

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 Nicknam^{1*}

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

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 پسا‌کرونا، هماتولوژی، ترومبوز، واکسیناسیون

محمدعلی ذوالفقاری^۱، غلامرضا توگه^۲، مریم احمدی^۳، محراب صفدری^۱، نرجس سلیمانی فرا^۱، سارا اسدی اصل^۱، علیرضا استقامتی^۲، عبدالرحمان رستمیان^۳، 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 واکنش‌های 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). 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 PTT 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

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 تاکی‌کاردی 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).

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

PT و aPTT : این تست‌ها معمولاً در PASC نرمال هستند و حساسیت کمی برای تشخیص وضعیت پروترومبوتیک 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 نوروفیلامنت سبک (NFL) و پروتئین گلایالی 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 پیل‌های 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 (SpO2) 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 فیبرینوژن 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 متاآنالیزهای 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 ترومبوالتهایی 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 فعال شده 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 انعقادها 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 نامیدکننده 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).

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

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).

- 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 پاکسلووید ممکن است بتواند محرک اولیه را حذف کند(۲۳).

• 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.

- 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).

• 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)

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 هایپرکوآگولاسیون 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

این دوگانگی، سنگ بنای یک رویکرد منطقی و ایمن است: درمان تهاجمی برای بیماری اثبات‌شده، و رویکرد محافظه‌کارانه 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

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 آدنووایروس) 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 مقرون‌به‌صرفه برای شناسایی بیمارانی که شواهد آزمایشگاهی از thromboinflammation معلوم 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: اطمینان‌بخشی 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

CRP، NLR، D-dimer > ULN

(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 فراروی 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، توجیه‌کننده 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 هتروژنیته 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 Meijenfheldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Thalín C, Lisman T. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: Comment from von Meijenfheldt 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.