

صاحب امتیاز: سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

مدیر مسئول: دکتر محمد رئیسزاده

سردبیر: دکتر بابک شکارچی

دستیار فنی دبیر: دکتر ماکان صدر

دستیار علمی دبیر: دکتر بنفشه درمنش

مدیر اجرایی: دکتر غزال گل‌علیزاده

ویراستار خلاصه انگلیسی مقالات: دکتر هاله کوثری

شاپای چاپی: ۱۵۶۲-۱۰۷۳

شاپای الکترونیک: ۳۰۴۱-۹۹۵۶

عنوان: نشست های سندرم پسا کووید

گردآوری و تدوین: معاونت آموزشی و پژوهشی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

تالیف: جمعی از نویسندگان

طراحی جلد: الهه چراغی

صفحه آرایشی: الهه چراغی

• این مجله در داده بانک‌های پزشکی Global Health، CAB Abstracts، IMEMR، CINAHL، بانک اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (www.SID.ir) و پایگاه استنادی علوم جهان اسلام (www.ISC.gov.ir) و بانک اطلاعات نشریات کشور (www.magiran.com) نمایه می‌گردد.

• تأمین منابع مالی برای چاپ و انتشار این نشریه برعهده سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران است.

• هرگونه استفاده از مطالب نشریه بدون ذکر منبع ممنوع است.

• براساس مصوبه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به نگارندگان مقالات مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، امتیاز ارتقای علمی پژوهشی تعلق می‌گیرد.

اللَّهُ الرَّحْمَنُ الرَّحِيمُ



مرکز تحقیقات
ایمونولوژی مولکولی



سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

نشست های سندرم پسا کووید

مجموعه مقالات

اردیبهشت لغایت آبان ۱۴۰۴

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی

با همکاری ۶ گروه علوم پایه و ۷ گروه بالینی

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران



سازمان اسناد و کتابخانه ملی



وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

اعضای کمیته علمی:

دکتر محمد حسین نیک نام، پزشک ایمنولوژیست، استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر علیرضا استقامتی، فوق متخصص غدد، استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر عبدالرحمان رستمیان، فوق متخصص روماتولوژی، استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سارا اسدی اصل، پزشک ایمنولوژیست، دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر نرجس سلیمانی فر، دکترای پزشکی مولکولی، استادیار، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمدعلی ذوالفقاری، دکترای پزشکی مولکولی، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سمیه مامی، دکترای ایمنولوژی، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

اعضای کمیته اجرایی:

دکتر محمد حسین نیک نام، پزشک ایمنولوژیست، استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر عبدالرحمان رستمیان، فوق متخصص روماتولوژی، استاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمدعلی ذوالفقاری، دکترای پزشکی مولکولی، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
خانم مریم صدر السادات، کارشناس مسئول آزمایشگاه، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
خانم هانیه مجتهدی، کارشناس ارشد آزمایشگاه، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
خانم اکرم جعفریان، کارشناس ارشد آزمایشگاه، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
آقای محراب صفدری، کارشناس ارشد آزمایشگاه، پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
آقای علی زارع زاده، دانشجوی دکترای ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
آقای یوسف محمدی، دانشجوی دکترای ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تذکر ۱:

چاپ مقالات پذیرفته شده در کتابچه به همان صورت ارسال شده، از طرف مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی بوده و هیچ گونه اعمال نظری انجام نگردیده است، لذا مسئولیت صحت نگارش و ویرایش مطالب بر عهده نویسندگان مقالات می باشد.

تذکر ۲:

کلیه حقوق اعم از چاپ و تکثیر، نسخه برداری، ترجمه و اقتباس برای سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران محفوظ است و انتشار مجدد مقالات پیگرد قانونی دارد.



بسمه تعالی

با سلام و درود

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی تهران در راستای اهداف پژوهشی و رسالت علمی خود اقدام به برگزاری سلسله نشست های لانگ کووید با هدف تبیین یافته های علوم پایه و بالینی در زمینه این عارضه فراگیر نموده است. دوره اول این جلسات که با همکاری دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران و مجتمع بیمارستانی امام خمینی و طی ده جلسه برگزار شده است به موضوعات محوری شامل اپیدمیولوژی، روماتولوژی، هماتولوژی، غدد، زنان، اطفال، ریه، روانپزشکی، عوارض عضلانی-اسکلتی و درسهای آموخته پرداخته است. در این جلسات از اساتید برجسته دانشگاه علوم پزشکی تهران و دانشگاه های دیگر کشور استفاده شده است که در قالب سخنرانی و پانل به بیان تجربیات بالینی و تحقیقاتی خود در زمینه لانگ کووید پرداخته اند.

ویژه نامه حاضر شامل سخنرانی ها و یافته های بومی و جهانی درمورد عوارض لانگ کووید می باشد که جهت اطلاع جامعه پزشکی تدوین گردیده است. امید است با تداوم این جلسات و جلسات مشابه با محوریت بیماری های نوپدید و بازپدید، قدمی در مسیر ارتقا سلامت عمومی جامعه و افزایش سطح تحقیقات اثرگذار برداشته شود.

و من الله توفیق

دکتر محمدحسین نیک نام

رئیس مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی

استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

شماره صفحه	عنوان مقاله	چکیده انگلیسی
۷ - ۱۶	کووید مستمر و پیامدهای آن بر نظام سلامت ایران: شواهد و توصیه های سیاستی	۱۳۲
۱۷ - ۲۵	تأثیرات ایمونوپاتولوژیک لانگ کووید بر سیستم تولید مثل	۱۳۳
۲۶ - ۳۶	بیماری های خودایمن و روماتولوژیک در سندرم پساکرونا	۱۳۴
۳۷ - ۵۱	عوارض هماتولوژیک و ترومبوتیک سندرم پساکووید ۱۹	۱۳۵
۵۲ - ۶۳	عوارض تنفسی لانگ کووید: دیدگاه های ایمونولوژیک، بالینی و رادیولوژیک	۱۳۶
۶۴ - ۷۶	اختلالات روانی پس از ابتلا به عفونت کووید ۱۹	۱۳۷
۷۷ - ۸۹	اختلالات غدد درون ریز در دوران پساکووید از دیدگاه ایمونولوژیک	۱۳۸
۹۰ - ۱۰۲	سندرم پس از کووید ۱۹- در کودکان	۱۳۹
۱۰۳ - ۱۱۱	مشکلات عضلانی- اسکلتی پس از ابتلا به کووید ۱۹	۱۴۰
۱۱۱ - ۱۳۱	از بحران تا تحول: درس های کووید-۱۹ برای بازطراحی نظام های سلامت و آموزش و پژوهش	۱۴۱

کووید مستمر و پیامدهای آن بر نظام سلامت ایران: شواهد و

توصیه‌های سیاستی

چکیده

مقدمه: پاندمی کووید-۱۹ با ظهور پدیده کووید مستمر، پیامدهای بلندمدت و پایداری را بر نظام سلامت جهانی تحمیل کرده است. این سندرم که شامل علائم مزمن جسمی، روانی و شناختی است، به چالشی اساسی در سلامت عمومی تبدیل شده و نیازمند تحلیل اپیدمیولوژیک دقیق برای درک ابعاد واقعی آن است. هدف این مقاله، بررسی ابعاد اپیدمیولوژیک کووید مستمر، تأثیر آن بر شاخص‌های کلان سلامت مانند امید به زندگی، و ارائه توصیه‌های راهبردی برای نظام سلامت ایران است.

روش‌ها: این مقاله یک مرور روایتی است که بر پایه تحلیل و جمع‌بندی مباحث یک نشست تخصصی در زمینه اپیدمیولوژی و سیاست‌گذاری سلامت تدوین شده است. برای تکمیل تحلیل‌ها، جستجوهای در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر انگلیسی انجام شدند.

یافته‌ها: مطالعات در ایران و منطقه غرب آسیا شیوع بالای کووید مستمر را تأیید می‌کنند، با گزارش‌هایی از ۳۲٪ تا ۷۵٪ در جمعیت‌های مختلف. عوامل خطری مانند سن بالاتر، بیماری‌های زمینه‌ای، و سابقه بستری با بروز علائم مزمن پس از کووید مرتبط هستند. تحلیل داده‌های جهانی و منطقه‌ای نشان داد که در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱، امید به زندگی در بسیاری از کشورها، از جمله ایران، کاهش قابل‌توجهی داشت و بازگشت آن به سطح قبل از پاندمی کند بود.

نتیجه‌گیری: کووید مستمر یک چالش سلامت عمومی پایدار است که نیازمند توجه فوری و رویکردی چندوجهی است. برای مقابله مؤثر با این سندرم در ایران، توصیه می‌شود که نظام پایش و جمع‌آوری داده‌ها تقویت شده، تعاریف و معیارهای تشخیصی استانداردسازی شوند، و سرمایه‌گذاری در پژوهش‌های بومی و خدمات توان‌بخشی چندبخشی افزایش یابد. این اقدامات می‌تواند به مدیریت بهتر این بحران خاموش و افزایش تاب‌آوری نظام سلامت کشور کمک کند.

کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، کووید مستمر، امید به زندگی، مرگ‌ومیر اضافی، نظام سلامت، اپیدمیولوژی، ایران

علی زارع زاده^۱، سید آریا نژاد قادری^۲، نرجس سلیمانی فر^۳، سارا اسدی اصل^۳، محمدعلی ذوالفقاری^۳، عبدالرحمان رستمیان^۴، علیرضا استقامتی^۴، محمدحسین نیک نام^۳، علی اکبر حق دوست^۵

^۱ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات مراقبت اچ آی وی و عفونت‌های آمیزشی، مرکز همکار سازمان جهانی بهداشت، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

^۳ مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۵ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

موجب شده است که آمارهای مرتبط با شیوع کووید مستمر بسیار متغیر و تا حدی غیرقابل مقایسه باشند (۱۰، ۱۱). این عدم یکپارچگی، نه تنها تحلیل داده‌ها را با دشواری مواجه می‌سازد، بلکه برنامه‌ریزی و تخصیص منابع سلامت را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین، یکی از پیش‌نیازهای اساسی برای پیشبرد مطالعات اپیدمیولوژیک در این حوزه، تدوین تعاریف عملیاتی مشترک و طراحی چارچوب‌های سنجش جامع‌نگر است.

علاوه بر ملاحظات بالینی، اثرات جمعیت‌محور کووید مستمر نیز قابل توجه‌اند. این سندرم به‌صورت بالقوه توانایی آن را دارد که ظرفیت نظام‌های سلامت را در بلندمدت تحت فشار قرار دهد، تقاضا برای خدمات مراقبت‌های اولیه و تخصصی را افزایش دهد و موجب فرسودگی کارکنان سلامت شود (۱۲). همچنین، از آنجا که گروه‌هایی نظیر سالمندان، زنان، افراد دارای بیماری‌های مزمن، و جوامع کم‌برخوردار ممکن است بیشتر در معرض عوارض کووید مستمر قرار گیرند، نابرابری‌های سلامت نیز تشدید خواهد شد (۱۳). از این‌رو، تحلیل‌های اپیدمیولوژیک باید علاوه بر جنبه‌های کمی، به عوامل اجتماعی و ساختاری مؤثر بر توزیع بیماری نیز توجه داشته باشند.

در این مقاله، تلاش می‌شود تا با تمرکز بر شواهد موجود در ایران و منطقه، ابعاد اپیدمیولوژیک کووید مستمر، تأثیر آن بر شاخص‌های کلان سلامت مانند امید به زندگی، و چالش‌های سیاست‌گذاری در نظام سلامت ایران مورد بررسی قرار گیرد. هدف نهایی ارائه توصیه‌های عملی و مستدل برای تقویت زیرساخت‌ها و برنامه‌های ملی در مواجهه با این سندرم است.

روش کار

این مقاله یک مرور روایتی است که بر پایه تحلیل و جمع‌بندی مباحث ارائه‌شده در یک نشست تخصصی در زمینه اپیدمیولوژی و سیاست‌گذاری سلامت در حوزه کووید مستمر تدوین شده است. هدف از این مرور، ترکیب دانش تخصصی جمعی با آخرین شواهد علمی منتشرشده برای ارائه یک تحلیل جامع و توصیه‌های سیاستی عملیاتی مرتبط با نظام سلامت ایران است. برای غنی‌سازی مباحث و پشتیبانی از تحلیل‌ها، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر علمی با کلیدواژه‌های فارسی و انگلیسی مرتبط «کووید مستمر»، «پساکووید»، «ایران»، «اپیدمیولوژی»، و «سیاست‌گذاری سلامت» صورت گرفت. این اطلاعات جهت تقویت استدلال‌ها و ارائه داده‌های به‌روز به کار گرفته شده است.

همه‌گیری کووید-۱۹ از زمان ظهور خود در اواخر سال ۲۰۱۹، نظام‌های سلامت، اقتصاد و ساختارهای اجتماعی جهان را با چالشی بی‌سابقه مواجه ساخت (۱). با گذشت بیش از چهار سال از آغاز این بحران جهانی، یکی از پیامدهای نگران‌کننده و ماندگار این ویروس که همچنان مورد توجه ویژه متخصصین نظام سلامت قرار دارد، کووید مستمر (Long COVID) می‌باشد (۲). این پدیده که به تداوم یا بروز مجدد مجموعه‌ای از علائم جسمانی، روانی و شناختی پس از عبور از فاز حاد بیماری اطلاق می‌شود، به موضوعی محوری در مطالعات سلامت جمعیت‌ها تبدیل شده و نیازمند رویکردی عمیق، بین‌رشته‌ای و مبتنی بر اپیدمیولوژی است (۳، ۴).

کووید مستمر به دلیل تنوع و پیچیدگی علائم، گستره وسیع درگیری و تفاوت‌های عمیق در بروز آن میان افراد مختلف، از چارچوب‌های رایج بیماری‌های عفونی فراتر رفته است (۵). این سندرم، در میان برخی بیماران منجر به ناتوانی‌های عملکردی طولانی‌مدت، کاهش کیفیت زندگی و اختلال در بازگشت به فعالیت‌های روزمره یا شغلی نیز شده است (۶). ماهیت نامنظم و گاه متغیر علائم نشان می‌دهد که با پدیده‌ای چندوجهی مواجه‌ایم که ارزیابی آن فراتر از صرف رویکردهای بالینی، مستلزم نگاهی ساختاریافته و جمعیت‌محور است (۷، ۸).

در این میان، رویکرد اپیدمیولوژیک به عنوان ابزار مفهومی و تحلیلی قدرتمند، نقش بسزایی در توصیف ابعاد این بحران ایفا کرده است. تحلیل‌های اپیدمیولوژیک، از طریق بررسی شیوع و بروز سندرم پساکووید در جمعیت‌های مختلف، شناسایی عوامل خطر ساز، سنجش بار بیماری، و پایش تغییرات الگوهای سلامت در سطح جامعه، به ما کمک می‌کند تا ابعاد واقعی این پدیده را بهتر درک کرده و بر اساس آن، سیاست‌گذاری بهداشتی، اقتصادی و اجتماعی اثربخش‌تری طراحی نماییم (۹).

علی‌رغم اهمیت این سندرم، نظام سلامت ایران با چالش‌های ساختاری در شناسایی و مدیریت آن روبه‌رو است. نبود اجماع جهانی در تعریف دقیق کووید مستمر و فقدان معیارهای تشخیصی استاندارد، از جمله چالش‌های مهم در مسیر تحلیل‌های اپیدمیولوژیک این پدیده به‌شمار می‌رود (۱۰). تفاوت در دوره زمانی اطلاق کووید مستمر (چهار هفته، دوازده هفته یا بیشتر)، تنوع ابزارهای سنجش علائم و ناهمگونی جمعیت‌های مورد مطالعه،

در نهایت، با استفاده از یک چارچوب تحلیلی سیاستی، یافته‌ها و مباحث گردآوری شده برای شناسایی چالش‌های اصلی و تدوین توصیه‌های سیاستی مرتبط با زیرساخت‌ها و ظرفیت‌های موجود در نظام سلامت ایران مورد تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

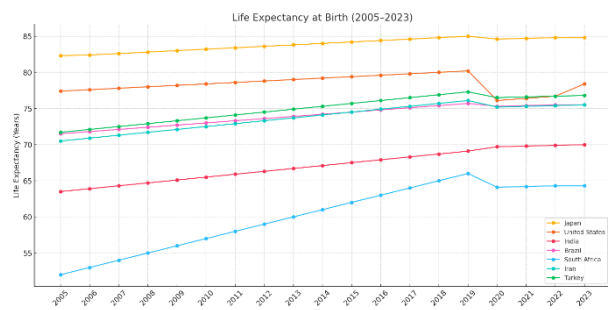
وضعیت جهانی کووید مستمر و تأثیر آن بر امید به زندگی

مرگومیر ناشی از کووید-۱۹ را می‌توان به چهار گروه تقسیم کرد: ۱. بیماران با تشخیص قطعی که بر اثر عوارض حاد فوت کردند. ۲. بیمارانی که علائم بالینی داشتند اما تست مولکولی‌شان منفی بود. ۳. مرگ‌های پیش‌گیری شده، که در طول همه‌گیری به دلیل کاهش حوادث و بیماری‌های عفونی دیگر کاهش یافتند. ۴. مرگ‌های غیرمستقیم که به دلیل عدم ارائه خدمات به سایر بیماری‌ها در زمان اوج پاندمی یا عوارض بلندمدت کووید-۱۹ بر ارگان‌های حیاتی رخ دادند. این گروه چهارم، مورد توجه اصلی این مقاله است.

تحلیل داده‌های بین‌المللی نشان می‌دهد که با شروع پاندمی، امید به زندگی در بسیاری از کشورها کاهش چشمگیری داشت. با شیوع SARS-CoV-2 در اواخر ۲۰۱۹ و تبدیل آن به یک بحران جهانی سلامت، شاخص امید به زندگی در بسیاری از کشورها دچار افت شدیدی شد. این امر در کشورهای آمریکا، برزیل، ایران، و آفریقای جنوبی بسیار بارز است. در آفریقای جنوبی نیز که نظام سلامت شکننده‌تری دارد، افت شدیدتری دیده می‌شود؛ امید به زندگی از حدود ۶۶ سال به حدود ۶۴.۳ سال کاهش یافته است. ایران و برزیل نیز افت حدود ۱ تا ۱.۵ سالی را تجربه کرده‌اند، که با داده‌های رسمی و مقالات و گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت هم‌خوانی دارد (۱۴-۱۶). ایالات متحده در سال ۲۰۲۰ حدود ۲.۵ سال کاهش امید به زندگی را تجربه کرد (از حدود ۷۹.۹ به حدود ۷۷.۵ سال). مطالعات علمی مختلف این افت را به افزایش مرگومیر ناشی از کووید، به‌ویژه در جمعیت‌های مسن و دارای بیماری‌های زمینه‌ای نسبت داده‌اند (۱۷، ۱۸). در حالی که پیش از سال ۲۰۱۹، امید به زندگی در اکثر کشورها روندی افزایشی داشت (مانند ژاپن که به ۸۴.۵ سال رسید و ایران و ترکیه که به بیش از ۷۶ سال رسیدند)، در سال ۲۰۲۰ این روند معکوس شد.

اگرچه در سال‌های ۲۰۲۲ و ۲۰۲۳ روند بهبود نسبی مشاهده شد، بسیاری از کشورها هنوز به سطح قبل از پاندمی بازنگشته‌اند (شکل ۱). این موضوع می‌تواند به اثرات پایدار کووید-۱۹ بر سلامت

عمومی، پیامدهای روانی-اجتماعی و اختلال در خدمات پزشکی غیرمرتبط با کووید مربوط باشد. از سوی دیگر، کشورهایی مانند ژاپن و ترکیه ثبات بیشتری را نشان می‌دهند، که ممکن است به واکنش مؤثرتر سیستم بهداشتی، سرعت واکسیناسیون بالا و رعایت بیشتر تدابیر بهداشتی در جامعه نسبت داده شود (۱۹، ۲۰).



شکل ۱. امید به زندگی در بدو تولد برای هفت کشور ژاپن، ایالات متحده، هند، برزیل، آفریقای جنوبی، ایران و ترکیه از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۳. داده‌ها به عنوان تابعی از زمان (سال) رسم شده‌اند و روندهای متمایزی را در میان کشورهای مختلف نشان می‌دهند. محور عمودی نشان‌دهنده امید به زندگی بر حسب سال است. داده‌ها از منابعی مانند سازمان جهانی بهداشت، بانک جهانی و بخش جمعیت سازمان ملل متحد است.

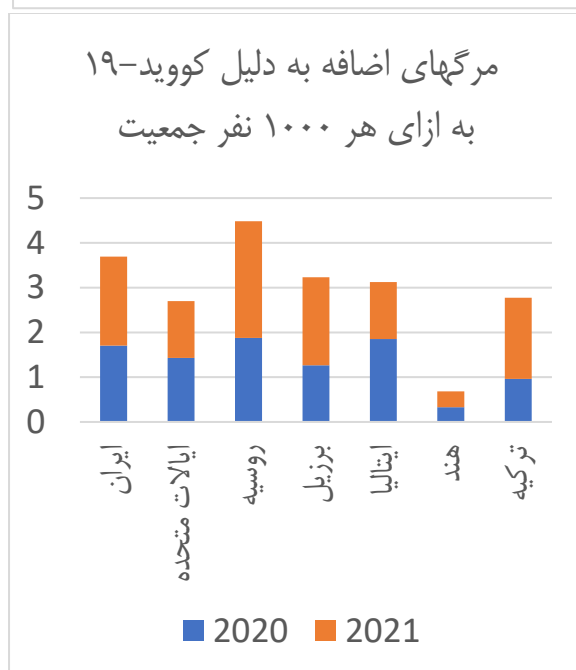
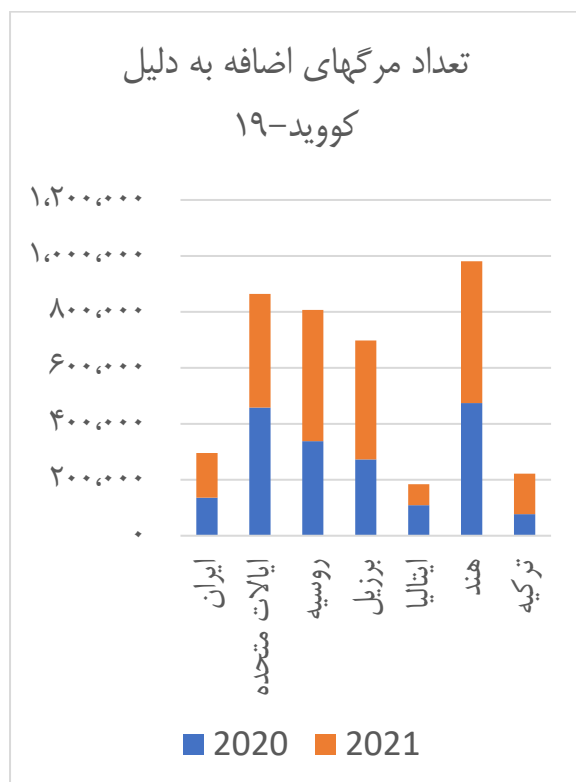
شواهد ایران

مطالعات داخلی در ایران، ابعاد اپیدمیولوژیک کووید مستمر را در جمعیت‌های مختلف تأیید می‌کنند. در ایران، یک مطالعه جامعه‌محور در استان فارس در سال ۱۴۰۲ گزارش کرد که در میان افراد با سابقه کووید-۱۹، ۳۶.۴٪ پس از بهبودی علائمی از سندرم کووید مستمر را تجربه کرده‌اند (۹). با مقایسه با گروه کنترل عاری از کووید، بروز علائمی که به طور اختصاصی ناشی از کووید بودند حدود ۱۳٪ برآورد شد. در این مطالعه، عواملی مانند سن بالاتر، سابقه بستری، بیماری‌های قلبی-عروقی و نیز مصرف کورتیکواستروئید یا شیمی‌درمانی، با شانس بیشتر بروز علائم کووید مستمر همبستگی داشتند (۹).

مطالعه‌ی دیگری در موسسه پاستور تهران روی ۲۵۴ فرد مبتلا نیز نشان داد، ۶۴.۱٪ شرکت‌کنندگان حداقل یک علامت در فاز پس از عفونت داشتند؛ شایع‌ترین علامت‌ها، علائم عصبی با حدود ۹۱ درصد از کل بیماران بودند. همچنین در این مطالعه نیز مانند مطالعه انجام شده توسط توکلی و همکاران، بیماری‌های زمینه‌ای و سن بالاتر با احتمال بیشتر بروز علائم کووید مستمر ارتباط معنی‌دار داشتند (۲۱).

در ایران، در گروه بیماران بستری‌شده، مطالعه‌ای روی ۱۴۱ کودک و نوجوان بستری‌شده در بوشهر نشان داد ۳۲.۶٪ این افراد پس از بهبودی علائم طولانی‌مدتی داشته‌اند. شایع‌ترین علائم در این گروه خستگی

نرخ ۱.۰ در ۲۰۲۰ به ۱.۸ در ۲۰۲۱ صعود کرد. ایران نیز با افزایش نرخ از ۱.۷ به ۲.۰، تصویر مشابهی از فشار مداوم بر نظام سلامت و افزایش متغیر مرگ‌های غیرمستقیم نمایش داد (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه تعداد مرگ‌ومیر خام و نرخ مرگ‌ومیر اضافی به ازای هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت در ایران و شش کشور منتخب در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱. داده‌ها نشان‌دهنده تغییرات محسوس در نرخ مرگ‌ومیر در کشورهای مختلف است. در حالی که برخی کشورها نرخ خود را کاهش داده‌اند، ایران و ترکیه با افزایش نرخ مرگ‌ومیر اضافی مواجه بوده‌اند.

مرگ‌ومیر غیرمستقیم، مفهومی که شامل کسانی می‌شود که به دلیل کمبود منابع بیمارستانی یا اختلال در ارائه مراقبت‌های

(۵۴.۳٪)، اختلال توجه و تمرکز (۴۱.۳٪) و علائم اضطراب و افسردگی (۳۴.۷٪) بودند. از عوامل خطر قابل توجه می‌توان به سن بالاتر و سابقه قرارگیری در معرض دود سیگار اشاره کرد (۲۲).

در گروه‌های خاص، مطالعه‌ای روی ۴۴ نفر از کادر درمانی در شهر کاشان نشان داد که ۷۵.۷٪ آن‌ها علائم کووید مستمر را تجربه کرده‌اند. شایع‌ترین علامت‌ها خستگی (۵۳.۱٪)، سرفه (۴۳.۱٪) و ضعف عضلانی (۳۷.۱٪) بودند (۲۳). عوامل خطر در این مطالعه شامل داشتن علائم حاد متعدد در مرحله اولیه بیماری و اشتغال در مشاغل پرخطر نظیر پرستاری بودند (۲۳).

در ایران، آمار رسمی وزارت بهداشت بیش از ۷ میلیون مورد تأییدشده و بیش از ۱۴۷ هزار مورد مرگ ناشی از کووید را گزارش کرده‌اند، اما داده‌های دقیق در مورد میزان بروز کووید مستمر همچنان محدود است (۲۴). با این وجود، نتایج مطالعات داخلی تأکید می‌کنند که کووید مستمر باید به عنوان یک چالش جدی سلامت عمومی در سیاست‌های مراقبتی کشور مورد توجه قرار گیرد.

مقایسه میان‌کشوری مرگ‌ومیرهای اضافی ناشی از کووید-۱۹ در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱

تحلیل مرگ‌ومیر اضافی که به معنای افزایش تعداد فوت‌شدگان نسبت به انتظارات آماری پیش از پاندمی است، معیار جامعی برای درک بار واقعی همه‌گیری به شمار می‌آید. داده‌های خام در نمودار شمار مطلق مرگ‌ومیر اضافی شکل ۲ نشان می‌دهد که کشورهای هند، روسیه و ایالات متحده در سال ۲۰۲۰ با بیش از ۴۰۰ تا ۵۰۰ هزار فوت بیش از سقف مورد انتظار مواجه بودند، در حالی که در سال ۲۰۲۱، این ارقام به ترتیب به حدود ۵۰۰,۰۰۰، ۴۲۰,۰۰۰ و ۴۰۰,۰۰۰ کاهش یافته است. در ایران و ترکیه، روند معکوسی دیده می‌شود: ایران از حدود ۲۵۰,۰۰۰ فوت اضافی در ۲۰۲۰ به حدود ۳۰۰,۰۰۰ در ۲۰۲۱ و ترکیه از ۱۳۰,۰۰۰ به ۲۰۰,۰۰۰ افزایش یافته است. این تغییرات خام، اگرچه مقیاس کلی را نشان می‌دهند، بدون در نظر گرفتن اندازه جمعیت نمی‌توانند شدت همه‌گیری را به‌درستی تناظر دهند؛ به همین دلیل نرخ مرگ‌ومیر اضافی به ازای هر هزار نفر جمعیت مبنای مقایسه دقیق‌تری فراهم می‌آورد.

نرخ مرگ‌ومیر اضافی در روسیه و ایتالیا در سال ۲۰۲۰ با مقادیر حدود ۱.۹ و ۱.۸ فوتی اضافی به ازای هر هزار نفر، بالاترین شدت را داشت و پس از آن ایران با نرخ حدود ۱.۷ قرار می‌گیرد. در سال ۲۰۲۱، روسیه با کاهش نسبت به سال قبل (به حدود ۲.۶) و ایتالیا با کاهش محسوس (به حدود ۱.۳) نشان دادند. در مقابل، ترکیه از

پزشکی برای بیماری‌های غیرکرویدی فوت کرده‌اند، بخش مهمی از بار مرگومیر اضافی را در کشورهای در حال توسعه تشکیل می‌دهد (۲۵، ۲۶). در بسیاری از این کشورها، پذیرش حجم بالای بیماران کوویدی منجر به تعویق در درمان جراحی‌های اورژانسی و مراقبت‌های مزمن شد که خود به افزایش تلفات در بیماران قلبی، دیابتی و سرطانی انجامید. این پدیده به ویژه در ایران و هند برجسته است؛ جایی که جمعیت نسبتاً جوان‌تر جلوی بروز نرخ‌های بسیار بالای قطعی را گرفت اما حجم زیاد مرگ‌های غیرمستقیم به شکل بار اضافی بر نظام سلامت تحمیل شد (۲۷، ۲۸).

کشورهایی که راهبردهای واکسیناسیون سریع و گسترده را اجرا کردند، توانستند در سال ۲۰۲۱ کاهش مرگومیر اضافی ناشی از همه‌گیری را مهار کنند. این کشورها با پوشش بالای واکسیناسیون، بازگشت نسبی امید به زندگی به سطوح پیش از همه‌گیری را تجربه کردند. به‌ویژه در کشورهای اروپایی مانند فرانسه، بلژیک و سوئیس، واکسیناسیون شتاب‌دار نقش مهمی در کنترل مرگومیر ایفا نمود. این یافته‌ها نشان می‌دهد واکسیناسیون گسترده نه تنها ابزار پیشگیری فردی، بلکه راهبردی ساختاری برای تقویت تاب‌آوری نظام‌های سلامت در برابر بحران‌های مشابه است. در مقابل، کشورهایی با پوشش واکسیناسیون پایین‌تر، همچنان با نرخ‌های بالای مرگ اضافی مواجه بودند (۲۹). اما در همان دوران، هشدار قابل‌توجهی از افزایش مرگومیر غیرمستقیم در کشورهای با مدیریت ناکافی بحران بهداشتی به گوش می‌رسد که ضرورت حفظ پایداری ارایه خدمات غیر از کووید را به روشنی نشان می‌دهد (۲۵، ۲۶). مرگومیر اضافی نه تنها اندازه واقعی مرگومیر همه‌گیری را منعکس می‌کند، بلکه اثر تلاقی مرگ‌های مستقیم و پیامدهای غیرمستقیم کووید-۱۹ را نیز برجسته می‌سازد. رکوردگذاری دقیق این شاخص و بهره‌گیری از آن در زمان واقعی، ابزاری قدرتمند در دست سیاست‌گذاران برای ارزیابی اثربخشی مداخلات بهداشتی، تقویت زیرساخت‌های درمانی و تدوین برنامه‌های واکسیناسیون هدفمند فراهم می‌کند. اتخاذ چنین رویکردی، پایه‌ای استوار برای مقابله با بحران‌های آینده و تضمین سلامت جمعیت به شمار می‌آید.

بحث

این مطالعه با تحلیل داده‌های مرگومیر اضافی و شیوع کووید مستمر در ایران و منطقه، نشان می‌دهد که پاندمی کووید-۱۹

تأثیرات پایداری بر نظام سلامت و شاخص‌های کلان مانند امید به زندگی داشته است. برخلاف بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته که توانستند نرخ مرگومیر اضافی خود را در سال ۲۰۲۱ کاهش دهند، ایران با افزایش این نرخ از ۱.۷ به ۲.۰ مواجه شد. این روند نشان‌دهنده فشار مداوم و ناکافی بودن زیرساخت‌ها در پاسخ به پیامدهای همه‌گیری است. همچنین، داده‌های مطالعات داخلی تأیید می‌کنند که کووید مستمر در جمعیت ایران شیوع قابل‌توجهی دارد، که این خود به عنوان یک عامل اصلی در بار بیماری و کاهش تدریجی امید به زندگی عمل می‌کند.

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که شیوع علائم کووید مستمر در جوامع مختلف بسیار متغیر است؛ گزارش‌ها از حدود ۳۲ تا ۸۷ درصد افراد مبتلا صحبت می‌کنند (۳۰). سازمان جهانی بهداشت سهم ۱۰ تا ۲۰ درصدی از افراد را با حداقل یک علامت پس از سه ماه تخمین زده است (۳۱)، هرچند برخی از مطالعات سیستماتیک شیوع بالاتری (حدود ۴۵٪ پس از حدود ۱۲۶ روز) را نیز گزارش کرده‌اند (۳۲).

مطابق معیار اعلام شده توسط سازمان جهانی بهداشت، حدود ۱۰ تا ۲۰٪ از افراد ممکن است تا بیش از سه ماه علائمی مداوم داشته باشند (۳۱). یک متاآنالیز جهانی بزرگ نیز شیوع حدود پنجاه درصد را در بازه زمانی حدود چهار ماه پس از کووید گزارش کرده است (۳۲). تحقیقات در خاورمیانه نیز تفاوت‌های جمعیتی را نشان می‌دهند. برای مثال، در عربستان سعودی مطالعه‌ای روی ۱۳۵۵ نفر از بیماران بهبود یافته از کووید نشان داد که تعداد علائم کووید مستمر در زنان به طور میانگین ۱۷.۴٪ بیشتر از مردان است و تعداد علائم گزارش‌شده تا ۱۲ ماه پس از عفونت، ۴۲.۵٪ بیشتر از دوره زیر سه ماه است. همچنین، شاخص توده بدنی بالاتر با بروز تعداد علائم بیشتر ارتباط معناداری داشت (۳۳).

در منطقه، مطالعه‌ای در ترکیه روی ۱۳۳ بیمار بزرگسال بستری‌شده گزارش داد که ۶۴.۷٪ بیماران حداقل یک علامت کووید مستمر (تعریف‌شده ≤ 4 هفته) داشتند. خستگی (۴۵.۹٪)، تنگی نفس (۲۵.۶٪) و درد عضلانی-اسکلتی (۲۴.۸٪) شایع‌ترین علائم بودند. این علائم در زنان، افراد دارای بیماری زمینه‌ای (مانند دیابت) و بیماران با دوره بستری طولانی‌تر فراوان‌تر بودند (۳۴). این یافته‌ها نشان می‌دهند که شدت بالای بیماری حاد و ابتلای مزمن از عوامل خطر اصلی برای کووید مستمر محسوب می‌شوند. نتایج مطالعاتی در انگلیس و سوئیس نیز با شیوع حدود ۲۰٪-۳۰٪ در جمعیت عمومی همسو هستند (۳۵).

در کنار تفاوت‌های بیولوژیکی و بالینی، یکی از نکات کلیدی در مطالعات اپیدمیولوژیک کووید مستمر، اختلاف قابل توجه در میزان گزارش‌شدگی این سندرم میان کشورها است. داده‌های موجود نشان می‌دهند که کووید مستمر بیشتر در کشورهای با درآمد بالا مانند کشورهای اروپایی، آمریکای شمالی و برخی کشورهای شرق آسیا گزارش شده است که این موضوع به احتمال زیاد به دلایل اپیدمیولوژیک، نظام سلامت و ساختار تحقیقاتی بازمی‌گردد، نه الزاماً تفاوت واقعی در شیوع بیماری (۳۶). در کشورهای با درآمد بالا، دسترسی گسترده‌تر به خدمات بهداشتی و سامانه‌های ثبت سلامت الکترونیک، موجب تسهیل در شناسایی و ثبت موارد کووید مستمر می‌شود. این کشورها معمولاً دارای برنامه‌های پیگیری طولانی‌مدت بیماران، آزمایش‌های متناوب و نظام‌های مراقبت اولیه قوی هستند که امکان تشخیص علائم پایدار را فراهم می‌کند. در بسیاری از کشورهای کم‌درآمد، از جمله در بخش‌هایی از غرب آسیا، به دلیل ضعف زیرساخت‌های درمانی، هزینه‌های بالا برای مراجعه مکرر و نبود ثبت الکترونیک یکپارچه، احتمال گزارش‌نشدن یا کم‌گزارش‌شدن این علائم بسیار زیاد است (۳۷). علاوه بر این، در جوامع با سطح آگاهی عمومی و علمی بالاتر، خوداظهاری علائم و حساسیت پزشکان نسبت به پیگیری بیماران بهبود یافته از کووید بیشتر است که این امر موجب افزایش تولید داده و تحقیق در مورد کووید مستمر شده است. در واقع، شکاف در ظرفیت‌های اپیدمیولوژیک و پژوهشی بین کشورها، ممکن است تصویر نادقیقی از الگوی جهانی شیوع کووید مستمر ایجاد کند، و در نتیجه نیاز است کشورهایی مانند ایران نیز با تقویت نظام مراقبت پساکرونا و توسعه مطالعات جمعیت‌محور، سهم واقعی این سندرم در بار بیماری را دقیق‌تر ترسیم کنند (۳۸).

عدم افزایش فوری امید به زندگی پس از پاندمی کووید-۱۹ را می‌توان به چند عامل نسبت داد:

- تعداد قابل‌توجهی از افراد مبتلا را با عوارض مزمن مانند خستگی شدید، مشکلات تنفسی و اختلالات قلبی-عروقی درگیر کرده که مرگومیر غیرمستقیم و بار بیماری را بالا می‌برد و طول عمر را کاهش می‌دهد (۳۹).

- افزایش مرگومیر ناشی از سیستم سلامت تحت فشار در دوره اوج پاندمی، بسیاری از خدمات معمول پزشکی اعم از مراقبت‌های اضطرابی قلبی، دیابت، سرطان و جراحی‌های ضروری به تأخیر افتاد یا قطع شد. این

عقب‌ماندگی در تشخیص و درمان به مرگومیر غیرمستقیم منجر شد که همچنان تا ماه‌ها و سال‌ها پس از اوج کووید ادامه دارد (۴۰، ۴۱).

- مشکلات روانی و اجتماعی موج‌سنگین اضطراب، افسردگی و انزوا که با قرنطینه‌ها و ترس از ابتلا همراه بود، در کنار افزایش چشمگیر خودکشی‌ها و مصرف بیش از حد مواد مخدر به‌ویژه در ایالات‌متحده، به «بحران سلامت روان» دامن زد و بخش دیگری از مرگومیر و کاهش کیفیت زندگی را رقم زد (۴۲).
- گسترش نابرابری‌های سلامت گروه‌های کم‌درآمد، اقلیت‌های قومی و ساکنان مناطق دورافتاده بیش از سایرین در برابر پیامدهای کووید آسیب‌پذیر بودند؛ این نابرابری نه‌تنها موجب مرگومیر اضافی شد بلکه دسترسی به واکسن و خدمات بهداشتی را نیز برای آن‌ها دشوار ساخت و روند بهبود کلی جمعیت را کند کرد (۴۳).

- تاخیر در بازگشت به وضعیت عادی جامعه؛ حتی پس از کنترل نسبی اپیدمی، اختلال در مشاغل، آموزش و تحصیل حضوری و شبکه‌های اجتماعی باعث شد عوامل محافظتی مانند فعالیت بدنی، ارتباطات اجتماعی و معیشت پایدار که خود مؤثر بر طول عمر هستند، با سکه مواجه شوند (۴۴).

با توجه به افزایش شواهد علمی درباره شیوع و پیامدهای بالینی کووید مستمر، به‌ویژه در میان جمعیت عمومی و بیماران بستری‌شده، نظام سلامت ایران نیازمند مجموعه‌ای از مداخلات راهبردی برای پیشگیری، شناسایی، درمان و پایش این سندرم در دوران پساکرونا است. در ادامه مهم‌ترین توصیه‌های مبتنی بر تجربیات جهانی و قابلیت‌های موجود در کشور مطرح می‌گردد.

تقویت نظام پایش و جمع‌آوری داده‌ها: در حال حاضر داده‌های نظام‌مند و یکپارچه‌ای درباره موارد کووید مستمر در ایران وجود ندارد. ضروری است که وزارت بهداشت با توسعه سامانه‌های ثبت و گزارش‌دهی مبتنی بر سیستم اطلاعات بیمارستان و پرونده الکترونیک سلامت، اطلاعات مربوط به علائم مرتبط با سندرم پساکووید را در سطح ملی جمع‌آوری کند. ایجاد «ثبت ملی کووید مستمر» می‌تواند به ترسیم الگوی شیوع و تحلیل عوامل خطر کمک نماید.

تحلیل داده‌ها، طراحی کارآزمایی‌ها و سیاست‌گذاری شواهدمحور بهره‌مند شود.

یکی از نقاط قوت اصلی این مطالعه، تحلیل جامع داده‌های مرگ‌ومیر اضافی و مقایسه آن با داده‌های داخلی کووید مستمر در ایران است. این رویکرد به ما امکان می‌دهد تا تصویری دقیق‌تر از بار پنهان همه‌گیری در کشور ارائه دهیم. همچنین، مقایسه با کشورهای همسایه و توسعه‌یافته، موقعیت ایران را در یک بستر جهانی مشخص می‌کند. به علاوه، در این مطالعه نظرات متخصصان این حوزه با مستندات و شواهد موجود در این زمینه ترکیب شده است که می‌تواند اطلاعات مناسبی در خصوص اپیدمیولوژی این وضعیت ارائه داده و برای برنامه ریزی موثر واقع شود. با این حال، مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی است. مهم‌ترین محدودیت، عدم وجود یک نظام ثبت ملی یکپارچه برای کووید مستمر در ایران است که تحلیل جامع‌تر و دقیق‌تر داده‌ها را دشوار می‌سازد.



شکل ۳. مداخلات راهبردی در مدیریت کووید مستمر. این نمودار جریان، مراحل استراتژیک برای مدیریت کووید مستمر را در یک سطح ملی نشان می‌دهد. این مراحل شامل ایجاد یک سیستم پایش و ثبت ملی، استانداردسازی تعاریف تشخیصی، سرمایه‌گذاری در پژوهش‌های بالینی و جمعیت‌محور، ارتقاء آگاهی عمومی و حرفه‌ای و تقویت همکاری‌های بین‌المللی است. هدف نهایی این مداخلات، افزایش تاب‌آوری نظام سلامت و بهبود پیامدهای بلندمدت کووید مستمر است.

• استانداردهای تعاریف و معیارهای

تشخیصی: یکی از چالش‌های مهم در شناسایی کووید مستمر، نبود تعریف مشخص و معیارهای یکنواخت تشخیصی است. بهره‌گیری از دستورالعمل‌های بین‌المللی مانند سازمان جهانی بهداشت و مرکز مدیریت بیماری‌ها برای تدوین دستورالعمل بومی با مشارکت انجمن‌های تخصصی نظیر انجمن بیماری‌های عفونی، داخلی و ریه می‌تواند هماهنگی میان سطوح مختلف درمانی را افزایش دهد.

• سرمایه‌گذاری در پژوهش‌های بالینی و

جمعیت‌محور: با توجه به تفاوت‌های منطقه‌ای در الگوهای بیماری، ایران نیازمند انجام مطالعات طولی، مقطعی و متاآنالیزهای ملی در زمینه کووید مستمر است. مراکز دانشگاهی و پژوهشی کشور باید در اولویت‌های تحقیقاتی خود به بررسی اثرات نورولوژیک، قلبی، کلیوی و روانی این سندرم بپردازند. تأسیس بانک اطلاعاتی زیستی از بیماران بهبودیافته نیز می‌تواند بستر تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی فراهم کند.

• افزایش دسترسی به خدمات توان‌بخشی و

مراقبت چندبخشی: با توجه به ماهیت چندسیستمی کووید مستمر، باید کلینیک‌های تخصصی پساکرونا با حضور متخصصان ریه، روانپزشکی، نورولوژی، تغذیه و طب فیزیکی در بیمارستان‌های آموزشی ایجاد شود. همچنین ادغام خدمات توان‌بخشی در شبکه بهداشت و درمان روستایی و شهری می‌تواند از تمرکززدایی خدمات و ایجاد نابرابری منطقه‌ای جلوگیری کند.

• ارتقاء آگاهی عمومی و حرفه‌ای: راه‌اندازی

کمپین‌های اطلاع‌رسانی هدفمند برای عموم مردم درباره علائم هشداردهنده و پیگیری وضعیت پس از بهبودی و آموزش پزشکان عمومی و پرستاران در شناسایی اولیه کووید مستمر، موجب مداخلات زودهنگام و کاهش بار بیماری خواهد شد.

• تقویت همکاری‌های بین‌المللی: ایران می‌تواند با

پیوستن به شبکه‌های تحقیقاتی منطقه‌ای و بین‌المللی نظیر کنسرسیوم بین‌المللی بیماری‌های حاد تنفسی و عفونت‌های نوظهور ظرفیت‌های علمی جهانی برای

توسعه خدمات توان بخشی چندبخشی وجود دارد. کووید مستمر صرفاً یک پدیده بالینی نیست، بلکه چالشی برای سیاست گذاری های ملی است که همکاری بین رشته ای و سرمایه گذاری در پژوهش های بومی را می طلبد تا نظام سلامت برای بحران های آینده تاب آورتر شود.

کووید-۱۹ فراتر از یک بحران حاد، با ظهور پدیده کووید مستمر به یک تهدید پایدار و چندبعدی برای سلامت جامعه تبدیل شده است. بخش قابل توجهی از بهبودیافتگان، با علائم مزمن جسمی، روانی و شناختی دست و پنجه نرم می کنند که بار بیماری را به شکل قابل توجهی افزایش می دهد. برای مقابله با این چالش پیچیده، پاسخ ایران باید داده محور و منسجم باشد. نیاز به تقویت زیرساخت های پایش سلامت، تدوین دستورالعمل های تشخیصی استاندارد و

1. Duek I, Fliss DM. The COVID-19 pandemic-from great challenge to unique opportunity: Perspective☆. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;59:68–71.
2. Makhlu H, Madany H, Kim K. Long COVID: long-term impact of SARS-CoV2. *Diagnostics*. 2024;14(7):711.
3. Huerne K, Fillion KB, Grad R, Ernst P, Gershon AS, Eisenberg MJ. Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome. *American journal of medicine open*. 2023;9:100033.
4. Xie J, López-Güell K, Dedman D, Duarte-Salles T, Kolde R, López-Blasco R, et al. Incidence of post-acute COVID-19 symptoms across healthcare settings in seven countries: an international retrospective cohort study using routinely-collected data. *EClinicalMedicine*. 2024;77.
5. Negrut N, Menegas G, Kampioti S, Bourelou M, Kopanyi F, Hassan FD, et al. The multisystem impact of long COVID: a comprehensive review. *Diagnostics*. 2024;14(3):244.
6. Di Fusco M, Cappelleri JC, Anatale-Tardiff L, Coetzer H, Yehoshua A, Alvarez MB, et al., editors. Impact of COVID-19 infection on health-related quality of life, work productivity and activity impairment by symptom-based long COVID status and age in the US. *Healthcare*; 2023: MDPI.
7. Hirschtick JL, Xie Y, Slocum E, Hirschtick RE, Power LE, Elliott MR, et al. A statewide population-based approach to examining Long COVID symptom prevalence and predictors in Michigan. *Preventive medicine*. 2023;177:107752.
8. Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *Journal of Psychiatric Research*. 2022;156:349–60.
9. Askarian M, Taherifard E, Jazabi F, Shayan Z, Assadian O, Groot G, et al. Epidemiological and clinical characteristics of long COVID-19 among Iranians: A community-based study in southern Iran. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2007.
10. Yang J, Markus K, Andersen KM, Rudolph AE, McGrath LJ, Nguyen JL, et al. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review. *BMJ open*. 2024;14(1):e077886.
11. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA network open*. 2021;4(10):e2128568–e.
12. Mu Y, Dashtban A, Mizani MA, Tomlinson C, Mohamed M, Ashworth M, et al. Healthcare utilisation of 282,080 individuals with long COVID over two years: a multiple matched control, longitudinal cohort analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2024;117(11):369–81.
13. Xiang J, Zheng H, Cai Y, Chen S, Wang Y, Chen R. Cumulative social disadvantage and its impact on long COVID: insights from a US national survey. *BMC medicine*. 2025;23(1):207.
14. Dorrington R, Laubscher R, Nannan N, Bradshaw D. The impact of the SARS-CoV-2 epidemic on mortality in South Africa in 2020. *South African Medical Journal*. 2022;112(1):14–6.
15. Nasrabad HBR, Sasanipour M. Effect of COVID-19 epidemic on life expectancy and years of life lost in Iran: a secondary data analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2022;47(3):210.

16. Miranda ML, Turra CM, Basellini U. Forecasting life expectancy in São Paulo City, Brazil, amidst the COVID-19 pandemic. *Population Health Metrics*. 2025;23(1):36.
17. Woolf SH, Masters RK, Aron LY. Effect of the covid-19 pandemic in 2020 on life expectancy across populations in the USA and other high income countries: simulations of provisional mortality data. *bmj*. 2021;373.
18. Andrasfay T, Goldman N. Reductions in 2020 US life expectancy due to COVID-19 and the disproportionate impact on the Black and Latino populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(5):e2014746118.
19. Huang G, Guo F, Liu L, Taksa L, Cheng Z, Tani M, et al. Changing impact of COVID-19 on life expectancy 2019–2023 and its decomposition: Findings from 27 countries. *SSM - Population Health*. 2024;25:101568.
20. Munira MS, Okada Y, Nishiura H. Life-expectancy changes from 2019 to 22: A case study of Japan using provisional death count. *Journal of Infection and Public Health*. 2024;17(1):119–21.
21. Larijani MS, Ashrafian F, Amiri FB, Banifazi M, Bavand A, Karami A, et al. Characterization of long COVID-19 manifestations and its associated factors: A prospective cohort study from Iran. *Microbial pathogenesis*. 2022;169:105618.
22. Sarani M, Motamed N, Hatami G, Namvar A, Ravanipour M. Long COVID in children and adolescents: a historical cohort study with a population-based control group from Iran. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):1074.
23. Zeraatkah H, Alavi NM, Ziabakhsh H, Mahdaviasl Z. Prevalence and characters of post-acute COVID-19 syndrome in healthcare workers in Kashan/Iran 2023: a cross-sectional study. *BMC nursing*. 2024;23(1):186.
24. Ministry of Health and Medical Education (MOHME) of Iran. COVID-19 Situation Reports 2023 [Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/iran>].
25. Fetzner T, Rauh C, Schreiner C. The hidden toll of the pandemic: Excess mortality in non-COVID-19 hospital patients. *Journal of Health Economics*. 2024;95:102882.
26. Roy CM, Bollman EB, Carson LM, Northrop AJ, Jackson EF, Moersky RT. Assessing the indirect effects of COVID-19 on healthcare delivery, utilization and health outcomes: a scoping review. *European journal of public health*. 2021;31(3):634–40.
27. Ranjbar M, Mousavi SM, Madadzadeh F, Dargani NH, Iraj S, Angell B, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on utilization of essential health services in Iran evidence from an interrupted time series analysis. *BMC public health*. 2024;24(1):1006.
28. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet*. 2022;399(10334):1513–36.
29. Schöley J, Kniffka MS. Life expectancy losses and bounce-backs during the COVID-19 pandemic. *NATURE PORTFOLIO HEIDELBERGER PLATZ 3, BERLIN, 14197, GERMANY*; 2022.
30. Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *Jama*. 2022;328(16):1604–15.
31. World Health Organization. Post COVID-19 condition: World Health Organization; 2022 [Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>].
32. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(9):1593–607.
33. Aldhawyan AF, BuSaad MA, Almaghlouth NE, Alnasser AH, Alnasser JA, Almansour AH, et al. Understanding long COVID: prevalence, characteristics, and risk factors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1459583.
34. Yaksi N, Teker AG, Imre A. Long COVID in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Iranian Journal of Public Health*. 2022;51(1):88.
35. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021;27(4):626–31.
36. Exley J, Stubbs E, Wittenberg R, Mays N. An international comparison of longitudinal health data collected on long COVID in nine high income countries: a qualitative data analysis. *Health research policy and systems*. 2025;23(1):37.
37. Jassat W, Reyes LF, Munblit D, Caoili J, Bozza F, Hashmi M, et al. Long COVID in low-income and middle-income countries: the hidden public health crisis. *The Lancet*. 2023;402(10408):1115–7.
38. Hua MJ, Butera G, Akinyemi O, Porterfield D. Biases and limitations in observational studies of Long COVID prevalence and risk factors: A rapid systematic umbrella review. *PLoS One*. 2024;19(5):e0302408.
39. Li J, Zhou Y, Ma J, Zhang Q, Shao J, Liang S, et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023;8(1):416.
40. Vigo DV, Hudec KL, Ferdous S, Munthali RJ, Pei J, Munro L, et al. Excess mortality in COVID-19-negative people with non-communicable disorders during the first pandemic wave. *BMC Public Health*. 2025;25(1):736.
41. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *The lancet oncology*. 2020;21(8):1023–34.
42. Ganesan B, Al-Jumaily A, Fong KN, Prasad P, Meena SK, Tong RK-Y. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak quarantine, isolation, and lockdown policies on mental health and suicide. *Frontiers in psychiatry*. 2021;12:565190.
43. Hernandez I, Dickson S, Tang S, Gabriel N, Berenbrok LA, Guo J. Disparities in distribution of COVID-19 vaccines across US counties: A geographic information system-based cross-sectional study. *PLoS Medicine*. 2022;19(7):e1004069.
44. Carthens SR. COVID-19 and Access to Healthcare at the Crossing of Race, Poverty, and Rurality. *JL & Health*. 2024;38:145.
45. Leister KR, Heffernan K, Miller T, Barreira T. Physical activity and mental health during the COVID-19 pandemic among individuals with amputation. *PloS one*. 2023;18(5):e0283762

تأثیرات ایمونوپاتولوژیک لانگ کووید بر سیستم تولید مثل

چکیده

مقدمه: سندرم پس از کووید-۱۹ (PASC) که عموماً با عنوان لانگ کووید شناخته می‌شود، مجموعه‌ای از علائم چندسیستمی است که پس از بهبودی از فاز حاد عفونت SARS-CoV-2 ادامه می‌یابد یا بروز می‌کند. شواهد روزافزون حاکی از آن است که سیستم تولید مثل در هر دو جنس زن و مرد، یکی از اهداف مهم این سندرم است.

یافته‌ها: پاتوفیزیولوژی لانگ کووید در ارتباط با سیستم تولید مثل، پیچیده و چندعاملی است و شامل تداوم حضور ویروس یا آنتی‌ژن‌های آن در بافت‌های گنادی، التهاب مزمن ناشی از طوفان سیتوکینی اولیه، آسیب‌های اندوتلیالی و میکروترومبوز ناشی از فرآیندی چون NETosis، و بروز پدیده‌های خودایمنی است. در زنان، شایع‌ترین عوارض شامل اختلالات قاعدگی (تغییر در حجم و نظم خونریزی)، تشدید دردهای لگنی و اندومترئوز، و نگرانی‌هایی در مورد کاهش احتمالی ذخیره تخمدان (AMH) می‌باشد. مطالعات ایرانی نرخ بالایی از این اختلالات را گزارش کرده‌اند. در مردان، آسیب به سد خونی-بیضه‌ای، ارکیت ویروسی و التهاب سیستمیک منجر به کاهش معنادار در غلظت، تحرک و مورفولوژی اسپرم و همچنین افزایش شاخص تکه تکه شدن DNA اسپرم (DFI) شده است. همچنین، موارد متعددی از هیپوگنادیسم ثانویه گزارش شده است.

نتیجه‌گیری: لانگ کووید یک تهدید جدی برای سلامت باروری محسوب می‌شود. پیچیدگی‌های ایمونوپاتولوژیک آن نیازمند رویکردی دقیق در پایش بالینی بیماران، شامل ارزیابی‌های هورمونی و عملکردی گنادها است. در ایران، اولویت‌های تحقیقاتی باید بر ایجاد یک رجیستری ملی، انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر و تحقیق در خصوص استعدادهای ژنتیکی جمعیت ایرانی متمرکز گردد تا بتوان پروتکل‌های تشخیصی و درمانی منطبق بر شرایط بومی را توسعه داد.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، کووید طولانی مدت، زنان و زایمان، دستگاه تولید مثل

علی زارع زاده^۱، نریمان مصفا^۲، صدیقه حنطوش زاده^۳، زینت قنبری^۳، مریم صدرالسادات^۴، نرجس سلیمانی فر^۴، سارا اسدی اصل^۴، محمدعلی ذوالفقاری^۴، عبدالرحمان رستمیان^۵، علیرضا استقامتی^۵، محمدحسین نیک نام^۴

^۱ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۳ گروه بیماری‌های زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۵ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

۲. نابسامانی سیستم ایمنی و التهاب مزمن: عفونت حاد SARS-CoV-2 می‌تواند منجر به تغییرات پایداری در عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی شود (۱۰). فعال‌سازی مداوم مونوسیت‌ها، کاهش جمعیت و عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده (Treg)، و تولید مداوم سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$, IL-6 و IL-1 β ، یک وضعیت التهابی درجه پایین اما مزمن را ایجاد می‌کند (۱۱).

۳. بروز پدیده‌های خودایمنی: شباهت مولکولی (Molecular Mimicry) بین پروتئین‌های ویروسی (به‌ویژه پروتئین Spike) و آنتی‌ژن‌های خودی می‌تواند منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی شود که به بافت‌های بدن حمله می‌کنند (۱۲).

۴. آسیب اندوتلیال و میکروترومبوز: SARS-CoV-2 می‌تواند سلول‌های اندوتلیال عروق را آلوده کرده و منجر به اندوتلیت (Endotheliitis) شود (۱۳). این آسیب، همراه با التهاب سیستمیک و فعال‌سازی پلاکت‌ها، زمینه را برای تشکیل لخته‌های خونی کوچک (میکروترومبوز) در مویرگ‌های اعضای مختلف، از جمله گنادها، فراهم می‌کند (۱۴، ۱۵).

سیستم تولید مثل به دلیل بیان گیرنده ACE2 و پروتئاز TMPRSS2 (که برای ورود ویروس به سلول ضروری هستند) در بافت‌های تخمدان، رحم، جفت و بیضه، یک هدف بالقوه برای SARS-CoV-2 محسوب می‌شود (۱۶، ۱۷). بنابراین، آسیب مستقیم ویروسی در کنار آسیب‌های غیرمستقیم ناشی از التهاب سیستمیک، استرس اکسیداتیو و میکروترومبوز، می‌تواند عملکرد تولید مثلی را در هر دو جنس مختل کند. این مقاله به تفصیل این مکانیسم‌ها و تظاهرات بالینی آن‌ها را با تمرکز بر داده‌های موجود از ایران و جهان بررسی خواهد کرد.

همه‌گیری جهانی بیماری کووید-۱۹، ناشی از ویروس کرونای سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2)، چالش‌های بی‌سابقه‌ای را برای نظام‌های سلامت در سراسر جهان به همراه داشت (۱). در حالی که تمرکز اولیه بر فاز حاد و تهدیدکننده حیات این بیماری بود، به تدریج مشخص شد که بخش قابل توجهی از بهبودیافتگان، علائمی پایدار یا جدید را برای هفته‌ها، ماه‌ها و حتی سال‌ها پس از عفونت اولیه تجربه می‌کنند (۲). این پدیده که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان "سندرم پس از کووید-۱۹" (Post COVID-19 Condition) و در متون علمی اغلب با عنوان "عواقب پس از حاد کووید-۱۹" یا "لانگ کووید" شناخته می‌شود، یک اختلال چندسیستمی پیچیده است (۳، ۴). شیوع لانگ کووید بسته به تعریف مورد استفاده، جمعیت مورد مطالعه و شدت بیماری اولیه متغیر است، اما تخمین زده می‌شود که حداقل ۲۵ تا ۴۶ درصد (حدود ۳۴ درصد) از افراد آلوده را تحت تأثیر قرار دهد (۵).

از منظر ایمونولوژیک، لانگ کووید یک بیماری صرفاً ناشی از آسیب‌های باقی‌مانده از فاز حاد نیست، بلکه یک فرآیند پاتولوژیک فعال است که توسط نابسامانی سیستم ایمنی هدایت می‌شود (۶). چندین فرضیه اصلی برای توضیح ایمونوپاتولوژی لانگ کووید مطرح شده است که اغلب به صورت هم‌پوشان عمل می‌کنند:

۱. تداوم حضور ویروس یا آنتی‌ژن‌های ویروسی: شواهدی مبنی بر باقی‌ماندن RNA یا پروتئین‌های SARS-CoV-2 در بافت‌های مختلف از جمله روده، مغز، و حتی بافت‌های تولید مثلی وجود دارد (۷، ۸). این مخازن ویروسی می‌توانند سیستم ایمنی را به طور مزمن تحریک کرده و منجر به التهاب پایدار شوند (۹).

کند (۲۵). NETs شبکه‌هایی از DNA، هستون‌ها و پروتئین‌های گرانولی هستند که برای به دام انداختن و کشتن پاتوژن‌ها طراحی شده‌اند (۲۵). با این حال، تولید بیش از حد و پاکسازی ناقص NETs، پدیده‌ای که NETosis نامیده می‌شود، در کووید-۱۹ شدید به وفور دیده می‌شود و یکی از عوامل اصلی ایجاد ترومبوز و آسیب بافتی است (۲۶). هستون‌های خارج سلولی موجود در NETs بسیار سیتوتوکسیک هستند و می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال آسیب برسانند (۲۵، ۲۶). با توجه به نقش اثبات‌شده NETosis در ایجاد میکروترومبوز سیستمیک، این فرضیه قوی وجود دارد که این پدیده می‌تواند در عروق خونی گندها نیز رخ داده و به آسیب ایسکمیک منجر شود (۲۷). همچنین، میکروترومبوز ناشی از NETs در عروق اندومتر و جفت می‌تواند منجر به اختلالات قاعدگی، شکست در لانه‌گزینی و عوارض بارداری شود (۲۸).

۲.۳. آسیب مستقیم ویروسی و نقش ACE۲

همان‌طور که ذکر شد، بافت‌های تولید مثلی بیانگر ACE۲ هستند (۱۶، ۱۷). مطالعات کالبدشکافی، RNA و پروتئین SARS-CoV-۲ را در سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های لایدیگ و سرتولی بیضه شناسایی کرده‌اند (۲۹). همچنین در زنان، ACE۲ در سلول‌های گرانولوزا، تکا، اووسیت‌ها و اندومتر بیان می‌شود و آلودگی این سلول‌ها می‌تواند احتمالاً بر فولیکولوزن، کیفیت اووسیت و پذیرش اندومتر برای لانه‌گزینی تأثیر بگذارد (۳۰).

آسیب به سیستم تولید مثل در بستر لانگ کووید، نتیجه تعامل پیچیده‌ای از پاسخ‌های ایمنی نابجا و آسیب‌های بافتی است. درک این مکانیسم‌ها برای توسعه راهکارهای درمانی ضروری است.

۲.۱. طوفان سیتوکینی و التهاب پایدار

در فاز حاد کووید-۱۹، پاسخ ایمنی اغراق‌آمیز موسوم به "طوفان سیتوکینی" (Cytokine Storm) می‌تواند رخ دهد که با سطوح بالای سیتوکین‌های پیش‌التهابی مشخص می‌شود (۱۸). اگرچه این طوفان در فاز حاد فروکش می‌کند، اما در بسیاری از بیماران لانگ کووید، یک "آتش‌فشان خاموش" از التهاب با درجه پایین باقی می‌ماند (۱۹). این التهاب مزمن، که توسط فعال‌سازی مداوم ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها تغذیه می‌شود، می‌تواند اثرات مخربی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) داشته باشد (۱۱). سیتوکین‌هایی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ می‌توانند ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس را مهار کرده و در نتیجه منجر به اختلال در ترشح LH و FSH از هیپوفیز شوند (۲۰). این پدیده می‌تواند به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ثانویه منجر شود که هم در مردان و هم در زنان گزارش شده است (۲۰-۲۲). علاوه بر این، التهاب موضعی در خود گندها می‌تواند مستقیماً به سلول‌های سوماتیک (مانند سلول‌های لایدیگ و سرتولی در بیضه، و سلول‌های گرانولوزا و تکا در تخمدان) و همچنین گامت‌ها آسیب برساند (۲۳، ۲۴).

۲.۲. آسیب‌های ناشی از NETosis

نوتروفیل‌ها به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی، می‌توانند ساختارهایی به نام "تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی"

جدول ۱: مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیک کووید طولانی‌مدت و تأثیرات آن‌ها بر تولید مثل

تأثیر بر سیستم تولید تناسلی	مکانیسم
اختلال در محور HPG، کاهش ترشح GnRH، LH، FSH؛ التهاب غدد جنسی	ایمنوپاتولوژیک
آسیب اندوتلیال در عروق غدد جنسی، اختلال در خون‌رسانی، احتمال اרקیت خودایمنی بیضه	NETosis و Microthrombosis
عفونت سلول‌های لیدیگ، سرتولی، گرانولوزا و تکا؛ اختلال در فولیکول‌ها و اسپرماتوژنز	حمله مستقیم ویروس به واسطه گیرنده
آسیب به DNA اسپرم و کیفیت تخمک؛ تسریع پیری تخمدان	استرس اکسیداتیو
تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی که بافت‌های تولید مثلی را هدف قرار می‌دهند	اتوایمنی

کرده‌اند (۳۱). مطالعات بین‌المللی نشان داده‌اند که درصد قابل توجهی از زنان پس از ابتلا به کووید-۱۹ دچار اختلالات قاعدگی می‌شوند. در یک مرور سیستماتیک، ۴۶٪ از زنان تغییراتی در سیکل قاعدگی خود گزارش کردند که شایع‌ترین آن‌ها منوراژی (افزایش حجم خونریزی) و تغییر در طول سیکل قاعدگی بود (۳۲). علاوه بر آن، یک مطالعه ایرانی بزرگ (۱۵۰۰ نفر در تهران) گزارش کرد که ۱۲.۳٪ از زنان افزایش حجم خونریزی، ۸.۶٪ کوتاه‌تر شدن فاصله سیکل، و تغییرات دیگری مانند طولانی یا کوتاه شدن مدت خونریزی را تجربه کرده‌اند، و خطر اختلالات قاعدگی در زنان مبتلا به کووید-۱۹، ۵۴٪ بیشتر از گروه کنترل بوده است (۳۳). پاتوفیزیولوژی این اختلالات چندوجهی است. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، اختلال در محور HPG به دلیل التهاب سیستمیک نقش کلیدی دارد. علاوه بر این، التهاب موضعی در اندومتر و حضور احتمالی ویروس می‌تواند بر ریزمحیط رحمی و فرآیندهای تکثیر و ریزش اندومتر تأثیر بگذارد (۳۴، ۳۵).

۳.۲. ذخیره تخمدان و کیفیت اووسیت

نگرانی عمده‌ای در مورد تأثیر لانگ کووید بر ذخیره تخمدان (Ovarian Reserve) وجود دارد. هورمون آنتی‌مولرین (AMH) که توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال کوچک تولید می‌شود، یک مارکر کلیدی برای ارزیابی ذخیره تخمدان است (۳۶). مطالعات اولیه نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. برخی مطالعات کاهش گذرا در سطوح AMH را پس از کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند که ممکن است ناشی از تأثیر التهاب بر عملکرد سلول‌های گرانولوزا باشد تا کاهش واقعی در تعداد فولیکول‌ها (۳۷). مطالعه‌ای آینده‌نگر در خرم‌آباد (۲۰۲۴) بر روی ۲۰۱ زن (۱۰۰ بیمار بهبودیافته از کووید-۱۹ و ۱۰۱ فرد سالم) نشان داد که سطوح سرمی هورمون آنتی‌مولرین (AMH) در

۳. تأثیر بر سیستم تناسلی و جنسی زنان

شواهد متعددی نشان می‌دهند که سلامت زنان و زایمان به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر لانگ کووید قرار می‌گیرد. این تأثیرات از اختلالات قاعدگی تا نگرانی‌های مربوط به باروری و بارداری را شامل می‌شود.

۳.۱. اختلالات قاعدگی

یکی از شایع‌ترین گزارش‌ها در میان زنان مبتلا به لانگ کووید، بروز یا تشدید اختلالات سیکل قاعدگی است. مطالعات بین‌المللی بزرگی تغییراتی در طول سیکل، مدت و حجم خونریزی را گزارش

بیماران به طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل بود. این کاهش در ماه اول و چهارم پس از بهبودی نیز پایدار باقی ماند، که حاکی از احتمال اثر منفی کووید-۱۹ بر ذخیره تخمدان است و ضرورت انجام مطالعات بزرگ‌تر و با پیگیری طولانی‌تر را برجسته می‌سازد (۳۸).

۳.۳. بارداری و سلامت جفت

زنان بارداری که به کووید-۱۹ مبتلا می‌شوند، در معرض خطر بیشتری برای عوارضی مانند پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس و مرده‌زایی قرار دارند (۳۹). لانگ کووید می‌تواند این خطرات را تشدید کند. آسیب اندوتلیال و حالت پیش‌ترومبوتیک مرتبط با لانگ کووید می‌تواند عملکرد جفت را مختل کند (۴۰، ۴۱). مطالعات آسیب‌شناسی نشان داده‌اند که جفت زنان مبتلا به کووید-۱۹ دچار التهاب، واسکولوپاتی و ترومبوز می‌شود. این تغییرات می‌تواند جریان خون جفت را مختل کرده و به نارسایی جفتی منجر شود. علاوه بر این، کاهش تأمین اکسیژن و مواد مغذی به جنین ممکن است باعث محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) شود. شواهد نشان می‌دهد که این اثرات در زنان با بیماری شدید یا طولانی‌مدت بیشتر مشاهده می‌شوند و می‌تواند پیامدهای کوتاه‌مدت و بلندمدت برای سلامت نوزاد داشته باشد. بنابراین، پایش دقیق زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ و انجام بررسی‌های جفت پس از تولد ضروری است (۴۱، ۴۲).

۴. تأثیر بر سیستم تناسلی مردان

شواهد قوی نشان می‌دهد که سیستم تولید مثل مردان به دلایل متعددی از جمله بیان بالای ACE۲ در بیضه‌ها، حساسیت بالای اسپرماتوزن به دما و التهاب، و اهمیت سد خونی-بیضه‌ای، به

عفونت SARS-CoV-۲ و عواقب درازمدت آن بسیار حساس است (۴۳).

تأثیر منفی کووید-۱۹ بر پارامترهای مایع منی (Semen Parameters) در مطالعات متعددی در سراسر جهان به اثبات رسیده است. این اثرات شامل کاهش غلظت اسپرم (Oligozoospermia)، کاهش تحرک اسپرم (Asthenozoospermia) و بدتر شدن مورفولوژی اسپرم (Teratozoospermia) است (۴۴، ۴۵). به‌عنوان مثال، در یک مطالعه، ۲۵٪ از نمونه‌ها اولیگوزواسپرمی، ۴۴.۱٪ آستنوزواسپرمی و دو سوم تراتو زواسپرمی داشتند. این اثرات معمولاً طی ۳ تا ۶ ماه بهبود می‌یابند که با چرخه ۷۴ روزه اسپرماتوزن مطابقت دارد، اما در برخی افراد، به‌ویژه آن‌هایی که علائم لانگ کووید دارند، این اختلالات ممکن است پایدار بمانند (۴۶). آسیب به سلول‌های لایدیگ بیضه، چه از طریق حمله مستقیم ویروسی و چه از طریق التهاب و ایسکمی، می‌تواند تولید تستوسترون را مختل کند (۴۷). همزمان، همان‌طور که قبلاً ذکر شد، التهاب سیستمیک می‌تواند محور HPG را در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز سرکوب کند (۱۱). نتیجه این دو مکانیسم، بروز هیپوگنادیسم (سطوح پایین تستوسترون) است که در بیماران کووید-۱۹ شایع است (۴۷). در فاز لانگ کووید، هیپوگنادیسم پایدار می‌تواند منجر به علائمی مانند خستگی مزمن، کاهش میل جنسی، اختلال نعوظ، کاهش توده عضلانی و افسردگی شود که بسیاری از این علائم با علائم خود لانگ کووید همپوشانی دارند (۴۸، ۴۹).

جنسیت	علائم بالینی شایع
زن	بی‌نظمی‌های قاعدگی، درد لگن، کاهش احتمالی ذخیره تخمدان، تشدید اندومتریوز
مرد	کاهش کیفیت اسپرم (غلظت، تحرک، مورفولوژی)، DFI بالای اسپرم، هیپوگنادیسم ثانویه، اختلال نعوظ

۳. مدیریت هورمونی: برای زنانی که دچار آمنوره یا الیگومنوره طولانی‌مدت می‌شوند، پس از رد سایر علل، می‌توان از درمان‌های هورمونی پروژستینی یا ترکیبی برای تنظیم سیکل استفاده کرد (۵۳). در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم علامت‌دار و تأییدشده آزمایشگاهی، درمان جایگزینی با تستوسترون (TRT) می‌تواند کیفیت زندگی را بهبود بخشد (۵۴). با این حال، تصمیم برای شروع TRT باید با دقت و با در نظر گرفتن تمایل بیمار به باروری اتخاذ شود، زیرا TRT می‌تواند اسپرماتوژنز را سرکوب کند (۵۵). در این موارد، می‌توان از درمان‌های جایگزین مانند کلومیفن سترات برای تحریک تولید داخلی تستوسترون استفاده کرد (۵۶).

۴. درمان‌های نوین: تحقیقات بر روی درمان‌هایی که مخازن ویروسی را هدف قرار می‌دهند (مانند استفاده طولانی‌مدت از Paxlovid) یا داروهایی که میکروترومبوز را برطرف می‌کنند (مانند درمان‌های ضدپلاکت و ضدانعقاد سه‌گانه) در حال انجام است، اما کاربرد آن‌ها در زمینه مشکلات باروری هنوز مشخص نیست (۵۷، ۵۸).

۶. پایش بالینی

با توجه به ماهیت چندسیستمی لانگ کووید، پایش بیماران، به‌ویژه آن‌هایی که در سنین باروری هستند، باید یکپارچه و جامع باشد. برای زنان: شرح حال دقیق: ثبت جزئیات سیکل قاعدگی (قبل و بعد از کووید)، علائم درد لگن، دیسپارونی و علائم عمومی لانگ کووید. ارزیابی هورمونی پایه: اندازه‌گیری سطح FSH، AMH، LH و استرادیول در روز سوم سیکل، به‌ویژه در زنانی که قصد بارداری دارند یا دچار اختلالات قاعدگی شدید هستند. تصویربرداری: سونوگرافی ترانس‌واژینال برای ارزیابی مورفولوژی رحم و تخمدان‌ها و شمارش فولیکول‌های آنترال (AFC).

۵. راهکارهای درمانی: پروتکل‌های پیشنهادی و

اثر بخشی

در حال حاضر، هیچ درمان قطعی و تأییدشده‌ای برای عوارض تولید مثلی لانگ کووید وجود ندارد و رویکردها عمدتاً حمایتی و بر اساس مدیریت علائم و مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک شناخته‌شده هستند (۵۰).

۱. کنترل التهاب: استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) برای کنترل دردهای لگنی و دیسمنوره می‌تواند مفید باشد. در موارد شدیدتر التهاب سیستمیک، استفاده کوتاه‌مدت از کورتیکواستروئیدها یا داروهای تعدیل‌کننده ایمنی (مانند مهارکننده‌های IL-۶) ممکن است مد نظر قرار گیرد، اما نیازمند شواهد بیشتری از کارآزمایی‌های بالینی است (۵۱).

۲. حمایت آنتی‌اکسیدانی: با توجه به نقش کلیدی استرس اکسیداتیو، به‌ویژه در آسیب به اسپرم، مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین C، ویتامین E، کوآنزیم Q۱۰، و به‌ویژه N-استیل سیستئین (NAC) پیشنهاد شده‌اند (۵۲).

پیگیری منظم: ارزیابی مجدد علائم و در صورت لزوم، تکرار آزمایشات هورمونی هر ۶ تا ۱۲ ماه.

برای مردان: شرح حال دقیق: سؤال در مورد علائم هیپوگنادیسم (خستگی، کاهش میل جنسی، اختلال نعوظ) و علائم عمومی لانگ کووید.

آنالیز مایع منی (Semen Analysis): انجام حداقل دو آزمایش به فاصله چند هفته برای تأیید نتایج. این آزمایش باید شامل ارزیابی غلظت، تحرک، مورفولوژی و در صورت امکان، شاخص DFI باشد.

ارزیابی هورمونی پایه: اندازه‌گیری سطح تستوسترون کل و آزاد، LH، FSH و پرولاکتین در نمونه خون صبحگاهی.

پیگیری منظم: تکرار آنالیز منی ۳ تا ۶ ماه پس از ارزیابی اولیه برای بررسی روند بهبودی.

جدول ۳: پایش‌های پیشنهادی جهت بیماران درگیر لانگ-کووید

جنسیت	پایش‌های پیشنهادی
زن	شرح حال دقیق قاعدگی، آزمایش هورمون‌ها (AMH، LH، FSH، استرادیول)، سونوگرافی ترانس واژینال، پیگیری هر ۶ تا ۱۲ ماه
مرد	آنالیز مایع منی (شامل DFI)، پانل هورمونی (تستوسترون، LH، FSH، پرولاکتین)، پیگیری علائم، تکرار آزمایش‌ها هر ۳ تا ۶ ماه

۷. اولویت‌های تحقیقاتی در ایران

ایران با جمعیت جوان و نظام تحقیقاتی پویا، می‌تواند نقش مهمی در روشن کردن ابعاد این مشکل ایفا کند. با توجه به شواهد موجود و کمبودها، اولویت‌های تحقیقاتی زیر پیشنهاد می‌شود:

۱. ایجاد یک رجیستری ملی لانگ کووید: ثبت داده‌های دموگرافیک، بالینی و پاراکلینیک بیماران به‌صورت متمرکز برای فراهم آوردن داده‌های بزرگ و قابل استناد در مورد شیوع و عوامل خطر عوارض تولید مثلی.

۲. انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر: دنبال کردن گروهی از بیماران از زمان ابتلای حاد به کووید-۱۹ به بعد، برای درک بهتر سیر طبیعی عوارض تولید مثلی و شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده.

۳. تحقیقات پایه و بیوبانک: جمع‌آوری نمونه‌های بیولوژیک (خون، سرم، مایع منی، و در صورت امکان نمونه‌های بافتی) از بیماران برای انجام مطالعات ایمونولوژیک عمیق، ژنتیکی و پروتئومیکس. این امر به شناسایی مکانیسم‌های دقیق‌تر و استعدادها ژنتیکی احتمالی در جمعیت ایرانی کمک می‌کند.

۴. کارآزمایی‌های بالینی ملی: طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی چندمرکزی برای ارزیابی اثربخشی درمان‌های پیشنهادی (مانند آنتی‌اکسیدان‌ها، داروهای تعدیل‌کننده ایمنی و درمان‌های هورمونی) منطبق بر استانداردهای بین‌المللی.

۵. مطالعات سلامت روان: بررسی ارتباط بین عوارض تولید مثلی لانگ کووید و پیامدهای سلامت روان مانند اضطراب و افسردگی، و توسعه بسته‌های حمایتی روان‌شناختی برای این بیماران.

آمده از ایران و منطقه غرب آسیا، هم‌راستا با یافته‌های جهانی، بر وخامت این مشکل در جمعیت ما تأکید دارند. پایش دقیق بیماران، انجام تحقیقات هدفمند و ایجاد همکاری‌های چندرشته‌ای بین متخصصین ایمونولوژی، غدد، زنان و اورولوژی، کلید مدیریت مؤثر این عارضه نوپدید در سال‌های پیش رو خواهد بود.

همانطور که در این مرور جامع نشان دادیم، لانگ کووید یک چالش چندبعدی با تأثیرات عمیق بر سیستم تولید مثل است. مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک، از جمله التهاب مزمن، NETosis، خودایمنی و آسیب مستقیم ویروسی، شبکه‌ای پیچیده از عوامل را ایجاد می‌کنند که به اختلالات قاعدگی، کاهش کیفیت گامت‌ها و اختلال در عملکرد غدد جنسی منجر می‌شوند. داده‌های به‌دست

- Emami Razavi S-H, Bagheri Lankarani K, Behzadi E, Biglari A, Tara SM, Tabrizchi N, et al. Lesson Learned from the Epidemic of Covid-19 in Iran: Challenges and Opportunities. *Iranian Journal of Culture and Health Promotion*. 2023;6(4):611-20.
- López-Sampalo A, Bernal-López M, Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2022;222(4):241-50.
- WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID) WHO2022 [Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>].
- Morrow A. involvement is common in post-COVID-19 syndrome. 2022.
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of infectious diseases*. 2022;226(9):1593-607.
- Junainah EM, Abd-El-Rahman AH, Alamin AA, Hassan KE, Elesawy BH, Elrashidy AH, et al. Immunopathology and therapeutic strategies for long COVID: mechanisms, manifestations, and clinical implications. *AIDS reviews*. 2025;27(1).
- Goh D, Lim JCT, Fernández SB, Joseph CR, Edwards SG, Neo ZW, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Frontiers in immunology*. 2022;13:939989.
- Trypsteen W, Van Cleemput J, Snippenberg Wv, Gerlo S, Vandekerckhove L. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS pathogens*. 2020;16(10):e1009037.
- Gupta G, Buonsenso D, Wood J, Mohandas S, Warburton D. Mechanistic Insights Into Long Covid: Viral Persistence, Immune Dysregulation, and Multi-Organ Dysfunction. *Comprehensive Physiology*. 2025;15(3):e70019.
- Kratzer B, Gattlinger P, Trapin D, Ettel P, Körmöczy U, Rottal A, et al. Differential decline of SARS-CoV-2-specific antibody levels, innate and adaptive immune cells, and shift of Th1/inflammatory to Th2 serum cytokine levels long after first COVID-19. *Allergy*. 2024;79(9):2482-501.
- Gusev E, Sarapultsev A. Exploring the pathophysiology of long COVID: the central role of low-grade inflammation and multisystem involvement. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(12):6389.
- Vahabi M, Ghazanfari T, Sepehrnia S. Molecular mimicry, hyperactive immune system, and SARS-COV-2 are three prerequisites of the autoimmune disease triangle following COVID-19 infection. *International Immunopharmacology*. 2022;112:109183.
- Xu S-w, Ilyas I, Weng J-p. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44(4):695-709.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-8.
- Yousif MG, Al-Maliki L, Al-Baghdadi JJ, Yousif NG. Post-COVID-19 Effects on Female Fertility: An In-Depth Scientific Investigation. *arXiv preprint arXiv:230712922*. 2023.
- Rago V, Perri A. SARS-CoV-2 Infection and the Male Reproductive System: A Brief Review. *Life*. 2023;13(2):586.
- Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Al Dweik R, Cherfane M, Moch H, et al. COVID-19 infections in gonads: consequences on fertility? *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(08):549-55.
- Paranga TG, Mitu I, Pavel-Tanasa M, Rosu MF, Miftode I-L, Constantinescu D, et al. Cytokine storm in COVID-19: exploring IL-6 signaling and cytokine-microbiome interactions as emerging therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11411.
- Brambilla M, Fumoso F, Conti M, Becchetti A, Bozzi S, Mencarini T, et al. Low-grade inflammation in long COVID syndrome sustains a persistent platelet activation associated with lung impairment. *Basic to Translational Science*. 2025;10(1):20-39.
- Barabás K, Szabó-Meleg E, Ábrahám IM. Effect of Inflammation on Female Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons: Mechanisms and Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(2):529.

21. Amodeo A, Persani L, Bonomi M, Cangiano B. Use of testosterone replacement therapy to treat long-COVID-related hypogonadism. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2024;2024(1).
22. Sengupta P, Dutta S. COVID-19 and hypogonadism: secondary immune responses rule-over endocrine mechanisms. *Human Fertility*. 2023;26(1):182-5.
23. Yadav P, Mali PC. Testicular inflammation in male reproductive system. *Exploration of Immunology*. 2024;4(4):446-64.
24. Orisaka M, Mizutani T, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Fujita M, et al. Chronic low-grade inflammation and ovarian dysfunction in women with polycystic ovarian syndrome, endometriosis, and aging. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1324429.
25. Gao F, Peng H, Gou R, Zhou Y, Ren S, Li F. Exploring neutrophil extracellular traps: mechanisms of immune regulation and future therapeutic potential. *Experimental Hematology & Oncology*. 2025;14(1):80.
26. Behzadifard M, Soleimani M. NETosis and SARS-CoV-2 infection related thrombosis: a narrative review. *Thrombosis journal*. 2022;20(1):13.
27. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020;5(11):e138999.
28. Morawiec M-L, Kubina R, Stępień S, Smycz-Kubańska M, Królewska-Daszczyńska P, Ratajczak-Wrona W, et al. Neutrophil extracellular traps in diseases of the female reproductive organs. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1589329.
29. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9(4):920.
30. Kumari N, Kumari N, Mishra S. Potential Impact of COVID-19 on Female Reproductive Health. *JBRA Assisted Reproduction*. 2023;27(1):92.
31. Pollack B, von Saltza E, McCorkell L, Santos L, Hultman A, Cohen AK, et al. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Frontiers in rehabilitation sciences*. 2023;4:1122673.
32. Lebar V, Laganà AS, Chiantera V, Kunič T, Lukanović D. The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3800.
33. Ranjbar F, Haghani S, Aghashahi M, Gharacheh M. Changes in menstrual cycles among Iranian women during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2024;22(4):283.
34. Akıncı B, Dayıcan DK, Günay E, Coşar N, Ötün HY, Kılınç R, et al. Post-COVID-19 menstrual symptom disorders relating to snxiety and long COVID-19 symptoms. 2022.
35. Maybin JA, Watters M, Rowley B, Walker CA, Sharp GC, Alvergne A. COVID-19 and abnormal uterine bleeding: potential associations and mechanisms. *Clinical Science*. 2024;138(4):153-71.
36. Ghaemi M, Hantoushzadeh S, Shafiee A, Gargari OK, Fathi H, Eshraghi N, et al. The effect of COVID-19 and COVID-19 vaccination on serum anti-Mullerian hormone: A systematic review and meta-analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2024;12(1):e1136.
37. Zhu S, Luan C, Zhang S, Wang X, Long F, Zhang Q, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection and vaccine on ovarian reserve: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;292:63-70.
38. Haghipour Z, Sadatmahalleh SJ, Razavinia F, Nasiri M. Association between menstrual disorders and anti-Müllerian hormone with COVID-19: A prospective cohort study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2024;22(10):811.
39. Safadi MA, Spinardi J, Swerdlow D, Srivastava A. COVID-19 disease and vaccination in pregnant and lactating women. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2022;88(1):e13550.
40. Sekulovski M, Mileva N, Chervenkov L, Peshevska-Sekulovska M, Vasilev GV, Vasilev GH, et al. Endothelial Dysfunction and Pregnant COVID-19 Patients with Thrombophilia: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2023;11(9):2458.
41. Yao Y, Sun L, Luo J, Qi W, Zuo X, Yang Z. The effect of long-term COVID-19 infection on maternal and fetal complications: A retrospective cohort study conducted at a single center in China. *Scientific Reports*. 2024;14(1):17273.
42. Bicanin Ilic M, Nikolic Turnic T, Ilic I, Nikolov A, Mujkovic S, Rakic D, et al. SARS-CoV-2 Infection and Its Association with Maternal and Fetal Redox Status and Outcomes: A Prospective Clinical Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(5):1555.
43. Cai T, Mao G, Zheng R, Fang M, Yang X, Wang L, et al. Testicular injury during SARS-CoV-2 infection may be neglected: An assessment from scRNA-seq profiling and protein detection of angiotensin-converting enzyme II. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(6):1485.
44. Donders GG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertility and Sterility*. 2022;117(2):287-96.
45. Yuan L, Sun W, Dong Z, Lu L, Wang X, Du Q, et al. COVID-19 infection was associated with poor sperm quality: a cross-sectional and longitudinal clinical observation study. *Scientific Reports*. 2025;15(1):11380.
46. Leanza C, Mongioi LM, Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE. The Possible Role of SARS-CoV-2 in Male Fertility: A Narrative Review. *Endocrines*. 2022;3(3):552-9.
47. Ly J, Campos RK, Hager-Soto EE, Camargos VN, Rossi SL. Testicular pathological alterations associated with SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Reproductive Health*. 2023;5:1229622.
48. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alarfaj SJ, Al-Akeel RK, Faidah H, El-Bouseary MM, et al. Long COVID and risk of erectile dysfunction in recovered patients from mild to moderate COVID-19. *Scientific Reports*. 2023;13(1):5977.
49. Soejima Y, Otsuka Y, Tokumasu K, Nakano Y, Harada K, Nakamoto K, et al. Late-Onset Hypogonadism in a Male Patient with Long COVID Diagnosed by Exclusion of ME/CFS. *Medicina*. 2022;58(4):536.
50. Greenhalgh T, Sivan M, Perłowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *The Lancet*. 2024;404(10453):707-24.
51. Francavilla R, Petraroli M, Messina G, Stanyevic B, Bellani AM, Esposito SM, et al. Dysmenorrhea: epidemiology, causes and current state of the art for treatment. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2023;50(12):274.
52. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *International journal of reproductive biomedicine*. 2016;14(12):729.
53. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. *American family physician*. 2006;73(8):1374-82.
54. Nian Y, Ding M, Hu S, He H, Cheng S, Yi L, et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*. 2017;49(4):e12630.

55. Kumar N, Kakoti S, Chung E. Pandemic of testosterone abuse: Considerations for male fertility. *Arab Journal of Urology*. 2025:1-7.

56. Scovell JM, Khera M. Testosterone replacement therapy versus clomiphene citrate in the young hypogonadal male. *European urology focus*. 2018;4(3):321-3.

57. Hamulyák EN, Scheres LJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome—What is the evidence? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(5):1174-85.

58. McCarthy MW. Paxlovid as a potential treatment for long COVID. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2023;24(17):1839-43.

بیماری های خودایمن و روماتولوژیک در سندرم پساکرونا

چکیده

زمینه: سندرم پساکرونا در طی سالهای اخیر با پیچیدگی های تشخیص و درمانی، مشکلاتی را برای همکاران در تخصص های مختلف ایجاد کرده است. در این مقاله چکیده ای از یافته های مربوط به پاتوژنز خودایمنی پس از ابتلا به عفونت کرونا در بیماران پرداخته و سپس علایم و عوارض روماتولوژیک آن را در بیماران با علایم عمومی و اختصاصی ارائه میشود.

یافته ها: انواع اتوآنتی بادی های عمومی و اختصاصی بافت در جریان عفونت کرونا در بدن تولید شده و باعث ایجاد علایم مختلف در ارگانهای هدف میشوند. از مهمترین این آنتی بادی ها میتوان به آنتی بادی های ضد هسته ای، آنتی بادی های آنتی فسفولیپید، و آنتی بادی های ضد ACE2 اشاره کرد. ابتلا به کرونا باعث افزایش معنادار در بروز برخی بیماری های روماتولوژیک مانند آرتریت روماتوئید شده است. انواع واسکولیتها با تابلوهای بالینی شدید و غیرعادی و همچنین افزایش موارد فیبرومیالژیا نیز از مشاهدات شایع پس از ابتلا به کووید-۱۹ می باشند. تشابه بین علایم عمومی سندرم پساکرونا مانند خستگی و درد عضلانی و مفصلی و علایم بیماری های روماتولوژیک، افتراق این عارضه را از موارد جدید بیماری دشوار میسازد.

نتیجه گیری: توجه به علایم ماندگار یا جدید در بیماران بهبود یافته از عفونت کووید-۱۹ و افتراق آنها از علایم بیماری های روماتولوژیک و خودایمن در مدیریت سندرم پساکرونا کمک کننده است.

واژگان کلیدی: کرونا، سندرم پساکرونا، روماتولوژی، خودایمنی، آنتی بادی

سارا اسدی اصل^۱، سیده طاهره فائزی^۲، نرجس سلیمانی فرا^۱، محمدعلی ذوالفقاری^۱، عبدالرحمان رستمیان^۲، علیرضا استقامتی^۲، محمدحسین نیک نام^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

ویروس و همچنین ارتباط بین سندرم گیلن باره و عفونت کمپیلوباکتر ژرونی مشاهده و تایید شده است. در توضیح این پدیده گفته میشود که سلولهای T با واکنش متقاطع، آنتی ژنهای میکروبی را شناسایی میکنند که مشابه آنها در بافتهای خودی نیز موجود است و این امر به واسطه عرضه این آنتی ژنها توسط

HLA های خاصی رخ میدهد. بطور مثال HLA-DRB1*15:01 آنتی ژن مشترکی بین ویروس اپشتین بار و غلاف میلین را به سلولهای T عرضه میکند که با توجه به وجود سیگنالهای التهابی ثانویه در محل به علت عفونت، واکنش به بافتهای خودی اتفاق می افتد (۳). با وجود صحت این نظریه در مورد بیماری های خودایمن متعدد، هنوز آلل HLA یا آنتی ژن خودی مشترک قطعی در مورد ارتباط عفونت کووید-۱۹ با سندرم پساکرونا مشخص نشده است ولی اتوانتی بادی های متعددی در این سندرم کشف و ثبت شده اند که نشان دهنده دخالت مکانیسمهای دیگر در القا پاسخهای خودایمنی می باشد (۴). در واقع، نظریه دوم شامل انتشار اپی توپی بدنال آسیب بافتی گسترده و شدید ناشی از عفونت ویروسی می باشد. با توجه به درگیری بافتهای متعدد و مختلف در عفونت کووید-۱۹، التهاب و تخریب در بافتهای گوناگون رخ داده و احتمالاً منشا انتشار آنتی ژنهای خودی شده که قبلاً در دسترس سیستم ایمنی نبوده اند. در این مورد نیز وجود واسطه های التهابی و مولکول های کمک محرکی در بافتهای عفونی به تقویت فعالیت سلولهای T و B خودواکنشگر دامن زده و باعث بروز خودایمنی میگردد (۵). این پاسخها ممکن است حتی پس از رفع چالش اولیه ویروس تداوم داشته و منجر به علائم سندرم پساکوئید شوند (۶). موضوع دیگر شکست تحمل ایمنی در افراد طی عفونت و تداوم آن پس از بهبود می باشد. نتایج غربالگری های بزرگ اتوانتی بادی ها در افراد مبتلا به سندرم پساکرونا نیز عمدتاً به نفع شکست کلی

پاندمی سارس کووید-۲ که با مشکلات بهداشتی-درمانی فراوان همراه بود پس از پایان، عوارضی از خود بجا گذاشت که در بیماران بهبود یافته بصورت مجموعه ای از علائم با عنوان Long COVID یا سندرم پساکرونا شناخته میشوند. این سندرم در حدود ۲۰۰ علامت بالینی در ارگانهای مختلف را در بر میگیرد که تشخیص آن را دشوار می سازد (۱). اگرچه تعداد افراد مبتلا به سندرم پساکرونا قابل توجه است، پدیده سندرم پس از عفونت حاد ویروسی در مورد ابولا ویروس اپشتین بار تب دنگی و سارس-۱ نیز مشاهده شده بود (۲). با اینکه پاتوفیزیولوژی این عارضه هنوز به خوبی شناخته نشده است ولی یک مکانیسم فرضی، القا خودایمنی می باشد. خودایمنی نتیجه ای پاسخهای ایمنی تنظیم نشده به آنتی ژنهای خودی است. عموماً شکست تحمل به آنتی ژنهای خودی با سابقه عفونت، سن و جنس بیماران ارتباط دارد و مکانیسمهایی همچون تشابه آنتی ژنی، انتشار اپی توپها، فعال شدن عفونتهای نهفته و بدتنظیمی لنفوسیت های مطرح هستند ولی ارتباط این عوامل با عفونت کووید-۱۹ در دست بررسی است. در این مقاله به عوارض خودایمنی و روماتولوژیک سندرم پساکرونا پرداخته میشود و علائم و عوارض آن در سیستم ایمنی و ارگانهای درگیر با عوارض روماتولوژیک مورد بحث قرار میگیرند.

خودایمنی

یکی از ویژگی های اصلی بیماری های خودایمنی، وجود اتوانتی بادی ها در بافتها و گردش خون بیماران است. بنظر میرسد که دلیل اصلی تولید اتوانتی بادی ها شباهت ساختاری بین آنتی ژن های خودی و خارجی باشد. این شباهت آنتی ژنی در مورد ارتباط بین بیماری مولتیپل اسکلروزیس و عفونت اپشتین بار

در تحمل است تا تشابه آنتی ژنی، چنانچه بررسی پروفایل آنتی ژن خارج سلولی اتوآنتی‌بادی علیه ۲۷۷۰ پروتئین خارج سلولی را نشان داد و شیوع بالای اتوآنتی‌بادی‌ها علیه کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها، پروتئین‌های کمپلمان و آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافتها را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید در مقایسه با گروه کنترل خفیف و بدون علامت نشان داد(۷).

در توجیه پاسخهای خودایمنی در بیماران مبتلا به سندرم پساکرونا نظریات دیگری نیز مطرح هستند. بعنوان مثال پاسخهای ایمنی ذاتی پس از مواجهه با ویروس که منجر به تولید سطح بالایی از IFN-I و سیتوکین‌های مرتبط با اینترفرون تیپ یک میشوند بعنوان عامل خطر مطرح شده است(۸). تولید بیش از حد یا اختلال در تنظیم پاسخ IFN-I در چندین بیماری خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز نقش دارد، و ارتباط اینترفرون تیپ یک با پروفایل‌های آنتی‌بادی‌های خودی در این بیماران نشان داده شده است(۹). عفونت ویروسی مزمن یا حتی تأخیر در پاکسازی ویروس، آزادسازی مداوم IFN-I را تحریک می‌کند و باعث فعال شدن سلول‌های T و B مجاور و تولید آنتی‌بادی‌های خودی می‌شود.

اختلال در تنظیم فعالیت سلول‌های B نیز در کووید حاد شدید و در سندرم پساکرونا گزارش شده است و با اینکه هنوز هیچ آنتی‌بادی خاصی بعنوان ابزار تشخیص خودایمنی در بیماران تایید نشده است، تغییر در فاکتورهای مرتبط با فعالیت لنفوسیت‌های B در اکثریت بیماران مشاهده شده است، بعنوان نمونه، بررسی پلاسما در بیماران سندرم پساکرونا افزایش سطح APRIL و کاهش سطح کورتیزول را در این افراد نشان داد(۱۰). همچنین افزایش فراوانی و درصد رده ی سلول‌های B DN۲ (فاقد دو نشانگر سطحی CD۲۷ و IgD و همچنین CXCR۵ و CD۲۱) در بیماران پساکرونا گزارش شده است. این رده، سلول‌های B فولیکولی هستند که در تولید

سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با عمر کوتاه در خارج از مراکز زایا نقش دارند و تحت کنترل نقاط بازرسی ایمنی (immune check point) نیستند(۱۱). افزایش تعداد و عملکرد این سلول‌ها میتواند التهاب مزمن و خود ایمنی را حداقل در زیرمجموعه‌ای از افراد مبتلا به سندرم پساکرونا توجیه کند؛ با این حال، ارتباط آنها با علائم خاص نیاز به مطالعه بیشتر با در نظر گرفتن دقیق ناهمگونی جمعیت بیماران دارد.

یک توضیح احتمالی دیگر برای فعال شدن پایدار سلول‌های B، پایداری مخزنی از ویروس یا آنتی‌ژن کووید-۱۹ است. یک مطالعه ی اخیر با استفاده از PCR قطره‌ای دیجیتال، ایمونوهیستوشیمی و هیبریداسیون RNA درجا، RNA ویروسی را در ۱۱٪ از نمونه‌های بافت جامد (از جمله نمونه‌های ریه، روده، مغز و کلیه) که در ۴ ماه پس از عفونت خفیف کرونا جمع‌آوری شده بودند، نشان داد. سطح RNA ویروس به طور قابل توجهی با علائم طولانی مدت کووید مرتبط بود(۱۲).

مورد دیگر عفونت همزمان اپشتین بار ویروس در بیماران کرونا یا فعال شدن ذخایر نهفته ی این ویروس در بیماران بود. تشخیص اپشتین بار ویروس در زمان عفونت حاد کووید-۱۹، پیش بینی کننده خستگی مزمن پس از بهبود در این بیماران بود. یک مطالعه نشان داد که ۶۶.۷٪ از گروه بیماران سندرم پساکوئید EBV مثبت بودند، در حالیکه این میزان در افراد کنترل سالم تنها ۱۰٪ بود. این یافته ها نشان دهنده نقش بالقوه فعال شدن مجدد اپشتین بار ویروس در ایجاد علائم سندرم پساکرونا، احتمالاً از طریق نقش آن در برنامه‌ریزی مجدد پاسخ سلول B است. همچنین حضور اتوآنتی‌بادی‌های ویروسی EBV در طول کووید-۱۹ حاد با بروز علائم سندرم پساکرونا همبستگی نشان دادند(۱۳).

یکی از دیگر ویژگی‌های کلیدی کووید-۱۹ حاد شدید، التهاب مشتق از فعالیت نوتروفیل/مونوسیت هاست. مطالعات متعددی افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در راه هوایی فوقانی، تحتانی و گردش خون را در بیماران گزارش کرده‌اند که با شدت بیماری ارتباط داشته. تله‌های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) نیز در کووید حاد شدید افزایش معناداری می‌یابند. در دسته‌ای از بیماران آنتی‌بادی‌های خودایمن علیه NETs یا اجزای نوتروفیلی مشاهده میشود که ساختار NETs را تثبیت کرده و از تخریب آنها جلوگیری می‌کنند. این امر منجر به تداوم التهاب، آسیب بیشتر به بافت‌های اطراف و متعاقباً آزادسازی نتوانتی‌ژن و انتشار اپی توپها می‌شود. تثبیت NETs همچنین باعث فعال‌سازی کمپلمان که خود در القا التهاب و تخریب بافتی نقش دارد میگردد(۱۴).

یک دسته مهم از اتوانتی‌بادی‌های تولید شده در خلال سندرم پساکرونا آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید (aPL) می‌باشند. این اتوانتی‌بادی‌ها نوتروفیل‌ها را فعال کرده و باعث ترومبوز می‌شوند. چندین مطالعه افزایش آنتی‌بادی‌های aPL را در موارد شدید کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند. بعلاوه، سطح آنتی‌بادی‌های aPL با تولید NET و تعداد بالای پلاکت‌ها همبستگی نشان داده است. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۱۵۹ بیمار بستری بدلیل کووید-۱۹ انجام گرفت، اتوانتی‌بادی‌های aPL در تقریباً نیمی از بیماران مشاهده شد، سطح این اتوانتی‌بادی در بیماران بدحال بالاتر بود(۱۵).

اتوانتی‌بادی‌های ضد IFN- γ نیز در حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید یافت می‌شوند، این مقدار در افراد سالم قبل از همه‌گیری کرونا ۰.۳۳٪ بوده است(۱۶). البته این اتوانتی‌بادی‌ها در عفونتهای مزمن ویروسی دیگر نیز گزارش شده اند. بطور مثال، مطالعه‌ای روی ۱۸۷۶ فرد مبتلا به HIV به مدت بیش از ۳۵ سال نشان داد که اتوانتی‌بادی‌های ضد IFN- γ با افزایش سن در ۱.۹٪

از بیماران ایجاد شده و تا آخر عمر باقی می‌ماند. این اتوانتی‌بادی‌ها خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید را در بیماران HIV مثبت افزایش می‌دهند(۱۷).

اتوانتی‌بادی‌های IgM ضد ACE۲ که گیرنده اصلی ویروس کروناست در ۲۷٪ از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید و ۷.۱٪ از بیماران با علائم خفیف یافت شده است(۱۸). این اتوانتی‌بادی‌ها به پروتئین‌های C۱q و C۳ کمپلمان متصل شده و رسوب کمپلمان را تحریک می‌کنند. تداوم حضور چنین آنتی‌بادی‌هایی ممکن است باعث القا التهاب مزمن و تخریب بافتی شود. تولید اتوانتی‌بادی‌های از نوع IgM احتمالاً مختص کووید-۱۹ شدید نیست و این اتوانتی‌بادیها در شرایط التهابی شدید دیگر نیز تولید می‌گردند. با توجه به این موضوع، مطالعه‌ای انجام گرفت که اتوانتی‌بادی‌های IgM با واکنش‌پذیری گسترده را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید و بیماران غیر کووید-۱۹ در بخش مراقبت‌های ویژه نشان داد. اگرچه فراوانی اتوانتی‌بادی‌ها بین دو گروه مشابه بود، پلاسمای بیماران کووید-۱۹ قابلیت بیشتری در تثبیت کمپلمان و افزایش اتصال به سلول‌های اپیتلیال راه هوایی کوچک انسان نشان داد(۱۹). این موضوع پتانسیل SARS-CoV-۲ را برای تحریک تولید اتوانتی‌بادی‌هایی که واسطه فعال‌سازی کمپلمان هستند، تایید می‌کند. در واقع، هر سه مسیر فعال شدن سیستم کمپلمان می‌توانند در طول عفونت SARS-CoV-۲ فعال شوند. رنگ‌آمیزی بافت‌شناسی پروتئین‌های کمپلمان در بافت قلب، کلیه و ریه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید نشان داد که فعال‌سازی بیش از حد کمپلمان به ایجاد ترومبوز مرتبط با کووید-۱۹ کمک می‌کند(۲۰). آبشار کمپلمان همچنین تولید NETs را افزایش داده و باعث تجمع پلاکت‌ها و آزادسازی NETs بیشتر می‌شود. این فرآیند منبع غنی آزادسازی

اتوانتی‌ژن‌ها از بافت آسیب دیده است که ممکن است باعث تولید اتوانتی‌بادی اختصاصی بافت شود. این اتوانتی‌بادی‌ها به نوبه خود می‌توانند رسوب کمپلمان را تحریک کنند. چنین چرخه معیوبی از همکاری کمپلمان، NETs و اتوانتی‌بادی‌ها می‌تواند نقش موثری در تداوم التهاب و تخریب بافتی داشته باشد.

اتوانتی‌بادی‌های اختصاصی بافتی نیز در ایجاد علائم سندرم پساکرونا نقش ایفا میکنند. بطور مثال، یک مطالعه پیگیری بیماران نشان داد که آنتی‌بادی ضد دسموگلین-۲ (DSG۲) به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به کووید-۱۹ در دوره نقاهت افزایش یافته بود، اما این اتوانتی‌بادی در افراد بهبود یافته از عفونت آنفولانزا یا گروه‌های کنترل سالم افزایش نداشت. مولکولی دسموگلین یکپارچگی کاردیومیوسیت‌ها را حفظ می‌کند و آنها را در دیسک‌های بینابینی به هم متصل می‌کند. بنابراین، تشکیل دیسک بینابینی در رنگ‌آمیزی بافت قلبی پس از مرگ در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید مختل شده بود (۲۱). در مطالعه ای دیگر، بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ در مقایسه با جمعیت کنترل سالم، سطح به طور قابل توجهی بالاتر و پایداری از آنتی‌بادی‌های خودایمن ضد DSG۲ را نشان دادند، این مقدار قابل مقایسه با سطح این اتوانتی‌بادی‌ها در گروه بیماران دچار کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست بود (۲۲).

هدف دیگر اتوانتی‌بادیها در بیماران سندرم پساکرونا، مولکولهای GPCR هستند. گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G (GPCRs) خانواده‌ای بزرگ و متنوع از پروتئین‌ها هستند که به عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده در سلول‌ها عمل می‌کنند. آن‌ها در غشای سلولی یافت می‌شوند و نقش مهمی در پاسخ به سیگنال‌های خارجی مختلف مانند هورمون‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و نور دارند (۲۳). با توجه به نقشهای متنوع این گیرنده‌ها در

بدن، درگیری هریک از آنها با علائم خاص خود همراه است. در مطالعه‌ای روی ۳۱ فرد مبتلا به سندرم پساکرونا، نشان داده شد که همه بیماران علیه دو تا هفت GPCR مختلف اتوانتی‌بادی‌هایی دارند که می‌توانند به عنوان آگونیست گیرنده عمل کنند. این اتوانتی‌بادی‌ها در القا سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) و دیس‌اتونومی در بیماران پساکرونا نقش دارند (۲۴). با توجه به گستردگی عملکرد گیرنده‌های GPCR در سیستم عصبی، علائم مختلفی مانند اختلالات بویایی، افسردگی و مه مغزی قابل توجهی با اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی این دسته از اتوانتی‌ها هستند، با این حال، سطوح افزایش یافته ای از این آنتی‌بادی‌ها در بیماران دچار آلپسی پس از ابتلا به کووید-۱۹ نیز گزارش شده است (۲۵).

اتوانتی‌بادی‌های ضد آنتی ژنهای هسته نیز در بیماران سندرم پساکرونا گزارش شده اند. تجزیه و تحلیل آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای با استفاده از یک پنل متشکل از ۱۰۲ آنتی‌ژن خودکار نقشه‌برداری شده بالینی، ارتباط آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای را با پایداری علائم طی ۱۲ ماه پس از عفونت حاد کووید-۱۹ نشان داد (۲۶). در مطالعه ای دیگر، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای شبه لوپوس در نیمی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با نوع شدید یافت شد (۲۷). البته باید توجه داشت که بطور طبیعی، ۵٪ از جمعیت سالم نیز اتوانتی‌بادی‌های ضد هسته ای ANA/ENA در گردش خون دارند که بسیار کمتر از رقم ۵۰٪ ذکر شده در مطالعه فوق می‌باشد.

علی‌رغم یافته‌های فوق، هنوز سوالات پاسخ نداده ای درباره ارتباط پاسخ‌های خودایمنی و علائم سندرم پساکرونا وجود دارند. مثلاً یک مطالعه اخیر با پیشنهاد نقش محافظتی بالقوه برای برخی از اتوانتی‌بادی‌ها در ابتلا به سندرم پساکرونا، این مفهوم را به

چالش کشید. طبق یافته های این مطالعه، آنتی‌بادی‌های ضد CCL₂₁، ضد CXCL₁₃ و ضد CXCL₁₆ در افراد بدون علائم پایدار در مقایسه با افراد مبتلا به علائم ادامه دار افزایش یافته بودند. این کموکاین‌ها سلول‌های T و B را جذب و فعال می‌کنند و اتوآنتی‌بادی‌هایی که به حلقه N این کموکاین‌ها متصل می‌شوند، می‌توانند اتصال آنها به گیرنده‌های متناظرشان مهار کنند و در نتیجه پاسخ ایمنی را تعدیل کنند(۲۸).

روماتولوژی

متأسفانه به علت گستردگی دامنه علائم و سندروم پساکرونا و عدم وجود تست‌های تشخیصی استاندارد برای رد یا تایید آن، تشخیص کووید طولانی مدت همچنان با رد سایر بیماری‌ها انجام می‌شود و بیماران باید قبل از رسیدن به تشخیص نهایی، به طور مناسب ارزیابی شوند. در این میان تظاهرات چندین بیماری روماتیسمی ممکن است کووید طولانی مدت را تقلید کنند. البته ارتباط بین عفونت کووید-۱۹ و بیماری‌های روماتولوژیک بسیار وسیع است، چراکه این عفونت نه تنها علائم مشابه عوارض بیماری‌های روماتولوژیک ایجاد میکند، بلکه در بسیاری موارد باعث تشدید علائم در بیماران دچار مشکلات روماتولوژیک نیز میگردد و مدیریت عفونت در بیماران با زمینه بیماری‌های روماتولوژیک با سایر افراد متفاوت است. بر اساس یافته های یک مطالعه طولی بزرگ که بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک خودایمن را بررسی کرد، مشاهده شد که بسیاری از این بیماران، پس از ابتلا به عفونت کووید-۱۹، در پیگیری ۶ ماهه، تغییرات قابل توجهی در فعالیت کلی بیماری خود تجربه نمی‌کنند. با این حال، زیرمجموعه قابل توجهی از بیماران، به ویژه مبتلایان به آرتریت روماتوئید (RA) و لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها از

بدتر شدن فعالیت بیماری پس از کووید-۱۹ خبر دادند. بطوریکه حدود ۳۲٪ از بیماران RA و ۲۳٪ از بیماران SLE افزایش فعالیت بیماری را گزارش کردند که با ارزیابی‌های بالینی تایید شد. همچنین، موارد جدید بیماری‌های روماتیسمی خودایمن مانند آرتریت مرتبط با انتزیت (ERA)، آرتریت ایدیوپاتیک الیگوآرتیکولار نوجوانان، درماتومیوزیت نوجوانان و لوپوس اریتماتوز سیستمیک پس از ابتلا به عفونت کووید-۱۹ افزایش یافت. در این بیماران، میانگین زمان از عفونت کووید-۱۹ تا شروع علائم روماتیسمی تقریباً ۲۶ ماه بود(۲۹، ۳۰).

مطالعه ای دیگر نیز افزایش بروز بیماری‌های روماتیسمی از جمله آرتریت روماتوئید، واسکولیت مرتبط با آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت التهابی، پلی‌میالژیا روماتیکا و بیماری استیل (Still's) را در بزرگسالان و بدنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ گزارش کرد. شروع علائم معمولاً از ۱ روز تا حدود ۱۱-۱۲ روز پس از واکسیناسیون متغیر بود. بیشتر موارد پس از دوز دوم واکسن رخ داده است، و واکسن‌های mRNA معمولاً در این امر دخیل بوده‌اند(۳۱).

علایمی شایعی که در سندروم پساکرونا مشاهده میشوند همپوشانی بالایی با علائم بیماری‌های روماتولوژیک دارند که در زیر به آنها اشاره میشود:

خستگی: غالب‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین علامت در کووید طولانی مدت است که شبیه خستگی در بیماری‌های روماتیسمی و شرایطی مانند آنسفالومیلیت میالژیک/سندرم خستگی مزمن (ME/CFS) و فیبرومیالژیا است. این خستگی شامل کسالت پس از فعالیت بدنی است که حتی با فعالیت بدنی یا ذهنی متوسط ایجاد می‌شود(۳۲).

علائم اسکلتی-عضلانی: درد مفاصل (آرتراژی)، درد عضلانی (میالژی) و درد منتشر بدن در سندروم پساکرونا شایع هستند. این

علائم ممکن است علائم آرتریت التهابی یا میوزیت را تقلید کنند، اما بیماران اغلب فاقد بیمارکرهای التهابی شاخص هستند. درد عضلانی درد مفاصل از علائم شایع در سندروم پساکرونا محسوب میشوند (۳۳). فراوانی گزارش شده درد عضلانی و مفصلی در گروه‌های کوچک بیماران مبتلا به کووید طولانی مدت حدود ۴۱٪ است (۳۴). در یک مطالعه مقطعی چند مرکزی، شیوع درد مفصلی در بهبودیافتگان از عفونت کووید-۱۹ حدود ۵٪ گزارش شد (۳۵). افراد مبتلا به دردهای عضلانی در طی عفونت حاد کووید-۱۹، یک و نیم برابر احتمال بیشتری برای تجربه درد اسکلتی-عضلانی پس از بهبود داشتن. از دلایلی که برای این عارضه گزارش شده است میتوان به آسیب به عروق ریز عضلات در زمان عفونت حاد (۳۶)، هایپوکسی بدنبال نارسایی در دستگاه تنفسی (۳۷) و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی که باعث پروتئولیز فیبرهای عضلانی و مهار سنتز پروتئین می‌شوند و حتی میتوانند باعث القا فیبروز در عضلات شوند (۳۸). درد عضلات پس از عفونت کووید در حدی شایع است که اصطلاحی با عنوان فیبروکووید که ترکیبی از "فیبرومیالژی" و "کووید-۱۹" است ایجاد شد. فیبرومیالژیا عارضه‌ی مزمنی شامل درد گسترده بدن است. این درد همراه با خستگی رخ می‌دهد. همچنین می‌تواند مشکلاتی در خواب، حافظه و خلق و خو ایجاد کند. بنظر میرسد که فیبرومیالژیا با اختلال در پردازش سیگنال‌های درد و غیر درد توسط مغز و نخاع ارتباط داشته باشد. فیبروکووید به دلیل فراوانی بالای دردهای اسکلتی-عضلانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، به عنوان یک مسئله جدید در حال ظهور است. یک بررسی مقطعی مبتنی بر وب از بیماران مبتلا به فیبرومیالژیا که از کووید-۱۹ بهبود یافته بودند، نشان داد که جنسیت مرد و چاقی قوی‌ترین عوامل خطر ایجاد فیبرومیالژیا در سندروم پساکرونا هستند (۳۹). علاوه بر این، یک مطالعه مشاهده‌ای

چند مرکزی گذشته‌نگر نشان داد که بیماران مبتلا به فیبرومیالژیا پس از عفونت با SARS-CoV-۲، نمره کل شاخص ترکیبی شدت در فیبرومیالژیا را افزایش داده‌اند. با این حال، هیچ تفاوتی در فراوانی سندروم پساکرونا در افراد مبتلا به فیبرومیالژیا وجود نداشت (۴۰).

درماتومیوزیت یک اختلال خودایمنی التهابی طولانی مدت است که پوست و عضلات را درگیر کرده و علائم آن بثورات پوستی و ضعف عضلانی پیشرونده می‌باشند. عفونت‌های ویروسی ممکن است با فعال کردن واکنش‌های خودایمنی در پاتوژن درماتومیوزیت نقش داشته باشند. شیوع این عارضه پس از همه‌گیری کووید-۱۹ افزایش یافته است و مطالعات مختلف الگوهای مختلف درماتومیوزیت را پس از عفونت کووید-۱۹ نشان دادند که همپوشانی‌های بالینی و ایمونولوژیکی بین این دو بیماری را برجسته می‌کرد. درماتومیوزیت Anti-MDA۵+ زیرگروهی از این عارضه است که با بیماری بینابینی ریوی به سرعت پیشرونده (RP-ILD) مشخص می‌شود و ویژگی‌های بالینی مشترکی با کووید-۱۹ شدید دارد، بطور مثال در هر دو بیماری، درگیری ریه با کدورت‌های منتشر شیشه‌ای، بثورات پوستی، خستگی و درد عضلانی مشهود است. تشابه دیگر درماتومیوزیت و کووید-۱۹ در این است که هر دو بیماری در برخی موارد پاسخ ضعیفی به گلوکوکورتیکوئیدها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی نشان می‌دهند و این نشان‌دهنده مکانیسم‌های ایمنی زمینه‌ای مشابه مانند فعالیت شدید مسیر اینترفرون نوع ۱ است. چنانکه ذکر شد، یکی دیگر از علائم شایع سندروم پساکرونا آرتریت التهابی مرتبط با کووید است. این عارضه می‌تواند روزها تا هفته‌ها پس از عفونت حاد ظاهر شود و معمولاً به خوبی به داروهای ضدالتهاب غیراستروئید به مدت ۲ تا ۶ هفته و یا کورتیکواستروئیدها، چه

داخل مفصلی و چه سیستمیک، در دوزهایی از پردنیزون ۵ میلی گرم روزانه تا ۴۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ تا ۷ روز پاسخ می دهد. موارد مقاوم به درمان آرتريت التهابی مزمن پس از کووید-۱۹ نیز گزارش شده اند که با هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، متوترکسات، لفلونوماید، و سرتولیزوماب درمان شده اند. این DMARD ها اغلب می توانند ظرف ۵ ماه بدون عود آرتريت قطع شوند (۴۱، ۴۲).

علائم عصبی-شناختی و عصبی-روانی: "مه مغزی"، مشکل در تمرکز، اضطراب، افسردگی و اختلالات خواب پس از ابتلا به کرونا شایع هستند که این علائم در بیماران دچار امراض روماتیسمی هم مشاهده میشوند (۳۳).

اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار: علائمی مانند عدم تحمل ارتواستاتیک، تپش قلب، سرگیجه و سندرم تاکی کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) نیز در بیماران سندرم پساکرونا وجود دارند که تصویر بالینی را پیچیده تر می کند (۴۳).

علائم تنفسی: تنگی نفس و سرفه مداوم ممکن است با درگیری روماتیسمی ریه همپوشانی داشته باشد. اسکروز سیستمیک و کووید-۱۹ علائم ریوی رادیولوژیکی مشترکی دارند که تمایز بین این دو بیماری را پیچیده می کند (۴۴). شناسایی به موقع تغییرات ریوی برای جلوگیری از عوارض شدید بسیار مهم است. درمان با ریتوکسیماب منجر به کاهش سلول های B در بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک می شود و خطر بروز تظاهرات شدید عفونت SARS-CoV-۲ را افزایش می دهد (۴۵). تعدادی از گزارش های موردی، ارتباط کووید طولانی مدت با تولید آنتی بادی های خودایمنی و موارد جدید اسکروز سیستمیک را در بیماران مبتلا به عفونت قبلی بدون سابقه بیماری های خودایمنی نشان داده اند (۴۶).

سندرم شوگرن اولیه به عنوان اپیتلیت ناشی از مسیرهای خودایمنی پس از عفونت ویروس شناخته می شود. سلول های اپیتلیال غدد بزاقی ممکن است به عنوان سلول های ارائه دهنده آنتی ژن به تولید آنتی بادی های خودایمنی کمک کنند (۴۷). حدود ۵۷٪ از افراد مبتلا به سندرم شوگرن اولیه که دچار عفونت حاد SARS-CoV-۲ میشوند، علائم کووید-۱۹ را بطور متوسط تا ۵ ماه نشان می دهند. بیماران بستری مبتلا به سندرم شوگرن اولیه هشت برابر بیشتر از بیماران غیر بستری در معرض خطر ابتلا به سندرم پساکرونا هستند. تجزیه و تحلیل آماری این بیماران سطح بالای پروتئین واکنشی (CRP) و مصرف هیدروکسی کلروکین را بعنوان عوامل خطر مستقل اصلی برای ابتلای این افراد به کووید طولانی مدت معرفی کرد (۴۸).

اندوتلیوپاتی و واسکولیت: اندوتلیوپاتی مداوم یکی از ویژگی های شایع کووید طولانی مدت است. SARS-CoV-۲ با هدف قرار دادن گیرنده ACE۲ به اندوتلیوم آسیب می رساند (۴۹). اندوتلیوپاتی حاصل از این عفونت از دلایل درگیری چندانرگانی در کووید-۱۹ است. نشانگرهای فعال سازی سلول های اندوتلیال، از جمله آنتی ژن فاکتور فون ویلبراند (VWF)، پروپتید فون ویلبراند (VWFpp) و فاکتور VIII در افراد بهبود یافته از عفونت کووید-۱۹ در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی افزایش می یابد (۴۹). چنانچه پیشتر ذکر شد، آنتی بادی های آنتی فسفولیپید با اتصال به اندوتلیوم عروق باعث فعال شدن نوتروفیلها و پلاکتها میشوند. عوامل ترومبوژنیک مانند افزایش D-dimer نیز با افزایش مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ ارتباط دارند. با این حال، مدارک کافی برای اینکه CRP و D-dimer پیش بینی کننده کووید طولانی مدت باشند، در دست نیست (۵۰).

واسکولیت پس از عفونت کووید-۱۹ نیز به طور فزاینده‌ای به عنوان یک عارضه قابل توجه شناخته می‌شود که می‌تواند هم در مراحل اولیه (ظرف دو هفته) و هم در مراحل بعدی یا پس از مرحله حاد بیماری رخ دهد. ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند مستقیماً به سلول‌های اندوتلیال عروقی در سیستم‌های مختلف حمله کند و باعث التهاب عروقی با واسطه ایمنی شود. اشکال مختلفی از واسکولیت پس از کووید-۱۹ گزارش شده است، از جمله واسکولیت عروق کوچک، متوسط و بزرگ. بیماری‌های خاص شرح داده شده شامل آرتریت سلول غول‌پیکر، آرتریت چشمی، آئورت، بیماری شبه کالوازاکی و واسکولیت مرتبط با ANCA می‌باشند. واسکولیت پوستی پس از واکسیناسیون از چند ساعت تا چند هفته پس از دریافت دوز گزارش شده است (۵۱).

بحث

سندرم پساکرونا با علائم مختلف و عوارض گوناگون باعث مراجعه بیماران با درگیری‌های متفاوت در ارگان‌های گوناگون به کلینیک‌های مختلفی شده است. متأسفانه هیچ تست استاندارد برای تشخیص قطعی این عارضه وجود ندارد و تشخیص آن تنها با رد سایر علل ممکن است. در این میان، عوارض خودایمنی و روماتولوژیک سندرم پساکووید با بیماری‌های مختلف همپوشانی داشته و تشخیص و درمان را دشوارتر می‌سازد. کشف انواع اتوآنتی‌بادی‌های عمومی و اختصاصی بافت در سرم و بافت‌های این بیماران نظریه القا خودایمنی در این بیماران را تقویت می‌کند ولی اینکه آیا این اتوآنتی‌بادی‌های تا چه زمانی تولید میشوند و در

گردش خون باقی می‌مانند و اینکه در ایجاد علائم سندرم پساکرونا چه نقشی دارند، در حال بررسی است.

علائم روماتولوژیک، در کنار علائم تنفسی و عصبی از شایع‌ترین عوارض سندرم پساکرونا هستند. علائم روماتولوژیک و عمومی این سندرم بسیار شبیه علائم موارد جدید یا عود کرده‌ی امراض روماتولوژیک است. با توجه به این مشابهت علائم، برای تمایز علائم کووید طولانی مدت از عود یا پیشرفت بیماری‌های روماتیسمی زمینه‌ای، ارزیابی دقیقی لازم است، با این حال در صورت بروز علائم فوق‌پس‌ار ابتلا به کرونا، مدیریت بیماری عمدتاً حمایتی و علامتی است و بر حفظ انرژی، توانبخشی فیزیکی و درمان علائم خاص مانند درد، اختلالات خواب و اختلالات خلقی تمرکز دارد تا درمان‌های پیشرفته‌ی دارویی.

امید است که با ایجاد بانک‌های اطلاعاتی جامع در سطح ملی، بتوان در تشخیص و مدیریت عارضه سندرم پساکرونا یا کووید طولانی مدت پیشرفتهای قابل توجهی حاصل شود.

نتیجه‌گیری

افزایش سطح اتوآنتی‌بادی‌ها، افزایش شیوع بیماری‌های روماتولوژیک و افزایش شدت علائم در بیماران روماتولوژی قبلی نشان‌دهنده فعال شدن مکانیسم‌های خودایمنی و التهاب مزمن در بیماران پس‌از ابتلا به عفونت کووید-۱۹ می‌باشد. با این حال هنوز تست تشخیصی استاندارد یا درمان قطعی برای مدیریت این بیماران معرفی نشده است.

1. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJ, Shikotra A, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(8):761–75.
2. Sigera PC, Rajapakse S, Weeratunga P, De Silva NL, Gomes L, Malavige GN, et al. Dengue and post-infection fatigue: findings from a prospective cohort—the Colombo Dengue Study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115(6):669–76.
3. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(6):2228–33.
4. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2018;95:100–23.
5. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(1):27–39.
6. Talwar S, Harker JA, Openshaw PJ, Thwaites RS. Autoimmunity in Long-COVID. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025.
7. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–8.
8. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):206–8. e2.
9. Li Q-Z, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;159(3):281–91.
10. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(6):365–73.
11. Woodruff MC, Bonham KS, Anam FA, Walker TA, Faliti CE, Ishii Y, et al. Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. *Nature Communications*. 2023;14(1):4201.
12. Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(8):845–55.
13. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763.
14. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(12):2130–5.
15. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD open*. 2021;7(2):e001580.
16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
17. Scordio M, Frasca F, Santinelli L, Sorrentino L, Pierangeli A, Turriziani O, et al. High frequency of neutralizing antibodies to type I Interferon in HIV-1 patients hospitalized for COVID-19. *Clinical Immunology*. 2022;241:1.09.168.
18. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambrano MI, Leonard EK, Spangler JB, et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI insight*. 2022;7(9):e158362.
19. Wong AKH, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa DA, Silvestri G, Maier CL. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients, including those with COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2021;2.11.
20. Fletcher-Sandersjö A, Bellander B-M. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thrombosis research*. 2020;194:36–41.
21. Ward KE, Steadman L, Karim AR, Reynolds GM, Pugh M, Chua W, et al. SARS-CoV-2 infection is associated with anti-desmoglein 2 autoantibody detection. *Clinical and Experimental Immunology*. 2023;213(2):243–51.
22. Lee EC, Tyler RE, Johnson D, Koh N, Ong BC, Foo SY, et al. High frequency of anti-DSG 2 antibodies in post COVID-19 serum samples. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;170:121–3.
23. Stevens RC, Cherezov V, Katritch V, Abagyan R, Kuhn P, Rosen H, et al. The GPCR Network: a large-scale collaboration to determine human GPCR structure and function. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(1):25–34.
24. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T, et al. Long COVID: association of functional autoantibodies against G-protein-coupled receptors with an impaired retinal microcirculation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):123.
25. Das S, Kumar S. Long COVID: G protein-coupled receptors (GPCRs) responsible for persistent post-COVID symptoms. *bioRxiv*. 2022:2022.12.12.520110.
26. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *European Respiratory Journal*. 2023;61.11.
27. Peluso MJ, Thomas IJ, Munter SE, Deeks SG, Henrich TJ. Lack of Antinuclear Antibodies in Convalescent Coronavirus Disease 2019 Patients With Persistent Symptoms. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;74(11):2083–4.
28. Talla A, Vasaikar SV, Szeto GL, Lemos MP, Czartoski JL, MacMillan H, et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. *Nature communications*. 2023;14(1):3417.
29. Ottaviani S, Juge P-A, Forien M, Ebstein E, Palazzo E, Dieudé P. Polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a case-series of ten patients. *Joint Bone Spine*. 2021;89(2):105334.
30. Patil A, Chanakya K, Shenoy P, Chandrashekar S, Haridas V, Kumar S, et al. A prospective longitudinal study evaluating the influence of immunosuppressives and other factors on COVID-19 in autoimmune rheumatic diseases. *BMC rheumatology*. 2022;6(1):32.
31. Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT, Nakjavani M-RJ, Khabbazi A. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination. *International immunopharmacology*. 2022;110:109061.
32. Chen D-Y, Huang P-I, Tang K-T. Characteristics of long COVID in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology Advances in Practice*. 2024;8(2):rkae027.
33. Fernández-de-las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Fuensalida-Novo S, Palacios-Ceña M, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, et al. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. *PAIN*. 2021;162(12):2832–40.
34. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology International*. 2022;42(9):1523–30.
35. Shukla AK, Atal S, Banerjee A, Jhaj R, Balakrishnan S, Chugh PK, et al. An observational multi-centric COVID-19 sequelae study among health care workers. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2023;10.
36. Hooper JE, Uner M, Priemer DS, Rosenberg A, Chen L. Muscle Biopsy Findings in a Case of SARS-CoV-2-

- Associated Muscle Injury .*Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2020;80(4):377–8.
37. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Hori M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–61.
 38. Montes-Ibarra M, Oliveira CL, Orsso CE, Landi F, Marzetti E, Prado CM. The impact of long COVID-19 on muscle health. *Clinics in geriatric medicine*. 2022;38(3):545.
 39. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, Lisi L, Brusi V, Cavallari C, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD open*. 2021;7(3):e001735.
 40. Rivera J, Rodríguez T, Pallarés M, Castrejón I, González T, Vallejo-Slocker L, et al. Prevalence of post-COVID-19 in patients with fibromyalgia: a comparative study with other inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):1.
 41. Qian J, Xu H. COVID-19 disease and dermatomyositis: a mini-review. *Frontiers in immunology*. 2022;12:747116.
 42. Venkateswaran K, Aw DCW, Huang J, Angkodjojo S. Dermatomyositis following COVID-19 vaccination. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(1):e15479.
 43. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective—a narrative review. *Clinical rheumatology*. 2022;41(2):337–48.
 44. Mormile I, Mormile M, Rea G, Petraroli A, Barbieri V, de Paulis A, et al. Spontaneous Pneumo-Mediastinum in a Post-COVID-19 Patient with Systemic Sclerosis. *Healthcare*. 2022;10(3):529.
 45. Yalcin Mutlu M, Taubmann J, Wacker J, Tascilar K, Fagni F, Gerner M, et al. Neutralizing monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 for COVID-19 pneumonia in a rituximab treated patient with systemic sclerosis—A case report and literature review. *Frontiers in Medicine*. 2022;Volume 9 - 2022.
 46. Fineschi S. Case Report: Systemic Sclerosis After Covid-19 Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021;Volume 12 - 2021.
 47. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(9):544–56.
 48. Brito Zerón P, Acar Denizli N, Romaño VC, Armagan B, Seror R, Carubbi F, et al. Post-COVID-19 syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome after acute SARS-CoV-2 infection. *Clinical and experimental rheumatology*. 2021;39(6, suppl. 33):S57–S65.
 49. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2021;19(10):2546–53.
 50. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J-M, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. 2021;82(3):378–83.
 51. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JF, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(3):e224–e33.

عوارض هماتولوژیک و ترومبوتیک سندرم پسا کووید-۱۹ (COVID-19)

چکیده

مقدمه: سندرم پسا-حاد کووید-۱۹ (PASC) یا لانگ کووید، با عوارض مزمن و چندسیستمی، یک چالش بزرگ برای نظام‌های سلامت جهانی است. اختلالات هماتولوژیک و ترومبوتیک، یکی از ابعاد کلیدی و پیچیده این سندرم است که با پاتوفیزیولوژی «thromboinflammation» مزمن مشخص می‌شود. ظهور سندرم نادر اما مرگبار ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از واکسن (VITT) بر این پیچیدگی افزوده است.

یافته‌ها: پاتوفیزیولوژی اختلالات انعقادی در PASC ریشه در یک چرخه معیوب از آسیب پایدار اندوتلیال، دیس‌رگولاسیون ایمنی (شامل NETosis)، التهاب مزمن سطح پایین و تشکیل میکروترومبوزهای مقاوم به فیبرینولیز دارد. این فرآیند، توجیه‌کننده علائم شایعی چون خستگی، تنگی نفس و مه مغزی است. در مقابل، VITT یک اورژانس ایمونولوژیک حاد است که نیازمند تشخیص و درمان فوری و کاملاً متفاوت (پرهیز از هپارین و تجویز IVIG) است. علیرغم شواهد پاتوفیزیولوژیک قوی، کارآزمایی‌های بالینی از تجویز روتین داروهای ضد انعقاد برای پیشگیری در بیماران سرپایی PASC حمایت نمی‌کنند، که این امر یک شکاف شواهد کلیدی را برجسته می‌سازد.

نتیجه‌گیری: الگوریتم پیشنهادی بر اساس طبقه‌بندی خطر (Risk Stratification) با استفاده از نشانگرهای در دسترس مانند D-dimer و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) طراحی شده است. این رویکرد، درمان تهاجمی را برای بیماران با ترومبوز اثبات‌شده توصیه می‌کند، اما برای اکثریت بیماران PASC، یک استراتژی محافظه‌کارانه مبتنی بر پایش و مدیریت عوامل خطر را پیشنهاد می‌دهد تا از خطرات درمان غیرضروری جلوگیری گردد. اعتبارسنجی این الگوریتم نیازمند مطالعات آینده‌نگر در جمعیت بیماران ایرانی است.

واژگان کلیدی: کووید، سندرم پسا کرونا، هماتولوژی، ترومبوز، واکسیناسیون

محمدعلی ذوالفقاری^۱، غلامرضا توگه^۲، مریم احمدی^۳، محراب صفدری^۱، نرجس سلیمانی فر^۱، سارا اسدی اصل^۱، علیرضا استقامتی^۲، عبدالرحمان رستمیان^۲، بهزاد پوپک^۴، محمدحسین نیک نام^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

این بیماران ارائه می‌شود که برای پیاده‌سازی در نظام سلامت ایران طراحی شده است.

روش کار

این مقاله مروری روایی از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی شامل PubMed، Embase، Google Scholar و ScienceDirect و همچنین پایگاه‌های علمی داخلی ایران نظیر پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) و مگیران برای مقالات منتشرشده تا جولای ۲۰۲۵ انجام شد (۷، ۱۰-۱۲). جستجو با استفاده از ترکیبی از کلیدواژه‌ها به دو زبان انگلیسی و فارسی صورت گرفت. کلیدواژه‌های انگلیسی شامل "Long COVID"، "PASC"، "Post-Acute COVID-19 Syndrome"، "hematologic complications"، "thrombosis"، "coagulopathy"، "D-dimer"، "endothelial dysfunction"، "NETosis"، "VITT"، "anticoagulation" و "clinical trial" بودند. کلیدواژه‌های فارسی نیز شامل «لانگ کووید»، «سندرم پسا-کووید»، «عوارض هماتولوژیک»، «ترومبوز»، «اختلالات انعقادی» و «دی-دایمر» بودند (۱۳، ۱۴). مقالات بر اساس ارتباط آن‌ها با پاتوفیزیولوژی، تظاهرات بالینی، نشانگرهای تشخیصی و استراتژی‌های مدیریتی عوارض هماتولوژیک مرتبط با PASC و سندرم‌های پس از واکسیناسیون انتخاب شدند.

پاتوفیزیولوژی Thromboinflammation پایدار پس

از کووید-۱۹

برخلاف تصور اولیه که عوارض انعقادی کووید-۱۹ را محدود به فاز حاد عفونت می‌دانست، شواهد روزافزون نشان می‌دهند که یک

پاندمی کووید-۱۹ درک ما از بیماری‌های ویروسی را اساساً تغییر داده و تمرکز را از یک عفونت حاد تنفسی به یک وضعیت پیچیده، مزمن و چندسیستمی معطوف کرده است که با عنوان عوارض پسا-حاد کووید-۱۹ (PASC) یا «لانگ کووید» شناخته می‌شود (۱-۳). در میان تظاهرات متنوع و ناتوان‌کننده این سندرم، عوارض پایدار هماتولوژیک و ترومبوتیک یک چالش بالینی حیاتی و در عین حال کمتر درک‌شده را تشکیل می‌دهند (۱، ۴). این وضعیت که «Thromboinflammation» مزمن نامیده می‌شود، یک چرخه معیوب از آسیب اندوتلیال، اختلال در تنظیم سیستم ایمنی و ترومبوزهای میکروواسکولار است که به نظر می‌رسد پاتوفیزیولوژی اصلی بسیاری از علائم شاخص لانگ کووید، از جمله خستگی شدید، تنگی نفس و اختلال شناختی (مه مغزی) را تشکیل می‌دهد (۴-۶). این چشم‌انداز با ظهور یک سندرم نادر اما حاد و مرگبار به نام ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از واکسن (VITT) که نیازمند مدیریت کاملاً متفاوتی است، پیچیده‌تر نیز شده است (۷). در ایران نیز، همچون سایر نقاط جهان، شواهد بالینی حاکی از بار فزاینده این اختلالات انعقادی در بیماران پس از بهبودی است و مطالعات داخلی نیز ارتباط نشانگرهای زیستی مانند D-dimer را با شدت بیماری تأیید کرده‌اند (۸، ۹). این مقاله با هدف تحلیل جامع شواهد جهانی و داخلی در مورد پاتوفیزیولوژی و تظاهرات بالینی این عوارض تدوین شده است. با تمایز قائل شدن میان Thromboinflammation مزمن در PASC و وضعیت اورژانسی VITT، یک الگوریتم بالینی ساختاریافته و مبتنی بر شواهد برای غربالگری، پایش و مدیریت

وضعیت Thromboinflammation مزمن و پایدار، هسته اصلی بسیاری از تظاهرات سندرم لانگ کووید را تشکیل داده که این وضعیت حاصل یک چرخه معیوب و خودتقویت‌شونده از آسیب عروقی، دیس‌رگولاسیون ایمنی و اختلالات انعقادی است (۱۵).

۱. نقش محوری آسیب و اختلال عملکرد اندوتلیال (اندوتلیوپاتی)

سلول‌های اندوتلیال که سطح داخلی عروق را می‌پوشانند، نقشی حیاتی در حفظ تعادل هموستاز و جلوگیری از ترومبوز دارند (۱۶). ویروس SARS-CoV-2 با اتصال به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) که به وفور بر سطح این سلول‌ها بیان می‌شوند، می‌تواند مستقیماً باعث آسیب و آپوپتوز آن‌ها شود (۱۰، ۱۱). این آسیب اولیه، حتی پس از پاکسازی ویروس از بدن، می‌تواند منجر به تغییرات ساختاری پایدار در عروق و ایجاد یک «اندوتلیوپاتی» مزمن شود (۲). اندوتلیوم آسیب‌دیده، از یک سطح ضد انعقاد به یک سطح پروترومبوتیک تبدیل شده که با افزایش بیان فاکتور بافتی (Tissue Factor) و رهاسازی مقادیر زیادی از فاکتور فون ویلبراند (vWF) مشخص می‌گردد (۱۳، ۱۷). مطالعات متعدد در بیماران PASC، سطوح پایدار و بالای مارکرهای آسیب اندوتلیال مانند vWF و مهارکننده مسیر فاکتور بافتی (TFPI) را نشان داده‌اند (۲، ۱۸). افزایش نسبت vWF به آنزیم تجزیه‌کننده آن، ADAMTS13، تعادل را به سمت افزایش چسبندگی پلاکتی و تشکیل میکروترومبوزها سوق می‌دهد (۱۳، ۱۹).

۲. بدتنظیمی سیستم ایمنی: از دفاع حاد تا بیماری مزمن

پاسخ ایمنی در برابر SARS-CoV-2 در بسیاری از بیماران به درستی تنظیم نمی‌شود و به جای ریشه‌کن کردن عفونت، به یک فرآیند التهابی مزمن و آسیب‌زا تبدیل می‌شود (۲۰).

• پژواک سایتوکاینی: در حالی که فاز حاد با «طوفان

سایتوکاینی» شناخته می‌شود، PASC با یک «پژواک سایتوکاینی» یا التهاب مزمن سطح پایین مشخص می‌گردد. در این حالت، سطوح سایتوکاین‌های کلیدی مانند IL-6، TNF- α و TGF- β به صورت مزمن بالا باقی می‌ماند (۱، ۱۳، ۲۱). این سایتوکاین‌ها به طور مستقیم باعث تحریک اندوتلیوم، افزایش تولید فیبرینوژن در کبد و فعال‌سازی پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها شده و چرخه ترومبو التهاب را تداوم می‌بخشند (۱۴، ۲۲).

• بقای ویروس و خودایمنی: دو فرضیه مهم و مرتبط

این التهاب مزمن را توضیح می‌دهند. فرضیه اول، «بقای مخازن ویروسی» است که بر اساس آن، RNA یا پروتئین‌های ویروس در بافت‌های مختلف بدن (مانند روده و بافت عصبی) ماه‌ها پس از عفونت اولیه باقی مانده و سیستم ایمنی را به طور مداوم تحریک می‌کنند (۲، ۱۲، ۲۳). فرضیه دوم، «خودایمنی» است. شواهد نشان می‌دهند که عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند باعث تولید طیف وسیعی از اتوآنتی‌بادی‌ها گردد، از جمله آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (مشابه سندرم آنتی‌فسفولیپید)، ضد اندوتلیال و ضد هسته (ANA)، که این اتوآنتی‌بادی‌ها با حمله به ساختارهای خودی، التهاب و وضعیت پروترومبوتیک را تشدید و مزمن می‌کنند (۱، ۲، ۶).

۳. نقش حیاتی شبکه خارج سلولی نوتروفیل

(NETosis)

نوتروفیل‌ها به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی، می‌توانند با آزاد کردن ساختارهای توری شکل متشکل از DNA، هیستون‌ها و آنزیم‌ها، به نام تورهای خارج سلولی نوتروفیل (NETs)، پاتوژن‌ها را به دام بیندازند (۲۴). در کووید-۱۹، این فرآیند که NETosis نامیده می‌شود، به شدت افزایش می‌یابد (۲۵). مشکل اصلی در PASC، ناتوانی بدن در پاکسازی مؤثر این NETs ها است (۶، ۱۳). NETs های باقی‌مانده به عنوان یک داربست قدرتمند برای چسبندگی پلاکت‌ها، گلبول‌های قرمز و فاکتورهای انعقادی عمل کرده و مستقیماً به تشکیل ترومبوز و ایجاد Thromboinflammation کمک می‌کنند (۱۳، ۲۱). علاوه بر این، اجزای NETs مانند هیستون‌ها و DNA خارج سلولی، خود به شدت التهاب‌زا هستند و می‌توانند باعث آسیب بیشتر به اندوتلیوم و تحریک تولید اتوآنتی‌بادی‌ها شوند و به این ترتیب، یک حلقه معیوب دیگر را ایجاد کنند (۱۳). شواهد مستقیم، ارتباط NETosis پایدار را با عوارض خاص PASC مانند فیبروز ریوی (از طریق القای تمایز فیبروبلاست‌ها) و آسیب قلبی (میوکاردیت و فیبروز) نشان داده‌اند (۲۶).

۴. اختلال پراانعقادی پایدار: میکروترومبوزها و اختلال

فیبرینولیز

پیامد نهایی این آبشار پاتولوژیک، یک وضعیت هایپرکوآگولاسیون پایدار است که مشخصه اصلی آن در PASC، در سطح میکروواسکولار (عروق کوچک) است. این وضعیت با دو پدیده کلیدی تعریف می‌شود:

• فرضیه میکروترومبوزها: مطالعات پیشرفته نشان

داده‌اند که در پلاسمای بیماران PASC، میکروترومبوزهای فیبرینی-آمیلوئیدی تشکیل می‌شوند که ساختاری غیرطبیعی داشته و به شدت در برابر فرآیند طبیعی تجزیه لخته (فیبرینولیز) مقاوم هستند (۱، ۲). این میکروترومبوزها می‌توانند در مویرگ‌های سراسر بدن به دام افتاده و با ایجاد هیپوپرفیوژن و هیپوکسی بافتی، علائم سیستمیک و گسترده لانگ کووید مانند خستگی، مه مغزی و تنگی نفس را توجیه کرده و توضیح می‌دهد که چرا بسیاری از بیماران با علائم شدید، در تصویربرداری‌های استاندارد (مانند سی‌تی آنژیوگرافی) که برای تشخیص لخته‌های بزرگ طراحی شده‌اند، یافته‌ای ندارند (۲۷).

• نشانگرهای آزمایشگاهی: این وضعیت

هایپرکوآگولاسیون و فیبرینولیز مختل، در آزمایشگاه با افزایش پایدار سطح D-dimer که محصول تجزیه فیبرین بوده و افزایش ظرفیت تولید ترومبین و یک وضعیت کلی «هیپوفیبرینولیتیک» منعکس می‌گردد، حتی زمانی که تست‌های انعقادی روتین مانند PT و PTT نرمال هستند (۱، ۲).

در مجموع، پاتوفیزیولوژی Thromboinflammation در PASC یک فرآیند چندوجهی است که در آن آسیب اندوتلیال، التهاب مزمن، NETosis و تشکیل میکروترومبوزها به صورت یک چرخه معیوب عمل کرده و یکدیگر را تقویت می‌کنند. این ماهیت پیچیده و چندلایه، توجیه‌کننده علائم چندسیستمی بیماری و همچنین چالشی برای طراحی استراتژی‌های درمانی مؤثر است.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی در بیمار مبتلا به PASC

تظاهرات بالینی لانگ کووید بسیار متنوع و چندسیستمی است، اما مجموعه‌ای از علائم کلیدی ارتباط تنگاتنگی با پاتوفیزیولوژی Thromboinflammation زمینه‌ای داشته و شناسایی این علائم و ارتباط دادن آن‌ها با نشانگرهای آزمایشگاهی با نگاه به تکنولوژی‌های نوین، اساس رویکرد تشخیصی و مدیریتی را می‌تواند تشکیل دهد (۲۸).

۱. ارتباط علائم بالینی با پاتولوژی زمینه‌ای

بسیاری از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین علائم PASC را می‌توان به طور مستقیم به اختلال عملکرد میکروواسکولار و هیپوکسی بافتی ناشی از میکروترومبوزها و التهاب مزمن نسبت داد.

خستگی، بی‌حالی پس از فعالیت (PEM) و تنگی نفس: این سه علامت که هسته اصلی PASC را تشکیل می‌دهند (۳، ۲۹، ۳۰)، می‌توانند ناشی از اختلال در تبادل اکسیژن در سطح مویرگ‌های ریوی و همچنین کاهش خون‌رسانی و تحویل اکسیژن به عضلات و سایر بافت‌ها باشند. میکروترومبوزها در عروق کوچک ریوی می‌توانند باعث عدم تطابق تهویه/پرفیوژن (V/Q mismatch) و کاهش ظرفیت انتشار (DLCO) شوند، حتی اگر تست‌های عملکرد ریوی استاندارد نرمال باشند (۱). خستگی شدید نیز با اختلال عملکرد میتوکندریایی مرتبط است که خود می‌تواند ثانویه به هیپوکسی مزمن باشد (۳۱).

اختلال شناختی (مه مغزی): علائمی مانند مشکلات حافظه، تمرکز و پردازش اطلاعات (۳۰)، به شدت با هیپوپرفیوژن مغزی ناشی از میکروترومبوزها و همچنین التهاب عصبی (Neuroinflammation) مرتبط دانسته شده که در نتیجه

آن آسیب به سد خونی-مغزی و نفوذ سلول‌ها و سایتوکاین‌های التهابی به سیستم عصبی مرکزی نیز در این امر مفروض است (۳۲).

علائم قلبی-عروقی و اتونومیک: تپش قلب، درد قفسه سینه و سرگیجه، به ویژه در قالب سندرم تاکی کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS)، از دیگر تظاهرات شایع بوده که این علائم می‌توانند ناشی از آسیب مستقیم به میوکارد (میوکاردیت)، پریکاردیت، اختلال عملکرد اندوتلیال عروق کرونر یا دیس‌رگولاسیون سیستم عصبی خودمختار به دلیل التهاب و آسیب عروقی باشند (۳۰، ۳۳).

۲. نشانگرهای زیستی (Biomarkers) برای تشخیص و طبقه‌بندی خطر در بیماران سرپایی

با توجه به اینکه علائم PASC غیراختصاصی هستند، استفاده از نشانگرهای زیستی برای تأیید پاتولوژی زمینه‌ای و طبقه‌بندی خطر بیماران ضروری است. این تست‌ها را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد:

نشانگرهای انعقادی و فیبرینولیتیک:

D-dimer: مهم‌ترین و در دسترس‌ترین مارکر است. افزایش پایدار آن در بیماران PASC، نشان‌دهنده فعالیت مداوم سیستم انعقادی و فیبرینولیتیک و بازتابی از وجود میکروترومبوزها است (۱، ۲).

فیبرینوژن: افزایش سطح آن به عنوان یک واکنش‌گر فاز حاد، می‌تواند به افزایش ویسکوزیته خون و هایپرکواگولاسیون کمک کند (۳۴).

PT و aPTT : این تست‌ها معمولاً در PASC نرمال هستند و حساسیت کمی برای تشخیص وضعیت پروترومبوپاتیک میکروواسکولار دارند (۱۰).

نشانه‌های CBC و التهابی:

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) : یک مارکر ساده، ارزان و قدرتمند که بازتابی از دیس‌رگولاسیون ایمنی (نوتروفیلی و لنفوپنی نسبی) است. افزایش پایدار NLR با علائم PASC و التهاب مزمن مرتبط است (۱، ۱۸).

حجم متوسط پلاکتی (MPV) و پهنای توزیع گلبول‌های قرمز (RDW) : افزایش این مارکرها به ترتیب نشان‌دهنده وجود پلاکت‌های جوان‌تر و فعال‌تر و تنوع در اندازه گلبول‌های قرمز است که هر دو با التهاب و استرس هماتولوژیک مرتبط هستند (۱۳، ۱۸).

پروتئین واکنشی C (CRP) و فریتین : مارکرهای کلاسیک التهاب سیستمیک که افزایش مداوم آن‌ها در PASC نشان‌دهنده التهاب مزمن زمینه‌ای است (۱، ۲۱).

نشانه‌های نوظهور (تحقیقاتی):

مارکرهای آسیب اندوتلیال : vWF ، TFPI و tPA مارکرهای اختصاصی‌تری برای ارزیابی اندوتلیوپاتی هستند اما به صورت روتین در دسترس نیستند (۱۳، ۱۸).

مارکرهای آسیب عصبی : افزایش سطوح سرمی نوروفیلانت سبک (NFL) و پروتئین گلیالی فیبریلاری اسیدی (GFAP) با آسیب نورونی و علائم نورولوژیک PASC مرتبط است (۲۱، ۳۲).

پروتئومیکس : آنالیزهای گسترده پروتئین‌های پلاسما، الگوهای مشخصی از سایتوکاین‌ها (مانند C5a، TGFβ1) را در بیماران نورو- PASC شناسایی کرده‌اند که می‌توانند در آینده به عنوان پهنل‌های تشخیصی به کار روند (۲۸، ۳۱، ۳۲).

۳. زمینه ایران: تلفیق شواهد داخلی

شواهد به دست آمده از مطالعات انجام شده در ایران، به طور کامل با یافته‌های بین‌المللی همخوانی داشته و بر اهمیت اختلالات هماتولوژیک در بیماران ایرانی تأکید می‌کند.

ارتباط D-dimer با شدت بیماری : مطالعه‌ای در بیمارستان چمران تهران به وضوح یک ارتباط معکوس و معنادار ($r = -0.624$) بین سطح D-dimer و اشباع اکسیژن خون (SpO_2) را نشان داد. میانگین سطح D-dimer در بیماران هیپوکسیک ($SpO_2 < 90\%$) به طور چشمگیری بالاتر از بیماران نورموکسیک بود (۲۵۸۹ در مقابل ۵۱۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر) (۳۵). این یافته، D-dimer را به عنوان یک ابزار پیش‌آگهی قدرتمند و در دسترس در جمعیت بیماران ایرانی معرفی می‌کند.

شواهد از مراکز دانشگاهی : بررسی‌های بالینی در دانشگاه علوم پزشکی تهران، پایداری افزایش D-dimer ، اختلال عملکرد اندوتلیال و کاهش DLCO را در بیماران لانگ کووید ایرانی که ماه‌ها پس از عفونت تحت نظر بودند، تأیید کرده است (۳۶). همچنین، مطالعات دیگر در دانشگاه علوم پزشکی تهران و شهید بهشتی، ارتباط سطوح بالای D-dimer و فیبریوز و همچنین کاهش پروتئین C را با نیاز به بستری در ICU و مرگومیر در فاز حاد نشان داده‌اند که زمینه را برای عوارض مزمن فراهم می‌کند (۳۷).

همخوانی با داده‌های جهانی :این یافته‌های داخلی، نتایج متآنالیزهای بزرگ بین‌المللی را که D-dimer، فیبرینوژن و PT را به عنوان پارامترهای اصلی مرتبط با شدت کووید-۱۹ معرفی کرده‌اند، تأیید می‌کند(۳۴). این همخوانی، اعتبار استفاده از این مارکرها را در یک الگوریتم بومی برای نظام سلامت ایران تقویت کرده و نشان می‌دهد که پاتوفیزیولوژی ترومبوالتهابی در بیماران ایرانی نیز یک پدیده محوری است.

ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از واکسن (VITT): یک اورژانس بالینی متمایز

در حالی که ترومبوز مرتبط با PASC یک فرآیند مزمن و التهابی است، VITT یک سندرم حاد، ناگهانی و بالقوه کشنده است که نیازمند تشخیص و مدیریت فوری و کاملاً متفاوت است. تمایز قائل شدن بین این دو وضعیت برای هر پزشکی که با عوارض پسا-کووید و پس از واکسیناسیون سر و کار دارد، حیاتی است(۳۸).

۱. پاتوژنز: پاسخ ایمنی نابجا به واکسن‌های آدنووایروسی

VITT یک اختلال خودایمنی نادر است که عمدتاً پس از دریافت واکسن‌های مبتنی بر وکتور آدنووایروسی (مانند AstraZeneca و Johnson & Johnson) رخ می‌دهد(۴، ۳۹). مکانیسم اصلی، تولید اتوآنتی‌بادی‌های IgG با تمایل بالا علیه کمپلکس فاکتور ۴ پلاکتی (PF4) و یک پلی‌آنیون (احتمالاً اجزای خود واکسن) بوده که این فرآیند شباهت زیادی به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) دارد، با این تفاوت کلیدی که در VITT، هیچ مواجهه‌ای با هپارین وجود نداشته و به همین دلیل گاهی به آن HIT "خودبه‌خودی" نیز گفته می‌شود(۴۰). این آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک به گیرنده FcγRIIA در سطح پلاکت‌ها متصل شده و

باعث فعال‌سازی گسترده و انفجاری پلاکت‌ها می‌شوند. این فعال‌سازی منجر به یک پارادوکس بالینی می‌شود:

۱. ترومبوز گسترده :تجمع و فعال‌سازی پلاکت‌ها باعث تشکیل لخته‌های متعدد، اغلب در مکان‌های غیرمعمول مانند سینوس‌های وریدی مغز (CVST) و وریدهای احشایی (Splanchnic) می‌شود(۴، ۴۰).

۲. ترومبوسیتوپنی شدید :مصرف پلاکت‌ها در فرآیند تشکیل لخته و پاکسازی پلاکت‌های فعال‌شده توسط سیستم رتیکولاندوتلیال، منجر به کاهش شدید تعداد پلاکت‌ها در گردش خون می‌شود(۴).

۲. تظاهرات بالینی و تشخیص قطعی

تشخیص VITT بر اساس ترکیبی از یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی است و نیاز به سطح بالایی از شک بالینی دارد.

• تتراد بالینی تشخیصی :معیارهای قطعی تشخیص

VITT شامل هر چهار مورد زیر است: (۳۸)

۱. سابقه واکسیناسیون :دریافت واکسن مبتنی بر وکتور آدنووایروسی، ۴ تا ۴۲ روز قبل از شروع علائم.

۲. ترومبوز :وجود هرگونه ترومبوز وریدی یا شریانی، به ویژه در مکان‌های غیرمعمول.

۳. ترومبوسیتوپنی :شمارش پلاکتی کمتر از $150 \times 10^9/L$.

۴. افزایش شدید D-dimer معمولاً بیش از ۴ برابر حد بالای نرمال ($>4 \times ULN$).

- تست تأییدی: تشخیص قطعی با انجام تست الایزا برای آنتی‌بادی ضد/ PF4 پلی‌آنیون (تست ELISA HIT) تأیید می‌شود. نکته بسیار مهم این است که تست‌های سریع ایمنواسی برای HIT حساسیت و ویژگی لازم برای تشخیص VITT را ندارند و نباید از آن‌ها استفاده کرد (۳۸, ۴۰).
- علائم هشدار (Red Flags) بروز هر یک از علائم زیر در بازه زمانی مشخص پس از واکسیناسیون باید شک به VITT را به شدت برانگیخته و منجر به ارزیابی فوری گردد (۳۸, ۴۱).
- سردرد شدید و مداوم که به مسکن‌های معمولی پاسخ نمی‌دهد.
- تاری دید، دوبینی یا سایر اختلالات بینایی.
- تشنج یا علائم عصبی کانونی.
- درد شدید شکم.
- تنگی نفس یا درد قفسه سینه.
- تورم و درد در اندام‌ها.
- ۳. مسیر مدیریت اورژانسی VITT
مدیریت VITT یک اورژانس پزشکی است و هرگونه تأخیر می‌تواند منجر به مرگ یا ناتوانی شدید شود. رویکرد درمانی کاملاً با ترومبوزهای معمول متفاوت است.
- اقدامات فوری:
- شک بالینی بالا: در هر بیمار با علائم مرتبط در بازه زمانی ۴ تا ۴۲ روز پس از واکسیناسیون.
- پرهیز مطلق از هپارین: این مهم‌ترین و فوری‌ترین اقدام است. تجویز هپارین استاندارد (UFH) یا هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) به دلیل تشابه مکانیسم با HIT، مطلقاً ممنوع است و می‌تواند وضعیت را تشدید کند (۳۸).
- ارزیابی فوری: انجام CBC ، D-dimer، فیبرینوژن و ارسال خون برای تست PF4-ELISA قبل از شروع هرگونه درمان (۴۲).
- مشاوره فوری هماتولوژی.
- خط اول درمان: درمان باید بر اساس شک بالینی قوی، حتی قبل از آماده شدن جواب تست الایزا، آغاز شود.
- ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg): با دوز 1g/kg روزانه به مدت دو روز IVIG. با بلوک کردن رقابتی گیرنده‌های FcγRIIA روی پلاکت‌ها، از فعال‌سازی آن‌ها توسط اتوآنتی‌بادی‌های VITT جلوگیری می‌کند (۳۸, ۴۰).
- ضد انعقاد های غیر هپارینی: باید همزمان با IVIG شروع شود. گزینه‌ها شامل داروهای ضد انعقاد خوراکی مستقیم (DOACs) مانند آپیکسابان و ریواروکسابان، یا مهارکننده‌های مستقیم ترومبین تزریقی مانند آرگاتروبان است (۳۸, ۴۰).
- مراقبت‌های حمایتی:

- پرهیز از تزریق پلاکت :تزریق پلاکت به جز در موارد خونریزی‌های تهدیدکننده حیات، ممنوع است، زیرا مانند «ریختن بنزین روی آتش» عمل کرده و مواد اولیه بیشتری برای تشکیل لخته فراهم می‌کند(۳۸).

- استفاده از کورتیکواستروئیدها :نقش آن‌ها قطعی نیست اما در برخی موارد به همراه IVIG برای سرکوب پاسخ ایمنی استفاده شده است(۴۳).

تمایز VITT از ترومبوز مرتبط با PASC یک مهارت بالینی حیاتی است. یک بیمار با سابقه عفونت کووید و ترومبوز، کاندید درمان استاندارد با هپارین است. اما بیمار دیگری با سابقه واکسیناسیون اخیر و تظاهرات مشابه، در صورت تشخیص اشتباه و دریافت هپارین، با خطر فاجعه‌بار تشدید ترومبوز و مرگ مواجه خواهد شد. بنابراین، الگوریتم‌های بالینی باید یک مسیر کاملاً مجزا و اورژانسی برای بیماران مشکوک به VITT داشته باشند(۳۸)

ارزیابی انتقادی استراتژی‌های درمانی فعلی برای

اختلالات انعقادی PASC

با وجود شواهد قوی از وجود یک وضعیت پروترومبوتیک در PASC، شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی در مورد اثربخشی درمان‌های ضد انعقاد در بیماران سرپایی، پیچیده و تا حد زیادی ناامیدکننده بوده است. این تناقض، هسته اصلی چالش درمانی در این بیماران را تشکیل می‌دهد.

۱. داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت: شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی

شواهد موجود را باید بر اساس جمعیت مورد مطالعه (بستری، پس از ترخیص و سرپایی) تفکیک کرد:

- بیماران بستری و پس از ترخیص :کارآزمایی‌هایی مانند HEP-COVID نشان دادند که تجویز دوز درمانی هپارین در بیماران بستری با ریسک بالا که با مارکرهایی مانند D-dimer بالا مشخص می‌شوند اما در بیماران غیر بدحال، می‌تواند به طور معناداری خطر ترومبوآمبولی و مرگ را کاهش دهد. با این حال، این مزیت در بیماران بدحال تحت مراقبت‌های ویژه مشاهده نشد (۴۵). در مورد پروفیلاکسی پس از ترخیص، نتایج متناقض است؛ برخی مطالعات کاهش خطر VTE را با هزینه افزایش خونریزی‌های ماژور نشان داده‌اند(۴۶).

- بیماران سرپایی مبتلا به PASC : این جمعیت، که بخش عمده بیماران لانگ کووید را تشکیل می‌دهند، کانون اصلی ابهام هستند. کارآزمایی مهم OVID که به بررسی اثربخشی انوکسپارین پروفیلاکتیک در بیماران سرپایی کووید-۱۹ پرداخت، هیچ مزیتی در بهبود پیامدهای اولیه یا بلندمدت (شامل علائم لانگ کووید) نشان نداد(۴۷). کارآزمایی در حال انجام STIMULATE-ICP در حال بررسی ترکیب یک داروی ضد انعقاد (ریواروکسابان) با یک داروی ضد التهاب (کلشی‌سین) است که خود نشان‌دهنده حرکت به سمت رویکردهای ترکیبی است(۲۳).

۲. مواجهه با نقص شواهد و توصیه‌های گایدلاین‌ها

تناقض اصلی در این زمینه این است که از یک سو، پاتوفیزیولوژی به وضوح به یک وضعیت پروترومبوتیک اشاره دارد(۲، ۱۰)، و از سوی دیگر، مشاهده شده که در بعضی از نقطه نظرات بالینی، از

تجویز روتین داروهای ضد انعقاد در بیماران سرپایی PASC عدم قطعیت وجود دارد(۴۸).

این نقص شواهد به طور مستقیم در آخرین گایدلاین‌های بالینی منعکس شده است. به عنوان مثال، یک گایدلاین بالینی جامع که در سال ۲۰۲۴ منتشر شد، بر اساس مرور سیستماتیک شواهد موجود، توصیه‌های بسیار روشنی ارائه می‌دهد(۴۴).

- توصیه علیه پروفیلاکسی روتین: استفاده از داروهای ضد انعقاد یا ضد پلاکت به منظور پیشگیری از تشکیل لخته در بیماران لانگ کووید توصیه نمی‌شود. «این یک توصیه قوی علیه مداخله روتین با سطح شواهد پایین است (درجه توصیه III, C) که نشان می‌دهد مضرات بالقوه (خونریزی) بر مزایای نامشخص آن سنگینی می‌کند.

- توصیه برای درمان لخته تشخیص داده شده : با این حال، در صورت تشخیص لخته خون، درمان با داروهای ضد انعقاد یا ضد پلاکت بر اساس گایدلاین‌های مربوطه توصیه می‌شود. این یک توصیه قوی با سطح شواهد بالا است (درجه توصیه I, A)(۴۴)

این دوگانگی، سنگ بنای یک رویکرد منطقی و ایمن است: درمان تهاجمی برای بیماری اثبات شده، و رویکرد محافظه کارانه و مبتنی بر پایش برای بیمارانی که فقط در معرض خطر هستند.

۳. رویکردهای نوظهور و تحقیقاتی

با توجه به نتایج نه‌چندان موفق داروهای ضد انعقاد به تنهایی، تمرکز تحقیقات به سمت هدف قرار دادن مکانیسم‌های بالادستی در چرخه thromboinflammation معطوف شده است. این

رویکردها شامل موارد زیر است اما هنوز در مرحله تحقیقاتی قرار دارند:

- عوامل ضد التهابی: داروهایی مانند کلشی‌سین که می‌توانند التهاب مزمن زمینه‌ای را هدف قرار دهند (۲۳).
- داروهای ضد ویروسی: در صورتی که فرضیه بقای مخازن ویروسی درست باشد، استفاده از داروهایی مانند پاکسلوید ممکن است بتواند محرک اولیه را حذف کند(۲۳).
- درمان‌های هدفمند: تحقیقات برای یافتن داروهایی که بتوانند به طور خاص NETosis را مهار کنند یا میکروترومبوزهای مقاوم را تجزیه نمایند، در جریان است(۱۰).

دلیل اصلی شکست کارآزمایی‌های مربوط به داروهای ضد انعقاد در جمعیت سرپایی PASC، به احتمال زیاد «هتروژنیته» یا ناهمگونی شدید این سندرم است(۱، ۲). لانگ کووید یک بیماری واحد نیست، بلکه مجموعه‌ای از فنوتیپ‌های مختلف با مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متفاوت (مانند غلبه آسیب اندوتلیال، غلبه خودایمنی یا غلبه بقای ویروسی) است. تجویز یک داروی واحد (مانند ضد انعقاد) برای همه این بیماران، مانند تلاش برای باز کردن قفل‌های مختلف با یک کلید است. این رویکرد باعث می‌شود که هرگونه مزیت احتمالی در یک زیرگروه کوچک از بیماران (مثلاً آن‌هایی که واقعاً وضعیت هایپرکواگولاسیون شدیدی دارند) در جمعیت بزرگ بیماران دیگر که سودی از درمان نمی‌برند، گم شود. این موضوع، قوی‌ترین توجیه برای نیاز به یک الگوریتم بالینی است که به جای رویکرد «یک نسخه برای همه»، از

طبقه‌بندی خطر (Risk Stratification) برای شناسایی بیماران پرخطر و نیازمند مداخله استفاده کند.

الگوریتم بالینی پیشنهادی برای اختلالات انعقادی مرتبط با PASC در ایران

این الگوریتم به عنوان یک راهنمای عملی برای پزشکان در سطوح مختلف نظام سلامت ایران (از مراقبت‌های اولیه تا مراکز تخصصی) طراحی شده است. هدف آن، ارائه یک رویکرد ساختاریافته، مبتنی بر شواهد و ایمن برای شناسایی، ارزیابی و مدیریت بیمارانی است که با علائم پایدار پس از کووید-۱۹ مراجعه می‌کنند. این الگوریتم بر اساس اصل طبقه‌بندی خطر و پرهیز از مداخله غیرضروری بنا شده است.

نقطه ورود و ارزیابی اولیه

- معیارهای ورود به الگوریتم : هر بیماری که با علائم پایدار (مانند خستگی، تنگی نفس، مه مغزی، تپش قلب، دردهای عضلانی) به مدت بیش از ۴ هفته پس از شروع عفونت کووید-۱۹ مراجعه می‌کند.

- سوال کلیدی و حیاتی اول : آیا در ۴۲ روز گذشته واکسن کووید-۱۹ (به ویژه انواع آدنوویروسی) دریافت کرده‌اید؟

- پاسخ مثبت: در صورت وجود علائم حاد و شدید (سردرد شدید، علائم عصبی، درد شکم) و ترومبوسیتوپنی، بیمار باید فوراً از این الگوریتم خارج و وارد مسیر اورژانسی مدیریت (VITT شرح داده شده در بخش ۵) شود.

- پاسخ منفی: ادامه ارزیابی طبق الگوریتم PASC (۳، ۲۹، ۴۹)

فاز ۱: غربالگری اولیه و طبقه‌بندی خطر (سطح مراقبت‌های اولیه/پزشک عمومی)

- منطق: استفاده از تست‌های در دسترس و مقرون به صرفه برای شناسایی بیمارانی که شواهد آزمایشگاهی از thromboinflammation ملوم دارند
- تست‌های توصیه شده:

۱. شمارش کامل خون (CBC) به همراه

شمارش افتراقی : برای محاسبه نسبت

نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)(۱)(۱۸)

۲. D-dimer: : به صورت کمی (۱، ۸)

۳. پروتئین واکنشی C (CRP) : به صورت

کمی (۲۱)

- طبقه‌بندی خطر:

○ ریسک پایین : هر سه تست در محدوده نرمال هستند.

▪ اقدام : اطمینان بخشی به بیمار،

مدیریت علامتی

(Symptomatic

management)، ارائه

توصیه‌های کلی در مورد سبک

زندگی و فعالیت بدنی تدریجی، و

برنامه‌ریزی برای پیگیری در

صورت عدم بهبودی یا تشدید

علائم.

○ ریسک متوسط/بالا : حداقل یکی از نتایج

فوق غیرطبیعی است مثلاً

ULN >D-dimer، NLR، CRP

(۱۸، ۲۱، ۳۵).

▪ اقدام : بیمار برای ارزیابی بیشتر به

فاز ۲ ارجاع داده می‌شود.

فاز ۲: ارزیابی تشخیصی در بیماران پرخطر (سطح

تخصصی/بیمارستانی)

• منطق : در بیمارانی که در فاز ۱ پرخطر شناسایی

شده‌اند، هدف رد کردن وجود ترومبوز آشکار

(ماکروترومبوز) و ارزیابی دقیق‌تر وضعیت هموستاز است.

• اقدامات تشخیصی:

۱. تصویربرداری هدفمند بر اساس علائم:

▪ در صورت وجود درد و تورم اندام:

سونوگرافی داپلر وریدی اندام تحتانی برای

رد DVT.

▪ در صورت وجود تنگی نفس قابل توجه،

هیپوکسی یا درد قفسه سینه پلورتیک:

سی‌تی آنژیوگرافی ریه (CTPA) برای رد

آمبولی ریه (PE)(۴۴)

۲. پانل انعقادی پیشرفته : فیبرینوژن، PT،

aPTT، سطح پروتئین C و S، و آنتی‌ترومبین

(III برای رد سایر علل ترومبوفیلی)(۱).

۳. ارزیابی قلبی : نوار قلب (ECG) و

اکوکاردیوگرافی، به ویژه در صورت وجود

تپش قلب یا درد قفسه سینه(۳۳)

۴. ارزیابی ریوی : تست‌های عملکرد ریوی

(اسپیرومتری) به همراه اندازه‌گیری ظرفیت

انتشار (DLCO) در صورت غالب بودن تنگی

نفس(۱).

فاز ۳: مسیرهای مدیریتی شخص‌محور

بر اساس نتایج فاز ۲، بیماران در یکی از مسیرهای زیر قرار

می‌گیرند:

• مسیر A : رویداد ترومبوتیک تشخیص داده شده VTE

یا ترومبوز شریانی

• اقدام : شروع فوری درمان با دوز درمانی داروهای ضد

انعقاد بر اساس گایدلاین‌های استاندارد ملی و بین‌المللی

این یک توصیه قوی (درجه I، A) است و هدف، درمان

بیماری اثبات‌شده است(۴۴).

• مسیر B :عدم وجود ترومبوز آشکار، اما پایداری علائم و

مارکرهای غیرطبیعی

• اقدام : عدم شروع روتین داروهای ضد انعقاد یا ضد

پلاکت با دوز پروفیلاکتیک (۴۴).

• تمرکز مدیریت بر موارد زیر است:

○ مدیریت تهاجمی فاکتورهای خطر عروقی :

کنترل دقیق فشار خون، دیابت و

دیس‌لیپیدمی(۱۴، ۲۲)

○ آموزش بیمار : توضیح ماهیت بیماری، تأکید

بر اهمیت فعالیت بدنی تدریجی و برنامه‌ریزی

شده (Graded Exercise Therapy)

و پرهیز از فعالیت بیش از حد که منجر به بی‌حالی پس از فعالیت (PEM) شود (۲۹).

- پایش ساختاریافته : تکرار دوره‌ای (مثلاً هر ۳ تا ۶ ماه) مارکرهای کلیدی (D-dimer, NLR, CRP) برای ارزیابی روند بیماری (بهبودی یا پیشرفت) (۴۴).

- ارجاع به کلینیک‌های چند تخصصی PASC : در صورت در دسترس بودن، برای مدیریت جامع علائم.

- مسیر C : شک به VITT در هر مرحله از ارزیابی
- اقدام : ارجاع فوری بیمار به اورژانس برای مدیریت طبق پروتکل VITT ، بخش ۵.

فاز ۴: پایش طولی و پیگیری

- برنامه پیگیری : برای بیماران در مسیر B ، ویزیت‌های منظم بالینی و آزمایشگاهی برای نظارت بر علائم و روند تغییر مارکرها ضروری است
- اهداف پیگیری : جهت بهبود بالینی علائم و بازگشت مارکرهای آزمایشگاهی به محدوده نرمال، تصمیم‌گیری برای ادامه یا قطع پایش باید به صورت فردی انجام شود

نتیجه‌گیری

پاندمی کووید-۱۹ با ورود به فاز مزمن خود، چالش‌های جدیدی را فرا روی نظام‌های سلامت قرار داده است. عوارض هماتولوژیک و ترومبوتیک سندرم پسا-حاد کووید (PASC) یکی از مهم‌ترین و پیچیده‌ترین این چالش‌هاست که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان،

از جمله در ایران، تحت تأثیر قرار داده است. این گزارش با مرور جامع شواهد موجود، نشان داد که PASC یک بیماری thromboinflammation مزمن است که ریشه در آسیب پایدار اندوتلیال، دیس‌رگولاسیون ایمنی، NETosis و تشکیل میکروترومبوزهای مقاوم دارد. این فرآیند پاتولوژیک، توجه‌کننده بسیاری از علائم ناتوان‌کننده این سندرم است. نکته حیاتی که در این گزارش بر آن تأکید شد، تمایز مطلق میان این وضعیت مزمن و سندرم حاد و اورژانسی VITT است که نیازمند رویکردهای تشخیصی و درمانی کاملاً متفاوتی است. عدم توجه به این تمایز می‌تواند منجر به خطاهای درمانی فاجعه‌بار گردد. مهم‌ترین پیام این تحلیل برای متخصصین بالینی، رویارویی با یک تناقض کلیدی است: علی‌رغم وجود منطق پاتوفیزیولوژیک قوی برای یک وضعیت پروترومبوتیک در PASC ، شواهد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی از تجویز روتین داروهای ضد انعقاد برای پیشگیری در بیماران سرپایی حمایت نمی‌کند. این شکاف شواهد، که احتمالاً ناشی از هتروژنیتهی بالای سندرم PASC است، هرگونه رویکرد «یک نسخه برای همه» را مردود می‌سازد. بر این اساس، الگوریتم بالینی پیشنهادی در این مقاله، یک چارچوب عملی، ایمن و مبتنی بر شواهد را برای مدیریت این بیماران در نظام سلامت ایران ارائه می‌دهد. این الگوریتم با تأکید بر طبقه‌بندی خطر از طریق تست‌های ساده و در دسترس (مانند D-dimer و NLR) و ارجاع هدفمند بیماران پرخطر برای ارزیابی‌های بیشتر، تعادل را میان نیاز به شناسایی بیماران مبتلا به ترومبوز پنهان و ضرورت پرهیز از درمان‌های غیرضروری و بالقوه مضر برای اکثریت بیماران، برقرار می‌کند.

1. Nicolai L, Kaiser R, Stark K. Thromboinflammation in long COVID—the elusive key to postinfection sequelae? *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2023;21(8):2020–31.
2. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2021;19(10):2546–53.
3. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(3):133–46.
4. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2092–101.
5. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: the nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:861703.
6. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*. 2022;28(7):1461–7.
7. Preece MV, Pathak DV, Laffan M, Arachchillage DJ. Anti-PF4 disorders: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*. 2025.
8. Esmailian M, Vakili Z, Nasr-Esfahani M, Heydari F, Masoumi B. D-dimer levels in predicting severity of infection and outcome in patients with COVID-19. *Tanaffos*. 2022;21(4):419.
9. Faroughi F, Modanloo M, Sadeghi M, Khodabakhshi B, Taghizadeh Firozjaie I. Determination of D-dimer Levels in Patients Who Survived and Died From COVID-19: A Case-control Study. *Journal of Research and Health*. 2024;14(6):587–92.
10. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovascular diabetology*. 2022;21(1):148.
11. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2020;21(3):315–9.
12. Movahedi FS, Charati JY, Mahmoudi FB, Abdollahi F, Hajikalai FS. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients in Mazandaran Province, Iran. *Tanaffos*. 2023;22(1):102.
13. Zhao X, Zhou L, Kou Y, Kou J. Activated neutrophils in the initiation and progression of COVID-19: hyperinflammation and immunothrombosis in COVID-19. *American Journal of Translational Research*. 2022;14(3):1454.
14. Obeagu EI, Obeagu GU. Thromboinflammation in COVID-19: Unraveling the interplay of coagulation and inflammation. *Medicine*. 2024;103(28):e38922.
15. Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T, Fan B, Muzio G, Thompson RC, et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024;383(6680):eadg7942.
16. Verhamme P, Hoylaerts M. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clinica Belgica*. 2006;61(5):213–9.
17. von Meijenföldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Thalín C, Lisman T. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: Comment from von Meijenföldt et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(1):267–9.
18. Radkhah H, Omidali M, Hejrati A, Bahri RA, Arefi S, Behzadi A, et al. Correlations of long COVID symptoms and inflammatory markers of complete blood count (CBC): a cross-sectional study. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2023;13(6):112.
19. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, Colpani P, Biganzoli M, Cozzi G, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(2):513–21.
20. Saito S, Shahbaz S, Osman M, Redmond D, Bozorgmehr N, Rosychuk RJ, et al. Diverse immunological dysregulation, chronic inflammation, and impaired erythropoiesis in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2024;147:103267.
21. Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, Ho H-e, Lu S, et al. Plasma markers of neurologic injury and inflammation in people with self-reported neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022;9(5):e200003.
22. Szilveszter M, Pal S, Simon-Szabo Z, Akacsos-Szasz O-Z, Moldovan M, Reger B, et al. The management of COVID-19-related coagulopathy: a focus on the challenges of metabolic and vascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12782.
23. Shaffer L. Lots of long COVID treatment leads, but few are proven. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(36):e2213524119.
24. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular mechanisms of NETosis. Annual review of cell and developmental biology. 2020;36(1):191–218.
25. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and neutrophil extracellular traps in COVID-19: immunothrombosis and beyond. *Frontiers in immunology*. 2022;13:838011.
26. Ling S, Xu J-W. NETosis as a pathogenic factor for heart failure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021(1):6687096.
27. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keeffe E, Zaporozhan L, et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nature neuroscience*. 2024;27(3):421–32.
28. da Silva MD, da Silva TS, Mendes CG, Valbão MCM, Badu-Tawiah AK, Laurindo LF, et al. Advances in Understanding Long COVID: Pathophysiological Mechanisms and the Role of Omics Technologies in Biomarker Identification: MD da Silva et al. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2025:1–20.
29. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*. 2020;15(11):e0240784.
30. Jones RM, Andrews JG, Dalton AF, Dixon BE, Dzomba BJ, Fernando SI, et al. Tracking the burden, distribution, and impact of Post-COVID conditions in diverse populations for children, adolescents, and adults (Track PCC): passive and active surveillance protocols. *BMC Public Health*. 2024;24(1):2345.
31. Buonsenso D, Cotugno N, Amodio D, Pascucci GR, Di Sante G, Pighi C, et al. Distinct pro-inflammatory/pro-angiogenic signatures distinguish children with Long COVID from controls. *Pediatric Research*. 2025:1–8.
32. Tachas G, Hanson B, Visvabharathy L, Koralnik I, Padhye A, editors. A Novel Combination of Blood Diagnostic Biomarkers Identify Neuro Post-Acute Sequelae of COVID-19 with 90% Accuracy (P1-8.008). *Neurology*; 2025: Lippincott Williams & Wilkins Hagerstown, MD.
33. Amekran Y, Damoun N, El Hangouche AJ. Postural orthostatic tachycardia syndrome and post-acute COVID-19. *Global Cardiology Science & Practice*. 2022;2022(1-2):e202213.
34. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):1902–14.
35. Ehsan Abadi * AR, Nasim Abbaszadeh. Correlation of D-dimer Level with Severity of COVID-19 Disease in

- Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study. *Critical Care Nursing*. 2024;11/2.
36. Babaei MR, Mohammadi-Vajari M-A, Mohammadi-Vajari E. Coagulopathy in COVID-19 Patients and Endovascular Treatment, Reports of 4 Patients. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2021;15(2):257–65.
 37. Gharib A, Nematollahi Z, Kazeminejad B, Najafi G, Pashapour H, Javadi A, et al. Status of inflammatory and coagulation factors in COVID-19 and its relation with the disease severity. *Tanaffos*. 2023;22(4):389.
 38. Greinacher A, Langer F, Makris M, Pai M, Pavord S, Tran H, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): update on diagnosis and management considering different resources. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(1):149–56.
 39. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(20):1964–5.
 40. Dorgalaleh A, Shabannezhad A, Hassani S. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: pathophysiology and diagnosis. *Annals of Hematology*. 2025;104(1):47–55.
 41. Allas GDO, Arizala JDR, Manalo RVM. COVID-19 adenoviral vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), COVID-19-related thrombosis, and the thrombotic thrombocytopenic syndromes. *Hematology Reports*. 2022;14(4):358–72.
 42. Müller L, Dabbiru VA, Rutten L, Bos R, Zahn R, Handtke S, et al. Recombinant Anti-PF4 Antibodies Derived from Patients with Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT) Facilitate Research and Laboratory Diagnosis of VITT. *Vaccines*. 2024;13(1):3.
 43. Lentz SR. Cooling down VITT with IVIG. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138(11):921–2.
 44. Seo J-W, Kim SE, Kim Y, Kim EJ, Kim T, Kim T, et al. Updated clinical practice guidelines for the diagnosis and management of long COVID. *Infection & chemotherapy*. 2024;56(1):122.
 45. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(12):1612–20.
 46. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2022;399(10319):50–9.
 47. Voci D, Götschi A, Held U, Bingisser R, Colucci G, Duerschmied D, et al. Enoxaparin for outpatients with COVID-19: 90-day results from the randomised, open-label, parallel-group, multinational, phase III OVID trial. *Thrombosis research*. 2023;221:157–63.
 48. Connors JM, Ariens RA. Uncertainties about the roles of anticoagulation and microclots in postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(10):2697–701.
 49. Atchison CJ, Davies B, Cooper E, Lound A, Whitaker M, Hampshire A, et al. Long-term health impacts of COVID-19 among 242,712 adults in England. *Nature Communications*. 2023;14(1):6588.

عوارض تنفسی لانگ کووید: دیدگاه‌های ایمونولوژیک، بالینی و رادیولوژیک

چکیده

مقدمه: لانگ کووید یا وضعیت پس از کووید-۱۹، یک سندروم چندسیستمی با عوارض ناتوان‌کننده است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. با توجه به اینکه ریه درگاه اصلی ورود ویروس SARS-CoV-2 و محل اصلی آسیب در فاز حاد بیماری است، عوارض تنفسی از شایع‌ترین و مهم‌ترین پیامدهای طولانی‌مدت این بیماری محسوب می‌شوند. این مقاله مروری، به بررسی جامع دیدگاه‌های ایمونولوژیک، بالینی و رادیولوژیک عوارض تنفسی لانگ کووید می‌پردازد.

یافته‌ها: پاتوفیزیولوژی عوارض ریوی لانگ کووید پیچیده بوده و شامل آسیب مستقیم ویروسی به سلول‌های اپیتلیال، التهاب پایدار ناشی از پاسخ ایمنی ناکارآمد، و فرآیندهای ترمیم بافتی معیوب است. شایع‌ترین تظاهرات بالینی شامل تنگی نفس و سرفه مزمن است که اغلب با ناهنجاری‌های عینی در تست‌های عملکرد ریوی، به‌ویژه کاهش ظرفیت انتشار گازها (DLCO)، همراه است. یافته‌های رادیولوژیک در سی‌تی اسکن با وضوح بالا (HRCT) متنوع بوده و شامل کدورت شیشه مات (GGO)، کدورت شبکه ای (Reticular) و برونشکتازی کششی (Traction Bronchiectasis) به عنوان نشانه‌هایی از التهاب مزمن و فیروز احتمالی است. واکسیناسیون به طور قابل توجهی خطر ابتلا به لانگ کووید را کاهش می‌دهد و سویه‌های جدیدتر مانند Omicron با عوارض خفیف‌تری همراه بوده‌اند. در حوزه تشخیص، هوش مصنوعی (AI) پتانسیل بالایی برای کمی‌سازی دقیق آسیب‌های ریوی و پیش‌بینی پیامدهای بیماری دارد.

نتیجه‌گیری: عوارض تنفسی لانگ کووید یک چالش بهداشتی قابل توجه است که نیازمند درک عمیق مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک زمینه‌ای می‌باشد. پایش ساختاریافته و طولانی‌مدت بیماران برای شناسایی عوارض پیشرونده ضروری است. اگرچه در حال حاضر درمان هدفمند مشخصی وجود ندارد، تحقیقات آینده باید بر شناسایی بیومارکرها و توسعه مداخلات درمانی ضدالتهابی و ضدفیبروتیک متمرکز شود تا بتوان به نیازهای این جمعیت رو به رشد از بیماران پاسخ داد.

واژه‌های کلیدی: لانگ کووید، تنگی نفس، سیستم تنفسی، کدورت شیشه مات

محراب صفدری^۱، سمیه مامی^۲، سارا اسدی اصل^۱،
هانیه مجتهدی^۱، مریم صدرالسادات^۱، محمدعلی
ذوالفقاری^۱، نرجس سلیمانی فرا^۱، علیرضا
استقامتی^۳، عبدالرحمان رستمیان^۳، مصطفی
قانع^۴، محمدحسین نیک نام^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع
بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی دانشگاه
علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

لانگ کووید (که گاه به عنوان "عوارض مرحله پس از کووید-۱۹" یا "کووید طولانی مدت" نامیده می‌شود) وضعیتی چندسیستمی است که شامل علائم اغلب شدیدی می‌باشد که پس از عفونت ویروس سندرم تنفسی حاد شدید کرونا-۲، رخ می‌دهد و با بیش از ۲۰۰ علامت مختلف در ۱۰ سیستم ارگانی بدن گزارش شده است (۱، ۲). برآوردهای اخیر نشان می‌دهند که حداقل ۶۵ میلیون نفر در سراسر جهان با لانگ کووید زندگی می‌کنند و شیوع آن در میان مبتلایان علامت‌دار حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد تخمین زده می‌شود، که این امر بار سنگینی بر سلامت فردی، ظرفیت نظام‌های بهداشتی و ثبات اقتصادی-اجتماعی جوامع تحمیل کرده است (۳)؛ این عدد احتمالاً به دلیل موارد مستند نشده فراوان، بسیار بالاتر است. بروز در ۳۰-۱۰ درصد موارد غیربستری، ۷۰-۵۰ درصد موارد بستری و ۱۲-۱۰ (۴، ۵) درصد موارد واکسینه شده تخمین زده می‌شود (۵، ۶). گفته شده است که بخش قابل توجهی از بهبودیافتگان لانگ کووید، صرف‌نظر از شدت بیماری اولیه، طیفی از علائم و عوارض ناتوان‌کننده را برای هفته‌ها، ماه‌ها و حتی سال‌ها تجربه می‌کنند (۷، ۸). برای استانداردسازی پژوهش و مراقبت‌های بالینی، سازمان بهداشت جهانی (WHO)، «وضعیت پس از کووید-۱۹» را به عنوان شرایطی تعریف کرد که در افرادی با سابقه عفونت احتمالی یا قطعی SARS-CoV-۲، معمولاً ۳ ماه پس از شروع علائم کووید-۱۹ حاد رخ می‌دهد، علائم آن حداقل ۲ ماه طول می‌کشد و با هیچ تشخیص جایگزینی قابل توجه نیست (۹). لانگ کووید با تمامی سنین و شدت‌های مرحله حاد بیماری مرتبط است، به طوری که بالاترین درصد تشخیص‌ها بین سنین ۳۶ تا ۵۰ سال است، و اکثر موارد لانگ کووید در بیماران

غیربستری با بیماری حاد خفیف هستند، زیرا این جمعیت اکثریت موارد کلی کووید-۱۹ را تشکیل می‌دهند (۱). تظاهرات بالینی متنوع لانگ کووید اغلب در مجموعه‌های علامتی (symptom clusters) مختلفی بروز می‌کنند، که شایع‌ترین آن‌ها شامل خستگی مفرط، اختلالات شناختی، اختلالات عملکرد سیستم عصبی خودمختار و علائم قلبی-تنفسی است (۱۰). همچنین، سایر پیامدهای نامطلوب، شامل بیماری‌های قلبی عروقی، ترومبوتیک و مغزی عروقی (۱۱)، بیماری‌های تنفسی، دیابت نوع ۲ (۱۲)، انسفالومیلیت میالژیک/ سندرم خستگی مزمن (ME/CFS) و دیس‌اتونومی (۱۳، ۱۴)، به‌ویژه سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) نیز، گزارش شده است (۱۵). در موارد ME/CFS و دیس‌اتونومی تازه‌آغاز علائم می‌توانند سال‌ها ادامه داشته باشند و انتظار می‌رود که مادام‌العمر باشند.

عواملی چون سن، شدت بیماری حاد، جنسیت زن، وجود بیماری‌های زمینه‌ای شامل اضطراب، افسردگی، آسم، بیماری مزمن کلیوی، بیماری مزمن ریوی، دیابت، سیگار کشیدن و عدم واکسیناسیون به عنوان ریسک فاکتورهای اصلی برای ابتلا به لانگ کووید شناسایی شده‌اند (۱۰). اگرچه یک سوم افراد مبتلا به کووید طولانی‌مدت هیچ شرایط شناسایی شده قبلی ندارند (۱)، شیوع بالاتری از لانگ کووید با عوامل خطر اجتماعی-اقتصادی شامل درآمد کمتر و ناتوانی در استراحت کافی در هفته‌های اولیه پس از ابتلا به کووید-۱۹ گزارش شده است (۱۶، ۱۷).

در میان تمام سیستم‌های درگیر، سیستم تنفسی به دلیل نقش دوگانه‌اش به عنوان درگاه اصلی ورود ویروس و محل اصلی آسیب پاتولوژیک در فاز حاد، جایگاه ویژه‌ای در پدیده لانگ کووید دارد (۱۸). ویروس SARS-CoV-۲ با میل ترکیبی بالا به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE۲) که به وفور بر روی سلول‌های

اپیتلیال آلوئولی نوع II بیان می‌شوند، موجب آسیب مستقیم سیتوپاتیک، مرگ سلولی و بروز آسیب منتشر آلوئولی (Diffuse Alveolar Damage - DAD) می‌گردد (۱۹، ۲۰). این آسیب اولیه، آبشاری از پاسخ‌های التهابی شدید را به راه می‌اندازد که اگرچه برای کنترل ویروس ضروری است، اما در صورت عدم تنظیم صحیح، خود به عامل اصلی آسیب بیشتر به بافت ریه تبدیل می‌شود (۲۱). بنابراین، منطقی است که ریه به یکی از مراکز اصلی عوارض طولانی‌مدت تبدیل شود. در همین راستا، انجمن‌های تخصصی تنفسی بین‌المللی، مانند انجمن بیماری‌های تنفسی اروپا (ERS) و انجمن توراسیک آمریکا (ATS)، از همان ابتدای پاندمی بر اهمیت حیاتی پایش و درک عمیق عوارض ریوی پس از کووید-۱۹ تأکید ورزیدند (۲۲). بیانیه بالینی انجمن توراسیک بریتانیا (BTS) نیز با ارائه یک رویکرد ساختاریافته برای پیگیری بیماران، به ویژه آن‌هایی که فرم شدید بیماری را تجربه کرده‌اند، چارچوبی برای ارزیابی‌های بالینی، عملکردی (تست‌های تنفسی) و تصویربرداری (سی تی اسکن) ارائه داد (۲۳).

نگرانی اصلی در این زمینه، پتانسیل ایجاد آسیب‌های پایدار و گاهاً پیشرونده ریوی است. این عوارض طیف وسیعی را شامل می‌شوند؛ از اختلال در تبادلات گازی که به صورت کاهش ظرفیت انتشار (DLCO) خود را نشان می‌دهد، تا ایجاد تغییرات ساختاری دائمی مانند فیبروز ریوی و برونشکتازی کششی (۲۴، ۲۵). این آسیب‌ها نه تنها کیفیت زندگی بیماران را از طریق علائمی چون تنگی نفس مزمن و کاهش تحمل فعالیت به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند، بلکه می‌توانند منجر به وابستگی به اکسیژن و ناتوانی طولانی‌مدت شوند و بار اقتصادی-اجتماعی سنگینی را تحمیل کنند (۲۶). با توجه به پیچیدگی‌های ایمونولوژیک زمینه‌ای و تنوع تظاهرات بالینی، درک عمیق مکانیسم‌های این عوارض برای توسعه

راهبردهای درمانی مؤثر امری ضروری است. این مقاله با تکیه بر آخرین شواهد علمی تا سال ۲۰۲۵، به بررسی دقیق مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک، تظاهرات بالینی-رادیولوژیک و چشم‌اندازهای مدیریتی عوارض تنفسی لانگ کووید می‌پردازد تا یک دیدگاه جامع و یکپارچه برای پژوهشگران و متخصصان بالینی فراهم آورد.

۲) پاتوفیزیولوژی ایمونولوژیک و پاتولوژیک عوارض ریوی لانگ کووید

پایداری علائم تنفسی در لانگ کووید ریشه در یک تعامل پیچیده میان آسیب مستقیم ویروسی، پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی ناکارآمد، و فرآیندهای ترمیم بافتی معیوب دارد (۲۱). این فرآیندها به صورت مجزا یا هم‌افزا به آسیب‌های ساختاری و عملکردی مزمن در ریه منجر می‌شوند.

۲-۱) آسیب مستقیم راه هوایی و آلوئولی

SARS-CoV-۲ با اتصال به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE۲) که به وفور بر روی سلول‌های پنوموسیت نوع II، سلول‌های مژک‌دار اپیتلیال راه‌های هوایی و سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی بیان می‌شود، وارد سلول میزبان می‌گردد (۲۷). این تهاجم مستقیم منجر به اشکال بسیار التهابی مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده، به ویژه پیروپتوز (Pyroptosis)، می‌شود که با آزادسازی مقادیری از مولکول‌های هشداردهنده درون‌سلولی (DAMPs) و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-۱β همراه است و به طوفان سایتوکاینی اولیه کمک می‌کند (۲۸). این وقایع منجر به از بین رفتن سد آلوئولی-مویرگی و ایجاد آسیب منتشر آلوئولی (DAD) می‌شود که مشخصه پاتولوژیک سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) است (۲۹).

۲-۲) ترمیم بافتی معیوب و پیری سلولی (Cellular Senescence)

حتی پس از پاکسازی ویروس، فرآیندهای ترمیمی ممکن است به شکل ناقص پیش روند. در حالت طبیعی، پنوموسیت‌های نوع II تکثیر یافته و به پنوموسیت‌های نوع I تمایز می‌یابند تا اپیتلیوم آلوئولی بازسازی شود. اما در ریه‌های آسیب‌دیده پس از کووید، این سلول‌ها ممکن است دچار پیری سلولی شوند. این سلول‌های پیر، چرخه سلولی خود را متوقف می‌کنند اما از نظر متابولیک فعال باقی مانده و مجموعه‌ای از مولکول‌های پیش‌التهابی و پیش‌فیبروتیک را ترشح می‌کنند که به آن فنوتیپ ترشحی مرتبط با پیری (SASP) گفته می‌شود (۳۰، ۳۱). این محیط التهابی مزمن، به جای بازسازی بافت طبیعی، باعث تمایز فیبروبلاست‌ها به مایوفیبروبلاست‌های فعال می‌شود که مسئول تولید بی‌رویه کلاژن و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی و در نهایت ایجاد اسکار و فیروز هستند (۳۲-۳۴). علاوه بر این، آسیب به سلول‌های اندوتلیال (اندوتلیت) می‌تواند به اختلال در عملکرد عروقی، افزایش نفوذپذیری و ایجاد یک وضعیت پیش‌انعقادی (Prothrombotic state) کمک کند که در بخش عوارض عروقی به آن پرداخته خواهد شد.

۲-۳) التهاب پایدار و اختلالات ایمنی

یکی از فرضیه‌های محوری در پاتوفیزیولوژی لانگ کووید، پایداری التهاب سیستمیک در سطح پایین (Low-grade inflammation) به دلیل عدم بازگشت سیستم ایمنی به حالت هموستاز است (۳۵، ۳۶). محرک‌های متعددی برای این التهاب مزمن پیشنهاد شده‌اند. شواهد روزافزون نشان می‌دهد که RNA یا پروتئین‌های ویروس SARS-CoV-2 می‌توانند برای ماه‌ها در بافت‌های مختلف بدن، از جمله بافت ریه و دستگاه گوارش، باقی

بمانند (۳۷-۳۹). این مخازن ویروسی، حتی اگر عفونی نباشند، می‌توانند به عنوان یک منبع آنتی‌ژنی مداوم عمل کرده و سیستم ایمنی را به طور مزمن تحریک کنند. همچنین، استرس ایمونولوژیک ناشی از کووید-۱۹ می‌تواند منجر به فعال‌سازی مجدد ویروس‌های خانواده هرپس، به ویژه ویروس اپشتین-بار (EBV) و سیتومگالوویروس (CMV) شود. شواهدی مبنی بر وجود DNA این ویروس‌ها در خون بیماران لانگ کووید، این فرضیه را تقویت می‌کند که التهاب ناشی از این ویروس‌ها ممکن است به علائم پایدار کمک کند (۴۰-۴۲). علاوه بر موارد فوق، عدم تعادل میکروبیوم - که با کاهش تنوع میکروبی و دیسبیوز طولانی مدت روده مشخص می‌شود - با اختلال عملکرد سیستم ایمنی مرتبط بوده و ممکن است باعث التهاب سیستمیک در لانگ کووید شود (۴۳، ۴۴). محور روده-ریه به عنوان یک ارتباطی بین دیسبیوز، انتقال محصولات باکتریایی و التهاب بیش از حد، به عنوان یک هدف درمانی بالقوه نیز پیشنهاد شده است (۴۳-۴۵).

۲-۴) نقش سلول‌های ایمنی ذاتی

فعال‌سازی پایدار مونوسیت‌ها و ماکروفاژها

ماکروفاژهای آلوئولار نقش دوگانه‌ای در پاسخ ایمنی ریوی دارند (۴۶، ۴۷). در کووید-۱۹، آن‌ها برای حذف سلول‌های آلوده و ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (مانند IL-6, TNF- α , IL- β) فعال می‌شوند (۴۸). در لانگ کووید، شواهد نشان می‌دهد که به دلیل وجود مداوم سیگنال‌های خطر (DAMPs و PAMPs)، یک تغییر فنوتیپی ناقص از ماکروفاژهای M1 (پیش‌التهابی) به M2 (ضدالتهابی و حامی ترمیم) رخ می‌دهد. این عدم تعادل منجر به التهاب مزمن و پیشرفت فیروز می‌شود، زیرا این ماکروفاژهای

فعال شده و همچنین ماکروفاژهای بینابینی، منبع اصلی فاکتورهای رشد فیبروزیک مانند $TGF-\beta$ هستند.

NETosis نوتروفیلی و آسیب بافتی

نوتروفیل‌ها در خط اول دفاعی قرار دارند. یکی از مکانیسم‌های دفاعی آن‌ها، آزادسازی تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) است که از رشته‌های DNA، هیستون‌ها و پروتئین‌های گرانولی تشکیل شده است (۴۹). در کووید-۱۹ شدید، NETosis به صورت کنترل‌نشده رخ می‌دهد و نه تنها به ایجاد میکروترومبوزها (ایمونوترومبوز) کمک می‌کند (۵۰)، بلکه اجزای آن مانند نوتروفیل الاستاز و هیستون‌های خارج سلولی، مستقیماً برای سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیال سمی بوده و چرخه آسیب بافتی را تداوم می‌بخشند (۵۱). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نشانگرهای NETosis ممکن است در بیماران لانگ کووید برای ماه‌ها بالا باقی بمانند و به التهاب پایدار و آسیب اندوتلیال کمک کنند (۵۲).

۵-۲) نقش سلول‌های ایمنی اکتسابی

اختلال در عملکرد $TH1/TH17$ و خستگی سلول‌های T

پاسخ ایمنی اکتسابی نیز در لانگ کووید دچار اختلالات شدیدی می‌شود. در فاز حاد کووید، لنفوپنی (کاهش سلول‌های T)، به ویژه در بیماران بستری در ICU، یک یافته شایع و مرتبط با شدت بیماری است (۵۳). در بیماران لانگ کووید، شواهدی از خستگی (Exhaustion) سلول‌های T اختصاصی ویروس مشاهده شده است که با بیان بالای مارکرهای مهاری مانند $PD-1$ ، $TIM-3$ و $LAG-3$ مشخص می‌شود (۵۴، ۵۵). این حالت، توانایی سیستم ایمنی برای پاکسازی کامل مخازن آنتی‌ژنی و کنترل التهاب را کاهش می‌دهد (۵۴). علاوه بر این، عدم تعادل بین زیرگروه‌های

سلول‌های T کمک‌کننده (Helper T cells) گزارش شده است. افزایش نسبت سلول‌های $Th1$ و $Th17$ (که به ترتیب با تولید $IFN-\gamma$ و $IL-17$ ، التهاب را تقویت می‌کنند) به سلول‌های T تنظیمی (Treg) (که نقش سرکوب‌کننده ایمنی دارند)، به تداوم وضعیت پیش‌التهابی کمک می‌کند (۵۶، ۵۷). همچنین، عملکرد سلول‌های T خاطره‌مقیم بافت (T_{rm}) در ریه ممکن است مختل شده و به کاهش ایمنی موضعی منجر شود (۵۸).

تولید اتوانتی‌بادی‌ها

عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند به شکست تحمل ایمنی و منجر به افزایش تولید اتوانتی‌بادی‌ها منجر شود (۵۹، ۶۰). این پدیده ممکن است از طریق مکانیسم‌هایی مانند شباهت مولکولی (Molecular mimicry) بین پروتئین‌های ویروسی و انسانی، آسیب بافتی گسترده که منجر به آزادسازی خودآنتی‌ژن‌های پنهان می‌شود، سیگنال‌دهی التهابی شدید (مانند طوفان سایتوکاینی) و فعالیت شبه سوپراآنتی‌ژنی برخی پروتئین‌های ویروسی رخ دهد (۶۱-۶۳). اتوانتی‌بادی‌ها علیه طیف وسیعی از اهداف، از جمله اینترفرون‌های نوع I (که در پاسخ ضدویروسی حیاتی هستند) (۶۴)، پروتئین‌های هسته‌ای و مهم‌تر از آن، گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (GPCRs) که در تنظیم سیستم عصبی خودمختار نقش دارند، شناسایی شده‌اند (۶۵). این آنتی‌بادی‌های عملکردی می‌توانند به التهاب مزمن، اختلالات عروقی (واسکولوپاتی) و علائم سیستمیک لانگ کووید کمک کنند و این سندرم را به بیماری‌های خودایمنی کلاسیک شبیه سازند (۶۶).

ناهنجاری‌های عملکردی و رادیولوژیک ریوی در

پیگیری طولانی‌مدت

پایداری علائم تنفسی اغلب با ناهنجاری‌های قابل سنجش در تست‌های عملکرد ریوی (PFTs) و مطالعات تصویربرداری همراه است. این یافته‌ها داده‌های مهمی در مورد آسیب‌های ساختاری و فیزیولوژیک زمینه‌ای ارائه می‌دهند.

ناهنجاری‌های عملکردی ریوی

طبق مطالعات انجام شده، شایع‌ترین و پایدارترین ناهنجاری عملکردی ریوی در بازماندگان کووید-۱۹، کاهش ظرفیت انتشار ریوی برای مونوکسید کربن (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO) است (۶۷-۶۹). توانایی ریوی برای انتقال گاز از آلوئول‌ها به جریان خون را اندازه‌گیری می‌کند و کاهش آن نشان‌دهنده آسیب به غشای آلوئولی-مویرگی، کاهش سطح در دسترس برای تبادل گاز یا ناهنجاری‌های عروقی ریوی است (۷۰). مطالعه‌ای بر روی بازماندگان کووید-۱۹ شدید در اسپانیا نشان داد که در پیگیری ۳ ماهه، بیماران اختلال و کاهش در DLCO داشتند (۷۱). مطالعه دیگری با پیگیری ۱۲ ماهه نشان داد که اگرچه سایر پارامترهای اسپیرومتری (مانند FVC و FEV₁) در اکثر بیماران به حالت عادی بازگشته بود، کاهش DLCO در بخش قابل توجهی از بیماران، همچنان ادامه داشت (۷۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد که آسیب به سطح تبادل گاز ریوی، یک عارضه کلیدی و طولانی‌مدت کووید-۱۹ است. الگوهای محدودکننده (Restrictive pattern) نیز در برخی بیماران، به ویژه در ماه‌های اولیه پس از بهبودی، مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده سفتی ریوی و کاهش حجم‌های ریوی است (۶۷).

ناهنجاری‌های رادیولوژیک

سی‌تی اسکن با وضوح بالا (HRCT) ابزار اصلی برای ارزیابی تغییرات ساختاری ریوی پس از کووید-۱۹ است. یافته‌های HRCT در بیماران لانگ کووید بسیار متنوع است و از تغییرات خفیف تا علائم فیبروز پیشرفته را در بر می‌گیرد (۶۹، ۷۱). بروز ناهنجاری‌های ریوی باقی مانده در HRCT، در فالوآپ ۱ ساله از ۲۴٪ تا ۵۴٪ گزارش شده است (۷۰).

کدورت شیشه مات (Ground-Glass Opacity):

GGO این یافته که نشان‌دهنده پر شدن نسبی فضاهای هوایی یا ضخیم شدن بینابینی است، شایع‌ترین ناهنجاری در فاز حاد و پس از حاد است (۷۳، ۷۴). در بسیاری از بیماران، GGO به تدریج طی چند ماه برطرف می‌شود، اما پایداری آن برای بیش از ۳ تا ۶ ماه می‌تواند نشانه‌ای از التهاب مزمن یا فیبروز اولیه باشد (۷۰). گزارش شده است که در ۱ سال فالوآپ بیماران لانگ کووید، کدورت شیشه مات در ۸ تا ۴۰ درصد بیماران به طور متوسط مشاهده شده است (۷۵).

کدورت شبکه ای (Reticular Opacity):

این یافته به صورت خطوط درهم‌تنیده ظریف در HRCT دیده می‌شود و نشان‌دهنده ضخیم شدن سپتوم‌های بین لوبولی است که یکی از علائم اولیه بیماری بینابینی ریوی (ILD) محسوب می‌شود (۷۳). پایداری یا پیشرفت این الگو در پیگیری‌های طولانی‌مدت بیماران لانگ کووید، نگران‌کننده است (۷۱). کدورت شبکه ای در ۴ تا ۳۹ درصد بیماران لانگ کووید مشاهده شده است (۷۵).

برونشکتازی کششی یا اتساع برونش (Traction):

Bronchiectasis این یافته به گشادشدگی غیرقابل برگشت راه‌های هوایی به دلیل کشیده شدن توسط بافت فیبروتیک اطراف اشاره دارد و یک نشانه نسبتاً اختصاصی برای فیبروز ریوی است

(۷۶). مطالعات نشان داده اند که، حضور این یافته در فالوآپ ۶ ماهه بیماران لانگ کووید، نشان‌دهنده ایجاد آسیب ساختاری دائمی است (۲۵). این پدیده نیز، در ۸ تا ۱۶ درصد بیماران لانگ کووید به طور متوسط گزارش شده است (۷۵).

عوارض عروقی و پرفیوژنی ریوی پس از کووید-۱۹

کووید-۱۹ تنها یک بیماری تنفسی نیست، بلکه یک بیماری اندوتلیال- عروقی نیز می‌باشد (۷۷). آسیب به اندوتلیوم عروق ریوی (اندوتلیت) و حالت فوق انعقادی (Hypercoagulability) مرتبط با التهاب سیستمیک، بیماران را در معرض خطر بالای عوارض ترومبوآمبولیک، به ویژه آمبولی ریوی (PE)، قرار می‌دهد (Klok et al., ۲۰۲۰). اگرچه خطر PE در فاز حاد بالاترین است، اما پیامدهای عروقی می‌توانند در دوره پس از حاد نیز ادامه یابند (۷۸).

فرضیه «میکروترومبوز» (Microthrombosis) یکی از توضیحات کلیدی برای علائم پایدار لانگ کووید، به ویژه تنگی نفس است. لخته‌های خونی کوچک و مقاوم به فیبرینولیز موجود در گردش خون می‌توانند یکی از علل احتمالی لانگ کووید باشند. اگرچه حالت فوق انعقادی و ترومبوز مکانیسم‌های حیاتی کووید-۱۹ حاد هستند، مطالعات اخیر گزارش داده‌اند که التهاب ترومبوتیک در برخی از بیماران، حتی پس از پاک شدن ویروس، ادامه دارد. پروتئین‌های اسپایک ویروسی و RNA را می‌توان ماه‌ها پس از بهبودی بیماران تشخیص داد، یافته‌هایی که ممکن است مسئول التهاب ترومبوتیک مداوم و ایجاد ریزلخته‌ها باشند. علیرغم این نظریه، نتایج بلندمدت درمان ضدانعقادی، ضدپلاکتی و محافظت از اندوتلیال عروقی متناقض است و همیشه نمی‌تواند اثرات درمانی مفیدی را نشان دهد (۷۹). گفته شده است که، این

میکروترومبوزها می‌توانند پرفیوژن ریوی را کاهش داده، وضعیتی که در آن بخش‌هایی از ریه تهویه مناسب دارند اما جریان خون کافی دریافت نمی‌کنند (۸۰). این پدیده می‌تواند توضیح دهد که چرا برخی بیماران با وجود عملکرد مکانیکی و ساختار ریوی نسبتاً طبیعی، دچار تنگی نفس شدید و کاهش ظرفیت تبادل گاز هستند. مطالعات با استفاده از اسکن‌های پرفیوژنی مانند SPECT/CT توانسته‌اند نقص‌های پرفیوژنی پایدار را در بازماندگان کووید-۱۹ نشان دهند که مؤید این فرضیه است (۸۱). این آسیب عروقی مزمن، همراه با التهاب پایدار، می‌تواند به بازآرایی (Remodeling) عروق ریوی و افزایش خطر ابتلا به فشار خون ریوی (Pulmonary Hypertension) در طولانی‌مدت نیز کمک کند (۸۰، ۸۲، ۸۳).

تأثیر واکسن‌ها و سویه‌های ویروسی بر عوارض ریوی طولانی‌مدت

ظهور واکسن‌های مؤثر و تکامل ویروس SARS-CoV-۲ به سویه‌های جدید، چشم‌انداز لانگ کووید را تغییر داده است. شواهد رو به رشدی وجود دارد که نشان می‌دهد واکسیناسیون، به ویژه قبل از ابتلا به عفونت، خطر ابتلا به لانگ کووید را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۸۴، ۱). یک مطالعه مروری نظام مند، نشان داد که دریافت دو دوز واکسن با کاهش حدود ۵۰-۴۰ درصدی خطر لانگ کووید همراه است (۸۵). مکانیسم این اثر محافظتی احتمالاً چندگانه است و شامل کاهش شدت بیماری حاد، کنترل سریع‌تر تکثیر ویروس و تعدیل پاسخ ایمنی برای جلوگیری از التهاب بیش از حد می‌باشد.

تأثیر سویه‌های مختلف ویروسی نیز یک عامل مهم است. مطالعات نشان می‌دهند که سویه Omicron و زیرسویه‌های آن (۸۶)،

اگرچه مسری تر هستند، اما در مقایسه با سویه های قبلی مانند Delta (۸۷)، با خطر کمتری برای بیماری شدید و در نتیجه، لانگ کووید همراه بوده اند. این تفاوت ممکن است به دلیل تغییر در تمایل ویروس به سلول های دستگاه تنفسی تحتانی و همچنین وجود ایمنی نسبی در جمعیت ناشی از واکسیناسیون و عفونت های قبلی باشد (۸۶، ۸۷). با این حال، با توجه به تعداد بسیار بالای مبتلایان به Omicron، حتی درصد کمتری از لانگ کووید نیز به معنای تعداد مطلق بالایی از بیماران جدید است و این مشکل همچنان یک چالش بهداشتی باقی می ماند. تحقیقات بیشتری برای درک کامل تأثیر متقابل ایمنی ناشی از واکسن، سویه های ویروسی و عوامل میزبان بر پاتوفیزیولوژی عوارض ریوی طولانی مدت مورد نیاز است.

کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص و کمی سازی عوارض تنفسی لانگ کووید

حجم بالای داده های تصویربرداری تولید شده در طول پاندمی کووید-۱۹، فرصت بی نظیری را برای استفاده از ابزارهای هوش مصنوعی (AI) و یادگیری عمیق (Deep Learning) فراهم کرده است (۸۸). این فناوری ها پتانسیل تحول در تشخیص، کمی سازی و پیش بینی عوارض ریوی لانگ کووید را دارند.

مدل های یادگیری عمیق، مانند Convolutional neural network (CNN)، می توانند به طور خودکار و با دقت بالا، نواحی درگیر ریوی را در تصاویر HRCT شناسایی و قطعه بندی (Segmentation) کنند (۸۹، ۹۰). این الگوریتم ها می توانند حجم کل ریه درگیر با کدورت شیشه مات، برونشکتازی کششی یا کدورت شبکه ای را محاسبه کرده و یک معیار کمی و عینی از شدت آسیب ارائه دهند که از ارزیابی های کیفی رادیولوژیست ها

دقیق تر و تکرارپذیرتر است (۷۰). این کمی سازی دقیق می تواند برای پایش پاسخ به درمان یا ردیابی پیشرفت بیماری در مطالعات بسیار ارزشمند باشد.

علاوه بر این، مدل های پیش بینی کننده (Prognostic models) مبتنی بر AI در حال توسعه هستند. این مدل ها با ادغام داده های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری از فاز حاد بیماری، می توانند خطر ایجاد تغییرات فیبروتیک پایدار یا کاهش عملکرد ریوی را در آینده پیش بینی کنند (۹۱، ۹۲). به عنوان مثال، یک مطالعه، داده های سی تی اسکن را با پنج متغیر بالینی و بیولوژیکی (سن، جنس، اکسیژن رسانی، سطح اوره سرم و تعداد پلاکت) ادغام کردند و با استفاده از داده های ۶۴۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، یک مدل یادگیری عمیق ساختند. این مدل، AUC برابر با ۰.۷۹۰ را برای پیش بینی وضعیت بحرانی کووید-۱۹، مانند نیاز به تهویه، اکسیژن بالا یا مرگ، نشان داد (۹۳). این امر به پزشکان اجازه می دهد تا بیماران پرخطر را برای پیگیری های دقیق تر و مداخلات درمانی زودهنگام انتخاب کنند. کاربرد رادیومیکس (Radiomics)، که به استخراج ویژگی های کمی از تصاویر پزشکی می پردازد، نیز می تواند به شناسایی الگوهای بافتی نامحسوس که با پیامدهای طولانی مدت مرتبط هستند، کمک کند (۹۴).

درمان مشکلات ریوی در بیماران لانگ کووید

در حال حاضر هیچ دستورالعمل درمانی مشخصی برای بیماری ریوی لانگ کووید وجود ندارد. با مشاهده ناهنجاری های رادیوگرافی مداوم که نشان دهنده پنومونی در اوایل همه گیری بود، در ابتدا گزارش شد که کورتیکواستروئیدها باعث تسریع بهبود علائم، یافته های تصویربرداری و عملکرد ریوی می شوند (۹۵).

نتایج بعدی از مطالعات بزرگتر، آسیب بالقوه‌ای را در استفاده از کورتیکواستروئیدها در بیماران بستری که حمایت تنفسی دریافت نمی‌کنند، نشان داد (۹۶، ۹۷) و منجر به عدم تمایل به استفاده از آنها در بیماران سرپایی شده است. تصور می‌شد که داروهای ضد فیبروتیک موجود در حال حاضر، مانند pirfenidone و nintedanib، در پیشگیری از فیبروز ریوی پس از کووید در اوایل همه‌گیری نقش دارند (۹۸)، اما فقط nintedanib در یک کارآزمایی بالینی مداوم برای پیشگیری از فیبروز ریوی پس از کووید قرار دارد (clinicaltrials.gov no.: NCT۰۴۶۱۹۶۸۰) (۷۰). پیوند ریه همچنان یک گزینه مناسب برای بیماران مبتلا به بیماری شدید ریوی لانگ کووید است و اگرچه نتایج کوتاه‌مدت خوب است، اما پیوند در این بیماران پیچیده همچنان چالش‌برانگیز است و نیاز به انتخاب دقیق بیمار دارد (۹۹).

نتیجه‌گیری

عوارض تنفسی سندرم پس از کووید-۱۹ حاد (لانگ کووید) یک واقعیت بالینی پیچیده و شایع است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. این مقاله نشان داد که پاتوفیزیولوژی این عوارض ریشه در ترکیبی از آسیب‌های مستقیم ویروسی، التهاب مزمن ناشی از پاسخ ایمنی ناکارآمد، اختلالات عمیق در ایمنی ذاتی و اکتسابی) شامل فعال‌سازی پایدار ماکروفاژها، NETosis، خستگی سلول‌های T و تولید اتوانتی‌بادی(، و آسیب‌های عروقی مانند میکروترومبوز دارد. این فرآیندهای پاتولوژیک به تظاهرات بالینی شایعی چون تنگی نفس و سرفه مزمن و ناهنجاری‌های عینی در عملکرد ریه) به ویژه

کاهش (DLCO و تصویربرداری) مانند GGO پایدار و علائم فیبروز (منجر می‌شوند. داده‌های موجود از ایران و منطقه غرب آسیا، همسو با مطالعات جهانی، بر بار قابل توجه این عوارض در جمعیت‌های محلی تأکید دارند. پایش بالینی ساختاریافته و طولانی‌مدت، با استفاده از ابزارهای عملکردی و تصویربرداری، برای شناسایی بیماران در معرض خطر پیشرفت بیماری و نیازمند مداخله، حیاتی است. فناوری‌های نوظهور مانند هوش مصنوعی می‌توانند نقش مهمی در کمی‌سازی عینی آسیب و پیش‌بینی پیامدها ایفا کنند. اگرچه واکسیناسیون و ظهور سویه‌های با بیماری‌زایی کمتر، تا حدی از بار لانگ کووید کاسته‌اند، اما این سندرم همچنان یک چالش بزرگ برای نظام‌های سلامت باقی خواهد ماند. در نهایت، درک عمیق‌تر مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک، کلید اصلی برای توسعه درمان‌های هدفمند، فراتر از مراقبت‌های حمایتی فعلی است. تحقیقات آینده باید بر روی شناسایی بیومارکرها برای فنوتیپ‌بندی بیماران، انجام کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی درمان‌های ضدالتهابی، ضدفیبروتیک و تعدیل‌کننده ایمنی، و ایجاد مدل‌های مراقبتی پایدار برای این جمعیت رو به رشد از بیماران مزمن، متمرکز شود. همکاری‌های بین‌المللی و ملی برای ایجاد کوهورت‌های بزرگ و هماهنگ، برای پاسخ به این سؤالات ضروری خواهد بود.

1. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med*. 2024;30(8):2148-64.
۲. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28(8):1706-14.
۳. Wulf-Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *Jama*. 2022;328(16):1604-15.
۴. Bull-Otterson L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥ 65 years—United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71.
۵. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135.
۶. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, et al. Risk of Long COVID in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(9):ofac464.
۷. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.
۸. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863-76.
۹. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e7.
۱۰. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Jama*. 2023;329(22):1934-46.
۱۱. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90.
۱۲. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):311-21.
۱۳. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC Heart Fail*. 2021;9(12):927-37.
۱۴. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*. 2022;13(1):5104.
۱۵. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. *Front Neurol*. 2022;13:1012668.
۱۶. Williamson AE, Tydeman F, Miners A, Pyper K, Martineau AR. Short-term and long-term impacts of COVID-19 on economic vulnerability: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK). *BMJ Open*. 2022;12(8):e065083.
۱۷. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. *PLoS One*. 2020;15(8):e0264331.
۱۸. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009-16.
۱۹. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
۲۰. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55.(۴)
۲۱. Mehndru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194-202.
۲۲. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J*. 2020;56.(۱)
۲۳. Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, Bolton C, Jenkins G, Preston L, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ open*. 2020;10(12):e040213.
۲۴. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcilli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):750-2.
۲۵. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177-e86.
۲۶. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(3):133-46.
۲۷. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):2.۸۰-۷۱e8.
۲۸. Cambon A, Guervilly C, Delteil C, Potere N, Bachelier R, Tellier E, et al. Caspase-1 activation, IL-1/IL-6 signature and IFN γ -induced chemokines in lungs of COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*. 2025;15:1493306.
۲۹. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40.
۳۰. Evangelou K, Veroutis D, Paschalaki K, Foukas PG, Lagopati N, Dimitriou M, et al. Pulmonary infection by SARS-CoV-2 induces senescence accompanied by an inflammatory phenotype in severe COVID-19: possible implications for viral mutagenesis. *Eur Respir J*. 2022;60.(۱)
۳۱. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-43.
۳۲. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;320(2):L257-L65.
۳۳. Pillay J, Flikweert AW, van Meurs M, Grootenboers MJ, van der Sar-van der Brugge S, van der Voort PH, et al.

- Extracellular matrix turnover in severe COVID-19 is reduced by corticosteroids. *Respiratory Research*. 2025;26(1):32.
- ٣٤ Vreeman ECA, Pillay J, Burgess JK. Post-COVID pulmonary sequelae: Mechanisms and potential targets to reduce persistent fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2025;272:108891.
- ٣٥ Brambilla M, Fumoso F, Conti M, Becchetti A, Bozzi S, Mencarini T, et al. Low-grade inflammation in long COVID syndrome sustains a persistent platelet activation associated with lung impairment. *Basic to Translational Science*. 2025;10(1):20-39.
- ٣٦ Yanhui L, Jiangang W, Jianping G, Tao W. Post-COVID-19 syndrome and low-grade inflammation: exploring gender and occupational inequalities in a retrospective cohort study. *International Health*. 2025:ihaf021.
- ٣٧ Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(8):845-55.
- ٣٨ Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, et al. Postacute COVID-19 is characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022;163(2):495-506.e8.
- ٣٩ Goh D, Lim JCT, Fernández SB, Joseph CR, Edwards SG, Neo ZW, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol*. 2022;13:939989.
- ٤٠ Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-95.e20.
- ٤١ Krivosikova L, Kuracinova T, Martanovic P, Hyblova M, Kaluzay J, Uhrinova A, et al. Long COVID Complicated by Fatal Cytomegalovirus and Aspergillus Infection of the Lungs: An Autopsy Case Report. *Viruses*. 2023;15.(٩)
- ٤٢ Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology international*. 2022;42(9):1523-30.
- ٤٣ Aktaş B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish journal of biology*. 2020;44(7):2.٧٢-٦٥
- ٤٤ Allali I, Bakri Y, Amzazi S, Ghazal H. Gut-Lung axis in COVID-19. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2021;2021(1):6655380.
- ٤٥ Kaushik P, Kumari M, Singh NK, Suri A. The role of gut microbiota in etiopathogenesis of long COVID syndrome. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2023;44(2):113-4.
- ٤٦ Westphalen K, Gusarova GA, Islam MN, Subramanian M, Cohen TS, Prince AS, et al. Sessile alveolar macrophages communicate with alveolar epithelium to modulate immunity. *Nature*. 2014;506(7489):503-6.
- ٤٧ Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450-62.
- ٤٨ Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62.
- ٤٩ Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
- ٥٠ Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-79.
- ٥١ Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Gómez-García G, Martínez-Cuesta M, Álvarez Á. Role of Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 Progression: An Insight for Effective Treatment. *Biomedicines*. 2021;10.(١)
- ٥٢ Shafqat A, Omer MH, Albalkhi I, Alabdul Razzak G, Abdulkader H, Abdul Rab S, et al. Neutrophil extracellular traps and long COVID. *Front Immunol*. 2023;14:1254310.
- ٥٣ Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827.
- ٥٤ Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210-6.
- ٥٥ Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, Nordgren J, Waller H, Nilsson-Augustinsson Å, et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:1082912.
- ٥٦ Korobova ZR, Arsentieva NA, Butenko AA, Kudryavtsev IV, Rubinstein AA, Turenko AS, et al. T Cell Dynamics in COVID-19, Long COVID and Successful Recovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(15):7258.
- ٥٧ Haunhorst S, Bloch W, Javelle F, Krüger K, Baumgart S, Drube S, et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients—indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Frontiers in immunology*. 2022;13:1070994.
- ٥٨ Szabo PA, Dogra P, Gray JI, Wells SB, Connors TJ, Weisberg SP, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity*. 2021;54(4):797-814.e6.
- ٥٩ Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.
- ٦٠ Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nature communications*. 2021;12(1):5417.
- ٦١ Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131.(٧٤)
- ٦٢ Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes interferon-α production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1693-701.
- ٦٣ Severa M, Giacomini E, Gafa V, Anastasiadou E, Rizzo F, Corazzari M, et al. EBV stimulates TLR-and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape. *European journal of immunology*. 2013;43(1):147-58.
- ٦٤ Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370.(٦٥١٥)
- ٦٥ Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100.
- ٦٦ Talwar S, Harker JA, Openshaw PJM, Thwaites RS. Autoimmunity in long COVID. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025;155(4):1082-94.
- ٦٧ Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-37.
- ٦٨ Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, Lescure F-X, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients

- with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *European Respiratory Journal*. 2020;56.(^٢)
- .٦٩ Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463.
- .٧٠ Cha MJ, Solomon JJ, Lee JE, Choi H, Chae KJ, Lee KS, et al. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia: clinical, radiologic, and histopathologic perspectives. *Radiology*. 2024;310(1):e231643.
- .٧١ González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest*. 2021;160(1):187-98.
- .٧٢ Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month-, month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-54.
- .٧٣ Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
- .٧٤ Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
- .٧٥ Han X, Chen L, Fan Y, Alwalid O, Jia X, Zheng Y, et al. Longitudinal assessment of chest CT findings and pulmonary function after COVID-19 infection. *Radiology*. 2023;307(2):e222888.
- .٧٦ Hovinga M, Sprengers R, Kauczor H-U, Schaefer-Prokop C. CT imaging of interstitial lung diseases. *Multidetector-row CT of the thorax*: Springer; 2016. p. 105-30.
- .٧٧ Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44.
- .٧٨ Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
- .٧٩ Iba T, Connors JM, Levy JH. What Role Does Microthrombosis Play in Long COVID? *Semin Thromb Hemost*. 2024;50.٣٦-٥٢٧:(٤)
- .٨٠ Xiang M, Jing H, Wang C, Novakovic VA, Shi J. Persistent lung injury and prothrombotic state in long COVID. *Frontiers in immunology*. 2022;13:862522.
- .٨١ Evbuomwan O, Engelbrecht G, Bergman MV, Mokwena S, Ayeni OA. Lung perfusion findings on perfusion SPECT/CT imaging in non-hospitalized de-isolated patients diagnosed with mild COVID-19 infection. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021;52(1):144.
- .٨٢ Cueto-Robledo G, Porres-Aguilar M, Puebla-Aldama D, del Pilar Barragan-Martinez M, Jurado-Hernández MY, García-César M, et al. Severe pulmonary hypertension: an important sequel after severe post-acute COVID-19 pneumonia. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(3):101004.
- .٨٣ Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, et al. Pathophysiological processes underlying the high prevalence of deep vein thrombosis in critically ill COVID-19 patients. *Frontiers in Physiology*. 2021;11:608788.
- .٨٤ Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *Jama*. 2022;328(7):676-8.
- .٨٥ Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000385.
- .٨٦ Halfmann PJ, Iida S, Iwatsuki-Horimoto K, Maemura T, Kiso M, Scheaffer SM, et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. *Nature*. 2022;603(7902):687-92.
- .٨٧ Tsakok MT, Watson RA, Saujani SJ, Kong M, Xie C, Peschl H, et al. Reduction in chest CT severity and improved hospital outcomes in SARS-CoV-2 omicron compared with delta variant infection. *Radiology*. 2023;306(1):261-9.
- .٨٨ Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Using artificial intelligence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology*. 2020;296(2):E65-E71.
- .٨٩ Chassagnon G, Vakalopoulou M, Régent A, Zacharakis EI, Aviram G, Martin C, et al. Deep learning-based approach for automated assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis on CT images. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2020;2(4):e190006.
- .٩٠ Hasenstab KA, Tabalon J, Yuan N, Retson T, Hsiao A. CNN-based deformable registration facilitates fast and accurate air trapping measurements at inspiratory and expiratory CT. *Radiology: Artificial Intelligence*. 2021;4(1):e210211.
- .٩١ Wang S, Zha Y, Li W, Wu Q, Li X, Niu M, et al. A fully automatic deep learning system for COVID-19 diagnostic and prognostic analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;56.(^٢)
- .٩٢ Wang R, Jiao Z, Yang L, Choi JW, Xiong Z, Halsey K, et al. Artificial intelligence for prediction of COVID-19 progression using CT imaging and clinical data. *European radiology*. 2022;32(1):205-12.
- .٩٣ Lassau N, Ammari S, Chouzenoux E, Gortais H, Herent P, Devilder M, et al. Integrating deep learning CT-scan model, biological and clinical variables to predict severity of COVID-19 patients. *Nature communications*. 2021;12(1):634.
- .٩٤ Zhang M, Zeng X, Huang C, Liu J, Liu X, Xie X, et al. An AI-based radiomics nomogram for disease prognosis in patients with COVID-19 pneumonia using initial CT images and clinical indicators. *International Journal of Medical Informatics*. 2021;154:104545.
- .٩٥ Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;1.٨٠٦-٧٩٩:(٥)٨
- .٩٦ Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *European Respiratory Journal*. 2022;60.(^١)
- .٩٧ Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England journal of medicine*. 2021;384(8):693-704.
- .٩٨ George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(8):807-15.
- .٩٩ Cerier E, Lung K, Kurihara C, Bharat A. Lung transplantation in coronavirus-19 patients: what we have learned so far. *Clinics in chest medicine*. 2022;44(2):347.

اختلالات روانی پس از ابتلا به عفونت کووید-۱۹

چکیده

مقدمه: عفونت کووید-۱۹ با آثار مستقیم و غیرمستقیم بر سیستم عصبی باعث ایجاد عوارض روانی پس از ابتلا شد. در واقع، درکنار فشار روانی مربوط به پاندمی و عوارض روانی مربوط به قرنطینه، سوگ، بیکاری و عوامل اجتماعی و میان-فردی، ویروس سارس ۲ با ایجاد التهاب سیستمیک و با تاثیر مستقیم بر سیستم عصبی منجر به افزایش شیوع بیماری های روانی گردید. در این مقاله به بررسی اختلالات عصبی-روانی پس از عفونت کووید-۱۹ و درمان آنها می پردازیم.

یافته ها: مطالعات نشان میدهند که عفونت کووید-۱۹ با ایجاد التهاب سیستمیک، نفوذ مستقیم در سیستم عصبی، ایجاد اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و القا خودایمنی باعث ایجاد عوارض حاد یا درازمدت عصبی-روانی میگردد. این عوارض معمولاً بصورت خلق افسرده، بی خوابی، اضطراب، تحریک پذیری، مشکلات حافظه، خستگی مزمن، اختلال استرس پس از سانحه و اختلال شناختی یا مه مغزی بروز میکنند. شیوع بالای این عوارض باعث کاهش توانایی کار کردن، افت بهره‌وری، کاهش کیفیت زندگی و فشار مضاعف بر سیستم سلامت میگردد. درمانهای پیشنهاد شده برای این عوارض شامل روان درمانی، توانبخشی شناختی، بازتوانی نوروبیولوژیک و سبک زندگی و دارودرمانی می باشند. همچنین مطالعاتی تاثیر مثبت داروهای ضدالتهاب از جمله سلکوکسیب و فاموتیدین را در بهبود افسردگی و اضطراب پس از عفونت کووید نشان داده اند که تقویت کننده نقش التهاب در ایجاد عوارض عصبی-روانی کووید می باشد.

نتیجه گیری: عوارض عصبی-روانی پس از کرونا جزو شایع ترین مشکلات پس از این عفونت می باشند که باعث کاهش بهره وری و مشکلات اجتماعی متعدد میگردد. با وجود اینکه درمان قطعی برای این عوارض وجود ندارد، انواع درمانهای رفتاری، شناختی، ضدافسردگی و ضد التهاب برای مدیریت این عوارض پیشنهاد شده است که در جمعیت‌های متفاوت بیماران نتایج مختلفی بدست داده اند.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، افسردگی، مه مغزی، التهاب عصبی، اختلال عصبی-روانی

مریم احمدی^۱، احمدعلی نوربالا^۲، هانیه مجتهدی^۳، سارا اسدی اصل^۳، نرجس سلیمانی فر^۳، محمدعلی ذوالفقاری^۳، علیرضا استقامتی^۴، عبدالرحمان رستمیان^۴، شاهین آخوندزاده^۵، محمدحسین نیک نام^۳

^۱ گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات روانتنی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۵ بیمارستان روزبه، مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

۲. ورود احتمالی ویروس از طریق عصب بویایی یا با عبور از سد خونی-مغزی .

۳. با این حال، یک مکانیسم فراگیرتر و شاید مهم‌تر، تأثیر غیرمستقیم پاسخ ایمنی سیستمیک است .

پاسخ التهابی شدید در محیط بدن به مغز گسترش پیدا می‌کند بطوریکه سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌توانند مستقیماً از سد خونی-مغزی عبور کنند و یک آبشار التهابی ثانویه را در داخل خود CNS به راه اندازند. این فرآیند منجر به تولید سیتوکین‌های پیش التهابی و فعال‌سازی سلول‌های ایمنی مقیم مغز می‌شود و حتی بدون حضور مقادیر قابل توجهی از ویروس، باعث التهاب عصبی می‌گردد.

• فعال‌سازی میکروگلیا و پیامدهای آن

میکروگلیاها، ماکروفاژهای مقیم مغز، نقش اصلی را در فرآیند التهاب عصبی ایفا می‌کنند. سیگنال‌های سیتوکینی می‌تواند میکروگلیاها را به حالت پیش‌التهابی و فعال تغییر دهد. این فعال‌سازی منجر به آزادسازی سیتوکین‌های مرکزی، استرس اکسیداتیو و ایجاد یک محیط نوروتوکسیک می‌شود. این فعال‌سازی کنترل نشده میکروگلیا می‌تواند مزمن و خودتداوم‌بخش شود و به اختلال در عملکرد سیناپسی، تغییر در متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی و نقص در نوروپلاستیسیته و نورونز منجر شود. این اختلال عملکرد در سطح سلولی، ارتباط بیولوژیکی مستقیمی با علائمی مانند «مه مغزی»، افسردگی و اختلالات شناختی دارد.

علاوه بر این، پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 به خودی خود ممکن است به عنوان یک الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) عمل کرده و از طریق TLRs مستقیماً این آبشار

با گذشت چند سال از شیوع جهانی بیماری کووید-۱۹، توجه جامعه پزشکی و علمی به عوارض بلندمدت این بیماری، به ویژه در حوزه سلامت روان، افزایش یافته است. یکی از مهمترین چالش‌های پس از بهبودی از کووید-۱۹، سندرم پساکووید است که علاوه بر علائم فیزیکی، تأثیرات عمیقی بر سلامت روان افراد دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تغییرات ایمونولوژیک ناشی از عفونت کووید نقش محوری در بروز اختلالات روانی مانند اضطراب، افسردگی، اختلال شناختی و بی‌خوابی دارند. در این مقاله به بررسی ارتباط عوامل التهابی و ایمونولوژیک با عوارض روانی پس از عفونت کووید-۱۹ و استفاده از آنها در درمان اختلالات لانگ کووید می‌پردازیم.

• مسیرهای ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی

شواهد زیادی نشان می‌دهد که سیستم عصبی مرکزی (CNS) یکی از اهداف اصلی آسیب‌های ناشی از اختلالات ایمونولوژیک پس از عفونت SARS-CoV2 است. فرآیندی که به عنوان «التهاب عصبی یا نورواینفلمیشن» شناخته می‌شود، نقش محوری در ایجاد علائم عصبی-روانپزشکی پایدار مانند مه مغزی، افسردگی و اضطراب ایفا می‌کند

• التهاب عصبی

در جریان عفونت کرونا، آسیب به مغز از طریق چندین مسیر مجزا رخ می‌دهد:

۱. شواهدی مبنی بر تهاجم مستقیم ویروس به سیستم عصبی وجود دارد.

التهابی میکروگلیال را تحریک کند. تحقیقات نشان می‌دهد که با افزایش سن، استرس مزمن یا عفونت‌های قبلی، میکروگلیاها می‌توانند «آماده» یا بیش‌فعال شوند. این بدان معناست که آنها به محرک‌های التهابی جدید (مانند کووید-۱۹) با آزادسازی زیاد و طولانی‌مدت سیتوکین‌های مرکزی پاسخ می‌دهند. این موضوع یک آسیب‌پذیری از پیش موجود را نشان می‌دهد.

• اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال

اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال یکی از مکانیسم‌های اصلی در پاتوفیزیولوژی اختلالات روانی مانند افسردگی و اضطراب محسوب می‌شود. این محور به عنوان یک سیستم تنظیم‌کننده اصلی پاسخ بدن به استرس عمل می‌کند. در شرایط طبیعی، هیپوتالاموس با ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، هیپوفیز را تحریک می‌کند تا آدرنوکورتیکوتروپین ترشح کند که در نهایت منجر به تولید کورتیزول از غدد آدرنال می‌شود. کورتیزول سپس از طریق فیدبک منفی، فعالیت این محور را تعدیل می‌کند و تعادل هومئوستازی را حفظ می‌نماید. با این حال، در شرایط التهاب مزمن، این سیستم تنظیمی دچار اختلال شده و فیدبک منفی ضعیف می‌شود.

تحقیقات نشان داده اند که التهاب مزمن با افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ همراه است که مستقیماً بر این محور تأثیر می‌گذارند. این سیتوکین‌ها می‌توانند ترشح کورتیکوتروپین و آدرنوکورتیکوتروپین را افزایش داده و همزمان حساسیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی را در مغز کاهش دهند، که در نتیجه منجر به افزایش مداوم سطح کورتیزول و عدم توقف مناسب پاسخ استرس می‌شود. این وضعیت به عنوان "مقاومت به گلوکوکورتیکوئید" شناخته می‌شود و یک یافته شایع در

بیماران مبتلا به افسردگی است. از دیدگاه بالینی، اختلال در عملکرد در این محور نه تنها به عنوان یک عامل زمینه ساز برای ابتلا به اختلالات اضطرابی و افسردگی شناخته شده است، بلکه می‌تواند پیشبینی کننده شدت علائم و پاسخ به درمان باشد.

• خودایمنی به عنوان یکی از محرک‌های کلیدی

علائم عصبی-روانی در لانگ کووید

شواهد نشان می‌دهد که عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند تولید اتوآنتی‌بادی‌ها را تحریک کند؛ آنتی‌بادی‌هایی که به اشتباه بافت‌های خود بدن را هدف قرار می‌دهند. این اتوآنتی‌بادی‌ها علیه طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌های خودی، از جمله آنتی‌ژن‌های موجود در CNS، ریه‌ها و سیستم قلبی-عروقی یافت شده‌اند. مطالعات، وجود اتوآنتی‌بادی‌ها علیه $ACE2$ و آنتی‌بادی‌های ضدهسته‌ای (ANA)، که مشخصه بیماری‌هایی مانند لوپوس است را در بیماران مبتلا به لانگ کووید نشان داده اند. وجود این اتوآنتی‌بادی‌ها، به‌ویژه آنهایی که ساختارهای عصبی را هدف قرار می‌دهند، به شدت با علائم عصبی-روانپزشکی مرتبط است.

• تشدید خطر: تأثیر بر بیماران مبتلا به

اختلالات خودایمنی پیشین

بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی از پیش موجود، مانند MS و SLE به دلیل اختلال عملکرد ایمنی زمینه‌ای، یک جمعیت به شدت آسیب‌پذیر در برابر کووید-۱۹ و عواقب آن محسوب می‌شوند. عفونت SARS-CoV-2 در این بیماران می‌تواند منجر به تشدید بیماری زمینه‌ای و بروز علائم شدیدتر و پایدارتر کووید طولانی شود. بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمنی از پیش موجود، مانند MS و SLE، دو گروه بسیار آسیب‌پذیر هستند.

همپوشانی علائم بین کووید طولانی و بیماری خودایمنی زمینه‌ای، چالش‌های تشخیصی و مدیریتی قابل توجهی را ایجاد می‌کند.

مالتیپل اسکلروزیس (MS)

بیماران مبتلا به MS به دلیل بیماری نوروایمونولوژیک زمینه‌ای خود، جمعیتی منحصر به فرد و آسیب‌پذیر هستند. علائم کووید طولانی، به‌ویژه خستگی، تغییرات شناختی، سرگیجه و اختلالات حسی، به طور قابل توجهی با علائم شایع MS همپوشانی دارند و چالش‌های تشخیصی و مدیریتی عظیمی ایجاد می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهد که بیماران MS در مقایسه با گروه‌های کنترل، در معرض خطر بیشتری برای عواقب پس از کووید قرار دارند. آنها علائم جدید بیشتری (ریوی، سر، چشم، گوش، بینی و گلو) و مهم‌تر از آن، تشدید قابل توجهی در علائم سیستمیک، اسکلتی-عضلانی و عصبی-روانپزشکی پایه خود را تجربه می‌کنند. به نظر می‌رسد شدت عفونت حاد کووید-۱۹ این خطر افزایش یافته را میانجی‌گری می‌کند. علاوه بر این، عوامل استرس‌زای روانی-اجتماعی همه‌گیری، مانند قرنطینه و انزوا، به طور مستقل باعث بدتر شدن افسردگی، خستگی و کیفیت زندگی در این جمعیت شده‌اند.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)

بیماران مبتلا به SLE نیز در معرض خطر بالایی قرار دارند. آنها در حالت پایه، شیوع بالاتری از اضطراب و افسردگی نسبت به جمعیت عمومی دارند که با اثرات بیولوژیکی بیماری آنها (سیتوکین‌ها، اتوانتی‌بادی‌ها) و عوامل اجتماعی-اقتصادی مرتبط است. همه‌گیری و قرنطینه‌های مرتبط با آن، این وضعیت را به شدت تشدید کرد و منجر به افزایش آماری معنی‌داری در آسیب‌پذیری به استرس، افسردگی، اضطراب و اضطراب هراسی قبل از همه‌گیری

شد. علاوه بر این، مطالعه‌ای که بیماران SLE مبتلا به کووید-۱۹ را با بیماران SLE بدون سابقه عفونت مقایسه کرد، نشان داد که گروه پس از کووید نمرات افسردگی و اضطراب به طور قابل توجهی بالاتری داشتند و در واقع عفونت کووید-۱۹ یک پیش‌بینی‌کننده مهم برای پیامدهای شدید سلامت روان بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که هم استرس عمومی همه‌گیری و هم آسیب بیولوژیکی خاص ویروس، تأثیر مخربی بر سلامت روان بیماران SLE دارد.

• جهان پس از کرونا از دیدگاه هورکس

ماتیاس هورکس: آینده پژوه آلمانی با همکارانش در «انستیتو تحقیقات آینده»، کتاب «جهان پس از کرونا» را منتشر کرده‌اند: او می‌گوید: این روزها اغلب از من پرسیده می‌شود که «دوران کرونا کی به پایان می‌رسد و ما به شرایط عادی بر می‌گردیم؟» من می‌گویم: هرگز. برخی مقاطع تاریخی وجود دارند که مسیر آینده را تغییر می‌دهند. ما از این مقاطع به عنوان «بحران عمیق» نام می‌بریم. ما اکنون در این بزنگاه قرار گرفته ایم. «در دوران کرونا، دنیایی که خیال می‌کردیم آن را می‌شناسیم، فرو ریخته است.» «پشت ریزش جهانی که خیال می‌کردیم می‌شناسیم. جهان دیگری در حال جوش خوردن است.»

هابرماس: سرشناس ترین فیلسوف زنده آلمان: «کرونا باعث شد ما بفهمیم چقدر نمی‌فهمیم».

مقاله مروری که یافته‌های ۷۲ مقاله (۳۵۵۹ بیمار) در کشورهای چین، هنگ‌کنگ، کره جنوبی، کانادا، عربستان سعودی، فرانسه، ژاپن، سنگاپور، انگلستان و آمریکا، که مبتلایان را در طی ۶۰ روز تا ۱۲ سال پس از ابتلا به بیماری‌های SARS و MERS پیگیری کرده‌اند، ابراز داشته‌اند که علائم روانپزشکی در دوره حاد ابتلا به

ویروس به صورت اضطراب ۳۵.۷٪، خلق افسرده ۳۲.۶٪، بی خوابی ۳۴.۱٪، سایکوز به دنبال مصرف استروئید ۰.۷٪، ۳۲.۲٪ بوده است. همچنین مشکلات بیماران در دوره بعد از ابتلا به این شکل بوده است: خلق افسرده ۱۰.۵٪، بی خوابی ۱۲.۱٪، اضطراب ۱۲.۳٪، تحریک پذیری ۱۲.۸٪، مشکلات حافظه ۱۸.۹٪، خستگی ۱۹.۳٪، اختلال استرس پس از سانحه ۳۲.۲٪ (۷).

• ارتباط دوطرفه بین کووید ۱۹ و اختلالات

روانپزشکی

۲۲.۵ درصد از بیماران کووید ۱۹ دارای تشخیص همراه عصبی روانی (neuropsychiatric) داشتند. در مطالعه بزرگی مشاهده شد که بیماران کووید، موارد زیادتری از اختلال بیش فعالی، اختلال دوقطبی، افسردگی و اسکیزوفرنیا داشتند. هدف از مطالعه این بود که، بررسی بر روی ۶۹ میلیون نفر دارای پرونده الکترونیک سلامت، که ۶۲۳۴۵ نفر از آن ها دچار کووید شده بودند، انجام شود که آیا کسانی که سابقه اختلال روانپزشکی داشتند آسیب پذیری بیشتری برای کووید داشته اند و آیا مبتلایان به کووید دچار اختلال روانپزشکی بیشتری بادر قیاس با بیماران دیگر (آنفلوآنزا، عفونت دیگر تنفسی، عفونت پوستی، سنگ صفراوی، سنگ ادراری، شکستگی استخوان بزرگ) در مطالعه کوهورت ۱۴ تا ۹۰ روز، می شوند. پیامد اولیه ارزیابی به این شکل بود که بروز اولین بار اختلال روانپزشکی، دمانس و بی خوابی در دوره ۱۴ تا ۹۰ روز پس از کرونا اتفاق افتاد. از ۶۲۳۵۴ نفر مبتلا به کووید، ۴۴۷۷۹ نفر که زنده مانده بودن فاقد سابق اختلال روانی بودند. برای آنالیز سوابق روانپزشکی، ۱،۷۲۹،۸۳۷ نفر از بیماران با تشخیص روانپزشکی در یک سال قبل، با ۱،۷۲۹،۸۳۷ نفر از کسانی که هیچگاه تشخیص روانپزشکی نداشتند همانند سازی شدند و در مطالعه کوهورت وارد شدند. یافته های زیر به دست آمد:

۱- ابتلای به کووید ۱۹، در قیاس با شش گروه دیگر بیماری های عمده، منجر به بروز بیشتر بار اول تشخیص اختلال روانپزشکی شد.

۲- تقریباً بالغین دوبرابر خطر درگیری و گرفتن تشخیص جدید روانپزشکی پس از کووید داشتند.

۳- ما دریافتیم که میزان تمام تشخیص های روانپزشکی پس از کووید در قیاس با حوادث دیگر کنترل شده بالا تر بود.

۴- در انتهای ۹۰ روز پس از کووید ۱۹، حدس تخمینی داشتن تشخیص جدید یک اختلال روانی، به میزان ۵۸ درصد بود.

۵- در فاصله ۱۴ تا ۹۰ روز پس از کووید ۱۹، حدس تخمینی داشتن هرنوع اختلال روانی، به میزان ۱۸.۱ درصد بود که به صورت معنی دار بالاتر از تمام گروه های کنترل بود.

۶- شایع ترین تشخیص روانپزشکی، اختلال اضطرابی (۱۲.۸ درصد) و سپس اختلال خلقی (۹.۹ درصد) بود که به صورت معنی داری بالاتر از تمام گروه های کنترل بود.

همچنین مشخص شد که نجات یافتگان از کووید ۱۹، به صورت معنی داری، دارای اختلالات روانپزشکی، دمانس و بی خوابی بالاتری می باشند. بعلاوه مشاهده شد که سابقه اختلال روانپزشکی، مستقلاً با افزایش خطر ابتلای به کووید ۱۹، مرتبط است. در دوره ۱۴ تا ۹۰ روز برای نجات یافتگان از کووید، ۵.۸ درصد از افراد، یک اختلال روانی جدید نشان دادند که در قیاس با گروه های کوهورت دیگر، بیشتر بود (۲.۵ تا ۳.۴ درصد). بنابراین، بالغین، تقریباً دوبرابر، خطر ابتلای به یک اختلال روانپزشکی را پس از درگیری به کووید دارند. داشتن سابقه تشخیص اختلال روانپزشکی، در یک سال قبل از بروز کووید ۱۹، در قیاس با گروه

همسان سازی شده بدون سابقه روانپزشکی و سایر عوامل خطر فیزیکی و جسمی با افزایش ۶۵ درصد خطر ابتلای به کووید همراه بود. میزان خطر در بیماران مسن نیز بیشتر بود. (odds ratio $p < 0.00001$; CI ۱۰۱۴-۱۰۳۸; ۹۵% ۱۰۲۵, ۸) (۸)

در مطالعه دیگری، بر روی ۱۳۷۷ نفر مبتلا به کووید ۱۹ از ۲۴۶۹ نفر ترخیص شده از بیمارستان Jin-tan Hospital(Wuhan, China)، از تاریخ ۷ ژانویه تا ۲۹ می ۲۰۲۰ به مدت شش ماه مورد ارزیابی کوهورت قرار گرفتند و نتایج زیر به دست آمد: خستگی و ضعف عضلانی ۶۳٪، مشکلات خواب ۲۶٪، اضطراب یا افسردگی ۲۳٪، ریزش مو ۲۲٪، اختلالات بویایی ۱۱٪، تپش قلب ۹٪، کم اشتها ۸٪، درد مفاصل ۹٪ پس از بهبود (۹، ۱۰).

• سازمان بهداشت جهانی:

سازمان بهداشت جهانی (WHO) «وضعیت پسا کووید-۱۹» را به عنوان مجموعه ای از علائم غیر قابل توضیح تعریف می کند که دست کم ۲ ماه ادامه داشته باشند و حداقل ۳ ماه پس از ابتلا به عفونت SARS-CoV-۲ همچنان وجود داشته باشند. آکادمی های ملی علوم، مهندسی و پزشکی ایالات متحده (NASEM) در سال های ۲۰۲۳-۲۰۲۴ یک تعریف جامع و کاربردی از «لانگ کووید» ارائه کردند. در گزارش آن ها، لانگ کووید به عنوان یک «وضعیت بیماری مزمن» تعریف شده است که می تواند پس از ۳ ماه علائم پایدار یا در قالب شرایط قابل تشخیص بالینی که یک یا چند سیستم اندامی را تحت تأثیر قرار می دهند، تشخیص داده شود. تقریباً ۶ نفر از هر ۱۰۰ فرد مبتلا به کووید-۱۹ دچار وضعیت پسا کووید می شوند. این ویروس همچنان به طور گسترده در حال گردش است و هر عفونت جدید با خطر همراه است. مؤسسه

سنجش و ارزیابی سلامت (IHME) برآورد کرده است که در ۳ سال نخست پاندمی، ۱ نفر از هر ۳۰ نفر در اروپا لانگ کووید را تجربه کرده اند. داده های مشابهی در چین نشان می دهند که شیوع لانگ کووید بین ۵ تا ۱۰ درصد جمعیت است. در بریتانیا، بررسی های مبتنی بر جمعیت به طور دقیق وضعیت لانگ کووید را طی زمان رصد کرده اند. تا مارس ۲۰۲۳، ۲/۹ درصد جمعیت معیارهای تعریف لانگ کووید را برآورده می کردند.

SARS-CoV-۲ تنها ویروسی نیست که با علائم طولانی مدت همراه است؛ اما در مقایسه با سایر ویروس ها، کووید-۱۹ اثر نامتناسبی بر سلامت بلندمدت افراد دارد. در تلاش های اخیر، پژوهشگران کوشیده اند تا علائمی را شناسایی کنند که در میان بیماران لانگ کووید شایع تر از جمعیت عمومی (پس از سایر بیماری ها یا در مقایسه با افراد بدون عفونت) هستند. ولی چرا عوارض روانی پس از کرونا مهم است؟

• کاهش توانایی کار کردن

• افت بهره وری

• کاهش کیفیت زندگی

• فشار مضاعف بر سیستم های سلامت

• افراد مبتلا به لانگ کووید به طور میانگین ۲۱ درصد از سطح سلامت خود را در طول زندگی با این وضعیت از دست می دهند.

• ویروس SARS-CoV-۲ و ورود به سیستم

عصبی مرکزی:

برخی مطالعات گزارش کرده اند که ویروس SARS-CoV-۲ از طریق عصب بویایی، عصب سه قلو یا پایانه های عصبی واگ و با استفاده از مکانیسم های انتقال رتروگرا و وارد سیستم عصبی

مرکزی می‌شود. شواهدی وجود دارد که این ویروس می‌تواند با اتصال به گیرنده‌های ACE₂ موجود بر نوروها و سلول‌های گلیال، به مغز نفوذ کند. ویروس SARS-CoV-2 قادر است بافت‌هایی را که بیان‌کننده گیرنده‌های ACE₂ هستند، آلوده کند؛ این گیرنده‌ها در هیپوتالاموس، هیپوفیز و غدد آدرنال یافت می‌شوند. این تهاجم مستقیم می‌تواند به بروز شرایطی مانند هیپوفیزیت یا آدرنالیت منجر شود. همچنین، عفونت ممکن است تولید آنتی‌بادی علیه هورمون ACTH را تحریک کند که در نهایت کاهش تولید کورتیزول و نارسایی غده آدرنال را در پی دارد

• التهاب پس از مرحله حاد کووید-۱۹

بر اساس مطالعات انجام شده، بالا ماندن سطح سایتوکاین‌های التهابی مهمی مانند اینترلوکین-۱، بتا، اینترلوکین-۶ و تومور نکروز فاکتور (تریاد ماکروفاژ) در بیماران دارای علائم بلندمدت کووید (Long COVID) مشاهده شده است. این امر نشان‌دهنده وجود التهاب مزمن و فعال‌سازی سیستم ایمنی حتی پس از پاک شدن ویروس اولیه است. همچنین، فعال‌سازی ماست سل‌ها و افزایش فعالیت سلول‌های T در مناطقی مانند نخاع، روده و ریه دیده می‌شود. RNA ویروس SARS-CoV-2 نیز ممکن است به طور مداوم در برخی بافت‌ها مانند روده باقی بماند. وجود التهاب مزمن می‌تواند به نفوذ سایتوکاین‌ها به مغز از طریق آسیب سد خون-مغز و ایجاد علائمی مانند خستگی، اختلال شناختی، مشکلات خلقی و خواب منجر شود. این فرآیندها ممکن است باعث کاهش سطح سروتونین و اختلال در متابولیسم آن شده و همچنین باعث عملکرد مختل دوپامینرژیک در مغز به دلیل نورواالتهاب و استرس اکسیداتیو گردند. سیستم ایمنی ممکن است به اشتباه بافت‌های خود بدن، از جمله مغز، را هدف قرار دهد و به التهاب بیشتر دامن بزند. سیستم ایمنی بدن به اشتباه به بافت‌های خودی، از جمله

مغز، حمله می‌کند. حتی پس از پاک شدن ویروس، سیستم ایمنی ممکن است در وضعیت فعالیت بالا باقی بماند. عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند باعث اختلال در عملکرد سد خون-مغز شود و آن را بیشتر قابل نفوذ کند. ویروس SARS-CoV-2 ممکن است عملکرد میتوکندری‌ها را مختل کند که برای تولید انرژی سلولی حیاتی هستند. اختلال در میتوکندری می‌تواند منجر به خستگی، اختلال در عملکرد شناختی و اختلالات خلقی شود؛ زیرا مغز به تغییرات متابولیسم انرژی بسیار حساس است

• علائم عصبی-روانی پایدار پس از COVID-19

۱۹:

یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز «نوشته جیمز بی. بادنوش و همکاران، در ژورنال Brain Communications منتشر شده است. این مطالعه به بررسی شیوع و شدت علائم عصبی-روانی در بیماران بهبودیافته از COVID-19 پرداخته است. یافته‌های کلیدی مطالعه در این متاآنالیز که شامل ۵۱ مطالعه با مجموعاً ۱۸,۹۱۷ بیمار بود، میانگین مدت پیگیری ۷۷ روز (بین ۱۴ تا ۱۸۲ روز) گزارش شد. یافته‌های اصلی به شرح زیر است:

- اختلالات خواب: شیوع ۲۷.۴٪ (دامنه اطمینان ۹.۵٪-۳۱.۴-۳۴.۴٪)
- خستگی: شیوع ۲۴.۴٪ (دامنه اطمینان ۹.۵٪-۱۷.۵-۳۲.۹٪)
- اختلالات شناختی عینی: شیوع ۲۰.۲٪ (دامنه اطمینان ۹.۵٪-۳۵.۷٪-۱۰.۳٪)
- اضطراب: شیوع ۱۹.۱٪ (دامنه اطمینان ۹.۵٪-۱۳.۳-۲۶.۸٪)
- استرس پس از سانحه (PTSD): شیوع ۱۵.۷٪ (دامنه اطمینان ۹.۵٪-۲۴.۱٪-۹.۹٪)

این مطالعه نشان داد که علائم عصبی-روانی پس از COVID-۱۹ شایع و پایدار هستند و در بیماران بستری یا با شدت بیماری شدیدتر، تفاوت معناداری در شیوع این علائم مشاهده نشد.

• علائم و الگوهای بالینی:

• اختلال شناختی (مهمغزی): ۴۰٪-۶۰٪

شامل مشکلات حافظه، دشواری در تمرکز و اختلال در عملکردهای اجرایی.

• خستگی و نوسانات خلقی: ۳۰٪-۵۰٪

احساس مداوم خستگی؛ سطوح بالای خستگی که به مشکلات هیجانی و شناختی منجر می‌شود.

• اختلالات سلامت روان: ۳۰٪-۴۰٪

افسردگی (۲۲٪-۲۸٪)، اضطراب (۲۳٪-۳۰٪)، و حملات پانیک.

• اختلالات خواب: ۲۵٪-۴۰٪

دشواری در خوابیدن یا حفظ الگوی خواب سالم.

• علائم مشابه PTSD: ۲۰٪-۳۰٪

به‌ویژه در بیمارانی که بیماری شدید داشته یا در ICU بستری بوده‌اند؛ ناشی از تروما، انزوای اجتماعی، و عدم قطعیت طولانی در روند بهبود.

• روان‌پریشی و اختلالات شدید روان‌پزشکی: ۱٪-۳٪

سایر علائم جسمی و عصبی

• دردهای عضلانی و مفصلی

• تنگی نفس (مشکل در تنفس)

• تغییر در حس بویایی یا چشایی

• سرگیجه، سبکی سر، تپش قلب: مرتبط با سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS).

• عدم تحمل ورزش: دشواری در فعالیت‌های بدنی.

• خستگی پس از فعالیت: تشدید علائم پس از فعالیت جسمی یا ذهنی.

• انسفالومیلیت میالژیک/سندرم خستگی مزمن (ME/CFS): یک وضعیت پیچیده همراه با خستگی، اختلال خواب و سایر علائم.

• تشنجه‌ها

• لرزش یا حرکات غیرارادی

• سکنه‌ها

• آسیب یا التهاب اعصاب مغزی: می‌تواند باعث آنوسمی (کاهش

بویایی)، آگنوزی (کاهش چشایی)، ضعف یا فلج صورت شبیه فلج

بل، یا مشکلات بینایی مانند دوبینی یا دشواری در تمرکز شود.

• دیس‌اوتونومیا (اختلال عملکرد دستگاه عصبی خودمختار).

سایر پیامدهای روانی و هیجانی

• اختلال وسواس فکری-عملی (OCD)

• سردردها: مداوم یا عودکننده.

• نوسانات سریع هیجانی: جابه‌جایی میان اوج‌های هیجانی (شادی

افراطی یا تحریک‌پذیری) و افت‌های شدید (افسردگی یا ناامیدی).

• اختلال در هویت شخصی و احساس خود

• احساس بی‌کفایتی یا گناه

• تشخیص تظاهرات عصبی-روانی لانگ کووید

(L-C19)

در حال حاضر هیچ بیومارکر اختصاصی برای تشخیص تظاهرات عصبی-روانی لانگ کووید وجود ندارد. تشخیص عمدتاً بر اساس معیارهای بالینی و پیگیری علائم انجام می‌شود. تشخیص عصبی-روانی لانگ کووید نیازمند رویکرد ترکیبی است که:

• مصاحبه بالینی و شرح حال دقیق،

• پرسشنامه‌ها برای غربالگری،

• آزمون‌های نوروسایکولوژیک برای ارزیابی عینی،

• آزمایش‌ها و تصویربرداری برای حذف علل دیگر،

• و ارزیابی چندرشته‌ای

را شامل می‌شود. این رویکرد کمک می‌کند تا شدت و نوع اختلال دقیق‌تر تعیین گردد و بیماران مناسب مدیریت بالینی دریافت کنند.

• درمان اختلالات عصبی-روانی در لانگ کووید

(L-C19)

اختلالات عصبی-روانی در لانگ کووید شامل افسردگی، اضطراب، اختلالات خواب، اختلالات شناختی (brain fog) و PTSD می‌شود. درمان این اختلالات نیازمند رویکرد چندوجهی است که شامل روان‌درمانی، توانبخشی شناختی، بازتوانی نوروبیولوژیک و تغییر سبک زندگی می‌باشد.

روان‌درمانی:

Cognitive Behavioral Therapy (CBT) به عنوان استاندارد طلایی برای مدیریت افسردگی و اضطراب شناخته

می‌شود. برای اختلالات خواب، CBT-I (Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia) مؤثر است.

همچنین، EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) و

Exposure Therapy در درمان PTSD توصیه می‌شوند. Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) و

Mindfulness-Based Cognitive Therapy و

(MBCT) می‌توانند با کاهش استرس و بهبود تنظیم هیجانی به

بهبود علائم کمک کنند. روان‌درمانی روان‌پویشی

(Psychodynamic Therapy) نیز در برخی بیماران مفید

است.

توانبخشی شناختی:

برنامه‌های تمرین شناختی و اپلیکیشن‌های brain training می‌توانند حافظه، توجه و عملکرد اجرایی را تقویت کنند. استفاده از ابزارهای خارجی مانند یادآورها، planners یا اپلیکیشن‌ها نیز به مدیریت وظایف روزمره و کاهش اثر brain fog کمک می‌کند.

بازتوانی نوروبیولوژیک و سبک زندگی:

روش‌هایی مانند Amygdala and Insula Retraining (AIR) با تحریک نوروپلاستیسیته می‌توانند به بازتوانی مغز کمک کنند. رعایت بهداشت خواب، استراحت کافی، تمرینات آرام و هوای کم‌فشار (مانند پیاده‌روی و شنا) و تنفس جایگزین بینی (Alternate Nostril Breathing) در کاهش خستگی و بهبود خلق مؤثر هستند. اپلیکیشن‌های بازتوانی که ترکیبی از ورزش، تغذیه و سبک زندگی را مدیریت می‌کنند، نیز در بهبود علائم جسمی و شناختی مفیدند.

این رویکرد چندوجهی امکان کاهش شدت علائم عصبی-روانی و بهبود عملکرد روزمره بیماران لانگ کووید را فراهم می‌کند.

دارو درمانی:

داروها و مداخلات دارویی در لانگ کووید عصبی-روانی و شناختی:

- فلوزتین، سرتالین، پاروکستین و آمی‌تریپتیلین: مهار آنزیم اسفینگو میلیناز اسیدی (FIASMA) که تبدیل اسفینگو میلین به سرامید را مسدود می‌کند و از ورود SARS-CoV-2 به سلول میزبان جلوگیری می‌کند.

- اثرات ضدویروسی بر SARS-CoV-2 از طریق ویژگی‌های لیزوزوموپتروپیک.

- مهار فعال‌سازی و تجمع پلاکت‌ها و کاهش ریسک ترومبوز.

- ملاتونین، آنتی‌هیستامین‌ها، یا دوز پایین داروهای سه‌حلقه‌ای (مثل آمی‌تریپتیلین): برای اختلالات خواب قابل تجویز هستند.

- داروهای گروه Z (مثل زولپیدم یا اسزوپیکلون): ممکن است وابستگی ایجاد کنند و باید با احتیاط مصرف شوند.

- تحریک‌کننده‌های دوز پایین (مثل متیل‌فنیدیت یا مودافینیل): در صورتی که علائم شناختی شدید و مخل عملکرد روزمره باشند، قابل تجویز هستند.

- نالتروکسون دوز پایین (۴.۵-۱۰ LDN: میلی‌گرم)

- برای تنظیم پاسخ ایمنی و کاهش التهاب مزمن پیشنهاد شده است.

- N-استیل‌سیستئین (NAC): اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارد و ممکن است به کاهش آسیب اکسیداتیو کمک کند.

- اسیدهای چرب امگا-۳ چندان‌شباع: اثرات ضد التهابی و حمایت از سلامت مغز و عروق.

- ویتامین D، ویتامین‌های گروه B و آهن: حمایت تغذیه‌ای از عملکرد شناختی و سیستم عصبی.

- کوآنزیم Q10 (CoQ10): نقش در تولید انرژی سلولی و کاهش استرس اکسیداتیو.

- متفورمین: اثرات ضد التهابی و متابولیک دارد و ممکن است در برخی بیماران مفید باشد.

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) در فوریه ۲۰۲۵، علائم بیماری پس از کووید-۱۹ (لانگ کووید) معمولاً در طول زمان بهبود می‌یابند و این فرآیند معمولاً بین ۴ تا ۹ ماه طول می‌کشد. با این حال، تخمین‌های جهانی نشان می‌دهند که حدود ۱۵ نفر از هر ۱۰۰ نفر در ۱۲ ماه پس از ابتلا به کووید-۱۹ همچنان با علائم باقی‌مانده مواجه هستند. این یافته‌ها بر اهمیت پیگیری و مدیریت بلندمدت بیماران مبتلا به لانگ کووید تأکید دارند، زیرا برخی از علائم ممکن است به مدت طولانی ادامه یابند و بر کیفیت زندگی افراد تأثیر بگذارند.

• ملاحظات روان‌تنی در لانگ کووید

لانگ کووید اغلب شامل تعاملات پیچیده بین عوامل زیستی، روان‌شناختی و اجتماعی است. درک جنبه‌های روان‌تنی برای پیگیری مداوم علائم و سلامت روان بیمار ضروری است. نکات کلیدی عبارتند از:

۱. تقویت و بزرگنمایی علائم: بیماران ممکن است به دلیل حساسیت مرکزی یا مکانیسم‌های مرتبط با استرس، شدت بیشتری از علائم را تجربه کنند.

۲. اضطراب بیماری و ترس‌های مرتبط با سلامت: نگرانی درباره پایداری یا بدتر شدن علائم می‌تواند ناراحتی روانی را افزایش دهد.

۳. نقش تروما و آسیب‌پذیری ناشی از استرس: تروما یا استرس مزمن قبلی می‌تواند حساسیت به علائم طولانی‌مدت را افزایش دهد.

۴. نیاز به فرمول‌بندی بیوسایکوسوشیال: ادغام ابعاد زیستی، روان‌شناختی و اجتماعی برای مراقبت شخصی‌شده ضروری است.

۵. اهمیت همدلی و اعتباردهی: شناخت و تأیید تجربیات بیماران، اعتماد و مشارکت آنان را افزایش می‌دهد.

۶. ارزیابی جامع: ارزیابی دقیق از تشخیص اشتباه جلوگیری کرده و عوامل روانی-اجتماعی را شناسایی می‌کند.

۷. مدل‌های مراقبت همکارانه: رویکردهای چندرشته‌ای با ادغام مراقبت‌های اولیه، روان‌درمانی و توان‌بخشی، نتایج بهتری ایجاد می‌کنند.

۸. آموزش روانی و اتحاد درمانی: آموزش بیماران درباره مکانیسم‌های علائم و ایجاد رابطه درمانی قوی، باعث بهبود رعایت درمان و مهارت‌های مقابله‌ای می‌شود.

۹. مداخلات رفتاری و روان‌درمانی: CBT، درمان مبتنی بر ذهن‌آگاهی و تکنیک‌های مدیریت استرس می‌تواند بار علائم را کاهش دهند.

۱۰. پرهیز از انجام آزمایش‌های غیرضروری: تست‌های اضافی می‌توانند اضطراب بیماری را تقویت کرده و مداخلات روان‌تنی را به تأخیر بیندازند.

دارو درمانی:

داروها و مداخلات دارویی در لانگ کووید عصبی-روانی و شناختی:

• سلوکوسیب در درمان افسردگی پس از

کووید-۱۹: ارزیابی اثربخشی و ایمنی

نتایج یک کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که سلوکوسیب به صورت تک‌درمانی می‌تواند کاهش قابل توجهی در علائم افسردگی متوسط پس از COVID-۱۹ ایجاد کند و همزمان پروفایل ایمنی مناسبی دارد. این یافته‌ها با نظریه‌های مطرح درباره نقش التهاب سیستمیک در افسردگی پس از کووید همسو هستند، زیرا مهار COX-۲ و کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها ممکن است مسیرهای التهابی مرتبط با اختلالات عصبی-روانی را تعدیل کند. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که التهاب مزمن می‌تواند با تغییرات نوروتروفیک و فعالیت‌های مغزی مرتبط با خلق و شناخت در ارتباط باشد. بنابراین، کاهش التهاب با سلوکوسیب می‌تواند علاوه بر اثرات مستقیم ضدالتهابی، با بهبود عملکرد نوروترانسمیترها، تسهیل بازگشت تعادل عصبی-روانی را فراهم کند. همچنین، پروفایل ایمنی مطلوب سلوکوسیب نشان می‌دهد که استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به لانگ کووید با خطر عوارض جدی همراه نیست و می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی جایگزین یا مکمل داروهای ضدافسردگی سنتی در نظر گرفته شود. با این حال، برخی محدودیت‌ها باید مد نظر قرار گیرد. نمونه مطالعه نسبتاً کوچک بود و مدت پیگیری کوتاه، بنابراین مطالعات طولانی‌مدت با جمعیت

وسیع‌تر برای تأیید اثرات پایدار و ایمنی طولانی‌مدت سلوکسیب ضروری است. علاوه بر این، ترکیب سلوکسیب با داروهای ضدافسردگی استاندارد و بررسی اثرات بر سایر علائم عصبی-روانی لانگ کووید می‌تواند چشم‌انداز درمانی جامع‌تری ارائه دهد. در مجموع، این کارآزمایی اهمیت مسیرهای التهابی در پاتوفیزیولوژی افسردگی پس از کووید را برجسته می‌کند و نشان می‌دهد که مهارکننده‌های COX-2 می‌توانند به عنوان گزینه‌ای مؤثر و ایمن برای مدیریت علائم افسردگی در بیماران پس از COVID-19 مورد استفاده قرار گیرند. این یافته‌ها می‌تواند مبنایی برای تحقیقات آینده در زمینه درمان دارویی مبتنی بر ضدالتهاب در اختلالات عصبی-روانی مرتبط با لانگ کووید فراهم کند. (۱۹)

• نقش درمانی فاموتیدین در اختلالات شناختی

و رفتاری پس از کووید-۱۹

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که فاموتیدین به صورت تک‌درمانی می‌تواند به بهبود علائم شناختی و رفتاری در بیماران مبتلا به اختلالات پس از COVID-19 کمک کند. بیماران دریافت‌کننده فاموتیدین در مقایسه با گروه دارونما بهبود قابل توجهی در عملکردهای شناختی شامل حافظه، توجه و سرعت پردازش نشان دادند و برخی اختلالات رفتاری مرتبط با اضطراب و افسردگی نیز کاهش یافت. این نتایج با فرضیه‌های پیشین مبنی بر نقش التهاب سیستمیک و پاسخ ایمنی در اختلالات عصبی-روانی پس از کووید همسو است. فاموتیدین ممکن است با مهار رسپتورهای H₂ و کاهش فعالیت هیستامینی، پاسخ التهابی سیستمیک را تعدیل کند و از آسیب نوروایمیون جلوگیری نماید. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که افزایش سیتوکین‌های التهابی پس از عفونت COVID-19 می‌تواند با کاهش عملکرد شناختی،

اختلالات خلقی و عصبی-روانی مرتبط باشد. بنابراین، کاهش پاسخ التهابی و تثبیت محیط نوروایمیون با فاموتیدین می‌تواند علاوه بر اثرات مستقیم ضدالتهابی، با بهبود عملکرد نوروترانسمیترها و بازگشت تعادل عصبی-روانی، تسهیل بازتوانی شناختی را فراهم کند. با وجود این، محدودیت‌هایی در مطالعه وجود دارد که باید مد نظر قرار گیرد. اندازه نمونه نسبتاً کوچک و مدت پیگیری کوتاه باعث شده است که نتایج نیاز به تأیید در مطالعات طولانی‌مدت با جمعیت وسیع‌تر داشته باشند. همچنین، بررسی ترکیب فاموتیدین با سایر مداخلات دارویی یا توانبخشی شناختی می‌تواند کاربرد بالینی آن را بهتر مشخص کند. در نهایت، یافته‌های این کارآزمایی بالینی نشان می‌دهند که فاموتیدین می‌تواند یک گزینه درمانی ایمن و بالقوه مؤثر برای کاهش اختلالات شناختی و رفتاری پس از COVID-19 باشد. این نتایج مسیر جدیدی برای تحقیقات آینده در زمینه درمان دارویی مبتنی بر ضدالتهاب و نوروتروفیک در اختلالات عصبی-روانی مرتبط با لانگ کووید فراهم می‌کند. (۲۰)

نتیجه‌گیری

پساکووید بیمارستان که در آن سیستم ایمنی نقش محوری در بروز علائم روانی دارد. التهاب اختلالات ایمنونولوژیک نقش مهمی در تأثیرگذاری بر سلامت روان بیماران مبتلا به لانگ کووید ایفا می‌کنند. همانطور که ذکر شد پس از عفونت اولیه با ویروس SARS-CoV-2، برخی افراد دچار التهاب مزمن سیستمیک و اختلال در عملکرد سیستم ایمنی می‌شوند که منجر به ترشح افزایش‌یافته سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6، TNF-α و IL-1β می‌شود. این تغییرات ایمنونولوژیک نه تنها بر عملکرد

اندام‌های بدنی تأثیر می‌گذارند، بلکه باعث ایجاد التهاب عصبی، می‌توانند به اختلالات روانی مانند افسردگی، اضطراب، کندی شناختی و سندرم خستگی مزمن منجر شوند. همچنین، شواهد رو به افزایش نشان می‌دهند که پاسخ ایمنی نامناسب و تشکیل خودآنتی‌بادی‌های علیه اجزای سیستم عصبی مرکزی ممکن است در بروز علائم روان‌پزشکی پس از کووید نقش داشته باشند. این یافته‌ها اهمیت بررسی جامع وضعیت ایمونولوژیک بیماران مبتلا به

منابع

لانگ کووید را در کنار ارزیابی‌های روان‌پزشکی برجسته می‌کند. در نتیجه، رویکردهای درمانی ترکیبی که هم سیستم ایمنی و هم سلامت روان را هدف قرار دهند، می‌توانند در بهبود کیفیت زندگی این افراد مؤثر باشند.

Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Current opinion in neurobiology*. 2022;76:102608.
 ۲. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(3):۴۶-۱۳۳.
 ۳. Caliman-Sturdza OA, Gheorghita R, Lobiuc A. Neuropsychiatric Manifestations of Long COVID-19: A Narrative Review of Clinical Aspects and Therapeutic Approaches. *Life*. 2025;15(3):439.
 ۴. Elboraay T, Ebada MA, Elsayed M, Aboeldahab HA, Salamah HM, Rageh O, et al. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients. *BMC neurology*. 2025;25(1):250.
 ۵. Reiss AB, Greene C, Dayaramani C, Rauchman SH, Stecker MM, De Leon J, et al. Long COVID, the brain, nerves, and cognitive function. *Neurology International*. 2023;15(3):821-41.
 ۶. Hayley S, Sun H. Neuroimmune multi-hit perspective of coronavirus infection. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):231.
 ۷. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):61. ۲۷-۱
 ۸. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40.
 ۹. Crispo A, Bimonte S, Porciello G, Forte CA, Cuomo G, Montagnese C, et al. Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors. *Infectious agents and cancer*. 2021;16(1):62.
 ۱۰. Pang Z, Tang A, He Y, Fan J, Yang Q, Tong Y, et al. Neurological complications caused by SARS-CoV-2. *Clinical Microbiology Reviews*. 2024;37(4):e00131-24.
 ۱۱. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. ۲۰۲۱;۳۸:

۱۲. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):۱۲-۱۷۰۰.
 ۱۳. Peluso MJ, Deeks SG. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell*. 2024;187(20):5500-29.
 ۱۴. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-13. e7.
 ۱۵. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavori L, Erdo-Bonyar S, et al. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *Geroscience*. 2024;46(5):5267-86.
 ۱۶. Chagas LdS, Serfaty CA. The influence of microglia on neuroplasticity and long-term cognitive sequelae in long COVID: Impacts on brain development and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3. ۸۱۹
 ۱۷. Guillén-Teruel A, Mellina-Andreu JL, Reina G, González-Billalabeitia E, Rodríguez-Iborra R, Palma J, et al. Identifying risk factors and predicting long COVID in a Spanish cohort. *Scientific Reports*. 2025;15(1):10758.
 ۱۸. Talkington GM, Kolluru P, Gressett TE, Ismael S, Meenakshi U, Acquarone M, et al. Neurological sequelae of long COVID: a comprehensive review of diagnostic imaging, underlying mechanisms, and potential therapeutics. *Frontiers in Neurology*. 2025;15:1465787.
 ۱۹. Ansari S, Moghaddam HS, Basti FA, Salehi M, Akhondzadeh S. Efficacy and safety of celecoxib monotherapy for treatment of moderate depressive symptoms following COVID-19 infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychosomatic Research*. 2023. ۱۲۴:۱۱۱۴۷۱;
 ۲۰. Montazmanesh S, Ansari S, Izadi Z, Shobeiri P, Vatankhah V, Seifi A, et al. Effect of famotidine on cognitive and behavioral dysfunctions induced in post-COVID-19 infection: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2023;172:111389.

اختلالات غدد درون ریز در دوران پسا کووید از دیدگاه ایمنولوژیک

چکیده

مقدمه: بیماری کووید-۱۹ ناشی از ویروس SARS-CoV-2 نه تنها یک عفونت حاد تنفسی است بلکه پیامدهای بلندمدت متعددی در سیستم‌های مختلف بدن ایجاد می‌کند. یکی از دستگاه‌های آسیب‌پذیر، سیستم غدد درون‌ریز است که به دلیل بیان بالای گیرنده ACE2 در بافت‌های آن، مستعد تهاجم مستقیم ویروس و نیز اثرات غیرمستقیم ناشی از التهاب سیستمیک و آسیب عروقی است. پیامد مهم این درگیری، افزایش خطر دیابت نوپدید و تشدید دیابت قبلی است. در این مقاله مروری، داده‌های مطالعات کوهورت بزرگ، مرورهای نظام‌مند و گزارش‌های بالینی در زمینه شیوع و بروز انواع دیابت پسا کووید را بررسی کرده است. همچنین مکانیسم‌های مولکولی و ایمنی‌شناختی (از جمله طوفان سایتوکاینی، اختلال عملکرد میتوکندری، خودایمنی و استرس شبکه آندوپلاسمی) و عوامل خطر مؤثر (سن، واریانت ویروس، شدت بیماری، تکرار عفونت، داروهای کورتیکواستروئیدی، بیماری‌های زمینه‌ای و وضعیت واکسیناسیون) مورد تحلیل قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها: کووید-۱۹ به‌طور معناداری خطر بروز دیابت نوع یک و دو را افزایش می‌دهد و این خطر تحت تأثیر عوامل فردی و آبشارهای مولکولی شخص محور و عوامل محیطی مرتبط متغیر است. مکانیسم‌های اصلی شامل آسیب مستقیم سلول‌های بتای پانکراس، کاهش ACE2 و غلبه مسیر AngII/AT1R، استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی NF-κB و پاسخ‌های خودایمنی با الگوهای شباهت مولکولی است. مدیریت این وضعیت نیازمند غربالگری فعال (گلوکز ناشتا و HbA1c)، مداخلات سبک زندگی (رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی)، درمان دارویی هدفمند (متفورمین، SGLT2i، GLP-1 RA) و مراقبت چندرشته‌ای است. آموزش بیمار در شناخت علائم و پایبندی به درمان نقش کلیدی دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به بار اجتماعی-اقتصادی بالای پسا کووید، توجه به اختلالات غدد درون‌ریز، به‌ویژه دیابت، برای کاهش عوارض بلندمدت و برنامه‌ریزی سلامت عمومی ضروری است.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، پسا کووید، غدد درون ریز، دیابت جدید، مقاومت به انسولین

نرجس سلیمانی فر^۱، افسانه شمسی^۲، سمیه مامی^۳،
محمدعلی ذوالفقاری^۱، سارا اسدی اصل^۱،
عبدالرحمان رستمیان^۳، علیرضا استقامتی^۳،
محمدحسین نیک نام^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

عمومی گزارش شده است، به گونه‌ای که خطر بروز دیابت طی یک سال پس از ابتلا حدود ۴۰-۶۰ درصد افزایش یافته است (۳).

از یک سو، بیماری‌های متابولیک مانند چاقی، دیابت، فشار خون بالا و کبد چرب غیرالکلی، با ایجاد التهاب مزمن و تضعیف سیستم ایمنی، خطر ابتلا به نوع شدید کووید-۱۹ و مرگ و میر را به طور چشمگیر افزایش می‌دهند. از سوی دیگر، خود عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند اختلالات متابولیک جدید (مانند دیابت ناشی از حمله به سلول‌های بتای پانکراس) ایجاد کرده یا بیماری‌های قبلی مانند دیابت را از طریق افزایش مقاومت به انسولین تشدید کند. در این تعامل پیچیده، سندرم متابولیک (مجموعه‌ای از ناهنجاری‌ها شامل چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، فشار خون و دیس لیپیدمی) نقش محوری ایفا کرده و پاسخ ایمنی فرد به عفونت را تغییر می‌دهد. از آنجا که بسیاری از علائم شایع کووید طولانی مانند خستگی مزمن، مه مغزی، تپش قلب و ریزش مو، با علائم کلاسیک بیماری‌های غدد درون ریز همپوشانی دارند، این همپوشانی می‌تواند منجر به نادیده گرفته شدن یک اختلال هورمونی قابل درمان شود (۴).

تاثیر ویروس علاوه بر بروز مشکلات بیولوژیک بر عملکرد اجتماعی افراد نیز موثر است. افزایش شدید سیتوکین‌های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ و $IL-1\beta$ که یک حالت پیش التهابی است عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را مختل می‌کند، همچنین در غده تیروئید، سطوح بالای $IL-6$ با کاهش TSH مرتبط بوده و در بروز تیروتوکسیکوز نقش دارد و از طرفی با مختل کردن حساسیت به انسولین و کاهش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، باعث مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی می‌گردند (۵). از طرف دیگر کووید طولانی بار اجتماعی و اقتصادی سنگینی را تحمیل می‌کند که شامل: کاهش مشارکت در نیروی

بیماری نوظهور کووید-۱۹ (COVID-۱۹) که توسط ویروس سندرم حاد تنفسی کرونا ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد میشود، تاکنون بیش از ۲.۳ میلیون نفر را در بیش از ۲۰۰ کشور جهان مبتلا کرده و جان بیش از ۱۶۰,۰۰۰ نفر را گرفته است. اگرچه کووید-۱۹ میتواند بدون علامت باشد، اما تظاهرات اولیه بیماری به شکل پنومونی ویروسی است که در مراحل پیشرفته تر با سندرم زجر حاد تنفسی (ARDS) مشخص می‌گردد. از آنجا که غدد درون ریز مانند پانکراس، تیروئید، غدد فوق کلیوی، هیپوتالاموس و گنادها، بیان بالایی از گیرنده ورودی ویروس، به نام آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) را دارند، این ویژگی منجر می‌شود غدد درون ریز به اهداف مستقیمی برای تهاجم ویروسی تبدیل شوند. علاوه بر این، سیستم غدد درون ریز به دلیل خون رسانی غنی و حساسیت بالا به التهاب سیستمیک و آسیب‌های عروقی، در برابر اثرات غیرمستقیم ویروس نیز بسیار آسیب پذیر است. این آسیب پذیری دوگانه، زمینه را برای طیف وسیعی از اختلالات هورمونی و متابولیک در دوران پسا-کوید فراهم می‌کند. شواهد علمی رابطه دوسویه و پیچیده‌ای بین اختلالات متابولیک و کووید-۱۹ را تأیید می‌کنند. گزارش‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که عوارض درازمدت کووید-۱۹ شامل اختلالات تیروئید، نارسایی فوق کلیوی، هیپوگنادیسم، و به‌طور برجسته‌تر دیابت جدیدالظهور یا تشدید دیابت پیشین است (۱). مکانیسم‌های متعددی همچون تهاجم مستقیم ویروس به سلول‌های بتای پانکراس، ایجاد التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو در این پدیده دخیل است (۲، ۳). بر اساس داده‌های به‌دست‌آمده از کوهورت‌های بزرگ، شیوع دیابت جدید پس از عفونت کووید-۱۹ به‌طور معناداری بیش از جمعیت

کار، کاهش درآمد و افزایش هزینه های پزشکی است. بروز بیماری های مزمن جدید مانند دیابت پس از کووید-۱۹، این بار را تشدید کرده و سیستم های بهداشتی را با چالش های جدیدی در زمینه مدیریت طولانی مدت بیماران مواجه می سازد. بنابراین، شناسایی و درمان به موقع عوارض غدد درون ریز نه تنها برای بهبود سلامت فردی بیماران، بلکه برای کاهش بار کلی این همه گیری بر جامعه ضروری است.

در این مقاله با اشاره به شیوع و گسترش دیابت نو پدید و تشدید دیابت در دوران پساکووید، به روندهای ایمنولوژیک و اثرات مستقیم ویروس بر سلولهای مرتبط غدد درون ریز به ویژه سلول بتای پانکراس پرداخته و مکانیزمهای مولکولی موثر در آسیب را بررسی خواهیم کرد.

۱- شیوع و بروز دیابت در پساکووید

شواهد به دست آمده از مطالعات وسیع کوهورت و مرورهای نظام مند نشان می دهد که عفونت با SARS-CoV-2 خطر بروز انواع دیابت را به شکل معناداری افزایش می دهد. در یک مطالعه شامل حدود ۴.۵ میلیون نفر مبتلا به کووید-۱۹، بیش از ۶۰ هزار مورد دیابت جدید ثبت شد که عمدتاً از نوع ۲ بودند؛ نرخ بروز دیابت در این گروه (۱.۳۷٪) به طور قابل توجهی بالاتر از نرخ تخمینی بروز دیابت در جمعیت عمومی ایالات متحده در همان بازه زمانی (۰.۵۹٪) بود. این داده ها حتی پس از حذف بیماران با سابقه دیابت قبلی و با پیگیری ۱ تا ۱۲ ماهه همچنان معتبر باقی ماندند (۶).

در کنار دیابت نوع ۲، شواهدی از افزایش تدریجی خطر دیابت نوع یک پس از عفونت نیز گزارش شده است؛ پدیده ای که به احتمال زیاد ناشی از تحریک پاسخ های خودایمنی پایدار علیه سلول های بتای پانکراس است. بنابراین کووید-۱۹ نه تنها می تواند به عنوان

عامل تسریع کننده در بیماران مستعد عمل کند، بلکه در افراد بدون سابقه قبلی نیز سبب دیابت نوپدید می شود.

ریسک بروز دیابت پساکووید تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد: نوع واریانت (دلتا < آلفا < امیکرون)، شدت عفونت و تعداد دفعات ابتلا، دریافت کورتیکواستروئید، سن کمتر از ۶۵ سال، بیماری های زمینه ای مانند پیش دیابت، فشار خون، بیماری های خودایمن و کمبود ویتامین D، و همچنین تفاوت های نژادی (ریسک بالاتر در سیاه پوستان) (۷، ۸). از سوی دیگر، واکسیناسیون به عنوان عامل محافظتی نسبی عمل کرده و بروز دیابت را در افراد واکسینه شده تقریباً به نصف کاهش داده است (۸، ۹).

۲- اثرات ویروس بر سلولهای بتای پانکراس:

SARS-CoV-2 از طریق قطرات تنفسی وارد بدن می شود و از طریق گیرنده ACE2 موجود بر سطح سلول های هدف وارد آن می گردد. جالب است که بیان ACE2 تنها محدود به ریه ها نیست؛ سلول های بتای پانکراس نیز سطح قابل توجهی از این گیرنده را بیان می کنند. به علاوه، آنزیم پروتئاز TMPRSS2 که برای فعال سازی پروتئین اسپایک ویروس ضروری است و پروتئین اسپایک را برش می دهند و فرایند فیوژن غشاها را تسهیل می کند نیز در سلولهای پانکراس حضور دارد. بنابراین، سلول های بتا از لحاظ مولکولی محیطی مساعد برای ورود ویروس فراهم می کنند و اینگونه RNA ویروسی وارد سیتوپلاسم می گردد و فرایند همانندسازی و چرخه زندگی را آغاز میکند (۱۰). اگرچه گیرنده های ACE-2 روی سلول های بتای جزایر لانگرهانس، این سلول ها را به هدف مستقیمی برای اتصال پروتئین اسپایک ویروس، عفونت متعاقب آن و اثرات مخرب پس از آن تبدیل می کنند از طرف دیگر رבוده شدن این گیرنده توسط ویروس منجر

به کاهش سطح ACE۲ میشود. ACE۲ در حالت طبیعی مسئول تبدیل کردن آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین ۱-۷ میباشد که Ang (۱-۷) از طریق گیرنده Mas اثرات ضدالتهابی و ضد فیبروزی و محافظت کننده بر سلولهای بتا دارد. کاهش سطح ACE۲ و افزایش آنژیوتانسین ۲ منجر به فعالسازی گیرنده AT۱R و تحریک مسیرهای پیام رسانی NFkB و افزایش تولید سایتوکاینهای التهابی می گردد.

از طرفی پس از ورود ویروس، سلول بتا وارد وضعیت استرس می شود. شبکه آندوپلاسمی (ER) تحت فشار تولید پروتئینهای ویروسی قرار می گیرد و استرس ER ایجاد می شود. در پاسخ به پروتئینهای ناکامل و پیچ نخورده، گونه های اکسیژن فعال (ROS) تشکیل می گردد که می تواند منجر به آسیب به DNA و میتوکندی شود و فعال شدن مسیر P۵۳ و آپوپتوز را منجر گردد و از طرفی با فعال کردن JNK، مهار ترشح انسولین و مرگ سلولی گردد. بنابراین بطور خلاصه استرس اکسیداتیو افزایش می یابد و میتوکندری ها آسیب می بینند. مسیرهای متابولیکی سلول برای تأمین انرژی مورد نیاز همانندسازی ویروس تغییر پیدا می کند. این تغییرات حتی پیش از آنکه مرگ سلولی رخ دهد منجر به کاهش توانایی سلول در سنتز و ترشح انسولین می شود و این مسیرهای به خوبی توضیح میدهند که چرا بسیاری از بیماران کووید دچار هایپرگلیسمی یا شروع دیابت می شوند. بیماران مبتلا به دیابت یا سندرم متابولیک، که از قبل اختلال سیستم رنین آنژیوتانسین را دارند و استرس اکسیداتیو دارند، در برابر ای آسیب بسیار آسیب پذیرتر هستند (۱۱).

در مقابل سلولهای بتا، RNA ویروسی را به عنوان مولکول بیگانه شناسایی می کنند. گیرنده های داخل سلولی مانند TLR۳، MDA۵، و RIG-I فعال می شوند و آبشارهای مولکولی جهت

بیان ژنهای ضدویروسی به راه می اندازند. تولید اینترفرون نوع I (IFN- α/β) و ترشح سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-۱ β و TNF- α می گردد که در انتها القای ژن های محرک آپوپتوز و ایجاد طوفان سایتوکایینی از عواقب عملکرد سیستم ایمنی و ویروس خواهد بود (۱۲).

این پاسخ ها در کوتاه مدت دفاعی هستند، اما در صورت مداومت، خود به استرس بیشتر سلول و مرگ برنامه ریزی شده منجر می شوند.

مرگ سلولی ناشی از عفونت های ویروسی، پاسخ التهابی را به دنبال دارد. این پروفایل تغییر یافته سایتوکایینی در اطراف محیط بافتهای مختلف، ویژگی ها و عملکرد طبیعی آنها را تحت تأثیر قرار می دهد که میتواند در بروز علائم بالینی موثر باشد و گزارش های موردی مورد بحث فوق از بیماران جوانی که پس از عفونت SARS-CoV-۲ به دیابت جدید مبتلا شده اند گواهی است بر ارتباط بین SARS-CoV-۲ در پاتوژنز بیماری دیابت و شدت این بیماری (۱۳).

۳- مکانیسمهای احتمالی در بروز دیابت نوع یک نوپدید پس از کووید

با همه گیری ویروس SARS-CoV-۲، گزارش های اپیدمیولوژیک از سراسر جهان افزایشی در بروز موارد جدید دیابت، به ویژه کتواسیدوز دیابتی (DKA) که اغلب نشان دهنده دیابت تیپ یک یا T1DM است، را نشان می دهند. این مشاهدات این فرضیه را مطرح کرد که عفونت کووید-۱۹ می تواند به عنوان یک محرک محیطی برای شروع یا تسریع فرآیند خودایمنی علیه سلول های بتا

عمل کند. مکانیسم‌های بیولوژیکی که میتواند با عفونت ویروسی منجر به بروز پدیده دیابت نوع یک شوند از قرار زیر می باشد.

- ماهیت ویروس: مطالعات متعدد، ارتباط بین چندین

ویروس RNA دار و ایجاد دیابت نوع ۱ در انسان را گزارش کرده‌اند. از جمله این ویروس‌ها می‌توان به ویروس‌های کوکساکسی A/B، روبلا، رتروویروس‌ها و روتا ویروس‌ها اشاره کرد (۱۴). پاسخ ایمنی با هدف قرار دادن سلول‌های بتا، علاوه بر آسیب به خود منجر به ماندگاری طولانی‌تر پروتئین‌های ویروسی در سلول‌های بتای انسانی و سرعت پاکسازی پایین‌تر ذرات ویروسی در این سلول‌ها می گردد.

- زمینه ژنتیکی: از طرفی بنظر می رسد بروز دیابت نوع

۱ و خودایمنی ناشی از عفونت‌های ویروسی، با استعداد ژنتیکی مرتبط است؛ به طوری که عملکرد و تنظیم ژن‌های درگیر در پاسخ ضدویروسی، ایمنی میزبان، و ساختار و عملکرد سلول‌های بتا بر شروع بیماری تأثیر می‌گذارند. هنگامی که ژن‌های مسئول تشخیص ذرات ویروسی، پاکسازی ویروس، پاسخ ضدویروسی و سیگنالینگ پایین‌دست آن، واریانت‌های DNA متمایزی داشته باشند، احتمال بروز دیابت نوع ۱ القاشده توسط ویروس افزایش می‌یابد. بنابراین عدم تعادل ایمنی و التهاب ناشی از عفونت ویروسی به طور مستقیم با شدت بیماری و بروز جدید دیابت در بیماران مرتبط است (۱۵). افرادی که حامل آلل‌های ویژه ای از HLA می باشند از قبیل HLA DR۴-DQ۸ یا DR۳-DQ۲، پتانسیل ارائه پپتیدهای خودی مشابه با ویروس را دارند

و ممکن است پاسخ ایمنی علیه سلول بتا را تحریک کنند به ویژه در شرایطی مانند التهاب سیستمیک و طوفان سایتوکاینی.

- گسترش اپی توپ: سلول‌های بتای آلوده به ویروس،

با ارائه آنتی‌ژن‌های اختصاصی خود به غدد لنفاوی پس از مرگ، یک پاسخ ایمنی سیتوتوکسیک را فعال می‌کنند. این گسترش اپی‌توپی (epitope spreading) می‌تواند پاسخ خودایمنی علیه سلول‌های بتا در میزبان آلوده را القا کند. در مدل‌های حیوانی دیابت تأیید شده است که عفونت‌های ویروسی، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های T را جذب می‌کنند که با تولید سیتوکین‌های التهابی مانند اینترفرون-گاما ($\text{IFN-}\gamma$)، فاکتور نکروز تومور-آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) و اینترلوکین-۱ بتا ($\text{IL-1}\beta$) به تخریب سلول‌های بتا منجر می‌شوند.

- شباهت مولکولی: علاوه بر این، اگر آنتی‌ژن‌های

ویروسی همولوژی با اپی‌توپ‌های سلول بتا داشته باشند، می‌توانند از طریق شباهت مولکولی (molecular mimicry)، بروز دیابت نوع ۱ را تسریع کنند. این مکانیسم یکی از توضیحات اصلی برای شروع بیماری‌های خودایمنی پس از عفونت‌های ویروسی است. در این مدل، قطعات از پروتئین اسپایک ویروس SARS-CoV-۲ دارای میموتوپ‌های مختلفی است که از نظر ساختاری شباهت زیادی به اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی انسانی موجود در سلول‌های بتای پانکراس مانند GAD۶۵، IA-۲ یا خود انسولین دارند. هنگامی

که سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با ویروس یک پاسخ قوی (همورال و سلولی) ایجاد می‌کند، این لنفوسیت‌های T و B فعال شده ممکن است به دلیل شباهت ساختاری، نتوانند بین اپیتوپ ویروسی و اپیتوپ خودی تمایز قائل شوند. در نتیجه، آن‌ها نه تنها به ویروس، بلکه به سلول‌های بتای میزبان نیز حمله می‌کنند. این حمله "دوگانه" یا (Cross-reactive) می‌تواند یک پاسخ خودایمنی را آغاز کند که حتی پس از پاکسازی ویروس نیز ادامه می‌یابد و به تخریب پیشرونده سلول‌های بتا منجر می‌شود. در مطالعه کیهان و همکارانش با اندازه‌گیری اتوانتی‌بادی‌ها در ۹۵ بیمار بستری مبتلا به کووید-۱۹، تأثیر بالقوه عفونت SARS-CoV-۲ بر سلول‌های بتای پانکراس را بررسی کردند. که مشخص شد ۴.۲٪ از بیماران اتوانتی‌بادی‌های ضد جزایر لانگرهانس مثبت داشتند ۱.۱٪ دارای اتوانتی‌بادی‌های ضد GAD بودند و هیچ بیماری از نظر اتوانتی‌بادی‌های ضد انسولین مثبت نبود. تجزیه و تحلیل‌های بیوانفورماتیک شباهت‌هایی بین اپیتوپ‌های SARS-CoV-۲ و آنتی‌ژن‌های پانکراسی نشان داده‌اند، اما اثبات قطعی این مکانیسم در انسان نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۱۶).

- فعالسازی سلول‌های بی طرف: مکانیسم دیگری

که مرگ سلول‌های بتا را از طریق سیستم ایمنی میزبان تشدید می‌کند، فعالیت بی‌طرفانه (bystander activation) در این مکانیسم، عفونت‌های ویروسی در بافت‌های اطراف، در اثر مرگ سلولی، سیتوکین‌های التهابی تولید می‌کنند. این سیتوکین‌ها،

سلول‌های T اختصاصی سلول‌های بتا را در داخل لوزالمعده یا غدد لنفاوی فعال کرده و منجر به مرگ سلول‌های بتا می‌شوند.

- طوفان سایتوکاینی و التهاب: یکی دیگر از

مکانیسم‌های ایمنی که می‌تواند در ابتلا به دیابت نقش داشته باشد، طوفان سیتوکینی است که در کووید-۱۹ شدید مشاهده می‌شود. افزایش سیتوکین‌های التهابی، از جمله IL-۶، TNF- α و حتی IL-۱۷، مستقیماً به سلول‌های بتا آسیب می‌رساند و با هایپرگلیسمی مرتبط است (۱۷).

بیمارانی که به کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند، ماه‌ها پس از عفونت، پروفایل سیتوکینی به‌طور قابل‌توجه متفاوتی با حضور سایتوکاین‌هایی مانند FGF-۲، VEGF-A، EGF، IL-۱۲، IL-۱۳ و IL-۶ دارند. این امر بر تعامل پیچیده بین دینامیک سایتوکاین و پیشرفت دیابت، به ویژه در درازمدت، تأکید می‌کند. بن نصر و همکارانش اثرات SARS-CoV-۲ را بر جزایر پانکراس انسان در ۱۰ بیمار که پس از کووید-۱۹ دچار هایپرگلیسمی شده بودند، بررسی کردند. نشان داده شد با استفاده از آنتی‌بادی ضد IL-۱ β ، ضد IL-۶ و ضد TNF- α ، سمیت موجود در جزایر پانکراس این افراد که به طور قابل توجهی در طول کووید-۱۹ افزایش می‌یابد، کاهش یافت. تجزیه و تحلیل پاتولوژیک، کاهش قابل توجهی در اندازه جزایر لانگرهانس و کاهش جزئی در بیان انسولین در بخش‌های پانکراس بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با شرکت‌کنندگان گروه کنترل را نشان داد (۱۸). بنابراین طوفان سایتوکاینی با آسیب به عملکرد طبیعی سلول‌های β پانکراس و افزایش گرانول‌های نابالغ انسولین، ترشح مؤثر انسولین

را مختل میکند؛ اثری که حتی از شرایط دیابت نیز شدیدتر به نظر می‌رسد (۱۹).

- عدم تعادل لنفوسیتی و نقش سلول‌های T :

پدیده لنفوپنی (lymphocytopenia) ، از مهمترین یافته‌های بالینی در مبتلایان به نوع شدید کووید می‌باشد. در این بیماران نه تنها جمعیت سلول‌های $CD4^+$ T کم می‌شود، بلکه نسبت سلول‌های naive به memory $CD4^+$ T نیز افزایش می‌یابد همچنین گزارشاتی از کاهش در تعداد جمعیت سلول‌های T تنظیمی (Tregs) از جمله سلول‌های Treg القاشده که پاسخ آلرژیک را مهار می‌کنند و سلول‌های Treg naive که خودایمنی را تنظیم می‌کنند، وجود دارد. این تغییرات در سطح سلول‌های ایمنی، باعث ایجاد عدم تعادل در عملکرد سیستم ایمنی می‌شود بطوریکه؛ کاهش جمعیت Treg ممکن است به افزایش آسیب التهابی بیشتر کمک کند که همراه با افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و سطوح بالاتر سیتوکین‌های پیش‌التهابی، با موارد بیماران بحرانی در سایر گزارش‌های COVID-۱۹ مطابقت دارد (۲۰). در بیماران آلوده به SARS-CoV-۲ مشاهده شده است که سیتوکین‌های التهابی مانند $IFN-\gamma$ و MCP-۱، سلول‌های $Th1$ را فعال می‌کنند که منجر به تولید بیشتر سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. این یک چرخه معیوب از التهاب را ایجاد می‌کند. در مقابل، پاسخ سلول‌های $Th2$ ، که معمولاً در پاسخ‌های ضدالتهابی و ضدویروسی نقش دارند، ممکن است سرکوب یا مختل شود. این عدم تعادل بین مسیرهای $Th1/Th2$ به نفع

یک پاسخ $Th1$ قوی و مهارنشده، یکی از ویژگی‌های کلیدی طوفان سیتوکینی در کووید-۱۹ شدید است . علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که عفونت SARS-CoV-۲ منجر به فرسودگی (Exhaustion) سلول‌های T می‌شود. سلول‌های T فرسوده، که با افزایش بیان نشانگرهای مهارکننده ای مانند PD-۱ و Tim-۳ شناسایی می‌شوند، عملکرد اثرگذار خود را از دست داده و قادر به حذف مؤثر ویروس نیستند. این فرسودگی به طور خاص در زیرمجموعه‌های $CD8^+$ T و همچنین سلول‌های $CD4^+$ T مشاهده شده است. از بین رفتن عملکرد این سلول‌ها نه تنها باعث تداوم عفونت ویروسی می‌شود، بلکه کنترل پاسخ‌های ایمنی بیش‌ازحد را نیز دشوار می‌سازد (۲۱). این اختلال عمیق در هموستاز سلول‌های T ، پیامدهای مستقیمی برای پاتوژنز دیابت نوع یک نوپدید دارد. سلول‌های T تنظیمی (Tregs) برای حفظ تحمل محیطی و جلوگیری از پاسخ‌های خودایمنی ضروری هستند. کاهش قابل توجه در تعداد و عملکرد Treg ها، همان‌طور که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید گزارش شده است، "ترمز" طبیعی سیستم ایمنی را برمی‌دارد. در یک فرد با استعداد ژنتیکی، این فقدان تنظیم‌کنندگی می‌تواند به سلول‌های T اتوراکتیو (خودی‌واکنش‌گر) اجازه دهد تا بدون مهار، فعال شده و به بافت‌های خودی، از جمله سلول‌های بتای پانکراس حمله کنند (۲۲).

- آسیب مستقیم به روده و ایجاد دیس بیوزیس:

وقتی ویروس به سلول‌های روده متصل می‌شود، باعث

آسیب مستقیم به سد مخاطی روده می‌گردد. این آسیب منجر به مرگ سلول‌ها و اختلال در عملکرد آن‌ها شده و در نهایت محیط اکولوژیک روده را تغییر می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوم روده در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دچار تغییرات چشمگیری (دیس بیوزیس) می‌شود. به طور خاص، جمعیت باکتری‌های مفید و تولیدکننده اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند *Faecalibacterium prausnitzii* و *Bifidobacterium* به شدت کاهش می‌یابد. این اسیدهای چرب، به ویژه بوتیرات، برای حفظ سلامت سد روده و تأمین انرژی سلول‌های اپیتلیال ضروری هستند. در مقابل، جمعیت باکتری‌های مضر و فرصت‌طلب که توانایی تحریک التهاب را دارند، افزایش می‌یابد. افزایش نفوذپذیری روده (Leaky Gut) و ورود اندوتوکسین‌ها منجر به تضعیف اتصالات محکم (Tight Junctions) بین سلول‌های اپیتلیال می‌شود. در نتیجه، سد روده "نشت‌کننده" شده و اجازه می‌دهد موادی که به طور طبیعی باید درون لوله گوارش محبوس بمانند، به جریان خون نشت کنند. مهم‌ترین این مواد، لیپوپلی‌ساکارید (LPS) یک اندوتوکسین قوی بر روی غشای باکتری‌های گرم می باشد که با اتصال به گیرنده‌های TLR۴ روی سلول‌های ایمنی، یک واکنش التهابی ثانویه را تحریک می‌کند که به نوبه خود به تشدید طوفان سیتوکینی و ایجاد یک محیط پیش‌التهابی در سراسر بدن کمک می‌نماید که در ادامه التهاب مکانیزم ایجاد خودایمنی و بروز دیابت را رقم خواهد زد (۲۳).

۴- مکانیسم‌های احتمالی در بروز دیابت نوع دو پس از کووید

دیابت نوع ۲ اصولاً با ترکیبی از مقاومت به انسولین و اختلال پیشرونده در ترشح انسولین تعریف می‌شود. تا مدتها، از دست دادن توده و عملکرد سلول‌های بتا عمدتاً به آپوپتوز نسبت داده می‌شد؛ درحالی‌که، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که از دست دادن عملکرد سلول‌های بتا در T2DM لزوماً با از دست دادن فیزیکی آنها برابر نیست، بلکه ممکن است ناشی از تغییر در تمایز سلولی (Cell Fate) باشد.

همه‌گیری کووید-۱۹ یک بستر منحصر به فرد برای مطالعه سریع‌تر این پدیده فراهم کرده است. همانطور که در بخش قبل توضیح داده شد، عفونت SARS-CoV-۲ با القای یک طوفان سایتوکاینی سیستمیک، یک استرس التهابی حاد و شدید را بر سلول‌های بتا وارد می‌کند که می‌تواند باعث تغییرات بنیادی در هویت و عملکرد سلول‌های بتا گردد. در این بین بنظر می‌رسد دو مکانیزم ترانس‌دیفرانسیاسیون و دی‌دیفرانسیاسیون به طور مستقیم در بروز دیابت نوع ۲ نوپدید پس از کووید نقش دارند و سایر مکانیزم‌های احتمالی نیز ارائه می‌گردد.

- ترانس‌دیفرانسیاسیون

(Transdifferentiation): به فرآیندی اشاره دارد که در آن یک سلول بالغ و کاملاً تمایز یافته، بدون گذراندن مراحل اولیه و عبور از سلول‌های بنیادی، به نوع دیگری از سلول بالغ تبدیل می‌شود. در این خصوص مشاهده شده است که سلول بتای جزایر پانکراس می‌تواند تبدیل به سلول‌های آلفا گردد (۲۴). مطالعات روی مدل‌های جانوری و کشت سلولی نشان داده‌اند که

قرار گرفتن طولانی مدت در معرض سیتوکین‌هایی مانند $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IL-}\beta$ می‌تواند بیان فاکتورهای رونویسی کلیدی حفظ‌کننده هویت سلول بتا، مانند PDX1 و MAFA ، را سرکوب کند. همزمان، ممکن است فاکتورهای رونویسی مشخصه سلول آلفا، مانند ARX ، افزایش یابند. این تغییر منجر به تبدیل سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین به سلول‌های آلفای تولیدکننده گلوکاگون می‌شود. این پدیده نه تنها جمعیت سلول‌های بتای عملکردی را کاهش می‌دهد، بلکه با ترشح گلوکاگون بیشتر، هایپرگلیسمی را نیز تشدید می‌کند (۱۹، ۲۵). از طرفی برخی از مطالعات نشان داده اند که استرس شدید حاصل از طوفان سایتوکائینی می‌تواند این تبادل را به سمت سایر انواع سلولی غدد درون‌ریز یا حتی غیر درون‌ریز منجر شود که این امر به طور غیرمستقیم با از دست رفتن عملکرد جزایر لانگرهانس و عملکرد فیزیولوژیک غده مرتبط است.

- دی‌دیفرانسیاسیون (Dedifferentiation):

دی‌دیفرانسیاسیون یک فرآیند معکوس است که در آن یک سلول تمایز یافته، ویژگی‌های تخصصی خود را از دست داده و به حالتی شبیه به سلول بنیادی یا پروژنیاتور یا کمتر تمایز یافته بازمی‌گردد. یک سلول بتای دی‌دیفرانسیه شده، دیگر قادر به ترشح موثر انسولین در پاسخ به گلوکز نیست. بیان ژن‌های خاص سلول بتا، مانند انسولین (INS)، گلوکوکیناز (GCK) و انتقال دهنده گلوکز ۲ (GLUT2) به شدت کاهش می‌یابد. در بازگشت به حالت اولیه، این سلول‌ها ممکن است شروع

به بیان نشانگرهایی کنند که مربوط به مراحل اولیه تکامل هستند و نظر عملکردی "خاموش" در نظر گرفته می‌شوند. این امر توضیح می‌دهد که چرا در برخی از موارد T2DM ، کاهش شدید عملکرد انسولین همیشه با کاهش متناظر در تعداد مطلق سلول‌های بتا همراه نیست (۲۶).

- اپیژنتیک و تنظیم کننده های غیرکدکننده:

طوفان سیتوکینی ناشی از کووید-۱۹، این تغییرات سرنوشت سلولی را از طریق تغییر در الگوهای اپیژنتیک و بیان رگولاتورهای غیرکدکننده RNA هدایت می‌کند. سیتوکین‌های التهابی می‌توانند الگوی متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی در promotor ژن‌های کلیدی سلول‌های بتا را تغییر دهند. هایپرمتیلاسیون promotor ژن‌هایی مانند PDX1 و INS می‌تواند منجر به خاموشی طولانی مدت بیان آنها، حتی پس از فروکش کردن التهاب حاد شود. استیلاسیون یا متیلاسیون هیستون‌ها نیز می‌تواند دسترسی فاکتورهای رونویسی به DNA را تغییر دهد و برنامه بیان ژن سلول را به طور بازبرنامه‌ریزی کند. این تغییرات اپیژنتیکی، در شرایطی که التهاب برقرار است مسیر را برای ترانس‌دیفرانسیاسیون یا دی‌دیفرانسیاسیون هموار می‌کنند (۲۷).

- نقش میکروRNAها (miRNAs) و RNA های

بلند غیرکدکننده (lncRNAs): این رگولاتورهای غیرکدکننده RNA، نقش حیاتی در کنترل تمایز سلولی ایفا می‌کنند و توسط التهاب مختل می‌شوند.

سایتوکاین‌های التهابی می‌توانند بیان miRNA های خاصی را تغییر دهند. برای مثال، افزایش miR-21 ممکن است مسیرهای سیگنال‌دهی بقای سلول بتا را مهار کند. این miRNA ها با اتصال به mRNA های هدف، باعث تخریب آنها یا مهار ترجمه می‌شوند و بدین ترتیب شبکه‌ای از ژن‌های درگیر در تمایز را مختل می‌کنند. RNA های بلند غیرکدکننده (lncRNAs) می‌توانند به عنوان داربست برای جذب کمپلکس‌های تغییردهنده کروماتین عمل کنند و به طور مستقیم حالت اپی‌ژنتیک ژن‌ها را تغییر دهند. استرس التهابی می‌تواند بیان lncRNA های خاصی را که فاکتورهای رونویسی حفظ‌کننده هویت سلول بتا را خاموش می‌کنند، افزایش دهد. (۲۸)

- مکانیسم مقاومت به انسولین: یک مطالعه کلیدی

که به تعیین تغییرات متابولیک در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدون سابقه قبلی دیابت پرداخت، نشان داد که SARS-CoV-2 در سطح رونویسی، بیان فاکتورهای متابولیک ترشح‌شونده کلیدی را تغییر می‌دهد. مشخص شد که ویروس SARS-CoV-2 بیان عوامل متابولیکی ترشح‌شونده مانند مایوستاتین (myostatin)، اپلین (apelin) و مایل‌پراکسیداز (myeloperoxidase) را در سطح رونویسی تغییر می‌دهد؛ این تغییرات منجر به اختلال در متابولیسم گلوکز و لیپید و بروز مقاومت به انسولین جدید می‌گردند (۲۹). مایوستاتین (Myostatin) به عنوان یک مهارکننده قوی رشد عضلات اسکلتی عمل می‌کند و افزایش سطح آن می‌تواند منجر به آتروفی عضلانی و

کاهش توده عضلانی اسکلتی شود (۲). از آنجایی که عضله اسکلتی بافت اصلی مصرف‌کننده گلوکز وابسته به انسولین است، کاهش توده عضلانی به طور مستقیم با کاهش حساسیت به انسولین و اختلال در کلیرانس گلوکز مرتبط است (۳۰، ۳۱). اپلین (Apelin) یک آدیپوکین است که توسط بافت چربی ترشح می‌شود و در تنظیم متابولیسم گلوکز، حساسیت به انسولین و هموستاز انرژی نقش دارد (۳۲). اختلال در بیان و ترشح اپلین ناشی از عفونت ویروسی می‌تواند سیگنال‌دهی انسولین را در بافت‌های هدف مختل کند و به مقاومت به انسولین کمک نماید. میلوپراکسیداز (Myeloperoxidase)؛ افزایش بیان و فعالیت MPO، آنزیمی که عمدتاً توسط نوتروفیل‌ها ترشح می‌شود، نیز متعاقب عفونت ویروس کووید‌گزارش شده است. MPO نه تنها یک نشانگر التهاب است، بلکه به طور فعال در پاتوژنز مقاومت به انسولین نقش دارد و می‌تواند باعث استرس اکسیداتیو شود، عملکرد میتوکندری را مختل کند و از طریق مسیرهای مختلف از جمله مهار انتقال سیگنال انسولین، به مقاومت به انسولین دامن بزند (۳۳). این تغییرات هماهنگ در پروفایل ترشحاتی بیماران، در نهایت منجر به اختلال سیستمیک در متابولیسم گلوکز و لیپید و بروز مقاومت به انسولین جدید می‌گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 می‌تواند مستقیماً برنامه بیان ژن سلول‌های میزبان را به نفع ایجاد یک حالت متابولیک مقاوم به انسولین تغییر دهد.

- نقش درمان با کورتیکواستروئیدها: ذکر این نکته حائز اهمیت است که درمان با کورتیکواستروئیدها (مانند دگزامتازون) که در اشکال متوسط تا شدید کووید-۱۹ برای مهار طوفان سیتوکینی تجویز می‌شود، خود یک عامل مستقل و مهم در ایجاد یا تشدید هایپرگلیسمی و مقاومت به انسولین است (۳۴). کورتیکواستروئیدها از طریق مکانیسم‌های مختلفی باعث مقاومت به انسولین می‌شوند؛ تحریک تولید گلوکز کبدی (گلوکونئوژنز)، کورتیکواستروئیدها بیان آنزیم‌های کلیدی گلوکونئوژنز را در کبد افزایش می‌دهند که منجر به افزایش خروجی گلوکز کبدی می‌شود (۳۵، ۳۶). القای مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی؛ این داروها سیگنال‌دهی گیرنده انسولین در عضلات و بافت چربی را مختل می‌کنند و از جذب گلوکز توسط این بافت‌ها جلوگیری می‌نمایند. مهار ترشح انسولین؛ کورتیکواستروئیدها می‌توانند ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس را نیز مهار کنند. بنابراین، هنگام بحث در مورد مکانیسم‌های دیابت نوپدید، باید نقش کمک کننده بالقوه درمان با کورتیکواستروئیدها را در نظر گرفت. هایپرگلیسمی ناشی از استروئیدها ممکن است در مرحله حاد بیماری آشکار شود و در برخی از بیماران حتی پس از قطع دارو نیز ادامه یابد، که نشان‌دهنده آسیب پایدار به هموستاز گلوکز است.

۵- سایر عوارض بالینی و مدیریت دیابت پساکووید

دیابت چه برخاسته از شرایط کووید چه با سابقه قبلی می‌تواند زمینه ساز عوارض احتمالی در دیگر ارگانها و سیستم بدن از جمله عوارض میکروواسکولار در چشم‌ها، اعصاب و کلیه گردد (۳۷، ۳۸).

آنچه هنوز مشخص نیست این است که آیا این عوارض می‌توانند با آسیب‌های میکروواسکولار ناشی از کووید-۱۹ تشدید شوند یا خیر. بنظر می‌رسد اختلال عملکرد مویرگی (شامل تورم و التهاب سلول‌های اندوتلیال، میکروترومبوز، آسیب پری‌سیت‌ها و اسکار بافتی) می‌تواند سبب علائم متعدد پساکووید از جمله خستگی، مه‌مغزی و مشکلات حافظه شود. به‌صورت نظری، آسیب شدید مویرگی می‌تواند به نارسایی کلیه و سایر ارگان‌ها منجر شود، که در بیماران دیابتی سناریوی نگران‌کننده‌ای است (۳۹، ۴۰).

بیماران مبتلا به دیابت ممکن است نوروپاتی و اختلال عملکرد خودکار داشته باشند که به تاکی‌کاردی و افت فشار خون وضعیتی منجر می‌شود. وجود همزمان سندرم تاکی‌کاردی می‌تواند این علائم را تشدید کند و ترکیب این دو اختلال به خستگی، تپش قلب و سرگیجه منجر شده و در نهایت به تداوم علائم پساکووید کمک نماید (۴۱، ۴۲).

ضعف عضلانی پس از کووید-۱۹ است که به خستگی دامن می‌زند. در دیابت، نوروپاتی و میوپاتی می‌توانند باعث آتروفی عضلانی و سارکوپنی شوند. عفونت کووید-۱۹، بستری طولانی‌مدت، سوءتغذیه پروتئینی و درمان با کورتیکواستروئیدها اغلب منجر به سارکوپنی زودرس در بیماران شدید می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از افراد، به‌ویژه زنان، توده عضلانی اسکلتی پایینی دارند و مستعد سارکوپنی هستند. در نتیجه، بیماران مبتلا به دیابت طولانی‌مدت و به‌ویژه سالمندان و زنان پس از کووید-۱۹، نسبت به قبل از بیماری، ضعف بیشتری در عضلات اسکلتی پیدا می‌کنند. این وضعیت منجر به خستگی، محدودیت در راه رفتن و تأخیر بیشتر در روند بهبود می‌شود (۴۳، ۴۴).

بیش از ۲۸ روز، در ۴.۵٪ بیش از ۸ هفته و در ۲.۳٪ بیش از ۱۲ هفته باقی مانده است. به طور کلی، اگرچه درک ما از پساکووید در حال پیشرفت است، اما به پژوهش‌های بیشتری نیاز داریم. بیماران دیابتی برای پیشگیری از بروز یا تشدید سندرم پساکووید نیازمند کنترل دقیق قند خون و عوامل خطر هستند و داده‌های بیشتری برای روشن‌سازی اثرات دوسویه دیابت و سندرم پساکووید ضرورت دارد.

مدیریت این چالش نیازمند رویکردی جامع است: غربالگری منظم گلوکز ناشتا و HbA_{1c}، مداخله زودهنگام در سبک زندگی (رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی متناسب با وضعیت فرد)، و حمایت دارویی طبق دستورالعمل‌ها مانند متفورمین یا مهارکننده‌های SGLT₂ همچنین، یک مدل مراقبت چندرشته‌ای شامل متخصصان غدد، تغذیه، توان‌بخشی و مراقبت‌های اولیه ضروری است. آموزش بیماران درباره علائم هشداردهنده و اهمیت پایداری به درمان، نقشی محوری در کاهش عوارض دارد.

توانبخشی این بیماران معمولاً روندی کند دارد و نیازمند همکاری چندرشته‌ای است. در بیماران دیابتی، اصول پایه‌ای مدیریت باید رعایت شود. کنترل دقیق قند خون و مدیریت بیماری‌های همراه در فاز حاد کووید-۱۹ می‌تواند خطر بروز سندرم پساکووید را کاهش دهد. مصرف کورتیکواستروئیدها باید تنها در صورت ضرورت و با کوتاه‌ترین مدت تجویز شود و قند خون به طور دقیق پایش گردد. درمان سریع عفونت، تغذیه مناسب با تأکید بر افزایش دریافت پروتئین و اصلاح کمبود ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها اهمیت دارد. برحسب علائم، مشاوره روانشناختی باید در برنامه مدیریت گنجانده شود. فیزیوتراپی و ورزش باید پس از یک دوره استراحت کافی آغاز شوند اما تأخیر طولانی در شروع آن‌ها توصیه نمی‌شود. ورزش می‌تواند اثرات چندوجهی داشته باشد: بهبود سارکوپنی، سلامت روان، کارایی ریوی، ایمنی، کنترل قند خون و فشار خون. بهترین راه، برنامه تمرینی فردمحور و تحت‌نظر شامل تمرینات هوازی، مقاومتی و فیزیوتراپی قفسه سینه است. خوشبختانه علائم سندرم پساکووید در میزان قابل توجهی از بیماران با گذر زمان بهبود می‌یابد. مطالعه‌ای اپیدمیولوژیک مبتنی بر اپ (COVID Symptom Study) نشان داد تداوم علائم در ۱۳٪ بیماران

۱. Kazakou P, Paschou SA, Psaltopoulou T, Gavriatopoulou M, Korompoki E, Stefanaki K, et al. Early and late endocrine complications of COVID-19. *Endocrine connections*. 2021;10(9):R229-R39.
۲. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine involvement in COVID-19: mechanisms, clinical features, and implications for care. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2020;24(5):381-6.
۳. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43(7):1027-31.
۴. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes:

- understanding the reasons for worse outcomes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(9):782-92.
۵. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022;163(1):bqab203.
 ۶. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(5):۲۱۱-۲۱۱.
 ۷. Yonekawa A, Shimono N. Clinical significance of COVID-19 and diabetes: in the pandemic situation of SARS-CoV-2 variants including Omicron (B. 1.1. 529). *Biology*. 2022;11(3):400.

- .⁸ Rangu R, Wander PL, Zraika S. Does diabetes risk after SARS-CoV-2 infection depend on the viral variant? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;191:110054.
- .⁹ Kwan AC, Ebinger JE, Botting P, Navarrette J, Claggett B, Cheng S. Association of COVID-19 vaccination with risk for incident diabetes after COVID-19 infection. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e2255965-e.
- .¹⁰ Geravandi S, Mahmoudi-Aznaveh A, Azizi Z, Maedler K, Ardestani A. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021;32(11):842-5.
- .¹¹ Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature metabolism*. 2021;3(2):149-65.
- .¹² Mine K, Nagafuchi S, Mori H, Takahashi H, Anzai K. SARS-CoV-2 infection and pancreatic β cell failure. *Biology*. 2021;11(1):22.
- .¹³ Stathi D, Triantafyllidis KK, Zafeiri M, Karalliedde J, Kechagias KS. COVID-19 induced type 1 diabetes: A systematic review of case reports and series. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(11):03000605231210403.
- .¹⁴ Rajsufus BF, Mohana-Borges R, Allonso D. Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. *Heliyon*. 2023;9.(4)
- .¹⁵ Alves Abrantes JJP, Veríssimo de Azevedo JC, Fernandes FL, Duarte Almeida V, Custódio De Oliveira LA, Ferreira de Oliveira MT, et al. Viruses as a potential environmental trigger of type 1 diabetes mellitus. *Biomedical Reports*. 2024;20(5):81.
- .¹⁶ Grubišić B, Švitek L, Ormanac K, Sabo D, Mihaljević I, Bilić-Čurčić I, et al. Molecular mechanisms responsible for diabetogenic effects of COVID-19 infection—induction of autoimmune dysregulation and metabolic disturbances. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(14):11576.
- .¹⁷ Mazumder A, Roy N. Cytokine storm in COVID-19 in diabetic patients: a review. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*. 2020:S46-S9.
- .¹⁸ Ben Nasr M, D'Addio F, Montefusco L, Uselli V, Loretelli C, Rossi A, et al. Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic islets. *Diabetes*. 2022;71(7):1579-90.
- .¹⁹ Wu C-T, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell metabolism*. 2021;33(8):1565-76. e5.
- .²⁰ Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scottish Medical Journal*. 2020;65(4):154-60.
- .²¹ Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*. 2020;11:544639.
- .²² Tong ZWM, Grant E, Gras S, Wu M, Smith C, Barrett HL, et al. The role of T-cell immunity in COVID-19 severity amongst people living with type II diabetes. *The FEBS Journal*. 2021;288(17):5042-54.
- .²³ Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706.
- .²⁴ Merrell AJ, Stanger BZ. Adult cell plasticity in vivo: de-differentiation and transdifferentiation are back in style. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2016;17(7):413-25.
- .²⁵ Rim JS, Lewis P, Dave A, Rim J, Szuszkas K, Acosta C, et al. Direct Conversion of Human Preadipocytes into Hematopoietic, Neuronal, and Pancreatic α Cells by Oct4 and Klf4 Overexpression. *BioResearch Open Access*. 2015;4(1):389-97.
- .²⁶ Spijker HS, Ravelli RB, Mommaas-Kienhuis AM, van Apeldoorn AA, Engelse MA, Zaldumbide A, et al. Conversion of mature human β -cells into glucagon-producing α -cells. *Diabetes*. 2013;62(7):2471-80.
- .²⁷ Mathiyalagan P, Keating ST, Al-Hasani K, El-Osta A. Epigenetic-mediated reprogramming of pancreatic endocrine cells. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015;22(16):1483-95.
- .²⁸ Melkman-Zehavi T, Oren R, Kreda-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *The EMBO journal*. 2011;30(5):835-45.
- .²⁹ He X, Liu C, Peng J, Li Z, Li F, Wang J, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):427.
- .³⁰ Wang F, Liao Y, Li X, Ren C, Cheng C, Ren Y. Increased circulating myostatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2012;32(4):534-9.
- .³¹ Barbalho SM, Minniti G, Miola VFB, Haber JFdS, Bueno PCdS, de Argollo Haber LS, et al. Organokines in COVID-19: a systematic review. *Cells*. 2023;12(10):1349.
- .³² Kenoosh HA, Awad MM. Comparative Study of Apelin and Glucose Levels in COVID-19 Patients. *International journal of health sciences*. 2022;6(S6):6428-38.
- .³³ Alomar F. Methylglyoxal in COVID-19-induced hyperglycemia and new-onset diabetes. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2022;26.(11)
- .³⁴ Deng F, Gao D, Ma X, Guo Y, Wang R, Jiang W, et al. Corticosteroids in diabetes patients infected with COVID-19. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2021;190(1):29-31.
- .³⁵ Fettes KB, Judge SP, Daar ES, Hatlen TJ. Burden of hyperglycemia in patients receiving corticosteroids for severe COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2022;6(5):484-7.
- .³⁶ Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabetic Medicine*. 2020;38(1):e14378.
- .³⁷ Basra R, Whyte M, Karalliedde J, Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvascular research*. 2022;140:104310.
- .³⁸ Corcillo A, Whyte MB, Vas P, Karalliedde J. Microvascular disease in diabetes and severe COVID-19 outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(4):200-1.
- .³⁹ Chandy A, Pawar B, John M, Isaac R. Association between diabetic nephropathy and other diabetic microvascular and macrovascular complications. *Saudi Journal of kidney diseases and transplantation*. 2008;19(6):924-8.
- .⁴⁰ Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes. *Renal failure*. 2012;34(1):126-9.
- .⁴¹ Espinosa-Gonzalez AB, Master H, Gall N, Halpin S, Rogers N, Greenhalgh T. Orthostatic tachycardia after COVID-19. *Bmj*. 2023;380.
- .⁴² Bistrovic P, Besic D, Cikara T, Antolkovic L, Bakovic J, Radic M, et al. Relative bradycardia and tachycardia and their associations with adverse outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2023;24(8):238.
- .⁴³ Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 2020;42(6):1547-78.
- .⁴⁴ Lien ASY, Hwang JS, Jiang YD. Diabetes related fatigue sarcopenia, frailty. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;9(1):3.

سندرم پی‌اس‌سی از کووید-۱۹ در کودکان

چکیده

مقدمه: سندرم پساکووید-۱۹ (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection; PASC)، که اغلب به عنوان «کووید طولانی» شناخته می‌شود، یک عارضه چندسیستمی پیچیده ناشی از عفونت SARS-CoV-2 است که کودکان و نوجوانان را نیز به طور گسترده تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مرور جامع، بر پایه شواهد علمی معتبر، اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی (با تمرکز ویژه بر جنبه‌های عصبی-مغزی، واسکولیتی و آلرژیک)، مکانیسم‌های ایمونولوژیک زیربنایی و راهبردهای مدیریتی در جمعیت اطفال را تحلیل می‌کند.

یافته‌ها: شیوع PASC در کودکان بین ۱ تا ۲۷ درصد متغیر بوده و عوامل خطری مانند سن بالاتر، جنس مؤنث، شدت عفونت حاد، سابقه سندرم التهابی چندسیستمی کودکان (MIS-C)، بیماری‌های زمینه‌ای (مانند آسم، آلرژی و چاقی) و عفونت مجدد در بروز آن نقش کلیدی دارند. تظاهرات عصبی شامل مه مغزی، خستگی مزمن، سردرد، اختلالات خلقی و اضطرابی است، در حالی که تظاهرات واسکولیتی اغلب به صورت MIS-C با درگیری عروق کرونر و سایر عروق ظاهر می‌شود. مکانیسم‌های ایمونولوژیک شامل التهاب سیستمیک مزمن، اختلال در تنظیم سلول‌های T و B، فعال‌سازی بیش از حد سلول‌های ایمنی ذاتی (مانند نوتروفیل‌ها از طریق NETosis و ماکروفاژها از طریق مسیر STING)، تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و تمایل به پاسخ Th2 است که زمینه‌ساز تشدید واکنش‌های آلرژیک می‌شود. مطالعات جدید تأکید می‌کنند که PASC می‌تواند کیفیت زندگی و سلامت روانی کودکان را با افزایش خطر اضطراب شدید، افسردگی و مشکلات خواب به طور قابل توجهی مختل کند.

نتیجه‌گیری: مدیریت موفق PASC نیازمند رویکرد چندتخصصی، تشخیص زودهنگام، مداخلات حمایتی و درمان‌های هدفمند است. با ظهور واریانت‌های جدید مانند Omicron و تأثیر واکسیناسیون در کاهش شدت PASC (تا ۵۰ درصد در نوجوانان)، پیش‌آگهی بهبود یافته است، اما نیاز به مطالعات طولی برای توسعه درمان‌های نوین و پروتکل‌های پیشگیری همچنان احساس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پساکووید، التهاب، اطفال، سندرم التهابی چندسیستمی کودکان

اکرم جعفریان^۱، راحله عساری^۲، محمودرضا اشرفی^۳، مسعود موحدی^۲، هانیه مجتهدی^۱، مریم صدرالسادات^۱، سارا اسدی اصل^۱، نرجس سلیمانی فرا^۱، محمدعلی ذوالفقاری^۱، علیرضا استقامتی^۳، عبدالرحمان رستمیان^۳، روح الله شیرزادی^۲، محمدحسین نیک نام^{۱*}

۱ مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

از پیامدهای بلند مدت بر رشد و سلامت روانی کودکان جلوگیری شود (۱۰).

۱. سندروم پساکوئید در کودکان

۲. اپیدمیولوژی و چالش‌های برآورد شیوع

برآوردهای مربوط به شیوع PASC در کودکان به دلیل ناهمگونی در تعاریف مورد استفاده، طراحی مطالعات و روش‌های پیگیری بسیار متغیر است (۹، ۱۱). یک مطالعه در ایالات متحده دامنه شیوع را از کمتر از ۱ درصد تا ۲۷ درصد گزارش کرده است، اما مطالعات جدیدتر در سال ۲۰۲۵ شیوع را تا ۳۲.۵ درصد در گروه‌های پرخطر (مانند کودکان با عفونت مجدد) برآورد می‌کنند (۲، ۱۱). یک مطالعه چندمرکزی بزرگ که سوابق الکترونیکی سلامت را بررسی می‌کرد، بروز PASC غیر از MIS-C را ۳.۷ درصد برآورد نمود، در حالی که در کودکان با سابقه عفونت حاد شدید، این نرخ به ۱۵-۱۰ درصد افزایش می‌یابد (۸، ۹).

یک «اومبرلا ریویو» نیز شیوع استخراج‌شده را بین ۲۳.۳۶ تا ۲۵.۲۴ درصد نشان داد، اما تأکید کرد که این نرخ با افزایش مدت پیگیری (به عنوان مثال، بیش از ۱۲ ماه) به طور قابل توجهی به ۱۴.۸۹ درصد کاهش می‌یابد. این تغییرپذیری بالا، نیاز مبرم به تعاریف استانداردسازی‌شده (مانند تعریف WHO برای Post-COVID Condition) و انجام مطالعات آینده‌نگر با دوره‌های پیگیری طولانی مدت را آشکار می‌سازد (۹، ۱۲، ۱۳).

۳. تظاهرات بالینی: یک سندرم چندسیستمی

الگوی علائم در سندرم پساکوئید-۱۹ کودکان بسیار متنوع و چندسیستمی است و کیفیت زندگی، عملکرد تحصیلی و مشارکت در فعالیت‌ها را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹).

۱.۳. تظاهرات عمومی و سیستمیک

همه‌گیری کوئید-۱۹ ناشی از ویروس SARS-CoV-۲ چالش‌های بهداشتی بی‌سابقه‌ای را در سراسر جهان ایجاد کرده است. اگرچه در ابتدا تصور می‌شد کودکان نسبت به بزرگسالان کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند، اما به مرور زمان مشخص شد که جمعیت کودکان نیز می‌تواند عوارض قابل توجهی از جمله عفونت‌های حاد خفیف تا عوارض طولانی‌مدت مانند PASC را تجربه کند (۱، ۲). سندرم پس از کوئید-۱۹ (PASC) به طیفی از علائم جدید، عودکننده یا مستمر اطلاق می‌گردد که بیش از دوره بهبودی حاد عفونت (معمولاً ۴ تا ۱۲ هفته) تداوم می‌یابد و می‌تواند سیستم‌های متعددی را درگیر کند (۳، ۴). اگرچه تمرکز اولیه بر بزرگسالان بود، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که کودکان و نوجوانان نیز می‌توانند تحت تأثیر این سندرم قرار گیرند (۵). مطالعات اخیر در سال ۲۰۲۵ حاکی از شیوع بالاتر این سندرم در کودکان زیر ۵ سال و ارتباط آن با اختلالات متابولیک پس از عفونت است (۶، ۷). برآوردهای شیوع PASC در کودکان به دلیل ناهمگونی در تعاریف، طراحی مطالعات و روش‌های پیگیری بسیار متغیر است، اما داده‌های الکترونیکی سلامت نشان‌دهنده بروز ۳.۷ تا ۱۰ درصد غیرمرتبط با MIS-C است (۸، ۹). این مرور جامع قصد دارد با ترکیب یافته‌های مطالعات اخیر، تصویری روشن و به‌روز از اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، عوامل خطر، مکانیسم‌های ایمنولوژیک و راهبردهای مدیریتی PASC در کودکان ارائه دهد. علاوه بر این، با افزودن جنبه‌های جدید مانند تأثیر عفونت مجدد و اختلالات متابولیک، این مرور بر نیاز به رویکردهای پیشگیری مانند واکسیناسیون تقویت‌شده و غربالگری منظم تأکید می‌کند تا

- **خستگی:** شایع‌ترین تظاهر، خستگی است که شیوع آن از ۹.۴٪ تا ۴۷٪ گزارش شده است (۱۳، ۱۲). یک زیرگروه خاص از بیماران، «ناخوشی پس از فعالیت» (PEM) را تجربه می‌کنند که علامت شاخص سندرم خستگی مزمن/انسفالومیلیت میالژیک (ME/CFS) محسوب می‌شود (۱۴).

- **علائم قلبی-تنفسی:** تنگی نفس (۴.۳٪ تا ۴۳٪) و درد قفسه سینه از جمله این علائم هستند (۱۳، ۱۲، ۹). همچنین، علائم مشابه «سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی» (POTS) ناشی از درگیری سیستم عصبی خودمختار (Dysautonomia) دیده می‌شود (۱۴، ۹).

- **علائم دیگر:** دردهای عضلانی-مفصلی، اختلالات خواب و علائم گوارشی نیز به کرات گزارش شده‌اند (۹، ۱۳).

۲.۳. تظاهرات عصبی-مغزی (Neurological Manifestations)

اگرچه COVID-۱۹ حاد در کودکان اغلب خفیف است، دستگاه عصبی مرکزی و محیطی می‌تواند هدف قابل توجهی برای عواقب پس از عفونت باشد. تظاهرات عصبی سندرم پساکووید-۱۹ در کودکان طیف وسیعی از علائم را در بر می‌گیرد (۱۵، ۱۶).

الف) طیف علائم عصبی و روانپزشکی شایع:

- **مه مغزی (Brain Fog):** این اصطلاح برای توصیف مجموعه‌ای از اختلالات شناختی شامل مشکلات در تمرکز، اختلال حافظه کوتاه‌مدت، کندی سرعت پردازش

اطلاعات و مشکلات در یافتن کلمات به کار می‌رود. این علامت به ویژه در نوجوانان گزارش شده و می‌تواند عملکرد تحصیلی را به شدت تحت تأثیر قرار دهد (۱۶).

- **سردرد:** می‌تواند از نوع تنشی یا میگرنی باشند و اغلب به صورت مداوم یا عودکننده ظاهر می‌شوند. شیوع سردرد در کودکان مبتلا به سندرم PASC بین ۴۶ تا ۳۵ درصد گزارش شده است (۹، ۱۳).

- **خستگی و عدم تحمل فعالیت:** این شایع‌ترین علامت در سندرم پساکووید-۱۹ کودکان است که اغلب با ناخوشی پس از فعالیت (PEM) همراهی باشد (۱۴).

- **اختلالات خلقی و اضطرابی:** افزایش شیوع اضطراب، افسردگی، تحریک‌پذیری و نوسانات خلقی در کودکان مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ مشاهده شده است (۹، ۱۶).

- **اختلالات خواب:** شامل بی‌خوابی (اینسومنیا)، خواب غیرآرام و عدم احساس تجدید قوا پس از بیداری می‌باشد (۱۶).

- **اختلالات حس بویایی و چشایی:** اگرچه این علائم در فاز حاد شایع‌تر است، اما در برخی کودکان به صورت مزمن ادامه می‌یابد (۱۷).

- **علائم مشابه سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS):** این علائم شامل سرگیجه، تپش قلب، عدم تحمل ایستادن و سنکوپ است که ناشی از

اختلال در سیستم عصبی خودمختار (Dysautonomia) می‌باشد (۹، ۱۴).

تنها علیه ویروس، بلکه به اشتباه علیه بافت‌های خود بدن از جمله بافت عصبی نیز واکنش نشان دهد و اتوآنتی‌بادی تولید کند. مطالعات، وجود اتوآنتی‌بادی‌ها علیه گیرنده‌های G-protein coupled مانند گیرنده β_2 -آدرنرژیک و موسکارینیک را در بیماران مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ نشان داده‌اند. این اتوآنتی‌بادی‌ها می‌توانند در انتقال سیگنال‌های عصبی اختلال ایجاد کرده و منجر به علائم Dysautonomia مانند POTS، خستگی و مه مغزی شوند (۱۹).

• **تشنج و میوپاتی:** در موارد نادرتر، تشنج و ضعف عضلانی نیز گزارش شده است. یک مطالعه بیمارستانی در ایران، تشنج (۴۵ درصد) و ضعف عضلانی (۲۶ درصد) را به عنوان شایع‌ترین تظاهرات نورولوژیک حاد و پس از آن گزارش کرد (۱۵). مطالعات ۲۰۲۵ نشان می‌دهند که در کودکان زیر ۵ سال، علائم عصبی ممکن است با تأخیر در رشد همراه باشد (۶).

ب) مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک تظاهرات عصبی:

• آسیب اندوتلیال و اختلال در گردش خون

میکرو: ویروس می‌تواند سلول‌های اندوتلیال عروق خونی را آلوده کند و باعث آندوتلیت (التهاب رگ‌ها) و ایجاد میکروترومبوز (لخته‌های خون کوچک) شود. این امر می‌تواند جریان خون مویرگی به مغز را مختل کند و منجر به ایسکمی خفیف اما گسترده و کاهش تحویل اکسیژن شود. این هیپوکسی نسبی می‌تواند در بروز خستگی شدید و اختلالات شناختی نقش داشته باشد (۲۰).

• التهاب سیستمیک و طوفان سیتوکینی: عفونت

حاد SARS-CoV-۲ می‌تواند یک پاسخ التهابی سیستمیک شدید را تحریک کند که با ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-۶، TNF- α و CRP همراه است. این مولکول‌های التهابی می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کرده یا یکپارچگی آن را مختل کنند. ورود این سیتوکین‌ها به سیستم عصبی مرکزی می‌تواند منجر به التهاب عصبی

(Neuroinflammation) شود. این التهاب

می‌تواند به طور مستقیم به نورون‌ها آسیب رسانده، عملکرد سیناپس‌ها را مختل کند و باعث ایجاد علائمی مانند مه مغزی، خستگی و تغییرات خلقی شود (۶، ۱۸).

• پایداری ویروس در مخازن بدن: شواهدی از

پایداری قطعات ویروسی یا RNA ویروس در بافت‌های مختلف بدن (از جمله دستگاه گوارش و احتمالاً سیستم عصبی) ماه‌ها پس از عفونت حاد گزارش شده است. این پایداری می‌تواند یک پاسخ ایمنی و التهابی مزمن و با درجه پایین را تحریک کند که به طور مداوم به بافت‌ها آسیب می‌رساند و علائم را تداوم می‌بخشد (۲۱).

• واکنش خودایمنی و مولکول‌های مقلد:

ساختارهای ویروسی ممکن است شباهت مولکولی به پروتئین‌های میزبان داشته باشند (مولکول‌های مقلد). این شباهت می‌تواند باعث شود سیستم ایمنی بدن نه

• اختلال در مسیرهای متابولیک مغز: مطالعات

تصویربرداری عصبی در بزرگسالان مبتلا به سندرم پسا کووید-۱۹ کاهش در متابولیسم گلوکز در برخی مناطق مغز را نشان داده‌اند. این هیپومتابولیسم می‌تواند با احساس خستگی شدید و مه مغزی مرتبط باشد (۲۲). در کودکان، این اختلال می‌تواند با تغییرات پروتئومیک مرتبط باشد (۷).

۳.۳. تظاهرات واسکولیتی (Vasculitic Manifestations)

با گسترش همه‌گیری کووید-۱۹، موارد متعددی از عوارض طولانی‌مدت این بیماری تحت عنوان "لانگ کووید" گزارش شده‌است. یکی از تظاهرات نادر اما جدی لانگ کووید در کودکان، بروز انواع واسکولیت است که می‌تواند با درگیری عروق کوچک، متوسط و حتی عروق کرونر همراه باشد (۲۳). این تظاهرات اغلب در قالب سندرم التهابی چندسیستمی در کودکان (MIS-C) که خود یک بیماری پسا-عفونی با ویژگی‌های واسکولیتی است، دیده می‌شود (۲۴).

الف) تظاهرات بالینی واسکولیت:

• **سندرم شبه کاوازاکی:** بسیاری از کودکان مبتلا به MIS-C معیارهای کامل یا ناقص بیماری کاوازاکی را دارند، از جمله تب، راش، ترک خوردن لب‌ها، قرمزی ملتحمه، تغییرات در اندام‌ها و مهم‌تر از همه، درگیری عروق کرونر که می‌تواند به صورت اتساع یا آنوریسم عروق کرونر تظاهر یابد (۲۴، ۲۵).

• **درگیری عروق دیگر:** علاوه بر عروق کرونر، درگیری عروق مغزی، کلیوی و عروق محیطی نیز گزارش شده است (۲۶).

• **علائم سیستمیک:** بروز علائم مفصلی (آرترالژی و آرتریت)، دردهای عضلانی و درگیری ریوی (هموراژ آلوئولی) ممکن است رخ دهد (۲۴).

• **چالش‌های تشخیصی:** تأخیر در تشخیص به دلیل شباهت علائم با سایر بیماری‌های التهابی مانند کاوازاکی کلاسیک، شوک سمی و لوپوس اریتماتوز سیستمیک شایع است (۲۷).

ب) مکانیسم‌های ایمونولوژیک واسکولیت پس از کووید:

• **فعال‌سازی مسیر STING:** اتصال SARS-CoV-۲ به ریسپتور ACE۲ می‌تواند منجر به فعال‌سازی مسیر (STING محرک ژن‌های اینترفرون) شود. این فعال‌سازی باعث افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IFN-\gamma$ می‌گردد که در نهایت می‌تواند به تخریب الاستین عروقی و ایجاد آنوریسم در عروق کرونر بینجامد (۲۸).

• **واسکولیت با واسطه کمپلکس ایمنی:** تولید زودهنگام آنتی‌بادی IgA علیه ویروس و تشکیل کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی می‌تواند منجر به رسوب این کمپلکس‌ها در دیواره عروق و فعال‌سازی سیستم کمپلمان شود. این فرآیند باعث آسیب اندوتلیال عروق و ایجاد التهاب می‌گردد. فعال‌سازی پاسخ $Th2$ و

تولید بیش از حد آنتی‌بادی نیز در این فرآیند نقش دارد (۳۰، ۳۹).

• نقش NETosis در آسیب عروقی: ترشح بیش از

حد آنزیم‌های MPO (میلوپراکسیداز) و PR۳ از نوتروفیل‌ها از طریق فرآیند NETosis (تشکیل تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی) می‌تواند پاسخ التهابی را تشدید و به اندوتلیال عروق آسیب برساند. این مکانیسم به ویژه در پاتوژنز واسکولیت‌های مرتبط با ANCA (سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل) مطرح است و در برخی موارد MIS-C نیز گزارش شده‌است (۳۱، ۳۲). در کودکان با Long COVID، سطح مارکرهای فعال‌سازی نوتروفیل و NETs به صورت مزمن افزایش یافته است (۳۳).

• اتوانتی‌بادی‌ها: همانطور که در بخش عصبی ذکر

شد، تولید اتوانتی‌بادی علیه سلول‌های اندوتلیال و پروتئین‌های بافت همبند می‌تواند به طور مستقیم در ایجاد آسیب واسکولیتی نقش داشته باشد. مطالعات، وجود اتوانتی‌بادی علیه سلول‌های اندوتلیال را در کودکان مبتلا به MIS-C تأیید کرده‌اند (۳۴).

۴. عوامل خطر مؤثر در ابتلا

تحلیل داده‌های چندین مطالعه نشان می‌دهد که برخی ویژگی‌های بالینی و فردی می‌توانند احتمال بروز سندرم PASC را در کودکان افزایش دهند:

- **سن و جنس:** کودکان بزرگ‌تر و نوجوانان و همچنین جنس مونث به طور ثابت در مطالعات به عنوان گروه‌های پرخطر شناسایی شده‌اند (۹، ۱۲، ۱۳).

- **شدت عفونت حاد:** ابتلای شدید به کووید-۱۹ که منجر به بستری شدن در بیمارستان گردد، با خطر بالاتر بروز سندرم پساکووید-۱۹ مرتبط است (۹، ۱۲، ۱۳).

- **بیماری‌های زمینه‌ای:** وجود آسم، آلرژی، اتوپی، چاقی یا نقص ایمنی از عوامل مستعدکننده محسوب می‌شوند (۹، ۱۲). به عنوان مثال، یک مطالعه نشان داد شیوع آسم در کودکان مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ با تظاهرات تنفسی، تقریباً پنج برابر بیشتر از جمعیت عمومی بود (۹).

• سابقه سندرم التهابی چندسیستمی MIS-C

C: کودکان با این سابقه در معرض خطر بالاتری برای اختلالات ایمنی و عروقی پایدار هستند (۱۳).

۵. مکانیسم‌های ایمونولوژیک سندرم پساکووید

(PASC) در کودکان

درک مکانیسم‌های ایمونولوژیک زمین‌ساز PASC کلیدی برای تشخیص و درمان به موقع این عارضه است. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که لانگ کووید در کودکان با فعال‌سازی مزمن و اختلال در تنظیم هر دو بخش ایمنی ذاتی و اکتسابی همراه است (۱۹، ۳۴).

۱.۵. اختلال در ایمنی سلولی (سلول‌های T)

• عدم تعادل در زیرمجموعه‌های سلول

T: مطالعات نشان می‌دهند کودکان مبتلا به PASC ممکن است دچار کاهش نسبی سلول‌های T کمکی (CD4+) و افزایش فعال‌سازی سلول‌های T سیتوتوکسیک (CD8+) شوند [۳۳، ۳۱، ۷۸]. کودکان با علائم عصبی-روانی پایدار، دارای کاهش تنوع repertoire سلول T (TCR) و افزایش کلون‌های اختصاصی بودند که ممکن است نشان‌دهنده پاسخ خودایمنی یا واکنش مداوم به آنتی‌ژن‌های ویروسی باقیمانده باشد (۳۴، ۳۵).

• کاهش سلول‌های T تنظیمی (Treg): کاهش در

تعداد یا عملکرد سلول‌های Treg در برخی کودکان با علائم PASC گزارش شده است. این کاهش می‌تواند منجر به از دست رفتن تحمل ایمنی، التهاب بی‌دریغ و افزایش خطر پاسخ‌های خودایمنی شود (۳۴).

• شواهد از خستگی و فرسودگی T سل: در سندرم

پساکووید-۱۹، الگو ممکن است شامل یک حالت "خستگی (Exhaustion)" یا عملکرد ناکارآمد T سل‌ها باشد که قادر به پاکسازی کامل ویروس یا تعدیل پاسخ ایمنی نیستند (۳۶).

۲.۵. فعال‌سازی غیرطبیعی ایمنی هومورال (سلول‌های

B و آنتی‌بادی‌ها)

• افزایش آنتی‌بادی‌های خودایمنی: یکی از

یافته‌های کلیدی در کودکان با علائم سندرم پساکووید-۱۹، تولید آنتی‌بادی‌های خودواکنشگر (اتوآنتی‌بادی) علیه

آنتی‌ژن‌های بدن (مانند آنتی‌ژن‌های عصبی، قلبی و بافت همبند) است که نشان‌دهنده فعال‌سازی نامناسب لنفوسیت‌های B است (۳۰، ۳۴).

• تغییرات در زیرمجموعه‌های سلول B: تغییر در

فنوتیپ و زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های B از جمله افزایش سلول‌های B فعال شده و کاهش سلول‌های B بکر (Naive) در کودکان پساکووید دیده می‌شود (۳۷).

۳.۵. اختلال در عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی

• سلول‌های کشنده طبیعی (NK): کودکان با علائم

لانگ کووید، به‌ویژه خستگی و اختلالات عصبی، دارای کاهش معنادار در فراوانی سلول‌های NK در خون بودند و فعالیت سیتوتوکسیک این سلول‌ها نیز کاهش یافته بود (۳۸).

• نوتروفیل‌ها و تله‌های خارج سلولی

نوتروفیلی (NETs): کودکان مبتلا به سندرم PASC، حتی ماه‌ها پس از عفونت اولیه، سطوح بالاتری از مارکرهای فعال‌سازی نوتروفیل و آنزیم‌هایی مانند الاستاز و میلوپراکسیداز (MPO) در سرم خوددارند (۱۸، ۳۸). تشکیل مزمن "تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی" (NETs) می‌تواند به التهاب عروقی مزمن و آسیب بافتی کمک کند (۳۲).

• ماکروفاژها و پایداری التهاب: فعال‌سازی مزمن

ماکروفاژها در بافت‌های مختلف ممکن است در سندرم PASC رخ دهد. این فعال‌سازی مداوم می‌تواند منجر به ترشح پایدار سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تغییر فنوتیپ

ماکروفاژها به حالت پروالتهابی (M۱) شود که به التهاب مداوم کمک می‌کند (۲۸, ۱۸).

۴.۵. پیوند ایمونولوژیک بین سندرم پساکووید-۱۹ و

تظاهرات آلرژیک

مطالعات نشان می‌دهند که عفونت با SARS-CoV-۲ می‌تواند تعادل طبیعی سیستم ایمنی را برهم زده و با ایجاد یک محیط سیتوکینی Th۲، زمینه‌ساز ظهور یا تشدید بیماری‌های آلرژیک شود (۳۹).

• تمایل به پاسخ Th۲: بیماران مبتلا به سندرم

PASC دارای سطوح بالاتری از سیتوکین‌های مرتبط با Th۲ (مانند IL-۴، IL-۵ و IL-۱۳) و در برخی موارد، سطح IgE سرمی هستند [۳۷، ۳۹].

• فعال‌سازی ماست سل‌ها SARS-CoV-۲:

می‌تواند مستقیماً یا غیرمستقیم ماست سل‌ها را فعال کند و منجر به ترشح هیستامین، تریپتاز و سایر میانجی‌های التهابی شود (۳۹، ۴۰).

• اختلال در سد مخاطی و میکروبیوم: عفونت

کووید-۱۹ می‌تواند به سد مخاطی روده و ریه آسیب زده و موجب اختلال در میکروبیوم شود. این تغییرات می‌تواند نفوذپذیری را افزایش داده و سیستم ایمنی را در معرض آلرژن‌های بیشتری قرار دهند (۴۱).

۶. رویکردهای تشخیصی و مدیریتی

از آنجا که PASC یک تشخیص بالینی است و هیچ نشانگر زیستی اختصاصی برای آن وجود ندارد، رویکرد تشخیصی بر پایه

شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی و رد تشخیص‌های جایگزین استوار است (۹).

• ارزیابی چندرشته‌ای: راهنماهای بالینی بر ارزیابی

تیمی توسط متخصصان اطفال، عفونی، ریه، قلب، اعصاب، روماتولوژی و روانپزشکی تأکید دارند (۹، ۱۴).

• تست‌های تخصصی: از آزمون‌های تخصصی مانند

اسپیرومتری، اکوکاردیوگرام، هولتر مانیتورینگ، تست تحمل ایستادن (برای POTS)، MRI مغز و آنالیز مایع مغزی-نخاعی بسته به علائم بیمار استفاده می‌شود (۹، ۱۵).

• ارزیابی ایمونولوژیک: اندازه‌گیری سیتوکین‌ها،

اتوانتی‌بادی‌ها، زیرمجموعه‌های لنفوسیتی و مارکرهای فعال‌سازی سلول‌های ایمنی می‌تواند در شناسایی اختلالات زمینه‌ای مفید باشد (۳۰، ۳۴).

• مدیریت درمانی: درمان عمدتاً حمایتی و متمرکز بر

علائم است. این مدیریت می‌تواند شامل «مدیریت انرژی» (Pacing) برای جلوگیری از PEM، فیزیوتراپی، کاردرمانی، مداخلات روانشناختی و در موارد خاص، دارودرمانی مانند درمان‌های مورد استفاده در POTS، داروهای ضدالتهاب یا در موارد شدید، ایمونومدولاتورها باشد (۹، ۱۴، ۴۲).

۷. مدیریت تخصصی تظاهرات واسکولیتی و آلرژیک در

سندرم پساکووید کودکان

۱.۷. مدیریت واسکولیت مرتبط با سندرم پساکووید-

۱۹

درمان واسکولیت ناشی از PASC به شدت درگیری عروقی و ارگان‌های درگیر بستگی دارد و نیازمند رویکردی چندتخصصی است.

۱.۱.۷. ارزیابی تشخیصی جامع:

- تصویربرداری: اکوکاردیوگرافی سریال برای پایش عروق کرونر، آنژیوگرافی CT برای ارزیابی عروق بزرگ، MRI/MRA برای عروق مغزی (۲۴).

- آزمایش‌های التهابی: پیگیری CRP، ESR، فریتین و D-dimer (۲۵).

- ارزیابی ایمونولوژیک: بررسی اتوانتی‌بادی‌ها (ANCA، ANA، آنتی‌فسفولیپید)، کمپلمان (C۳، C۴)، سیتوکین‌های التهابی (۹، ۳۴).

۲.۱.۷. راهبردهای درمانی:

الف) درگیری خفیف تا متوسط:

- کورتیکواستروئیدها: کورتیکواستروئیدها: پردنیزولون خوراکی با دوز ۱-۲ mg/kg/day به مدت ۲-۴ هفته با کاهش تدریجی طی ۸-۶ هفته (۴۲).

- ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG): با دوز ۲ g/kg برای موارد مقاوم به کورتیکواستروئید یا با درگیری عروق کرونر (۴۱).

ب) درگیری شدید یا تهدیدکننده حیات:

- پالس متیل‌پردنیزولون: ۳۰ mg/kg/day (حداکثر ۱ گرم) به مدت ۳-۵ روز برای موارد با شوک یا اختلال عملکرد بطنی شدید (۲۵).

- آنتاگونیست‌های IL-۱ (آناکینرا): ۲-۴ mg/kg/day زیرجلدی برای موارد مقاوم با مشخصات inflammasome غالب (۴۳).

- آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IL-۶ (توسیلیزومب): برای موارد با مشخصات طوفان سیتوکینی (۴۴).

پایش و پیگیری:

- اکوکاردیوگرافی هفتگی در ماه اول، سپس هر ۲-۴ هفته تا ۳ ماه
- ارزیابی عملکرد کلیوی و کبدی ماهانه
- پایش رشد و تکامل در کودکان دریافت‌کننده درمان‌های طولانی‌مدت (۱۳)

۲.۷. مدیریت تظاهرات آلرژیک در سندرم پساکووید-

۱۹

۱.۲.۷. ارزیابی جامع آلرژی:

- تست‌های پوستی پریک برای آلرژن‌های استنشاقی و غذایی
- اندازه‌گیری IgE توتال و اختصاصی
- تست تحریک برونشی با متاکولین در موارد شک به آسم

- اندازه‌گیری تریپتاز سرمی برای بررسی فعال‌سازی ماست سل‌ها (۳۹)

۲.۲.۷. مدیریت فوریت‌های آلرژیک:

- آموزش استفاده از اپی‌نفرین برای واکنش‌های آنافیلاکتیک

راهبردهای درمانی مرحله‌ای:

مرحله اول: مداخلات پایه و تغییر سبک زندگی

- حذف آلرژن: شناسایی و اجتناب از آلرژن‌های محرک
- رژیم غذایی کم‌هیستامین: حذف غذاهای تخمیر شده، غذاهای دریایی، گوجه فرنگی، آووکادو

- برنامه عمل نوشته شده برای فوریت‌های آلرژیک
- پایش منظم عملکرد ریوی با اسپرومتری

۸. نقش واریانت‌های ویروس، واکسیناسیون و پیش‌آگهی

شواهد اولیه نشان می‌دهند که با ظهور واریانت‌های جدید مانند Omicron که با بیماری حاد خفیف‌تری همراه هستند، ممکن است بروز و شدت PASC در کودکان کاهش یابد (۱۲). علاوه بر این، واکسیناسیون ضد کووید-۱۹ به عنوان یک عامل محافظتی بالقوه مطرح شده است. اگر داده‌های کودکان در این زمینه هنوز محدود است، اما منطقی است که فرض کنیم واکسیناسیون با کاهش بروز و شدت عفونت حاد، می‌تواند به کاهش بار کلی سندرم پساکووید-۱۹ در جمعیت کودکان کمک کند (۱۲، ۴۹). مطالعات ۲۰۲۵ نشان‌دهنده کارایی ۵۰ درصدی واکسیناسیون در کاهش PASC در نوجوانان است (۲۷). پیش‌آگهی کلی بهبود یافته است، اما در موارد عفونت مجدد، خطر پایداری علائم افزایش می‌یابد (۲).

- بازتوانی ریوی: تمرینات تنفسی تحت نظارت برای بهبود عملکرد ریوی (۴۵)

مرحله دوم: درمان‌های دارویی خط اول

- آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم: ستیریزین یا لوراتادین با دوز استاندارد (۳۹)
- کورتیکواستروئیدهای استنشاقی: برای کنترل آسم و رینیت آلرژیک
- مهارکننده‌های لکوترین: مونتلوکاست برای آسم و کهیر (۴۶)

مرحله سوم: درمان‌های تخصصی برای موارد مقاوم

- اومالیزوماب: برای آسم شدید آلرژیک و کهیر مزمن و حدود ۳۰۰-۱۵۰ mg هر ۴ هفته بر اساس وزن و سطح IgE (۴۷)
- آنتی IgE درمانی: برای موارد با سطوح بسیار بالای IgE (۴۸)

نتیجه‌گیری

سندرم پس از کووید-۱۹ یک عارضه واقعی، پیچیده و چندسیستمی از عفونت SARS-CoV-۲ در کودکان و نوجوانان است که می‌تواند تأثیر عمیقی بر سلامت فیزیکی، روانی و کیفیت زندگی بیماران داشته باشد. تظاهرات آن بسیار متنوع است، اما

علائم عصبی-مغزی (مانند خستگی، مه مغزی و سردرد) و در مواردی تظاهرات واسکولیتی (به ویژه در قالب MIS-C) از چالش‌برانگیزترین موارد هستند. مکانیسم‌های ایمنولوژیک زمین‌ساز PASC ریشه در یک پاسخ التهابی مزمن، اختلال در تعادل و عملکرد لنفوسیت‌های T و B، فعال‌سازی مداوم سلول‌های ایمنی ذاتی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ماست سل‌ها) و تولید اتوانتی‌بادی‌ها دارد. این نابسامانی ایمنی نه تنها علائم کلاسیک را توجیه می‌کند، بلکه زمینه‌ساز بروز یا تشدید واکنش‌های آلرژیک و بیماری‌های خودایمنی نیز هست (۶، ۹). مطالعات جدید در سال ۲۰۲۵ تأکید می‌کنند که PASC در کودکان ممکن است با اختلالات متابولیک و پروتئومیک همراه باشد، که این امر نیاز به رویکردهای تشخیصی نوین مانند پروفایلینگ متابولیک را برجسته می‌کند (۷). برای پیشرفت در این زمینه، انجام مطالعات آینده‌نگر با طراحی قوی، تعاریف استاندارد، گروه‌های کنترل مناسب و پیگیری طولانی‌مدت برای ردیابی تحولات ایمنولوژیک و بالینی ضروری

است. چنین پژوهش‌هایی نه تنها درک بهتری از پاتوفیزیولوژی ارائه می‌دهند، بلکه پایه‌ای برای توسعه راهبردهای پیشگیری (مانند واکسیناسیون تقویت‌شده و جلوگیری از عفونت مجدد) و پروتکل‌های درمانی هدفمند و چندرشته‌ای (مانند تعدیل‌کننده‌های ایمنی خاص و برنامه‌های بازتوانی) خواهند بود (۱۰). در نهایت، غربالگری، تشخیص به موقع و مدیریت حمایتی و تخصصی برای کودکان مبتلا به PASC حیاتی است تا از پیامدهای ماندگار این بیماری بر رشد، شکوفایی و سلامت روانی آنان جلوگیری شود. با توجه به تفاوت‌های PASC در کودکان نسبت به بزرگسالان (مانند علائم خفیف‌تر اما پایدارتر)، نیاز به راهنماهای بالینی اختصاصی برای اطفال احساس می‌شود (۳).

منابع

۱. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Carducci FIC, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(9):653–61.
۲. Zhang B, Wu Q, Jhaveri R, Zhou T, Becich MJ, Bisyuk Y, et al. Long COVID associated with SARS-CoV-2 reinfection among children and adolescents in the omicron era (RECOVER-EHR): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025.
۳. Coughtrey A, Pereira SMP, Ladhani S, Shafran R, Stephenson T. Long COVID in children and young people: then and now. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2025;38(5):487–92.
۴. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet infectious diseases*. 2022;22(4):e102–e7.
۵. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). ۲۰۲۱;۱۱۰(۷):۲۲۰۸.
۶. Lawler NG, Yonker LM, Lodge S, Nitschke P, Leonard MM, Gray N, et al. Children with Post COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome Display Unique Pathophysiological Metabolic Phenotypes. *Journal of proteome research*. 2025.
۷. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Frontiers in Pediatrics*. 2025;13:1645228.
۸. Gross RS, Thaweethai T, Salisbury AL, Kleinman LC, Mohandas S, Rhee KE, et al. Characterizing Long COVID Symptoms During Early Childhood. *JAMA pediatrics*. 2025.
۹. Miller CM, Borre C, Green A, Funaro M, Oliveira CR, Iwasaki A. Postacute sequelae of COVID-19 in pediatric patients within the united States :A scoping review. *American Journal of Medicine Open*. 2024;12:100078.
۱۰. Noij LC, Lap CR, Luijten MA, Hashimoto S, Teela L, Oostrom KJ, et al. Quality of life and mental health in children with long COVID. *Communications Medicine*. 2025;5(1):271.
۱۱. Mandel H, Yoo YJ, Allen AJ, Abedian S, Verzani Z, Karlson EW, et al. Long COVID Incidence Proportion in Adults and Children Between 2020 and 2024: An EHR-Based Study

- From the RECOVER Initiative. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;ciaf046.
12. Esposito S, Deolmi M, Ramundo G, Puntoni M, Caminiti C, Principi N. True prevalence of long COVID in children: A narrative review. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1225952.
 13. Heidar Alizadeh A, Nurchis MC, Garlasco J, Mara A, Pascucci D, Damiani G, et al. Pediatric post COVID-19 condition: an umbrella review of the most common symptoms and associated factors. *European journal of public health*. 2024;34(3):517–23.
 14. Toepfner N, Brinkmann F, Augustin S, Stojanov S, Behrends U. Long COVID in pediatrics—epidemiology, diagnosis, and management. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183(4):1543–53.
 15. Memar EHE, Heidari M, Ghabeli H, Pourbakhtyaran E, Haghighi R, Hosseiny SMM, et al. Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 in Children: An Iranian Hospital-Based Study. *Archives of Iranian medicine*. 2023;26(3):166.
 16. Putri ND, Laksanawati IS, Husada D, Kaswandani N, Prayitno A, Triasih R, et al. A systematic review of post COVID-19 condition in children and adolescents: Gap in evidence from low-and-middle-income countries and the impact of SARS-CoV-2 variants. *PloS one*. 2025;20(3):e0315815.
 17. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of internal medicine*. 2021;290(2):451–61.
 18. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RA, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020;369.20–12100:(10.08)
 19. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *Journal of Translational Autoimmunity*. 20.4:1001000;21
 20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8.
 21. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639–44.
 22. Guedj E, Campion J, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021;48(9):2823–33.
 23. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607.1–
 24. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347–58.
 25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
 26. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *Jama*. 2020;324(3):259–69.
 27. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *Journal of Experimental Medicine*. 2021;218(6):e20210446.
 28. Zheng M, Karki R, Williams EP, Yang D, Fitzpatrick E, Vogel P, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nature immunology*. 2021;22(7):829–38.
 29. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–81. e7.
 30. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982–95. e14.
 31. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor–enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):6151–7.
 32. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020;5(11):e138999.
 33. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(12):e20201129.
 34. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021;54(5):1083–95. e7.
 35. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131.(10)
 36. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(9):529–36.
 37. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared with adult and pediatric COVID-19. *Science immunology*. 2021;6(57):eabf7570.
 38. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*. 2020;26(11):1701–7.
 39. Wechsler JB, Butuci M, Wong A, Kamboj AP, Youngblood BA. Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome. *Allergy*. 2021;77(4):1288.
 40. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin W-H, Wontakal S, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nature immunology*. 21–20:(1)22;2021
 41. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(14).
 42. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19 :⁹version 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(4):e1–e20.
 43. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The use of interleukine-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients: a narrative review. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:971.

.٤٤ Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970–5.

.٤٥ Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, Ahrens B, Bachmann O, Ballmer-Weber B, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)—a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo journal international*. 2018;27(5):147–51.

.٤٦ Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(7):2702–14.

.٤٧ Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6–11 years: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(11):991–1004.

.٤٨ Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(5):1431–44.

.٤٩ Razzaghi H, Forrest CB, Hirabayashi K, Wu Q, Allen AJ, Rao S, et al. Vaccine effectiveness against long COVID in children. *Pediatrics*. 2024;153(4):e2023064446.

مشکلات عضلانی - اسکلتی پس از ابتلا به کووید-۱۹

چکیده

مقدمه: کووید-۱۹ یک بیماری سیستمیک است که در برخی افراد منجر به سندرم پساکووید (لانگ کووید) می‌شود؛ عارضه‌ای مزمن با علائمی مانند خستگی، درد عضلانی، درد مفصلی و کمردرد. این علائم عضلانی-اسکلتی ناشی از مکانیسم‌های پیچیده‌ای هستند: عفونت مستقیم سلول‌های عضلانی و مفصلی از طریق گیرنده‌های ACE2/TMPRSS2، فعال شدن پاسخ خودایمنی (با آنتی‌بادی‌های خودی علیه عضله و غضروف)، عدم تعادل لنفوسیت‌های T (کاهش Treg و افزایش TH17)، التهاب مزمن ناشی از سایتوکین‌هایی مانند IL-6 و TNF- α ، اختلال عملکرد میتوکندری، فعالیت میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی و تغییرات اپی‌ژنتیکی که منجر به «واکنش ایمنی مزمن» می‌شوند.

یافته‌ها: مطالعات نشان داده‌اند که علائم عضلانی-اسکلتی در بیماران لانگ کووید بسیار شایع است. در یک مطالعه ایرانی، ۹۹٪ بیماران حداقل یک علامت عضلانی-اسکلتی داشتند و ۵۰٪ کمردرد گزارش کردند. در مطالعات دیگر، شیوع کمردرد در بیماران پساکووید به‌طور معناداری بیشتر از جمعیت عمومی بود. کاهش فعالیت بدنی، چاقی، اختلال خواب و عوامل روانی نیز در تشدید این علائم مؤثرند. در مقابل، برنامه‌های توانبخشی شامل ورزش‌های هدایت‌شده، فیزیوتراپی تنفسی و تمرینات تقویتی، بهبود قابل‌توجهی در عملکرد قلبی-تنفسی، قدرت عضلانی و کیفیت زندگی ایجاد کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: اختلالات عضلانی-اسکلتی در پساکووید ناشی از یک شبکه چندعاملی از مکانیسم‌های التهابی، ایمنی و متابولیک است. درک این مسیرها برای تشخیص دقیق و طراحی برنامه‌های توانبخشی هدفمند ضروری است. ورزش منظم، آموزش، مشاوره روان‌شناختی و مدیریت عوامل همراه (مانند چاقی و اختلال خواب) بخشی جدایی‌ناپذیر از مدیریت این بیماران هستند. شواهد نشان می‌دهد که بازتوانی طولانی‌مدت می‌تواند به کاهش علائم و بازگشت به فعالیت‌های روزمره منجر شود.

واژگان کلیدی: پساکووید، لانگ کووید، اختلالات عضلانی-اسکلتی، کمردرد، توانبخشی، ورزش درمانی

سمیه مامی^۱، محمدحسین پورغریب شاهی^۲، سارا اسدی اصل^۳، محمدعلی ذوالفقاری^۳، نرجس سلیمانی فر^۳، علیرضا استقامتی^۴، عبدالرحمان رستمیان^۴، رامین کردی^۳، محمدحسین نیک‌نام^۳

^۱ گروه ایمنونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات پزشکی ورزشی، پژوهشگاه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات ایمنونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نشانی الکترونیک:

و بروز علائمی مانند میوزیت (التهاب عضلات اسکلتی) و آرتريت (التهاب مفاصل) فراهم می‌آورد (۱).

○ فعالیت خودایمنی و آنتی‌بادی‌های خودی

یکی از مهم‌ترین یافته‌های ایمونولوژیک در بیماران مبتلا به پساکووید، شناسایی سطوح بالای آنتی‌بادی‌های خودی در سرم آن‌هاست. این بیماران آنتی‌بادی‌های خودی علیه آنتی‌ژن‌های متعددی تولید می‌کنند، از جمله:

✓ گیرنده‌های استیل‌کولین موجود در اتصال عصبی-

عضلانی

✓ پروتئین‌های ساختاری عضله اسکلتی مانند میوزین و

اکتین

✓ کلاژن نوع II موجود در غضروف مفاصل

✓ فسفولیپیدها و پروتئین‌های هسته‌ای (مشابه الگوهای

دیده شده در بیماری لوپوس)

این یافته‌ها حاکی از فعال شدن پاسخ خودایمنی پس از عفونت SARS-CoV-2 است که می‌تواند به تداوم التهاب علائم عضلانی-اسکلتی در پساکووید منجر شود (۲).

○ اختلال در تنظیم لنفوسیت های T :

سلول‌های Treg نقش کلیدی در سرکوب پاسخ‌های خودایمنی و حفظ هومئوستاز ایمنی دارند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به پساکووید:

۱. تعداد و عملکرد سلول‌های Treg کاهش یافته است.

۲. سلول‌های TH۱۷ التهاب را افزایش یافته است.

کووید-۱۹ تنها یک عفونت تنفسی نیست، بلکه یک بیماری سیستمیک با عوارض گسترده است. برخی از بیماران پس از فاز حاد، دچار علائم مزمن "پساکووید" می‌شوند که ماه‌ها یا سال‌ها ادامه می‌یابد. یکی از شایع‌ترین علائم این سندرم، اختلالات عضلانی-اسکلتی شامل خستگی عضلانی مزمن، درد عضلانی، درد مفصلی، ضعف عضلانی پیشرونده و ... است. پساکووید یک سندرم التهابی مزمن پس از ویروسی است که در آن سیستم ایمنی دچار اختلال می‌شود. این اختلال ایمنی مستقیماً بافت‌های عضلانی و اسکلتی را هدف قرار داده، باعث التهاب، آسیب بافتی و اختلال عملکرد می‌شود.

○ نقش گیرنده های ACE۲ در عضلات

ویروس SARS-CoV-2 برای ورود به سلول‌های میزبان، از ACE۲ استفاده می‌کند. نکته‌ای کلیدی این است که هم ACE۲ و هم گیرنده کمکی آن، یعنی TMPRSS۲، به‌طور گسترده در بافت‌های عضلانی-اسکلتی بیان می‌شوند. این گیرنده‌ها در انواع سلول‌های این بافت‌ها از جمله میوسیت‌های اسکلتی، فیبروبلاست‌های سینه‌ویال (موجود در غشای مفصلی)، کندروسیت‌ها (سلول‌های غضروفی) و استئوبلاست‌ها (سلول‌های سازنده استخوان) حضور دارند. این بیان فراگیر، بافت‌های عضلانی-اسکلتی را به اهداف مستقیم و بالقوه برای عفونت ویروسی تبدیل می‌کند. عفونت مستقیم این سلول‌ها می‌تواند به آسیب موضعی، التهاب و اختلال در عملکرد طبیعی آن‌ها منجر شود. این مکانیسم، پیوندی مستقیم و منطقی بین عفونت ویروسی

۳. در نتیجه نسبت $TH17/Treg$ به طور معناداری بالاتر از حد طبیعی است.

این عدم تعادل ایمنی، زمینه‌ساز ایجاد یک حالت التهاب مزمن در بافت‌های هدف از جمله عضلات و مفاصل می‌شود.

مطالعه‌ای که بر روی بیوپسی عضلانی بیماران پساکووید با ضعف شدید عضلانی انجام گرفت، نشان داد که: لنفوسیت‌های $CD4+ T$ و ماکروفاژهای $M1$ التهابی به‌طور قابل توجهی در بافت عضلانی نفوذ کرده‌اند. این یافته‌ها حاکی از وجود میوزیت خودایمنی القاشده توسط عفونت ویروسی است که می‌تواند عامل اصلی علائم عضلانی مزمن در پساکووید باشد (۳).

○ سایتوکین‌ها، التهاب مزمن و اثرات عضلانی -

اسکلتی

در فاز حاد کووید-۱۹، عبارت «طوفان سایتوکینی» به‌عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر شناخته شد. اما در پساکووید، این طوفان به شکلی مزمن ادامه می‌یابد. مطالعات نشان داده است که بیماران مبتلا به پساکووید که دچار علائم عضلانی-اسکلتی هستند، سطوح بالایی از سایتوکین‌های التهابی زیر را در خون خود دارند:

$IL6$ باعث التهاب در عضلات و تجزیه پروتئین‌های عضلانی (کاتابولیسم) می‌شود.

$TNF \alpha$ سلول‌های عضلانی را به سمت مرگ برنامه‌ریزی شده (آپتوز) سوق می‌دهد و منجر به تحلیل عضله می‌شود.

$IL1\beta$ التهاب غشای سینوویال مفاصل را تحریک کرده و درد مفصلی را تشدید می‌کند.

$IFN \gamma$ ماکروفاژها را فعال کرده و مسیرهای التهاب خودایمنی را تقویت می‌نماید.

این سایتوکین‌ها تنها در عضلات و مفاصل التهاب ایجاد نمی‌کنند، بلکه بر سیستم عصبی مرکزی نیز تأثیر می‌گذارند. در نتیجه، بیماران دچار: حساسیت بیش‌ازحد به درد و خستگی عصبی-عضلانی عمیق و مزمن می‌شوند (۴).

○ فعالیت میکروگلیا و التهاب عصبی-عضلانی

مطالعات انجام‌شده با استفاده از روش‌های تصویربرداری عصبی و بررسی بیومارکرهای موجود در مایع مغزی-نخاعی نشان می‌دهند که التهاب سیستمیک در پساکووید می‌تواند باعث فعال‌شدن سلول‌های میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی و ایجاد التهاب در نخاع و ریشه‌های عصبی شود.

این وضعیت که به‌عنوان «رادیکولومیلیت التهابی پس از ویروسی» شناخته می‌شود، ممکن است منجر به بروز علائمی از جمله:

- درد عصبی (شبیه ضربه الکتریکی در مسیر اعصاب)،

- ضعف عضلانی که منشأ آن آسیب مستقیم به بافت عضله نیست، بلکه ناشی از اختلال در انتقال سیگنال عصبی است،

- و کاهش یا از دست دادن رفلکس‌های تاندونی (مانند رفلکس زانو یا آشیل) شود (۴).

○ اختلال در میتوکندری و متابولیسم عضلانی

سایتوکین‌های التهابی می‌توانند عملکرد میتوکندری، را در سلول‌های عضلانی به‌طور جدی مختل کنند. مطالعات نشان داده است که در بیماران مبتلا به پساکووید:

۱. فعالیت ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب و فسفریلاسیون اکسیداتیو که فرآیندهای کلیدی برای تولید انرژی در میتوکندری هستند، کاهش چشم‌گیری یافته است.

۲. گونه‌های فعال اکسیژن که منجر به استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی می‌شوند، افزایش یافته است.

۳. سطح ATP عضلات که انرژی برای انقباض و فعالیت سلول‌های عضلانی است، کاهش یافته است. در نتیجه خستگی زودرس و ضعف عضلانی رخ می‌دهد.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که التهاب ناشی از سیستم ایمنی در پساکووید تنها به آسیب ساختاری یا التهاب موضعی محدود نمی‌شود، بلکه حتی در سطح متابولیسم سلولی دخالت می‌کند و عملکرد انرژی‌سازی عضلات را از درون مختل می‌نماید. به عبارت دیگر، بدن بیمار حتی زمانی که عضله ظاهراً سالم است، قادر به تولید انرژی کافی نیست و این همان ریشه بسیاری از علائم خستگی و ضعف در پساکووید است (۴).

○ تغییرات اپی ژنتیکی

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که SARS-CoV-2 می‌تواند باعث تغییرات اپی ژنتیکی در سلول‌های ایمنی و حتی سلول‌های عضلانی شود. این تغییرات شامل:

- متیلاسیون DNA در ژن‌های تنظیم‌کننده التهاب (مانند ژن‌های خانواده NF-κB)

- تغییر در استیل‌اسیون هیستون در پروموتورهای ژن‌های سایتوکینی

- القای "حافظه ایمنی مزمن" در ماکروفاژها و مونوسیت‌ها

مطالعات نشان می‌دهد که مونوسیت‌های بیماران پساکووید حتی ۱۲ ماه پس از عفونت، پاسخ التهابی بیش‌ازحدی به محرک‌های غیرمرتبط (مثل LPS یا زیموژن) نشان می‌دهند، پدیده‌ای که "Hyperresponsiveness of the immune system" نام دارد. این حالت اپی ژنتیکی می‌تواند توضیح‌دهنده ادامه التهاب در بافت‌های عضلانی بدون حضور مستقیم ویروس باشد. در عمل، این بدان معناست که حتی پس از پایان عفونت، سیستم ایمنی همچنان در حالت "آماده‌باش التهابی" قرار دارد و هرگونه استرس فیزیکی (از جمله تمرینات نامناسب) می‌تواند منجر به تشدید التهاب و عود علائم شود (۴).

بررسی کمردرد در افراد مبتلا به لانگ کووید

تعدادی از بیماران بر این باورند که بعد از ابتلا به عفونت کووید، دچار کمردرد شده‌اند. از این جهت نیازست که این موضوع مورد بررسی قرار بگیرد. سندرم لانگ کووید علائم مختلفی از جمله: خستگی، سردرد، درد عضلانی، درد مفاصل و کمر، کاهش بینایی و .. را شامل می‌شود. در ابتدا بایستی تعریف درستی از سندرم لانگ کووید داشته باشیم: به علائمی که سه ماه بعد از ابتلا به عفونت حاد کووید ایجاد می‌شود و این علائم حداقل دو ماه ادامه دارد، سندرم لانگ کووید گفته می‌شود. در مطالعات مختلف دیده شده است که دردهای عضلانی مثل کمردرد (پائین دنده تا پائین چین گلوئال تحتانی) با مدل‌های مختلفی در افراد

لانگ کووید دیده می شود(۵). حدوداً ۷۰ درصد مبتلا به کمردرد پس از گذشت ۶ هفته بهبود پیدا می کنند. در ۱۵ درصد افراد درد کمر به صورت مزمن باقی می ماند و در ۱۵ درصد دیگر، افراد بعد از ابتلا به کمردرد مدت کوتاهی بهبود می یابند ولی کمردرد آن ها مجدداً عود می کند. مطالعات در ایران نشان داده است که ۱۵ تا ۲۷ درصد افراد دارای کمردرد مزمن (Low back pain) هستند. در مطالعه ای که در تهران با حدود ۳۷ هزار شرکت کننده که انجام شد: نتایج نشان داد که ۳۷ درصد افراد دارای کمردرد هستند. در مطالعه ای که در ترکیه با حضور ۱۳۰۱ شرکت کننده که از بین ۲۵۷ نفر مبتلا به لانگ کووید بودند انجام شده بود، نتایج نشان داد که myalgia (۱۴.۳٪), back pain (۱۳.۸٪), arthralgia (۱۴.۱٪) در بین بیماران بهبود یافته شیوع دارد(۶).

در یک مطالعه دیگر که در مرکز تحقیقات پزشکی ورزشی علوم پزشکی تهران با حضور ۲۳۹ بیمار مبتلا به کووید انجام شد، نتایج نشان داد که حدود ۹۹ درصد بیماران حداقل یک علامت عضلانی-اسکلتی دارند. ۹۱ درصد دچار خستگی مزمن میشوند. ۸۰ درصد درد عضلانی را تجربه میکنند و ۵۰ درصد کمردرد دارند(۷).

در یک مطالعه مشابه که با حضور ۸۷۸ شرکت کننده که ۵۰ درصد از این افراد مبتلا به لانگ کووید بودند و ۵۰ درصد دیگر افرادی بودند که به این عفونت درگیر نشده بودند در بنگلادش انجام شد، نتایج نشان داد که در افراد مبتلا به کووید، ۲۴ درصد کمردرد دیده می شود که در مقایسه با جمعیت سالم کنترل (۱۵.۷٪) بطور معناداری بالاتر می باشد (۸).

در یک مطالعه دیگر که در اسکانداوی با حضور ۲۲۳۸۲ هزار شرکت کننده برگزار شد که از این بین ۶۴۸۸۰ هزار نفر مبتلا به

لانگ کووید بودند: نتایج نشان داد که در حالت بررسی Case-control، اختلاف معناداری از لحاظ کمردرد در افراد مبتلا به کووید و غیرکووید مشاهده نشد. ولی زمانیکه در قبل و بعد درگیری با عفونت کووید بررسی شد، نتایج نشان داد که کمردرد در افراد مبتلا به کووید بیشتر شده است. پس در کل می توان گفت که درصدی از کمردرد می تواند ناشی از درگیری با عفونت کووید باشد (۹).

در کشور ژاپن نیز یک مطالعه Cross-sectional انجام شد. در این مطالعه ۲۱۱۰۸ شرکت کننده حضور داشتند که از بین ۶۱۴۳ هزار نفر سابقه ابتلا به عفونت کووید را داشتند. نتایج نشان داد که افرادی که مبتلا به کووید هستند، کمر درد بیشتری را تجربه می کنند (۱۰). در آمریکا نیز مطالعه ای طراحی شد که هدف آن بررسی chronic pain بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در سال ۲۰۱۹ تا ۲۰ درصد افراد کمردرد داشتند. در سال ۲۰۲۱ حدود ۲۱ درصد و در سال ۲۰۲۳ حدوداً ۲۳ تا ۲۵ درصد افراد chronic pain داشتند. یعنی از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳، chronic pain افزایش یافته است. این اتفاق دلایل مختلفی می تواند داشته باشد ولی حدوداً ۱۳ درصد آن، احتمالاً بخاطر عفونت کووید بوده است(۱۱).

در ایجاد کمردرد علاوه بر علت های پایه ای مثل فاکتورهای التهابی، یکسری ریزفاکتورها مانند: چاقی، مصرف سیگار و قلیان، شب نخوابیدن، جنش مونث نیز نقش دارند. متأسفانه برای حل این عارضه، هنوز درمان قطعی نداریم. بعلاوه، در افراد مبتلا به کووید و لانگ کووید به علت اینکه فعالیت های فیزیکی شدیداً کاهش می یابد، ممکن است که فرد درگیر کمر درد شود. این افراد با انجام فعالیت فیزیکی سبک، مثل پیاده روی، کوه رفتن، از پله بالا رفتن می توانند درد کمردرد خود را کاهش دهند. همانطور

که در قسمت پائین مشاهده می کنید ، کمردرد مشکل چندعاملی است. در افرادی که علائمی مثل خستگی ، اختلال در خواب ، افسردگی و .. دارند ، اگر این افراد به کمردرد دچار هستند ، برای درمان بهتر کمردرد بایستی که علائم دیگر بیمار نیز از قبل درمان شود.

درمان و بازتوانی کمردرد :

۱. درمان دوره حاد، کاهش درد

۲. بازگشت به زندگی و کار معمول

۳. بازگشت به کار سنگین و ورزش

۴. کاهش عود (پیشگیری)

در مطالعات نشان داده شده است که ۴ تا ۹ ماه پس از عفونت حاد کووید ، علائم بیماری به تدریج کاهش پیدا می کند. همانطور که در جدول پائین مشاهده می کنید در مطالعه ای که در ترکیه انجام شده است ، نتایج نشان داده است که ۶ ماه پس کووید علائم کمر درد و گردن درد نسبت به ۳ ماه پس از ابتلا به کووید کاهش یافته است. (۱۲).

نقش ورزش و فعالیت بدنی در درمان علایم عضلانی -

اسکلتی پس از کرونا

در آمریکا انجمنی با عنوان Exercise is Medicine: A Global Health Initiative وجود دارد که هدف آن نقش ورزش در پیشگیری بیماری ها می باشد. در دوران کرونا مشاهده شد که ورزش کردن همانند واکسن زدن می تواند در ابتلا به بیماری کووید بازدارنده باشد. در Lancet ، بیان شده است که بزرگترین پاندمی physical inactivity می باشد. که این امر

دو دوران کرونا بیشتر قابل درک بود. در مجموع مطالعات نشان می دهد که ورزش هوازی ، سیستم ایمنی را تقویت می کند و از عود مجدد و ابتلا به کووید شدید جلوگیری می کند. ورزش منظم باعث کاهش ابتلا به کووید و بستری شدن در ICU می شود. ورزش همچنین ریزفاکتورهای مربوط به لانگ کووید مثل (دیابت ، چاقی ، فشارخون بالا، مشکلات قلبی) را کاهش دهد.

همانطور که در هرم بالا مشاهده می کنید ، انسان ها بایستی هر روز فعالیت فیزیکی مانند پیاده روی و از پله بالا رفتن و یا فعالیت هایی از این قبیل داشته باشند. و حداقل ۳ بار در هفته به صورت منظم ورزشهای قدرتی ، هوازی و یا حتی پیاده روی داشته باشند. ورزش کردن باعث عدم کاهش حجم عضلات می شود. مطالعات نشان داده اند که ورزش کردن ، باعث تولید مایوکاین ها می شود که این مایوکاین ها با اثر بر سلول های ایمنی در تقویت بدن نقش دارند. در یک مطالعه ای که بر روی تعدادی از دانشجویها انجام شده بود ، نتایج نشان داد که در افراد مبتلا به لانگ کووید به علت اینکه فعالیت بدنی شان کاهش یافته است ، نیازست که حتما نسبت به افراد عادی ورزش بیشتری انجام دهند مثلا ۴ الی ۵ جلسه در هفته ورزش کنند. مشکلی که در ورزش افراد لانگ کووید وجود دارد این است که زمانیکه این افراد ورزش می کنند ، دچار درد عضلانی می شوند. شدت این درد کم - متوسط - شدید است. بسته به شدت درد ، افراد بایستی ورزش های هوازی ، قدرتی و تنفسی انجام دهند. از طرفی ورزش باید به صورت پیوسته و آهسته انجام شود. مثلا در ابتدا هر یک ساعت ، دو دقیقه پیاده روی انجام دهند و کم کم زمان این ورزش کردن را تا ۵ دقیقه و بیشتر افزایش دهند. در افرادی که درد شدید دارند ، پیشنهاد می شود که ورزش هایی از قبیل یوگا نیز انجام دهند و با زیر نظر یک روان پزشک نیز تحت درمان قرار بگیرند. در گایدلاین های

مختلف اعتقاد بر این است که ورزش و توانبخشی جزو برنامه های اصلی لانگ کووید باشد. در واقع دولت ها باید به گونه ای برنامه ریزی داشته باشند که افراد مبتلا به لانگ کووید توانبخشی داشته باشند و فالوآپ شوند. آموزش ، مشاوره روانشناسی ، تغذیه و ترک سیگار در سندرم لانگ کووید باید در نظر گرفته شود.

در گاید لاین ها به دو مورد تاکید جدی می شود : Cognitive behavioral therapy (CBT) Graded exercise therapy (GET)

در بیماران برنامه ورزشی اهمیت زیادی دارد : بیمار برای انجام ورزش کردن ابتدا گرم کردن ، سپس ورزش کردن و بعد سرد کردن و در آخر حرکات کششی را انجام دهد. زمانیکه این موارد به درستی انجام شود ، درد بعد از ورزش کردن بسیار کاهش می یابد(۱۳).

در بیماران مبتلا به لانگ کووید که درد ندارند یا درد کمی دارند ، ورزش interval (۱ دقیقه پیاده روی شدید ، ۱ دقیقه پیاده روی آهسته) نیز تجویز می شود. در بیماران مبتلا به لانگ کووید ، بهترست که برنامه پیاده روی به صورتی باشد که در ابتدا شدت و زمان ورزش کردن کم باشد و به تدریج این شدت و زمان افزایش یابد. در خانه راه رفتن به صورت ۸ و روی صندلی نشستن می تواند فعالیت فیزیکی قابل قبولی برای افراد لانگ کووید باشد. در دوران کرونا ، فعالیت های فیزیکی کاهش یافته بود.

افراد مبتلا به کووید طولانی مدت اغلب با انواع علائم ناتوان کننده ای مانند : تنگی نفس ، کاهش شدید اکسیژن ، حس جمع شدن و خشک شدن ریه ، کاهش وزن شدید ، خستگی و بی اشتها می شوند که زندگی روزمره را به طور قابل توجهی مختل می کند. در دوران کرونا به علت کاهش کیفیت زندگی افراد ،

نیازست که توانبخشی انجام گیرد. بیمارانی که در بیمارستان بستری می شدند ، چون تحرکی نداشتند ، نیاز به فیزیوتراپی تنفسی داشتند ، اما در اون دوران به این مسئله توجهی نمی شد. برای حل این مشکلات ، نیازمند راه حل و پروتکلی بود که ایمنی ، ساده و قابل اجرا باشد.

فیزیوتراپی برای بازیابی ظرفیت فیزیکی، بهبود استقلال عملکردی و افزایش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به کووید طولانی مدت بسیار مهم است. با تحلیل رفتن بدن ناشی از بیماری طولانی مدت مقابله می کند. به اختلالات فیزیکی خاص مانند ضعف عضلانی و اختلال عملکرد تنفسی می پردازد. راهکارهایی برای مدیریت ایمن و مؤثر علائم در حین فعالیت ارائه می دهد. به بیماران این امکان را می دهد که کنترل بدن و کارهای روزمره خود را دوباره به دست آورند(۱۴).

ارزیابی جامع بیماران شامل مراحل :

۱. شرح حال دقیق بیمار : درک شروع علائم، پیشرفت و تأثیر آن بر زندگی روزمره.

۲. معاینه فیزیکی بیمار : ارزیابی عملکرد تنفسی، پاسخ قلبی عروقی، قدرت و تعادل.

۳. آزمایش عملکردی : ارزیابی استقامت، تحرک و توانایی انجام فعالیت های روزانه.

۴. تعیین هدف : همکاری با بیماران برای تعیین اهداف واقع بینانه و بیمار محور.

در کنار درمان های پزشکی ، پروتکلی تنظیم شده است که ۱۲ جلسه در ۴ هفته انجام می شود. این پروتکل شامل :

هفته اول : تمرینات تنفسی، تنفس با لب‌های غنچه‌ای، تنفس دیافراگمی، حرکات فعال، تکنیک‌های آرامش‌بخش

هفته دوم : ۵۵-۶۰٪ حداکثر ضربان قلب، تمرینات هوازی، تقویتی پیشرونده، تمرینات تعادلی

هفته سوم : تمرین هوازی با حداکثر ضربان قلب ۶۰ تا ۶۵ درصد، تنفس مداوم و تمرینات تقویتی

هفته چهارم : ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب، تمرینات هوازی، هماهنگی پیشرفته و تعادل

Enhanced Physical Performance:

۱. ظرفیت پیاده‌روی: ۱۳ درصد بهبود در عملکرد آزمون پیاده‌روی ۶ دقیقه‌ای، که توانایی قلبی-عروقی و ظرفیت عملکردی بهتری را نشان می‌دهد.

۲. میزان اکسیژن خون : افزایش ۱۴۰٪ در سطح صافی اکسیژن در حالت استراحت (از ۹۴.۰۷٪ به ۹۵.۴۷٪)، که نشان‌دهنده کارایی تنفسی بهتر است.

۳. قدرت عضلانی : قدرت گرفتن دست (درگیری دست) به میزان ۲.۹۰ کیلوگرم (طرف چپ) و ۲.۲۴ کیلوگرم (طرف راست) بهبود یافت، که بازگشت عملکرد اندام بالایی را نشان می‌دهد (۱۵).

در مطالعه ای با عنوان Recovery from COVID-۱۹: a ۱۲-month follow-up study on cardiorespiratory fitness and pulmonary function که انجام شد ، نتایج نشان داد که این مطالعه ۱۲ ماهه، هم چالش‌های مداوم و هم پتانسیل قابل توجه بهبودی در افراد مبتلا به کووید طولانی مدت را برجسته می‌کند (۱۶). شواهد

نوظهور، اثربخشی فیزیوتراپی و توانبخشی را در بهبود نتایج بیماران مبتلا به کووید-۱۹ طولانی مدت تأیید می‌کند. مداخلات فیزیوتراپی در دستورالعمل‌های پزشکی یا بیانیه‌هایی برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ پس از بهبودی یا بهبودی طولانی مدت توصیه می‌شود. بسیاری از بیماران گزارش می‌دهند که توانایی انجام فعالیت‌های روزانه، بازگشت به کار و لذت بردن از سرگرمی‌هایی را که فکر می‌کردند از دست داده‌اند، دوباره به دست آورده‌اند (۱۷).

نتیجه‌گیری

بطور کلی، اختلالات عضلانی-اسکلتی پس از کووید-۱۹ یک عارضه شایع، ناتوان‌کننده و پیچیده است که از یک تعامل پیچیده بین عوامل ایمنوپاتولوژیک، از جمله التهاب مزمن، اختلال در تنظیم ایمنی، خودایمنی و ... ناشی می‌شود. مطالعات نشان داده است که برخی این مشکلات در پساکووید ریشه در اختلالات ایمنولوژیک دارند: از آنتی‌بادی‌های خودی و عدم تعادل سلول‌های T گرفته تا طوفان سایتوکینی مزمن و اختلال متابولیسم میتوکندریایی. درک این مکانیسم‌ها نه تنها برای تشخیص دقیق ضروری است، بلکه برای طراحی مداخلات توانبخشی مؤثر و ایمن حیاتی است. احتمالاً عفونت کووید و سندرم لانگ کووید باعث افزایش کمردرد می‌شود و برای درمان بایستی ریسک فاکتورها در نظر گرفته شود. توانبخشی طولانی مدت کووید یک حوزه در حال تحول است که امید و استراتژی‌های عملی برای بهبودی ارائه می‌دهد. تحقیقات در حال انجام است و بینش‌های جدید و پروتکل‌های درمانی بهبود یافته را هدایت می‌کند. برنامه فیزیوتراپی بهبودهای قابل اندازه‌گیری در عملکرد تنفسی، قلبی

عروقی و عضلانی را فراهم می‌کند. همکاری با متخصصان پزشکی، مراقبت جامع پس از کووید و نتایج بهینه بیمار را تضمین می‌کند و کاهش قابل توجه علائم، بیماران را قادر می‌سازد تا به فعالیت‌های روزانه خود بازگردند و رفاه آنها بهبود یابد.

منابع

1. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *JBJS*. 2020;102(14):1197–204.
2. Evcik D. Musculoskeletal involvement: COVID-19 and post COVID 19. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2023;69(1):1.
3. Swarnakar R, Jenifa S, Wadhwa S. Musculoskeletal complications in long COVID-19: A systematic review. *World Journal of Virology*. 2022;11(6):485.
4. Wang L, Yang N, Yang J, Zhao S, Su C. A review: the manifestations, mechanisms, and treatments of musculoskeletal pain in patients with COVID-19. *Frontiers in Pain Research*. 2022;3:826160.
5. Lang DM. Prevalence and Disease Burden. *N Engl J Med*. 2022;387:824–31.
6. Sarıcaoğlu EM, Çınar G, Azap A, Bayar MK, Togay-Işııkay C, Kutlay Ş, et al. Dark Side of the COVID-19 Pandemic; 'Long COVID'. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2023;5(3):205–11.
7. Azadvari M, Haghparast A, Nakhostin-Ansari A, Razavi SZE, Hosseini M. Musculoskeletal symptoms in patients with long COVID: A cross-sectional study on Iranian patients. *Heliyon*. 2022;8(8).
8. Ali M, Bonna AS, Sarkar A-s, Islam MA, Rahman N-A-S. SARS-CoV-2 infection is associated with low back pain: findings from a community-based case-control study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;122:144–51.
9. Shen Q, Joyce EE, Ebrahimi OV, Didriksen M, Lovik A, Sævarsdóttir KS, et al. COVID-19 illness severity and 2-year prevalence of physical symptoms: an observational study in Iceland, Sweden, Norway and Denmark. *The Lancet Regional Health—Europe*. 2023;35.
10. Takamatsu A, Honda H, Miwa T, Tabuchi T, Taniguchi K, Shibuya K, et al. Prevalence and trends in persistent symptoms following COVID-19 in Japan: A nationwide cross-sectional survey. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2024;30(8):725–33.
11. Zajacova A, Grol-Prokopczyk H, Nahin RL. Pain among US adults before, during, and after the COVID-19 pandemic: a study using the 2019 to 2023 National Health Interview Survey. *Pain*. 2022;10.1097.
12. Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clinical rheumatology*. 2022;41(1):289–96.
13. Halabchi F, Mazaheri R, Sabeti K, Yunesian M, Alizadeh Z, Ahmadinejad Z, et al. Regular sports participation as a potential predictor of better clinical outcome in adult patients with COVID-19: a large cross-sectional study. *Journal of Physical Activity and Health*. 2020;18(1):8–12.
14. Yan Z, Yang M, Lai C-L. Long COVID-19 syndrome: a comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicine*. 2021;9(8):966.
15. Mohamed AA, Alawna M. Role of increasing the aerobic capacity on improving the function of immune and respiratory systems in patients with coronavirus (COVID-19): A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):489–96.
16. Goulart CdL, Maldaner V, Alves CCA, Milani M, Milani J, Gonçalves da Costa AC, et al. Recovery from COVID-19: a 12-month follow-up study on cardiorespiratory fitness and pulmonary function. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2025;12:1638317.
17. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with long COVID improves exercise capacity, functional status, dyspnea, fatigue, and quality of life. *Respiration*. 2022;101(6):593–601.

از بحران تا تحول: درس‌های کووید-۱۹ برای بازطراحی نظام‌های سلامت و آموزش و پژوهش

چکیده

مقدمه: همه‌گیری کووید-۱۹، ناشی از ویروس سارس-کوو-۲، چالشی بی‌سابقه برای نظام‌های سلامت جهانی ایجاد کرد و شکاف‌های عمیق در آمادگی، سیاست‌گذاری، و پاسخ سریع به بحران را آشکار ساخت. این مقاله مروری تحلیلی و انتقادی بر چالش‌ها، تجربیات، و فرصت‌های پدیدآمده در سه حوزه آموزش، پژوهش، و خدمات درمانی در دوران همه‌گیری و پساکووید ارائه می‌دهد.

یافته‌ها: کمبود منابع حیاتی مانند ونتیلاتورها و تخت‌های مراقبت ویژه، نظام‌های سلامت را تحت فشار قرار داد و ضرورت چارچوب‌های اولویت‌بندی مبتنی بر شواهد و ملاحظات اخلاقی را برجسته کرد. در ایران، زیرساخت‌های طرح تحول سلامت نقش کلیدی در مدیریت بحران ایفا نمود، اما نابرابری‌های منطقه‌ای و کاهش کیفیت مراقبت‌های مزمن، مانند کنترل دیابت، چالش‌های جدی ایجاد کرد. تئوری سندمیک، با تأکید بر هم‌افزایی بیماری‌های واگیر و غیرواگیر، نیاز به رویکردهای یکپارچه در سیاست‌گذاری سلامت را نشان داد. تردید در واکسیناسیون، ناشی از اطلاعات نادرست و بی‌اعتمادی به نهادها، مشارکت عمومی را مختل کرد و لزوم تقویت سواد سلامت و ارتباطات شفاف را مطرح ساخت. در حوزه آموزش، گذار به آموزش ترکیبی و مجازی، تاب‌آوری نظام آموزشی را تقویت کرد، اما چالش‌هایی مانند اضطراب فناورانه را به همراه داشت. پژوهش‌ها با موانعی نظیر محدودیت‌های اجرایی و ملاحظات اخلاقی مواجه شدند، اما دیجیتال‌سازی و طراحی‌های انعطاف‌پذیر، تداوم تحقیقات را ممکن ساخت.

نتیجه‌گیری: درس‌آموخته‌های این بحران، از جمله ضرورت پاسخگویی شفاف، مدیریت یکپارچه، و همکاری بین‌رشته‌ای، مبنایی برای بازطراحی نظام‌های سلامت تاب‌آور و عادلانه فراهم می‌کند. این تجربیات باید به سیاست‌های آینده‌نگر برای آمادگی در برابر بحران‌های بعدی تبدیل شوند.

واژگان کلیدی: کووید، مراقبت‌های ویژه، واکسیناسیون، کووید طولانی مدت

یوسف محمدی^۱، هانیه مجتهدی^۲، مریم صدرالسادات^۳، سارا اسدی اصل^۲، محمدعلی ذوالفقاری^۲، نرجس سلیمانی فر^۲، علیرضا استقامتی^۳، عبدالرحمان رستمیان^۳، باقر اردشیر لاریجانی^۳، محمدحسین نیک نام^۲

^۱ گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

در ایران، اگرچه همچون سایر کشورها با کمبودهایی در حوزه دانش، تجهیزات و راهبردهای درمانی روبه‌رو بودیم، اما توسعه زیرساخت‌های درمانی طی سال‌های پیش از بحران، به‌ویژه در قالب طرح تحول سلامت و گسترش بخش‌های مراقبت ویژه، نقشی کلیدی در مدیریت بحران ایفا کرد. زیرساخت‌هایی که پیش‌تر با انتقادهایی مواجه بودند، در عمل توانستند بخشی از فشار ناشی از همه‌گیری را جذب و مهار کنند.

همه‌گیری کووید-۱۹، نقطه عطفی برای بازاندیشی در نظام‌های آموزشی، پژوهشی و درمانی به شمار می‌آید. تأمل بر موفقیت‌ها و ناکامی‌ها، و تحلیل تجربه زیسته از این بحران، می‌تواند منجر به استخراج درس‌آموخته‌هایی شود که در ارتقای تاب‌آوری، توسعه عدالت در سلامت، و افزایش آمادگی در برابر بحران‌های مشابه آینده بسیار مؤثر خواهند بود. هدف این مقاله مرور تحلیلی و انتقادی چالش‌ها، تجربیات، سیاست‌ها و فرصت‌هایی است که در سه عرصه آموزش، پژوهش و خدمات درمانی در دوران همه‌گیری و پسا-کووید پدید آمده‌اند، با این امید که این بررسی بتواند راهگشای تصمیم‌سازی‌های آینده‌نگر در سطح ملی و بین‌المللی باشد.

چالش‌های نظام سلامت

همه‌گیری کووید-۱۹ نظام‌های سلامت را در سطح جهان با چالش‌هایی کم‌سابقه مواجه ساخت. از کمبود منابع حیاتی گرفته تا نابرابری در دسترسی، اختلال در مراقبت‌های روتین، و بحران اعتماد عمومی، همگی گویای شکنندگی ساختارهای بهداشتی در برابر بحران‌های فراگیر بودند. بررسی این چالش‌ها از منظر تجارب ملی و بین‌المللی، در کنار درس‌آموخته‌های حاصل از آن‌ها، می‌تواند نقش بسزایی در طراحی نظام سلامت تاب‌آور برای آینده ایفا کند.

یروس نوپهور سارس-کوو-۲ (SARS-CoV-2) نخستین بار در اواخر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین شناسایی شد و به سرعت به بحرانی جهانی در حوزه سلامت عمومی تبدیل گردید. سازمان جهانی بهداشت در اوایل سال ۲۰۲۰ وضعیت اضطراری بهداشت بین‌المللی و سپس همه‌گیری جهانی را اعلام کرد. اگرچه پیش‌تر دستورالعمل‌هایی مانند راهنمای اخلاقی مواجهه با بیماری‌های عفونی در سطح بین‌المللی تدوین شده بود، که کشور ما نیز در فرایند آن مشارکت داشت، اما تجربه میدانی کووید-۱۹ نشان داد که شکاف‌ها در آمادگی عملی، سیاست‌گذاری، و پاسخ سریع به بحران، عمیق‌تر از انتظارات بود. بسیاری از درمان‌هایی که در آغاز توصیه می‌شدند، بعدها نه تنها مؤثر واقع نشدند، بلکه گاه با هشدارهای رسمی سازمان بهداشت جهانی نیز مواجه شدند (۱).

بحران جهانی ناشی از بیماری کووید-۱۹، ضعف‌های ساختاری و اجرایی موجود در زیرساخت‌های بهداشتی را بخصوص در ماه‌های نخست نمایان ساخت. کمبود منابع حیاتی از جمله دستگاه‌های ونتیلاتور، تخت‌های مراقبت ویژه و نیروی انسانی آموزش دیده، به وضوح نشان‌دهنده عدم آمادگی کافی سیستم‌های بهداشتی برای مقابله با بحران‌های فراگیر بود. علاوه بر این، نابرابری‌های موجود در دسترسی به خدمات درمانی و چالش‌های سیاست‌گذاری در تخصیص منابع، بر شدت بحران افزود و مشکلات متعددی را در روند ارائه خدمات بهداشت عمومی ایجاد کرد. این بحران همچنین ضرورت تدوین چارچوب‌های اخلاقی برای اولویت‌بندی منابع در شرایط بحران و مدیریت تصمیم‌گیری‌های پیچیده را به‌طور برجسته‌ای مطرح ساخت (۲).

۱. کمبود منابع

گرفته شوند تا در صورت بروز بحران‌های مشابه، مانند ظهور یک پاندمی دیگر، امکان مداخله سریع و مؤثر وجود داشته باشد (۵).

۱.۱. استراتژی‌های اولویت‌بندی درمان تهویه

یکی از مهم‌ترین ابعاد کمبود منابع، مسئله تهویه مکانیکی (ventilation therapy) بود. در شرایطی که تعداد بیماران نیازمند به ونتیلاتور بیشتر از تجهیزات در دسترس بود، این پرسش مطرح شد که در چنین وضعیتی، دستگاه را باید در اختیار چه بیماری قرار داد؟ پاسخ به این پرسش نه تنها از جنبه بالینی، بلکه از منظر اخلاقی نیز بسیار پیچیده بود. این مسئله، در اصل، به مفهوم اولویت‌بندی در زمان بحران بازمی‌گردد؛ جایی که نمی‌توان به همه خدمات مساوی ارائه داد و باید تصمیم‌گیری بر اساس معیارهای مشخصی انجام شود (۶).

در یک مطالعه انجام‌شده در ایران، به بررسی چگونگی تخصیص دستگاه‌های تهویه مکانیکی در شرایط بحرانی پرداخته شد. نتایج نشان داد که به جای تمرکز صرف بر کمبود دستگاه‌ها، باید بر توسعه الگوریتم‌های تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد توجه شود، به‌ویژه الگوریتم‌هایی که اثربخشی مداخلات درمانی را نیز در نظر بگیرند. مفید بودن درمان به این بستگی دارد که در زمان مناسب و به بیمار مناسب ارائه شود، و این رویکرد می‌تواند به نجات جان بیماران بیشتری منجر شود، حتی در شرایطی که منابع محدود هستند. داده‌های واقعی نشان داد که بیمارانی با بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، بیماری‌های قلبی و بیماری‌های تنفسی مزمن، به‌ویژه افراد مسن، بیشترین بهره‌وری را از تهویه مکانیکی خواهند داشت. بنابراین، الگوریتم‌های تصمیم‌گیری باید زمان‌بندی دقیق و ویژگی‌های خاص هر بیمار را در نظر بگیرند تا منابع به‌طور بهینه تخصیص یابند و نتایج بالینی بهبود یابد. این یافته‌ها می‌تواند

یکی از چالش‌های بنیادینی که در جریان همه‌گیری کووید-۱۹ رخ نمود، کمبود شدید منابع حیاتی در نظام‌های سلامت بود. از نخستین روزهای شیوع بیماری، نیاز به تجهیزات پزشکی مانند دستگاه‌های ونتیلاتور، تخت‌های مراقبت ویژه و نیروی انسانی آموزش‌دیده به سرعت از ظرفیت‌های موجود فراتر رفت و سیستم‌های بهداشتی در کشورهای مختلف را تحت فشار قرار داد. این وضعیت منجر به بحران‌هایی شد که تا پیش از آن در مقیاس جهانی تجربه نشده بود (۳).

این وضعیت در برخی کشورها، به‌ویژه در اروپا، به نقطه‌ای بحرانی رسید؛ به گونه‌ای که گزارش‌هایی از بیمارانی منتشر شد که بیش از ۴۸ ساعت بدون مراقبت رها شده بودند و حتی در برخی موارد، پزشکان ناچار به تصمیم‌گیری‌های اخلاقی دشواری برای انتخاب بین جان بیماران شدند. تجربه تلخ ایتالیا، که پزشکان به دلیل کمبود منابع ناچار به قطع و وصل دستگاه بین بیماران بودند، زنگ خطری برای کل جهان بود و بر لزوم داشتن سازوکارهای نظری، اخلاقی و اجرایی برای اولویت‌بندی درمان در شرایط بحرانی تأکید داشت (۴).

همه‌گیری نشان داد که زیرساخت‌های موجود در بسیاری از کشورها برای مقابله با چنین بحرانی کافی نیست و همین امر، دولت‌ها را بر آن داشت تا برنامه‌هایی را برای تقویت سیستم سلامت خود در نظر گیرند. به عنوان مثال، در برخی کشورها تصویب شده است که طی پنج سال آینده باید منابع بخش سلامت بین ۱۰ تا ۲۰ درصد افزایش یابد. در این برنامه‌ها تأکید شده است که باید نیروی انسانی بیشتری جذب شود و گروه‌هایی از متخصصین به صورت آماده‌باش دائمی (stand-by) در نظر

به عنوان راهنمایی برای توسعه دستورالعمل‌های تخصیص منابع در بحران‌های مشابه، مانند پاندمی‌ها، استفاده شود (۷).

۱.۲. اولویت‌بندی برای دسترسی زودهنگام به واکسن‌ها

مسئله کمبود منابع تنها محدود به تجهیزات پزشکی نبود. در ماه‌های نخست ورود واکسن‌های کووید-۱۹، چالش‌های مشابهی در سطح جهانی و ملی بروز کرد. بسیاری از کشورها در ابتدای روند واکسیناسیون، با تعداد محدودی واکسن مواجه شدند و لازم بود که تصمیم‌گیری‌هایی دقیق در مورد اولویت‌بندی دریافت واکسن انجام شود (۸). تخصیص واکسن در این مرحله بر اساس دو اصل اخلاقی کلیدی یعنی اصل خیرخواهی (beneficence) و اصل عدالت (justice) صورت گرفت. این اصول، به‌ویژه در شرایط بحرانی مانند پاندمی‌ها، حکم می‌کنند که توزیع منابع محدود به نحوی صورت گیرد که بیشترین منفعت را برای جامعه به همراه داشته باشد و در عین حال، از ایجاد تبعیض جلوگیری شود (۹).

در ایران، در زمانی که تنها تعداد اندکی دوز واکسن در اختیار نظام سلامت قرار داشت، این سوال مطرح شد که این تعداد محدود باید به کدام گروه‌های اجتماعی اختصاص یابد. این تصمیم‌گیری به‌ویژه در کشوری با جمعیت ۸۵ میلیونی، بسیار پیچیده و حساس بود. در این مرحله، توصیه شد که واکسن‌ها ابتدا در اختیار افرادی با ریسک بالای ابتلا و مرگ ناشی از بیماری قرار گیرد. این گروه‌ها شامل کادر درمان در خط مقدم، بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای شدید و گروه‌های آسیب‌پذیر مانند کودکان دارای معلولیت بودند (۹).

این تصمیم به‌طور خاص در راستای اصل عدالت و با هدف جلوگیری از آسیب بیشتر به قشرهای آسیب‌پذیر اتخاذ شد. همچنین، تأکید شد که مقامات ارشد کشور، از جمله رئیس‌جمهور و رهبر انقلاب، باید تا نوبت طبیعی خود برای واکسیناسیون منتظر

بمانند. این اقدام، علاوه بر حفظ اصل خیرخواهی، نقش مهمی در تقویت اعتماد عمومی ایفا کرد و به مردم این احساس را داد که واکسیناسیون نه بر اساس رابطه‌های اجتماعی، بلکه بر اساس معیارهای علمی و اخلاقی صورت می‌گیرد (۹).

در ایران، این فرآیند با طراحی فازبندی انجام شد. در فاز اول، اولویت با کارکنان خط مقدم درمان بیماران کووید-۱۹ و افرادی بود که بیشترین تماس و خطر ابتلا را داشتند. در فاز دوم، گروه‌های سالمندان و افراد با بیماری‌های زمینه‌ای شدید در اولویت قرار گرفتند. در فاز سوم، افرادی که در مراکز مراقبتی جمعی زندگی می‌کردند و پرسنل خدمات ضروری جامعه در اولویت قرار گرفتند. با گذشت زمان و افزایش تولید و واردات واکسن، دسترسی عمومی به واکسن‌ها نیز گسترده‌تر شد و در مقطعی، مسئله کمبود واکسن به کمبود تقاضا تبدیل شد (۹).

تجربه آغازین این فرآیند در ایران، به عنوان نمونه‌ای موفق از اولویت‌بندی شفاف و اخلاق‌محور، قابل استناد است. این تجربه نه تنها در جهت بهبود سلامت عمومی در برابر پاندمی کووید-۱۹ مفید بود، بلکه به سیاست‌گذاران ایرانی نشان داد که تخصیص منابع به‌طور عادلانه و با رعایت اصول اخلاقی می‌تواند منجر به اعتماد بیشتر مردم به سیستم بهداشتی و سیاست‌گذاری‌های دولتی شود. در نهایت، این سیاست می‌تواند مبنای مناسبی برای اولویت‌بندی در بحران‌های مشابه در آینده باشد (۹).

۱.۳. درس‌های کلیدی آموخته‌شده در زمینه کمبود منابع

اهمیت چارچوب‌های اولویت‌بندی: همه‌گیری کووید-۱۹ اهمیت توسعه چارچوب‌های روشن برای اولویت‌بندی منابع را آشکار ساخت. این مسئله تنها محدود به زمان بحران نیست؛ حتی در شرایط عادی نیز، موقعیت‌هایی وجود دارد که بیمارستان تنها

یک تخت ICU در اختیار دارد و باید بین دو بیمار تصمیم‌گیری کند. متأسفانه این نوع تصمیم‌ها در نظام سلامت معمولاً نهادینه و مدل‌محور نیستند و به‌صورت موردی و احساسی اتخاذ می‌شوند. مدل‌هایی که برای اولویت‌بندی ارائه شده اند می‌تواند در چنین شرایطی به تصمیم‌گیری دقیق‌تر کمک کند (۹، ۱۰).

ملاحظات اخلاقی در تخصیص منابع: تجربه کووید نشان داد که تصمیم‌گیری صرفاً علمی یا اجرایی نیست، بلکه باید به ملاحظات اخلاقی و ارزشی جامعه نیز توجه شود. این موضوع نه‌فقط در واکسیناسیون، بلکه در توزیع منابع سلامت نیز کاربرد دارد. یکی از مدل‌های پیشنهادی برای تصمیم‌گیری، مقایسه بار بیماری (disease burden) و سرمایه‌گذاری‌های قبلی در هر حوزه است؛ مثلاً این‌که چه مقدار منابع به بیماری‌های قلبی عروقی اختصاص داده‌ایم و چه میزان باید به سرطان یا دیابت اختصاص یابد (۱۱). هرچند این مدل کامل نیست، اما از نبود هرگونه مدل تصمیم‌گیری بهتر است و می‌تواند راهگشای برنامه‌ریزی منطقی‌تر باشد.

تصمیم‌گیری مبتنی بر داده و شواهد: در طول همه‌گیری، مواردی مشاهده شد که تصمیم‌گیری‌ها بر مبنای شایعات، باورهای نادرست یا فشارهای غیرعلمی صورت می‌گرفت. برای مثال، در داخل کشور شربتهایی تولید شد که هیچ پشتوانه علمی نداشتند، اما تلاش شد به‌صورت گسترده توزیع شوند. بایستی مقامات مسئول نظام پزشکی در مقابل موارد غیر اخلاقی و عدم تایید اخلاقی آنها مقاومت کنند. درواقع در این گونه موارد اهمیت پایداری به تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد آشکار میشود. البته در شرایط اضطراری خاص، می‌توان استثناهایی را قائل شد مثلاً برخی مراحل تحقیقاتی مانند فازهای بالینی را در صورت نبود گزینه درمانی دیگر، کوتاه کرد؛ مشروط بر آن‌که تصمیم با رعایت اصول اخلاقی و علمی باشد، مانند آنچه در

مراحل نهایی بیماری‌های غیرقابل درمان نظیر پارکینسون در مراحل بسیار پیشرفته مشاهده می‌شود (۱۲).

انعطاف‌پذیری و سازگاری در اجرای سیاست‌ها: در نهایت، نیاز به انعطاف‌پذیری در اجرای سیاست‌ها به‌عنوان یکی از مهم‌ترین درس‌های آموخته‌شده از همه‌گیری کووید-۱۹ نمایان شد. ماهیت به‌سرعت در حال تغییر این بحران، مقامات بهداشت عمومی را وادار ساخت تا سیاست‌ها و راهبردهای خود را بر اساس داده‌های نوظهور و شرایط در حال تحول، به‌طور مداوم بازنگری و اصلاح کنند (۱۳). تجربه ایران در این زمینه، نمونه‌ای ملموس از سازگاری مؤثر در مواجهه با شرایط اضطراری بود. برای مثال، کمیته‌های اخلاق و پژوهش توانستند با بازطراحی سازوکارهای اجرایی خود، در موارد ضروری، ظرف ۲۴ تا ۴۸ ساعت مجوز بررسی و اجرای طرح‌های پژوهشی را صادر کنند؛ فرآیندی که پیش‌تر ممکن بود هفته‌ها به طول انجامد. این سطح از تطبیق‌پذیری، در عین حفظ اصول اخلاقی، امکان آغاز سریع پژوهش‌های حیاتی را فراهم کرد و نقشی کلیدی در تولید شواهد کاربردی برای سیاست‌گذاری فوری ایفا نمود. چنین انعطافی باید به‌عنوان یک ظرفیت ضروری برای نظام سلامت در نظر گرفته شود، به‌ویژه در کشورهایی که با محدودیت منابع مواجه‌اند، چرا که مدیریت مؤثر بحران‌های آینده، مستلزم پاسخ‌های سریع، تطبیق‌پذیر و مبتنی بر شواهد است.

۲. اختلال در مراقبت‌های روتین

همه‌گیری کووید-۱۹ نه‌تنها یک بحران حاد عفونی بود، بلکه موجب اختلال گسترده‌ای در مراقبت‌های روتین سلامت شد. با تمرکز منابع و نیروهای درمانی بر مقابله با بیماری کووید-۱۹، ارائه خدمات معمول برای بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیابت، پرفشاری خون و بیماری‌های قلبی-عروقی با چالش‌های

جدی مواجه شد. این اختلالاتها آثار قابل توجهی بر سلامت عمومی داشتند که در برخی موارد پیامدهای آن از خود بیماری کووید نیز فراتر رفت (۱۴).

۲.۱. چالش‌ها در مراقبت از بیماری‌های مزمن در دوران بحران

بر اساس مطالعه‌ای که در ایالات متحده انجام شده است، از مارس ۲۰۲۰ تا مارس ۲۰۲۲، حدود ۹۰۱۶۰ مورد مرگ اضافی ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی ثبت شد که معادل افزایش ۴.۹ درصدی نسبت به آمار مورد انتظار است. این روند افزایشی، به‌ویژه هم‌زمان با موج‌های شدید مرگ ناشی از کووید-۱۹، نشان می‌دهد که همه‌گیری اثرات ثانویه قابل توجهی بر سایر حوزه‌های سلامت نیز داشته است (۱۵).

داده‌های داخلی نشان می‌دهند که در طی پنج سال اخیر، به‌ویژه هم‌زمان با بحران کرونا، کنترل بیماری دیابت در ایران تضعیف شده است. شاخص کنترل قند خون ($HbA_{1c} < 7\%$) از حدود ۴۰ درصد به ۳۰ درصد کاهش یافته است که بیانگر افت کیفیت مراقبت‌های بیماری‌های مزمن در این دوران است. این کاهش ممکن است ناشی از فشارهای ناشی از بحران کرونا و محدودیت‌های موجود در سیستم بهداشتی باشد که باعث شده بیماران دیابتی از مراقبت‌های منظم خود محروم شوند. همچنین، افزایش HbA_{1c} ، کاهش سطح کلسیم، بالا بودن D-dimer و اختلالات لیپیدی به‌عنوان نشانگرهای آزمایشگاهی شناخته شده‌اند که ارتباط مستقیمی با پیامدهای شدیدتر کووید-۱۹ در بیماران دیابتی دارند. این عوامل می‌توانند خطرات جدی‌تری را برای این بیماران به همراه داشته باشند و بر شدت علائم کووید-۱۹ تأثیرگذار باشند. بنابراین، توجه به این نشانگرها و بهبود مدیریت

دیابت می‌تواند در کاهش میزان مرگ و میر و بیماری‌زایی در دوران بحران‌ها و پاندمی‌ها موثر باشد (۱۶).

شواهد نشان می‌دهند که در طول پاندمی کووید-۱۹، مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلبی افزایش یافته است. برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که میزان مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلبی در برخی گروه‌ها بیشتر از مرگ ناشی از کووید-۱۹ بوده است، که این موضوع شدت شرایط قلبی-عروقی و زیرساخت‌های سلامت را در دوران پاندمی نشان می‌دهد. هرچند برخی خدمات مراقبتی به‌مرور به‌صورت مجازی ادامه یافت، اما این گذار به‌طور کامل برای همه گروه‌های بیمار، به‌ویژه بیماران سرطانی، محقق نشد و خدمات تشخیصی و غربالگری در برخی موارد با وقفه مواجه گردید. این اختلالات، همراه با تأخیر در مراقبت‌های روتین، سلامت افرادی که از بیماری‌های مزمن رنج می‌بردند را تحت تأثیر قرار داده و موجب ایجاد شکاف‌های جدی در ارائه خدمات درمانی و احتمالاً بدتر شدن نتایج بهداشتی شده است (۱۷).

بیماران مبتلا به بیماری‌های کاردیومتابولیک از جمله دیابت، پرفشاری خون و چاقی، نسبت به جمعیت عمومی آسیب‌پذیری بیشتری در برابر کووید-۱۹ دارند. این بیماران به دلیل وجود عوامل خطر اضافی، بیشتر در معرض بستری، پذیرش در ICU و نیاز به تهویه مکانیکی هستند. این افزایش ریسک احتمالاً به دلیل وجود التهاب مزمن، اختلال عملکرد اندوتلیال، و ضعف نسبی سیستم ایمنی است که در این گروه از بیماران به وضوح مشاهده می‌شود. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که اختلالات متابولیک نظیر افزایش سطح قند خون و اختلال در متابولیسم چربی‌ها، علاوه بر تأثیر منفی بر سیستم ایمنی، ممکن است فرآیندهای التهابی را

تشدید کرده و به بدتر شدن وضعیت بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کمک کنند (۱۸).

بایستی به این نکته توجه کرد که تحریم‌های اقتصادی و محدودیت‌های وارداتی موجب کمبود برخی داروهای اساسی شدند. برای مثال، دشواری در تأمین انسولین‌های وارداتی نظیر لانتوس، بیماران دیابتی را ناچار به استفاده از داروهای تولید داخل کرد. اگرچه این تغییر ممکن است از منظر اثربخشی قابل مدیریت باشد، اما در کوتاه‌مدت می‌تواند کنترل بیماری را در برخی بیماران با مشکل مواجه سازد. لزوم تطابق دقیق میان نوع انسولین و نیازهای بیمار، اهمیت استمرار زنجیره تأمین را برجسته می‌کند.

۲.۲. تئوری سندمیک و پیامدهای هم‌افزایی بیماری‌ها

تئوری سندمیک بر تعامل هم‌افزای چند اپیدمی تأکید دارد که در آن بیماری‌ها به‌طور هم‌زمان و به‌واسطه تعاملات پیچیده خود، بار بیماری را بیشتر از مجموع تأثیرات هر یک به‌طور جداگانه افزایش می‌دهند. در شرایط پاندمی کووید-۱۹، این تئوری به‌ویژه در ارتباط با بیماری‌های غیرواگیر مانند دیابت، بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون و چاقی، به‌طور بارز دیده می‌شود. بیماری‌های غیرواگیر به‌طور عمده در طول سال‌ها به عنوان بحران‌های بهداشتی در جوامع مختلف شایع بوده‌اند، اما پاندمی کووید-۱۹ آن‌ها را پیچیده‌تر کرده و شرایط مدیریت آن‌ها را تحت‌تأثیر قرار داده است. برای مثال، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی یا دیابت ممکن است در برابر کووید-۱۹ آسیب‌پذیری بیشتری داشته باشند و وضعیت‌های مزمن آن‌ها نیز موجب افزایش مرگ‌ومیر و نیاز به درمان‌های بیشتر در مواجهه با بیماری عفونی شده است. در همین راستا، تئوری سندمیک نشان می‌دهد که بیماری‌ها به‌واسطه تعاملات خود، مرزهای سنتی بین بیماری‌های واگیر و غیرواگیر را

کمرنگ کرده و بر لزوم یکپارچگی در سیاست‌گذاری‌های بهداشتی تأکید دارد (۱۹).

در بررسی تأثیرات این سندمیک، به‌ویژه در جوامع آسیب‌پذیر از نظر اجتماعی و اقتصادی، مشخص می‌شود که هم‌پوشانی بیماری‌ها می‌تواند نابرابری‌های سلامت را تشدید کند و بار بیشتری بر دوش سیستم‌های بهداشتی بگذارد. در جوامع با درآمد پایین یا با دسترسی محدود به خدمات بهداشتی، این سندمیک می‌تواند عواقب فاجعه‌آمیزی داشته باشد، زیرا مردم در این جوامع نه تنها در برابر بیماری‌های مزمن آسیب‌پذیرتر هستند، بلکه توانایی کمتری برای دریافت خدمات بهداشتی و درمانی دارند. در این شرایط، سیاست‌های بهداشتی باید به‌گونه‌ای طراحی شوند که هم‌زمان با مقابله با بیماری‌های عفونی، به‌طور مؤثر به مدیریت بیماری‌های مزمن نیز بپردازند. این رویکرد یکپارچه می‌تواند به کاهش نابرابری‌های سلامت و بهبود نتایج بهداشتی در سطح جهانی کمک کند (۱۹).

۲.۳. نوآوری‌ها در مراقبت‌های بهداشتی در بحران

در دوران همه‌گیری کووید-۱۹، بسیاری از کشورها با تلفیق پروتکل‌های ایمنی و استفاده از روش‌های ترکیبی حضوری و غیرحضوری توانستند مراقبت و نظارت بر عوامل خطر بیماری‌های غیرواگیر را حفظ کنند. این رویکردهای تطبیقی، امکان ادامه خدمات سلامت را در شرایط محدودیت‌های اجتماعی و قرنطینه فراهم ساخت و می‌تواند به‌عنوان الگویی برای سایر کشورها مورد استفاده قرار گیرد. در ایران نیز برخی خدمات مرتبط با دیابت به‌صورت مجازی ارائه شد و امکان دسترسی بیماران به آموزش‌ها و پیگیری‌های درمانی حفظ شد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که این

شیوه‌ها نقش مؤثری در پشتیبانی از بیماران مزمن و کاهش اثرات منفی محدودیت‌های حضوری ایفا کرده‌اند (۲۰).

مطالعه Bandarian و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که در طول قرنطینه عمومی، کنترل گلوکز خون و شاخص HbA_{1c} در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود یافت، اگرچه برخی پارامترهای متابولیک مانند تری‌گلیسیرید تغییر نامحسوس داشتند. این بهبودها عمدتاً ناشی از افزایش خودمراقبتی، رعایت سبک زندگی انعطاف‌پذیرتر در منزل، دسترسی به منابع آموزشی دیجیتال و مدیریت تغذیه و فعالیت بدنی در محیط خانه بوده است. این یافته‌ها بر اهمیت خودمراقبتی و بهره‌گیری از فناوری‌های سلامت دیجیتال در مدیریت بیماری‌های مزمن تأکید دارند و نشان می‌دهند که خدمات بهداشتی غیرحضوری می‌توانند نقش حیاتی در حفظ سلامت بیماران و پیشگیری از عوارض طولانی‌مدت بیماری‌های مزمن ایفا کنند (۲۰).

۲.۴. درس‌های آموخته از اختلال در مراقبت‌های روتین

در دوران همه‌گیری کووید-۱۹، نظام سلامت با واقعیت‌های جدید و پیچیده‌ای روبرو شد که موجب شکل‌گیری بینش‌هایی راهبردی برای آینده شد. نخست، مفهوم «سندمیک» مورد توجه قرار گرفت؛ به این معنا که بیماری‌های واگیر، غیرواگیر و عوامل اجتماعی و اقتصادی در تعامل با یکدیگر قرار دارند و نمی‌توان آن‌ها را به‌صورت جداگانه مدیریت کرد. این نگاه باید به‌طور جدی در سیاست‌گذاری‌های سلامت آینده لحاظ شود. بحران کووید نشان داد که نظام سلامت باید توانایی تضمین تداوم مراقبت از بیماری‌های مزمن را حتی در شرایط اضطراری حفظ کند؛ چرا که بسیاری از بیماران به دلیل تمرکز صرف بر کرونا، از دریافت خدمات درمانی منظم محروم شدند.

تخصیص منابع درمانی، دارویی و تجهیزاتی در دوران همه‌گیری، ضعف‌های موجود در سیستم‌های توزیع را آشکار کرد. طراحی مدل‌های علمی و داده‌محور برای استفاده بهینه و عادلانه از منابع، از جمله درس‌های کلیدی این دوران بود. تجربه کووید-۱۹ بر ضرورت یکپارچه‌سازی مراقبت‌ها تأکید داشت؛ به‌ویژه برای بیمارانی با بیماری‌های هم‌زمان، که نبود هماهنگی میان سطوح مختلف ارائه خدمت، به کاهش کیفیت مراقبت منجر شد. توسعه مدل‌های مراقبت فردمحور و هماهنگ، یکی از الزامات اثربخشی در آینده است.

۳. عدالت در سلامت

در جریان همه‌گیری کووید-۱۹، یکی از ابعاد بنیادین که توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرد، مسئله عدالت در سلامت بود. این مفهوم که پیش‌تر نیز در ادبیات سلامت عمومی مطرح شده بود، با بروز بحران کووید-۱۹ از حاشیه به متن سیاست‌گذاری و عملکرد نظام‌های سلامت منتقل شد. کووید-۱۹ نه تنها فشار زیادی بر ساختارهای بهداشتی وارد کرد، بلکه شکاف‌های موجود در دسترسی به خدمات سلامت را نمایان ساخت و در بسیاری از موارد، این شکاف‌ها را عمیق‌تر کرد (۲۱).

در ماه‌های ابتدایی همه‌گیری، مشخص شد که افراد با وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین‌تر، بیشتر از دیگر گروه‌ها در معرض آسیب قرار دارند. این آسیب‌پذیری تنها ناشی از وضعیت سلامت آنان نبود، بلکه عمدتاً به دلیل عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت (Social Determinants of Health) مانند فقر، بیکاری، نابرابری‌های آموزشی و تبعیض‌های ساختاری، و سکونت در مناطق کم‌برخوردار بود. در واقع، بسیاری از افراد نه به دلیل ابتلا به بیماری، بلکه به دلیل شرایط زندگی خود با بحران روبه‌رو شدند.

برای مثال، در برخی موارد، هزینه‌های بالای درمان و دارو به حدی بود که افراد مجبور به فروش وسایل زندگی خود شدند (۲۱).

مطالعات انجام‌شده در ایران نشان داد که همه‌گیری کووید-۱۹، چه در کوتاه‌مدت و چه در بلندمدت، موجب تشدید نابرابری‌های موجود در سلامت شد. گروه‌هایی مانند سالمندان، اقلیت‌های قومی، اقشار حاشیه‌نشین و افراد دارای معلولیت به‌طور نامتناسبی تحت تأثیر قرار گرفتند. این نابرابری‌ها در سطوح مختلف قابل شناسایی بودند: از کاهش دسترسی به خدمات سلامت گرفته تا کاهش استفاده از خدمات، افزایش بار مالی مراقبت‌ها، تشدید فقر، و حتی افزایش تبعیض و نژادپرستی در برخی گروه‌های اجتماعی. این یافته‌ها ضرورت توجه ویژه به ابعاد عدالت در سلامت و اصلاح سیاست‌های بهداشتی را بیش از پیش نمایان ساخت (۲۱).

یکی از وجوه نابرابری که همه‌گیری کووید-۱۹ آن را برجسته کرد، تفاوت در کیفیت مراقبت‌ها بود. در این زمینه، علی‌رغم برخورداری مراکزی مانند تهران از تعداد بالای فوق تخصص‌های مراقبت ویژه، مشاهده شد که نرخ مرگ‌ومیر بیماران در برخی از ICUهای این شهر بالاتر از مراکز مشابه در استان‌های با شاخص توسعه اجتماعی (SDI) پایین‌تر بوده است. تحلیل‌ها نشان می‌دهند که بخشی از این تفاوت به نبود سازوکارهای پیشگیرانه در مراحل اولیه بیماری، ارجاع دیر هنگام بیماران، یا تمرکز بیش از حد بر خدمات پیشرفته در مراحل انتهایی بیماری بازمی‌گردد. این مسئله لزوم توجه به کیفیت مراقبت‌های پایه و به‌موقع را در کنار تخصص‌گرایی مورد تأکید قرار می‌دهد (۲۲، ۲۳).

شاخص‌های ملی نیز گویای این نابرابری هستند. شاخص کیفیت مراقبت (QCI) در سطح ملی از ۴۳۰۰ در سال ۱۹۹۰ به ۳۸۰۶ در سال ۲۰۱۹ کاهش یافت و با حذف داده‌های پرت نظیر تهران، این

مقدار به ۵۰۰۲۷ رسید. همچنین نسبت نابرابری جنسیتی (GDR) طی این دوره از ۱۰۰۴ به ۰۰۹۵ کاهش یافت، اما هنوز تفاوت‌های معناداری میان استان‌ها، جنسیت‌ها و گروه‌های سنی باقی است. این وضعیت، بر ضرورت تمرکززدایی منابع سلامت، طراحی نظام ارجاع عادلانه، و تقویت مراقبت‌های اولیه در سطح ملی تأکید می‌کند (۲۲، ۲۳).

همه‌گیری کووید-۱۹ همچنین جایگاه مهمی برای درک عمیق‌تر از عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت ایجاد کرد. تجربه‌ها نشان دادند که درمان بیماری‌هایی چون دیابت، تنها در صورتی اثربخش خواهد بود که نسخه‌های پزشکی با وضعیت اقتصادی بیمار سازگار باشد. به بیان دیگر، عدالت در سلامت صرفاً به معنای دسترسی فیزیکی به دارو نیست، بلکه به معنای امکان واقعی استفاده از خدمات، بدون فشار مالی و روانی بر بیمار و خانواده اوست (۲۲). این نتیجه‌گیری‌ها به‌ویژه در مورد بیمارانی که در مناطق با شاخص توسعه اجتماعی پایین زندگی می‌کنند، برجسته است. در این مناطق، منابع بهداشتی و درمانی به‌طور غیرمتوازن توزیع شده‌اند، که خود باعث نابرابری‌های شدید در دسترسی به خدمات بهداشتی می‌شود. همچنین، روند نزولی شاخص کیفیت مراقبت (QCI) در طی سال‌های اخیر و تفاوت‌های جنسیتی و سنی که در سرتاسر کشور ایران مشاهده شده، گویای ضرورت توجه بیشتر به توزیع عادلانه‌تر منابع بهداشتی و تغییرات ساختاری در نظام بهداشت و درمان است. بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که مناطق با درآمد پایین، آموزش محدودتر و دسترسی کمتر به خدمات بهداشتی پیشرفته، معمولاً دارای کیفیت مراقبت پایین‌تری هستند. این مشکلات می‌توانند به دلیل کمبود منابع، نابرابری‌های آموزشی و دسترسی به داروهای مدرن بیشتر نمایان شوند. در نتیجه، نیاز به

مداخلات ویژه برای بهبود شرایط زندگی این افراد از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۳).

بر اساس این تجربیات، چند درس کلیدی در زمینه عدالت سلامت از همه‌گیری کووید-۱۹ استخراج شده است. نخست آن‌که شناسایی و مستندسازی نابرابری‌های سلامت، به‌ویژه در گروه‌های آسیب‌پذیر، باید به‌عنوان بخشی از پایش‌های سلامت عمومی نهادینه شود. دوم، دسترسی و بهره‌مندی از خدمات باید بر پایه اصول عدالت توزیع شود، نه صرفاً بر اساس عرضه خدمات بخصوص در دوران پاندمی و بحران. سوم، سیاست‌های سلامت باید به‌طور ساختاری به عوامل اجتماعی-اقتصادی مؤثر بر بیماری توجه کنند؛ مثلاً در درمان دیابت، ارائه آموزش‌های تغذیه‌ای متناسب با سطح درآمد خانوار بسیار مهم‌تر از تجویز داروهای گران‌قیمت است. و در نهایت، تحقق عدالت در سلامت نیازمند رویکردی فراگیر و همه‌جانبه است که در آن دولت، نظام سلامت، نهادهای مدنی و جامعه هدف به‌صورت یکپارچه و مشارکتی عمل کنند.

۴. نگرش منفی به واکسن و پدیده تردید در

واکسیناسیون

یکی از چالش‌های اساسی سیاست‌گذاری سلامت در دوران همه‌گیری کووید-۱۹، پدیده پیچیده و چندوجهی تردید در واکسیناسیون بوده است. با وجود تلاش‌های گسترده جهانی برای توسعه، تولید، و توزیع سریع واکسن، در بسیاری از کشورها، از جمله ایران، بخش‌هایی از جامعه همچنان نسبت به واکسیناسیون تمایلی نشان ندادند یا با تأخیر و تردید اقدام کردند. سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال ۲۰۱۹، تردید در واکسیناسیون را یکی از تهدیدهای جدی علیه سلامت جهانی معرفی کرده بود که در

جریان بحران کووید-۱۹ به‌طور ملموسی در تصمیم‌گیری‌های بهداشت عمومی بازتاب یافت. این پدیده نه تنها یک چالش بهداشتی، بلکه یک مسئله اجتماعی، فرهنگی و ارتباطی است که نیازمند رویکردی جامع و چندبعدی برای مقابله است (۲۵).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عوامل متعددی در بروز تردید نسبت به واکسن کووید-۱۹ مؤثر بوده‌اند. در سطح فردی، شایعات ضد واکسن، اطلاعات نادرست در مورد عوارض جانبی واکسن‌ها، و سردرگمی درباره کارایی آن‌ها از مهم‌ترین عوامل بازدارنده محسوب می‌شوند. این عوامل اغلب با سطح پایین سواد سلامت و ناتوانی در ارزیابی علمی اطلاعات ترکیب شده و در نتیجه موجب شکل‌گیری نوعی بی‌اعتمادی عمومی نسبت به واکسن‌ها گردیده است. افزون بر این، بی‌اعتمادی به نهادهای رسمی مانند دولت، شرکت‌های دارویی، و سازمان‌های بین‌المللی سلامت نیز به‌عنوان مانعی کلان‌سطحی در پذیرش واکسن عمل کرده است (۲۵، ۲۶).

در بعد ساختاری، عدم مسئولیت‌پذیری شفاف از سوی تولیدکنندگان واکسن، سوءظن به انگیزه‌های سیاسی و اقتصادی پشت پرده واکسیناسیون، و نگرانی‌های مربوط به ایمنی واکسن‌ها در گروه‌های حساس مانند سالمندان و افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مزید بر علت شده‌اند. همچنین، متغیرهای جمعیت‌شناختی مانند سن، جنسیت، محل سکونت، و سطح تحصیلات در شدت یا ضعف نگرش منفی به واکسن‌ها نقش مؤثری ایفا کرده‌اند (۲۷، ۲۸).

در مقابله با این چالش، تحلیل‌ها نشان می‌دهند که تنها ارائه اطلاعات علمی کافی برای مقابله با تردید در واکسیناسیون کافی نیست؛ بلکه باید به‌طور همزمان به اعتمادسازی اجتماعی و فرهنگی، تقویت سواد سلامت، و ایجاد ارتباطات اثربخش در سطح

عمومی نیز توجه شود. یکی از الزامات اصلی در این راستا، توسعه ارتباطات سلامت شفاف و منسجم است که در آن اطلاعات دقیق و علمی در مورد ایمنی و اثربخشی واکسن‌ها به زبان ساده و از کانال‌های مورد اعتماد مردم منتشر شود. در کشور ما، تجارب پیشین مانند پذیرش عمومی تعطیلی اماکن مقدس از جمله حرم امام رضا و مساجد در آغاز همه‌گیری، نشان داد که اجماع مذهبی و اخلاقی در کنار پیام‌رسانی علمی، می‌تواند اثرگذاری بالایی در جلب مشارکت مردم داشته باشد. بر همین اساس، توصیه شد که همان الگوی همراه‌سازی اجتماعی در مورد واکسن نیز پیگیری شود (۲۵).

در نهایت، تردید در واکسیناسیون به‌عنوان یک چالش چندبعدی، نیازمند راهبردی هماهنگ و چندبخشی است که شامل آموزش عمومی مؤثر، ارتقای سواد سلامت، و ایجاد اعتماد میان مردم و نهادهای بهداشتی باشد. تنها در چنین شرایطی است که می‌توان مشارکت فعال مردم در برنامه‌های واکسیناسیون عمومی را تحقق بخشید.

نکته حائز اهمیت دیگر، ارتباط میان واکسیناسیون و مراقبت در منزل (Home Care) در دوره پساکرونا است. در شرایطی که مراقبت‌های بیمارستانی محدود شده بود، ضرورت یافت تا بیماران، به‌ویژه افراد مبتلا به بیماری‌های غیرواگیر مانند دیابت یا پرفشاری خون، مسئولیت بیشتری در خودمراقبتی بپذیرند. در این زمینه نیز سواد سلامت و توانمندسازی فردی نقشی کلیدی ایفا کرد و می‌تواند به‌عنوان بخشی از راهبرد بلندمدت برای تقویت پذیرش واکسن و پیگیری از موج‌های بعدی بیماری مدنظر قرار گیرد (۲۵).

۵. تأثیرات همه‌گیری کووید-۱۹ بر نظام آموزشی سلامت

همه‌گیری کووید-۱۹ نه‌تنها نظام سلامت را با بحرانی بی‌سابقه مواجه ساخت، بلکه حوزه آموزش در تمامی سطوح، به‌ویژه آموزش سلامت، را نیز دگرگون کرد. در این میان، دو بُعد کلیدی آموزش سلامت، یعنی آموزش عمومی برای مردم و آموزش حرفه‌ای برای دانشجویان و کارکنان نظام سلامت، بیش از سایر حوزه‌ها تحت تأثیر قرار گرفتند. پاسخ مؤثر به چنین بحرانی مستلزم بازنگری در ساختار، محتوای آموزشی، و روش‌های ارتباطی با هر دو گروه هدف بود.

۵.۱ آموزش عمومی: ضرورت مقابله با اطلاعات نادرست و ارتقای سواد سلامت

با آغاز بحران کووید-۱۹، یکی از اولویت‌های نظام سلامت، آموزش عمومی گسترده و هدفمند درباره ماهیت ویروس، روش‌های پیشگیری و راهبردهای مراقبتی بود. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در ایران با طراحی محتواهای آموزشی جامع، تلاش کرد تا آگاهی عمومی را از طریق رسانه‌های جمعی، شبکه‌های اجتماعی و کارکنان سلامت جامعه به سطح قابل قبولی ارتقا دهد. این اطلاعات به‌ویژه در مناطق کم‌برخوردار، در قالب پیام‌های ساده و قابل فهم به دست عموم مردم رسید. با این حال، یکی از چالش‌های اساسی در این حوزه، انتشار سریع اطلاعات نادرست و گمراه‌کننده در فضای مجازی بود. شایعات درباره ویروس، روش‌های درمانی و به‌ویژه واکسن‌ها باعث شد که برخی گروه‌های جمعیتی از پذیرش توصیه‌های بهداشتی خودداری کرده و به درمان‌های غیرعلمی روی آوردند. ضعف سواد سلامت در بخشی از جامعه، ناتوانی در تمییز اطلاعات معتبر از منابع جعلی و نبود

۵.۲. آموزش حرفه‌ای: بازآفرینی زیرساخت‌های

آموزشی در بحران

در دوران بحران کووید-۱۹، یکی از چالش‌های عمده نظام سلامت، به‌ویژه در دانشگاه‌های علوم پزشکی، مواجهه با ترکیبی از مشکلات آموزشی، درمانی و روانی بود. در این راستا، ایجاد مراکز فرماندهی بحران که بتوانند هماهنگی میان آموزش، مراقبت و ایمنی را حفظ کنند، ضروری به نظر می‌رسید. یکی از تحولات مهم در این دوره، گذار سریع به مدل آموزش ترکیبی (Blended Learning) بود که در آن آموزش حضوری در محیط‌های بالینی با بهره‌گیری از آموزش مجازی، ویدئوهای تخصصی و شبیه‌سازهای آموزشی ترکیب شد. این تغییر نه تنها امکان تداوم یادگیری را فراهم ساخت، بلکه در گسترش دسترسی جغرافیایی و زمانی و فراهم آوردن فرصت‌های آموزش بین‌المللی نیز مؤثر بود. این تغییرات همچنین امکان استفاده از آموزش‌های دیجیتال را افزایش داد و باعث شد که دانشجویان حتی در شرایط دشوار بتوانند در آموزش‌های تخصصی و دوره‌های بالینی شرکت کنند، که این خود باعث کاهش فشار بر زیرساخت‌های آموزش حضوری در زمان بحران شد (۳۰، ۳۱).

با وجود این مزایا، دانشجویان و اعضای هیئت علمی با مشکلاتی از قبیل استرس، انزوا و اضطراب فناورانه (Technophobia) نیز روبه‌رو بودند. این فشارها به‌ویژه در دانشجویان از اقشار آسیب‌پذیر و اقلیت‌ها که دسترسی محدودی به فناوری و زیرساخت‌های آموزشی آنلاین داشتند، بیشتر احساس می‌شد. همچنین، مسئله کمبود تعاملات اجتماعی و حضور در محیط‌های بالینی برای تقویت مهارت‌های عملی، موجب نگرانی‌هایی درباره کاهش کیفیت آموزش و از دست رفتن مهارت‌های بالینی شد. با این حال، این بحران زمینه‌ای برای تقویت تاب‌آوری فردی و

نهادهای مرجع معتبر برای تأیید محتوای علمی، این وضعیت را تشدید کرد (۲۹). این امر نشان‌دهنده ضرورت تقویت سواد سلامت عمومی و ایجاد زیرساخت‌هایی برای اعتبارسنجی اطلاعات پزشکی در رسانه‌های دیجیتال است. تقویت اعتماد عمومی به نهادهای رسمی سلامت و حمایت از کمپین‌های اطلاع‌رسانی مبتنی بر شواهد، می‌تواند از بروز بحران‌های مشابه در آینده جلوگیری کند و به ارتقای سلامت جامعه کمک کند.

در این راستا، یکی از فرصت‌های به‌دست‌آمده در دوران بحران کووید-۱۹، توسعه شبکه‌های اجتماعی و همکاری‌های بین‌المللی در زمینه سلامت عمومی بوده است. این شبکه‌ها توانسته‌اند اطلاعات علمی و بهترین شیوه‌ها را سریع‌تر به اشتراک بگذارند و محدودیت‌های جغرافیایی را از بین ببرند. این موضوع نشان‌دهنده ضرورت تقویت این شبکه‌ها در مقابله با بحران‌های آینده است. همچنین، باید زیرساخت‌هایی برای تأسیس منابع معتبر و شفاف برای تأیید اطلاعات پزشکی ایجاد شود. این منابع باید در دسترس عموم مردم قرار گیرند و کمک کنند تا افراد بتوانند اطلاعات علمی معتبر را از اطلاعات نادرست تمییز دهند (۲۹).

یکی دیگر از نکات مهم به ضرورت تقویت سواد سلامت دیجیتال در میان مردم اشاره دارد. با گسترش روزافزون استفاده از اینترنت و رسانه‌های اجتماعی، افراد باید توانایی تمییز اطلاعات معتبر از نادرست را داشته باشند تا به گمراهی کشیده نشوند. این سواد دیجیتال باید جزئی از برنامه‌های آموزشی عمومی باشد تا بتوان با انتشار اطلاعات نادرست در فضای مجازی مقابله کرد. تقویت اعتماد عمومی به نهادهای رسمی سلامت و حمایت از کمپین‌های اطلاع‌رسانی مبتنی بر شواهد، می‌تواند از بروز بحران‌های مشابه در آینده جلوگیری کند (۲۹).

نهادی شد. تجربه موفق دانشگاه‌ها در طراحی سیستم‌های آموزشی منعطف نشان داد که آموزش حرفه‌ای باید توان انطباق با شرایط اضطراری را داشته باشد و بتواند در زمان‌های بحرانی، به‌طور مؤثر ادامه یابد. از این رو، استفاده از فناوری‌های ارتباطی از قبیل جلسات آنلاین، وبینارها و پلتفرم‌های آموزشی مجازی به‌طور گسترده‌تری مورد استفاده قرار گرفت (۳۲-۳۰).

از دیگر یافته‌های مهم دوران همه‌گیری می‌توان به تأکید بر نقش کلیدی سواد سلامت حرفه‌ای اشاره کرد که به‌عنوان پایه‌ای ضروری برای تصمیم‌گیری درمانی و آموزش مؤثر بیماران شناخته شد. همچنین، استراتژی‌های ارتباطی شفاف و منسجم نقشی تعیین‌کننده در کاهش اضطراب عمومی و جلب اعتماد ایفا کردند. در این میان، همکاری بین‌بخشی میان نهادهای آموزشی، سازمان‌های اجتماعی و نظام سلامت برای تولید محتوای آموزشی مؤثر، به‌ویژه در شرایط بحران، ضروری و اثربخش بود. در این راستا، برنامه‌های آموزشی با استفاده از تکنولوژی‌های نوین مانند ویدیوهای تخصصی و شبیه‌سازهای آنلاین، به دانشجویان امکان داد تا به صورت مجازی و با کیفیت بالا به فراگیری مباحث بپردازند (۳۱، ۳۲).

تجربه موفقیت‌آمیز آموزش مجازی در برخی حوزه‌های تخصصی مانند مدیریت استثنای و بیماری‌های مزمن غیرواگیر مثل دیابت نیز نشان داد که تداوم این شیوه حتی در دوران پسا کرونا می‌تواند مزایای قابل‌توجهی به همراه داشته باشد. علاوه بر این، نیاز به استراتژی‌های آموزشی که بتوانند بحران‌های آینده را پیش‌بینی کنند و در کنار آن انعطاف‌پذیری را در مواقع بحرانی تقویت کنند، از دروس آموخته شده در این بحران بود. به‌ویژه که دسترسی به محتوای آموزشی و امکان تعاملات بین‌المللی از طریق پلتفرم‌های

مجازی در مقایسه با مدل‌های آموزش سنتی، فرصتی مناسب برای آموزش مداوم فراهم کرده است (۳۳، ۳۴).

در مجموع، همه‌گیری کووید-۱۹، آموزش حرفه‌ای سلامت را وارد مرحله‌ای جدید از تحول دیجیتال، رویکردهای یکپارچه، و سازگاری فناوریانه کرد. این تجربه باید به‌عنوان بنیانی برای بازآرایی ساختارهای آموزشی در دوره‌های آینده مورد توجه قرار گیرد. همچنین، توجه به بهره‌گیری از تکنولوژی‌های جدید برای بهبود دسترسی، کاهش نابرابری‌ها و ارائه آموزش‌های با کیفیت به دانشجویان، به‌ویژه در زمان بحران، اهمیت ویژه‌ای دارد.

۶. چالش‌های حوزه پژوهش و تحقیقات

۶.۱. چالش‌ها و راهکارهای پژوهش در دوران کووید-

۱۹

همه‌گیری کووید-۱۹ چالش‌های گسترده و کم‌سابقه‌ای را در مسیر انجام پژوهش‌های بالینی به همراه داشت. نیاز به فاصله‌گذاری اجتماعی، محدودیت‌های شدید در تعاملات حضوری و تغییر اولویت‌های نظام سلامت، بسیاری از فرآیندهای رایج پژوهشی را مختل کرد و پژوهشگران را ناگزیر به بازنگری در شیوه‌های اجرایی و بهره‌گیری از روش‌های نوآورانه و از راه دور نمود. بر اساس مطالعات انجام‌شده، چالش‌های مرتبط با انجام پژوهش در دوران کووید-۱۹ را می‌توان در چهار محور اصلی بررسی کرد (۳۵).

۶.۱.۱. چالش‌های مربوط به پژوهشگران و مجریان مطالعه

در دوران پاندمی کووید-۱۹، یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها برای پژوهشگران و مجریان مطالعه، خطر بالای انتقال ویروس در میان اعضای تیم‌های پژوهشی بود. به‌دلیل فشار کاری شدید کادر درمانی که مجبور بودند تمام توجه خود را به مدیریت بیماران مبتلا

به کووید-۱۹ معطوف کنند، امکان مشارکت آن‌ها در پروژه‌های تحقیقاتی به شدت محدود شد. برای مقابله با این وضعیت، راهکارهایی همچون کاهش مراجعات حضوری و جایگزینی آن با پایش از راه دور از طریق تماس تلفنی یا ویدئوکنفرانس به کار گرفته شد. این اقدامات به پژوهشگران اجازه داد تا داده‌های مورد نیاز را جمع‌آوری کنند و مطالعات را ادامه دهند، بدون آنکه نیاز به حضور فیزیکی مکرر در مراکز درمانی باشد (۳۵).

یکی دیگر از راهکارهای مؤثر، برگزاری جلسات پژوهشی به صورت مجازی بود. در این شرایط، تیم‌های پژوهشی به جای ملاقات‌های حضوری، جلسات خود را به طور آنلاین برگزار می‌کردند که این امر نه تنها از تجمع‌های فیزیکی جلوگیری می‌کرد، بلکه به پژوهشگران این امکان را می‌داد که به راحتی به همکاری و تبادل نظر بپردازند. علاوه بر این، استفاده از امکانات درمانی در محل سکونت بیماران برای جمع‌آوری داده‌ها و پیگیری وضعیت آنان، به پژوهشگران این امکان را داد که به طور مؤثر به روند تحقیقاتی ادامه دهند (۳۵).

در نهایت، برای کاهش فشار بر کادر درمانی و پژوهشی، بسیاری از وظایف اجرایی پژوهش‌ها به نیروهای پژوهشی، دانشجویان پزشکی و دستیاران تخصصی واگذار شد. این رویکرد موجب شد که پژوهش‌ها در حالی که کادر درمانی بیشتر به مراقبت از بیماران پرداخته بودند، همچنان پیش بروند و از توقف کامل آن‌ها جلوگیری شود. این اقدامات، با وجود محدودیت‌ها و چالش‌های بسیاری که ایجاد شد، به ادامه فرایندهای تحقیقاتی کمک کرد و به ویژه در زمینه بیماری‌های بحرانی نظیر کووید-۱۹، اهمیت زیادی پیدا کرد (۳۵، ۳۶).

ملاحظات اخلاقی

در دوران پاندمی کووید-۱۹، یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در پژوهش‌های بالینی، نگرانی شدید شرکت‌کنندگان در خصوص مراجعه حضوری به مراکز درمانی بود. بسیاری از افراد به دلیل ترس از ابتلا به ویروس، تمایلی به مشارکت در پژوهش‌ها نداشتند و این امر باعث کاهش قابل توجه مشارکت در مطالعات گردید. علاوه بر این، فرآیند اخذ رضایت‌نامه آگاهانه به دلیل محدودیت‌های فیزیکی و نگرانی‌های مربوط به انتقال ویروس، با دشواری‌های زیادی مواجه شد. از سوی دیگر، ملاحظات اخلاقی در مورد دسترسی به گروه‌های کنترل استاندارد و اطمینان از رعایت اصول اخلاقی در پژوهش‌ها اهمیت بیشتری یافت، زیرا در شرایط بحران، ممکن بود امکان دسترسی به این گروه‌ها محدود یا غیرممکن شود (۳۷).

برای مدیریت این چالش‌ها، اقدامات مختلفی اتخاذ شد. یکی از این اقدامات استفاده از رضایت‌نامه آگاهانه الکترونیکی (e-consent) بود که امکان اخذ رضایت از شرکت‌کنندگان را بدون نیاز به مراجعه حضوری فراهم کرد. این شیوه به ویژه برای بیمارانی که قادر به حضور در مراکز درمانی نبودند، مفید واقع شد. همچنین، پروتکل‌های پژوهشی بازطراحی شدند تا نیاز به حضور فیزیکی کاهش یابد. به جای جلسات حضوری، پیگیری‌ها و مصاحبه‌ها عمدتاً از طریق تماس‌های تلفنی یا ویدئوکنفرانس انجام می‌شد. این امر نه تنها از خطرات انتقال بیماری کاست، بلکه به پژوهشگران این امکان را داد تا ارتباط مؤثری با شرکت‌کنندگان برقرار کنند. از سوی دیگر، اطلاعات شفاف و دقیق درباره ایمنی شرکت در مطالعات به ویژه برای گروه‌های پرخطر مانند سالمندان و زنان باردار در اولویت قرار گرفت تا نگرانی‌های اخلاقی و ایمنی شرکت‌کنندگان کاهش یابد (۳۵، ۳۷).

یکی دیگر از راهکارهای مؤثر، استفاده از طراحی‌های پژوهشی انعطاف‌پذیر مانند adaptive trials بود که به مطالعات این امکان را می‌داد تا در پاسخ به شرایط بحرانی، به‌طور مداوم تنظیم شوند و به پژوهشگران اجازه دهند تا به‌سرعت با تغییرات شرایط موجود سازگار شوند. در نهایت، با توجه به شرایط روانی دشوار ناشی از پاندمی، حمایت‌های روانی و اجتماعی هدفمند نیز به شرکت‌کنندگان ارائه شد تا اضطراب و انزوای اجتماعی ناشی از شرایط بحران کاهش یابد و افراد با انگیزه بیشتری در پژوهش‌ها مشارکت کنند. این اقدامات، علاوه بر حفظ ایمنی و حقوق شرکت‌کنندگان، به پژوهشگران این امکان را داد تا مطالعات خود را در شرایط بحرانی ادامه دهند (۳۵).

۶.۱.۳. چالش‌های اداری

در دوران پاندمی کووید-۱۹، یکی از چالش‌های عمده در بُعد اداری پژوهش‌ها، تعطیلی یا کاهش فعالیت کمیته‌های اخلاق و همچنین اختلالات گسترده در فرآیند ثبت و تأمین بودجه طرح‌ها بود. با توجه به شرایط بحرانی و فشارهای ناشی از پاندمی، کمیته‌های اخلاق با مشکلاتی در بررسی و تصویب طرح‌ها مواجه شدند که باعث تأخیر در شروع و پیشبرد بسیاری از پروژه‌های پژوهشی گردید. علاوه بر این، تأخیر در امضای قراردادها و ضعف در هماهنگی بین مراکز پژوهشی به دلیل محدودیت‌های ارتباطی، فرآیندهای اجرایی را پیچیده و زمان‌بر کرده بود. این مشکلات در کنار محدودیت‌های فیزیکی و مشکلات ارتباطی، فرآیندهای پژوهشی را تحت تأثیر قرار داد (۳۵).

برای مقابله با این چالش‌ها، راهکارهای مختلفی به‌کار گرفته شد. یکی از مهم‌ترین اقدامات، دیجیتالی‌سازی کامل فرآیندهای اداری بود. این اقدام شامل ثبت، بررسی، و اخذ مجوزها به‌صورت آنلاین

بود که باعث کاهش نیاز به مراجعه حضوری و تسهیل فرآیندهای اداری گردید. علاوه بر این، کمیته‌های اخلاق و داوری علمی به‌صورت مجازی و از طریق ویدئوکنفرانس‌ها جلسات خود را برگزار کردند تا بتوانند تصمیم‌گیری‌های لازم را در اسرع وقت انجام دهند. همچنین، برای بررسی سریع‌تر طرح‌های پژوهشی مرتبط با کووید-۱۹، سازوکارهای اضطراری طراحی شد که در برخی موارد، بررسی و تصویب طرح‌ها در کمتر از ۲۴ ساعت انجام می‌شد. به‌علاوه، برای تسهیل انجام مطالعات، تفویض اختیار به سطوح محلی و دانشگاهی انجام گرفت تا مراحل اداری سریع‌تر انجام شود. در نهایت، استفاده از سامانه‌های ارتباطی آنلاین و ویدئوکنفرانس‌ها برای تقویت هماهنگی میان نهادهای مختلف پژوهشی نیز به‌عنوان یک راهکار مؤثر در بهبود ارتباطات و هماهنگی‌ها به‌ویژه در شرایط محدودیت‌های ارتباطی و فیزیکی در نظر گرفته شد. این اقدامات کمک کرد تا پژوهش‌ها با حداقل تأخیر و با هماهنگی بیشتری ادامه یابند (۳۵، ۳۸).

۲.۶. چالش‌های مربوط به اجرای پژوهش

در دوران پاندمی کووید-۱۹، اجرای پژوهش‌های علمی با چالش‌های متعددی روبرو شد که از جمله آن‌ها می‌توان به کاهش مشارکت داوطلبان به دلیل نگرانی‌های بهداشتی، اختلال در جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها، کاهش مراجعات حضوری، ناآشنایی با ابزارهای مجازی، مشکلات مالی، و دشواری در پیگیری بیماران اشاره کرد. همچنین، کیفیت مقالات علمی تحت تأثیر محدودیت‌های اجرایی افت داشت و انجام مطالعات در جمعیت‌های خاص مانند بیماران مزمن یا اقشار آسیب‌پذیر نیز با موانع جدی مواجه شد (۳۵). برای پاسخ به این موانع، مجموعه‌ای از راهکارهای عملیاتی به‌کار گرفته شد؛ از جمله استفاده از داده‌های اپیدمیولوژیک به‌عنوان منبع جایگزین، بهره‌گیری از هوش

مصنوعی و الگوریتم‌های یادگیری عمیق در تحلیل داده‌ها، کاهش مراجعات حضوری و انجام ویزیت‌های مجازی، ارسال دارو به منازل بیماران، استفاده از سامانه‌های ثبت داوطلبان برای جذب مشارکت‌کننده، تقویت ارتباطات متعهدانه با بیماران، توسعه زیرساخت‌های ویزیت از راه دور، و ایجاد مشوق‌هایی برای انجام فرآیندهای درمانی و پژوهشی در منزل. این اقدامات توانستند بخشی از اختلالات اجرایی پژوهش را کاهش دهند و تداوم تحقیقات را در شرایط بحران ممکن سازند (۳۵، ۳۹).

همه‌گیری کووید-۱۹ ضعف‌های ساختاری و اجرایی در نظام پژوهش سلامت را به‌وضوح آشکار ساخت. تجربیات حاصل از این دوره نشان داد که بقا و استمرار پژوهش در شرایط بحران مستلزم چابک‌سازی فرآیندها، بهره‌گیری از ظرفیت‌های فناورانه، و ارتقای انعطاف‌پذیری در سطوح مختلف نظام پژوهشی است. توسعه زیرساخت‌های دیجیتال، نهادهای سازوکارهای اضطراری، و بازنگری در ملاحظات اخلاقی از جمله درس‌آموخته‌هایی هستند که می‌توانند مبنای اصلاحات آینده قرار گیرند.

۷. نیاز به پاسخ سریع پژوهشی در دوران بحران

همه‌گیری کووید-۱۹ نشان داد که نظام‌های پژوهشی باید برای شرایط بحران آمادگی داشته باشند و بتوانند در کوتاه‌ترین زمان ممکن، پاسخ‌هایی علمی و اخلاق‌محور ارائه دهند. در این دوران، کمیته‌های اخلاق نقش مهمی در توسعه شواهد علمی سریع، نظارت بر درمان‌های نوظهور و مدیریت تخلفات ایفا کردند. این بحران همچنین ضرورت بازنگری در ساختارهای اخلاقی و فرآیندهای داوری اخلاقی را آشکار کرد، به‌ویژه برای تسريع در بررسی طرح‌ها و تصمیم‌گیری‌ها. در این راستا، پیشنهاد شده است که کمیته‌های اخلاق در سطح ملی پروتکل‌های عملیاتی استاندارد

(SOP) برای بررسی سریع طرح‌ها در شرایط بحرانی توسعه دهند تا کیفیت ارزیابی‌ها حفظ شود و فرآیند تصمیم‌گیری‌ها تسريع یابد. طی همه‌گیری کووید-۱۹، کمیته‌های اخلاق، با تأکید بر اصول بنیادین خود، در حمایت از سلامت جامعه مشارکت کردند و با صدور مجوز برای برخی درمان‌های اثبات‌نشده مانند توسیلیزومب، IVIg و هموپرفیوژن تحت نظارت دقیق، زمینه استفاده ایمن‌تر از این روش‌ها را فراهم کردند. همچنین، برخی از طرح‌های پژوهشی در کمتر از ۲۴ ساعت تأیید شدند تا وقفه‌ای در روند تولید دانش و پاسخ‌گویی به بحران رخ ندهد (۴۰).

در ایران، هجوم گسترده‌ای از طرح‌های پژوهشی به کمیته‌های اخلاق ارسال شد که فرآیند مدیریت و هماهنگی آن‌ها به چالشی بی‌سابقه تبدیل شد. در سطح جهانی، پنج محور اولویت‌دار برای بازبینی اخلاقی در شرایط اضطراری پیشنهاد شد، شامل آماده‌سازی کمیته‌های ملی اخلاق، توسعه پروتکل‌های استاندارد، پیش‌بررسی پروتکل‌ها، تسريع بازبینی‌های چندکشوری و ایجاد سازوکارهای هماهنگ با نهادهای نظارتی سلامت. این تجربیات نشان داد که برای پاسخ سریع و مؤثر به بحران‌ها، بازنگری در ساختارهای اخلاقی و افزایش چابکی سیستم‌های تصمیم‌گیری ضروری است (۴۰).

یکی از مشکلات عمده در دوران بحران، فشار زیاد بر کمیته‌های اخلاق برای بررسی طرح‌های پژوهشی بود که نیاز به تصمیم‌گیری سریع داشتند. بنابراین، لازم است فرآیندهایی برای اولویت‌بندی و مدیریت این طرح‌ها تدوین شود. همچنین، پیش‌نگری پروتکل‌های تحقیقاتی پیش از بحران می‌تواند به تسريع در فرآیند بررسی و تسهیل تصمیم‌گیری‌ها کمک کند. برای طرح‌های تحقیقاتی چندکشوری، هماهنگی بین کمیته‌های اخلاق و نهادهای نظارتی اهمیت ویژه‌ای دارد (۴۰).

مسئله اشتراک‌گذاری داده‌ها و نمونه‌های تحقیقاتی نیز در دوران بحران مطرح شد. اشتراک‌گذاری سریع و شفاف داده‌ها می‌تواند تأثیر زیادی در پیشگیری از شیوع بیماری‌ها داشته باشد، اما این فرآیند با چالش‌هایی مانند حریم خصوصی و امنیت داده‌ها همراه است. کمیته‌های اخلاق باید اطمینان حاصل کنند که اشتراک‌گذاری داده‌ها با رعایت اصول اخلاقی انجام شود. در نهایت، بحران کووید-۱۹ ضرورت وجود سیستم‌های هماهنگ و استاندارد برای پاسخ به بحران‌های بهداشتی و اخلاقی را برجسته کرد. این تجربیات نشان داد که چابکی سیستم‌های پژوهشی و اخلاقی برای پاسخ‌دهی سریع و مؤثر به بحران‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد (۴۰، ۴۱).

۷.۱. چالش پژوهش برای یافتن راه‌های درمانی جدید

در دوران همه‌گیری کووید-۱۹، بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی در سراسر جهان به‌منظور ارزیابی اثربخشی داروهای مختلف بر درمان بیماران بستری در بیمارستان‌ها طراحی شدند. این مطالعات عمدتاً بر درمان بیماران با وضعیت متوسط تا شدید متمرکز بودند و داروهایی چون رمدسیویر، هیدروکسی کلروکین، توسیلیزومب و کورتیکواستروئیدها مورد بررسی قرار گرفتند. با این حال، مشکلات عمده‌ای در این کارآزمایی‌ها وجود داشت که اثربخشی آن‌ها را تحت‌الشعاع قرار داد. یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها، ناهمگونی در طراحی مطالعات، تفاوت‌های در اهداف تحقیقاتی، حجم نمونه‌های کوچک و نتایج متناقض بود که باعث شد اثربخشی کلی این درمان‌ها در برابر کووید-۱۹ کاهش یابد (۴۱). در کنار داروهای شیمیایی، درمان‌های نوین بازساختی (Regenerative Medicine) مانند استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال مطرح شد، که این درمان‌ها به‌ویژه نیاز به تأیید اخلاقی و نظارت دقیق توسط کمیته‌های اخلاقی داشتند. این نوآوری‌ها در حالی که

امیدبخش بودند، اما در بسیاری از موارد نیاز به بررسی‌های بیشتر و مجوزهای اخلاقی دقیق‌تر داشتند تا از ایمنی و اثربخشی آن‌ها اطمینان حاصل شود (۴۱-۴۳).

همچنین، در تحقیقات انجام‌شده، درمان‌هایی مانند توسیلیزومب و رمدسیویر نتایج متفاوتی را در مطالعات مختلف به‌دست آوردند. در برخی از کارآزمایی‌ها این داروها به‌طور مؤثری در کاهش مدت زمان بستری و تسریع بهبود وضعیت بیماران عمل کردند، در حالی که در مطالعات دیگر نتایج متناقض و حتی منفی مشاهده شد. این وضعیت نشان‌دهنده نیاز به هماهنگی بیشتر در طراحی مطالعات و به‌ویژه تحلیل دقیق نتایج آن‌ها است (۴۱).

نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که در آینده برای مقابله با بحران‌های مشابه نیاز به یک هماهنگی جهانی و طراحی کارآزمایی‌های بالینی بهتر داریم. علاوه بر این، ضروری است که اطلاعات دقیق‌تری در مورد داروهای مورد استفاده و نتایج آن‌ها در دسترس قرار گیرد تا از تکرار تلاش‌های بی‌نتیجه جلوگیری شود. همچنین، همکاری‌های بین‌المللی می‌تواند به تسریع در کشف درمان‌های مؤثر و ایمن در مواقع بحران کمک کند (۴۲-۴۴).

۷.۲. درس‌های آموخته‌شده از همه‌گیری کووید-۱۹ در

حوزه پژوهش

ضرورت پاسخ سریع پژوهشی و پر کردن شکاف بین علم و سیاست از مؤلفه‌های کلیدی آمادگی برای بحران‌های آینده است. ایجاد چارچوب‌های واکنش سریع و تسهیل فرایندها، همراه با تعامل مستمر محققان و سیاست‌گذاران، امکان تبدیل داده‌های علمی به تصمیم‌های سیاستی مؤثر را فراهم می‌کند. همچنین، اشتراک‌گذاری داده‌ها و شفافیت در کنار همکاری‌های بین‌رشته‌ای با مشارکت متخصصان اپیدمیولوژی، جامعه‌شناسی، اقتصاد و

سلامت عمومی، به خلق پژوهش‌های موفق و ارائه دیدگاه‌های عمیق‌تر برای مدیریت اثرات پیچیده بحران‌ها منجر خواهد شد.

نتیجه‌گیری

همه‌گیری کووید-۱۹ چالش‌هایی بی‌سابقه در نظام‌های سلامت، آموزش و پژوهش ایجاد کرد، اما هم‌زمان فرصت‌هایی بی‌نظیر برای بازنگری، اصلاح و تحول در این حوزه‌ها فراهم آورد. این بحران با برجسته‌سازی شکاف‌های موجود در زیرساخت‌ها، منابع و سیاست‌گذاری‌ها، ضرورت بازطراحی نظام‌های سلامت را به‌منظور افزایش تاب‌آوری و عدالت در دسترسی به خدمات نشان داد. تجربه کووید-۱۹ بر اهمیت همکاری بین‌بخشی میان پژوهشگران، سیاست‌گذاران و کارکنان خط مقدم سلامت تأکید کرد، که نقشی کلیدی در موفقیت اقدامات سلامت عمومی ایفا نمود. همچنین، لزوم انعطاف‌پذیری در نظام سلامت از طریق ترکیب روش‌های سنتی با ابزارهای نوین مانند تله‌مدیسین آشکار شد، که می‌تواند پاسخگویی سیستم را در شرایط بحرانی بهبود بخشد. ضرورت

آمادگی و برنامه‌ریزی منابع، از جمله طراحی نقشه‌های جامع و الگوریتم‌های تخصیص مجدد منابع، به‌عنوان یکی از پیش‌نیازهای مدیریت مؤثر بحران‌ها شناخته شد. علاوه بر این، ارتباطات مؤثر، شفاف و مبتنی بر شواهد علمی، اعتماد عمومی به تصمیم‌های بهداشتی را تقویت کرد و به‌عنوان عاملی تعیین‌کننده در پذیرش سیاست‌های سلامت عمومی مطرح گردید. تداوم و نهادینه‌سازی این تجربیات موفق، از جمله تقویت زیرساخت‌های دیجیتال، توسعه چارچوب‌های واکنش سریع پژوهشی، و ارتقای سواد سلامت عمومی، سرمایه‌ای ارزشمند برای آمادگی در برابر بحران‌های آینده خواهد بود. این درس‌آموخته‌ها می‌توانند مبنای سیاست‌گذاری‌های آینده‌نگر قرار گیرند تا نظام‌های سلامت، آموزش و پژوهش در سطح ملی و بین‌المللی، با تاب‌آوری و کارایی بیشتری به استقبال چالش‌های آتی بروند.

منابع

۱. Alam MS, Alam MZ, Nazir K, Bhuiyan MAB. The emergence of novel coronavirus disease (COVID-19) in Bangladesh: Present status, challenges, and future management. J Adv Vet Anim Res. 2020;7(2):198-208.
۲. Filip R, Gheorghita Puscaselu R, Anchidin-Norocel L, Dimian M, Savage WK. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. J Pers Med. 2022;12.(۸)
۳. McMahon DE, Peters GA, Ivers LC, Freeman EE. Global resource shortages during COVID-19: Bad news for low-income countries. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(7):e0008412.
۴. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy - Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line. N Engl J Med. 2020;382(20):1873-5.
۵. Cardwell K, Clyne B, Broderick N, Tyner B, Masukume G, Larkin L, et al. Lessons learnt from the COVID-19 pandemic in selected countries to inform strengthening of public health systems: a qualitative study. Public Health. 2023;225:343-52.
۶. Abbasi-Kangevari M, Ghanbari A, Malekpour MR, Ghamari SH, Azadnajafabad S, Saeedi Moghaddam S, et al. Exploring the clinical benefit of ventilation therapy across various patient groups with COVID-19 using real-world data. Sci Rep. 2023;13(1):10747.
۷. Abbasi-Kangevari M, Ghanbari A, Malekpour M-R, Ghamari S-H, Azadnajafabad S, Saeedi Moghaddam S, et al. Optimization of Ventilation Therapy Prioritization Strategies Among Patients with COVID-19: Lessons Learned from Real-World Data of Nearly 600,000 Hospitalized Patients. SSRN Electronic Journal. 2022.
۸. Dagovetz M, Momchilov K, Blank L, Khorsandi J, Rizzo A, Khabbache H, et al. Global COVID-19 vaccination challenges: Inequity of access and vaccine hesitancy. Journal of Medicine, Surgery, and Public Health. 2025;6:100197.
۹. Bahmani F, Parsapour A, Abbasi N, Zahraei S, Tavakoli N, Shamsi-Gooshki E. Priority-setting for early access to COVID-19 vaccines in Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2023;29(7):587-98.

۱۰. Abbasi-Kangevari M, Ghanbari A, Malekpour M-R, Ghamari S-H, Azadnajafabad S, Moghaddam SS, et al. Optimization of Ventilation Therapy Prioritization Strategies among Patients with COVID-19: Lessons Learned from Real-World Data of nearly 600,000 Hospitalized Patients. *medRxiv*. 2022;2022.08.04.22278438.
۱۱. Jin H, Tappenden P, Ling X, Robinson S, Byford S. A systematic review of whole disease models for informing healthcare resource allocation decisions. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291366.
۱۲. Hug K. Bringing Advanced Therapies for Parkinson's Disease to the Clinic: An Analysis of Ethical Issues. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(s2):S147-s55.
۱۳. Khalil H, Marcucci J, Liu C. Leveraging new methodologies for public health crisis management. *Front Public Health*. 2024;12:1508417.
۱۴. Fekadu G, Bekele F, Tolossa T, Fetensa G, Turi E, Getachew M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on chronic diseases care follow-up and current perspectives in low resource settings: a narrative review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021;13(3):86-93.
۱۵. Han L, Zhao S, Li S, Gu S, Deng X, Yang L, et al. Excess cardiovascular mortality across multiple COVID-19 waves in the United States from March 2020 to March 2022. *Nat Cardiovasc Res*. 2023;2(3):322-33.
۱۶. Rezaei N, Montazeri F, Malekpour MR, Ghanbari A, Azadnajafabad S, Mohammadi E, et al. COVID-19 in patients with diabetes: factors associated with worse outcomes. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1605-14.
۱۷. Sharifi Y, Payab M, Mohammadi-Vajari E, Aghili SMM, Sharifi F, Mehrdad N, et al. Association between cardiometabolic risk factors and COVID-19 susceptibility, severity and mortality: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1743-65.
۱۸. Djalalinia S, Azadnajafabad S, Ghasemi E, Yoosefi M, Rezaei N, Farzi Y, et al. Protocol Design for Surveillance of Risk Factors of Non-communicable Diseases During the COVID-19 Pandemic: An Experience from Iran STEPS Survey 2021. *Arch Iran Med*. 25(9):634-46.
۱۹. Sharifi Y, Ebrahimpur M, Payab M, Larijani B. The Syndemic Theory, the COVID-19 Pandemic, and The Epidemics of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:177.
۲۰. Bandarian F, Qorbani M, Aalaa M, Peimani M, Larijani B, Nasli-Esfahani E. Changes in clinic visits and diabetes and metabolic control in patients with type 2 diabetes during COVID-19 pandemic: A real world evidence. *Primary Care Diabetes*. 2023;17(3):238-41.
۲۱. Mohamadi E, Olyaeemanesh A, Takian A, Yafian F, Kiani MM, Larijani B. Short and Long-term Impacts of COVID-19 Pandemic on Health Equity: A Comprehensive Review. *Med J Islam Repub Iran*. 2022;36:179.
۲۲. Bandarian F, Sharifnejad Tehrani Y, Peimani M, Namazi N, Saeedi Moghaddam S, Esmaeili S, et al. National and sub-national burden and trend of type 1 diabetes in 31 provinces of Iran, 1990–2019. *Scientific Reports*. 2023;13(1):4210.
۲۳. Mousavi SF, Peimani M, Moghaddam SS, Tabatabaei-Malazy O, Ghasemi E, Shobeiri P, et al. National and subnational survey on diabetes burden and quality of care index in Iran: a systematic analysis of the global burden of disease study 1990–2019. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022;21(2):1599-608.
۲۴. Ivers LC, Walton DA. COVID-19: global health equity in pandemic response. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;102(6):1149.
۲۵. Hasanzad M, Namazi H, Larijani B. COVID-19 anti-vaccine attitude and hesitancy. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(1):1-4.
۲۶. Zimmerman T, Shiroma K, Fleischmann KR, Xie B, Jia C, Verma N, et al. Misinformation and COVID-19 vaccine hesitancy. *Vaccine*. 2023;41(1):136-44.
۲۷. Hasanzad M, Namazi H, Larijani B. COVID-19 anti-vaccine attitude and hesitancy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023;22(1):1-4.
۲۸. Goje O, Kapoor A. Meeting the challenge of vaccine hesitancy. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(9 suppl 1):S50-s6.
۲۹. United Nations Educational S, Cultural Organization Organisation des Nations Unies pour l'éducation IselcOdINUpIEICyICOOHn, Cultural O, Posetti J, Unesco, IOHECKO, et al. Disinfodemic: dissecting responses to COVID-19 disinformation.
۳۰. Where limitations create opportunities: An overview of the evolution of medical education in the post-COVID era. *edujournal*. 2024;17(55):61.
۳۱. Aalaa M, Mohammadi A, Mojtahedzadeh R, Asadzandi S, Bayazidi S, Zarei A, et al. Where limitations create opportunities: An overview of the evolution of medical education in the post-COVID era. *Journal of Medical Education Development*. 2024;17(55):61-74.
۳۲. Sharma D, Bhaskar S. Addressing the Covid-19 Burden on Medical Education and Training: The Role of Telemedicine and Tele-Education During and Beyond the Pandemic. *Frontiers in Public Health*. 2020;Volume 8 - 2020.
۳۳. Nikpour S, Atlasi R, Sanjari M, Aalaa M, Heshmat R, Mafinejad MK, et al. Extracting virtual modules of diabetes courses for training primary health care professionals: a scoping review. *J Diabetes Metab Disord*. 202۱-۲۳:(۱)۲۲;۳
۳۴. Hesari E, Hajivalizadeh F, Sanjari M, Khalagi K, Fahimfar N, Amini M, et al. The impact of osteoporosis virtual training course for general practitioners. *Arch Osteoporos*. 2025;20(1):45.
۳۵. Nomali M, Mehrdad N, Heidari ME, Ayati A, Yadegar A, Payab M, et al. Challenges and solutions in clinical research during the COVID-19 pandemic: A narrative review. *Health Sci Rep*. 2023;6(8):e1482.
۳۶. Hughes MC, Afrin S. Students Engaging in Public Health Research: An Opportunity to Enhance Education. *Pedagogy in Health Promotion*. 2024;10(2):114-20.
۳۷. Cook D, Taneja S, Krewulak K, Zytaruk N, Menon K, Fowler R, et al. Barriers, Solutions, and Opportunities for Adapting Critical Care Clinical Trials in the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2024;(۷):e2420458-e.
۳۸. Santillan DA, Brandt DS, Sinkey R, Scheib S, Peterson S, LeDuke R, et al. Barriers and solutions to developing and maintaining research networks during a pandemic: An example from the iELEVATE perinatal network. *Journal of Clinical and Translational Science*. 2022;6(1):e56.
۳۹. Faust A, Sierawska A, Krüger K, Wisgalla A, Hasford J, Strech D. Challenges and proposed solutions in making clinical research on COVID-19 ethical: a status quo analysis across German research ethics committees. *BMC Medical Ethics*. 2021;22(1):96.
۴۰. Saxena A, Horby P, Amuasi J, Aagaard N, Köhler J, Gooshki ES, et al. Ethics preparedness: facilitating ethics review during outbreaks - recommendations from an expert panel. *BMC Medical Ethics*. 2019;20(1):29.
۴۱. Asili P, Mirahmad M, Tabatabaei-Malazy O, Manayi A, Haghighat E, Mahdavi M, et al. Characteristics of published/registered clinical trials on COVID-19 treatment: A systematic review. *Daru*. 2021;29(2):449-67.
۴۲. Larijani B, Foroughi-Heravani N, Abedi M, Tayanloo-Beik A, Rezaei-Tavirani M, Adibi H, et al. Recent Advances of

COVID-19 Modeling Based on Regenerative Medicine. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:683619.

٤٢ Arjmand B, Alavi-Moghadam S, Sarvari M, Rezaei-Tavirani M, Rezazadeh-Mafi A, Arjmand R, et al. Critical roles of cytokine storm and bacterial infection in patients with COVID-19: therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Inflammopharmacology.* 2023;31(1):171-206.

٤٤ Parhizkar Roudsari P, Alavi-Moghadam S, Payab M, Sayahpour FA, Aghayan HR, Goodarzi P, et al. Auxiliary role of mesenchymal stem cells as regenerative medicine soldiers to attenuate inflammatory processes of severe acute respiratory infections caused by COVID-19. *Cell Tissue Bank.* 2020;21(3):405-25.

Long COVID and Its Consequences on Iran's Health System: Evidence and Policy Recommendations

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic, with the emergence of Long COVID, has imposed lasting and significant consequences on global health systems. This syndrome, characterized by chronic physical, psychological, and cognitive symptoms, has become a major public health challenge, requiring precise epidemiological analysis to understand its true dimensions.

Results: Studies in Iran and the West Asian region confirm a high prevalence of Long COVID, with reports ranging from 32% to 75% across different populations. Risk factors such as older age, underlying health conditions, and a history of hospitalization are associated with the onset of chronic post-COVID symptoms. Analysis of global and regional data showed that in 2020 and 2021, life expectancy significantly decreased in many countries, including Iran, and its return to pre-pandemic levels was slow. This phenomenon is attributed to factors like the burden of disease from Long COVID and the strain on the health system to provide care for non-COVID patients.

Conclusion: Long COVID is a persistent public health challenge that requires urgent attention and a multifaceted approach. To effectively combat this syndrome in Iran, it is recommended that surveillance and data collection systems be strengthened, diagnostic definitions and criteria be standardized, and investment in local research and multi-disciplinary rehabilitation services be increased. These measures can help better manage this silent crisis and enhance the resilience of the country's health system.

Keywords: COVID-19, Long COVID, life expectancy, excess mortality, health system

Ali Zarezadeh Mehrabadi¹, Seyed Aria Nejadghaderi², Narjes Soleimanifar³, Sara Assadiasl³, Mohammadali Zolfaghari³, Abdolrahman Rostamian⁴, Alireza Esteghamati⁴, Mohammad Hossein Nicknam³, AliAkbar Haghdooost⁵

¹ Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² HIV/STI Surveillance Research Center, and WHO Collaborating Center for HIV Surveillance, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

³ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Social Determinants of Health Research Center, Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding Author:

Mohammad Hossein Nicknam, Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Immunopathological Effects of Long COVID on the Reproductive System

Abstract

Background: Due to the Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC), commonly known as Long COVID, is a multisystemic condition characterized by persistent or newly developed symptoms following recovery from the acute phase of SARS-CoV-2 infection. Growing evidence suggests that the reproductive systems in both females and males are significant targets of this syndrome.

Results : The pathophysiology of Long COVID concerning the reproductive system is complex and multifactorial. It involves viral or antigenic persistence in gonadal tissues, chronic inflammation stemming from the initial cytokine storm, endothelial damage and microthrombosis due to processes such as NETosis, and the emergence of autoimmune phenomena. In women, the most common complications include menstrual irregularities (changes in bleeding volume and cyclicity), exacerbation of pelvic pain and endometriosis, and concerns about a potential decline in ovarian reserve (AMH). Iranian studies have reported a high incidence of these disorders. In men, damage to the blood-testis barrier, viral orchitis, and systemic inflammation have led to significant reductions in sperm concentration, motility, and morphology, as well as an increased sperm DNA Fragmentation Index (DFI). Furthermore, numerous cases of secondary hypogonadism have been documented.

Conclusion : Long COVID poses a serious threat to reproductive health. Its immunopathological complexities necessitate a meticulous approach to the clinical monitoring of patients, including hormonal and gonadal function assessments. In Iran, research priorities should be directed towards establishing a national registry, conducting prospective cohort studies, and investigating the genetic predispositions of the Iranian population to develop tailored, region-specific diagnostic and therapeutic protocols.

Keywords: COVID-19, long-COVID, Gynecology, reproductive system

Ali Zarezadeh Mehrabadi¹, Nariman Mosaffa², Sedigheh Hantoushzadeh³, Zinat Ghanbari³, Maryam Sadr⁴, Narjes Soleimanifar⁴, Sara Assadiasl⁴, Mohammadali Zolfaghari⁴, Abdolrahman Rostamian⁵, Alireza Esteghamati⁵, Mohammad Hossein Nicknam⁴

¹ Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran

³ Department Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Autoimmune and Rheumatologic Disorders in Post-COVID Syndrome

Abstract

Background: Post-coronavirus syndrome has posed challenges on various specialties in recent years due to its diagnostic and therapeutic complexities. This article summarizes the findings related to the pathogenesis of autoimmune disease after COVID-19 infection in patients, and then presents its rheumatologic symptoms and complications in patients with general and specific symptoms.

Results: A variety of general and tissue-specific autoantibodies are produced during COVID-19 infection and cause various symptoms in target organs. The most significant antibodies include antinuclear antibodies, antiphospholipid antibodies, and anti-ACE2 antibodies. COVID-19 infection has also caused a significant increase in the incidence of some rheumatologic diseases such as rheumatoid arthritis. New-onset vasculitis with severe and unusual clinical manifestations, as well as an increase in fibromyalgia cases, are also common observations after contracting COVID-19. The similarity between the general symptoms of post-corona syndrome, such as fatigue and muscle and joint pain, and the symptoms of rheumatologic diseases, makes it difficult to distinguish this condition from new cases of the disease.

Conclusion: Paying attention to persistent or new symptoms in patients who have recovered from COVID-19 infection and differentiating them from symptoms of rheumatologic and autoimmune diseases is helpful in managing post-coronavirus syndrome

Keywords: COVID-19, Long COVID, rheumatology, autoimmunity, autoantibodies

Sara Assadiasl¹, Seyedeh Tahereh Faezi²,
Narjes Soleimanifar¹, Mohammadali
Zolfaghari¹, Abdolrahman Rostamian²,
Alireza Esteghamati², Mohammad Hossein
Nicknam¹

¹ Molecular Immunology Research Center,
Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

² Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Imam Khomeini Hospital
Complex, Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center,
No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Hematological complications of post-acute COVID-19 syndrome (PASC)

Abstract

Background: Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC), or Long COVID, poses a major challenge to global healthcare systems with its chronic, multi-system complications. Hematologic and thrombotic disorders are a key and complex aspect of this syndrome, characterized by a pathophysiology of chronic "thromboinflammation." The emergence of the rare but fatal Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) adds to this complexity.

Results: The pathophysiology of coagulopathy in PASC is rooted in a vicious cycle of persistent endothelial injury, immune dysregulation (including NETosis), low-grade chronic inflammation, and the formation of fibrinolysis-resistant microthrombi. This process explains common symptoms like fatigue, dyspnea, and brain fog. In contrast, VITT is an acute immunological emergency requiring immediate and distinct management (avoidance of heparin and administration of IVIG). Despite strong pathophysiological evidence, clinical trials do not support the routine use of prophylactic anticoagulants in outpatient PASC, highlighting a critical evidence gap.

Conclusion: The proposed algorithm is based on risk stratification using accessible biomarkers such as D-dimer and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). This approach recommends aggressive treatment for patients with confirmed thrombosis but suggests a conservative strategy based on monitoring and risk factor management for the majority of PASC patients to avoid the risks of unnecessary treatment. Validation of this algorithm requires prospective studies in the Iranian patient population.

Keywords: COVID, PASC, hematology, thrombosis, vaccination

Mohammadali Zolfaghari¹, Gholamreza Toogeh², Maryam Ahmadi³, Seyed Mehrab Safdari¹, Narjes Soleimanifar¹, Sara Assadiasl¹, Alireza Esteghamati², Abdolrahman Rostamian², Behzad Poopak⁴, Mohammad Hossein Nicknam¹

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, Iran,

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Respiratory Manifestations of Long-COVID: Immunological, Clinical, and Radiological Aspects

Abstract

Background: Due to Background: Long COVID, or post-COVID-19 condition, is a multisystem syndrome with debilitating consequences affecting millions worldwide. Given that the lungs are the primary site of entry for the SARS-CoV-2 virus and the main site of injury during the acute phase, respiratory complications are among the most common and significant long-term outcomes of the disease.

Results: The pathophysiology of pulmonary sequelae in Long COVID is complex, involving direct viral injury to epithelial cells, persistent inflammation driven by a dysregulated immune response, and aberrant tissue repair processes. The most common clinical manifestations include chronic dyspnea and cough, often accompanied by objective abnormalities in pulmonary function tests, particularly a reduced diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). Radiological findings on high-resolution computed tomography (HRCT) are diverse, encompassing persistent ground-glass opacities (GGO), reticular patterns, and traction bronchiectasis, which are indicative of chronic inflammation and potential fibrosis. Vaccination has been shown to significantly reduce the risk of developing Long COVID, and newer variants such as Omicron have been associated with milder sequelae. In diagnostics, Artificial Intelligence (AI) holds significant potential for the precise quantification of lung damage and prediction of disease outcomes.

Conclusion: The respiratory complications of Long COVID represent a significant health challenge that necessitates a deep understanding of the underlying immunopathological mechanisms. Structured, long-term monitoring of patients is crucial for identifying progressive complications. Although no specific targeted therapies currently exist, future research must focus on identifying biomarkers and developing anti-inflammatory and anti-fibrotic therapeutic interventions to address the needs of this growing patient population.

Keywords: Long-COVID, Dyspnea, respiratory system, ground-glass opacities

Seyed Mehrab Safdari¹, Somayeh Mami², Sara Assadiasl¹, Hanieh Mojtahedi¹, Mayam Sadr¹, Mohammadali Zolfaghari¹, Narjes Soleimanifar¹, Alireza Esteghamati³, Abdolrahman Rostamian³, Mostafa Ghanei⁴, Mohammad Hossein Nicknam¹

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Psychological Complications after COVID-19 Infection

Abstract

Background: COVID-19 infection caused psychological complications via direct and indirect effects on the nervous system. In addition to the psychological stress related to the pandemic, quarantine, grief, unemployment, social and interpersonal factors, the SARS-2 virus caused systemic inflammation and directly affected the nervous system, leading to an increase in the prevalence of mental illnesses.

Results: Studies show that COVID-19 infection causes acute and long-term neuropsychiatric complications by causing systemic inflammation, direct penetration into the nervous system, disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and induction of autoimmunity. These complications usually manifest as depressed mood, insomnia, anxiety, irritability, memory problems, chronic fatigue, post-traumatic stress disorder, and cognitive impairment or brain fog. The high prevalence of these complications leads to decreased productivity, reduced quality of life, and increased strain on the health system. Suggested treatments for these complications include psychotherapy, cognitive behavioral therapy, neurobiological and lifestyle rehabilitation, and pharmacotherapy. Studies have also shown the positive effect of anti-inflammatory drugs, such as celecoxib and famotidine, in improving depression and anxiety after COVID infection, which reinforces the role of inflammation in the neuropsychiatric complications of COVID.

Conclusion: Neuropsychiatric complications after COVID-19 are among the most common problems after infection, causing reduced productivity and numerous social problems. Although there is no definitive treatment for these complications, a variety of behavioral, cognitive, antidepressant, and anti-inflammatory treatments have been proposed

Keywords: COVID-19, depression, brain fog, neuroinflammation

Maryam Ahmadi¹, Ahmad Ali Noorbala², Hanieh Mojtahedi³, Sara Assadiasl³, Narjes Soleimanifar³, Mohammadali Zolfaghari³, Alireza Esteghamati⁴, Abdolrahman Rostamian⁴, Shahin Akhondzadeh⁵, Mohammad Hossein Nicknam³

¹ Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Psychosomatic Medicine Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Psychiatric Research Center, Roozbeh Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Endocrine Dysregulation in Long-COVID Era

Abstract

Background: Beyond acute pneumonia and ARDS, COVID-19 due to SARS-CoV-2 induces persistent multi-systemic sequelae. The endocrine system is particularly vulnerable because endocrine tissues (pancreas, thyroid, adrenals, hypothalamus, and gonads) express high levels of ACE2, enabling direct viral entry, and are also prone to indirect injury via rich vascularization, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. This review synthesizes molecular and immuno-inflammatory mechanisms underlying endocrine involvement in post-COVID, with emphasis on new-onset diabetes and worsening of pre-existing diabetes.

Results: Studies indicate a significantly elevated risk of incident diabetes post COVID infection. In the pancreas, viral binding to ACE2 and activation of TMPRSS2 facilitate entry; ACE2 down-regulation tilts Ang II/AT1R signaling impairment, activating NF- κ B and amplifying pro-inflammatory cytokines. In parallel, glucocorticoid therapy—while clinically indicated in severe disease—exacerbates hyperglycemia via increased hepatic gluconeogenesis, impaired peripheral insulin signaling, and reduced β -cell insulin secretion.

Conclusion: Proactive endocrine screening during post-COVID follow-up is essential to mitigate individual and societal burden.

Keywords: COVID-19, Long COVID, Endocrine system, New-onset diabetes, Insulin resistance

Narjes Soleimanifar¹, Afsaneh Shamsi², Somayeh Mami², Mohammadali Zolfaghari¹, Sara Assadias¹, Abdolrahman Rostamian³, Alireza Esteghamati³, Mohammad Hossein Nicknam¹

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Post-COVID-19 syndrome in children

Abstract

Background: Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) syndrome, often known as "long COVID", is a complex multisystem complication caused by SARS-CoV-2 infection that also widely affects children and adolescents.

Results: The prevalence of PASC in children varies between 1 and 27%, and risk factors such as older age, female gender, severity of acute infection, history of multisystem inflammatory syndrome of childhood (MIS-C), underlying diseases (such as asthma, allergies, and obesity), and reinfection play a key role in its occurrence. Neurological manifestations include brain fog, chronic fatigue, headache, mood and anxiety disorders, while vasculitic manifestations often present as MIS-C with coronary and other vascular involvement. Immunological mechanisms include chronic systemic inflammation, dysregulation of T and B cells, excessive activation of innate immune cells (such as neutrophils via NETosis and macrophages via the STING pathway), production of autoantibodies, and a tendency toward a Th2 response, which predisposes to exacerbation of allergic reactions. New studies emphasize that PASC can significantly impair children's quality of life and mental health by increasing the risk of severe anxiety, depression, and sleep problems.

Conclusion: Successful management of PASC requires a multidisciplinary approach, early diagnosis, supportive interventions, and targeted therapies. With the emergence of new variants such as Omicron and the effectiveness of vaccination in reducing the severity of PASC (up to 50% in adolescents), the prognosis has improved, but the need for longitudinal studies to develop novel treatments and prevention protocols remains.

Keywords: Post-COVID, Inflammation, Pediatrics, Pediatric

Akram Sadat Jaafarian¹, Raheleh Assari², Mahmoudreza Ashrafi², Masoud Movahedi², Hanieh Mojtahedi¹, Maryam Sadr¹, Sara Assadiasl¹, Narjes Soleimanifar¹, Mohammadali Zolfaghari¹, Alireza Esteghamati³, Abdolrahman Rostamian³, Rohola Shirzadi², Mohammad Hossein Nicknam¹

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

Musculoskeletal complications after COVID-19

Abstract

Background: COVID-19 is a systemic disease that, in some individuals, leads to post-COVID syndrome (Long COVID)—a chronic condition characterized by symptoms such as fatigue, myalgia, arthralgia, and low back pain. These musculoskeletal manifestations arise from complex pathophysiological mechanisms, including direct infection of muscle and joint cells via ACE2/TMPRSS2 receptors, activation of autoimmune responses (targeting muscle and cartilage), T-lymphocyte dysregulation (reduced Treg and elevated TH17 cells), chronic inflammation driven by cytokines such as IL-6 and TNF- α , mitochondrial dysfunction, microglial activation in the central nervous system, and epigenetic modifications that collectively sustain a state of chronic immune activation.

Results: Studies have consistently demonstrated that musculoskeletal symptoms are highly prevalent among Long COVID patients. In an Iranian study, 99% of patients reported at least one musculoskeletal symptom, and 50% experienced low back pain. Reduced physical activity, obesity, sleep disturbances, and psychological conditions—further exacerbate these symptoms. Conversely, structured rehabilitation programs incorporating guided exercise, respiratory physiotherapy, and strengthening exercises have led to significant improvements in cardiorespiratory function, muscle strength, and overall quality of life.

Conclusion: Musculoskeletal disorders in post-COVID syndrome result from a multifactorial interplay of inflammatory, immunological, and metabolic pathways. Regular exercise, patient education, psychological counseling, and management of comorbid factors (such as obesity and sleep disorders) are integral components of effective patient care.

Keywords: Post-COVID, musculoskeletal disorders, low back pain, rehabilitation, exercise therapy

Somayeh Mami¹, Mohammad Hossein Pourgharib Shahi², Sara Assadiasl³, Mohammadali Zolfaghari³, Narjes Soleimanifar³, Alireza Esteghamati⁴, Abdolrahman Rostamian⁴, Ramin Kordi², Mohammad Hossein Nicknam³

¹ Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Sports Medicine Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

From Crisis to Transformation: Lessons from COVID-19 for Redesigning Health, Education, and Research Systems

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, presented an unprecedented challenge to global health systems, revealing significant gaps in preparedness, policy-making, and rapid crisis response. This analytical and critical review article examines the challenges, experiences, and opportunities that emerged in three key areas: education, research, and healthcare services during and after the pandemic.

Results: The shortage of critical resources, such as ventilators and intensive care unit beds, placed immense pressure on health systems, highlighting the need for evidence-based prioritization frameworks and ethical considerations. In Iran, the healthcare transformation plan infrastructure played a pivotal role in crisis management, yet regional disparities and the decline in the quality of chronic care, such as diabetes management, posed significant challenges. The syndemic theory, which emphasizes the synergistic effects of communicable and non-communicable diseases, highlighted the necessity for integrated approaches in health policy. Vaccine hesitancy, driven by misinformation and distrust in institutions, disrupted public participation and underscored the need to strengthen health literacy and transparent communication. In the field of education, the shift to blended and online learning enhanced the resilience of educational systems, but also introduced challenges such as technological anxiety. Research faced barriers like logistical constraints and ethical considerations, but digitization and flexible designs enabled the continuity of studies.

Conclusion: The lessons learned from this crisis, including the importance of transparent accountability, integrated management, and interdisciplinary collaboration, provide a foundation for redesigning resilient and equitable health systems. These experiences should be translated into policies to ensure preparedness for future crises.

Keywords: COVID, intensive care, vaccination, long-CO

Yousef Mohammadi¹, Hanieh Mojtahedi², Maryam Sadr², Sara Assadiasl³, Mohammadali Zolfaghari², Narjes Soleimanifar², Alireza Esteghamati³, Abdolrahman Rostamian³, Bagher Larijani³, Mohammad Hossein Nicknam²

¹ Immunology Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir