

# Investigating the Status of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Mild COVID-19

Farshid Mohammadi<sup>1</sup> , Mehta Razzaghi<sup>2\*</sup> , Seyed Saman Talebi<sup>1</sup>, Salman Khazaei<sup>3</sup>, Seyed Asaad Karimi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clinical Research Development Unit, Shahid Beheshti Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Clinical Research Development Unit, Besat Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Autism Spectrum Disorders Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article history:

Received: 04 September 2023

Revised: 26 October 2023

Accepted: 10 November 2023

ePublished: 16 December 2023

\*Corresponding author: Mehta Razzaghi, Clinical Research Development Unit, Besat Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran  
Email: [dr.razzaghi2020@gmail.com](mailto:dr.razzaghi2020@gmail.com)

**Background and Objective:** COVID-19 disease has various manifestations, such as fever, sore throat, shortness of breath, body pain, and loss of consciousness. This disease may cause coagulation disorders and therefore an increase in thromboembolic events in these patients. This study examines the status of antiphospholipid antibodies (aPL) in such patients, as one of the factors of increased coagulability.

**Materials and Methods:** This case-control study examined anti-phospholipid antibodies (including lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibody, and anti-beta-2 glycoprotein antibody) in 60 patients with definite mild COVID-19. Patients were included in the study if they met the inclusion criteria. The blood samples of the studied subjects were analyzed in the unit's laboratory. The patients' sample results were compared to those of 60 healthy individuals who were matched in terms of age and gender.

**Results:** The mean age scores of the case and control groups were  $48.54 \pm 15.29$  and  $46.91 \pm 16.71$  years, respectively ( $P=0.57$ ). In case group, the Anti- $\beta$ 2GPI (IgG and IgM) test was positive in two patients ( $P=0.578$  and  $P=0.346$ ). The LAC test was positive in 3 patients and 2 controls ( $P=0.57$ ). Anti-cardiolipin antibodies was positive in 4 patients (IgG in 1 patient and IgM in 3 patients), compared to the control group in 1 patient ( $P=0.004$ ).

**Conclusion:** According to the results of this study, the prevalence of aPL was higher in patients with mild COVID-19 than in healthy individuals. Considering the role of aPL in thrombosis, it may increase the coagulability conditions in these patients.

**Keywords:** Anti-beta 2 Glycoprotein Antibody, Anti-Cardiolipin Antibody, Anti-Glycoprotein Antibody, Anti-Phospholipid Antibody, COVID-19

Please cite this article as follows: Mohammadi F, Razzaghi M, Talebi SS, Khazaei S, Karimi SA. Investigating the Status of Antiphospholipid Antibodies in Patients with Mild COVID-19. Avicenna J Clin Med. 2023; 30(3): 173-178. DOI: 10.32592/ajcm.30.3.173

## بررسی وضعیت آنتی فسفولیپید آنتی بادی در بیماران مبتلا به کووید خفیف

فرشید محمدی<sup>۱</sup>، مهتا رزاقی<sup>۲\*</sup>، سید سامان طالبی<sup>۱</sup>، سلمان خزایی<sup>۳</sup>، سید اسعد کریمی<sup>۴</sup>

- ۱- واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۲- واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات اختلالات طیف اوتیسم، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری کووید ۱۹ دارای تظاهرات مختلفی از جمله تب، گلودرد، تنگی نفس، بدن درد و کاهش هوشیاری است. این بیماری ممکن است باعث ایجاد اختلالات انعقادی شود و به همین دلیل، حوادث ترومبوآمبولی در این بیماران افزایش می‌یابد. این مطالعه به تعیین وضعیت آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (Anti Phospholipid antibodies ; APL) در این بیماران، به‌عنوان یکی از عوامل افزایش انعقادپذیری می‌پردازد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی موردشاهدی به بررسی آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (شامل لوپوس آنتی کواگولانت، آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین، آنتی‌بادی ضد بتا ۲ گلیکوپروتئین) در ۶۰ بیمار مبتلا به کووید خفیف قطعی پرداخته شد. بیماران در صورت داشتن معیارهای ورود وارد مطالعه می‌شدند و نمونه‌خون آنان در آزمایشگاهی واحد آنالیز می‌شد. نتایج نمونه‌ی این بیماران با ۶۰ فرد سالم که از نظر سنی و جنسی تطابق داشتند، مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی گروه مورد ۴۸/۵۴ ± ۱۵/۲۹ سال و گروه شاهد ۴۶/۹۱ ± ۱۶/۷۱ سال بود (P=۰/۵۷). از ۶۰ بیمار بررسی‌شده، تست (IgM و IgG) Anti-β2GPI در دو بیمار مثبت شد (P = ۰/۵۷۸ و P = ۰/۳۴۶). تست LAC در ۳ نفر از بیماران و ۲ نفر از گروه کنترل مثبت بود (P = ۰/۵۷). آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین (Anti-Cardiolipin Antibody ; ACL) در ۴ بیمار مثبت (یک نفر IgG، ۳ نفر IgM) و در مقابل، در گروه کنترل یک نفر مثبت بود (P=۰/۰۰۴).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه، شیوع APL در بیماران مبتلا به کووید خفیف بیشتر از افراد سالم است و با توجه به نقش APLها در ترومبوز، ممکن است شرایط انعقادپذیری در این بیماران افزایش یابد.

**واژگان کلیدی:** آنتی‌بتا ۲ گلیکوپروتئین آنتی‌بادی، آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی، آنتی کاردیولیپین آنتی‌بادی، آنتی گلیکوپروتئین آنتی‌بادی، کروناویروس

### تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۱۳  
ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۴  
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۱۹  
انتشار: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: مهتا رزاقی، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
ایمیل: dr.razzaghi2020@gmail.com

**استناد:** محمدی، فرشید؛ رزاقی، مهتا؛ طالبی، سید سامان؛ خزایی، سلمان؛ کریمی، سید اسعد. بررسی وضعیت آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی در بیماران مبتلا به کووید خفیف. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، پاییز ۱۴۰۲، ۳۰(۳): ۱۷۸-۱۷۳.

### مقدمه

عفونت COVID-19 اولین بار در اواخر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین ظاهر شد و به سرعت در سراسر جهان گسترش یافت [۱]. علائم شایع عبارت‌اند از: تب، سرفه، خستگی، از دست دادن چشایی یا

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) یک بیماری عفونی است که توسط یک ویروس RNA تک‌رشته‌ای به نام سندرم حاد تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود. شیوع

بیماری‌های خودایمنی (لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، اختلال بافت همبند مختلط و APS)، رویداد ترومبوتیک اخیراً تأییدشده، بدخیمی فعال، بارداری و بیماری‌هایی که داروی ضدانعقاد درمانی قبل از ابتلا به کووید مصرف می‌کردند، از مطالعه خارج می‌شدند. همچنین، ۶۰ فرد سالم همسان‌شده از نظر جنسی و سنی، هم‌زمان با گروه مورد وارد مطالعه شدند.

از تمامی بیماران و گروه شاهد نمونه‌خون گرفته شد و پس از سانتریفیوژ، سرم تا زمان انجام آزمایش‌های آزمایشگاهی در فریزر (-۲۰ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد. غلظت سرمی آنتی‌بادی‌های IgG و IgM به کاردیولیپین و  $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I با روش ایمنونواسی آنزیمی و با استفاده از کیت‌های تجاری ELISA طبق دستورالعمل سازنده تعیین شد (GA GENERIC ASSAYS, Dahlwitz, آلمان). حد تشخیص برای هر دو گروه اتوآنتی‌بادی ۱۰ U/ml) بود. همچنین، نمونه‌های پلاسما‌های هپارینه‌شده از همه‌ی شرکت‌کنندگان برای اندازه‌گیری لوپوس آنتی‌کوآولانت (LA) با استفاده از روش HEMOCLOT™ LA-S (HYPHEN Biomed) که یک روش لخته‌سازی برای تشخیص اختصاصی ضدانعقاد لوپوس (LA) است، تهیه شد. همه‌ی نمونه‌ها به‌صورت تکراری در دستگاه SYSMEX CS-2400 (ساخت ژاپن) اجرا شدند و نتایج برای LA برحسب ثانیه بیان شد و نتایج بیش از ۴۵ ثانیه مثبت در نظر گرفته می‌شد.

تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از Prism 8 (نرم‌افزار GraphPad، سن دیگو، ایالات متحده) انجام شد. میانگین متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال بین دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل مقایسه شدند. میانگین متغیرهای غیرنرمال توزیع‌شده با آزمون من‌ویتنی مقایسه شدند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ سطح معناداری روابط در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه، تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به COVID-19 خفیف و ۶۰ فرد سالم مقایسه شدند. در هر دو گروه، ۳۶ نفر (۶۰ درصد) مرد و ۲۴ نفر (۴۰ درصد) زن بودند. میانگین سنی گروه مورد ۱۵/۲۹ ± ۴۸/۵۴ سال و گروه شاهد ۱۶/۷۱ ± ۴۶/۹۱ سال بود (P=۰/۵۷).

مقایسه‌ی سطوح سرم IgM و IgG و  $\beta 2$ GPI (IgG) و ACL تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد، اما سطح (IgM) ACL در افراد بیمار نسبت به افراد سالم بالاتر بود (P=۰/۰۰۴) (جدول ۱).

از ۶۰ بیمار بررسی‌شده، تست (IgG و IgM) Anti- $\beta 2$ GPI در دو بیمار مثبت شد (P=۰/۵۸ و P=۰/۳۵). و تست LAC در ۳ نفر از ۶۰ بیمار مثبت و ۲ نفر از ۶۰ نفر گروه کنترل مثبت بود (P=۰/۵۷). ACL در ۴ بیمار مثبت (یک نفر IgG، ۳ نفر IgM) و در مقابل، در گروه کنترل یک نفر مثبت بود (P=۰/۰۰۴) (شکل ۱).

بویایی و گاهی، مشکلات تنفسی حیاتی. علائم کمتر شایع عبارت‌اند از: گلودرد، سردرد، درد بدن، اسهال، بثورات پوستی یا تغییر رنگ انگشتان دست یا پا و قرمزی یا تحریک چشم. علائم جدی عبارت‌اند از: دشواری تنفس یا تنگی نفس شدید، از دست دادن تکلم یا تحرک یا گیجی و درد قفسه‌ی سینه و همچنین، تأثیر بر سیستم تنفسی و سایر اندام‌های حیاتی بدن. از سوی دیگر، برخی از افراد هیچ علامتی ندارند، اما برخی از موارد دارای عوارض تهدیدکننده‌ی زندگی هستند [۱،۲].

بیماران COVID-19 ممکن است دچار اختلال انعقادی شوند که با خطر بالای ترومبوز همراه است [۲]. مطالعات نشان داده است که خطر حوادث ترومبوآمبولی در این بیماران افزایش می‌یابد و حتی با وجود درمان پیشگیرانه با داروهای ضدانعقاد، این حوادث افزایش یافته است [۲-۴]. علل احتمالی هنوز شناخته نشده است، اما عواملی مانند آسیب مستقیم ویروس به سلول‌های اندوتلیال، تأثیر ویروس بر سیستم ایمنی و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها برای تشکیل لخته مانند آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (Anti Phospholipid antibodies; APL) در تحقیقات گزارش شده است. APLها گروه‌هایی از آنتی‌بادی‌ها هستند که علیه اپی‌توپ‌های روی پروتئین‌های پلاسما هستند و با اتصال این پروتئین‌ها به فسفولیپیدهای آنیونی روی غشای پلاسما آشکار می‌شوند [۵]. آنتی‌بادی‌های ضدانعقاد لوپوس (Lupus anticoagulant; LA)، آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین (Anti-Cardiolipin Antibody) و آنتی‌بادی‌های ضد  $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I آزمایش‌های رایج مورد استفاده برای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (APL) بوده‌اند [۵]. مشاهدات متناقضی از APLها اخیراً در بیماران Covid-19 منتشر شده است [۶-۱۰]. محققان به دلیل انعقاد بیش از حد، شروع به اندازه‌گیری APL در بیماران کووید ۱۹ کردند. به همین منظور، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بالقوه بین COVID-19 خفیف در توسعه‌ی APLها انجام شد.

## روش کار

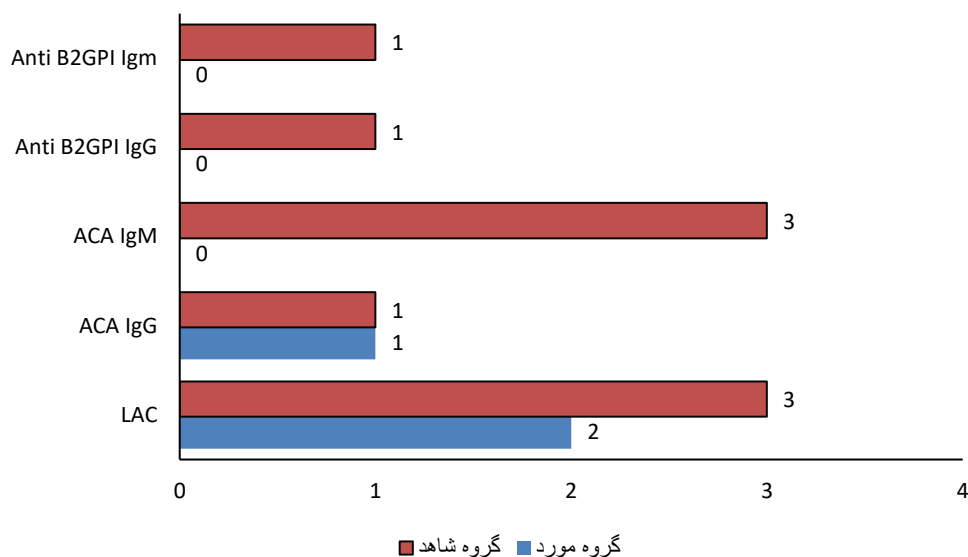
این مطالعه‌ی موردشاهدی به‌منظور بررسی شیوع آنتی‌بادی‌های APL شامل آنتی‌کاردیولیپین آنتی‌بادی IgG/IgM، آنتی- $\beta 2$ -گلیکوپروتئین آنتی‌بادی IgG/IgM و لوپوس آنتی‌کوآولانت در بین بیماران مبتلا به COVID-19 خفیف و افراد سالم به‌عنوان گروه شاهد، در بیمارستان دانشگاهی شهید بهشتی همدان در فاصله‌ی مهر ۱۳۹۹ تا آبان ۱۴۰۰ انجام شد.

تعداد ۶۰ بیمار بالای ۱۸ سال واجد شرایط که با تشخیص کووید ۱۹ خفیف و تست مثبت واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (RT-PCR) در بیمارستان بستری سرپایی داشته‌اند و دارای درجه‌ی خفیف عفونت بر اساس سطح اکسیژن خون محیطی (SPO2 of Peripheral Oxygen) با اشباع بیشتر از ۹۴ درصد و تب کمتر از ۳۸ و علائم حیاتی پایدار بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران در صورت داشتن سابقه‌ی شناخته‌شده‌ی ترومبوفیلی، از جمله

جدول ۱: مقایسه‌ی سطح آنتی‌بادی‌های بررسی‌شده بین گروه مورد و شاهد

آنتی‌بادی مورد ارزیابی (واحد)	میانگین		P-value
	گروه شاهد	گروه مورد	
LA (sec)	۳۵/۷ (۲۴/۵۲-۶/۴)	۳۶/۰۵ (۴/۵۲-۰۴/۹)	۰/۸۸
B2GPI IgM(U/ml)	۱/۰۳ (۰/۶-۶۳/۹۸)	۱ (۰/۱۳-۶۳)	۰/۳۵
B2GPI IgG(U/ml)	۰/۹۸ (۰/۵۶-۲/۱)	۰/۹۹ (۰/۵۵-۱۲/۳۴)	۰/۵۸
aCA IgM(U/ml)	۱/۰۵ (۰/۴۱-۴/۵۹)	۰/۸۳ (۰/۶۹-۲۴/۴۶)	۰/۰۰۴
aCA IgG(U/ml)	۲/۸۵ (۰/۶۷-۱۱/۳)	۳/۲۶ (۰/۳۵-۱۴/۶۷)	۰/۴۲

Lupus anticoagulants (LAC); Anti-cardiolipin antibodies (ACA); anti-β2-glycoprotein-I (anti-β2GPI) antibodies



شکل ۱: فراوانی تست‌های آنتی‌بادی مثبت در گروه مورد و شاهد

ضدβ2-گلیکوپروتئین I را نشان دادند. علاوه بر این، حسنعلی و همکاران گزارش دادند که COVID-19 شدید با افزایش IgA سرم و آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید IgA مرتبط است [۱۳، ۱۴]. برخی از مطالعات هیچ ارتباطی بین APL و ترومبوز نشان نداده‌اند [۱۵-۱۷]. Galeano-Valle و همکاران گزارش دادند که APL در بیماران مبتلا به پنومونی شدید COVID-19 و ترومبوآمبولی وریدی افزایش نمی‌یابد [۱۰]. علاوه بر این، Gendron و همکاران نشان داده‌اند که LA با ترومبوآمبولی وریدی یا مرگ‌میر در بیمارستان در COVID-19 مرتبط نیست [۱۷]. Najim و همکاران ادعا کرده‌اند که به نظر نمی‌رسد وجود APL بر پیامدهای بیماران بدحال مبتلا به کووید ۱۹ از نظر مرگ‌میر و ترومبوز به هر علتی تأثیر بگذارد [۱۶]. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین اکثر نتایج APL در گروه شاهد و گروه مورد مبتلا به کووید خفیف به‌جز در ACL-IgM وجود ندارد. اکثر مطالعات APL را در بیماران مبتلا به کووید شدید بررسی کردند، درحالی‌که مطالعه‌ی حاضر به بررسی بیماری خفیف پرداخته است و می‌توان گفت که بیان آنتی‌بادی APLs با شدت بیماری مرتبط است. دلیل دیگر مشاهدات متناقض در مورد APL در بیماران

## بحث

APLها ممکن است در ترومبوز در بیماران COVID-19 دخیل باشند. این مطالعه‌ی موردشاهدی با هدف تعیین ارتباط بالقوه بین COVID-19 و توسعه‌ی APLها انجام شد. نتایج نشان داد که بین نتایج ACL-IgM در بیماران خفیف COVID-19 و افراد سالم تفاوت معناداری وجود دارد. با پیشرفت همه‌گیری کووید ۱۹، حوادث ترومبوتیک نیز به‌طور درخور توجهی افزایش یافت. در واقع، علی‌رغم درمان پیشگیرانه‌ی ضدانعقاد، بروز ترومبوآمبولی شریانی و وریدی در بیماران COVID-19 زیاد است. مشاهدات متناقضی از APLها اخیراً در بیماران Covid-19 منتشر شده است [۱۰-۱۶]. برخی از مطالعات نقش پاتولوژیک APL را در حوادث ترومبوتیک پیشنهاد کرده‌اند. باین‌حال، دیگران هیچ ارتباطی بین APL و ترومبوز گزارش نکرده‌اند [۳، ۴، ۱۱]. ژانگ و همکاران ابتدا ارتباطی احتمالی بین APL و ترومبوز در بیماران COVID-19 پیشنهاد کردند [۱۲]. در مطالعه‌ی آن‌ها، در سه بیمار مبتلا به کووید ۱۹ با ترومبوز متعدد، آزمایش‌های سرولوژیکی وجود آنتی‌بادی‌های ACL IgA و همچنین، آنتی‌بادی‌های IgA و IgG

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره‌ی ۱۴۰۰۸۰۴۶۳۲۸ است. بدین‌وسیله از تمامی پرسنل بیمارستان شهید بهشتی همدان که در امر درمان و مراقبت از بیماران کووید ۱۹ فعالیت می‌کنند، قدردانی می‌کنیم.

### تضاد منافع

نویسندگان هیچ وابستگی‌ای به هیچ سازمانی با منافع مالی مستقیم یا غیرمستقیم در موضوع مورد بحث در مقاله ندارند.

### ملاحظات اخلاقی

مطالعه‌ی حاضر با شناسه‌ی IR.UMSHA.REC.1400.490 در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان ثبت شده است. همه‌ی آزمایش‌ها مطابق با استانداردهای اخلاقی اعلامیه‌ی هلسینکی ۱۹۶۴ و اصلاحات بعدی آن با استانداردهای اخلاقی مشابه انجام شده است. همچنین، رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از همه‌ی شرکت‌کنندگان قبل از ورود به مطالعه اخذ شد.

### سهم نویسندگان

نویسنده‌ی اول (پژوهشگر اصلی): طراحی مطالعه و ارائه‌ی ایده‌ی اصلی، نظارت بر اجرای پروژه، تدوین بخش‌های مختلف طرح، ویرایش علمی مقاله (۴۰ درصد)، نویسنده‌ی دوم (پژوهشگر همکار): مسئول مکاتبات، مشارکت در طراحی مطالعه، تدوین پروپوزال، تفسیر نتایج، نگارش مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده‌ی سوم (پژوهشگر همکار): مشارکت در تدوین بخش‌های مختلف طرح، مشارکت در نگارش مقاله (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی چهارم (پژوهشگر همکار): تحلیلگر آماری و نگارش بخش روش‌شناسی طرح (۱۰ درصد)؛ نویسنده‌ی پنجم (پژوهشگر همکار): مشاور علمی، تفسیر نتایج (۱۰ درصد).

### حمایت مالی

این طرح با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

کووید ۱۹ احتمالاً مربوط به آزمایش‌های APL و تفسیر نتایج است [۱۸]. سنجش‌ها ممکن است تحت‌تأثیر دلایل تحلیلی متعددی قرار گیرند؛ از جمله مسائل روش‌شناختی ناشی از ناهمگونی APL، آزمایش‌های مختلف از آزمایشگاه به آزمایشگاه و عوامل پیش‌تحلیلی به‌دلیل شرایط بالینی بیمار که در آن سنجش انجام می‌شود [۱۹]. به‌عنوان مثال، مشاهده شده است که التهاب ممکن است باعث تعیین LA مثبت کاذب شود [۲۰-۲۲]. وجود درمان‌های ضدانعقاد نیز ممکن است بر تست‌های LA تأثیر بگذارد [۲۳، ۲۴]. همچنین، به نظر می‌رسد که شیوع بالاتر APL معمولاً در سالمندان مبتلا به بیماری‌های مزمن که در معرض خطر بالای ابتلا به COVID-19 شدید هستند [۲۵-۲۷] و در بیماران بدحال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بدون COVID-19 دیده می‌شود [۲۸، ۲۹].

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه و سایر مقالات ذکرشده در بالا، به نظر می‌رسد که بروز APL در بیماران مبتلا به کووید متفاوت است. نوع یا سطح تولید این آنتی‌بادی‌ها در بیماران متفاوت است که ممکن است به‌دلیل عوامل مختلفی مانند تفاوت در نژاد بیماران یا شدت بیماری باشد.

مطالعات بیشتری برای بررسی نقش بیماری‌زای APL در بیماران COVID-19 لازم است و به مطالعات بیشتری برای بررسی ماندگاری این آنتی‌بادی‌ها در طول زمان در بیماران با شدت‌های مختلف این بیماری نیاز است.

## REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020; **395**(10223):497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020; **191**:9-14. PMID: [32353746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353746/) DOI: [10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024)
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; **18**(6):1421-1424. PMID: [32271988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271988/) DOI: [10.1111/jth.14830](https://doi.org/10.1111/jth.14830)
- Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; **191**:145-7. PMID: [32291094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/) DOI: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
- Triplet DA. Antiphospholipid antibodies. *Archives of pathology laboratory medicine*. 2002; **126**(11):1424-9. DOI: [10.5858/2002-126-1424-AA](https://doi.org/10.5858/2002-126-1424-AA)
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, Charney AW, Narula J, Fayad ZA, Bagiella E, Zhao S. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; **76**(1):122-4. PMID: [32387623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387623/) DOI: [10.1016/j.jacc.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001)
- Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19: Response to Reply. *J Thromb Haemost*. 2020; **18**(9):E3-E4. PMID: [32608109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32608109/) DOI: [10.1111/jth.14980](https://doi.org/10.1111/jth.14980)
- van der Linden J, Almskog L, Liliequist A, Grip J, Fux T, Rysz S, et al. Thromboembolism, hypercoagulopathy, and antiphospholipid antibodies in critically ill coronavirus disease 2019 patients: a before and after study of enhanced anticoagulation. *Crit Care Explor*. 2020; **2**(12). PMID: [33364605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33364605/) DOI: [10.1097/CCE.0000000000000308](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000308)
- Hamadé A, Woehl B, Harzallah I, Talbot M, Tusch J, Lambert L. Antiphospholipid antibodies in patients with coronavirus disease 2019 infection hospitalized in conventional unit. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021; **32**(2):73-9. PMID: [33273262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33273262/) DOI: [10.1097/MBC.0000000000000963](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000963)
- Galeano-Valle F, Oblitas C, Ferreiro-Mazón M, Alonso-Muñoz J, Del Toro-Cervera J, Di Navele M, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020; **192**:113-115. PMID: [32425261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425261/) DOI: [10.1016/j.thromres.2020.05.017](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.017)
- Litijos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020; **18**(7):1743-6. PMID: [32320517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320517/) DOI: [10.1111/jth.14869](https://doi.org/10.1111/jth.14869)

12. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;**382**(17):e38. PMID: [32268022](#) DOI: [10.1056/NEJMc2007575](#)
13. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies [Internet]. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI: [10.1101.2020.07.21.20159244](#)
14. Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M, et al. Severe Coronavirus Disease 2019 [COVID-19] is Associated With Elevated Serum Immunoglobulin [Ig] A and Antiphospholipid IgA Antibodies. *Clin Infect Dis*. 2021; **73**(9):e2869-e2874. PMID: [32997739](#) DOI: [10.1093/cid/ciaa1496](#)
15. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stéphanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res*. 2020;**195**:74-6. PMID: [32663703](#) DOI: [10.1016/j.thromres.2020.07.016](#)
16. Najim M, Rahhal A, Khir F, Aljundi AH, Yousef SA, Ibrahim F, et al. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in patients with coronavirus disease 2019 admitted to intensive care units: a prospective observational study. *Rheumatol Int*. 2021;**41**(7):1243-52. PMID: [33954813](#) DOI: [10.1007/s00296-021-04875-7](#)
17. Gendron N, Dragon-Durey MA, Chocron R, Darnige L, Jourdi G, Philippe A, et al. Lupus anticoagulant single positivity at acute phase is not associated with venous thromboembolism or in-hospital mortality in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;**73**(11):1976-1985. PMID: [33881229](#) DOI: [10.1002/art.41777](#)
18. Foret T, Dufrost V, Salomon Du Mont L, Costa P, Lefevre B, Lacolley P, et al. systematic review of antiphospholipid antibodies in COVID-19 patients: culprits or bystanders? *Curr Rheumatol Rep*. 2021;**23**(8):65. PMID: [34218350](#) DOI: [10.1007/s11926-021-01029-3](#)
19. Devreese KM. Testing for antiphospholipid antibodies: Advances and best practices. *Int J Lab Hematol*. 2020;**42**:49-58. PMID: [32543059](#) DOI: [10.1111/ijlh.13195](#)
20. Connell NT, Battinelli EM, Connors JM. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2020;**18**(9):E1-E2. PMID: [32379918](#) DOI: [10.1111/jth.14893](#)
21. Sidelmann JJ, Sjøland JA, Gram J, Bertelsen V, Mourits-Andersen T, Münster H, et al. Lupus anticoagulant is significantly associated with inflammatory reactions in patients with suspected deep vein thrombosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;**67**(3):270-9. PMID: [17454841](#) DOI: [10.1080/00365510601038992](#)
22. Schouwers SM, Delanghe JR, Devreese KM. Lupus Anticoagulant [LAC] testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res*. 2010;**125**(1):102-4. PMID: [19782388](#) DOI: [10.1016/j.thromres.2009.09.001](#)
23. Seheult JN, Meyer MP, Bontempo FA, Chibisov I. The effects of indirect-and direct-acting anticoagulants on lupus anticoagulant assays: a large, retrospective study at a coagulation reference laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2017;**147**(6):632-40. PMID: [28525532](#) DOI: [10.1093/ajcp/aqx035](#)
24. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand J, Ortel T, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009;**7**(10):1737-40. PMID: [19624461](#) DOI: [10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x](#)
25. Goldman-Mazur S, Wypasek E, Karpiński M, Stanisław A, Undas A. High detection rates of antithrombin deficiency and antiphospholipid syndrome in outpatients aged over 50 years using the standardized protocol for thrombophilia screening. *Thromb Res*. 2019;**176**:67-73. PMID: [30780006](#) DOI: [10.1016/j.thromres.2019.02.008](#)
26. Pengo V, Del Ross T, Ruffatti A, Bison E, Cattini M, Pontara E, et al. Lupus anticoagulant identifies two distinct groups of patients with different antibody patterns. *Thromb Res*. 2018;**172**:172-8. PMID: [30466070](#) DOI: [10.1016/j.thromres.2018.11.003](#)
27. Selmi C, De Santis M, Battezzati PM, Generali E, Lari SA, Ceribelli A, et al. Anti-phospholipid antibody prevalence and association with subclinical atherosclerosis and atherothrombosis in the general population. *International journal of cardiology*. 2020;**300**:209-13. DOI: [10.1016/j.ijcard.2019.10.042](#)
28. Asherson R, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis*. 2003;**62**(5):388-93. PMID: [12695147](#) DOI: [10.1136/ard.62.5.388](#)
29. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, Laczika K, Quehenberger P, Kapiotis S, et al. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med*. 2002;**30**(4):763-70. PMID: [11940742](#) DOI: [10.1097/00003246-200204000-00007](#)