

آیا هموپرفیوژن می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مفید باشد؟

دکتر رضا امین‌نژاد

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، عضو هیئت علمی گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی قم

دکتر فرزانه سادات قاضی فینی

پزشک پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی قم

دکتر علیرضا بهسرشت

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

دکتر محمد سعیدی

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، عضو هیئت علمی گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی قم

دکتر حامد شفیعی

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، عضو هیئت علمی گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی قم

دکتر احسان باستان حق^۱

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، عضو هیئت علمی گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Is Hemoperfusion a Beneficial Treatment Option in COVID-19?

Reza Aminnejad, MD

Farzaneh Sadat Ghazi Fini, MD

Alireza Behseresht, MD

Mohammad Saeidi, MD

Hamed Shafiee, MD

Ehsan Bastan Hagh, MD

ABSTRACT

This review has been performed in the summer of 2020 by reviewing recent articles from the PubMed database. The study has been focused on viral infections similar to COVID-19 in terms of treatment options and the benefits of Hemoperfusion in these patients. COVID-19 is highly contagious with respiratory manifestations mainly. Lack of accurate treatment alongside the blatant mortality rate of the disease represents the urgency to achieve an efficient treatment to control this viral infection. Recent researches on the respiratory viral infections especially by coronaviridae (SARS, MERS, Coronavirus) has been revealed the major role of pro-inflammatory cytokines released in the blood, result in forming a cytokine storm syndrome leading to severe sepsis, septic shock, and finally to death. In several case reports, improvements in respiratory manifestations and SPO2 levels after blood purification from cytokines by Hemoperfusion has been demonstrated. Occurrence of adverse effects of hemoperfusion such as bleeding tendencies and hypotension have been limited its routine usage. In conclusion concerning the correctness of the hypothesis: "Is Hemoperfusion beneficial in COVID-19 treatment?" we have to affirm that despite optimistic reports, yet more investigations have to be done for definite judgment.

Keywords: Corona virus, Hemoperfusion, Respiratory viral infection

Abbreviations:

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

^۱. نویسنده مسؤول: e-bastanhagh@sina.tums.ac.ir

CD: Cluster of Differentiation
GCSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor
IL: Interleukin
INF: Interferon
MERS: Middle East Respiratory Syndrome
PMXB: Polymixin-B
SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF: Tumor Necrosis Factor

چکیده

این مطالعه مروری در تابستان ۱۳۹۹ و با بررسی تعدادی از مقالات اخیر با استفاده از پایگاه اطلاعاتی Pubmed انجام شده است. تمرکز پژوهش روی بیماران با عفونت‌های ویروسی هم‌خانواده COVID-19 از نظر انتخاب‌های درمانی و اثربخشی درمان با هموپرفیوژن^۲ در این بیماران بوده است. شیوع گسترده COVID-19 غالباً به صورت درگیری دستگاه تنفسی توأم با سرعت انتشار بالا است. عدم وجود درمان قطعی و در نتیجه مرگ و میر فزاینده بر اثر این بیماری، نشان از نیاز مبرم به دستیابی به درمانی کارآمد برای کنترل این عفونت ویروسی دارد. تحقیقاتی که در زمینه درمان عفونت‌های ویروسی تنفسی و همچنین ویروس‌های خانواده کرونا ویریده انجام شده است، نشان داده که در عفونت‌های تنفسی با افزایش سایتوکاین‌های^۳ پیش التهابی در خون، توفان سایتوکاینی^۴ ایجاد شده که می‌تواند سبب سپسیس شدید^۵، شوک سپتیک^۶ و نهایتاً افزایش مرگ و میر گردد. در موارد متعددی از گزارش‌های موردی بیماران مشخص شده است که با استفاده از روش هموپرفیوژن و پاکسازی سایتوکاین‌ها و واسطه‌های التهابی از خون می‌توان علایم تنفسی بیمار و میزان اشباع اکسیژن در خون و در نتیجه سیر بیماری را به نحو مطلوبی تغییر داد. این در حالی است که استفاده روتین^۷ از هموپرفیوژن به دلیل ایجاد عوارضی مانند افزایش خطر خونریزی و نوسانات فشار خون بیمار با محدودیت‌هایی مواجه است. نهایتاً در مورد صحیح یا غلط بودن این فرضیه که: "آیا هموپرفیوژن می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروسی با درگیری سیستم تنفسی و ایجاد توفان سایتوکاینی مفید و اثربخش باشد؟" باید اذعان نمود که با وجود گزارش‌های امیدبخش به دنبال این درمان، قطعیت سودمندی آن همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتری است.

کلواژگان: کروناویروس، هموپرفیوژن، عفونت ویروسی تنفسی

مقدمه و روش مطالعه

روش‌های مختلف درمانی بتوان به کاهش مرگ و میر و بهبود علائم بالینی مبتلایان کمک کرد. طبق مطالعات انجام شده بیش از ۲۰٪ از بیماران بدحال COVID-19 که با پنومونی به بیمارستان‌ها مراجعه می‌کنند نیازمند بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بوده و تعدادی از آنها در مدت کوتاهی با پیشرفت به سمت

با توجه به همه‌گیری گسترده بیماری COVID-19 و فقدان درمان قطعی و مشخص برای این بیماری، و همچنین با توجه به درگیری سیستم تنفسی که می‌تواند به صورت حاد، شدید و کشنده باشد، تلاش‌های بسیاری صورت گرفته است تا با استفاده از

2 . hemoperfusion
3 . cytokine
4 . cytokine storm
5 . severe sepsis
6 . septic shock
7 . routine usage

پادزهر^{۱۱} در دسترس نیست و ناگزیر از حذف فیزیکی ماده بیماریزا از خون هستیم کاربرد داشته است. چندین نسل از سطوح جاذب در قالب هموپرفیوژن امکان استفاده دارند (مانند صافی‌های HA330، A380، CytoSorb، PMXB-immobilized-fiber-column) که تنوع آنها رو به افزایش است و به تدریج قابلیت بیشتری در حذف اختصاصی مولکول‌های مورد نظر پیدا می‌کنند (۶). هدف از این مطالعه، ارائه پاسخ مناسب به این پرسش است که: "آیا می‌توان از روش هموپرفیوژن برای بهبود علائم بالینی و کاهش میزان مرگ و میر بیماران بدحال مبتلا به COVID-19 استفاده کرد؟" در این مطالعه، مروری بر مقالات اخیر نمایه شده در پایگاه اطلاعاتی Pubmed و با محوریت جستجو بر اساس این کلید واژه‌ها انجام گردید: کروناویروس، هموپرفیوژن، عفونت ویروسی سیستم تنفسی.

یافته‌ها

کروناویروس‌های خانواده‌ای از ویروس‌ها شامل MERS, SARS و SARS-CoV-2 (عامل COVID-19) است. COVID-19 شکل اختصاری 2019 Corona Virus Disease گرفته شده است. اولین مورد COVID-19 در شهر ووهان چین گزارش شد و در زمانی کوتاه به صورت فراگیری جهانی^{۱۲} درآمد. ژنوم این ویروس مملو از ژن‌های متوالی است (۷). این بیماری عمدتاً یک بیماری با تظاهرات تنفسی است. راه انتقال اصلی این عفونت از طریق انسان به انسان است که با تماس نزدیک و به وسیله ذرات معلق در هوا ناشی از تنفس، سرفه و عطسه امکان‌پذیر است. بیماری COVID-19 یک دوره نهفتگی اغلب بدون علامت ۲ تا ۱۴ روزه دارد که در این مدت انتقال

اختلال عملکرد چندارگانی (MODS) و ARDS^۸ در نهایت فوت می‌کنند (۱). بررسی‌ها نشان داده است که تولید التهاب در بدن از طریق سایتوکاین‌های اینترلوکین ۱۲ و ۱۱ و ۸ و ۶ و ۱ و اینترفرون گاما و TNF- α آغاز شده و با واسطه‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین‌های 1RA,4,10 تعدیل می‌شود (۲). عدم تعادل بین این دو دسته عامل با ایجاد توفان سایتوکاینی سبب وخامت حال بیمار و اختلال عملکرد پی در پی ارگان‌ها شده و مدت بستری در ICU و وابستگی به تهویه مکانیکی و نهایتاً مرگ و میر این بیماران را افزایش می‌دهد (۲). برای پاکسازی واسطه‌های التهابی از خون روش‌هایی تحت عنوان کلی پاکسازی برون‌پیکری یا (EBP)^۹ در دسترس است که شامل انواعی مانند همودیالیز، هموفیلتراسیون، هموپرفیوژن، تعویض پلاسما و... می‌شود (۳). هدف در تمام این روش‌ها پاکسازی و حذف مولکول‌های نامطلوب از گردش خون است که با توجه به مولکول‌های مورد نظر از سطوح جاذب متفاوت و تنظیمات متنوعی استفاده می‌گردد. به نظر می‌رسد با پیشرفت فناوری ساخت و توسعه این بسترهای جاذب در آینده شاهد کاربرد بیشتر و اختصاصی‌تر این نوع درمان باشیم (۴ و ۵).

یکی از این روش‌ها، هموپرفیوژن است که با استفاده از آن می‌توان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی^{۱۰} را که سبب سپسیس و ایجاد شوک توأم با التهاب فراگیر و از کار افتادن ارگان‌ها در بیماران می‌شوند، کاهش داد. این روش درمانی از گذشته به عنوان درمان نجاتبخش و نهایی در اغلب مسمومیت‌های دارویی (مانند مسمومیت با سالیسیلات‌ها، اتیلن گلیکول، ...) که برای آنها

¹¹ . antidote

¹² . pandemic

⁸ . Acute respiratory distress syndrome

⁹ . Extracorporeal Blood Purification

¹⁰ . pre-inflammatory cytokines

ارگانی به ویژه در سالمندان دچار بیماری‌های زمینه‌ای مانند فشار خون، دیابت و نارسایی قلبی عروقی مشاهده می‌شود(۱۰).

به طور کلی سایتوکاین‌های محیطی تولید شده توسط سلول‌های حاوی آنتی‌ژن‌های سطحی^{۱۸}، پاسخ مستقیم سلول‌های T را تنظیم می‌کنند. سلول‌های T کشنده^{۱۹} سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند و سلول‌های T یاور^{۲۰} نقش مهمی در سازگاری ایمنی در مقابله با عفونت‌های ویروسی دارند. پاسخ ایمنی هومورال^{۲۱} به این صورت است که پادتن اختصاصی خنثی کننده^{۲۲} می‌سازد که سبب ایفای نقش مؤثر و محافظتی دستگاه ایمنی در محدودسازی کانون عفونت است و از سوی دیگر سبب پیشگیری از عفونت مجدد مشابه در آینده از طریق ایجاد سلول‌های حافظه‌دار^{۲۳} می‌شود(۱۱). ویروس SARS به صورت کامل از نظر تعیین نقشه پروتئین‌های ساختاری ویروس بررسی شده است و جالب است که سرم برخی بیماران مبتلا به کووید-۱۹، دارای واکنش متقاطع^{۲۴} با سرم بیماران مبتلا به SARS بوده است(۱۲). به لحاظ تعداد T cell⁺ و CD4⁺ و CD8⁺ شمارش شده در نمونه خون بیماران، در بیماران با درگیری شدید ریوی تعداد بسیار بیشتری از این گروه T Cell در مقایسه با بیماران با درگیری ریوی خفیف تا متوسط دیده شده است. سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های CD4⁺ شامل، اینترلوکین ۲ و اینترفرون آلفا (INF-α) بوده و سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های CD8⁺ شامل TNF-α و IFN-gamma و همچنین سایتوکاین‌های سلول‌های T Cells یاور

ویروس امکان‌پذیر است. بر اساس اطلاعات بیمارستانی اکثر موارد کووید-۱۹ (حدود ۸۰ درصد) بدون علامت یا با علائم خفیف بوده و مابقی بیماران (۲۰ درصد) با علائم شدید و شرایط بالینی بحرانی مراجعه کرده‌اند. شایع‌ترین علائم بالینی کووید-۱۹ عبارت است از تب بالا، احساس خستگی و تنگی نفس. در SARS و MERS حدود ۲۵-۲۰٪ اسهال گزارش گردیده لکن علائم گوارشی در کووید-۱۹ کمتر گزارش شده است. در بیشتر بیماران کووید ۱۹، لنفوپنی^{۱۳} و درگیری ریوی همراه تغییرات در تصویربرداری‌های ریه به صورت کدورت‌های خُرده شیشه مانند^{۱۴} دیده شده است (۸). علاوه بر این در مطالعه ۴۱ بیمار بستری، سطوح بالای سایتوکاین‌های التهابی شامل: اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۱۰، GCSF و TNF-α در موارد شدید بیماری کووید-۱۹ دیده شده است. این یافته‌ها در عفونت‌های MERS و SARS نیز مشهود بوده و با توجه به لنفوپنی و توفان سایتوکاینی که در کووید-۱۹ نیز رخ می‌دهد، شاید این فرآیند مهم در بیماری‌زایی^{۱۵} کووید-۱۹ نیز دخیل باشد(۹).

توفان سایتوکاینی می‌تواند به دنبال عفونت ویروسی اولیه ایجاد گردد و آسیب گسترده ریوی ناشی از التهاب را سبب شود و زمینه‌ساز سایر عوارض نامطلوب بیماری مانند سندرم نارسایی حاد تنفسی (ARDS)، افت فشار خون شدید و بدون پاسخ به درمان^{۱۶} و آسیب چند ارگانی^{۱۷} باشد.

در حال حاضر میزان مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹، حدود ۲-۴ درصد است که به دنبال نارسایی چند

19 . killer T-Cells

20 . T-helper

21 . humoral immune response

22 . neutralizing antibody

23 . memory cells

24 . cross reaction

13 . lymphopenia

14 . ground glass opacities

15 . pathogenesis

16 . refractory shock

17 . multiple organ damage

18 . superficial antigens

روش هموپرفیوژن و درمان‌های دارویی معمول استفاده شده است. در مطالعه تاکدا^{۲۷} و همکاران (۱۶) هموپرفیوژن در درمان بیماران مبتلا به آنفلوآنزای زیرگروه H5N1/H1N1 اثربخش بوده است. در مطالعه بین^{۲۸} و همکاران (۱۷) نیز موارد مشابهی از بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی در زمینه آنفلوآنزا پس از انجام هموپرفیوژن در جاتی از بهبود نشان داده‌اند. در مطالعه فریسک^{۲۹} و همکاران (۱۸) هموپرفیوژن با صافی CytoSorb نقش مؤثری در بهبود بیماران مبتلا به نارسایی تنفسی بستری در ICU داشته است. در مطالعاتی که توسط هوانگ^{۳۰} و همکاران (۲۰ و ۱۹) انجام گرفت، هموپرفیوژن با صافی‌های HA380 & HA330 موفق به حذف واسطه‌های التهابی در محدوده وزنی ۵۰۰ دالتون تا ۶۰ کیلودالتون شده است و کمک مؤثری در کنترل التهاب آلوئولی و کاهش مدت بستری در ICU داشته است.

به دنبال درمان با هموپرفیوژن علاوه بر بهبود معیارهای همودینامیک در بیماران با شوک سپتیک، بهبود وضعیت تهویه‌ای و تنفس بیماران در موارد ARDS نیز گزارش شده است (۲۱) این در حالی است که بر اساس یافته‌های اخیر به نظر می‌رسد واسطه‌های التهابی دارای نقش اساسی و تشدید کننده در بیمارزایی و وخامت ARDS هستند. در مطالعه هینز^{۳۱} و همکاران (۲۲) با استفاده از هموپرفیوژن میزان پیشرفت بیماران با سپسیس به سوی اختلال عملکرد چند ارگانی کاهش یافته و ثبات همودینامیک بیماران بهبود قابل ملاحظه‌ای نشان داده است. موارد مشابه این یافته‌ها در مطالعات دیگری نیز تأیید شده است (۲۳). همچنین در

شامل اینترلوکین‌های ۱۰ و ۵ و ۴ هستند. از نظر تئوری با کنترل و تنظیم شدت پاسخ سلولی T cell CD8⁺ می‌توان شدت آسیب ریوی را کاهش داد اما کنترل آن در عمل دشوار به نظر می‌رسد (۱۳). جاذب پلی میکسین (PMX) که برای اولین بار در سال ۱۹۹۴ معرفی شد، در واقع یک جاذب خارج از بدن است که با به‌کارگیری پلی میکسین B و از الیاف پلی استیرن مشتق شده است (۱۴). هموپرفیوژن مستقیم با استفاده از صافی‌های بر پایه PMXB و با تجهیزات معمولی مورد استفاده طی همودیالیز امکان‌پذیر است. PMXB (ستون فیبری بی‌حرکت پلی میکسین B) به عنوان یک صافی خارج خونی برای حذف اندوتوکسین‌ها، سایتوکاینها و واسطه‌های التهابی خون عمل کرده و می‌تواند ضمن پاکسازی این ترکیبات التهابی، سطح خونی آنها را به نحو مطلوبی کاهش دهد. این روش در درمان بیماران با تابلوی بالینی SIRS و شوک سپتیک استفاده شده و نتایج امیدبخشی را در برخی موارد در پی داشته است (۱۴). هموپرفیوژن، از طریق دسترسی وریدی فمورال با کاتتر همودیالیز یا شالدون^{۲۵} انجام می‌گیرد، و تنظیمات پیش فرض و اولیه آن به این صورت است: میانگین سرعت ۸۰-۱۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه (-80 100cc/min) به مدت ۴ ساعت، در دو نوبت به فاصله زمانی ۲۴ ساعت (۱۵). پنومونی بینابینی به سرعت پیش‌رونده^{۲۶} یک تابلوی بالینی است که به صورت هایپوکسمی حاد شدید و تنگی نفس پیش‌رونده است و سطح بالای واسطه‌های التهابی در خون آن را شعله‌ور می‌کند (۱۵) در تعدادی گزارش موردی جهت درمان این عفونت‌های ریوی با موفقیت از درمان همزمان به

29 . Friesecke

30 . Huang

31 . Hinz

25 . double lumen catheter

26 . rapidly progressive interstitial pneumonitis

27 . Takeda

28 . Binh

سینه پس از همه‌گیری آنفلوآنزای نوع A با تابلوی بالینی ARDS تحت تهویه مکانیکی قرار گرفت و با موفقیت توسط هموپرفیوژن در کنار درمان با اسلتامیویر، کورتیکوستروئید و آنتی‌بیوتیک درمان شده است. سرانجام این بیمار تنها با تغییرات اندک فیبروتیک در ریه مرخص شد که نشان می‌دهد هموپرفیوژن در کنار سایر درمان‌ها در بیماران مبتلا به ARDS ناشی از عفونت‌های ویروسی می‌تواند یک روش درمانی با اثربخشی بالا باشد (۳۰).

در گزارشی دیگر یک خانم ۳۵ ساله به دلیل پنومونی شدید ناشی از ویروس آنفلوآنزای H1N1 با کدورت منتشر ریوی بستری شد و تحت تهویه مکانیکی قرار گرفت. در ارزیابی بیمار با استفاده از برونکوسکوپی فیبراپتیک، شواهدی از خونریزی آلوئولار^{۳۸} مشاهده گردید. با وجود کشت‌های منفی به دست آمده از بیمار وضعیت positive-SIRS برای وی همچنان مطرح بود که علت آن می‌توانست سطح بالای واسطه‌های التهابی در خون این بیمار باشد. این بیمار با استفاده از هموپرفیوژن مستقیم تحت درمان قرار گرفت و با بهبود هایپوکسمی، به تدریج از تهویه مکانیکی جدا شد (۳۱). در یک مطالعه موردی بیمار، مرد ۵۱ ساله‌ای با علائم تب و اسهال، به بیمارستان مراجعه می‌کند. در عکس ساده قفسه سینه این بیمار کدورت‌هایی در قاعده ریه چپ رویت شد و وی با تشخیص احتمالی پنومونی باکتریال اکتسابی از جامعه تحت درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی قرار گرفت. علی‌رغم درمان‌های صورت گرفته، شرایط بالینی وی با پیشرفت به صورت سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و ایجاد ARDS رو به وخامت

مطالعه پاتریک^{۳۲} و همکاران در بیماران بدحال با سپسیس شدید و شوک سپتیک درمان با هموپرفیوژن توانسته است میزان مرگ و میر بیماران را کاهش دهد (۲۴). در مطالعه دیلینجر^{۳۳} و همکاران (۲۶ و ۲۵) هموپرفیوژن با استفاده از بستر جاذب بر پایه PMXB خصوصاً در بیماران با شوک سپتیک توأم با آسیب آلوئولی منتشر و اختلال شدید در اکسیژناسیون با نتایج مطلوبی همراه بوده است. همچنین در مطالعه کوداما^{۳۴} و همکاران (۲۷) که در بیماران مبتلا به آنفلوآنزا انجام گرفت، به دنبال هموپرفیوژن با PMXB بهبود در عملکرد ریوی رویت شد و روند بهبود در تصویربرداری متوالی ریوی^{۳۵} و تسریع در جدا شدن از تهویه مکانیکی قابل توجه بود.

چندین گزارش موردی نشان داده‌اند که هموپرفیوژن موفق به کاهش سطوح بالای سایتوکاین‌ها و واسطه‌های التهابی موجود در خون (سطوح افزایش یافته اینترلوکین ۶ اینترلوکین ۸ و اینترفرون گاما) شده و از این طریق سبب بهبود نتایج بالینی در بیماران مبتلا به آنفلوآنزا H1N1 و H5N1 شده است. شروع زودرس درمان همزمان با هموپرفیوژن و اسلتامیویر^{۳۶} در بهبود وضعیت تهویه‌ای و تنفسی بیماران دچار ARDS در زمینه بیماری آنفلوآنزا در چندین مورد با نتایج مطلوب گزارش شده است (۲۸). در مطالعه کوزوهیرو^{۳۷} و همکاران (۲۹) هموپرفیوژن توانسته است سبب بهبود هایپوکسمی در بیماران همراه ARDS شدید و تحت تهویه مکانیکی گردد. در یک گزارش یک مرد ۵۶ ساله ژاپنی به دلیل تنگی نفس پیشرونده، هایپوکسمی، تب و کدورت‌های منتشر دوطرفه ریوی در گرافی قفسه

36 . oseltamivir

37 . Kazuhiro

38 . alveolar hemorrhage

32 . Patrik

33 . Dellinger

34 . Kodama

35 . serial CXR

افزایش چندین برابری در سطوح خونی محصولات ناشی از فیبرینولیز مانند FDP (Fibrinogen Derived Products) هستیم که خود بیانگر تقویت آشکار فرآیندهای آنتی‌ترومبوتیک و ترومبولیتیک در آن است. مکانیسم دقیق این تغییرات هنوز مشخص نشده و نیازمند مطالعات بیشتر در پیوند با نحوه تعامل سطوح جاذب برون‌پیکری و اجزاء خون است (۳۶). سایر عوارض هموپرفیوژن شامل: افت کلسیم خون، افت قند خون، هایپوفسفاتیسم، نوتروپنی و هایپوترمی است (۳۷). در هموپرفیوژن عمدتاً سایتوکاین‌ها و واسطه‌های التهابی از خون حذف می‌شوند و پروتئین‌های پلاسما (شامل ایمونوگلوبولین‌ها) فیلتر نمی‌شوند و هر سایتوکاینی که بیشترین سطح خونی را داشته باشد بیشتر از سایرین کاهش می‌یابد (۳۸). اما در روش تعویض پلاسما^{۴۳} خلاف هموپرفیوژن، علاوه بر سایتوکاین‌ها، بسیاری از پروتئین‌های پلاسما (شامل IgA, IgM, IgG) حذف می‌شوند که خود باعث تضعیف سیستم ایمنی بیمار و افزایش ابتلا به عفونت‌ها می‌گردد (۳۹). روش جدیدی بر پایه هموپرفیوژن به نام CPFA^{۴۴} توسعه یافته است که در آن به جای خون کامل، پلاسمای بیمار (که توسط یک فیلتر اضافی جدا شده است) وارد کارتریج هموپرفیوژن شده و باعث افزایش کارایی هموپرفیوژن در حذف سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای التهابی می‌گردد (۴۰).

نتیجه

با توجه به فراگیری جهانی بیماری کووید ۱۹ و نظر به این که هر روزه ابعاد جدیدی از بیماریزایی آن آشکار

گذاشت. در نهایت این بیمار با تشخیص عفونت آنفولانزا نوع H1N1 تحت درمان هموپرفیوژن شرایط بالینی و تهویه‌ای مناسبی پیدا کرد و توانست از تهویه مکانیکی جدا شود (۳۲).

هموپرفیوژن یکی از روش‌های مهم درمانی برای بیماران با پاسخ التهابی سیستمیک با هدف حذف واسطه‌ها و سایتوکاین‌های التهابی خون است که با وجود اثرات مفید آن به دلیل عوارض جانبی خصوصاً به صورت افزایش خطر خونریزی (با مکانیسم‌های ایجاد اختلال در تجمع پلاکتی و کاهش تولید ترومبین و افزایش فیبرینولیز^{۳۹}) و افت فشار خون بیماران (به علت خروج ناگهانی حجم مؤثر ۳۰۰-۴۰۰ سی‌سی از گردش خون بیماران) با محدودیت‌های کاربردی طی دو دهه اخیر همراه بوده است (۳۳). در مطالعه پارک^{۴۰} و همکاران (۳۴) مشاهده گردید که در طی ۳۰ دقیقه اول هموپرفیوژن کاهش تعداد پلاکت به سرعت رخ می‌دهد و به طور میانگین از ۲۴۲ هزار عدد در میلی‌لیتر خون به ۱۸۴ هزار عدد در میلی‌لیتر می‌رسد و در ادامه با سرعت کمتری این روند ادامه پیدا می‌کند (تا حدود ۱۴۵ هزار عدد در میلی‌لیتر). در مطالعه هان^{۴۱} و همکاران (۳۵) اثبات گردید که طی هموپرفیوژن تعداد پلاکت‌های غیر فعال افزایش تقریباً ده درصدی دارد و گیرنده‌های فیبرینوژن در سطح پلاکت‌ها از ۹۵٪ به ۷۳٪ کاهش می‌یابد و به موازات این تغییر گیرنده‌های کلاژنی سطح پلاکت‌ها از ۲۴٪ به ۵۱٪ افزایش نشان می‌دهند. برآیند این تغییرات کوچک می‌تواند اثر آشکاری به صورت تجمع غیر مؤثر پلاکت‌ها و اختلال در تشکیل میخ پلاکتی^{۴۲} به عنوان نقطه آغازگر هموستاز داشته باشد. همچنین طی هموپرفیوژن شاهد

42 . platelet plug

43 . plasma exchange therapy

44 . coupled plasma filtration adsorption

39 . fibrinolysis

40 . Park

41 . Han

شاید با پیشرفت‌های رو به رشد در تهیه سطوح جاذب برون‌پیکری و اختصاصی‌سازی آنها برای مولکول‌های هدف، عوارض ناخواسته این درمان به حداقل رسانده شود و اثربخشی آن بهبود یابد.

می‌شود به نظر می‌رسد که نیاز به مطالعات بالینی بیشتر در مورد راه‌های بیماریزایی ویروس و همچنین درمان‌های آن به خصوص ابزارهای پاکسازی برون‌پیکری مانند هموپرفیوژن از نظر انتخاب مناسب بیماران و مدیریت عوارض ناخواسته آن وجود دارد.

REFERENCES

- 1-Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395 (10223): 507-13.
- 2-Anand D, Ray S, Bhargava S, Das S, Garg A, Taneja S, et al. Proinflammatory versus anti-inflammatory response in sepsis patients: looking at the cytokines. *Critical Care*. 2014;18(Suppl 2):P13-P
- 3-Fiore B, Soncini M, Vesentini S, Penati A, Visconti G, Redaelli A. Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part II: computational fluid-dynamic study. *The International journal of artificial organs*. 2006;29(2):251-60.
- 4-Vesentini S, Soncini M, Zaupa A, Silvestri V, Fiore GB, Redaelli A. Multi-scale analysis of the toraymyxin adsorption cartridge. Part I: molecular interaction of polymyxin B with endotoxins. *The International journal of artificial organs*. 2006;29(2):239-50.
- 5-Ronco C, Piccinni P, Kellum J. Rationale of extracorporeal removal of endotoxin in sepsis: theory, timing and technique. *Contributions to nephrology*. 2010; 167: 25-34.
- 6-Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoabsorption Therapy: A Literature Review. *Blood purification*. 2018;46(4):337-49.
- 7- Fahmi M., Yukihiko K., and Masahiro I., "Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV." *Infection, Genetics and Evolution* (2020): 104272.
- 8- Lai G., Chih-Cheng W., "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges." *International journal of antimicrobial agents* (2020): 105924.
- 9- Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5).
- 10- Gong J, Dong H, Xia SQ, Huang YZ, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv*. 2020.
- 11- Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients *Journal of medical virology*. 2005;75(2):185-94.
- 12- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS medicine*. 2006;3(9).
- 13- Prompetchara K., Eakachai A., Chutitorn K., et al. "Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic." *Asian Pac J Allergy Immunol* (2020).
- 14- Hui Y., David S., "The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza." *Antiviral research* 150 (2018): 202-216.
- 15- Ichiyasu H., Hidenori K., "Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies." *Therapeutic advances in respiratory disease* 11.7 (2017): 261-275.
- 16- Takeda S, Munakata R, Abe S, Mii S, Suzuki M, Kashiwada T, et al. Hypercytokinemia with 2009 pandemic H1N1(pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Intensive care medicine*. 2010;36(5):906-7.
- 17- Binh NG, Manabe T, Co DX, Tuan ND, Thach PT, Kudo K. Polymyxin-B-immobilized-fiber column hemoperfusion with oseltamivir treatment for ARDS due to influenza H1N1/09. *Respirology case reports*. 2015;3(2):57-60.
- 18- Friesecke S, Trager K, Schitteck GA, Molnar Z, Bach F, Kogelmann K, et al. International registry on the use of the CytoSorb(R) adsorber in ICU patients: Study protocol and preliminary results. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2019;114(8):699-707.
- 19- Huang Z, Wang SR, Su W, Liu JY. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peerreviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2010;14(6):596-602.

- 20- Huang Z, Wang SR, Yang ZL, Liu JY. Effect on extrapulmonary sepsis-induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy.* 2013;17(4):454-61.
- 21- Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Druner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care.* 2017;21(1):74.
- 22- Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R. CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report. *The International journal of artificial organs.* 2015;38(8):461-4.
- 23- Calabro MG, Febres D, Recca G, Lembo R, Fominskiy E, Scandroglio AM, et al. Blood Purification with CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience. *Artificial organs.* 2019;43(2):189-94.
- 24- Honore R., Patrick M., "Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going?" *Annals of intensive care* 9.1 (2019): 56.
- 25- Canada Go. List of medical devices for expanded use in relation to the COVID-19 pandemic 2020[Available from: <https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-health-products/drugproducts/announcements/interim-order-importationsale-medical-devices-covid-19/list-expanded-use.html>].
- 26- Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2018;320(14):1455-63.
- 27- Kodama Y, Takahashi G, Kan S, Masuda T, Ishibe Y, Akimaru R, et al. Use of Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-Immobilized Fiber for the Treatment of Septic Shock Complicated with Lemierre Syndrome Caused by *Fusobacterium necrophorum*. *Case reports in critical care.* 2019;2019:5740503.
- 28 N.G. Binh., T. Manabe, D.X. Co, et al. Polymyxin-B-immobilized-fiber column Hemoperfusion with oseltamivir treatmet for ARDS due to influenza H1N1/09. *Respirology case reports* 3(2), 57-60, 2015.
- 29- Yatera G., Kazuhiro P., "A case of successful treatment with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion in acute respiratory distress syndrome after influenza A infection." *Internal Medicine* 50.6 (2011): 601-605.
- 30- Yokoyama W., Toshiki D., "A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1pdm) virus: A successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized- fiber." *Journal of clinical apheresis* 25.6 (2010): 350-353.
- 31- S Hui D., Lee N., Chan P., et al. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral research* 150, 202-216, 2018.
- 32- Nakano, M., et al. "A Case of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Accompanied with Influenza (H1N1) 2009 Successfully Treated with Polymyxin B-immobilized Fiber Column-direct Hemoperfusion (PMX-DHP)." *Kansenshogakuzasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 89.3 (2015): 416-421.
- 33- Park J., Samel L., "Hemoperfusion leads to impairment in hemostasis and coagulation process in patients with acute pesticide intoxication." *Scientific reports* 9.1 (2019): 1-10.
- 34- Park S., Islam M., Jeong J., et al. Hemoperfusion leads to impairment in hemostasis and coagulation process in patients with acute pesticide intoxication. *Scientific reports* 9(1), 1-10, 2019.
- 35- Thomas J., Kostousov V., Teruya J., Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Thromb Hemost* 2018;44(01):20-29.
- 36- Han C., Kwaan et al. Perturbation of hemostatic function by nonbiologic surfaces. *Seminaars in thrombosis and hemostasis*, 2018;44(01) 5-6.
- 37- Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020;49(3):255-8.
- 38- Ghannoum M, Bouchard J, Nolin TD, Ouellet G, Roberts DM, editors. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial*; 2014: Wiley Online Library.
- 39 - La Manna G, Donati G. Coupled plasma filtration adsorption: a multipurpose extracorporeal detoxification therapy. *Blood purif.* 2018; 46: 228-38.
- 40- Zhang J, et al. Effects of hemoadsorption with a novel adsorbent on sepsis: in vivo and in vitro study. *Blood Purif.* 2015: 39(1-3):239-245.