

ارزش اندازه گیری D-Dimer به عنوان یک بیومارکر در ارزیابی شدت بیماری و میزان مرگ و میر در مبتلایان به کووید-۱۹، مطالعه مروری

● دکتر محمد علی دولتی

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D ژنتیک پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی کاشان

dr_dovlati@yahoo.com

● مجتبی دولتی

کارشناس علوم آزمایشگاهی

dovlati2012@gmail.com

□ خلاصه

پاندمی کووید-۱۹ که توسط کرونا ویروس 2019-nCoV ایجاد شده به یکی از بزرگترین مشکلات بهداشتی قرن حاضر تبدیل شده است. از آنجا که این بیماری در جامعه بشری جدید بوده و سابقه قبلی ندارد بنابراین اطلاعات ما درباره آن ناقص می‌باشد و محققان سعی دارند با بررسی‌های گسترده ابعاد مختلف بالینی و تغییراتی که در بدن انسان توسط عملکرد این ویروس ایجاد می‌شود را مطالعه نمایند. پر واضح است هدف این مطالعات یافتن راه‌های پیشگیری و درمان بیماری و در نهایت مبارزه با این ویروس می‌باشد. D-Dimer یکی از محصولات ناشی از تخریب فیبرین در بدن بوده که در خون قابل اندازه گیری می‌باشد با افزایش پروسه لیز فیبرین در اختلالات انعقادی مقدار این محصول نیز در خون افزایش خواهد یافت و بیانگر شدت یافتن بیماری خواهد بود. در بیماری کووید-۱۹ با مکانیسم‌های متعددی که هنوز در دست بررسی می‌باشد فعالیت آبشار انعقادی افزایش یافته و این امر منجر به افزایش مقدار D-Dimer در خون بیماران می‌شود. براساس مطالعات صورت گرفته هر چه مقدار D-Dimer در خون بیماران زیادتر باشد حال بیمار وخیم‌تر بوده و نیاز به مراقبت‌های پزشکی بیشتری خواهد

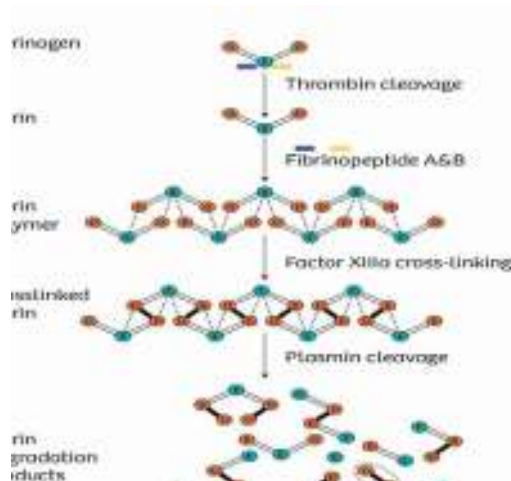
داشت. در این مطالعه مروری رویکردهای مختلفی نسبت به D-Dimer در بیماری کووید-۱۹ و درمان‌های مرتب با آن مورد بررسی قرار گرفته است. کلمات کلیدی: D-Dimer، کووید-۱۹، اختلالات انعقادی

□ مقدمه

بیماری کووید-۱۹ توسط 2019-nCoV/SARS-CoV-2 که یک β کروناویروس جدید از گروه 2 β می‌باشد ایجاد می‌شود. گسترش بیماری در انسان از عفونت تنفسی بدون علامت تا علائم متوسط و شدید شبیه سندرم حاد تنفسی خاورمیانه‌ای (SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) و سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (MERS (Middle East Respiratory Syndrome) می‌باشد. تظاهرات بیماری شامل تب، سرفه، دیس پنی، اسهال آبکی، درد عضلات، لنفوپنی شدید، اختلال انعقادی طول کشیده، بیماری قلبی و مرگ ناگهانی می‌باشد. (۱) D-Dimer یکی از اجزای تولید شده بعد از تخریب فیبرین در لخته خون می‌باشد و اندازه‌گیری سطح آن به صورت روتین در تشخیص ایجاد ترومبوز عروقی انجام می‌شود. هر پروسه پاتولوژیک و یا غیر پاتولوژیک که تولید فیبرین و شکسته شدن آن را افزایش دهد مقدار D-Dimer را نیز افزایش خواهد داد. بعضی از این پروسه‌ها شامل

ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریوی، ترومبوزهای شریانی، انعقاد گسترده داخل عروقی و حالت‌هایی مثل حاملگی، التهاب، سرطان، بیماری مزمن کبدی، حالت‌های بعد از تروما و جراحی و واسکولیت می‌باشند. (۲)

D-Dimer یک محصول حاصل از تخریب رشته فیبرین توسط پلاسمین است که با اتصالات عرضی به هم وصل هستند. در طی پروسه لیز شدن فیبرین توسط پلاسمین ممکن است مونومرهای فیبرین، پلیمرهای فیبرینی که به صورت عرضی بهم وصل می‌باشند و همچنین در طول فیبرینولیز گسترده فیبرینوژن با حذف رشته‌های 2α تولید گردد همه این قطعات را مجموعاً FDP می‌گویند. D-Dimer شامل دو دومین انتهایی کنار هم فیبرین بوده که به صورت عرضی به هم متصل و به عنوان یک intact fragment است و به این خاطر به آن D-Dimer می‌گویند (شکل ۱). (۳)



شکل ۱: مراحل تخریب فیبرین و تولید D-Dimer

□ ارزش اندازه گیری D-Dimer

از آنجا که D-Dimer محصول تخریب فیبرین و دارای پیوند عرضی است به عنوان یک بیومارکر حساس در بررسی آمبولی عروقی می‌باشد اما دارای اختصاصیت پایینی است چون در مواردی که سیستم هموستاز بدن فعال می‌شود مثل بارداری، التهاب، سرطان، تروما، بیماری کبدی (به دلیل کاهش کلیرانس آن)، بیماری قلبی، سپسیس، به دنبال

همودیالیز، CPR (احیای قلبی عروقی) و جراحی‌های اخیر افزایش پیدا می‌کند. (۴)

دو روش اصلی اندازه گیری D-Dimer داریم که هر کدام بر اساس واحد متفاوتی گزارش می‌شوند. در روش همسان سازی با فیبرینوژن (Fibrinogen Equivalent Unit یا FEU) مقادیر D-Dimer بر اساس وزن مولکولی فیبرینوژن (30 KDa) گزارش می‌شود در حالی که در روش DDU (D-Dimer Unit) گزارش مقادیر D-Dimer بر اساس وزن مولکولی D-Dimer (19KDa) که تقریباً نصف فیبرینوژن است صورت می‌گیرد. واحدهای گزارش شده بر اساس کارخانه سازنده کیت نیز متفاوت است و ۹ نوع متفاوت می‌تواند باشد: mg/l, mg/dl, ng/dl, ng/ml, $\mu\text{g}/\text{l}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$, $\mu\text{g}/\text{dl}$, mg/ml, ng/l (۵)

غلظت‌های پایین D-Dimer می‌تواند برای تشخیص حوادث ترومبوتیک عروقی مثل ترومبوز ورید عمقی پا (DVT) و آمبولی ریوی استفاده شود. به عبارت دیگر افزایش مقدار D-Dimer نشان دهنده فعالیت پروسه انعقادی و به دنبال آن فیبرینولیز می‌باشد. بروز حوادث ترومبوتیک یک در هزار نفر در افراد بالغ است و ریسک فاکتورهایی مثل عفونت‌ها و بیماری‌های التهابی در این بروز دخالت دارند. قبل از پاندمی کرونا ویروس، افزایش D-Dimer در آنفلوآنزا به عنوان یک عفونت ریوی فعال کننده سیستم انعقادی گزارش شده بود. (۶)

□ نقش D-Dimer در کووید-۱۹

در کووید-۱۹، D-Dimer به صورت موازی با CRP افزایش می‌یابد و برخلاف DIC کلاسیک ناشی از عفونت باکتریال، در کووید-۱۹ افزایش کمی در زمان PT و PTT و ترومبوسیتوپنی متوسط ($\text{Platelets} \approx 100 \times 10^9/\text{L}$) وجود دارد. در چندین مطالعه در ووهان چین نشان داده شد که افزایش D-Dimer در بیماران کووید-۱۹ با افزایش مرگ و میر ارتباط دارد اگر چه هنگام این مطالعات درمان بیماران با آنتی‌کواگولانت رایج نبود ولی مشاهدات نشان می‌دهد بیمارانی که ضد انعقاد دریافت کرده‌اند، سطوح پایین تری از D-Dimer را نشان می‌دهند. (۷)



به خصوص در موارد شدید کووید-۱۹ باشد. مطالعات ووهان نشان داد که بیماران کووید-۱۹ دارای مقادیر $D-Dimer \geq 2.0 \mu g/ml$ نسبت به مقادیر کمتر آن، میزان مرگ و میر بیشتری دارند. (۱۰)

□ ریسک فاکتورهای بالقوه

تا کنون بررسی‌ها نشان داده سن و جنس و روز بستری شدن بیماران ارتباطی با افزایش خطر ابتلا به آمبولی ریوی (PE) ندارد و بیمارانی که PE تأیید شده دارند، مقادیر بالاتری از D-Dimer را نشان می‌دهند و بیمارانی که سطوح بالاتری از D-Dimer را نشان می‌دهند در سه روز آینده احتمال بیشتری برای بروز PE دارند. بررسی‌ها نشان داد که در پنومونی شدید کووید-۱۹ ریسک ایجاد آمبولی ریوی با افزایش سطح D-Dimer ارتباط دارد. ارتباط بالقوه بین کووید-۱۹ و آمبولی عروقی هنوز مشخص نیست. مطالعات نشان داده که میزان مرگ و میر در بیماران با سطوح D-Dimer بالاتر از $1 \mu g/ml$ بیشتر خواهد بود. (۱۱)

□ ارزیابی تغییرات D-Dimer در طول عفونت کووید-۱۹ و پنومونی باکتریایی

بررسی‌های مقایسه‌ای بین افراد دارای کووید-۱۹ و پنومونی باکتریایی نشان داد که سطح D-Dimer در هر دو بیماری افزایش می‌یابد اما در کووید-۱۹ این افزایش بسیار بالاتر می‌باشد. در بیماران کووید-۱۹ به علت افزایش ویسکوزیته خون ناشی از تب بالا و تعریق زیاد فعالیت سیستم انعقادی افزایش می‌یابد. ریسک فاکتورهایی مثل بستری بودن طولانی مدت، چاقی و سن بالا هم به افزایش خطر بروز ترومبوز کمک می‌کند این موارد باعث افزایش D-Dimer شده و نیاز به مصرف ضد انعقادها را بیشتر می‌کند. با کاهش التهاب و بهبودی بیمار، سطح D-Dimer در بیشتر بیماران کاهش می‌یابد در حالی که برخلاف تصور در بعضی از این بیماران مقدار D-Dimer همچنان بالا می‌ماند. این موضوع ادامه مصرف ضد انعقاد را در این بیماران به منظور جلوگیری از بروز ترومبوز وریدی توجیه می‌کند. (۱۲)

هنوز توافقی بین محققین در چگونگی استفاده از مقادیر D-Dimer در مدیریت و مانیتورینگ بیماران کووید-۱۹ وجود ندارد. بر اساس تجربیات در کووید-۱۹، مقدار D-Dimer با $cut\ off > 1 \mu g/ml$ می‌تواند بیانگر ریسک بالا و پیامد ضعیف برای بیمار باشد. در بیماران بستری توافقی برای چگونگی اندازه‌گیری D-Dimer و چگونگی عملکرد بر اساس نتایج به دست آمده از مقادیر آن جهت دریافت ضد انعقاد وجود ندارد.

سطح D-Dimer ارتباط مستقیم با شدت بیماری، منطقه درگیری ریه که در CT مشخص بوده و میزان اندکس اکسیژناسیون دارد. مکانیسم‌های اختصاصی مرتبط با پاسخ‌های التهابی سیستمیک در عفونت کووید-۱۹ به خوبی روشن نیست. در کووید-۱۹ عدم تنظیم و به هم ریختگی آشکار انعقادی/ضد انعقادی منجر به بدتر شدن عوارض پاتولوژی ریه می‌شود. در آنفلوآنزا، بیماری زایی با افزایش تکثیر ویروس و تحریک سیستم ایمنی و انحراف سیستم ایمنی اعم از اجزای سلولی و پروتئینی صورت می‌گیرد. تابلو بیماری زایی کووید-۱۹ شامل این موارد می‌باشد: آسیب گسترده آلوئولی با آگزودای فیبرینی سلولی، از بین رفتن سلول‌های ریوی سنگ فرشی و تشکیل غشای هیالین، ادم ریوی به همراه غشای هیالین، ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای با حضور غالب لنفوسیتی، شبیه آنچه در SARS و MERS دیده می‌شود. افزایش مقدار D-Dimer دلالت دارد بر افزایش فیبرینولیز و زیاد شدن بار عفونت کووید-۱۹ و درمان ضد انعقادی گسترده با کاهش مرگ و میر به ویژه در بیمارانی که به صورت مکانیکی تنفس می‌کنند. (۹ و ۸)

در Guideline های جدید منتشر شده از IFCC، بررسی D-Dimer در بیماران کووید-۱۹ تأکید شده است. مطالعات انجام شده بر روی SARS-CoV-2 یک ارتباط قوی بین شدت بیماری و پیامد آن را در بیماران کووید-۱۹ نشان داده است به طوری که در موارد بسیار شدید بیماری، DIC می‌تواند اتفاق بیافتد. در مطالعه‌ای افزایش مقدار D-Dimer به عنوان یک عامل پیشگویی کننده در توسعه و حاد شدن دیسترس تنفسی در کووید-۱۹ در نظر گرفته شده است که شاید به دلیل ایجاد میکروآمبولی در ریه

□ چه پارامترهای خونی‌ای در بیماران کووید-۱۹ در ارتباط با انعقاد خون باید چک شود

برای اندازه‌گیری D-Dimer خونگیری با سوزن ۲۲-۱۹ و بر روی ضد انعقاد انجام شده و لوله‌های حاوی نمونه به صورت عمودی و در بسته منتقل می‌شود، حداکثر پایداری D-Dimer در دمای اتاق ۲۴ ساعت می‌باشد. بررسی پارامترهایی مثل شمارش پلاکت، PT/PTT، D-Dimer، و فیبرینوژن. توصیه شده است بدتر شدن این پارامترها به ویژه D-Dimer با پیشرفت و شدت عفونت کووید-۱۹ همراه بوده و پیشگویی کننده شدت مراقبت‌های بالینی لازم خواهد بود. بیشترین مواردی که در اندازه‌گیری D-Dimer تداخل ایجاد می‌کند پاراپروتئین‌ها، بیلیروبین، چربی‌ها و همولیز می‌باشد. (۱۳)

□ چه درمانی را باید در فرد کووید-۱۹ همراه با کواگولوپاتی یا DIC انجام داد

در بعضی از بیماران کووید-۱۹ مشاهده شده که به دلیل افزایش لوپوس آنتی کواگولانت‌ها، افزایش زمان PTT وجود دارد. اما به طور معمول حضور لوپوس آنتی کواگولانت‌ها ارتباطی با خونریزی ندارند و در مواردی می‌توانند به دلیل کاهش پروترومبین، زمان PT را افزایش دهند. به هر حال بیماران کووید-۱۹ که مهارکننده‌های شبیه لوپوس داشته باشند باید شبیه سایر بیماران بستری با آنتی کواگولانت پروفیلاکسی شوند. تجربیات عفونت کووید-۱۹ نشان می‌دهد علیرغم اختلال پارامترهای

انعقادی، خونریزی اتفاق نمی‌افتد. در بیماران دارای کووید-۱۹ استفاده از ترکیبات خونی صرفاً بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی نباید انجام گردد و بر اساس وضعیت فرد و شرایط خاص مثل خونریزی باید تجویز شود. مطالعات نشان می‌دهد در بیماران که فقط یافته‌های آزمایشگاهی غیر طبیعی دارند، استفاده از ترکیبات خونی به منظور اصلاح پارامترهای خونی باعث بدتر شدن حال بیمار و منجر به DIC خواهد شد. در بیمار دارای خونریزی فعال چنانچه پلاکت کمتر از $50 \times 10^9/L$ باشد، تزریق پلاکت (یک دوز بالغین)، چنانچه INR بالای $1/8$ باشد، تزریق 4 واحد پلاسما و چنانچه فیبرینوژن کمتر از $1/5g/l$ باشد، 4 گرم فیبرینوژن یا 10 واحد رسوب کرایو تزریق می‌شود. درمان با آنتی کواگولانت‌ها در بیماران بد حال و دارای VTE (ترومبوامولی وریدی) و فیبرینولیتیک در دست بررسی است اما در بیماران که قبلاً آنتی کواگولانت مصرف می‌کرده‌اند درمان باید ادامه پیدا کند و دوز مصرفی باید به صورتی باشد که افت پلاکت کمتر از $30-50 \times 10^9/L$ و سطح فیبرینوژن کمتر از $1/0g/l$ نشود.

در تمام بیماران کووید-۱۹ بستری در بیمارستان که خونریزی نداشته باشند دوز پروفیلاکسی LMWH (low molecular weight heparin) بدون توجه به غیر نرمال بودن تست‌های انعقادی توصیه می‌شود و تا موقعی که تعداد پلاکت کمتر از $25 \times 10^9/L$ یا سطح فیبرینوژن کمتر از $0/5g/l$ شود تزریق متوقف خواهد شد. (۱۴)



References

- 1- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H, Zhu Y, Li B, Huang C, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
- 2- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
- 3- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497–506.
- 4- Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. d-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):29–35.
- 5- Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):436–41.
- 6- Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, Qu J. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBStA score. *Front Microbiol*. 2019;10:2752.
- 7- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- 8- B.E. Fan, V.C.L. Chong, S.S.W. Chan, et al., Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection, *Am Hematol* (2020 Mar 4), <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>.
- 9- F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 395 (10229) (2020 Mar 28) 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- 10- N. Tang, D. Li, X. Wang, et al., Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *J. Thromb. Haemostasis* 18 (4) (2020. Apr) 844–847, <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- 11- G.B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi, et al., Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* (2020) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>.
- 12- Wang D, Hu B, Hu C et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323(11):1061–1069.
- 13- Yin S, Huang M, Li D, Tang N (2020) Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>.
- 14- G.B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi, et al., Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* (2020) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>.