

## 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 سکته مغزی ترومبوتیک: یک مرور سیستماتیک

فیروزه علیویان

گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

پذیرش: ۱۸ آبان ۱۴۰۰

اطلاعات مقاله:  
اصلاحیه: ۱۳ آبان ۱۴۰۰

دریافت: ۱۰ شهریور ۱۴۰۰

## چکیده

**مقدمه:** عفونت کرونا ویروس COVID-۱۹ (۲۰۱۹) بیماری همه‌گیر و اضطراری جهانی است که موجب تغییرات مهمی در سامانه‌های مربوط به مراقبت‌های بهداشتی شده است. مطالعات قبلی احتمال افزایش وقوع ترومبوآمبولیک، ارجمله سکته مغزی، در بیماران مبتلا به COVID-۱۹ را گزارش کرده‌اند. این مرور سیستماتیک با هدف توصیف فراوانی، ویژگی‌های بالینی و عملکرد شناختی بیماران با سکته مغزی ترومبوز مبتلا به عفونت کووید-۱۹- انجام شده است.

**روشها:** مقالات بر اساس جستجو راهبرد در نظر گرفته شده در پایگاه‌های داده اصلی Science Direct و Google Scholar، PubMed تا ۳ جولای ۲۰۲۱ انجام شد. مقالات انتخاب شده بر اساس معیارهایی چون سن بیماران، زمان شروع سکته، سابقه بیماری قبلی، علائم بیماری، نشانگرهای التهابی، داروهای به کار رفته و سرنوشت نهایی بیماران در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** 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 سکته 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. سابقه قبلی بیماری‌های زمینه‌ای شدت و فراوانی بیماری را افزایش داده است. شروع سکته از ۲ ساعت تا ۴ هفته بعد از اولین علائم ابتلا به کووید-۱۹ متغیر بود. علاوه بر این، علائم بیماری در مبتلایان به شکل‌های کم‌وپیش متنوعی ظاهر می‌شود که با استفاده از داروهای سرکوب‌کننده SARS-COV-۲، پیشگیری‌کننده و ضد لخته تا حدودی بهبود می‌یابد. درنهایت، افزایش خطر سکته مغزی ایسکمی احتمالاً چند عاملی است و با فعال شدن مسیرهای انعقادی و التهابی، افزایش سطوح D-dimer، پروتئین واکنشی C، ترومبوین، فیبرین، میزان رسوب گلbul‌های قرمز، لاکتات دهیدروژناز و لنفوپینی منعکس می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه اکثر بیماران مبتلا به کووید-۱۹- عمدتاً دارای عفونت دستگاه تنفسی هستند، اما برخی از بیماران دچار عوارض ترومبوآمبولیک وریدی و شریانی می‌شوند که می‌تواند منجر به سکته مغزی شود. با این حال مطالعات بیشتری برای ارائه برآوردهای قوی‌تر از افزایش احتمال سکته مغزی ناشی از عفونت کووید-۱۹- و روشن کردن پاتوفیزیولوژی دقیق ارتباط SARS-COV-۲ با خطر سکته مغزی ترومبوزی موردنیاز است.

## واژه‌های کلیدی:

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

\*نویسنده مسئول: فیروزه علیویان

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 سکته مغزی ایسکمی ترومبوzu آلوود به SARS-COV-2 از مطالعات منتشر شده در فاصله زمانی نوامبر ۲۰۱۹ تا ۳ جولای ۲۰۲۱ با استفاده از راهبرد جستجوی شرح داده شده 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، arXiv، کلیدی شناسایی شده برای جستجو شدند. پس از آن، از کلمات کلیدی مفید جستجو شدند. در پایگاه‌های داده مشابه برای مطالعات مربوطه استفاده شد. سپس، متن کامل مقالات واحد 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، Thrombus، Covid-19، Sars- Cov-2، Human

در دسامبر ۲۰۱۹، اولین گزارش‌های بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) ناشی از سدترم 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، آلوود شده ۴۲۷۹۴۸۵ نفر، جان خود را از دست داده‌اند. علائم عفونت COVID-19 از بیماری بدون علامت تا سدترم دیسترس حاد تنفسی تهدید کننده زندگی، ذات‌الریه شدید، آسیب حاد کلیه، میوکاردیت، سکته مغزی و در نهایت نارسایی شدید انداختهای مختلف و مرگ است (۲-۴). با وقوع همه‌گیری عفونت COVID-19، در مورد برخی عوارض مرتبط با COVID-19 مانند عملکرد نامنظم سیستم انعکادی و ترومبوآمبولی احساس خطر می‌شود (۵). سکته 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 سکته مغزی، از نوع ترومبوzu است که در نتیجه انسداد یک رگ مغزی با لخته خون (ترومبوز) ایجاد می‌شود (۶-۷). شواهد اولیه حاکی از افزایش خطر سکته مغزی ایسکمی حاد در بیماران مبتلا به COVID-19 است که با حالت فوق انعکادی و ترومبوzu مرتبط است و می‌تواند در برخی از بیماران مبتلا به COVID-19 ایجاد شود (۸). عفونت COVID-19 به 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 تضمیم‌گیری با توجه به شدت ترومبو پروفیلاکسی، به ویژه در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) که بیشترین خطر ترومبوتیک را دارند، مهم است. چندین کار تحقیقاتی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و بالینی بیماران آلوود به COVID-19؛ از جمله خطر سکته مغزی در نتیجه ترومبوzu را هدف قرار داده‌اند (۱۱-۱۴). اکثر گزارش‌های بالینی حاکی از سرعت یافتن شدت تظاهرات بالینی برخی بیماری‌ها مانند سکته مغزی ترومبوzu، کلسیترول و فشارخون بالا در عفونت COVID-19 است. شناسایی عوامل خطر عمده و انجام اقدامات بالینی مربوطه می‌تواند به‌طور گستره‌های به نجات جان افراد کمک کند (۱۵). در مقاله حاضر ضمن آشنایی با فراوانی سکته مغزی ترومبوzu، به بررسی سیستماتیک علائم رایج و میزان تغییر برخی پروتئین‌های التهابی مهم بر شدت

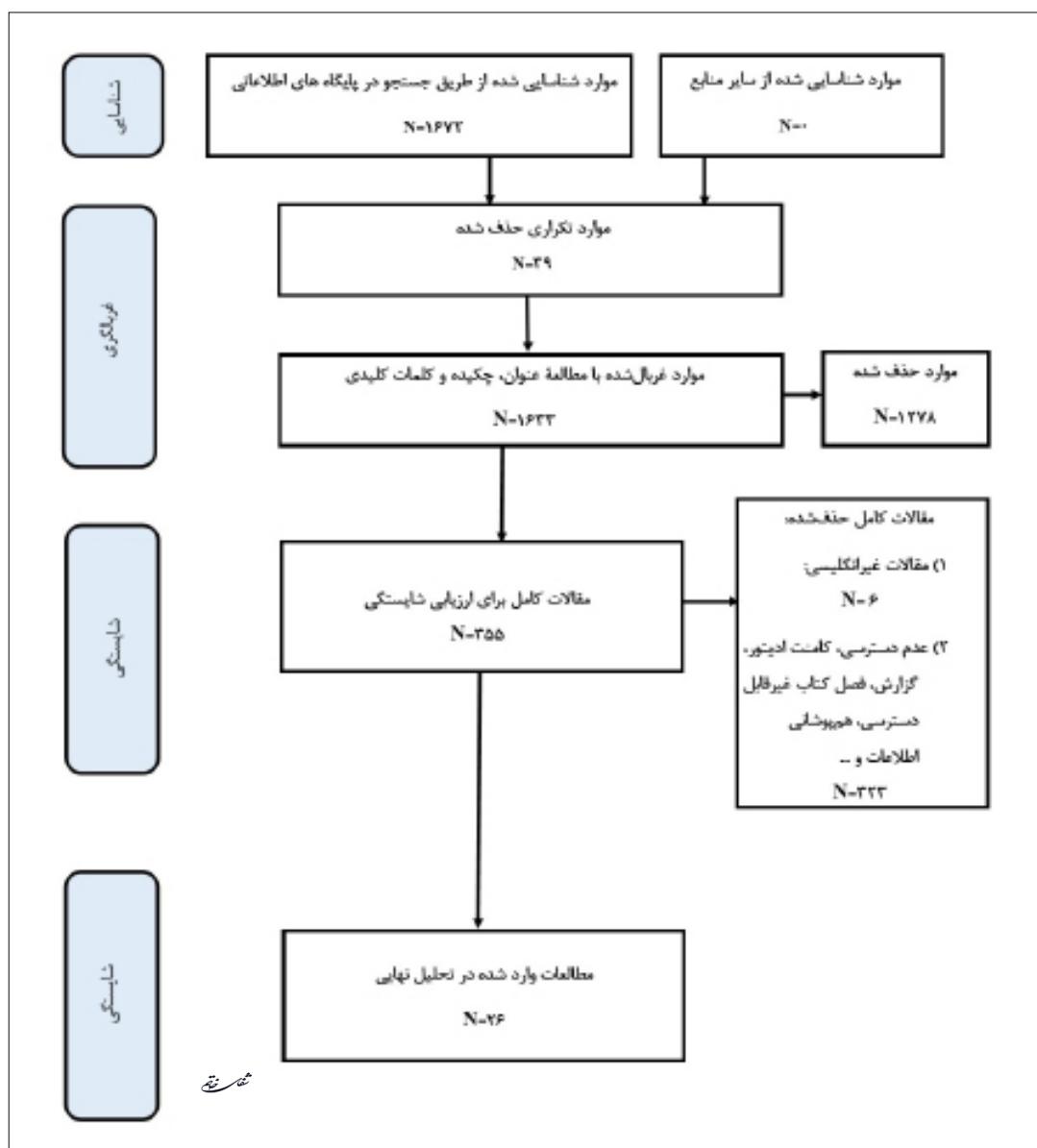
## یافته‌ها

سکته مغزی حتی در زمان همه‌گیری کووید-۱۹ همچنان یک فوریت پزشکی است. ذوالقرنيین 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 Throm-, Thrombus, Covid-19, SARS-COV-2, Brain ischemia, Thrombosis استفاده شد.

## معیارهای ورود و خروج

بر اساس معیارهای ورود ماء، 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- فلوچارت روند انتخاب مقالات

همراه با ترومبوز سینوسی عرضی و سیگموئید چپ در این بیمار مشاهده شد که با دوز کامل ضد انقاد و داروهای ضد صرع درمان شد. اگرچه بیماران مسن مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای با بالاترین خطر برای عوارضِ عصبی COVID-19 در نظر گرفته می‌شوند، معمولاً هنگامی که علائم سیستمیک شدید باشند، افراد جوان در معرض عوارض عصبی هستند.<sup>(۲۱)</sup> 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 در مقایسه با گروه کنترل، بیماران COVID-19 مثبت گلوبول‌های قرمز بیشتر بودند. همچنین، میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به COVID-19 و سکته مغزی به طور قابل توجهی بیشتر از گروه‌های کنترل بود.<sup>(۲۲)</sup> بیرونی و همکاران (۲۰۲۰) عوارض عصبی را در ۳۶ درصد از ۲۱۴ بیمار مبتلا به COVID-19 را گزارش کردند. 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 دیس‌آرتیا و همی‌پارزی چپ مشاهده شد. مورد بعدی، ۸ روز پس از شروع علائم کووید-۱۹، با دیس‌فازی 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 رخداد (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 ایجاد کننده سکته مغزی حاد داشته است را معرفی کردند. این بیمار جزو معدد موادر گزارش شده‌ای است که با توجه به سن کم، عدم همراهی یا عوامل خطرساز قلب و عروق بجز افزایش خفیف هموگلوبین A1c و افزایش کلسترول LDL، جزو این دسته قرار می‌گیرد. نیمه چپ بدن این بیمار که قبل اشل بود، با توانبخشی قدرت خود را بازیافت (۲۴). در مطالعه نانویی 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 هموراژیک شناسایی شدند که بیشترین میزان وقوع در آسیا بود. آن‌ها گزارش دادند شیوع سکته مغزی در

کووید-۱۹ می‌تواند سبب تشدید علائم سکته مغزی و یا ایجاد حوادث عروقی مغزی شود و باید در هر بیمار مشکوک از تجهیزات محافظه شخصی مناسب استفاده شود (۱۷). لودیجانی و همکاران (۲۰۲۰) ۳۸۸ بیمار COVID-19 در بیمارستان دانشگاهی در میلان ایتالیا بستری 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 سندروم حاد کرونر و یا سکته قلبی بود. تعداد زیاد ۲۴ حوادث شریانی و بهوژه ترومبوآمبولیک وریدی، ساعت پس از بستری تشخیص داده شد. همچنین، میزان بالای تست‌های تصویربرداری مثبت ترومبوولیسم وریدی (در میان معددی 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 اینمنی 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 قبل از سالم بوده، با ابتلا به عفونت COVID-19 دچار بی‌حسی دست چپ شده و به سرعت 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 اکسیژن‌رانی اضافی نداشت. وی در ابتداء با آسپرین و کلوبیدوگرل تحت درمان قرار گرفت، اما بعداً به ۵ میلی‌گرم apixaban؛ دو بار در روز تغییر یافت. در نهایت، ترومبوز تقریباً کامل برطرف شد و هیچ علامتی از ناهنجاری عروقی زمینه‌ای وجود نداشت (۱۸). بیگلیاردی 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 اینتلوكین-۶ را گزارش کردند. این مورد احتمال ایجاد کوآگولوپاتی مرتبه COVID-19 را نشان می‌دهد (۱۹). ویگور 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 هموراژیک گیجگاهی چپ

# شناخت

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 ترومبوуз 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). بیماران و همکاران (۲۰۲۱) ترومبووز کاروتید داخل شکمی را در ۴ بیمار مبتلا به COVID-19 گزارش کردند. ترومبووز کاروتید داخل شکمی ضایعه نادری است که تها در ۱/۶ درصد از بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمی حاد دیده می‌شود (۳۱). دامون و همکاران (۲۰۲۱) ۲ کودکی 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 آرتربیوپاتی 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 ترومبووز 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 می‌کنند (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 کم تحرک شده است (۳۵). الزهاری 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 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 ترومبووز بودند (۲۵). طبق تحقیق اف المفتی و همکاران (۲۰۲۱)، از ۱۳,۵۰۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، دوازده نفر مبتلا به ترومبووز وریدی مغزی با بروز ۸/۸ در ۱۰۰۰ طی ۳ ماه بودند که به میزان قابل توجهی بیشتر از میزان بروز ترومبووز وریدی مغزی در جمعیت عمومی ۵ در یک میلیون سالانه است. در این میان، فقط ۱ بیمار سابقه ترومبوآمبولی داشت. علائم عصبی ثانویه به ترومبووز وریدی مغزی در عرض ۲۴ ساعت از شروع علائم تنفسی و در ۵۸ درصد موارد مشاهده شد. تب یا سرفه شایع‌ترین علامت منتبه 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 قبلی مبنی بر مکانیسم پروتروموبتویک سکته در بیماران مبتلا به COVID-19 تأیید می‌کند (۲۷). محمد الشف و همکاران (۲۰۲۱) فاجعه دوگانه COVID-19 با گزارش موردي 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 منشر و تورم در نیمکره راست را نشان داد. این محققان توصیه کردند در طول این بیماری همه‌گیر، هر بیمار جوانی که به ترومبووز 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 بستره شدند؛ که ۳ نفر (۰/۵ درصد) با ترومبووز وریدی مغزی تشخیص داده شدند. COVID-19 در ۱۰۵ بیمار (۱۹/۱ درصد) تأیید شد. از این بین، یک نفر ترومبووز 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 ترومبووز بود. سکته مغزی ایسکمی در بیماران مبتلا به

مخالف عروقی و ایسکمی به دلیل تشکیل ترومبوуз در گرددش بازویی با وجود 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 سکته مغزی در بیماران مبتلا به COVID-19 در جدول ۱ خلاصه شده است. نتیجه روند بازبینی و بررسی نشان داد که فراوانی سکته 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). سابقه قبلی بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون و چربی خون بالا، آسیب کلیوی و قلبی و ... سبب افزایش شدت و فراوانی سکته مغزی است. شروع سکته از ۲ ساعت تا ۴ هفتۀ بعد از اولین علائم ابتلاء به کووید ۱۹ متغیر بود؛ و با علائمی چون آفازی، انحراف نگاه به چپ یا راست، همی‌پلرژی، همی پارزی، کاهش هوشیاری، ضعف و فراموشی قسمتی از بدن که با استفاده از داروهایی همچون آسپرین، هپارین، کلروکین، ترومبوکتومی فیزیکی و ... تا حدودی بهبود یافته بودند. همچنین، فعل شدن مسیرهای انعقادی و التهابی، افزایش سطوح D-dimer، پروتئین واکنشی C، ترومیین، فیبرین، میزان رسوب گلbul های قرمز، لاكتات دهیدروژناز و لنفوپنی معکس‌کننده شدت پاتولوژی و

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

جدول ۱- بررسی اجمالی بیماران مبتلا به کووید ۱۹- که هم‌زمان در گیر سکته مغزی ترومبووتیک شده‌اند.

ردیف	تعداد بیمار	متوسط سن	مرد/زن	زمان اولین علائم تا شروع سکته	سایر بیماری‌ها	علائم	نماشگری‌های التهابی	دارو	سونوشت بیماران	منع
۱	۱	۷۰	زن	NA	آسم، دیابت و چاقی مفرط	تب، سرفه، تنگی نفس، پنهانی، تاکی کاردي و کاهش هوشیاری	افزایش پروتئین واکنشی C، فیریون، ترپوین، لاكتات D-dimer و دیدروژناز	لوموکلسین	آموکسیلین، لوموکلسین	ترخیص از بیمارستان و ارائه مراقبت‌های حمایتی
۲	۶۶	NA	NA	NA	فشارخون بالا، دیس‌لیپیدمی، دیابت و بیماری حاد کلیوی	مشاهده التهاب که با فعال شدن انعقاد و اختلال عملکرد آنوتولیال مشخص می‌شود	افزایش سطح D-dimer	Thromboprophylaxis	NA	(۱۲)
۳	۵۵	یک مرد و ساله دیابت	بیمار ۷۷ ساله با فشارخون و جریبی بالا، ۵۵ ساله	NA	بیمار ۷۷ ساله با فشارخون و جریبی بالا، ۵۵ ساله	هر سه بیمار فقط علائم خفیف عفونت را داشتند. فقط یک بیمار ۷۷ ساله سطح D-dimer را به میزان قابل توجهی افزایش داده بود، درحالی که هر سه سطح پروتئین واکنشی C بالای داشتند	آسپرین و کلوبیدوگرل و Apixaban ۳۳ ساله خوب شد. صحبتی در مورد دو مورد دیگر نشده بود. آسپرین، کلوبیدوگرل و enoxaparin ۷۷ ساله (۵۵ ساله)، هپارین	آسپرین و کلوبیدوگرل و ۳۳ Apixaban بعد ۳۳ ساله خوب شد.	درمان با اکسپشن، هیدروکسی کلروکن و هپارین	(۱۸)
۴	۶۴	مرد	دو زن و ۷۷، ۳۳ سال	NA	دیابت، ankylosing spondylitis و فیروز روی	تب و تنگی نفس، همی‌بلزی چب و انحراف اجباری نگاه راست.	افزایش سطح D-dimer، ایترنلوكین، لاكتات دیدروژناز و کمی افزایش پروتئین واکنشی C	درمان با اکسپشن، هیدروکسی کلروکن و هپارین	فوت کرد	(۱۹)

مشترک

# شناخت

(۲۰)	بپسود بافت	اکسیژن درمانی و مصرف هیارین	ستدرم التهابی با افزایش پروتئین و اکتشی C، فویتن، فیبرینوژن و D-dimer	تب، سرفه خشک، فلنج بیک نیمه بدن (همی بازی)، افاري	NA	۷ روز	مرد	۷۳ سال	۱	۵
(۲۱)	درمان شده است	دوز کاملشد اتفاق دارد و داروهای ضد صرع	افراش بروتین و اکتشی C، لاکتات D-dimer	تشنج، سردگر، تب درجه پایین، سرفه خشک و تنفس نیکی نفس	بدون سبلتة بیماری	در عرض ۲۴ ساعت	زن	۲۹ سال	۱	۶
(۲۲)	۴ فوتی، ۳ نفر پستری و ۴ مورد توانبخشی	آسپرین، ترموبوتکسین، اسلپیدوگرلت	افراش سطح مخفاصل ناشی از تجزیه فیبرین و زمانه شدن D-dimer	سرقه، تب، هیبوکسی، برخی بدون علامت	NA	۱۰ روز (۱۶۵-۵)	NA	NA	۱۱ مورد از ۲۲ گزارش سکته قلبی و مورد کرونا بودند	۷
(۲۳)	زنده مانده	تروموبولیز وریدی	در همه بیماران انسداد عروق بزرگ رخ ماد و سطح D-dimer بالا بود.	دمیس آرتیوا و همی بازی چپ (۸۷ ساله) دیابت، ایستکمی غلظت و ساقه مصرف لکل و سیگل (۸۲ ساله)	فشارخون بالا، دیابت، ایستکمی غلظت و ساقه مصرف لکل و سیگل (۸۲ ساله)	۱۰ روز	مرد	۸۳ و ۷۲ سال	از شش بیمار با سکته، ۲ مورد با ترموبولیز وریدی	۸
(۲۴)	مرخص شدن و توانبخشی	آسپرین، هیارین و ترموبوتکسین مکائیکی	افراش سطح D-dimer، فویتن، تعداد پلاکت، LDL و Hemoglobin A1C	تب خفیف، میباری و سه روز اسماه، همی بازی چپ، فراخوشی نیمه چپ بیمار و دمیس آرتیوا	عدم ابتلاء به سایه مصرف دخایلات.	۱۲ ساعت پس از علاجه اولیه	مرد	۳۶ سال	۱	۹
(۲۵)	از تعداد ۱۰۸ مورد کلی، ۴۹ نفر قوت کردن	NA	سکته مغزی در بیماران مبتلا به COVID- با بیماری علوان D-dimer	فشارخون بالا، دیابت و برخی سیگاری	زن و مرد بیشتر مرد (۲۶)	از ۱۰۸ بیمار با سکته، ۲۸ مورد از نوع ترموبولیز	۱۰			
(۲۶)	بیماران هرگ و هیر ۲۵٪ بود	هدد العقاد، ترموبوتکسین لیپوولیکلار و تخلیله هستامون جراحی	هدد العقاد، بروتین و اکتشی D-dimer بالا. ۵ نفر از ۱۲ بیمار با D-dimer	تب، سرفه، تنفس نیکی، میباری و خستگی در ۷ بیمار، سردگر در ۱۰ بیمار، تشنج و همی بازی در ۷۴٪ از بیماران افزایی، بی توجه در ۷۲۵ از بیماران	فشارخون بالا، چربی خون، دیابت و ساقه مصرف سیگار در ۷ بیمار	۲۴ ساعت	مرد و زن	۴۹ سال	۱۲	۱۱
(۲۷)	پنجم هرگ و هیر	آنثی ترموبوتیک	تعذیب لغوبوتیکی های پایین هنگام پذیرش پیشیستی کشیده مستقل هرگ و هیر در بیماران مبتلا به سکته مغزی و کوید ۱۹ بودند.	فشارخون بالا، دیابت، دمیس لبیضی	NA	۷۹-۶ زن	۷۹-۶ سال	از ۱۰۶ سکته مغزی ایستکمی حمله، ۳ مورد از نوع ترموبولیز	۱۲	
(۲۸)	۴ روز پس از بستری فوت کرد	بیماری	افراش تعداد نسوبیتات و نوروفیلها، ترموبوتکسین، پیپید D-(BNP) ناترپورتیک مغزی و اکتشی dimer	سرقة خشک و تنفس نیکی، ضعف سمت راست، لحراف چشمها به سمت چپ، افزایی انحراف دهان، لرزش صورت و حرکت نکاتی غیرعادی اندامها	ساقه تیش قلب و نارسایی در مطلع و کلیه و مرع	NA	زن	۴۵	۱	۱۳
(۲۹)	مرگ در بیمارستان	تروموبوتکسین مکائیکی و آسپرین	با مقادیر بالاتر پلاکت، فیبرینوژن، ترسن آمسیاز گلوبات- اکزو استات، ترسن آمسیاز گلوبات بیرونی، فویتن D-dimer و اکتشی D-dimer بازی، فیبرین و لکات دهیدروزیتر	تشنج	دیابت، فشارخون بالا، دمیس لبیضی	NA	مرد	۷۶ متوسط سن	از ۸۵ بیمار مبتلا به سکته و کرونا یک مورد ترموبولیز	۱۴
(۳۰)	NA	تروموبوتکسین مکائیکی با تجویز ترموبولیک	افراش سطح D-dimer فیبرین، بیمار روب گلوبول های فرم، لکات دهیدروزیتر و لغوبوتکسین	دیابت، هیپرلیپیدمی، فیروز شریانی، نارسایی احتقانی قلب، آسپر حد کلیوی و ادم مغزی	NA	NA	NA	NA	از ۱۰۳ بیمار مبتلا به سکته، ۷ مورد ترموبولیز	۱۵
(۳۱)	NA	NA	لکوسپتور، افزایش آنزیمهای کبدی و لکوسپتور سطح D-dimer سالمه، لکوسپتور افزایش بروتین D-dimer و اکتشی C و افزایش سطح D-dimer (۵۴ ساله)	تب، سرفه و تنفس نیکی، سردگر، ضعف، تهییر بیتابی و تغییر هوشیاری	جلاتی مفرط (۵۶ ساله)، سلطان سیسته (۵۶ ساله)	حدود ۳ هفته از شروع علائم	زن	۵۶ و ۶۲ سال	۲	۱۶

مشترک

(۳۱)	NA	اکسپرین درمانی، دکترماتایون، رمدسیبر و هبارین (دو بیمار) تحت درمان و توان بخشی	C, D-dimer اکتات هیدروژناز، فیربیرون، ایکات و فریشین در ۳ بیمار عصیانی پلاکت و فریشین بود. افزایش LDL در دو بیمار	علائم تنفسی گدرا خفیف تا ذاتیه شدید (تب، لرز، حستگی، میازی، هیپوکسی، تنگ نفس)، افزایی همپاریزی، احراف، نگاه، چم، افتادگی صورت، غفلت حسی نیمه بدن، نیس آرتیبا	۳ نفر دربافت، فشارخون بالا، یک نفر سیگاری، آسیب‌شناسی قوه قلب با آورت	۱۴-۷ روز از شروع عالم	۳ مرد یک زن	۵۵ منوط سال	۴	۱۷
(۳۲)	بهبود کودک دیگر ساله کودک دیگر توان بخشی	دیگر کودک دیگر ساله کودک دیگر توان بخشی	D-dimer، ایستولوکن گر بروتین توومیکوتومی مکاتیک و آسپرین (۸ ساله) هبارین (قد ۱۶ ساله)	در کودک ۸ ساله افزایش dimer، ایستولوکن گر بروتین و اکتات C و عاده کلیول های سفید خون در بیس ۱۶ ساله آسب قلس و کلیوی و مقایر بالای توپیونین، کاربین و بروتین D-dimer، اکتاتین و فریشین، فیربیرون، اکتاتین، فریشین، فیربیرون	نهی باریزی راست، اختلال در صحبت، تب شدید و سرفه خلیف (۸ ساله)، همپاریزی متراکم راست و افزایی، تب و سرفه، بی جان، لکندهن	هر دو سالم	۴-۳ هفته	۸۰ دختر (۱۶ ساله) بیس (۱۶ ساله)	۲	۱۸
(۳۳)	قوت ۳ مورد از ۱۰ بیمار	درمان با خد پلاکت و خد العقار	افزایش سطح بروتین و اکتات C، اکتات هیدروژناز، ایکات و فریشین	سرماخوردگی، تب، تنگ نفس، آفزایی، همپاریزی، همپاریزی، احراف نگاه، نیس آرتی، همی آلوی، همپاریزین، نیس آرتی، فلح صورت	NA	۲ زن ۷ مرد	۹-۰-۲۷ سال	از ۱۰ بیمار با سکته مغزی، ۵ مورد ناشی از تووموز	۱۹	
(۳۴)	مرافت در خانه با توان بخشی	توومیکوتومی مکاتیک nivaxaban هبارین	افزایش سطح D-dimer، سطح بروتین و اکتات C، فیربیرون و پلاکتها	تُب، ضعف عمومی و افزایی شدید، مشکل در سطح باریزی، افتادگی سمعت راست سوت و ضعف و سُس اندام فوقانی و تحتانی راست	دیگر و فشارخون بالا	NA	۵۱ و ۵۰ زن ۷۳ سال	۳ هبتلا به سکته مغزی؛ دو مورد از آنها تووموز	۲۰	
(۳۵)	بهبود نسبی و ادامه کل توسط مخصوص قلب	فمال کنده بالانسپیون باقی	سطح D-dimer و سایر فاکتورهای التلای نرمala بوندن	تاری دید، مشکل در صحبت کرد، افتادگی سمعت راست سوت و ضعف و سُس اندام فوقانی و تحتانی راست	-	NA	بیس	۱۷	۱	۲۱
(۳۶)	مبلا به اسپستول شد و درگذشت.	آسپرین و آوروستاتین	افزایش سطح D-dimer و لکوسپتزر	ضعف، آفزایی و همپاریزی سمعت راست	فشارخون بالا	NA	۵۱ مرد	۱	۲۲	
(۳۷)	ترجیح بیمار به بعد توان بخشی جاد	نهویه مکاتیک، هیدروکسی کلروکین، ایزترهاین، هبارین، آسپرین و آوروستاتین	افزایش ترس امیدها و شکایت‌های انتہای از جمله بروتین و اکتات D-dimer	تب، سرفه خلیفه، تنگی نفس، تاکی کاری و لشه، دید آرتی، اسفلوباتی	چاقی	NA	۵۱ مرد	۱	۲۳	
(۳۸)	بهبود و ادامه درمان در خانه	آسپرین، هبارین، لوکسابارین، آسوئین، آوروستاتین و لاسپیروزول فیربیوتراپی	افزایش سطح تروپوتین، بروتین D-Dimer و اکتات C	افزایی، احراف نگاه، چب، همپاریزی سمعت راست با کاهش قدرت هر دو اندام فوقانی و تحتانی و بی توجهی به نیمه بدن	دیگر، دیس لیپیدی، بلوك دهلزی، بیلی و انفارکتوس میوکارد و تووموز	NA	۶۰ مرد	۱	۲۴	
(۳۹)	بهبود نسبی و ادامه توان بخشی و فیربیوتراپی	التلایز و بیدی (بوعی) فعال کنده بالانسپیون باقی	سطوح بالای بروتین و اکتات C و فریشین، افزایش سطح استنکلینها و D-dimer	افزایی، احراف نگاه، چب، همپاریزی سمعت راست با کاهش قدرت هر دو اندام فوقانی و تحتانی و بی توجهی به نیمه بدن	انفارکتوس میوکارد و تووموز بطن چب	۲ ساعت از شروع عالم	۶۵ مرد	۱	۲۵	
(۴۰)	ادامه درمان	تسولین، هبارین	افزایش بروتین و اکتات C، فیربیرون و D-dimer	خستگی، نداشتن اشتها، بی جانی، سرده و احسان سوزن سوزن شدن اگشتن دست.	دیگر و چربی خون بالا	NA	۳۴ زن	۱	۲۶	

شده توسعه 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 توومبوزی، آمبولی و همپاریزی می‌شوند که تقریباً ۶ میلیون نفر از آن‌ها جان خود را از دست می‌دهند (۴۰). به دور از پیش‌بینی مورد انتظار، عفونت کووید-۱۹ به یکباره سبب افزایش فراوانی سکته مغزی و مرج و میر ناشی از سکته شده است؛ به طوری که، عملأ خطر سکته مغزی ایسکمیک توأم با عفونت کووید ۱۹ غیر معمولیست.

علت شناختی بیماری است.

### بحث و نتیجه‌گیری

بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 در معرض خطر عوارض ماکروواسکولار از جمله توومبوز وریدی عمقی، آمبولی ریه و آسیب‌های شریانی از جمله سکته مغزی هستند. عوارض میکروواسکولار تشخیص داده شده در کالبد شکافی این بیماران نقش مهمی در حالتهای شدید بیماری ایفا می‌کند. بر اساس آمارهای ارائه

شریان بزرگ، عوامل خطر عروقی کمتر کنترل شده و استرس روانی ممکن است در ایجاد سکته مغزی نقش داشته باشد. به نظر می‌رسد عفونت SARS-CoV-2 حدود ۶ تا ۷ برابر بیشتر از سایر ویروس‌ها و بیماری‌های عفونی فصلی مانند آنفلوانزا باعث حادث عروقی ترومبوتیک، از جمله سکته مغزی شود (۲۵). در یک مقالهٔ ریویو پیشنهاد شده است که عفونت کووید-۱۹ اساساً ممکن است باعث تحریک تشکیل لخته خون از طریق افزایش سطح آنتی‌بوتانسین ۲ (Ang II)، تحریک استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد اندوتیال عروق، تشکیل کمپلکس‌های آنتی فسفولیپید-آنتی‌بادی و تحریک تجمع پلاکتها شود (۴۳). لئو و همکاران (۲۰۲۰) در مقالهٔ مروری خود گزارش کرده‌اند که سطوح پلاسمایی Ang II در بیماران مبتلا به SARS-CoV 2 به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد این امر با تیتر ویروس و شدت بیماری همبستگی مثبت دارد (۴۴). تجمع Ang II استرس اکسیداتیو را تحریک می‌کند و بیشتر باعث اختلال عملکرد اندوتیال می‌شود. سلول‌های اندوتیال با جداسازی پلاکتها و فاکتورهای انعقادی از کلاژن لایه زیرین اندوتیال عروقی به عنوان یک سد طبیعی عمل می‌کنند و می‌توانند هپارین و فاکتورهای گشادکننده عروق را تولید کنند. اگر اندوتیوم آسیب بیند، کلاژن در معرض قرارگرفته و می‌تواند باعث تجمع و چسبندگی پلاکتها شود، درنتیجه منجر به ترومبوز و بروز حادث ایسکمیک شود. علاوه بر این، با آسیب اندوتیوم، مولکول‌های چسبنده متعددی تولید می‌شوند، کمکاین‌ها برای جذب سلول‌های التهابی آزاد را شوند و اختلال در نفوذ پذیری 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 و بتا ۲ گلیکوبروتئین I، در بیماران آلوده با انفارکتوس‌های مغزی چندگانه گزارش شده است (۴۵). تغییرات ژنتیکی پلاکتها، فرضیهٔ دیگری است که برای فعل شدن پلاکتها در زمان آلودگی به ویروس پیشنهاد شده است. فرضیهٔ نویسنده‌گان این مقالهٔ 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، سکته مغزی و خطرات ناشی از آن‌ها را در بیماران کاهش داد (۴۶). این نظریه وجود دارد که بروز بیماری ترومبوامبولیک درنتیجهٔ بی‌حرکتی نسبی با 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 شاهجه‌جویی 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 سکته مغزی مواجه‌اند و احتمال وقوع سکته مغزی ترومبوزی در این حالت، بیشتر از وضعیت عادی است؛ به طوری‌که، حدود ۴۵ درصد سکته مغزی در بیماران آلوده SARS-CoV 2 مربوط به ترومبوز عروق خونی بزرگ است. این در حالی است که در حالت عادی ۳۸ تا ۲۴ مورد از سکته‌های ایسکمیک در نتیجهٔ انسداد عروق بزرگ اتفاق می‌افتد. درواقع، این بیماری آسیب‌های جدی‌تری را در ارتباط با سکته مغزی ایسکمیک ایجاد می‌کند. بر اساس گزارش این محققان، بیش از یک سوم بیماران درگیر با ویروس که مبتلا به سکته مغزی بودند، کمتر از ۵۵ سال و حدود ۵۰ درصد از آن‌ها کمتر از ۶۵ سال داشتند. در حالت عادی، تقریباً ۱۳ درصد از سکته‌های مغزی در جمعیت زیر ۵۵ سال روی 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 سکته مغزی در بیماران درگیر با ویروس 2 SARS-CoV و با سابقهٔ قبلی ابتلاء به سکته مغزی است؛ به طوری که در تحقیق Forster و همکاران (۲۰۲۱)، از ۸۸۰۹ مورد تست مثبت کرونا، ۲۶۰ مورد منجر به مرگ شد که ۴ درصد از آن‌ها سابقهٔ سکته مغزی قبلی داشته‌اند. این در حالی است که میزان مرگ با سکته مغزی در مورد افرادی که سابقهٔ سکته مغزی نداشتند، حدود ۲/۵ درصد بود. براین اساس، می‌توان برآورد کرد که درین مطالعه، سبب افزایش یک و نیم برابر احتمال سکته مغزی در مقایسه با شرایط عادی است. همچنین در این تحقیق COVID-19 در بیان افراد سالخورده‌ای که سابقهٔ سکته مغزی داشتند، به مراتب بیشتر بود. به طوری که این خطر برای بیماران آلوده به ویروس و در محدوده سنی ۸۰ تا ۸۴ سال، با سابقهٔ ابتلاء به سکته مغزی ۲۶ درصد؛ و بدون سابقهٔ قبلی، ۱۶ درصد بود. طبق نتایج این تحقیق، سن مهمنترین 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 سکته مغزی شده بودند به طور قابل توجهی جوان‌تر از بیماران مبتلا به سکته مغزی غیر آلوده بودند. همچنین، آن‌ها با مقایسه بین سکته‌های مغزی با و بدون کووید-۱۹ نتیجه گرفتند که برخی مکانیسم‌های مرتبط با عفونت کرونا مانند آتروواسکلروز

دیگری با ۱۰۲ بیمار، ۴۸ بیمار مبتلا به سندروم حاد تنفسی (SDRA) ناشی از عفونت کووید-۱۹، به میزان قابل توجهی زمان پروترومبین طولانی و سطح بالاتری داشتند (۵۱). استاندارد مراقبت از بیماران پا عارضه سکته مغزی ایسکمی ترومبوتیک عمولاً شامل پیشگیری با هپارین، آسپرین و استاتین‌ها است، علاوه بر این، بررسی بیشتر علت اصلی سکته، به عنوان مثال با سونوگرافی دایلر 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 حل کننده لخته خصوصاً آسپرین، هپارین و ترومبوکتومی مکانیکی بودند. هرچند به دوزهای استفاده شده 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 بستره 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 اندازه گیری زمان پروترومبین، تعداد پلاکت‌ها و غلظت D-dimer هر ۲ تا ۳ روز یکبار انجام شود. در نهایت، تفاوت در زمان شروع علائم سکته نشان می‌دهد که سکته مغزی ایسکمی مرتبط با ترومبوز، عمولاً با تأخیر اتفاق می‌افتد، اما می‌تواند در اویل و دیرتر نیز رخ دهد (۲۳). اختلال در مسیرهای انعقادی ایجاد شده توسط SARS-COV-2، سن، سابقه بیماری زمینه‌ای و برخی فاکتورهای التهابی ارتباط تنگاتنگی با عوارض عروقی مانند سکته مغزی ایسکمی دارند. شواهد اولیه نشان می‌دهد که ترومبوز ورید مغزی در بیماران بستری شده مبتلا به COVID-19 به طور شایع وجود دارد؛ بنابراین، ترومبوز وریدی مغزی باید در تشخیص افتراقی سندروم‌های عصبی مرتبط با عفونت SARS-COV-2 گنجانده شود.

### تشکر و قدردانی

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

می‌شود (۱۸، ۴۵). همچنان که در مطالعه‌ای بر روی ۱۸۴ بیمار ICU مبتلا به COVID-19، بروز تجمعی آمبولی ریه، ترومبوز ورید عمقی، سکته 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، عمولاً هنگامی که عالمی سیستمیک شدید باشند، افراد جوان در معرض عوارض عصبی هستند و احتمالاً بین عوامل خطر هم برای COVID-19 و هم برای سکته مغزی ایسکمی همپوشانی قابل توجهی وجود دارد (۱۸، ۲۱). نتایج مانشان دهنده ارتباط قابل توجه بین عوامل خطر سکته 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 سکته مغزی ایسکمی احتمالاً چند عاملی است و با فال شدن مسیرهای انعقادی و التهابی، افزایش سطوح D-dimer، ترومبین، فیبرین، میزان رسوب گلbulوی های قرمز، لاكتات دهیدروزناز و لنفوپنی منعکس می‌شود (۱۸، ۴۵). فعال سازی مسیر اتفاق داده شده با افزایش D-dimer و فیبرینوژن یکی از ویژگی‌های رایج بسیاری از افراد مبتلا به عفونت شدید Covid-19 است. همچنین، گرددش 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، به عنوان یک نشانگر سرولوژیکی غیر اختصاصی در نظر گرفته می‌شود که در بسیاری از شرایط التهابی وجود دارد، اما هنگامی که بالا می‌رود نشان دهنده 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 منعکس گننده فعال سازی سیستمیک مسیرهای پیش ترومبوتیک است. امکان دارد که فعال شدن این مسیرها خطر ترومبوز و درنتیجه عوارض ماکروواسکولار را در ترکیب با سایر عوامل خطری که قبل از توضیح داده شد افزایش دهد (۱۷). رابطه‌ای بین افزایش سطح D-dimer افزایش مرگ و میر در COVID-19، همچنین روند مشابه افزایش فریتین در تحقیقات سایر محققان نیز گزارش شده است (۹، ۴۵، ۵۰). همچنان که، تانگ و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه گذشته نگر خود برروی بیمار آلوده به SARS-COV-2 نشان دادند که بیماران فوت شده به طور قابل توجهی سطوح بالاتری از D-dimer، فیبرین تخریب شده، زمان پروترومبین طولانی تر و ترومبوپلاستین 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 Review*. 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. *EXCLIjournal*. 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, Srivastava 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, Borzì 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, Chavarría-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, Gravning K, Kvæle 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.