



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه ای رشته پزشکی

عنوان: بررسی فراوانی اختلالات هموستاتیک در بیماران کووید - ۱۹ بستری در بخش های مراقبت

ویژه بیمارستان امام خمینی اردبیل از فروردین ۱۳۹۹ تا فروردین ۱۴۰۰

نگارش:

سیدرضا موسوی

اساتید راهنما:

دکتر عفت ایرانی جم

دکتر امین داننده مهر

اساتید مشاور:

دکتر محمدرضا اصلانی

دکتر شفق علی عسگرزاده

آبان ماه ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: ۰۹۹۷





دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

بسمه تعالی

گواهی اصالت پایان نامه

اینجناب سیدرضا موسوی دانشجوی مقطع دکتری حرفه ای رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که :

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسی‌ها و تحقیقات انجام یافته توسط اینجناب تحت راهنمایی خانم دکتر عفت ایرانی جم بوده و بوسیله خودم انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش‌ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مآخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.

- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان‌نامه به طور کامل با اینجناب است.

- این پایان‌نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح، پایین‌تر یا بالاتر) در سایر دانشگاه‌ها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هر گونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان‌نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.

- کلیه مقالات مستخرج از این پایان‌نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.

- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف موارد فوق ثابت شود، عواقب ناشی از آن را می‌پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجناب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

سیدرضا موسوی

- بدین وسیله **اصالت و صحت** نتایج این پایان‌نامه مورد تأیید اینجناب، دکتر عفت ایرانی جم استاد راهنما می‌باشد.

تقدیم به

خداوندی که یادش در هر نفسم نرفته و لطف و کرمش در هر لحظه عیان است

استوارترین تکیه گاهم، دستان پر مهر پدرم

بهزترین نگاه زندگیم، چشمان سبز مادرم

و تمام بیمارانی که علم طبابت را بر سر بالین آنان آموختم.

تشکر و قدردانی

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خویته چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت. او که بخوران، در ستودن او بجانند و شمارندگان، شردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، هو او را گزاردن نتوانند.

اکنون که باید آغازی بر يك بیان بنگارم و در پایانی ترین نقطه ی يك آغاز ایستاده ام. نایسته است از پدر و مادر عزیزم که در این مسیر لحظه به لحظه همراه و پشتیبان من بوده اند کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورم. هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بگویم قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم. امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ برشته رضای شما. باشد که حاصل تلاشم نسیم گونه غبار خستگیتان را بزداید. در این لحظه واژه ها جقدر فقیر و کم بضاعتند از وصف شما. فقط می گویم دوستان دارم.

در پایان بسی نایسته است از ابااید دلسوز و گرانقدرم که با کرامتی چون خورشید، سرزمین دل را روشنی بخشیدند و گلشن برای علم و دانش را با راهنمایی های کارساز و سازنده بارور ساختند، تقدیر و تشکر نمایم.

به پاس لطف و محبتتان:

باید شوم درخت پر از بار و سر به زیر

دائم که سرفرازی من در فروتنی ست.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول: مقدمه
۴	(۱-۱) مقدمه
۴	(۲-۱) بیان مسئله
۶	(۳-۱) تعریف واژه ها
۷	(۴-۱) اهداف
۷	(۱-۴-۱) هدف کلی طرح (general objective)
۷	(۱-۴-۲) اهداف اختصاصی (Specific Objectives)
۸	(۳-۴-۱) هدف کاربردی (functional objective)
۸	(۵-۱) فرضیات (Hypothesis)
	فصل دوم: بررسی متون
۱۰	(۱-۲) مقدمه
۱۱	(۲-۲) مبانی نظری
۱۱	(۱-۲-۲) ساختار ویروس کرونا و عفوت زایی آن در انسان
۱۴	(۲-۲-۲) منشا ویروس COVID-19
۱۵	(۳-۲-۲) خصوصیات اپیدمیولوژیک COVID-19
۱۸	(۴-۲-۲) پاتوفیزیولوژی COVID-19
۲۳	(۵-۲-۲) علائم بالینی COVID-19
۲۴	(۶-۲-۲) مشخصات آزمایشگاهی COVID-19
۲۴	(۷-۲-۲) تشخیص COVID-19
۲۶	(۸-۲-۲) انتقال COVID-19
۲۷	(۹-۲-۲) پیشگیری، کنترل و واکسیناسیون COVID-19
۲۸	(۱۰-۲-۲) درمان COVID-19
۳۱	(۱۱-۲-۲) فیزیولوژی هموستاز
۳۷	(۱۲-۲-۲) پاتوفیزیولوژی اختلالات هموستاتیک در COVID-19

۴۵..... (۳-۲) مطالعات ایران

۴۹..... (۴-۲) مطالعات جهان

فصل سوم: شیوه اجرای تحقیق

۵۴..... (۱-۳) مقدمه

۵۴..... (۲-۳) نوع پژوهش

۵۵..... (۳-۳) جامعه پژوهش

۵۵..... (۴-۳) نمونه برداری و روش نمونه گیری

۵۵..... (۵-۳) روش گردآوری داده

۵۵..... (۶-۳) ابزار گردآوری داده

۵۶..... (۷-۳) روش تحلیل داده

۵۶..... (۸-۳) ابزار تحلیل داده

۵۶..... (۹-۳) جدول متغیرهای پژوهش

۵۷..... (۱۰-۳) محدودیت های اجرایی

۵۷..... (۱۱-۳) ملاحظات اخلاقی

۵۷..... (۱۲-۳) جدول گانت پژوهش

فصل چهارم: نتایج

۵۹..... (۱-۴) مقدمه

۶۰..... (۲-۴) نتایج و جداول

۶۰..... (۱-۲-۴) یافته های دموگرافیک بیماران

۶۱..... (۴-۲-۲) یافته های اولیه بالینی بیماران

۶۲..... (۴-۲-۳) یافته های اولیه آزمایشگاهی بیماران

۶۳..... (۴-۲-۴) اطلاعات بیماری زمینه ای بیماران

۶۴..... (۵-۲-۴) پیامد بیماری

۶۵..... (۶-۲-۴) فراوانی اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران

۶۶..... (۷-۲-۴) فراوانی اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران بر اساس جنس

۶۶..... (۸-۲-۴) فراوانی اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران بر اساس سن

۶۷..... (۹-۲-۴) فراوانی اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران بر اساس بیماری زمینه ای

۶۸..... (۱۰-۲-۴) فراوانی اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس پیامد بیماری

۶۸..... (۱۱-۲-۴) یافته های آزمایشگاهی بیماران بر اساس اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده

۷۰ (۴-۲-۱۲) یافته های آزمایشگاهی بیماران با اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس پیامد بیماری

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۷۲ (۵-۱) مقدمه

۷۲ (۵-۲) بحث و تفسیر نتایج

۷۵ (۵-۲-۱) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران

۷۶ (۵-۲-۲) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران بر اساس جنس

۷۷ (۵-۲-۳) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران بر اساس سن

۷۷ (۵-۲-۴) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بیماران بر اساس زمینه ای

۷۹ (۵-۲-۵) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس پیامد بیماری

۷۹ (۵-۲-۶) یافته های آزمایشگاهی بیماران بر اساس اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده

۸۱ (۵-۲-۷) یافته های آزمایشگاهی بیماران با اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس پیامد بیماری

۸۱ (۵-۳) محدودیت ها

۸۲ (۵-۴) جمع بندی و نتیجه گیری

۸۳ (۵-۵) پیشنهادات

منابع

ضمایم

فهرست اشکال

- شکل ۲-۱: مقایسه DIC و کوآگولوپاتی ناشی از کووید-۱۹ ۳۸
- شکل ۲-۲: فیزیوپاتولوژی کوآگولوپاتی ناشی از کووید-۱۹ ۴۰
- شکل ۲-۳: مکانیسم های مختلف کوآگولوپاتی ناشی از کووید-۱۹ ۴۴

فهرست جداول

- جدول ۳-۱: متغیر های پژوهش ۵۶
- جدول ۳-۲: گانت پژوهش ۵۸
- جدول ۴-۱: فراوانی (درصد) متغیر جنس در بیماران ۶۰
- جدول ۴-۲: فراوانی متغیر سن در بیماران ۶۰
- جدول ۴-۳: فراوانی (درصد) بیماران به تفکیک شدت بیماری ۶۱
- جدول ۴-۴: فراوانی (درصد) بیماران بر اساس یافته های بالینی اولیه ۶۱
- جدول ۴-۵: میانگین و انحراف معیار اکسیژن خون شریانی (٪) بدو ورود ۶۲
- جدول ۴-۶: میانگین و انحراف معیار یافته های اولیه آزمایشگاهی بیماران ۶۲
- جدول ۴-۷: فراوانی (درصد) بیماران بر اساس بیماری زمینه ای ۶۴
- جدول ۴-۸: فراوانی (درصد) بیماران بر اساس پیامد بیماری ۶۴
- جدول ۴-۹: فراوانی (درصد) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده ۶۵
- جدول ۴-۱۰: فراوانی (درصد) اختلالات خونریزی دهنده ۶۵
- جدول ۴-۱۱: فراوانی (درصد) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس جنس ۶۶
- جدول ۴-۱۲: فراوانی (درصد) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس سن ۶۶
- جدول ۴-۱۳: فراوانی (درصد) بیماران با سابقه بیماری زمینه ای و اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده حین بستری ۶۷
- جدول ۴-۱۴: فراوانی (درصد) اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس پیامد بیماری ۶۸
- جدول ۴-۱۵: یافته های آزمایشگاهی بیماران بر اساس اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده ۶۹
- جدول ۴-۱۶: یافته های آزمایشگاهی بیماران با اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده بر اساس پیامد بیماری ۷۰

فهرست علائم اختصاری

ACE-2: Angiotensin-Converting Enzyme 2

ACEI: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

ACS: Acute Coronary Syndrome

ADP: Adenosine Diphosphate

Alb: Albumin

ALKP: Alkaline Phosphatase

ALT: Alanine Transaminase

APCs: Antigen-Presenting Cells

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

AST: Aspartate Aminotransferase

ATE: Arterial Thromboembolism

ATR: Angiotensin Receptor

BMI: Body Mass Index

BS: Blood Sugar

BUN: Blood Urea Nitrogen

CAC: COVID-19 Associated Coagulopathy

COVID-19: Corona Virus Disease 2019

Cr: Creatinine

CRP: C-Reactive Protein

CTPA: Computed Tomography Pulmonary Angiogram

CVA: Cerebrovascular Accident

CVD: Cardiovascular Disease

DCs: Dendritic Cells

DC-SIGN: Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin

DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

DVT: Deep Vein Thrombosis

ECs: Epithelial Cells

EOS: Eosinophils

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

FDP: Fibrin Degradation Products

GCSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematocrit

ICU: Intensive Care Unit

IgG: Immunoglobulin G

IgM: Immunoglobulin M

INR: International Normalized Ratio

K: Potassium

LDH: Lactate Dehydrogenase

LIMPH: Lymphocytes

L-SIGN: Liver/lymph node-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin

MAS: Macrophage Activation Syndrome

MCP1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus

MIP: Macrophage Inflammatory Protein

MONO: Monocytes

Na: Sodium

NEUT: Neutrophils

NIV: Non-Invasive Ventilation

NK Cells: Natural killer Cells

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1

PECAM-1: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1

PLT: Platelets

PTE: Pulmonary Thromboembolism

PTT: Partial Thromboplastin Time

RAS: Renin–Angiotensin System

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SARSCoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2

TF: Tissue Factor

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TNF-a: Tumor Necrosis Factor-a

TPA: Tissue Plasminogen Activator

VTE: Venous Thromboembolism

VWF: Von Willebrand Factor

WBC: White Blood Cell

بررسی فراوانی اختلالات هموستاتیک در بیماران کووید - ۱۹ بستری در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان امام خمینی اردبیل از فروردین ۱۳۹۹ تا فروردین ۱۴۰۰

چکیده

زمینه: پاندمی نوین کووید-۱۹ حاصل گسترش سریع آن در سرتاسر جهان بود. اختلالات هموستاتیک ناشی از آن بخش مهمی از نگرانی ها پیرامون کووید-۱۹ را تشکیل داد. این اختلالات به شکل ترومبوآمبولی و خونریزی مشاهده می شود و با پیش آگهی ضعیف بیماری همراه است.

هدف: در این مطالعه ما دنبال تعیین فراوانی اختلالات هموستاتیک در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش های مراقبت ویژه بودیم. همچنین یافته های آزمایشگاهی بیماران را با هدف ارزیابی ارتباط آن با اختلالات هموستاتیک مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش کار: این مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی می باشد که در آن بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش های مراقبت ویژه بیمارستان امام خمینی اردبیل از تاریخ یکم فروردین ماه ۱۳۹۹ تا یکم فروردین ماه ۱۴۰۰، بر اساس پرونده بستری بایگانی شده در بیمارستان، مورد بررسی قرار گرفته اند. یافته ها را پس از وارد کردن به نرم افزار SPSS با استفاده از t-Test و Chi-Square تحلیل کردیم. سطح معنی داری (P-Value) را در تمام آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفتیم.

یافته ها: در این مطالعه ۹۱۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در ICU با میانگین سنی ۶۲/۲۶ سال که ۵۴/۳٪ آن ها مرد بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. میزان مرگ و میر بیماران برابر ۵۲/۳٪ بود. اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده در ۷۸ بیمار (۸/۶٪) مشاهده شد. شایع ترین این اختلالات Bleeding با ۵۴ مورد (۵/۹٪) و سپس DVT با ۱۹ مورد (۲/۱٪) و PTE با ۷ مورد (۰/۸٪) بود. دریافتیم که اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده در بیماران با سابقه ترومبوآمبولی قبلی (P-Value = 0.000)، کانسر (P-

Value = 0.000)، بیماری های قلبی- عروقی (P-Value = 0.025)، فشار خون بالا (P-Value = 0.030) و بیماری های روماتولوژی (P-Value = 0.035) به طور معنی داری بیشتر رخ داد. همچنین مشاهده کردیم که اختلالات ترومبوآمبولی و خونریزی دهنده در بیماران با سطوح افزایش یافته LDH (P-Value = 0.001)، INR (P-Value = 0.014)، D-Dimer (P-Value = 0.015)، CRP (P-Value = 0.039) و BUN (P-Value = 0.046) بطور معنی داری بیشتر بود.

نتیجه: اختلالات هموستاتیک به طور شایعی طی ابتلا به کووید-۱۹ رخ می دهد. به نظر می رسد بیماری زمینه ای همراه می تواند لزوم توجه به آن را مطرح سازد و بررسی یافته های آزمایشگاهی در تشخیص زود هنگام آن سودمند باشد.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، اختلالات هموستاتیک، کوآگولوپاتی، ترومبوآمبولی، خونریزی.