

Hematological and thrombotic manifestations in patients with suspected viral pneumonia during the COVID-19 pandemic at Tishreen University Hospital in Lattakia.

Firas Hussein*

Loujain Hamdan**Saba Hamdan**

Canada Muhammad**Reem Kafa**

Alaa Maarouf**

(Received 3 / 1 / 2022. Accepted 22 / 2 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Since December 2019, Coronavirus has been spreading widely until it became a fatal global pandemic. We're currently in a great need to determine early and effective predictive biomarkers for the severity and mortality, in order to understand the pathophysiological mechanisms of the disease, and to find better treatment approaches.

Object: Studying the hematologic and thrombotic manifestations in patients with COVID-19 on admission, and investigating their effects on prognosis

Methods: Samples were collected from the COVID department of Tishreen University Hospital in Latakia from May 2020 to December 2020. Samples were sequentially included according to admission date, and classified into one of the two study groups based on the results of COVID-19 nasal swab test, characterization of demographic variables (age and gender), clinical and radiologic severity upon admission, in addition to the laboratory results. Patients' clinical progress was followed up during hospitalization, as well as their need for supportive oxygen (invasive and non-invasive mechanical ventilation) and the occurrence of complications during hospitalization, especially thrombotic complications. Finally, we listed the cases of recovery and death

Results: The sample included 527 patients. A PCR test was performed, which was positive for COVID-19 in 284 cases; 194 males and 90 females. Patients aged between 27 and 92 years, with a mean age of 65. Each variable was studied in relation to clinical, radiologic severity and death. We found that lymphocytopenia on admission was associated with an increased clinical severity (P-value = 0.002) and a higher mortality (P-value = 0.02). Higher PCT values on admission were associated with an increased clinical severity (P-value = 0.009) and a higher mortality (P-value = 0.03). A higher neutrophil to lymphocyte ratio was associated with an increased clinical and radiologic severity, and a higher mortality (P-value = 0.0001). As for the increase in the platelet to lymphocyte ratio, it was associated with a more severe illness; clinically (P-value = 0.0001) and radiologically (P-value = 0.0001), as well as a higher mortality (P-value = 0.006). Higher D-Dimer values were associated with a more severe illness, both clinically (P-value = 0.0001) and radiologically (P-value = 0.007), as well as a higher mortality (P-value = 0.0001).

In addition, we found a cut-off value for D-dimer of 695.5 ng/ml, which may early predict in-hospital mortality. Finally, high risk COVID-19 patients who subsequently developed thrombotic events (such as pulmonary embolus – arterial thrombosis) or required mechanical ventilation had elevated D-Dimer and prolonged PT values on admission; by a significant margin than mild and moderately severe cases.

Conclusion: Comprehensive laboratory tests must be performed for COVID patients upon admission; the most important of which are: WBC – PCT – D-Dimer – PT. This helps to identify high risk patients in order to provide them with early intensive care, as they're more likely to develop severe infections and are candidates for serious thrombotic and respiratory complications. Appropriate therapeutic anticoagulants should be started early for these patients. Regular radiologic scanning (Chest CT with contrast – Doppler ultrasonography) should also be performed to detect these complications early and treat them appropriately. We suggest conducting future studies on D-Dimer in order to find a more accurate cut-off value as a predictive indicator for mortality.

Keywords: COVID-19, Lymphocytes, D-Dimer, thrombotic events.

*Assistant Professor Department of Internal Medicine - Clinical Hematology - Tishreen University Hospital in Lattakia, Syria firashussein@tishreen.edu.sy

** Tishreen University Hospital in Lattakia, Syria

التظاهرات الدموية والختارية لدى مرضى ذوات الرئة الفيروسية المشتبهة أثناء جائحة COVID-19 في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

د. فراس حسين *

لجين حمدان ** صبا حمدان **

كندا محمد ** ريم كفى ** علاء معروف **

(تاريخ الإيداع 3 / 1 / 2022. قُبِلَ للنشر في 22 / 2 / 2022)

□ ملخص □

مقدمة: منذ كانون الأول 2019 بدأ فيروس كورونا المستجد بالانتشار بشكل واسع حتى أصبح وباءً عالمياً مميتاً. وأصبحنا الآن بأمر الحاجة إلى إيجاد مشعرات فعالة تساعدنا على التنبؤ بشدة وإنذار كل إصابة الأمر الذي يساعدنا في فهم فيزيولوجيا المرض ومقارنته بشكل أفضل.

هدف البحث: دراسة التظاهرات الدموية والختارية عند القبول لدى مرضى فيروس كورونا المستجد وتأثيرها على إنذار المرض.

مخطط البحث: تم جمع عينات المرضى من قسم العزل في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بدءاً من أيار عام 2020 وحتى كانون أول من عام 2020. تم إدراج العينات بشكل تسلسلي وفقاً لتاريخ القبول، وتصنيفها ضمن إحدى مجموعتي الدراسة بناءً على نتائج تحري PCR المعياري على المسحة الأنفية، وتوصيف المتغيرات الديموغرافية (العمر والجنس)، وتحديد شدة الإصابة السريرية والشعاعية، بالإضافة إلى تدوين نتائج التحاليل المخبرية لدى القبول. تمت متابعة السير السريري للمرضى أثناء الاستشفاء مع تسجيل الحاجة لمصادر الأوكسجين الداعم (التهوية الميكانيكية الغازية وغير الغازية)، بالإضافة إلى تسجيل الاختلالات الحاصلة أثناء الاستشفاء مع التركيز على الاختلالات الختارية، وانتهاءً بتسجيل حالات الشفاء والوفاة.

النتائج: بلغ عدد المشمولين في عينة البحث 527 مريضاً. تم إجراء اختبار PCR والذي أظهر إيجابية لـ COVID-19 في 284 حالة. كان عدد الذكور في العينة الإيجابية 194 بنسبة 68.3%، وعدد الإناث 90 بنسبة 31.7%. تراوحت أعمار مرضى العينة بين 27 و 92 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 65 سنة. تمت دراسة علاقة كل متغير مع الشدة السريرية والشعاعية وحدوث الوفاة. وجدنا بأن انخفاض قيمة اللمفاويات عند القبول ترافق مع زيادة شدة الإصابة سريرياً ($P\text{-value} = 0.002$) وكذلك مع احتمال وفاة أعلى ($P\text{-value} = 0.02$)، وأن ارتفاع قيم PCT عند القبول ترافق مع زيادة شدة الإصابة سريرياً ($P\text{-value} = 0.009$) واحتمال وفاة أعلى ($P\text{-value} = 0.03$). ترافق ارتفاع نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات مع زيادة شدة الإصابة سريرياً وشعاعياً ومع احتمال أكبر للوفاة ($P\text{-value} = 0.0001$) وأما ارتفاع نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات فقد ترافق مع زيادة شدة الإصابة سريرياً ($P\text{-value} = 0.0001$) وشعاعياً ($P\text{-value} = 0.0001$) ومع احتمال أكبر للوفاة ($P\text{-value} = 0.006$). ترافق ارتفاع قيمة D-Dimer عند القبول مع زيادة شدة الإصابة سريرياً ($P\text{-value} = 0.0001$) وشعاعياً ($P\text{-value} = 0.007$) واحتمال وفاة أعلى ($P\text{-value} = 0.0001$). إضافة إلى ذلك فقد توصلنا لقيمة حدية لـ D-Dimer بلغت 695.5 نانوغرام/مل؛ قد تتنبأ بأكراً بالمرضى ذوي الخطورة الأعلى للوفاة ضمن المشفى. وأخيراً كانت قيمة D-Dimer مرتفعة وقيمة PT متطاولة عند القبول لدى مرضى الكوفيد عاليي الخطورة والذين طُوروا حوادث ختارية لاحقاً كالصمة الرئوية والختار الشرياني أو احتاجوا لتهوية آلية؛ وذلك بفارق ملحوظ عن الحالات الخفيفة والمتوسطة الخطورة.

الخلاصة: يجب إجراء تحاليل شاملة لمرضى فيروس كورونا المستجد عند القبول وأهمها: تعداد الكريات البيض مع الصيغة - D - PCT - PT - Dimer؛ وذلك لتحديد المرضى عاليي الخطورة وإبلاء العناية المكثفة لهم باكراً كونهم سيضطرون إصابات أشد و سيكونون مرشحين لحدوث الاختلالات الختارية والتنفسية لاحقاً، لذلك يجب البدء بالتميع العلاجي المناسب باكراً لهؤلاء المرضى. وينصح بإجراء مسح دوري شعاعي (طبقي صدر مع حقن - إيكو دوبلر للأوعية) لكشف هذه الاختلالات باكراً ومعالجتها بالشكل المناسب. ونقترح إجراء دراسات مستقبلية على D-Dimer لإيجاد قيمة حدية أكثر دقة كمسعر تنبؤي للوفاة.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا، لمفاويات، D-Dimer، حوادث ختارية.

* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة - دمويات سريرية - مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سورية firashusseini@tishreen.edu.sy

** مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سورية

مقدمة

في التاسع من ديسمبر 2019 ظهر مرض فيروسي جديد ناجم عن فيروس SARS-CoV-2 وهو أحد فيروسات كورونا بينا المستجدة من مجموعة 2B في مدينة واهان من مقاطعة هوبي في الصين، ثم تم إعلانه وباءً عالمياً من قبل منظمة الصحة العالمية [1,2]. تتفاوت أعراض المرضى من لا عرضي إلى إنتان رئوي خطير. تشمل الأعراض: الحرارة، والاسهال، والوهن العضلي، والسعال، والزلزلة التنفسية، وتوقف القلب والموت المفاجئ [1]. لذلك كان التنبؤ الباكر بسير المرض عاملاً هاماً في تقدير شدة الخطورة وبالتالي تقديم العلاج المناسب باكراً لمرضى فيروس كورونا المستجد [3]. تحدثت العديد من الدراسات العالمية عن التظاهرات الدموية المرافقة للإصابة بفيروس كورونا، ومن ضمنها التغيرات في قيم الصفائح و الكريات البيض من لمفاويات ومعدلات، حيث وُجد بأن لكل منها أهمية إنذارية لسير المرض [4]. بينت الدراسات الحديثة أن حوالي 85% من المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد يعانون من نقص في اللمفاويات، وارتبط هذا الانخفاض بسوء إنذار الإصابة بـ COVID-19 حيث ثبت أن قيمة اللمفاويات لدى الأفراد المتوفين بفيروس كورونا المستجد كانت أقل بشكل واضح من الناجين [5]. كذلك أظهرت الدراسات خلال فترة الجائحة مستويات عالية من البروكالسيتونين PCT في حالات COVID-19 الشديدة [6]. كذلك تعتبر اضطرابات مشعرات التخثر - ومن ضمنها ارتفاع D-Dimer وتطاول زمن البروثرومبين PT أساسية في رصد الاختلالات باكراً (كالصمة والخثار) والتنبؤ بإنذار المرض [2]. يعتبر D-Dimer مشعراً أساسياً لتشكيل وتحطم الفيبرين، وقد أظهرت عدة دراسات أن D-dimer هو المشعر الأهم لبدء فعالية التخثر وتحلل الفيبرين. فيما يخص مرضى فيروس كورونا المستجد، لوحظ بأن ارتفاع قيمة D-Dimer كانت أشيع مع الحالات الشديدة، كما أن ارتفاعه ترافق مع احتمالية أكبر للوفاة داخل المشفى [7,8]. في دراستنا الحشدية هذه، درسنا العلاقة ما بين قيم اللمفاويات، ونسبة اللمفاويات على كل من المعدلات والصفائح، وقيمة PCT و D-Dimer مع كل من شدة الأعراض السريرية، وشدة الإصابة الشعاعية، وحدث الوفاة لدى مرضى فيروس كورونا المستجد عند القبول. كما قمنا بدراسة العلاقة بين كل من ارتفاع D-Dimer وتطاول PT مع تطور الاختلالات وخاصة الخثارية منها (كالصمة، والخثار الوريدي العميق DVT، والخثار الشرياني وغيرها) ودراسة دور D-Dimer كمشعر تنبؤي لحدوث الوفاة.

مخطط البحث:

أهمية البحث:

إن تحديد العلاقة بين الاضطرابات المخبرية الدموية والخثارية المرافقة للإصابة بفيروس كورونا المستجد وشدة وإنذار الإصابة يحمل أهمية كبيرة من ناحية التدبير السريري والدوائي، ما قد يفيد في زيادة فرص تخطي الاختلالات ورفع معدلات الشفاء. كما يحمل اعتماد بعض القيم المخبرية الدموية كعامل مساعد في التشخيص فائدة هامة في التوجه السريري السريع نحو تشخيص الإصابة بـ COVID-19.

أهداف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم الاضطرابات المخبرية المرافقة للإصابة بفيروس كورونا المستجد وبشكل خاص القيم الدموية ومشعرات الحالة الخثارية من ناحية طبيعتها، وشيوعها، وشدتها، وارتباطها باللوحه السريرية من حيث الشدة والإنذار، بالإضافة إلى البحث في إمكانية استخدام بعض هذه المشعرات المخبرية كدليل أو أداة تشخيصية وذلك بعد إجراء المقارنة مع عينة الشواهد.

1. عينات المرضى وطريقة الدراسة:

■ تصميم الدراسة: دراسة حشدية مستقبلية Prospective cohort study.

■ مكان الدراسة: قسم العزل في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

■ زمان الدراسة: بدءاً من شهر أيار عام 2020 وحتى شهر كانون اول 2020.

■ معايير الاشتمال والاستبعاد:

بالنسبة لعينة مرضى COVID-19 : أن يكون المريض (<18 سنة)، وأن تكون الإصابة مثبتة بإيجابية تحري PCR المعياري على المسحة الأنفية، وأن تتدرج حالة المريض السريرية ضمن تصنيف الحالة المتوسطة moderate أو أشد (وجود ذات رئة واضحة شعاعياً، وحاجة المريض للاستشفاء و/أو إلى الأوكسجين الداعم)، مع استبعاد المرضى الوريين قيد العلاج الكيماوي أو الشعاعي أو المعروفين سابقاً بإصابة دموية.

بالنسبة لعينة الشواهد: فقد تم اشتمال المرضى البالغين (<18 سنة) الذين تم استشفائهم بشك ذات رئة فيروسية بناء على المعطيات السريرية والشعاعية مع نفي إصابتهم بفيروس كورونا المستجد اعتماداً على سلبية اختبار PCR بشكل متكرر. تم هنا أيضاً استبعاد المرضى الوريين قيد العلاج الكيماوي أو الشعاعي أو المعروفين سابقاً بإصابة دموية.

■ جمع البيانات:

● سارت عملية إدراج البيانات إلكترونياً بشكل مترام مع العمل الميداني، حيث تم إدراج العينات بشكل تسلسلي وفقاً لتاريخ القبول في مستشفى تشرين الجامعي، وتصنيفها ضمن إحدى مجموعتي الدراسة بناء على نتائج تحري الإصابة الفيروسية، وتصنيف المتغيرات الديموغرافية (العمر والجنس)، وتحديد شدة الإصابة السريرية عند القبول مع تسجيل قيم الأوكسجة مع وبدون الأوكسجين الداعم، وتحديد شدة الإصابة الشعاعية لدى القبول بناءً على موجودات الطبقي المحوري للصدر دون حقن مادة ظليلة، بالإضافة إلى تدوين نتائج التحاليل المخبرية لدى القبول التي شملت تعداد الكريات البيض الكلي مع الصيغة، والخضاب، والصفائح، و CRP، و PT، و PCT، و D-Dimer.

● تمت متابعة السير السريري للمرضى أثناء الاستشفاء، مع تسجيل الحاجة لمصادر الأوكسجين الداعم (التهوية الميكانيكية الغازية وغير الغازية)، بالإضافة إلى تسجيل الاختلالات الحاصلة أثناء الاستشفاء مع التركيز على الاختلالات الخثارية. كما تمت متابعة المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد والذين تم ترحيلهم إلى مركز العزل الكائن في مستشفى الحفة في اللاذقية، مع تسجيل حاجتهم اللاحقة للتهوية الميكانيكية، وسير المرض، واختلالات الاستشفاء، انتهاءً بتسجيل حالات الشفاء والوفاة.

■ تقييم الشدة السريرية والشعاعية والاختلالات الخثارية:

● تم تقييم شدة الإصابة ب COVID-19 وفقاً للمعايير الحديثة لتشخيص وعلاج ذات الرئة من فيروس كورونا (النسخة السادسة) [9] من قبل الهيئة الوطنية للصحة في الصين. الشكل (1).

Mild	Mild clinical manifestation None Imaging Performance
Moderate	Fever, respiratory symptoms, pneumonia performance on X-ray or CT
Severe	Meet any of the followings: 1. Respiratory distress, RR \geq 30/min; 2. Oxygen saturation \leq 93% at rest state; 3. Arterial partial pressure of oxygen (PaO ₂)/Fraction of inspiration O ₂ (FiO ₂) \leq 300 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa
Critically severe	Meet any of the followings: 1. Respiratory failure needs mechanical ventilation; 2. Shock; 3. Combined with other organ failure, patients need ICU monitoring and treatment

الشكل (1). المعايير الحديثة لتشخيص ذات الرئة المرافقة لفيروس كورونا المستجد من قبل الهيئة الوطنية للصحة في الصين (النسخة السادسة)

- من الناحية الشعاعية تم تقييم طبقي الصدر الأول لكل مريض عند القبول من حيث إيجابية أو سلبية الموجودات النموذجية لذات الرئة الناجمة عن فيروس كورونا المستجد وذلك وفقاً لمعايير البيان المشترك للجمعية الشعاعية لشمال أمريكا [10] RSNA. ثم تم تقييم شدة الإصابة الشعاعية بناءً على نظام نقاط يعتمد على التقييم البصري لكل فص رئوي مصاب. الشكل (2).

Percentage of lobar involvement	Score
5% or less	1
5%-25%	2
26%-49%	3
50%-75%	4
> 75%.	5

الشكل (2). نظام نقاط لتقييم نسبة الإصابة لكل فص رئوي وفقاً لمعايير البيان المشترك للجمعية الشعاعية لشمال أمريكا ومن خلال جمع النقاط الخاصة بكل فص رئوي نستطيع الاستدلال على شدة الإصابة الرئوية [11,12]. الشكل (3).

Total score (numerical)	Severity (category)
7 or less	Mild
8-17	Moderate
18 or more	Severe

- الشكل (3). مجموع النقاط لتقييم شدة الإصابة الرئوية وفقاً لمعايير البيان المشترك للجمعية الشعاعية لشمال أمريكا
- تم استخدام الإيكو دوبلر والطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة عند المرضى ذوي الاشتباه العالي بالصمة الرئوية أو الخثار الشرياني أو الوريدي العميق.
 - تم تشخيص خناق الصدر واحتشاء العضلة القلبية اعتماداً على الأعراض السريرية والمشعرات المخبرية بالنقاط مع معطيات تخطيط القلب وإيكو القلب.
 - تم تشخيص الحادث الوعائي الدماغي CVA اعتماداً على موجودات الطبقي المحوري للدماغ.

● تم تشخيص التخثر الوعائي المنتشر DIC اعتماداً على [13] ISTH-DIC Score التي تتضمن مجموعة معطيات مخبرية تشمل نقص الصفائح، وتطول أزمدة التخثر، وارتفاع قيم الفيبرينوجين و D-Dimer وتراًفق ذلك مع موجودات لطاخة الدم المحيطية

2. المتغيرات المدروسة:

- قيمة للمفاويات: المجال الطبيعي (1300-4000) $\mu\text{L} / 10^3$ *
- نقص للمفاويات الخفيف: $> 1000 / 10^3 \mu\text{L}$
- نقص للمفاويات المتوسط: $> 850 / 10^3 \mu\text{L}$
- نقص للمفاويات الشديد: $> 500 / 10^3 \mu\text{L}$
- قيمة PCT: المجال الطبيعي > 0.1 نانوغرام/مل
- قيمة D-Dimer: المجال الطبيعي 0-500 نانوغرام/مل
- قيمة PT: المجال الطبيعي 70-100 %

3. طرق التحليل الإحصائي Statistical Study:

إحصاء وصفي Description Statistical :

- تكرارات ونسب مئوية للمتغيرات الكيفية.
- مقاييس النزعة المركزية للمتغيرات الكمية.

إحصاء استدلالي Inferential Statistical :

- تم تقدير معدل الخطر Hazard Ratio باستخدام التحليل الأحادي Cox regression، وتمت المقارنة بين المجموعات واختبار المتغيرات البدئية باستخدام Log-rank test.
- تم حساب معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية.
- تم استعمال اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية.
- تعتبر النتائج هامة إحصائياً عندما $P\text{-value} < 5\%$.
- تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (version 19) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة

النتائج:

■ الإحصاء الوصفي:

بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد بلغ عدد المشمولين في عينة البحث 527 مريضاً من مراجعي مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية بين عامي 2020-2021. بلغ عدد الذكور 344 وعدد الإناث 183. تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 20 و 97 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 65 سنة. تم إجراء اختبار PCR والذي أظهر إيجابية لـ COVID-19 في 284 حالة بنسبة 53.9%، وسلبية لـ COVID-19 في 243 حالة بنسبة 46.1%. تم إجراء مقارنة بين مجموعتي البحث إيجابية وسلبية PCR من حيث الصفات الديموغرافية والمخبرية عند

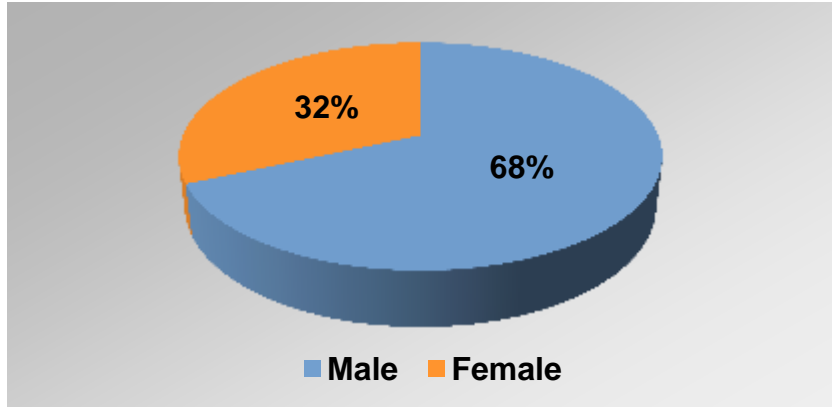
القبول. لم تلاحظ أية فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية (الجنس والعمر). أما مخبرياً فقد لوحظت بعض الفروقات ذات الدلالة الإحصائية بالنسبة لقيمة اللمفاويات والتي كانت أخفض لدى مجموعة PCR الإيجابي (P-value = 0.0001). كذلك كان الأمر بالنسبة لنقص الصفائح (P-value = 0.003)، وتناول قيم PT (P-value = 0.04). في حين كانت قيم PCT أعلى لدى مجموعة PCR الإيجابي (P-value = 0.04). الجدول (1).

الجدول (1). فروقات الصفات الديموغرافية والمخبرية بين مجموعتي عينة البحث من مراجعي مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021

المتغيرات	مجموعة البحث		P-value
	(+)PCR	(-)PCR	
<u>الجنس (%)</u>			
الذكور	194 (68.3)	150 (61.7%)	0.1
الاناث	90 (31.7%)	93 (38.3%)	
العمر (سنة)	64.2 ± 13.07	63.3 ± 15.9	0.5
WBC	10.95 ± 6.2	10.96 ± 5.9	0.9
NEU	9.02 ± 6.1	8.76 ± 5.3	0.6
LYM	1058 ± 993.9	1502.5 ± 1193.6	0.0001
HGB	12.1 ± 2.1	12.5 ± 6.4	0.2
MCV	83.4 ± 7.5	83.9 ± 7.6	0.4
PLT	239.3 ± 95.5	267.8 ± 124.5	0.003
CRP	209.6 ± 882.3	164.9 ± 293.2	0.7
PT	67.9 ± 19.3	75.6 ± 11.7	0.04
D-Dimer	1791.5 ± 2533.5	1838.5 ± 2477.8	0.9
PCT	2.7 ± 10.9	1.2 ± 7	0.04

عينة PCR الإيجابي:

بلغ عدد مرضى PCR الإيجابي 284 مريضاً (عدد الذكور 194 بنسبة 68.3%، وعدد الاناث 90 بنسبة 31.7%). الشكل (4). تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 27 إلى 92 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 65 سنة. تراوحت قيم الأكسجة عند القبول بين 35% و 99% وبلغ متوسط الأكسجة عند القبول 81.4% ± 11.7.



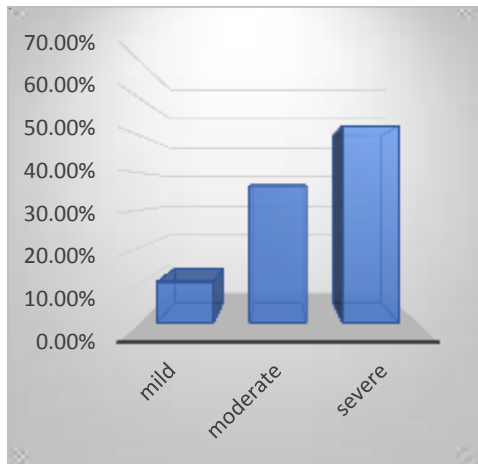
الشكل (4). توزع عينة المرضى إيجابي PCR حسب الجنس

حققت الإصابات الشديدة النسبة الأعلى بين المرضى بنسبة 60.5% بينما كانت الإصابات المتوسطة والخطيرة 18% و 21.5% على التوالي. الشكل (5). وطورت النسبة الأكبر من المرضى (52.5%) إصابة شعاعية شديدة ($\leq 50\%$)، بينما طور 36.6% إصابة متوسطة (31-50%). وطور ما تبقى من المرضى (10%) إصابة خفيفة ($\geq 30\%$). الشكل (6). من ناحية أخرى احتاج 50 مريضاً للدعم التنفسي، احتاج 11.3% منهم للتهوية الغازية (الآلية) و 6.3% للتهوية غير الغازية CPAP. وعند تحري نقص للمفاويات لدى عينة PCR الإيجابي وجد بأن 57.8% من العينة كان لديها نقص في للمفاويات، كان لدى 36.6% منها نقص متوسط، بينما تساوت درجة النقص الخفيفة والشديدة بنسبة 10.6% لكل منهما. أما بالنسبة لقيم D-Dimer عند القبول، فلم تتوفر سوى لـ 193 مريضاً من عينة PCR الإيجابي. كان D-Dimer مرتفعاً لدى 38.7% من المرضى. لاحظنا أن أشيع الاختلالات الحاصلة كانت الصمة بنسبة 5.6%، وتلتها الصدمة الانتانية بـ 3.2%. وحدثت الوفاة لدى 71 حالة بنسبة 25% من عينة PCR الإيجابي. الجدول (2)

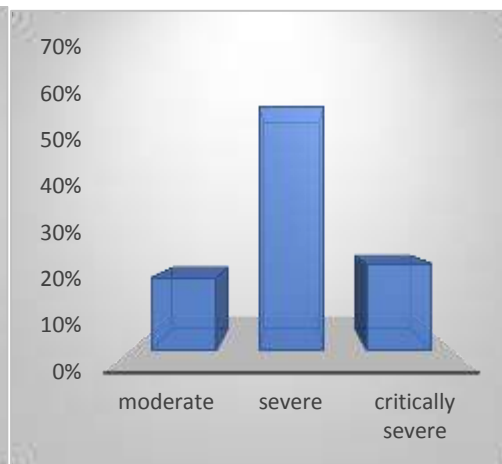
الجدول (2). توزع المرضى إيجابي PCR حسب شدة الإصابة السريرية والشعاعية، والحاجة للتهوية الآلية، والمعطيات المخبرية، والاختلالات الحاصلة

المتغير	العدد	النسبة المئوية
<u>شدة الإصابة سريرياً</u>		
متوسطة	51	18%
شديدة	172	60.5%
عالية الخطورة	61	21.5%
<u>شدة الإصابة شعاعياً</u>		
خفيفة	31	10.9%
متوسطة	104	36.6%
شديدة	149	52.5%
<u>الحاجة للتهوية الغازية وغير الغازية</u>		
CPAP	18	6.3%
التهوية الآلية	32	11.3%

<u>درجة نقص اللمفاويات</u>		
خفيف	30	10.6%
متوسط	104	36.6%
شديد	30	10.6%
<u>D-Dimer</u>		
طبيعية	83	29.2%
مرتفعة	110	38.7%
<u>الاختلاطات</u>		
صدمة انتانية	9	3.2%
خثار شرياني	3	1.1%
ARDS	1	0.4%
صمة	16	5.6%
CVA	2	0.7%
خناق الصدر	1	0.4%
DVT	3	1.1%
التهاب سحايا	1	0.4%
DIC	2	0.7%
احتشاء عضلة قلبية	1	0.4%
الوفاة	71	25%



الشكل (6). توزع المرضى تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً



الشكل (5). توزع المرضى تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

■ الإحصاء الاستدلالي:

1- **قيمة اللمفاويات:** عند دراسة العلاقة بين متوسط قيمة اللمفاويات عند القبول مع شدة الإصابة سريرياً لاحظنا انخفاض قيمة متوسط اللمفاويات في الإصابات الشديدة مع وجود فروقات إحصائية هامة بين الحالات

المتوسطة وعالية الخطورة حيث ($P\text{-value} = 0.004$)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة مع ($P\text{-value} = 0.001$). الجدول (3).

الجدول (3). القيم المتوسطة للمفاويات تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	51	1180.4 ±545.5	0.002
شديدة	172	1145.9 ±1100.4	
عالية الخطورة	61	683.6 ±344.5	

كذلك ترافق انخفاض متوسط قيمة للمفاويات عند القبول مع تزايد شدة الإصابة شعاعياً ولكن دون فروقات هامة إحصائياً. الجدول (4).

الجدول (4). القيم المتوسطة للمفاويات تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	31	1229.03 ±656.3	0.1
متوسطة	104	1125.5 ±1046.1	
شديدة	149	961.7 ±861.9	

بينما كان هناك فرق هام إحصائياً فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة، حيث كانت القيمة أخفض لدى مجموعة المرضى المتوفين ($P\text{-value} = 0.02$). الجدول (5).

الجدول (5). القيم المتوسطة للمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean ± SD	P-value
متوفي	71	842.4 ±398.1	0.02
غير متوفي	213	1122.6 ±1027.8	

2- PCT: عند دراسة العلاقة بين متوسط قيمة PCT مع شدة الإصابة سريرياً لوحظ حدوث ارتفاع في هذه القيمة مع تزايد شدة الإصابة سريرياً وذلك بفروقات إحصائية هامة بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة حيث ($P\text{-value} = 0.003$)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة مع ($p\text{-value}=0.01$). الجدول (6).

الجدول (6). القيم المتوسطة لـ PCT تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	51	0.9 ±2.6	0.009
شديدة	172	1.1 ±2.8	
عالية الخطورة	61	8.6 ±22.1	

كما لاحظنا ارتفاع متوسط قيم PCT مع تزايد شدة الإصابة شعاعياً ولكن دون فروقات هامة إحصائياً. الجدول (7)

الجدول (7). القيم المتوسطة لـ PCT تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	31	0.2 ±0.06	0.1
متوسطة	104	1.05 ±2.2	
شديدة	149	4.6 ±15.2	

وفيما يتعلق بالقيم المتوسطة لـ PCT تبعاً لحدوث الوفاة كانت القيمة المتوسطة للمفاويات مرتفعة لدى مجموعة المرضى المتوفين بفارق إحصائي هام (P-value = 0.03). الجدول (8).

الجدول (8). القيم المتوسطة لـ PCT تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean ± SD	P-value
متوفي	71	6.03 ±13.3	0.03
غير متوفي	213	1.8 ±10.1	

3- نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات: لوحظ من خلال الدراسة أن متوسط نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات عند القبول كان مرتفعاً في الإصابات الشديدة سريرياً وذلك بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة حيث (P-value = 0.0001)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة (P-value = 0.0001). الجدول (9).

الجدول (9). القيم المتوسطة لنسبة المعتدلات إلى اللمفاويات تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	51	5.9 ±4.6	0.0001
شديدة	172	9.6 ±6.4	
عالية الخطورة	61	17.1 ±9.6	

ويشكل مماثل أيضاً كانت العلاقة بين متوسط نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات وشدة الإصابة شعاعياً هامة إحصائياً (p-value = 0.0001) بين الحالات الخفيفة والشديدة وبين الحالات المتوسطة والشديدة، حيث ارتفعت النسبة مع ازدياد شدة الإصابة. الجدول (10).

الجدول (10). القيم المتوسطة لنسبة المعتدلات إلى اللمفاويات تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	31	5.4 ±4.2	0.0001
متوسطة	104	7.7 ±4.4	
شديدة	149	13.6 ±9.05	

فيما يتعلق بالعلاقة بين نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات وحدث الوفاة كانت القيمة المتوسطة لهذه النسبة أعلى لدى مجموعة المرضى المتوفين بفارق إحصائي هام (P-value = 0.0001). الجدول (11).

الجدول (11). القيم المتوسطة لنسبة العدلات إلى اللمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean ± SD	P-value
موجودة	71	13.9 ±9.4	0.0001
غير موجودة	213	9.4 ±7.1	

4- نسبة الصفائح إلى اللمفاويات: وجدنا أن متوسط نسبة الصفائح إلى اللمفاويات عند القبول ترافق مع ازدياد شدة الإصابة سريرياً وذلك بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة حيث (P-value = 0.0001)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة (P-value = 0.0001). الجدول (12).

الجدول (12). القيم المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللمفاويات تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	51	190.4 ±99.6	0.0001
شديدة	172	280.6 ±203.9	
عالية الخطورة	61	423.3 ±302.9	

بينما كان متوسط نسبة الصفائح إلى اللمفاويات مرتفعاً مع الإصابة الشديدة شعاعياً بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة بين الإصابات الخفيفة والشديدة (p-value = 0.0001)، وكذلك بين الإصابات المتوسطة والشديدة (p-value = 0.0001). الجدول (13).

الجدول (13). القيم المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللمفاويات تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	31	196.3 ±92.5	0.0001
متوسطة	104	241.5 ±177.6	
شديدة	149	352.9 ±261.3	

كما لاحظنا وجود فروقات ذات دلالة إحصائية (P-value = 0.006) فيما يتعلق بالعلاقة بين نسبة الصفائح إلى اللمفاويات وحدوث الوفاة، حيث كانت القيمة المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللمفاويات أعلى لدى مجموعة المرضى المتوفين. الجدول (14).

الجدول (14). القيم المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean ± SD	P-value
متوفي	71	359.5 ±287.8	0.006
غير متوفي	213	273.6 ±200.4	

5- D-Dimer: وجدنا عند دراسة قيم D-Dimer عند القبول أن الإصابة الشديدة سريرياً ترافقت مع قيم أعلى لـ D-Dimer بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة (P-value = 0.0001). الجدول (15).

الجدول (15). القيم المتوسطة لـ D-Dimer تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	28	1066.1 ±1963.2	0.0001
شديدة	115	1269.8 ±1921.1	
عالية الخطورة	50	3397.5 ±3296.7	

وكذلك ترافق ارتفاع متوسط D-Dimer مع تزايد شدة الإصابة شعاعياً بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين الحالات الخفيفة والشديدة وبين الحالات المتوسطة والشديدة (P-value = 0.007). الجدول (16).

الجدول (16). القيم المتوسطة لـ D-Dimer تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	19	626.5 ±1047.1	0.007
متوسطة	66	1356.01 ±2288.8	
شديدة	108	2262.6 ±2751.2	

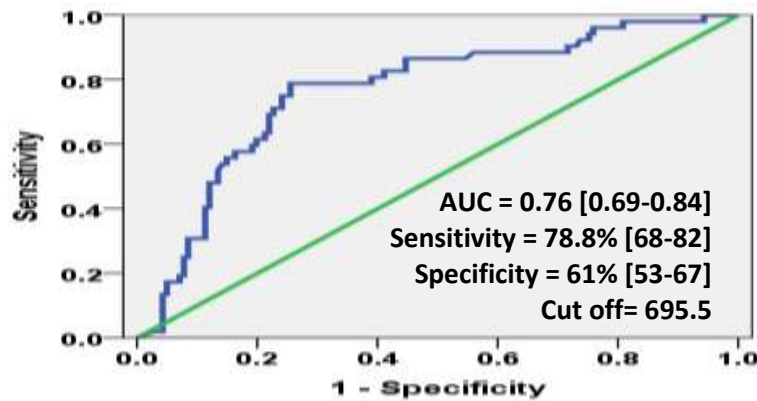
ثم درسنا العلاقة بين متوسط قيم D-Dimer وكل من الاختلاطات الأهم والأشيع التي طورها مرضى PCR الإيجابي. فكان للعلاقة بين ارتفاع قيم D-Dimer وحدوث الصمة والخثار الشرياني دلالة إحصائية هامة (P-value = 0.0001) لكل منهما، وذلك بخلافها مع حدوث DVT، و DIC، و CVA، و خناق الصدر، واحتشاء العضلة القلبية. كذلك كان هناك فرق إحصائي هام فيما يخص العلاقة بين ارتفاع قيم D-Dimer والحاجة للتهوية الآلية (P-value = 0.003)، وأخيراً كان الفرق الإحصائي هاماً جداً فيما يخص العلاقة بين ارتفاع قيم D-Dimer وحدوث الوفاة (P-value = 0.0001). الجدول (17).

الجدول (17). القيم المتوسطة لـ D-Dimer مع الاختلاطات الحاصلة والوفاة

التظاهرات الحاصلة	Mean ± SD (D-Dimer)	P-value
<u>الصمة الرئوية</u>		0.0001
موجود	5027.9 ±3337.5	
غير موجود	1498.9 ±2239.3	
<u>DVT</u>		0.3
موجود	3185.6 ±4950.2	
غير موجود	1769.4 ±2496.1	
<u>DIC</u>		0.0001
موجود	10000	
غير موجود	1705.5 ±2402.1	
<u>خثار شرياني</u>		0.0001
موجود	6806.7 ±383.6	
غير موجود	1712.3 ±2441.2	

<u>خناق الصدر</u>		
موجود	4311	0.3
غير موجود	1778.3±533.5	
<u>الاحتشاء القلبي</u>		
موجود	2300	0.8
غير موجود	1788.8±2539.8	
<u>CVA</u>		
موجود	2175±2863.7	0.8
غير موجود	1787.5±2538.1	
<u>التهوية الالابية</u>		
موجود	3177.7±2755.2	0.003
غير موجود	1585.2±2440.9	
<u>CPAP</u>		
موجود	2652.5±3156.1	0.1
غير موجود	1724.1±2476.5	
<u>الوفاة</u>		
موجود	3099.9±2808.2	0.0001
غير موجود	1308.9±2249.3	

ولتحديد مدى قدرة D-Dimer على التنبؤ بالوفاة تم تمثيل هذه العلاقة عبر منحنى Receiver Operation Characteristic (ROC Curve). ولتحديد درجة الدقة نعتمد على المساحة تحت المنحنى Area Under Curve (AUC)، إذ تعتبر درجة الدقة عالية عندما تكون AUC بين 0.9 و 1. وجدنا بأن قيمة المساحة تحت المنحنى AUC والبالغة 0.76 تعتبر ذات دقة جيدة للتنبؤ بالوفاة عند قيمة D-Dimer الحدية 695.5 نانوغرام/مل مع حساسية 78.8% ونوعية 61% وبالتالي يمكننا الاعتماد عليها كمشعر للإنذار بالوفاة. الشكل (18).



الشكل (18). مخطط يمثل العلاقة بين قيم D-Dimer والوفاة عبر منحنى ROC

6- PT: كان للعلاقة بين تناول قيم PT وحدث الاختلالات الأهم والأشيع التي طورها مرضى PCR الإيجابي كالصمة والختار الشرياني دلالة إحصائية هامة ($P\text{-value} = 0.0001$) لكل منهما، وذلك بخلافها مع حدوث DVT، و DIC، و CVA، و خناق الصدر، واحتشاء العضلة القلبية. كذلك كان هناك فرق إحصائي هام فيما يخص العلاقة بين تناول قيم PT والحاجة للتنوية الآلية ($P\text{-value} = 0.003$)، وأخيراً كان الفرق الإحصائي هاماً جداً فيما يخص العلاقة بين ارتفاع قيم PT وحدث الوفاة ($P\text{-value} = 0.0001$). الجدول (18).

الجدول (18). القيم المتوسطة لـ PT مع الاختلالات الحاصلة والوفاة

التظاهرات الحاصلة	Mean \pm SD (PT/PTT)	P-value
<u>الصمة الرئوية</u> موجود غير موجود	50.5 \pm 14.7 69.5 \pm 18.9	0.0001
<u>DVT</u> موجود غير موجود	67.7 \pm 27.2 67.9 \pm 19.3	0.9
<u>DIC</u> موجود غير موجود	28.5 \pm 6.3 68.3 \pm 19.1	0.004
<u>ختار شرياني</u> موجود غير موجود	24.3 \pm 12.1 68.6 \pm 18.6	0.0001
<u>خناق الصدر</u> موجود غير موجود	38 68.08 \pm 19.2	0.1
<u>الاحتشاء القلبي</u> موجود غير موجود	59 67.9 \pm 19.3	0.6
<u>CVA</u> موجود غير موجود	65.5 \pm 0.5 67.9 \pm 19.4	0.8
<u>التهوية الآلية</u> موجود غير موجود	54.2 \pm 2.01 69.9 \pm 19.4	0.001
<u>CPAP</u> موجود غير موجود	57.8 \pm 21.3 68.7 \pm 19.1	0.05
<u>الوفاة</u> موجود غير موجود	54.03 \pm 16.6 73.02 \pm 17.7	0.0001

المناقشة:

تناولت هذه الدراسة التظاهرات الدموية والختارية لدى مرضى الكوفيد المستجد وأهمية كل متغير منها كمشعر إنذاري وتنبؤي لسير المرض. بدايةً وجدنا من خلال تحليل معطيات الدراسة بأن قلة للمفاويات ارتبطت بإنذار سيء وكان النقص أكبر مع الإصابات الأشد. وقد بينت الدراسات الحديثة أن الغالبية العظمى من المرضى المصابين بفيروس COVID-19 يعانون من نقص بالمفاويات [5]. من المعروف أن الخلايا للمفاوية (كالخلايا للمفاوية التائية السامة للخلايا والخلايا القاتلة الطبيعية) تلعب دوراً أساسياً في الحفاظ على التوازن المناعي والاستجابة الالتهابية التالية للعدوى

الفيروسية [14]. وقد توصل Ruan et al إلى أنه على الرغم من أن تعداد الخلايا التائية يمكن أن يرتفع في بداية الإصابة بـ COVID-19، لكن عدد اللمفاويات يميل إلى الانخفاض لاحقاً، وإن هذا النقص مرتبط بإنذار الإصابة بـ COVID-19. حيث ثبت أن قيمة اللمفاويات لدى الأفراد الذين ماتوا بسبب COVID-19 كانت أقل بشكل واضح منها لدى الناجين [15]. إن الآلية المسببة لنقص اللمفاويات غير مفهومة بشكل واضح ولكن ذُكرت فرضيات حول أن الانتاج المفرط للسايتوكينات المحدث بالإصابة الفيروسية قد يؤدي للموت الخلوي المبرمج لللمفاويات [16]، و تحدثت فرضيات أخرى عن ترافق الإصابة الفيروسية الشديدة بارتفاع حمض اللاكتيك في الدم الذي يشكل سبباً لتنشيط الخلايا اللمفاوية [17]. يمكن أن تكون الأدوية الجديدة التي تستهدف تكاثر الخلايا اللمفاوية أو موت الخلايا المبرمج وذات الآلية المرتبطة باستعادة الخلايا اللمفاوية (مثبطات IL-7 أو PD-1 / PD-L1) مفيدة للمرضى الذين يعانون من إصابة شديدة. وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من نقص ليمفاويات شديد ينبغي تقديم العناية المكثفة والاستشفاء الباكر لهم [18]. أما بالنسبة للبروكالسيونين PCT - الببتيد السليف من الكالسيونين - فهو هرمون يتم تصنيعه بواسطة الخلايا المجاورة للجراب C في الغدة الدرقية، وهو ويشارك في توازن الكالسيوم [19]. أهم الأمراض التي ترفع من مستوى PCT في الدم بشدة (< 2 نانوغرام / مل) هي: الإبتان الجرثومي (مثل ذات الرئة الحادة والتهاب السحايا والتهاب الصفاق)، والحروق الكبيرة، والحوادث الشديدة، وقصور الأعضاء المتعدد، وجراحة البطن أو القلب أو الصدر [20]. نظراً للدور الهام لـ PCT في تمييز العدوى الفيروسية عن الجرثومية فقد يكون لهذا المشعر دور هام في تحديد الإنذار عند المصابين بفيروس كورونا المستجد [21]. أظهرت نتائج بحثنا وجود قيمة إنذارية هامة لارتفاع قيم PCT عند القبول لدى مرضى الكوفيد. ونتائج مماثلة أظهرت العديد من الدراسات ترافق ارتفاع مستوى PCT بشدة مع حالات الكوفيد المتقدمة، حيث تضاعفت مستويات PCT خمس مرات في الإصابات الشديدة. [6] وأشارت دراسات أخرى إلى أن أي ارتفاع طارئ في مستويات PCT يعكس بداية مرحلة حرجة من الإصابة [22]. نظراً لهذه الخصائص الفريدة والارتباط المحتمل لانخفاض المستويات مع تراجع الإصابة فهو يشكل قيمة تنبؤية واعدة [6]. وفيما يخص نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات NLR فقد أظهر البحث الذي أجراه Qin et al بأن ارتفاع نسبة NLR ترافق مع الحالات الشديدة من فيروس كورونا المستجد [23] وذلك بشكل مماثل لما أظهرته نتائج دراستنا، حيث كانت النسبة أكثر ارتفاعاً مع الحالات الأشد من COVID-19. وحاول Mo et al تفسير ذلك بكون قيمة المعتدلات مرتفعة في حالات الكوفيد الشديدة، وقيمة اللمفاويات منخفضة فيها، وبالتالي فإن NLR يميل إلى أن يكون أعلى في مرضى فيروس كورونا المستجد [24]. أما عن نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات PLR فهي تعكس بشكل أساسي درجة الحالة الالتهابية [25]. حيث تشير قيمة PLR المرتفعة إلى استجابة التهابية مفرطة النشاط وبالتالي إلى إنذارٍ أسوأ [26]. لذلك أظهرت الدراسات بأن المرضى ذوي الإصابة الشديدة من COVID-19 أبدوا مستويات مرتفعة من PLR عند القبول [27]. وأكدت نتائج دراستنا أهمية هذه العلاقة أيضاً. إن الآلية الأساسية التي تسبب ارتفاع PLR في حالات COVID-19 الشديدة ما تزال غير واضحة. يمكن أن يفسر ذلك بكون الانخفاض في عدد الخلايا اللمفاوية المطلق كان أكثر أهمية من الانخفاض في عدد الصفيحات الدموية، وذلك يؤدي إلى ارتفاع هذه النسبة [28]. على صعيد آخر، تبين من خلال دراستنا الحالية أن التراكيز المرتفعة من D-Dimer لدى مرضى الكوفيد عند القبول تتماشى مع زيادة شدة المرض سريرياً وشعاعياً. ينتج D-Dimer من تحطم الفيبرين المتشكل إلى خثرات عن طريق البلاسمين، معطياً شعراً يعكس تفعيل عملية التخثر وتحلل الفيبرين [29]. بالرغم من ذلك فإن أي عملية تزيد من إنتاج أو تحطم الفيبرين ترفع أيضاً من مستويات D-Dimer في المصل [29]. إن المرضى المصابين بـ COVID-19 هم أكثر احتمالية ليكونوا بحالة

فرط خطارية والتي قد تفسر بعدة عوامل مثل عدم السيطرة الكافية على الاستجابة المضادة للالتهاب المرافقة للإنتان الفيروسي، والذي قد يسبب خللاً في عمل خلايا البطانة وبالتالي زيادة في إنتاج الثرومبين. كذلك فإن مرضى الكوفيد المقبولين في المشفى هم أكثر احتمالاً لأن يكونوا أكبر عمراً وذوي أمراض مرافقة، وتعرض أكثر للاستلقاء المديد والاجراءات الغازية والتي تعتبر جميعاً عوامل خطر لحدوث الخثار. إضافة لذلك، فإن المرضى قد يطورون خثاراً محرضاً بالإنتان أو حتى تخثراً وعائياً منتشراً [30]. يعتبر الارتفاع في مستويات D-Dimer أشيع الموجودات المخبرية لدى مرضى الكوفيد المستشفين [31]. بينت دراسة Zang et al ودراسة Huang et al بأن قيمة D-Dimer كانت اعلى بشكل ملحوظ لدى مرضى الكوفيد الأشد خطورة منها لدى الحالات الأقل خطورة [31,32]. من ناحية أخرى وجد أن التراكيز العالية من D-Dimer ترافقت مع ازدياد معدل الوفاة ضمن المشفى. وهذا يقترح إمكانية استخدامه كمسعر وحيد للحالة السريرية لدى مرضى الكوفيد المستجد [1]. في دراسة أجراها Guan et al تم ادخال 1099 مريض من مرضى الكوفيد من أكثر من 550 مشفى في الصين، تبين بأن المرضى المتوفين كان لديهم D-Dimer (2200 نانوغرام/مل وسطيًا) أعلى من المرضى الذين بقوا على قيد الحياة (600 وسطيًا) [33]. كما وجدت دراسة راجعة ل Zhou et al أن D-Dimer الأعلى من 1 نانوغرام/مل عند القبول ترافق مع احتمال أكبر للوفاة ضمن المشفى [34]. توصلت مؤخرًا دراسة من قبل Zhang et al إلى قيمة حدية لـ D-Dimer (2000 نانوغرام/مل أربعة أضعاف) عبر منحنى ROC. لوحظ بأن 7 من أصل 12 مريض متوفي كان لديهم $D-Dimer \geq 2000$ نانوغرام/مل، ولم يكن لديهم أية أعراض سريرية شديدة عند القبول [35]. بينما اقترح Yao et al قيمة حدية أخرى أكبر من 2140 نانوغرام/مل لتحديد خطر الوفاة ضمن المشفى [1]. ومن خلال تحليل معطيات عينة دراستنا هذه استطعنا أن نوجد قيمة D-Dimer حدية (cut off value) عند القبول 695.5 نانوغرام/مل يمكن الاعتماد عليها لتحديد مرضى الكوفيد ذوي الخطورة العالية والاكتر احتمالية للوفاة. وقد يفسر هذا الفارق بين قيمة D-Dimer الحدية التي توصلنا لها والقيم المقابلة بالدراسات العالمية بصغر حجم عينتنا مقارنة بها، وارتفاع نسبة الوفيات في سورية كبلد نام وفي مشفانا خاصة. وذلك يعكس قلة الموارد البشرية والمادية وضعف الإمكانيات المتوفرة لدينا في مواجهة هذه الجائحة. على صعيد آخر بينت نتائج دراستنا أن قيمة D-Dimer عند القبول كانت أعلى لدى المرضى الذين طوروا اختلاطات مرضية وتظاهرات خطارية لاحقاً. تعتبر اضطرابات التخثر والسمات الخطارية من الاختلاطات الشائعة لدى الحالات عالية الخطورة من مرضى COVID-19. تساهم هذه الاختلاطات إلى حد كبير بإنذار المرض وبعوث الوفاة. وتحديداً تشغل الصمة الرئوية الحيز الأكبر من الحوادث الخطارية لدى مرضى COVID-19 [36]. في دراسة Berger et al تم جمع البيانات من مشفى نيويورك لـ 2377 مريض، وُجد بأن قيم D-Dimer المرتفعة عند القبول لدى مرضى COVID-19 ارتبطت بمعدل أعلى لحدوث إصابة أخطر، وتطور حوادث خطارية، وأذية كلوية حادة بالإضافة لمعدل وفيات أعلى [8]. إضافة لما سبق فقد ارتبطت قيم D-Dimer أيضاً بالحاجة للتنوية الآلية لاحقاً ($P\text{-value} < 0.001$) حسب دراسة Zhao et al وذلك بشكل مماثل لنتائج دراستنا [37]. من ناحية أخرى أكدت دراسة Demelo-Rodríguez et al أن مستويات D-Dimer لدى مرضى COVID-19 الذين طوروا DVT كانت حوالي 4527 نانوغرام/مل، بالمقارنة مع 2050 نانوغرام/مل لدى أولئك الذين لم يطوروه [38]. وخلافاً للدراسات العالمية فلم تظهر نتائج دراستنا وجود علاقة ذات أهمية بين قيمة D-Dimer عند القبول وخطر تطور DVT لاحقاً، وقد يفسر ذلك بقلّة عدد الحالات التي تم تشخيص DVT لديها من عينة الدراسة وذلك لعدم إمكانية إجراء مسح شامل للمرضى المقبولين، بينما تم إجراء إيكو دوبلر لأوعية الأطراف بناءً على الأعراض السريرية. كانت

العلاقة هامة جداً في دراستنا بين قيمة D-Dimer عند القبول واحتمال تطور صمة رئوية لاحقاً لدى مرضى COVID-19. تم تأكيد العلاقة بين D-Dimer والصمة الرئوية عبر بحث فرنسي أظهر الارتباط بين ارتفاع D-Dimer وخطر حدوث الصمة، حيث تم إجراء طبقي محوري للصدر مع حقن مادة ظليلة عند المرضى المشتبهين والمؤكدّة اصابتهم بـ COVID-19 والذين طوروا صمة رئوية [39]. وفي دراسة لـ Sofia et al كانت قيمة D-Dimer الوسطية عند القبول مرتفعة بشكل واضح لدى مجموعة المرضى الذين تم تأكيد وجود صمة رئوية لديهم مقابل المجموعة التي تم نفي وجود صمة رئوية لديهم (P-value < 0.001) [40]. كذلك أكدت نتائج بحثنا على العلاقة بين قيمة D-Dimer عند القبول وخطر تطور خثرات شريانية لاحقاً. أظهرت دراسة سعودية متعددة المراكز خلافاً للمنتوق بأن احتمال تطور الخثرات الشريانية والاختلاطات النزفية كانت أعلى من الخثرات الوريدية لدى مرضى الكوفيد ذوي الحالات الشديدة. ووجد بأن قيمة D-Dimer المرتفعة عند القبول قد تتنبأ بهذه الحوادث الخثرية [41]. كما بينت دراسة Fournier et al أن قيمة D-Dimer التي تجاوزت 1250 نانوغرام/مل عند القبول لمرضى الكوفيد قد تحدد مجموعة المرضى المعرضين لخطر تطور خثرات شريانية لاحقاً [42]. إضافة لما سبق أظهرت نتائج بحثنا بأن هناك علاقة هامة بين قيمة D-Dimer عند القبول مع خطر حدوث DIC لاحقاً، بينما لم تستطع معظم الدراسات الأخرى تأكيد هذه العلاقة بسبب صعوبة تشخيص DIC بشكل دقيق. حيث يمثل هذا الاضطراب حالة معقدة من التظاهرات السريرية والمخبرية معاً ومن الصّعب تمييزه بدقة لدى مرضى الكوفيد المستجّد، خاصة وأن الإصابة بالفيروس مرتبطة بحالة من فرط الخثرية دون حدوث استهلاك لعوامل التخثر [43]. اختتمنا بحثنا بدراسة أهمية العلاقة بين تطاول PT عند القبول وتطور الاختلاطات والحوادث الخثرية وحدث الوفاة لاحقاً، والذي تطابقت فيه نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية كدراسة Lang et al التي أظهرت بأن معدل البقاء كان أخفض بشكل هام لدى المرضى الذين تطاول لديهم PT مقارنة بأولئك الذين كان زمن PT لديهم طبيعياً [44]. وفي دراسة Polimeni et al كان PT عند القبول أقصر لدى حالات الكوفيد خفيفة الشدة والحالات التي شُفيت مقارنة بالحالات الشديدة والمرضى المتوفين [45].

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

ترافقت كل من درجة انخفاض قيمة اللمفاويات ارتفاع قيم PCT عند القبول مع زيادة شدة الإصابة سريرياً وكذلك مع احتمال وفاة أعلى. ترافق كل من ارتفاع متوسط نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات وارتفاع متوسط نسبة الصفائح إلى اللمفاويات عند القبول مع زيادة شدة الإصابة سريرياً وشعاعياً ومع احتمال أكبر للوفاة. ترافق ارتفاع قيمة D-Dimer عند القبول مع زيادة شدة الإصابة سريرياً وشعاعياً وكذلك مع احتمال وفاة أعلى. وتوصلنا لقيمة حدية لـ D-Dimer تقدر بـ 695.5 نانوغرام/مل للنتبؤ باكراً بالمرضى ذوي الخطورة الأعلى للوفاة في المشفى ومساعدة الأطباء على تمييز المرضى الأكثر حاجة للعناية الدقيقة والتداخل الباكر. كما ارتبط ارتفاع D-Dimer وتطاول PT عند القبول لدى مرضى كوفيد عالي الخطورة مع احتمال أعلى لتطور حوادث خثرية لاحقاً (كالصمة الرئوية-الخثر الشريانية) وللحاجة لتهدئة آلية؛ وذلك بفارق ملحوظ عن الحالات الخفيفة والمتوسطة الخطورة

التوصيات:

1. يجب إجراء تحاليل شاملة لمرضى فيروس كورونا المستجد عند القبول وأهمها: تعداد الكريات البيض مع الصيغة - PT - D-Dimer - PCT؛ وذلك لتحديد المرضى عاليي الخطورة وإيلاء العناية المكثفة باكراً لهم كونهم سيطورون إصابات أشد وسيكونون مرشحين لحدوث الاختلاطات الخنثارية والتنفسية لاحقاً.
2. البدء بالتميع العلاجي المناسب باكراً لهؤلاء المرضى كونهم أشد عرضة لتطوير حوادث خنثارية لاحقاً، مع المسح الدوري الشعاعي (طبقاً لمرضى حقن - إيكو دوبلر للأوعية) لكشف هذه الاختلاطات باكراً ومعالجتها بالشكل المناسب.
3. إجراءات دراسات مستقبلية على D-Dimer لإيجاد قيمة حدية أكثر دقة كمسعر تنبؤي للوفاة.

اختصارات:

COVID: مرض فيروس كورونا

SARS: متلازمة تنفسية شديدة حادة

D-Dimer: نواتج تحلل الفيبرينوجين

PT: زمن البرثرومين

PCR: اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل

HGB: الخضاب

PLT: الصفائح

PE: الصمة الرئوية

DVT: الخثار الوريدي العميق

CRP: البروتين الارتفاعي C

ARDS: متلازمة العسرة التنفسية الحادة

CVA: حادث وعائي دماغي

DIC: الخثار الوريدي المنتشر

CPAP: ضغط هوائي إيجابي مستمر

Mild: خفيفة

Moderate: متوسطة

Severe: شديدة

Critically severe: عالية الخطورة

NLR: نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات

PLR: نسبة الصفائح إلى اللمفاويات

References:

1. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 8, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
2. Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
3. Hui Long, Lan Nie, Xiaochen Xiang, Huan Li, Xiaoli Zhang, Xiaozhi Fu, Hongwei Ren, Wanxin Liu, Qiang Wang, Qingming Wu, "D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis", *BioMed Research International*, vol. 2020, Article ID 6159720, 10 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6159720>
4. Rahi, M. S., Jindal, V., Reyes, S. P., Gunasekaran, K., Gupta, R., & Jaiyesimi, I. (2021). Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Annals of hematology*, 100(2), 309–320. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>
5. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)).
6. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 505, 190–191. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>.
7. Yu, H. H., Qin, C., Chen, M., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis research*, 195, 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>
8. Berger, J. S., Kunichoff, D., Adhikari, S., Ahuja, T., Amoroso, N., Aphinyanaphongs, Y., Cao, M., Goldenberg, R., Hindenburg, A., Horowitz, J., Parnia, S., Petrilli, C., Reynolds, H., Simon, E., Slater, J., Yaghi, S., Yuriditsky, E., Hochman, J., & Horwitz, L. I. (2020). Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 40(10), 2539–2547. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314872>
9. Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Guideline (6th ed.) (inChinese). 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
10. Simpson, S., Kay, F.U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J.H., Chung, M., Henry, T.S., Kanne, J.P., Kligerman, S., Ko, J.P. and Litt, H. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), p.e200152. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
11. Chang, Y. C., Yu, C. J., Chang, S. C., Galvin, J. R., Liu, H. M., Hsiao, C. H., Kuo, P. H., Chen, K. Y., Franks, T. J., Huang, K. M., & Yang, P. C. (2005). Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*, 236(3), 1067–1075. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363040958>.
12. radiologyassistant.nl. (n.d.). The Radiology Assistant: COVID-19 Imaging findings. [online] Available at: <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/covid19-imaging-findings>.
13. <https://mft.nhs.uk/the-trust/other-departments/laboratory-medicine/haematology/reference-ranges/isth-dic-scoring-system/>
14. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
15. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
16. Liao, Y. C., Liang, W. G., Chen, F. W., Hsu, J. H., Yang, J. J., & Chang, M. S. (2002). IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 169(8), 4288–4297. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.8.4288>
17. Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., Edinger, M., Gottfried, E., Schwarz, S., Rothe, G., Hoves, S., Renner, K., Timischl, B., Mackensen, A., Kunz-Schughart, L., Andreesen, R., Krause, S. W., & Kreutz, M. (2007). Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*, 109(9), 3812–3819. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972>

18. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
19. Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., & Bohuon, C. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 79(6), 1605–1608. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989463>
20. Aryafar, A., Di Marzio, A., Guillard, O., Pontailier, M., Vicca, S., & Bojan, M. (2019). Procalcitonin Concentration Measured Within the First Days of Cardiac Surgery Is Predictive of Postoperative Infections in Neonates: A Case-Control Study. *Pediatric cardiology*, 40(6), 1289–1295. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02150-y>
21. Lima, M., Barros, L., & Aragão, G. F. (2020). Could autism spectrum disorders be a risk factor for COVID-19?. *Medical hypotheses*, 144, 109899. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109899>
22. Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J., Shen, B., & Gong, Z. (2020). Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
23. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
24. Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., Xiong, Y., Cheng, Z., Gao, S., Liang, K., Luo, M., Chen, T., Song, S., Ma, Z., Chen, X., Zheng, R., Cao, Q., Wang, F., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa270. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>
25. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
26. Kartal, O., & Kartal, A. T. (2017). Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratislavske lekarske listy*, 118(9), 513–516. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_099
27. Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M., Liu, X. Y., Liu, H. M., Guo, Z., Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*, 92(9), 1533–1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
28. Yang M (2020) Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3527420>.
29. Linkins, L. A., & Takach Lapner, S. (2017). Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *International journal of laboratory hematology*, 39 Suppl 1, 98–103. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>
30. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
31. Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
32. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5))
33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720 .doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
34. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
35. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>

36. Longchamp, G., Manzocchi-Besson, S., Longchamp, A., Righini, M., Robert-Ebadi, H., & Blondon, M. (2021). Proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis journal*, 19(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00266-x>
37. Zhao, R., Su, Z., Komissarov, A. A., Liu, S. L., Yi, G., Idell, S., Matthay, M. A., & Ji, H. L. (2021). Associations of D-Dimer on Admission and Clinical Features of COVID-19 Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in immunology*, 12, 691249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691249>
38. Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L., Parra-Virto, A., Toledano-Macías, M., Toledo-Samaniego, N., García-García, A., García-Fernández-Bravo, I., Ji, Z., de-Miguel-Diez, J., Álvarez-Sala-Walther, L. A., Del-Toro-Cervera, J., & Galeano-Valle, F. (2020). Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis research*, 192, 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>
39. Léonard-Lorant, I., Delabranche, X., Séverac, F., Helms, J., Pautet, C., Collange, O., Schneider, F., Labani, A., Bilbault, P., Molière, S., Leyendecker, P., Roy, C., & Ohana, M. (2020). Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*, 296(3), E189–E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
40. Ventura-Díaz, S., Quintana-Pérez, J. V., Gil-Boronat, A., Herrero-Huertas, M., Gorospe-Sarasúa, L., Montilla, J., Acosta-Batlle, J., Blázquez-Sánchez, J., & Vicente-Bártulos, A. (2020). A higher D-dimer threshold for predicting pulmonary embolism in patients with COVID-19: a retrospective study. *Emergency radiology*, 27(6), 679–689. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01859-1>
41. Al Raizah, A., Al Askar, A., Shaheen, N., Aldosari, K., Alnahdi, M., Luhanga, M., Alshuaibi, T., Bajhmoum, W., Alharbi, K., Alshari, G., Algahtani, H., Alrayes, E., Basendwah, A., Abotaleb, A., & Almegren, M. (2021). High rate of bleeding and arterial thrombosis in COVID-19: Saudi multicenter study. *Thrombosis journal*, 19(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00265-y>
42. Fournier, M., Faille, D., Dossier, A., Mageau, A., Nicaise Roland, P., Ajzenberg, N., Borie, R., Bouadma, L., Bunel, V., Castier, Y., Choquet, C., Crestani, B., Daugas, E., Deconinck, L., Descamps, D., Descamps, V., Dieudé, P., Ducrocq, G., Faucher, N., Goulenok, T., ... Sacré, K. (2021). Arterial Thrombotic Events in Adult Inpatients With COVID-19. *Mayo Clinic proceedings*, 96(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.11.018>
43. Moreno, G., Carbonell, R., Bodí, M., & Rodríguez, A. (2021). Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina intensiva*, 45(1), 42–55. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006>
44. Wang, L., He, W. B., Yu, X. M., Hu, D. L., & Jiang, H. (2020). Prolonged prothrombin time at admission predicts poor clinical outcome in COVID-19 patients. *World journal of clinical cases*, 8(19), 4370–4379. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i19.4370>
45. Polimeni, A., Leo, I., Spaccarotella, C., Mongiardo, A., Sorrentino, S., Sabatino, J., De Rosa, S., & Indolfi, C. (2021). Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. *Scientific reports*, 11(1), 10464. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89967-x>