

KN0-0902-3606

## ارزش اندازه گیری D-Dimer به عنوان یک بیومارکر در ارزیابی شدت بیماری میزان مرگ و میر در مبتلایان به کوید-۱۹

علیرضا دولتی<sup>۱</sup> dowlati2017@gmail.comعلیرضا محمودی فرد<sup>۲</sup> alireza10.m10@gmail.com<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی مهندسی پزشکی دانشگاه علامه فیض کاشانی، کاشان، ایران<sup>۲</sup> مدرس مدعو گروه مهندسی پزشکی دانشگاه علامه فیض کاشانی، کاشان، ایران

**چکیده:** پاندمی کوید-۱۹ که توسط کرونا ویروس *nCov-2019* ایجاد شده است، به یکی از بزرگترین مشکلات بهداشتی قرن حاضر تبدیل شده است؛ از آنجا که بیماری ناشی از این ویروس در جامعه بشری جدید بوده و سابقه قبلی ندارد، بنابراین اطلاعات همگان درباره آن ناقص بوده و محققان سعی دارند با بررسی‌های گسترده و همه جانبه، 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 علائم مربوطه و در نهایت مبارزه و مقابله با این ویروس نا شناخته است. *D-Dimer* یکی از محصولات ناشی از تخریب فیبرین در بدن بوده که در خون قابل اندازه‌گیری می‌باشد؛ با افزایش پروسه تخریب فیبرین در اختلالات انعقادی، مقدار این محصول نیز در خون افزایش خواهد یافت و بیانگر شدت یافتن بیماری خواهد بود؛ در بیماری کوید-۱۹ با مکانسیم‌های 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، هرچه 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 کوید-۱۹ و درمان‌های مرتبط با آن مورد بررسی قرار گرفته است.

**کلید واژه‌ها:** اختلالات انعقادی، کوید-۱۹، *D-Dimer*، کرونا ویروس، پاندمی، پیشگیری و درمان

اختلال انعقادی طول کشیده، بیماری قلبی و مرگ ناگهانی می‌باشد [۱].

*D-Dimer* یکی از اجزای تولید شده بعد از تخریب فیبرین در لخته‌ی خون می‌باشد و اندازه‌گیری سطح آن به صورت روتین در تشخیص ایجاد ترومبوز عروقی انجام می‌شود؛ هر پروسه‌ی پاتولوژیک و یا غیر پاتولوژیک که تولید فیبرین و شکسته شدن آن را افزایش دهد، مقدار *D-Dimer* را نیز افزایش خواهد داد؛ برخی از این پروسه‌ها شامل ترومبوز ورید عمقی، امبولی ریوی<sup>۴</sup>،

### ۱. مقدمه

بیماری کوید-۱۹ توسط *nCov/SARS-Cov-2-2019* که یک  $\beta$  کروناویروس جدید از گروه  $\beta 2$  می‌باشد ایجاد می‌شود. گسترش بیماری در انسان، از عفونت تنفسی بدون علامت تا علائم متوسط و شدید شبیه به سندرم حاد تنفسی<sup>۱</sup> SARS و سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای<sup>۲</sup> MERS می‌باشد. تظاهرات بیماری شامل تب، سرفه، دیسپنی<sup>۳</sup>، اسهال آبکی، درد عضلات، لنفوپنی شدید،

<sup>۳</sup> Dyspnea / Shortness of Breath<sup>۴</sup> Pulmonary Embolism<sup>۱</sup> Severe Acute Respiratory Syndrome<sup>۲</sup> Middle East Respiratory Syndrome

آن)، بیماری قلبی، سپسیس، به‌دنبال همودیالیز، CPR (احیای قلبی عروقی)<sup>۱</sup> و جراحی‌های اخیر افزایش پیدا می‌کند [۴].

دو روش اصلی اندازه‌گیری D-Dimer وجود دارد که هر کدام بر اساس واحد متفاوتی گزارش می‌شوند؛ در روش همسان‌سازی با فیبرینوژن<sup>۲</sup> مقادیر D-Dimer بر اساس وزن مولکولی فیبرینوژن (۳۰ KDa) گزارش می‌شود؛ درحالی‌که در روش DDU<sup>۳</sup> 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:  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ،  $\text{ng}/\text{dl}$ ،  $\text{ng}/\text{ml}$ ،  $\mu\text{g}/\text{l}$ ،  $\text{ng}/\text{l}$  [۵]

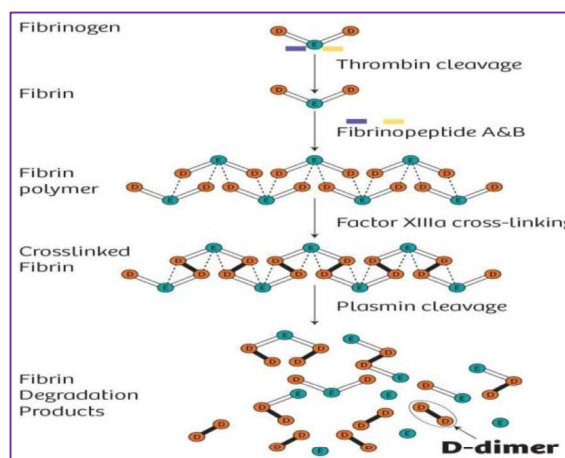
غلظت‌های پایین D-Dimer می‌تواند برای تشخیص حوادث ترومبوتیک عروقی مثل ترومبوز ورید عمقی پا (DVT) و امبولی ریوی استفاده شود؛ به‌عبارت دیگر، افزایش مقدار D-Dimer نشان‌دهنده فعالیت پروسه انعقادی و به‌دنبال آن فیبرینولیز می‌باشد؛ بروز حوادث ترومبوتیک یک در هزار نفر در افراد بالغ می‌باشد و ریسک فاکتورهایی<sup>۴</sup> مثل عفونت‌ها و بیماری‌های التهابی در این بروز دخالت دارند؛ قبل از پاندمی کروناویروس، افزایش D-Dimer در آنفلونزا<sup>۵</sup> به‌عنوان یک عفونت ریوی فعال‌کننده سیستم انعقادی گزارش شده بود [۶].

## ۲.۱. نقش D-Dimer در کوید-۱۹

در کوید-۱۹، D-Dimer به‌صورت موازی با CRP افزایش می‌یابد و برخلاف DIC<sup>۶</sup> کلاسیک ناشی از عفونت باکتریال، در کوید-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 وهان چین نشان داده شد که افزایش D-Dimer در بیماران کوید-۱۹ با افزایش مرگ و میر ارتباط دارد؛ اگرچه هنگام این مطالعات درمان بیماران با آنتی‌کواگولانت رایج نبود، ولی مشاهدات نشان می‌دهد بیمارانی که ضداانعقاد دریافت کرده‌اند، سطوح پایین‌تری از D-Dimer را نشان می‌دهند [۷].

ترومبوزهای شریانی، انعقاد گسترده‌ی 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 به‌هم وصل هستند؛ در طی پروسه‌ی لیز شدن فیبرین توسط پلاسمین، ممکن است منومرهای فیبرین از پلیمرهای فیبرینی که به‌صورت عرضی به‌هم وصل می‌باشند؛ همچنین در طول فیبرینولیز گسترده فیبرینوژن با حذف رشته‌های  $\alpha_2$ ، تولید گردند؛ همه این قطعات را مجموعاً FDP می‌گویند. D-Dimer شامل دو دومین انتهایی کنار هم فیبرین بوده که به‌صورت عرضی به‌هم متصل و به‌عنوان یک intact fragment بوده و به این خاطر به آن D-Dimer می‌گویند (شکل ۱) [۳].



شکل ۱: مراحل تخریب فیبرین و تولید D-Dimer

## ۲. ارزش اندازه‌گیری D-Dimer

از آنجا که D-Dimer محصول تخریب فیبرین و دارای پیوند عرضی است، به‌عنوان یک بیومارکر حساس در بررسی امبولی عروقی می‌باشد، اما دارای اختصاصیت پایینی است؛ چون در مواردی که سیستم هموستاز بدن فعال می‌شود مثل بارداری، التهاب، سرطان، تروما، بیماری کبدی (به‌دلیل کاهش کلیرانس

<sup>۱</sup> Influenza

<sup>۶</sup> Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

<sup>۱</sup> Cardio Pulmonary Resuscitation (CPR)

<sup>۲</sup> Fibrinogen Equivalent Unit (FEU)

<sup>۳</sup> D-Dimer Unit

<sup>۴</sup> Risk Factor

داد که بیماران کوید-۱۹ دارای مقادیر  $D\text{-Dimer} \geq 2.0 \mu\text{g/ml}$  نسبت به مقادیر کمتر آن، میزان مرگ و میر بیشتری دارند [۱۰].

### ۲.۲. ریسک فاکتورهای بالقوه

تاکنون بررسی‌ها نشان داده است که سن و جنس و روز بستری شدن بیماران، ارتباطی با افزایش خطر ابتلا به امبولی ریوی<sup>۲</sup> (PE) ندارد و بیماری‌هایی که PE تایید شده دارند، مقادیر بالاتری از  $D\text{-Dimer}$  را نشان می‌دهند و بیماری‌هایی که سطوح بالاتری از  $D\text{-Dimer}$  را نشان می‌دهند، در سه روز آینده، احتمال بیشتری برای بروز PE دارند؛ بررسی‌ها نشان داد که در پنومونی شدید کوید-۱۹، ریسک ایجاد امبولی ریوی با افزایش سطح  $D\text{-Dimer}$  ارتباط دارد؛ ارتباط بالقوه بین کوید-۱۹ و امبولی عروقی هنوز مشخص نیست؛ مطالعات نشان داده است که میزان مرگ و میر در بیماران با سطوح  $D\text{-Dimer}$  بالاتر از  $1 \mu\text{g/ml}$  بیشتر خواهد بود [۱۱].

### ۲.۳. ارزیابی تغییرات $D\text{-Dimer}$ در طول عفونت کوید-۱۹

#### و پنومونی باکتریایی

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

### ۲.۴. الزام پارامترهای خونی قابل چک در بیماران کوید-۱۹

#### در ارتباط با انعقاد خون

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

سطح  $D\text{-Dimer}$  ارتباطی مستقیم با شدت بیماری منطقه‌ای درگیری ریه که در CT مشخص بوده و میزان اندک اکسیژناسیون دارد؛ مکانیسم‌های اختصاصی مرتبط با پاسخ‌های التهابی سیستمیک در عفونت کوید-۱۹ به خوبی روشن نیست؛ در کوید-۱۹ عدم تنظیم و به هم ریختگی آبخار انعقادی/ضد انعقادی منجر به بدتر شدن عوارض پاتولوژی ریه می‌شود؛ در آنفلوآنزا، بیماری‌زایی با افزایش تکثیر ویروس و تحریک سیستم ایمنی و انحراف سیستم ایمنی اعم از اجزای سلولی و پروتئینی صورت می‌گیرد؛ تابلو بیماری‌زایی کوید-۱۹ شامل این موارد می‌باشد؛ آسیب گسترده‌ی آئینولی با آگزودای فیبرینی سلولی، از بین رفتن سلول‌های ریوی سنگ‌فرشی و تشکیل غشای هیالین، ادم ریوی به همراه غشای هیالین، ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای با حضور غالب لنفوسیتی، شبیه آنچه در SARS و MERS دیده می‌شود؛ افزایش مقدار  $D\text{-Dimer}$  دلالت دارد بر افزایش فیبرینولیز و زیاد شدن بار عفونت کوید-۱۹ و درمان ضد انعقادی گسترده با کاهش مرگ و میر به‌ویژه در بیماران که به صورت مکانیکی تنفس می‌کنند، همراه می‌باشد [۸ و ۹].

در Guideline‌های جدید منتشر شده از IFCC<sup>۱</sup>، بررسی  $D\text{-Dimer}$  در بیماران کوید-۱۹ تاکید شده است؛ مطالعات انجام شده بر روی SARS-CoV2 یک ارتباط قوی بین شدت بیماری و پیامد آن را در بیماران کوید-۱۹ نشان داده است؛ به طوری که در موارد بسیار شدید بیماری، DIC می‌تواند اتفاق بیفتد؛ در مطالعه‌ای، افزایش مقدار  $D\text{-Dimer}$ ، به عنوان یک عامل پیشگویی کننده در توسعه و حاد شدن دیسترس تنفسی در کوید-۱۹ در نظر گرفته شده است که شاید به دلیل ایجاد میکروامبولی در ریه به خصوص در موارد شدید کوید-۱۹ باشد؛ مطالعات ووهان نشان

<sup>2</sup> Pulmonary Embolism

<sup>۱</sup> International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

قلبی، در دست بررسی است؛ اما در بیمارانی که قبلاً آنتی‌کواگولانت مصرف می‌کرده‌اند، درمان باید ادامه پیدا کند و دوز مصرفی باید به‌صورتی باشد که افت پلاکت کمتر از  $30 \times 10^9/L$  و سطح فیبرینوژن کمتر از  $1/10$  g نشود.

در تمام بیماران کوید-۱۹ بستری در بیمارستان که خونریزی نداشته باشند، دوز پروفیلاکسی LMWH<sup>۲</sup> بدون توجه به غیر نرمال بودن تست‌های انعقادی توصیه می‌شود و موقعی که تعداد پلاکت‌ها کمتر از  $25 \times 10^9/L$  یا سطح فیبرینوژن کمتر از  $0.5$  g/l شود، تزریق متوقف خواهد شد [۱۴].

### ۳. نتیجه‌گیری

تردید نیست که پاندمی بیماری کوید-۱۹ مربوط به کرونا ویروس، بزرگترین چالش‌های قرن حاضر شده است؛ در خصوص این بیماری به‌علت ناشناخته، عدم پیش‌بینی‌پذیری و جدید بودن نوع ویروس، اطلاعات بسیار ناقص و دارای خطاهای احتمالی است و محققان در تلاشند از جهات گوناگون و به‌صورت همه‌جانبه، ژنوم و عملکرد این ویروس را بررسی و مطالعه نمایند؛ همگان در پی یافتن راه‌های پیشگیری و روش‌های درمان این بیماری و علائم مربوطه و در واقع مقابله با این ویروس ناشناخته و غیرقابل پیش‌بینی هستند. D-Dimer یکی از محصولات ناشی از تخریب فیبرین در بدن بوده که قابل اندازه‌گیری در خون است؛ با افزایش پروسه تخریب فیبرین در اختلالات انعقادی، مقدار این محصول در خون زیاد خواهد شد و این مفهوم، بیانگر شدت یافتن این بیماری خواهد بود؛ در بیماری کوید-۱۹ با مکانسیم‌های متعددی، فعالیت آبشار انعقادی افزایش یافته و این امر منجر به افزایش مقدار D-Dimer در خون بیماران می‌شود؛ طبق تحقیقات صورت گرفته، هرچه مقدار D-Dimer در خون بیماران بیشتر باشد، حال بیمار وخیم‌تر بوده و احتیاج به مراقبت‌های پزشکی بیشتری خواهد داشت و نیاز است تحت‌نظر دقیق‌تری باشد.

در این مقاله مروری، رویکردهایی نسبت به D-Dimer در بیماری کوید-۱۹ و درمان‌های مرتبط با آن مورد بررسی قرار گرفت؛ پیشنهاد می‌شود در مقالات بعدی، رویکردها و اطلاعات جدید مرتبط، مورد بررسی قرار گیرد؛ همچنین بیماری کوید-۱۹ را از

برای اندازه‌گیری D-Dimer خونگیری با سوزن ۲۲-۱۹ و بر روی ضدانعقاد انجام شده و لوله‌های حاوی نمونه به‌صورت عمودی و در بسته منتقل می‌شود، حداکثر پایداری D-Dimer در دمای اتاق ۲۴ ساعت می‌باشد؛ بررسی پارامترهایی مثل شمارش پلاکت، D-Dimer، PT/PTT و فیبرینوژن، توصیه شده است؛ بدتر شدن این پارامترها به‌ویژه D-Dimer با پیشرفت و شدت عفونت کوید-۱۹ همراه بوده و پیشگویی‌کننده شدت مراقبت‌های بالینی لازم خواهد بود؛ بیشترین مواردی که در اندازه‌گیری D-Dimer داخل ایجاد می‌کند، پاراپروتئین‌ها، بیلیروبین، چربی‌ها و همولیز می‌باشد [۱۳].

### ۲.۵. چه درمانی را باید در فرد دارنده کوید-۱۹ همراه با کواگولوپاتی<sup>۱</sup> یا DIC انجام داد؟

در بعضی از بیماران دارای کوید-۱۹، مشاهده شده که به‌دلیل افزایش لوپوس آنتی‌کواگولانت‌ها، افزایش زمان PTT وجود دارد؛ اما به‌طور معمول، حضور لوپوس آنتی‌کواگولانت‌ها ارتباطی با خونریزی ندارند و در مواردی می‌توانند به‌علت کاهش پروترومبین، زمان PT را افزایش دهند؛ به هر حال بیماران کوید-۱۹ که مهارکننده‌های شبیه لوپوس داشته باشند، باید شبیه سایر بیماران بستری با آنتی‌کواگولانت پروفیلاکسی شوند؛ تجربیات عفونت کوید-۱۹ نشان می‌دهد علی‌رغم اختلال پارامترهای انعقادی، خونریزی اتفاق نمی‌افتد؛ در بیماران دارای کوید-۱۹ استفاده از ترکیبات خونی صرفاً بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی نباید انجام شود و بر اساس وضعیت فرد و شرایط خاص مثل خونریزی باید تجویز شود؛ مطالعات نشان می‌دهد در بیمارانی که فقط یافته‌های آزمایشگاهی غیرطبیعی دارند، استفاده از ترکیبات خونی به‌منظور 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 ۴ واحد پلاسما و چنانچه فیبرینوژن کمتر از  $1/15$  g باشد، ۴ گرم فیبرینوژن یا ۱۰ واحد رسوب کرایو تزریق می‌شود. درمان با آنتی‌کواگولانت‌ها در بیماران بدحال و دارای VTE<sup>۲</sup> (ترومبومبولی وریدی) و فیبریلاسیون

<sup>۲</sup> Low Molecular Weight Heparin

<sup>۱</sup> Coagulopathy

<sup>۲</sup> Venous Thromboembolism



- [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/s1123-9-020-02105-8>.
- [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>.

جنبه‌های مختلف دیگری نیز می‌توان مورد بررسی قرار داد و با توجه به اهمیت بسیار زیاد این موضوع و تلفات و هزینه‌های زیادی که منجر شده است، لازم است که تحقیقات و مقالات مربوط به این قضیه، بسیار زیاد باشد و تمامی ابعاد این نوع ویروس و بیماری مربوط به آن، بر همگان روشن و مبرهن شود؛ تک تک پارامترهای تغییر یافته هنگام ابتلا به بیماری کوید-۱۹ بر اثر کرونا ویروس، باید مورد بررسی دقیق قرار گیرد و تمامی اثرات این بیماری بر اندام‌های مختلف بدن و مشخصات آن، آشکار شود؛ قصد داریم در مقالات بعدی، روی اثرات دیگر کرونا ویروس روی بدن و تغییراتی که در پارامترهای رخ می‌دهد و همچنین روش‌های پیشگیری و درمان این بیماری، تمرکز کرده و تا حد امکان کارایی روش‌های پیشگیری و درمانی ارائه شده توسط محققان را مورد بررسی و ارزیابی قرار دهیم؛ امید است تمامی ابعاد این قضیه چالشی بزرگ، بر همه مردم دنیا، کاملاً آشکار شود.

## ۴.۲. مراجع

- [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.