استفاده از داروهایی همچون آسپرین، هپارین، کلوکین، ترومبوکتومی فیزیکی و ... تا حدودی بهبود یافته بودند. همچنین، فعال شدن مسیرهای انعقادی و التهابی، افزایش سطوح D-dimer، پروتئین واکنشی C، ترومبین، فیبرین، میزان رسوب گلبول‌های قرمز، لاکتات دهیدروژناز و لنفوپنی منعکس‌کنندۀ شدت پاتولوژی و

هموراژیک آمیخته شد و منجر به مرگ وی شد (۳۶). محققان، یک مورد سکتۀ مغزی ایسکمی چند کانونی در بیمار مبتلای به COVID-19 ارائه دادند. این بیمار پس از بهبودی از نارسایی هیپوکسی تنفسی دچار آنسفالوپاتی و دیس‌آرتری مداوم شد و متعاقب آن در حین بستری شدن دچار سکتۀ مغزی ایسکمی شد (۱۴). چاکر و همکاران (۲۰۲۱) وقوع هم‌زمان انفارکتوس حاد میوکارد، آمبولی ریه و سکتۀ مغزی حاد در یک بیمار مبتلا به COVID-19 را ارائه کردند. بیمار عوامل خطر زیادی برای بیماری‌های قلبی عروقی داشت. به دلیل دیابت، دیس لیپیدمی، سن و وجود پلاک‌های آترواسکلروزیس کاروتید، وی در معرض خطر بالای بیماری عروق کرونر قرار داشت. حالت التهابی ناشی از عفونت SARS-COV-2 می‌تواند بی‌ثباتی بیشتری در وضعیت وی ایجاد کند. حالت لخته شدن خون بالا نیز می‌تواند ترومبوز چند کانونی را توضیح دهد (۳۷). اقبال و همکاران (۲۰۲۱) نقش آنتی ترومبوز در سکتۀ مغزی پس از COVID-19، انفارکتوس میوکارد و ترومبوز بطن چپ را شرح دادند. بیمار ابتدا دچار سکتۀ مغزی شد. تحقیقات اکوکاردیوگرافی، انفارکتوس میوکارد حاد و ترومبوز بطن چپ و کرونر را ثابت کرد که ممکن است عامل سکتۀ مغزی مربوط به SARS-COV-2 باشد (۳۸). هارش شاه و همکاران (۲۰۲۱) یک زن جوان مبتلا به عفونت شدید COVID-19 بدون علائم تنفسی و سکتۀ مغزی در مناطق

جدول ۱- بررسی اجمالی بیماران مبتلای به کووید-۱۹ که هم‌زمان درگیر سکتۀ مغزی ترومبوتیک شده‌اند.

ردیف	تعداد بیمار	متوسط سن	مرد/زن	زمان اولین علائم تا شروع سکتۀ	سایر بیماری‌ها	علائم	نشانه‌های التهابی	دارو	سرنوشت بیماران	منبع
۱	۱	۷۰	زن	NA	آسم، دیابت و چاقی مفرط	تب، سرفه، تنگی نفس، پنومونی، تاقی کاردی و کاهش هوشیاری	افزایش پروتئین واکنشی C، فیبرینوژن، تروپونین، لاکتات دهیدروژناز و D-dimer	آموکسیسیلین، لووفلوکساسین	ترخیص از بیمارستان و ارائه مراقبت‌های حمایتی	(۱۷)
۲	از ۳۸۸ بیمار مبتلای به ترومبوز، ۹ مورد منجر به سکتۀ مغزی ترومبوز	متوسط ۶۶ سال	NA	NA	فشارخون بالا، دیس لیپیدمی، دیابت و بیماری حاد کلیوی	مشاهده التهاب که با فعال شدن انعقاد و اختلال عملکرد آندوتلیال مشخص می‌شود	افزایش سریع سطح D-dimer	Thromboprophylaxis	NA	(۱۲)
۳	۳ مورد سکتۀ ترومبوزی	۷۷، ۳۳ و ۵۵ سال	دو زن و یک مرد	NA	بیمار ۷۷ ساله با فشار خون و چربی بالا، ۵۵ ساله دیابت	سرفه، عدم مشکل شدید تنفسی یا تب	هر سه بیمار فقط علائم خفیف عفونت را داشتند. فقط یکی (بیمار ۷۷ ساله) سطح D-dimer را به میزان قابل توجهی افزایش داده بود، درحالی‌که هر سه سطح پروتئین واکنشی C بالایی داشتند	آسپرین و کلوپیدوگrel و بعد Apixaban (۳۳ ساله)، آسپرین، کلوپیدوگrel و enoxaparin (۷۷ ساله)، هپارین (۵۵ ساله)	۳۳ ساله خوب شد. صحتی در مورد دو مورد دیگر نشده بود.	(۱۸)
۴	۱	۶۴	مرد	NA	دیابت، ankylosing spondylitis و فیبروز ریوی	تب و تنگی نفس، همی‌پلژی چپ و انحراف اجباری نگاه راست.	افزایش سطح D-dimer، اینترلوکین ۶، لاکتات دهیدروژناز و کمی افزایش پروتئین واکنشی C	درمان با اکسیژن، هیدروکسی کلوکین و هپارین	فوت کرد	(۱۹)

منبع

۵	۱	۷۳ سال	مرد	۷ روز	NA	تب، سرفه خشک، فلج یک نیمه بدن (همی‌پارزی)، افزایش	سندرم التهابی با افزایش پروتئین واکنشی C، فریتین، فیبرینوژن و فعال شدن انعقاد با افزایش D-dimer	اکسیران غرضی و مصرف هپارین	بهبود یافت (۲۰)
۶	۱	۲۹ سال	زن	در عرض ۲۴ ساعت	بدون سابقه بیماری	تشنج، سردرد، تب درجه پایین، سرفه خفیف و تنگی نفس	افزایش پروتئین واکنشی C، لاکتات دهیدروژناز، پرولاکتین، سطح D-dimer، افت پلاکت و کاهش لنفوسیتها	دوز کامل هیدالاز و داروهای ضد صرع	درمان شده است (۲۱)
۷	۱۱ مورد از ۳۲ گزارش سکته ترومبوز و کرونا بودند	NA	NA	۱۰ روز (۵-۱۶)	NA	سرفه، تب، هیپوکسی، برخی بدون علامت	افزایش سطح محصولات ناشی از تجزیه فیبرین و زمان فعال شدن ترومبوپلاستین، افزایش سطح D-dimer و تروپونین	آسپرین، ترومبوکتومی، clopidogrel، ضد لخته	۴ فوتی، ۳ نفر بستری و ۴ مورد توانبخشی (۲۲)
۸	از شش بیمار با سکته، ۲ مورد با ترومبوز وریدی	۷۳ و ۸۳	مرد	۱۰ روز	فشارخون بالا، دیابت، ایسکمی قلبی و سابقه مصرف الکل و سیگار (۸۳ ساله)	دیس‌آرتریا و همی‌پارزی چپ (۸۳ ساله)، دیس‌پارزی و همی‌پارزی راست (۷۳ ساله)	در همه بیماران انسداد عروق بزرگ رخ داد و سطح D-dimer بهطور قابل توجهی بالا بود.	ترومبولیز وریدی	زنده ماندند (۲۳)
۹	۱	۳۶ سال	مرد	۱۲ ساعت پس از اعلام اولیه	سابقه مصرف دخانیات	تب خفیف، میالژی و سه روز اسهال، همی‌پارزی چپ، فراموشی نیمه چپ بهایی و دیس‌آرتری	افزایش سطح D-dimer، پروتئین واکنشی C، فریتین، تعداد پلاکتها، LDL و Hemoglobin A1C	آسپرین، هپارین و ترومبوکتومی مکانیکی	مرخصی شدن و توانبخشی (۲۴)
۱۰	از ۱۰۸ بیمار با سکته، ۲۸ مورد از نوع ترومبوز	۶۱-۶۷ سال (۶۲،۴٪)	زن و مرد بیشتر مرد	NA	فشارخون بالا، دیابت و برخی سیگاری	NA	سکته مغزی در بیماران مبتلا به COVID-19 با بیماری عفونی شدیدتری همراه بود. سطح D-dimer و فریتین بالا بود.	NA	از تعداد ۱۰۸ مورد کلی، ۴۴ نفر فوت کردند (۲۵)
۱۱	۱۲	متوسط ۴۹ سال	۸ مرد و ۴ زن	۲۴ ساعت	فشارخون بالا، چربی خون، دیابت و سابقه مصرف سیگار در ۷ بیمار	تب، سرفه، تنگی نفس، میالژی و عصبی در ۷ بیمار، سردرد در ۱۰ بیمار، تشنج و همی‌پارزی در ۴۲٪ از بیماران، افزایش بی‌توجه در ۲۵٪ از بیماران	۵ نفر از ۱۲ بیمار با D-dimer بالا	هیدالاز، ترومبوکتومی اندوواسکولار و تخلیه هماتوم جراحی	میزان مرگ و میر ۲۵٪ بود. (۲۶)
۱۲	از ۱۵۶ سکته مغزی ایسکمی حاده ۳ مورد از نوع ترومبوز	۶۰-۷۹ سال	زن ۳۹،۴٪	NA	فشارخون بالا، دیابت، دیس لیپیدمی	NA	تعداد لنفوسیت‌های پایین هنگام پذیرش پیش‌بینی کننده مستقل مرگ و میر در بیماران مبتلا به سکته مغزی و کووید ۱۹ بودند.	آنتی ترومبویتیک	یک سوم ۱۵۶ بیمار (۲۷)
۱۳	۱	۴۵	زن	NA	سابقه تپش قلب و ناراحتی در طحال و کلیه و صرع	سرفه خشک و تنگی نفس، ضعف سمت راست، انحراف چشمها به سمت چپ، افزایش انحراف دهان، لرزش صورت و حرکت تکلیفی غیرعادی اندامها	افزایش تعداد لنفوسیتها و نوتروفیلها، تروپونین، پپتید ناتریوتیک مغزی (BNP)، D-dimer و لاکتات دهیدروژناز	هپارین	۴ روز پس از بستری فوت کرد. (۲۸)
۱۴	از ۸۵ بیمار مبتلا به سکته و کرونا، یک مورد ترومبوز	متوسط سن ۷۴	مرد	NA	دیابت، فشارخون بالا، دیس‌لیپیدمی	تشنج	با مقادیر بالاتر پلاکت، فیبرینوژن، ترانس آمیناز گلوکوتات-آ آلاناست، ترانس آمیناز گلوکوتات پیروات، فریتین D-dimer، پروتئین واکنشی C و لاکتات دهیدروژناز	ترومبوکتومی مکانیکی و آسپرین	مرگ در بیمارستان (۲۹)
۱۵	از ۱۰۳ بیمار مبتلا به سکته، ۲ مورد ترومبوز	NA	NA	NA	دیابت، هیپرلیپیدمی، فیبروز شریانی، ناراحتی احتضانی قلب، آسیب حاد کلیوی و ادم مغزی	NA	افزایش سطح D-dimer، فیبرین، میزان رسوب گلوله‌های قرمز، لاکتات دهیدروژناز و لنفوسیتی	ترومبوکتومی مکانیکی یا تجویز ترومبولیتیک	NA (۳۰)
۱۶	۲	۶۲ و ۵۴ سال	زن	حدود ۲ هفته از شروع علامت (۵۴ ساله)	جاقی مغز (۶۲ ساله)، سرطان سینه (۵۴ ساله)	تب، سرفه و تنگی نفس، سردرد، ضعف، تغییر بینایی و تغییر هوشیاری	لکوسیتوز، افزایش آنزیمهای کبدی و افزایش سطح D-dimer (۶۲ ساله)، لکوسیتوز، افزایش پروتئین واکنشی C و افزایش سطح D-dimer (۵۴ ساله)	NA	NA (۱۳)

شفاخته

۱۷	۴	متوسط ۵۵ سال	۳ مرد یک زن	۳ نفر دیابت، فشارخون بالا، یک نفر سیگاری، آسیب شناسی قوس قلب یا آتورت	۲-۱۴ روز از شروع علائم	علامت تنفسی گذرا خفیف تا ناتالریه شدید (تب)، لرز، خستگی، میالژی، هیپوکسی، تنگی نفس، افزای، همی پارزی، انحراف نگاه چپ، افتادگی صورت، غفلت حسی نیمه بدن، دیس آرتری	D-dimer، پروتئین واکنشی C، لاکتات دهیدروژناز، فیبرینوژن، پلاکت و فریتین در ۳ بیمار عمیقاً افزایش یافته بود. افزایش LDH در دو بیمار	اکسژن درمانی، دگرمتازون، رمدسویور و هپارین (دو بیمار)	NA	(۳۱)
۱۸	۲	۸ و ۱۶ ساله	دختر (۸ سال)، پسر (۱۶ سال)	هر دو سالم	۳-۴ هفته	همی پارزی راست، اختلال در صحبت، تب شدید و سرفه خفیف (۸ ساله)، همی پارزی مترانک راست و افزای، تب و سرفه، بی حالی، لنگیدن	در کودک ۸ ساله افزایش D-dimer، اینتروکین C، پروتئین واکنشی C و تعداد گلبول های سفید خون؛ در پسر ۱۶ ساله آسیب قلبی و کلیوی و مقادیر بالای تریپتین، کراتینین و D-dimer، پروتئین واکنشی C، فریتین، فیبرینوژن	ترومبوپروتئین منگلیکی و آسپرین (۸ ساله) هپارین (فرق ۱۶ ساله)	بهبود کودک ۸ ساله کودک دیگر تحت درمان و توان بخشی	(۳۲)
۱۹	از ۱۰ بیمار با سکته مغزی، ۵ مورد ناشی از ترومبوز	۲۷-۹۰ سال	۳ زن ۷ مرد	NA	NA	سرماخوردگی، تب، تنگی نفس، افزایش، همی پارزی، همی پارزی، انحراف نگاه، دیس فاز، همی آتوبی، میدرماز، دیس آرتری، فلج صورت	افزایش سطح پروتئین واکنشی C، D-dimer، آنزیم های کبدی، لایترتوسیتها و لاکتات دهیدروژناز	درمان با ضد پلاکت و ضد انعقاد	فوت ۳ مورد از ۱۰ بیمار	(۳۳)
۲۰	۳ مبتلایه سکته مغزی، دو مورد از آنها ترومبوز	۴۳، ۵۱ و ۷۳ سال	دو زن یک مرد	دیابت و فشارخون بالا	NA	تب، ضعف عمومی و افزایش شدید بی حال و گیج، همی پارزی، آنسفالوپاتی	افزایش سطح D-dimer، سطح پروتئین واکنشی C، فریتین، فیبرینوژن و پلاکتها	ترومبوپروتئین منگلیکی rivaroxaban، هپارین، آسپرین	مراقبت در خانه یا توان بخشی	(۳۴)
۲۱	۱	۱۷	پسر	-	NA	تاری دید، مشکل در صحبت کردن، افتادگی سمت راست صورت و ضعف و بی حسی اندام فوقانی و تحتانی راست	سطح D-dimer و سایر فاکتورهای التهابی نرمال بودند	فعال کننده پلاسمینوژن باقی	بهبود نسبی و ادامه کار توسط متخصص قلب	(۳۵)
۲۲	۱	۵۱	مرد	فشارخون بالا	NA	ضعف، افزایش و همی پارزی سمت راست	افزایش سطح D-dimer و لگوسیتوز	آسپرین و آنورولاستاتین	مبتلایه اسپستول شد و در گذشت.	(۳۶)
۲۳	۱	۵۱	مرد	چاقی	NA	تب، سرفه خفیف، تنگی نفس، تکی کاری و اسهال، دیس آرتری، انسفالوپاتی	افزایش ترانس آمینازها و نشانگرهای التهابی از جمله پروتئین واکنشی C، لاکتات دهیدروژناز، فریتین و D-dimer	تهویه مکانیکی، هیپروکسی کلونیک، آزیترومایسین، docilizumab، هپارین، آسپرین و آنورولاستاتین	ترخیص بیمار به بخش توان بخشی حاد	(۱۴)
۲۴	۱	۶۰	مرد	دیابت، دیس لیپیدمی، بولک دهلیزی-بطنی و لنفارکتوس میوکارد	NA	دره قفسه سینه، تنگی نفس، همی پارزی چپ، گیجی، هیپوتونی و نفی حسی چپ	افزایش سطح تریپتین، پروتئین واکنشی C و D-Dimer	آسپرین، هپارین، انوکسپارین، آنولین، آنورولاستاتین و لاتسوپرازل	بهبود و ادامه درمان در خانه	(۳۷)
۲۵	۱	۶۵	مرد	انفارکتوس میوکارد و ترومبوز بطن چپ	۲ ساعت از شروع علائم	افزای، انحراف نگاه چپ، همی پارزی سمت راست با کاهش قدرت هر دو اندام فوقانی و تحتانی و بی توجهی به نیمه راست بدن	سطوح بالای پروتئین واکنشی C و فریتین، افزایش سطح اینترلوکین ها و D-dimer و لنفوپنی	آلتیلاز و ریدی (نوعی) فعال کننده پلاسمینوژن باقی	بهبود نسبی و ادامه توان بخشی و فیزيوتراپی	(۳۸)
۲۶	۱	۳۴	زن	دیابت و چربی خون بالا	NA	خستگی، نداشتن اشتها، بی حالی، سردرد و احساس سوزن سوزن شدن انگشتان دست	افزایش پروتئین واکنشی C، فیبرینوژن، D-dimer و فریتین	انسولین، هپارین	ادامه درمان	(۳۹)

مشارکت

علت شناختی بیماری است.

بحث و نتیجه گیری

بیماران مبتلایه عفونت COVID-19 در معرض خطر عوارض ماکروواسکولار از جمله ترومبوز وریدی عمقی، آمبولی ریه و آسیب های شریانی از جمله سکته مغزی هستند. عوارض میکروواسکولار تشخیص داده شده در کالبد شکافی این بیماران نقش مهمی در حالت های شدید بیماری ایفا می کند. بر اساس آمارهای ارائه

شده توسط سازمان جهانی بهداشت، در شرایط عادی و بدون در نظر گرفتن پاندمی کرونا، سالانه بیش از ۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان دچار انواع سکته مغزی ترومبوزی، آمبولی و هموراژی می شوند که تقریباً ۶ میلیون نفر از آنها جان خود را از دست می دهند (۴۰). به دور از پیش بینی مورد انتظار، عفونت کووید-۱۹ به یکباره سبب افزایش فراوانی سکته مغزی و مرگ و میر ناشی از سکته شده است؛ به طوری که، عملاً خطر سکته مغزی ایسکمیک توأم با عفونت کووید ۱۹ غیر

شریان بزرگ، عوامل خطر عروقی کمتر کنترل شده و استرس روانی ممکن است در ایجاد سکتۀ مغزی نقش داشته باشند. به نظر می‌رسد عفونت SARS-CoV-2 حدود ۶ تا ۷ برابر بیشتر از سایر ویروس‌ها و بیماری‌های عفونی فصلی مانند آنفولانزا باعث حوادث عروقی ترومبوتیک، از جمله سکتۀ مغزی شود (۲۵). در یک مقاله ریویو پیشنهاد شده است که عفونت کووید-۱۹ اساساً ممکن است باعث تحریک تشکیل لخته خون از طریق افزایش سطح آنژیوتانسین ۲ (Ang II)، تحریک استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد اندوتلیال عروق، تشکیل کمپلکس‌های آنتی فسفولیپید- آنتی‌بادی و تحریک تجمع پلاکت‌ها شود (۴۳). لئو و همکاران (۲۰۲۰) در مقاله مروری خود گزارش کرده‌اند که سطوح پلاسمایی Ang II در بیماران مبتلا به SARS-CoV 2 به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد این امر با تیترو ویروس و شدت بیماری همبستگی مثبت دارد (۴۴). تجمع Ang II استرس اکسیداتیو را تحریک می‌کند و بیشتر باعث اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود. سلول‌های اندوتلیال با جداسازی پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی از کلاژن لایه زیرین اندوتلیال عروقی به‌عنوان یک سد طبیعی عمل می‌کنند و می‌توانند هپارین و فاکتورهای گشادکنندۀ عروق را تولید کنند. اگر اندوتلیوم آسیب ببیند، کلاژن در معرض قرار گرفته و می‌تواند باعث تجمع و چسبندگی پلاکت‌ها شود، در نتیجه منجر به ترومبوز و بروز حوادث ایسکمیک شود. علاوه بر این، با آسیب اندوتلیوم، مولکول‌های چسبندۀ متعددی تولید می‌شوند، کموکاین‌ها برای جذب سلول‌های التهابی آزاد می‌شوند و اختلال در نفوذپذیری سلولی و ساختار سد بین سلولی، نفوذ سلول‌های التهابی از طریق اندودرم به دیواره عروق و بافت‌های اطراف آن را تسریع می‌کند که خطر ترومبوز را در بیماران به شدت افزایش می‌دهد (۴۳). همچنین، حضور آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی‌ها؛ از جمله آنتی‌بادی‌های ضد IgG، IgA و بتا ۲ گلیکوپروتئین I، در بیماران آلوده با انفارکتوس‌های مغزی چندانۀ گزارش شده است (۴۵). تغییرات ژنتیکی پلاکت‌ها، فرضیۀ دیگری است که برای فعال شدن پلاکت‌ها در زمان آلودگی به ویروس پیشنهاد شده است. فرضیۀ نویسندگان این مقاله پژوهشی این است که اگر بتوانیم بفهمیم که کووید-۱۹ چگونه با پلاکت‌ها در تعامل است، ممکن است بتوان آن تعامل را متوقف کرد و خطر ایجاد لخته خون، سکتۀ مغزی و خطرات ناشی از آن‌ها را در بیماران کاهش داد (۴۶). این نظریه وجود دارد که بروز بیماری ترومبوآمبولیک در نتیجه بی‌حرکتی نسبی یا کامل، هیپوکسی بافتی و در برخی موارد انعقاد داخل عروقی منتشر ایجاد

قابل انکار است و هر دو افراد مسن و جوان را درگیر می‌کند. چنانچه، نتایج مطالعات سیستماتیک شاه‌جویی و همکاران (۲۰۲۱) بر روی ۱۳۶ مرکز آموزش عالی از ۳۲ کشور جهان نشان داد که بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ با ریسک بسیار بالای سکتۀ مغزی مواجه‌اند و احتمال وقوع سکتۀ مغزی ترومبوزی در این حالت، بیشتر از وضعیت عادی است؛ به‌طوری‌که، حدود ۴۵ درصد سکتۀ مغزی در بیماران آلوده SARS-COV 2 مربوط به ترومبوز عروق خونی بزرگ است. این در حالی است که در حالت عادی ۲۴ تا ۳۸ مورد از سکتۀ‌های ایسکمیک در نتیجه انسداد عروق بزرگ اتفاق می‌افتد. درواقع، این بیماری آسیب‌های جدی‌تری را در ارتباط با سکتۀ مغزی ایسکمیک ایجاد می‌کند. بر اساس گزارش این محققان، بیش از یک سوم بیماران درگیر با ویروس که مبتلا به سکتۀ مغزی بودند، کمتر از ۵۵ سال و حدود ۵۰ درصد از آن‌ها کمتر از ۶۵ سال داشتند. در حالت عادی، تقریباً ۱۳ درصد از سکتۀ‌های مغزی در جمعیت زیر ۵۵ سال و حدود ۲۱ درصد در افراد با سن کمتر از ۶۵ سال روی می‌دهد (۴۱). علاوه بر این، گزارش‌های موجود نیز حاکی از افزایش احتمال بروز سکتۀ مغزی در بیماران درگیر با ویروس SARS-CoV 2 و با سابقۀ قبلی ابتلا به سکتۀ مغزی است؛ به‌طوری‌که در تحقیق Forster و همکاران (۲۰۲۱)، از ۸۸۰۹ مورد تست مثبت کرونا، ۲۶۰ مورد منجر به مرگ شد که ۴ درصد از آن‌ها سابقۀ سکتۀ مغزی قبلی داشته‌اند. این در حالی است که میزان مرگ با سکتۀ مغزی در مورد افرادی که سابقۀ سکتۀ مغزی نداشتند، حدود ۲/۵ درصد بود. براین اساس، می‌توان برآورد کرد که SARS-CoV 2 سبب افزایش یک و نیم برابری احتمال سکتۀ مغزی در مقایسه با شرایط عادی است. همچنین در این مطالعه، خطر مرگ ناشی از عفونت COVID-19 در بین افراد سالخورده‌ای که سابقۀ سکتۀ مغزی داشتند، به مراتب بیشتر بود. به‌طوری‌که این خطر برای بیماران آلوده به ویروس و در محدوده سنی ۸۰ تا ۸۴ سال، با سابقۀ ابتلا به سکتۀ مغزی ۲۶ درصد؛ و بدون سابقۀ قبلی، ۱۶ درصد بود. طبق نتایج این تحقیق، سن مهم‌ترین فاکتور مؤثر در مرگ و میر ناشی از عفونت کووید-۱۹ معرفی شد (۴۲). از سوی دیگر، در تحقیق سیستماتیک نانونی و همکاران (۲۰۲۰)، افراد مبتلا به کووید-۱۹ که دچار سکتۀ مغزی شده بودند به‌طور قابل توجهی جوان‌تر از بیماران مبتلا به سکتۀ مغزی غیر آلوده بودند. همچنین، آن‌ها با مقایسۀ بین سکتۀ‌های مغزی با و بدون کووید-۱۹ نتیجه گرفتند که برخی مکانیسم‌های مرتبط با عفونت کرونا مانند آترواسکلروز

دیگری با ۱۰۲ بیمار، ۴۸ بیمار مبتلا به سندرم حاد تنفسی (SDRA) ناشی از عفونت کووید-۱۹، به میزان قابل توجهی زمان پروترومبین طولانی و سطح D-dimer بالاتری داشتند (۵۱). استاندارد مراقبت از بیماران با عارضه سکتۀ مغزی ایسکمی ترومبوتیک معمولاً شامل پیشگیری با هپارین، آسپرین و استاتین‌ها است، علاوه بر این، بررسی بیشتر علت اصلی سکتۀ مغزی، به‌عنوان مثال با سونوگرافی داپلر شریان کاروتید، اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک، ثبت نوار قلب و در صورت نیاز مداخله جراحی مغز و اعصاب نیز صورت می‌گیرد (۱۷). در این مقاله، کاندیداهای اصلی پیشگیری و حل‌کننده لخته خصوصاً آسپرین، هپارین و ترومبوکتومی مکانیکی بودند. هرچند به دوزهای استفاده‌شده اشاره‌ای نشد، اما در برخی از بیمارستان‌های انگلستان دوزهای بیشتری از هپارین پیشگیرانه با وزن مولکولی کم برای بیماران مبتلا به COVID-19 که نیاز به بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه در نظر می‌گیرند. با این حال، هیچ راهنمای ملی یا بین‌المللی در زمان نگارش مقاله وجود ندارد (۱۷). در یک گزارش از بیماران با افزایش غلظت D-dimer به ۶ برابر حد نرمال، مرگ و میر در بیماران تحت درمان با هپارین کمتر از کسانی بود که تحت درمان با هپارین قرار نگرفتند (۵۰). همچنین، در مطالعه تانگ و همکاران بر روی ۴۴۹ بیمار بستری مبتلا به عفونت شدید کووید-۱۹، میزان مرگ و میر کمتری در بیماران مبتلا به ترومبوز که هپارین را به‌منظور پیشگیری دریافت کرده بودند نسبت به بیمارانی که درمان ضد انعقادی دریافت نکرده بودند، مشاهده شد (۴۹). با استفاده از شواهد موجود، پیشنهاد می‌کنیم که کوآگولوپاتی در بیماران مبتلا به COVID-19 شدید با اندازه‌گیری زمان پروترومبین، تعداد پلاکت‌ها و غلظت D-dimer هر ۲ تا ۳ روز یکبار انجام شود. درنهایت، تفاوت در زمان شروع علائم سکتۀ مغزی که سکتۀ مغزی ایسکمی مرتبط با ترومبوز، معمولاً با تأخیر اتفاق می‌افتد، اما می‌تواند در اوایل و دیرتر نیز رخ دهد (۲۳). اختلال در مسیرهای انعقادی ایجادشده توسط SARS-COV-2، سن، سابقه بیماری زمینه‌ای و برخی فاکتورهای التهابی ارتباط تنگاتنگی با عوارض عروقی مانند سکتۀ مغزی ایسکمی دارند. شواهد اولیه نشان می‌دهد که ترومبوز ورید مغزی در بیماران بستری شده مبتلا به COVID-19 به‌طور شایع وجود دارد؛ بنابراین، ترومبوز وریدی مغزی باید در تشخیص افتراقی سندرم‌های عصبی مرتبط با عفونت SARS-COV-2 گنجانده شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله، از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فرهنگیان تقدیر و تشکر می‌شود.

می‌شود (۱۸، ۴۵). همچنان که در مطالعه‌ای بر روی ۱۸۴ بیمار ICU مبتلا به COVID-19، بروز تجمع ایسکمی، ریه، ترومبوز ورید عمقی، سکتۀ مغزی ایسکمی، انفارکتوس میوکارد و آمبولی شریانی سیستمیک در بیماران زمینه‌ای، ۳۱ درصد بود (۴۷). در تحقیق حاضر، اکثر بیماران سابقه دیابت، فشار و چربی خون بالا و یا سابقه بیماری قلبی، کلیوی و ... را داشتند و عوامل یادشده در شدت بیماری نقش مهمی داشت. همچنین، اگرچه بیماران مسن مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای با بالاترین خطر برای عوارض عصبی COVID-19 در نظر گرفته می‌شوند، معمولاً هنگامی که علائم سیستمیک شدید باشند، افراد جوان در معرض عوارض عصبی هستند و احتمالاً بین عوامل خطر هم برای COVID-19 و هم برای سکتۀ مغزی ایسکمی همپوشانی قابل توجهی وجود دارد (۱۸، ۲۱). نتایج ما نشان‌دهنده ارتباط قابل توجه بین عوامل خطر سکتۀ مغزی با سن بالای ۵۰ سال است؛ هر چند، موارد محدود کودک و افراد جوان مبتلا به کووید-۱۹ نیز گزارش شد. از سوی دیگر، افزایش خطر سکتۀ مغزی ایسکمی احتمالاً چند عاملی است و با فعال شدن مسیرهای انعقادی و التهابی، افزایش سطوح D-dimer، ترومبین، فیبرین، میزان رسوب گلبول‌های قرمز، لاکتات دهیدروژناز و لنفوپنی منعکس می‌شود (۱۸، ۴۵). فعال سازی مسیر انعقاد با افزایش D-dimer و فیبرینوژن یکی از ویژگی‌های رایج بسیاری از افراد مبتلا به عفونت شدید Covid-19 است. همچنین، گردش ترومبین آزاد، کنترل نشده توسط داروهای ضد انعقاد طبیعی، می‌تواند پلاکت‌ها را فعال کرده و منجر به ترومبوز شود (۴۹). D-dimer محصول تجزیه فیبرین؛ به‌عنوان یک نشانگر سرولوژیکی غیر اختصاصی در نظر گرفته می‌شود که در بسیاری از شرایط التهابی وجود دارد، اما هنگامی که بالا می‌رود نشان‌دهنده فیبرینولیز و فعال شدن مسیرهای انعقادی است. با توجه به اینکه در بیشتر مقالات مطالعه شده در این تحقیق سطح D-dimer افزایش یافته بود، این افزایش به احتمال زیاد منعکس‌کننده فعال‌سازی سیستمیک مسیرهای پیش ترومبوتیک است. امکان دارد که فعال شدن این مسیرها خطر ترومبوز و در نتیجه عوارض ماکروواسکولار را در ترکیب با سایر عوامل خطری که قبلاً توضیح داده شد افزایش دهد (۱۷). رابطه‌ای بین افزایش سطح D-dimer و افزایش مرگ و میر در COVID-19، همچنین روند مشابه افزایش فریتین در تحقیقات سایر محققان نیز گزارش شده است (۹۰، ۴۵، ۵۰). همچنان که، تانگ و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه گذشته نگر خود بر روی ۳۸۱ بیمار آلوده به SARS-COV-2 نشان دادند که بیماران فوت شده به‌طور قابل توجهی سطوح بالاتری از D-dimer، فیبرین تخریب شده، زمان پروترومبین طولانی‌تر و ترومبولاستین جزئی فعال شده دارند (۹۴). در مطالعه

منابع

1. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross- species analyses of SARS- CoV-2. *Journal of medical virology*. 2020; 92(6): 602-11.
2. Amiri AS, Akram M, BEMS M. COVID-19: The challenges of the human life. *Social Work & Social Sciences Rewiew*. 2020; 17(1).
3. Alavian F. SARS- CoV- 2 Neuroinvasion Potential; Narrative Review. *Journal of Military Medicine*. 2020; 22(11): 1153-61. eng.
4. Alavian F, Alavian K. Pregnancy and COVID- 19: Physiology, some Challenges, and Solutions. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2021; 24(1): 99-111.
5. Wijeratne T, Sales C, Karimi L, Crewther SG. Acute ischemic stroke in COVID- 19: a case- based systematic review. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11.
6. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. The role of protein kinase C in ischemic tolerance induced by hyperoxia in rats with stroke. *EXCLJ*. 2012; 11:188.
7. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(9): 2542.
8. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large- vessel stroke as a presenting feature of Covid- 19 in the young. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(20): e60.
9. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020; 368.
10. 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- 9.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID- 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62.
12. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*. 2020; 191: 9-14.
13. Poillon G, Obadia M, Perrin M, Savatovsky J, Lecler A. Cerebral venous thrombosis associated with COVID- 19 infection: causality or coincidence? *Journal of neuroradiology*. 2021; 48(2): 121.
14. Prasad A, Kataria S, Srivastava S, Lakhani DA, Sriwastava S. Multiple embolic stroke on magnetic resonance imaging of the brain in a COVID- 19 case with persistent encephalopathy. *Clinical Imaging*. 2021; 69: 285-8.
15. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14(5): 1133-42.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009; 62(10): e1-e34.
17. Mohamed IZB, Balson L, Madathil S. Massive bilateral stroke in a COVID- 19 patient. *BMJ Case Reports CP*. 2020; 13(8): e236-54.
18. Fara MG, Stein LK, Skliut M, Morgello S, Fifi JT, Dhamoon MS. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(8): 2031-3.
19. Bigliardi G, Ciolli L, Giovannini G, Vandelli L, Dell'Acqua ML, Borzi GM, et al. Middle cerebral artery ischemic stroke and COVID-19: a case report. *Journal of NeuroVirology*. 2020; 26(6): 967-9.
20. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot J-M, Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID- 19 infection. *Journal of neuroradiology*. 2020; 47(5): 393.
21. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: a typical presentation of COVID- 19 in the young. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29(8): 104989.
22. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020; 51(7): 2002-11.
23. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020; 91(8): 889-91.

24. Mowla A, Sizdahkhani S, Sharifian-Dorche M, Selvan P, Emanuel BA, Tenser MS, et al. Unusual pattern of arterial macrothrombosis causing stroke in a young adult recovered from COVID- 19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020; 29(12): 105353.
25. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID- 19: a systematic review and meta- analysis. *International Journal of Stroke*. 2021; 16(2): 137-49.
26. Al- Mufti F, Amuluru K, Sahni R, Bekelis K, Karimi R, Ogulnick J, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study. *American Journal of Neuroradiology*. 2021.
27. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarria-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *International Journal of Stroke*. 2021; 16(4): 437-47.
28. AlSheef M, Zaidi ARZ, Abonab M, Obaid M, and Bawazir K, and Zaidi SZA, et al. Dual catastrophe of COVID-19: Massive pulmonary embolism and stroke in a previously healthy young patient: A case report. *Journal of Infection and Public Health*. 2021; 14(5): 647-50.
29. Fuentes B, Alonso de Leciñana M, García-Madrona S, Díaz-Otero F, Aguirre C, Calleja P, et al. Stroke acute management and outcomes during the COVID- 19 outbreak: a cohort study from the Madrid stroke network. *Stroke*. 2021; 52(2): 552-62.
30. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and covid-19: An analysis of 27 676 patients. *Stroke*. 2021; 52(3): 905-12.
31. Hamouda D, Jillella DV, Bhatt N, Koneru S, Frankel MR, Nogueira RG. Intraluminal carotid thrombosis and acute ischemic stroke associated with COVID- 19. *Journal of Neurology*. 2021: 1-5.
32. Appavu B, Deng D, Dowling MM, Garg S, Mangum T, Boerwinkle V, et al. Arteritis and large vessel occlusive strokes in children after COVID- 19 infection. *Pediatrics*. 2021; 147(3).
33. Karvigh SA, Vahabizad F, Banihashemi G, Sahraian MA, Gheini MR, Eslami M, et al. Ischemic stroke in patients with COVID-19 disease: A report of 10 cases from Iran. *Cerebrovascular Diseases*. 2021; 50(2): 239-44.
34. Mullaguri N, Hepburn M, Gebel Jr JM, Itrat A, George P, Newey CR. COVID-19 disease and hypercoagulability leading to acute ischemic stroke. *The Neurohospitalist*. 2021; 11(2): 131-6.
35. Lam K, Lee JH, Cheng P, Ajani Z, Salem MM, Sangha N. Pediatric stroke associated with a sedentary lifestyle during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: a case report on a 17- year-old. *Neurological Sciences*. 2021; 42(1): 21-3.
36. Alzahrani AA, Al Abdulsalam H, Al-Sakkaf H, Yousef A, Albadr FB. Arterial Thrombosis in an Asymptomatic COVID- 19 Complicated by Malignant Middle Cerebral Artery Syndrome: A Case Report and Literature Review. *International Medical Case Reports Journal*. 2021; 14: 401.
37. Chakir M, El Jamili M, Boudhar Z, El Hattaoui M. Simultaneous acute myocardial infarction, bilateral pulmonary embolism, and acute ischaemic cerebral stroke, a delayed complication in a patient with COVID-19 infection: case report. *European Heart Journal- Case Reports*. 2021; 5(6): ytab218.
38. Iqbal P, Laswi B, Jamshaid MB, Shahzad A, Chaudhry HS, Khan D, et al. The Role of Anticoagulation in Post-COVID-19 Concomitant Stroke, Myocardial Infarction, and Left Ventricular Thrombus: A Case Report. *The American Journal of Case Reports*. 2021; 22: e928852-1.
39. Shah H, Iyer A, Zaghlol R, Raparla S. Case report: Multiple strokes and digital ischemia in a young covid-19 patient. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021; 104(1): 60.
40. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World neurosurgery*. 2011; 76(6): S85- S90.
41. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Vafaei Sadr A, et al. SARS-CoV-2 and stroke characteristics: a report from the multinational COVID-19 Stroke Study Group. *Stroke*. 2021; 52(5): e117-e30.
42. Forster R, Myklebust T, Gravningen K, Kvale R. Increased risk of COVID-19-associated death in people under 70 with cardiovascular disease compared to the general population- A nationwide, registry-based study from Norway. *European Heart Journal*. 2021; 42(Supplement_1): ehab724. 3135.
43. Lou M, Yuan D, Liao S, Tong L, Li J. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients. *Journal of NeuroVirology*. 2021:1- 17.
44. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020; 63(3): 364-74.
45. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan,

- China. JAMA neurology. 2020; 77(6): 683- 90.
46. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID- 19. Blood. 2020; 136(11): 1317-29.
47. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis research. 2020; 191: 145-7.
48. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke and vascular neurology. 2020; 5(3).
49. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020; 18(4): 844-7.
50. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. The Lancet Haematology. 2020; 7(6): e438-e40.
51. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine. 2020; 180(7): 934-43.