



## مقاله های پژوهشی

الگوی آترواسکلروزیس شرایین اندام تحتانی در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی رشت در سال ۹۵.....۵۷۵  
 حسین همتی، سیده مارال موسوی، پیروز سامی دوست، الهه رفیعی، ذکیر جعفری پرور

نتیجه‌ی رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی در تعیین اختلال عملکرد روده بعد از عمل در کودکان مبتلا به بیماری هیرشسپرونگ .....۵۸۲  
 مهرداد حسین پور، سید محمود مصطفوی، مزده بیرق‌دار

## مقاله مروری

مروری بر ویژگی‌های ژنومی کرونا ویروس جدید (۲۰۱۹-nCoV) و چشم‌اندازهای پیش رو در پاتوژنز و درمان عفونت کووید ۱۹.....۵۸۹  
 سمیه میرزاآقایی، سید حسین میرهندي

## Original Articles

Atherosclerotic Patterns of Lower Limb Arteries in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Angiography in Razi Hospital, Rasht, Iran, in 2016.....581  
 Hossein Hemati, Seyyede Maral Mousavi, Pirooz Samidoost, Elaheh Rafiee, Zakiyeh Jafaryparvar

The Immunohistochemical Staining in Determination of Postoperative Bowel Dysfunction in Children with Hirschsprung's Disease...588  
 Mehrdad Hoseinpour, Sayed Mahmoud Mostafavi, Mojdeh Beyraghdar

## Review Article

An Overview on the Genomic Characteristics of the New Coronavirus (2019-nCoV) and the Prospective in Pathogenesis and Treatment of COVID-19 Infection.....601  
 Somayeh Mirzaaghaei, Hossein Mirhendi



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۵۸۷)، هفته سوم همراه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری      سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

سردبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزندگان راندیش)  
Email: farapublications@gmail.com  
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی      مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱      تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

## اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر گه‌ری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزون‌ی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیا، شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی - پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس <http://jims.mui.ac.ir>، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
  - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
  - دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
  - مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
  - این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
  - فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
  - مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
    - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
    - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
    - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
    - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
    - ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
    - ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
  - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
  - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
  - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
  - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
  - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.
  - مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای روسازی آن توضیح داده شود. چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست‌نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

- بحث: در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

- جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست‌نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول‌ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرای، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

- تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- منابع: نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [In Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) مخفف نام مجله (بر اساس Medline) (فاصله) سال انتشار (؛) شماره‌ی انتشار (شماره‌ی مجله) (:) شماره‌ی صفحات. مثال:

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (:) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.) مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. P. صفحات. مثال:

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (.) نام دانشگاه (:) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: <http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml>

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: [www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html](http://www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html)

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه‌ها: تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارات‌های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

- پس از انتشار، نسخه‌ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

الگوی آترواسکلروزیس شرایین اندام تحتانی در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی رشت در سال ۹۵.....۵۷۵  
حسین همتی، سیده مارال موسوی، پیروز سامی دوست، الهه رفیعی، ذکویه جعفری پرور

نتیجه‌ی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی در تعیین اختلال عملکرد روده بعد از عمل در کودکان مبتلا به بیماری هیرشپروننگ .....۵۸۲  
مهرداد حسین‌پور، سید محمود مصطفوی، مژده بیرق‌دار

### مقاله مروری

مروری بر ویژگی‌های ژنومی کرونا ویروس جدید (2019-nCoV) و چشم‌اندازهای پیش رو در پاتوژنز و درمان عفونت کووید ۱۹.....۵۸۹  
سمیه میرزاآقایی، سید حسین میرهندي

## الگوی آترواسکلروزیس شرایین اندام تحتانی در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی رشت در سال ۹۵

حسین همتی<sup>۱</sup>، سیده مارال موسوی<sup>۲</sup>، پیروز سامی‌دوست<sup>۳</sup>، الهه رفیعی<sup>۴</sup>، زکویه جعفری‌پرور<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هدف از اجرای این تحقیق، بررسی الگوهای آترواسکلروتیک شریان‌های اندام تحتانی در بیماران مبتلا به دیابت آنژیوگرافی شده در بیمارستان رازی رشت در سال ۱۳۹۵ بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر، بیماران مبتلا به دیابت که در سال ۱۳۹۵ در مرکز جراحی اندووسکولار بیمارستان رازی رشت آنژیوگرافی شدند، بررسی و ویژگی‌های دموگرافیک، عوامل مرتبط با بیماری و یافته‌های آنژیوگرافی بیماران ثبت شد. الگوی پروگزیمال در این مطالعه، درگیری قابل توجه شرایین بالای زانو و الگوی دیستال، درگیری قابل توجه شرایین زیر زانو تعریف شد. وسعت درگیری عروق به کمک مقیاس Trans-atlantic inter-society consensus 2 اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** ۱۶۹ بیمار در این مطالعه بررسی شدند. ۶۰/۹ درصد بیماران مرد بودند و میانگین سنی شرکت‌کنندگان  $10/26 \pm 64/34$  سال بود. شکایت اصلی در ۵۸/۰ درصد بیماران، زخم طول کشیده بود. ۴۷/۳ درصد افراد مبتلا به دیابت مورد مطالعه، دیس‌لیپیدمی و ۶۵/۱ درصد به پرفشاری خون مبتلا بوده‌اند و ۲۲/۵ درصد بیماران به جز دیابت بیماری زمینه‌ای دیگری نداشتند. ۲۴/۳ درصد بیماران، مصرف‌کننده سیگار بودند. در مجموع، در ۶۲/۷ درصد بیماران الگوی آترواسکلروتیک به صورت دیستال بود. ارتباط معنی‌داری بین الگوی درگیری آترواسکلروتیک و جنسیت، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی بیماری کلیوی و دیس‌لیپیدمی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها نشان داد که الگوی درگیری آترواسکلروتیک در بیماران مبتلا به دیابت، بیشتر به صورت دیستال بوده است. همچنین، ارتباط معنی‌داری بین الگوی درگیری آترواسکلروتیک و جنسیت، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی مشکل کلیوی و دیس‌لیپیدمی مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** آترواسکلروزیس؛ دیابت؛ اندام تحتانی

**ارجاع:** همتی حسین، موسوی سیده مارال، سامی‌دوست پیروز، رفیعی الهه، جعفری‌پرور زکویه. الگوی آترواسکلروزیس شرایین اندام تحتانی در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی رشت در سال ۹۵. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۳۸؛ ۳۹۹-۴۰۸ (۵۸۷): ۵۸۱-۵۷۵.

### مقدمه

شده است. با وجود آن که شیوع آن در مردان، اندکی نسبت به زنان بیشتر است، اما این میزان به طور قابل توجهی با افزایش سن افزایش می‌یابد؛ به گونه‌ای که شیوع آن از ۰/۹ درصد در افراد زیر ۵۰ سال تا ۱۴/۵ درصد در افراد ۷۰ سال و بیشتر، تغییر می‌کند. بیماری شرایین محیطی، با عوامل خطر رایج قلبی-عروقی نظیر پرفشاری خون، دیابت، هایپرکلسترولمی، سیگار و نیز بیماری‌های مغزی-عروقی و بیماری‌های عروق کرونری همراهی دارد. از این رو، این افراد

یکی از عوارض شایع دیابت، بیماری شرایین محیطی (PAD یا Peripheral artery disease) در اندام تحتانی است (۱). در کل، PAD به کاهش جریان خون و یا انسداد شرایین سیستمیک گفته می‌شود که اغلب به علت آترواسکلروزیس اتفاق می‌افتد (۲). شیوع کلی PAD -که به صورت  $ABI < 0/90$  (Ankle brachial index) تعریف می‌شود- ۴/۳ درصد (در محدوده‌ی ۵/۵-۳/۱ درصد) برآورد

۱- دانشیار، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲- پزشک عمومی، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳- استادیار، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۴- اپیدمیولوژیست، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۵- پرستار، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسین همتی؛ دانشیار، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی رازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

Email: drhossein.hemmati@gmail.com

زمینه‌ای (شامل دیس لیپیدی، مشکل کلیوی، پرفشاری خون)، مصرف سیگار، نوع دیابت و یافته‌های آنژیوگرافی در این بیماران ثبت شد.

منظور از الگوی پروگزیمال در این مطالعه، درگیری قابل توجه (تنگی قابل توجه و انسداد) در شرایین آنورت شکمی، ایلیاک مشترک، ایلیاک خارجی، فمورال مشترک، فمورال سطحی و فمورال عمقی و منظور از الگوی دیستال، درگیری قابل توجه شرایین پوپلیتال، تیبیوپرونال، تیبیال قدامی، تیبیال خلفی و پرونئال بود که در شرح عمل آنژیوگرافی هر بیمار ثبت شده بود.

وسعت درگیری آترواسکلروتیک عروق در این مطالعه، به کمک مقیاس (TASC 2) Trans-atlantic inter-society consensus اندازه‌گیری می‌شود (۷). این مقیاس، الگوهای آناتومیک درگیری عروق را به ۴ دسته‌ی A, B, C و D در عروق آنورتوایلیاک و نیز شرایین فموروپوپلیتال طبقه‌بندی کرده است. وسعت درگیری شرایین آنورتوایلیاک و فموروپوپلیتال در هر فرد، با توجه به آناتومی عروق و جنسیت وی، بر اساس معیارهای TASC 2 درجه‌بندی و ثبت شدند. جهت بررسی شدت ضایعات آترواسکلروتیک در هر یک از دو گروه شرایین پروگزیمال و دیستال، بیشترین شدت درگیری (به ترتیب به صورت انسداد، تنگی قابل توجه (بالای ۵۰ درصد)، تنگی غیر قابل توجه (زیر ۵۰ درصد) و فقدان ضایعه‌ی آترواسکلروتیک) در هر یک از عروق مشمول این دسته در نظر گرفته و در بیماران مختلف ثبت شد (۸).

گردآوری داده‌ها در این پژوهش، به صورت گذشته‌نگر با استفاده از روش مشاهده و ثبت اطلاعات مندرج در پرونده بود. با استفاده از نرم‌افزار Hospital information system (HIS) لیستی از بیماران مبتلا به دیابت که در سال ۱۳۹۵ در این مرکز تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، تهیه شد. سپس، پرونده‌ی نمونه‌های پیش‌گفته استخراج و بررسی گردید. داده‌های مرتبط با شرح عمل آنژیوگرافی از گزارش‌های آنژیوگرافی موجود در پرونده‌ی بیماران و بر اساس فیلم‌های آنژیوگرافی، در حضور پزشک متخصص (Attend) آموزشی استخراج شد.

در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده، کدبندی و وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. برای توصیف متغیرهای کمی دارای توزیع طبیعی، از میانگین و انحراف معیار (حدود اطمینان ۹۵ درصد) و برای متغیرهای کمی دارای توزیع غیر طبیعی، از میانه و دامنه‌ی میان‌چارکی استفاده شد. همچنین، متغیرهای کیفی بر اساس تعداد و درصد توصیف شدند. توزیع طبیعی متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk سنجیده شد. برای مقایسه‌ی نسبت‌ها در دو گروه از آزمون آماری Fisher's exact و  $\chi^2$  استفاده و  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

پیش‌آگهی ضعیف و امید به زندگی کوتاه‌تری دارند (۳). علایم PAD شامل کاهش عملکرد، لنگش متناوب، ایسکمی بحرانی پا و آمپوتاسیون، به شدت بر کیفیت زندگی بیماران اثرگذار است (۴).

افراد مبتلا به دیابت، بیشتر از افراد غیر مبتلا به دیابت دچار PAD می‌شوند (۱) و تظاهرات بالینی PAD در آن‌ها شدیدتر است و خطر بروز ایسکمی بحرانی اندام و از دست دادن عضو در آن‌ها بیشتر است (۳)؛ به طوری که ابتلا به دیابت و PAD به صورت هم‌زمان به میزان ۳-۴ برابر خطر آمپوتاسیون را افزایش می‌دهد (۵). با توجه به اهمیت محل و شدت درگیری عروق اندام تحتانی در تعیین روش و برنامه‌ی درمانی، مطالعاتی در مناطق مختلف دنیا بر روی ویژگی‌های پاتولوژیک و توزیع آناتومیک ضایعات انسدادی در افراد مبتلا به PAD در بیماران مبتلا به دیابت انجام شده است.

Jude و همکاران، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که PAD در عروق زیر زانو در افراد مبتلا به دیابت نسبت به بیماران غیر مبتلا به دیابت، شدیدتر و نیز خطر آمپوتاسیون اندام تحتانی در این افراد بیشتر است (۳). شبستری و همکاران، اظهار داشتند که الگوی آترواسکلروزیس در بیماران مبتلا به دیابت منتشرتر است و درگیری نواحی دیستال شدیدتر می‌باشد (۶). Graziani و همکاران، بیان کردند که در بیماران مبتلا به دیابت دچار زخم ایسکمیک، بیماری عروقی زمینه‌ای در شرایین اندام تحتانی منتشر است و به ویژه در عروق زیر زانو شدت دارد (۱).

با توجه به اهمیت دیابت و عوارض عروقی و پیامدهای مختل‌کننده‌ی آن و با توجه به این که در استان گیلان مطالعه‌ای با هدف تعیین الگوی درگیری عروقی در افراد مبتلا به دیابت با عارضه‌ی PAD انجام نشده بود، طراحی و اجرای چنین مطالعه‌ای ضروری به نظر می‌رسید. نتایج حاصل از این پژوهش، می‌تواند در بهینه‌سازی روش‌های تشخیصی و نیز تعیین طرح درمانی مناسب برای این گروه از بیماران بر اساس داده‌های مبتنی بر شواهد، کمک‌کننده باشد.

## روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی گذشته‌نگر بود و بر روی بیماران مبتلا به دیابت انجام شد که از فروردین تا اسفند ۱۳۹۵ در مرکز فوق تخصصی جراحی اندووسکولار بیمارستان رازی شهرستان رشت تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند. بیماران با سابقه‌ی هر گونه مداخله بر روی عروق پا قبل از آنژیوگرافی، نظیر عمل جراحی Bypass، Percutaneous transluminal angioplasty (PTA)، Endarterectomy و آمپوتاسیون اندام مورد مطالعه، از مطالعه خارج شدند. ۱۶۹ نفر وارد مطالعه شدند. ویژگی‌های دموگرافیک نظیر سن، جنسیت و محل سکونت، شکایت اصلی، شاخص توده‌ی بدنی، بیماری

آماري معنی داری داشت ( $P < 0/050$ ).

جدول ۱. توزیع فراوانی عوامل دموگرافیک و بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف سیگار در بیماران مبتلا به دیابت آنژیوگرافی شده در بیمارستان رازی در سال ۱۳۹۵

مقدار	متغیر
میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۶۴/۳۴ $\pm$ ۰/۲۶	سن (سال)
(IQR = ۲۴/۶۵-۲۹/۳۸) ۲۷/۱۰	شاخص توده‌ی بدنی ( $\text{kg/m}^2$ )
تعداد (درصد)	
۱۰۳ (۶۰/۹)	جنسیت (مذکر)
۱۱۳ (۶۶/۹)	محل سکونت (شهر)
	شکایت اصلی
۴ (۲/۴)	درد شبانه
۲۸ (۱۶/۶)	درد حین استراحت
۹۸ (۵۸/۰)	زخم طول کسیده
۳۹ (۲۳/۱)	گانگرن
	بیماری زمینه‌ای
۸۰ (۴۷/۳)	دیس لیپیدی
۱۹ (۱۱/۲)	مشکل کلیوی
۱۱۰ (۶۵/۱)	پرفشاری خون
۴۱ (۲۴/۳)	سابقه‌ی مصرف سیگار

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

IQR: Interquartile range

### بحث

با توجه به اهمیت دیابت و عوارض عروقی و پیامدهای مختل کننده‌ی آن و با هدف بهینه‌سازی روش‌های تشخیصی و نیز تعیین طرح درمانی مناسب برای بیماران بر اساس داده‌های مبتنی بر شواهد، این مطالعه با هدف تعیین الگوی آترواسکلروزیس شرایین اندام تحتانی در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی رشت انجام شد.

### یافته‌ها

در این پژوهش، ۱۶۹ بیمار که در سال ۱۳۹۵ در بیمارستان رازی تحت آنژیوگرافی قرار گرفته و واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

جدول ۱، وضعیت دموگرافیک و فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای و مصرف سیگار را در بیماران مورد مطالعه نشان می‌دهد. میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه،  $64/34 \pm 0/26$  سال (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد ۶۵/۹۰-۶۲/۷۸ سال) و با دامنه‌ی سنی ۳۵-۸۹ سال بودند. بیش از نیمی از افراد مورد بررسی در گروه سنی ۵۰-۶۹ سال (۶۰/۹ درصد)، قرار داشتند.

در مجموع، در نمونه‌های بررسی شده در ۶۱/۵ درصد موارد، حداقل یکی از عروق پروگزیمال و در ۹۵/۹ درصد کل عروق دیستال حداقل یک رگ (به صورت تنگی غیر قابل توجه، قابل توجه و انسداد) درگیر بود. جدول‌های ۲ و ۳ به ترتیب درصد درگیری شرایین پروگزیمال و دیستال را در بیماران مورد بررسی نشان می‌دهد. در مجموع، در ۶۲/۷ درصد از کل بیماران، الگوی درگیری آترواسکلروتیک به صورت دیستال، ۳۰/۸ درصد منتشر و ۲/۴ درصد پروگزیمال بود.

وسعت درگیری شرایین آنورتوایلیاک و فموروپوپلیتئال در افراد مورد مطالعه بر اساس معیارهای TASC محاسبه شد. ۹۲/۹ درصد شرایین آنورتوایلیاک و ۴/۱ درصد شرایین فموروپوپلیتئال بدون درگیری آترواسکلروتیک بوده‌اند. ضایعات آترواسکلروتیک نوع C، با ۶۹/۸ درصد بیشترین فراوانی را در شرایین فموروپوپلیتئال داشتند و ضایعات آترواسکلروتیک نوع B، با ۳/۶ درصد، بیشترین فراوانی را در شرایین آنورتوایلیاک درگیر داشتند.

در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین الگوی درگیری آترواسکلروتیک و جنسیت، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی بیماری کلیوی و دیس لیپیدی مشاهده نشد، اما الگوی درگیری آترواسکلروتیک با پرفشاری خون، مصرف سیگار و سن ارتباط

جدول ۲. توزیع فراوانی نسبی درگیری شرایین پروگزیمال در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی در سال ۱۳۹۵

عروق پروگزیمال بررسی شده	درگیر شده- آترواسکلروتیک			درگیر نشده- طبیعی
	انسداد	تنگی قابل توجه	تنگی غیر قابل توجه	
آنورت شکمی	۱ (۰/۶)	-	۱۳ (۷/۷)	۱۵۵ (۹۱/۷)
ایلیاک مشترک	۵ (۳/۰)	۲ (۱/۲)	۱۵ (۸/۹)	۱۴۷ (۸۷/۰)
ایلیاک خارجی	۲ (۱/۲)	۲ (۱/۲)	۱۷ (۱۰/۱)	۱۴۸ (۸۷/۶)
فمورال مشترک	۵ (۳/۰)	۳ (۱/۸)	۱۲ (۷/۱)	۱۴۹ (۸۸/۲)
فمورال سطحی	۳۷ (۲۱/۹)	۱۵ (۸/۹)	۴۹ (۲۹/۰)	۶۸ (۴۰/۲)
فمورال عمقی	۸ (۴/۷)	۶ (۳/۶)	۱۸ (۱۰/۷)	۱۳۷ (۸۱/۱)

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

جدول ۳. توزیع فراوانی نسبی درگیری شرایین دیستال در بیماران مبتلا به دیابت تحت آنژیوگرافی در بیمارستان رازی در سال ۱۳۹۵

عروق دیستال بررسی شده	درگیر شده- آترواسکلروتیک			انسداد	درگیر نشده- طبیعی
	تنگی قابل توجه	تنگی غیر قابل توجه	کل		
پولیتتال	۲۷ (۱۶/۰)	۴۹ (۲۹/۰)	۱۰۰ (۵۹/۲)	۲۴ (۱۴/۲)	۶۹ (۴۰/۸)
تهی تیبیوپرونال	۵۱ (۳۰/۲)	۳۷ (۲۱/۹)	۱۱۷ (۶۹/۲)	۲۹ (۱۷/۲)	۵۲ (۳۰/۸)
تیبیالیس قدامی	۲۷ (۱۶/۰)	۱۴ (۸/۳)	۱۴۷ (۸۷/۰)	۱۰۶ (۶۲/۷)	۲۲ (۱۳/۰)
تیبیالیس خلفی	۳۲ (۱۸/۹)	۱۰ (۵/۹)	۱۴۷ (۸۷/۰)	۱۰۵ (۶۲/۱)	۲۲ (۱۳/۰)
پرونال	۴۱ (۲۴/۳)	۲۱ (۱۲/۴)	۱۳۹ (۸۲/۸)	۷۷ (۴۵/۶)	۳۰ (۱۷/۸)

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

بیماری‌ها در کشور ما با سایر کشورهایی که مطالعات مشابه در آن‌ها انجام شده است، توجیه کرد (۱۰-۹، ۴، ۱). در بررسی از نظر الگوی درگیری آترواسکلروتیک عروق اندام تحتانی در افراد مبتلا به دیابت، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ضایعات آترواسکلروتیک در اندام تحتانی در ۶۲/۷ درصد موارد به صورت الگوی دیستال بوده و بیشترین درگیری عروق دیستال در شرایین تیبیالیس قدامی و خلفی بوده است. در درگیری عروق پروگزیمال نیز بیشترین درگیری در شریان فمورال سطحی بوده است. در مطالعه‌ی Ramdass و همکاران (۹) نیز از آن جایی که بیشتر بیماران مبتلا به دیابت بودند، نتایج به طور تقریبی مشابه با مطالعه‌ی حاضر بوده است و در بیشتر موارد، درگیری آترواسکلروتیک عروق در شرایین تیبیالیس قدامی و خلفی گزارش شد. در بیماران مورد بررسی در این مطالعه، بیشتر درگیری‌ها به ترتیب شامل شریان تیبیالیس قدامی، سپس شریان تیبیالیس خلفی، شریان پروناتال و شریان فمورال سطحی، تهی تیبیوپرونال، شریان دورسالیس پدیس، شریان پولیتتال و شریان پلاتنار میانی بوده است. میزان درگیری عروق دیستال بین ۲۹-۷۳ درصد متفاوت بوده است و این در حالی است که میزان درگیری عروق پروگزیمال بین ۱۸-۱۲ درصد می‌باشد. در مطالعه‌ی مشابه Grazini و همکاران (۱)، ۲۸۹۳ ضایعه‌ی عروقی در ۴۱۷ بیمار مبتلا به دیابت بررسی شد. بیشتر ضایعات در شریان‌های اینفراپولیتتال یافت شد و تنها ۱ درصد از درگیری‌های عروقی مربوط به شریان‌های ناحیه‌ی ایلیاک بود. در این مطالعه، بیشترین فراوانی میزان انسداد (۶۶ درصد) در شرایین زیر زانو وجود داشت و تنها ۷ درصد انسداد در شرایین ایلیاک مشاهده شد. در مطالعه‌ی Diehm و همکاران (۱۰) نیز محل ضایعات آترواسکلروتیک در ۳۳۴۶ اندام درمان شده به صورت ۲۷/۷ درصد در ناحیه‌ی ایلیاک، ۵۱/۲ درصد در ناحیه‌ی فموروپولیتتال و ۲۱/۱ درصد در اینفرانژینیکولار بود. نتایج متفاوت‌تر این مطالعه نسبت به مطالعه‌ی حاضر، به احتمال زیاد به دلیل حضور تعداد زیادی بیمار غیر مبتلا به دیابت (۶۶/۵ درصد) می‌باشد.

Jude و همکاران (۳)، در یک مطالعه در منچستر، با بررسی

بر این اساس، شکایت اصلی در بیش از نیمی از افراد بررسی شده، زخم طول کشیده بود. در مطالعه‌ی مشابه Ramdass و همکاران (۹) که بر روی ۶۷ بیمار مبتلا به دیابت و ۳۳ بیمار غیر مبتلا به دیابت صورت گرفت، علت اصلی آنژیوگرافی به ترتیب شامل درد زمان استراحت (۲۵ درصد)، گانگرن خشک (۲۳/۸ درصد)، لنگش پا (۱۲/۵ درصد)، زخم‌های بهبودناپذیر و طول کشیده (۱۱/۳ درصد) بود. جمعیت بررسی شده در مطالعه‌ی حاضر، همگی مبتلا به دیابت بودند. این مسئله، می‌تواند یکی از علل تفاوت نتایج این دو مطالعه باشد.

در بررسی توزیع جنسی در مطالعه‌ی پیش رو، همانند سایر مطالعات مشابه (۱۰، ۴، ۱)، درصد بیشتری از بیماران مورد بررسی را مردان (۶۰/۹ درصد) تشکیل داده‌اند. با توجه به این که ابتلا به بیماری شرایین محیطی در مردان نسبت به زنان شیوع بیشتری دارد، بیشتر بودن درصد فراوانی مردان قابل انتظار است (۱۱-۱۲).

در بررسی توزیع سنی بیماران مبتلا به دیابت دچار بیماری شرایینی محیطی، نتایجی مشابه با سایر مقالات به دست آمد. ۶۰/۹ درصد بیماران در رده‌ی سنی ۷۰-۵۰ سال و ۳۲/۵ درصد بیماران را افراد بالای ۷۰ سال تشکیل می‌دادند. بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر -همانند سایر مطالعات- بیشتر بیماران مورد مطالعه را افراد میانسال و مسن تشکیل می‌دادند که احتمال می‌رود به این دلیل باشد که شیوع دیابت و نیز ابتلا به بیماری شریان‌های محیطی، با افزایش سن افزایش می‌یابد.

همه‌ی بیماران مورد مطالعه مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده‌اند و تفاوت سنی یا تفاوت در محل درگیری عروق در این بیماران از نظر نوع دیابت قابل بررسی نبود. در بررسی از نظر بیماری‌های زمینه‌ای و عوامل خطر کاردیووسکولار، در مطالعه‌ی حاضر، درصد بالایی از افراد مبتلا به دیابت مورد بررسی، دچار پرفشاری خون (۶۵/۱ درصد) و سپس، دیس‌لیپیدمی (۴۷/۳ درصد) بوده‌اند و ۳۸ نفر (معادل ۲۲/۵ درصد) از بیماران فقط دیابت داشتند و بیماری‌های زمین‌های دیگری نداشتند. همچنین، ۲۴/۳ درصد از بیماران مورد بررسی مصرف کننده‌ی سیگار بودند. تفاوت‌های نتایج مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات را می‌توان با تفاوت در ژنتیک، سبک زندگی و الگوی کنترل

در این مطالعه، بیماران مبتلا به انسداد ایلیاک به طور اساسی جوان‌تر بودند؛ در حالی که بیماران مسن، بیشتر در معرض ابتلا به ضایعات آترواسکلروتیک در شرایین فموروپوپلیتال و اینفراژنیکولار هستند که نشان می‌دهد مکانیسم‌های آترواسکلروزیس زودرس در شریان‌های محیطی از مکانیسم مرتبط با نوع دیررس آترواسکلروزیس متفاوت است. تأثیر سن بر روی محل ضایعات آترواسکلروتیک در عروق محیطی در تعدادی از مطالعات با حجم نمونه‌ی کمتر نیز دیده شده است (۱۴-۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین الگوی درگیری آترواسکلروتیک و جنسیت، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی مشکل کلیوی و دیس‌لیپیدی به دست نیامد؛ در صورتی که در مطالعه‌ی Diehm و همکاران (۱۰)، تفاوت چشم‌گیری بین زنان و مردان در محل ضایعات آترواسکلروتیک مشاهده شد؛ به گونه‌ای که در زنان درگیری شرایین فموروپوپلیتال و در مردان درگیری شرایین ایلیاک و اینفراژنیکولار به طور معنی‌داری بیشتر بود که این مسأله، می‌تواند با عدم تناسب فراوانی الگوی دیستال و پروگزیمال در مطالعه‌ی حاضر توجیه شود.

به علت گذشته‌نگر بودن مطالعه، امکان دسترسی به اطلاعاتی نظیر علائم بالینی بیماران و جزئیات معاینات بالینی و آخرین آزمایش‌ها و همچنین، داروهای مصرفی ایشان به خصوص در رابطه با بیماران سرپایی وجود نداشت. متأسفانه، در رابطه با بیمارانی که به صورت سرپایی آنژیوگرافی شدند، اطلاعات کمتری نسبت به بیماران بستری در دسترس بوده است. علاوه بر آن، برخی اطلاعات نظیر قد، وزن یا شاخص توده‌ی بدنی بیشتر بیماران در پرونده درج نشده بود که به صورت تلفنی تا حدودی این اشکالات مرتفع شد.

### نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعه‌ی حاضر، بیشترین الگوی درگیری آترواسکلروتیک شریان‌های محیطی در بیماران مبتلا به دیابت، الگوی دیستال بوده است و بیشترین درگیری در شریان‌های تیبیالیس قدامی و خلفی گزارش شده و الگوی پروگزیمال، فراوانی قابل توجهی نداشته است. همچنین، ارتباط معنی‌داری بین الگوی درگیری آترواسکلروتیک و جنسیت، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی مشکل کلیوی و دیس‌لیپیدی مشاهده نشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی گیلان و واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان رازی، برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی در سال ۱۳۹۷ و کد ثبت ۲۰۲۰ می‌باشد.

۱۳۶ آرتیوگرام، توزیع بیماری شرایینی در جمعیت مبتلا و غیر مبتلا به دیابت را بر اساس سیستم Bollinger مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نیز مانند مطالعه‌ی حاضر، نشان دهنده‌ی فراوانی بیشتر الگوی درگیری دیستال در افراد مبتلا به دیابت می‌باشد.

در بررسی عروق پروگزیمال در ۳۸/۵ درصد بیماران، هیچ یک از عروق پروگزیمال درگیر نبودند. ۱۰/۷ درصد بیماران حداقل یک رگ پروگزیمال با تنگی قابل توجه و ۲۵/۴ درصد بیماران حداقل یک رگ پروگزیمال مسدود داشتند. در بررسی عروق دیستال در ۴/۱ درصد بیماران هیچ یک از عروق دیستال درگیر نبودند، ۷/۷ درصد بیماران حداقل یک رگ دیستال با تنگی قابل توجه و ۸۵/۸ درصد بیماران حداقل یک رگ دیستال مسدود داشتند. از نظر وسعت بر اساس معیار TASC، در بررسی شرایین آئورتوایلیاک و شرایین فموروپوپلیتال به ترتیب ۹۲/۲ و ۴/۱ درصد از بیماران، در هیچ یک از دسته‌های A تا D قرار نگرفتند و طبیعی بودند. همچنین، ضایعات آترواسکلروتیک نوع C، بیشترین فراوانی را در شرایین فموروپوپلیتال داشته‌اند.

مطالعه‌ی Jude و همکاران (۳)، نشان داد که بیماران مبتلا به دیابت، دارای بیماری شرایینی شدیدتری در شریان فمورال عمقی و تمام شریان‌های زیر زانو بودند. علاوه بر این نیز بیماران مبتلا به دیابت، ۵ برابر بیشتر از بیماران غیر مبتلا به دیابت به قطع عضو دچار می‌شوند. در مطالعه‌ی مشابه Graziani و همکاران (۱)، شیوه‌ای نوین بر اساس ریخت‌شناسی (Morphology) جهت طبقه‌بندی و ارزیابی شدت درگیری عروق ارایه شد که شایع‌ترین ریخت‌شناسی گزارش شده در این مطالعه، گروه‌های ۴ و ۶ بود؛ در حالی که تنها ۹ درصد از بیماران در رده‌های با شدت پایین بیماری بودند. بر اساس نتایج مطالعه‌ی Aboleneen و همکاران (۴)، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مبتلا به و غیر مبتلا به دیابت از نظر میانگین کل نمره‌ی Bollinger، میانگین نمره‌ی Bollinger عروق پوپلیتال، تیبیال قدامی، شریان پروتال و شریان‌های تیبیال خلفی (شریان‌های پایین‌تر از زانو) وجود داشت که به طور واضح در بیماران مبتلا به دیابت بیشتر بود. این مسأله، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مبنی بر شدت بیشتر درگیری آترواسکلروتیک عروق دیستال در بیماران مبتلا به دیابت مطابقت دارد.

در مطالعه‌ی حاضر، بین الگوی درگیری آترواسکلروتیک و سابقه‌ی مصرف سیگار، پرفشاری خون و محدوده‌ی سنی ارتباط معنی‌داری به دست آمد. در مطالعه‌ی Diehm و همکاران (۱۰)، در بیماران مبتلا به بیماری شرایین محیطی مزمن، ارتباط معنی‌داری بین عوامل خطر کاردیووسکلولار و الگوی ضایعات آترواسکلروتیک اندام تحتانی مشاهده شد. طبق این مطالعه، سیگار کشیدن با درگیری پروگزیمال مرتبط بوده است؛ این در حالی است که سن بالاتر و دیابت شدیدتر، با درگیری دیستال آترواسکلروتیک مرتبط می‌باشد.

## References

1. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: A new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(4): 453-60.
2. Conte SM, Vale PR. Peripheral arterial disease. *Heart Lung Circ* 2018; 27(4): 427-32.
3. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1433-7.
4. Aboleineen M, mahfouz R, Moustafa T, Abdeldayem M. Pattern of peripheral arterial disease in diabetic and non diabetic patients: Association and risks correlation. *Zagazig University Medical Journal* 2014; 20(3): 1-8.
5. van der Feen C, Neijens FS, Kanters SD, Mali WP, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(5): 366-70.
6. Arjmand Shabestari A, Shahid N, Ghadimi H, Ghadimi F. Angiographic pattern of atherosclerotic involvement of lower extremity arteries in patients with and without diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 122-3.
7. Okuno S, Iida O, Iida T, Takahara M, Yamaoka T, Kitano I, et al. Comparison of clinical outcomes between endovascular therapy with self-expandable nitinol stent and femoral-popliteal bypass for trans-atlantic inter-society consensus II C and D femoropopliteal lesions. *Ann Vasc Surg* 2019; 57: 137-43.
8. Kolossvary M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque imaging with CT-a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7(5): 489-506.
9. Ramdass MJ, Harnarayan P, Mooteeram N, Nath A, Naraynsingh V, Budhooram S, et al. Patterns of arteriosclerotic lesions of the lower extremity in a West Indian population based on angiographic findings and ethnicity. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; 96(2): 121-6.
10. Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31(1): 59-63.
11. Fabris F, Zanicchi M, Bo M, Fonte G, Fiandra U, Poli L. Risk factors for atherosclerosis and aging. *Int Angiol* 1994; 13(1): 52-8.
12. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): 331-6.
13. Hansen ME, Valentine RJ, McIntire DD, Myers SI, Chervu A, Clagett GP. Age-related differences in the distribution of peripheral atherosclerosis: When is atherosclerosis truly premature? *Surgery* 1995; 118(5): 834-9.
14. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Rumley A. Variation in cardiovascular risk factors by angiographic site of lower limb atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11(3): 340-6.



## Atherosclerotic Patterns of Lower Limb Arteries in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Angiography in Razi Hospital, Rasht, Iran, in 2016

Hossein Hemati<sup>1</sup>, Seyyedeh Maral Mousavi<sup>2</sup>, Pirooz Samidoost<sup>3</sup>, Elaheh Rafiee<sup>4</sup>, Zakiyeh Jafaryparvar<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** We aimed to examine the atherosclerotic patterns of lower limb arteries in patients with diabetes mellitus undergoing angiography in Razi hospital, Rasht, Iran, in 2016.

**Methods:** In this retrospective cross-sectional study, patients with diabetes mellitus underwent angiography in an endovascular surgery center in Razi Hospital in Rasht in 2016, were evaluated. Demographic characteristics, disease-related factors, and angiographic findings were recorded. Proximal Pattern in this study was defined as significant involvement of suprageniculate arteries, and the distal pattern was defined as significant involvement of infrageniculate arteries. The extent of vascular involvement in this study was measured by trans-atlantic inter-society consensus 2 (TASC2) scale.

**Findings:** 169 patients were included in this study. 60.9% of the patients were men, and the average age was  $64.34 \pm 10.26$  years. Chief complaint in 58% of the patients was non-healing ulcer (58.0%). 47.3% of the patients had dyslipidemia, 65.1% had hypertension, and 22.5% of them had no other underlying diseases. 24.3% of the patients were smokers. In general, in 62.7% of all patients, the pattern of atherosclerotic involvement was distal. There was no significant relation between atherosclerotic involvement pattern and sex, body mass index (BMI) range, history of renal disease, or dyslipidemia.

**Conclusion:** The findings showed that the most prevalent pattern of atherosclerotic vascular involvement in patients with diabetes mellitus was distal pattern. There was no significant relationship between atherosclerotic pattern and sex, BMI, history of renal disease, and dyslipidemia.

**Keywords:** Atherosclerosis; Diabetes mellitus; Lower limb

**Citation:** Hemati H, Mousavi SM, Samidoost P, Rafiee E, Jafaryparvar Z. **Atherosclerotic Patterns of Lower Limb Arteries in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Angiography in Razi Hospital, Rasht, Iran, in 2016.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(587): 575-81.

1- Associate Professor, Razi Clinical Research Development Unit, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2- General Practitioner, Razi Clinical Research Development Unit, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3- Assistant Professor, Razi Clinical Research Development Unit, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

4- Epidemiologist, Razi Clinical Research Development Unit, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

5- Nurse, Razi Clinical Research Development Unit, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

**Corresponding Author:** Hossein Hemati, Associate Professor, Razi Clinical Research Development Unit, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran; Email: drhossein.hemmati@gmail.com



## نتیجه‌ی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی در تعیین اختلال عملکرد روده بعد از عمل در کودکان مبتلا به بیماری هیرشپرونک

مهرداد حسین‌پور<sup>۱</sup>، سید محمود مصطفوی<sup>۲</sup>، مزده بیرق‌دار<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** این مطالعه، با هدف ارزیابی رنگ‌آمیزی کالرتینین و نیتریک اکسید در بخش گانگلیونیک روده‌ی بزرگ بیماران هیرشپرونک (Hirschsprung's disease) یا (HD) انجام شد.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی مقطعی، ۶۰ کودک مبتلا به هیرشپرونک وارد مطالعه و با عمل جراحی، روده از مقعد بیرون کشیده و هر ۵ سانتی‌متر از آن بیوپسی شد و بخش پروگزیمال نمونه‌برداری شده، با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی (IHC) بررسی شد و نتیجه با مثبت ضعیف یا مثبت شدید برای کالرتینین و نیتریک اکسید گزارش شد. کلیه‌ی بیماران در ۱ و ۶ ماه بعد از عمل پی‌گیری شدند و نتیجه‌ی عمل در دو گروه مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** از ۶۰ کودک مبتلا به هیرشپرونک، ۱۴ نفر (۲۳/۳ درصد) علامت‌دار بودند. همه‌ی نمونه‌های بخش‌های گانگلیونی کولورکتال بیماران علامت‌دار، از نظر رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید در مقایسه با رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید جفت، منفی بودند. بررسی ایمونوهیستوشیمی، رنگ‌آمیزی هسته‌ای و سیتوپلاسمی کالرتینین نشان داد که سلول‌های گانگلیونی در ۵۲ بیمار شدیداً مثبت و در ۸ بیمار مثبت ضعیف بود. ۶ بیمار در گروه شدیداً مثبت (۱۱/۵ درصد) علامت‌دار بودند؛ در حالی که در ۸ بیمار که رنگ‌آمیزی کالرتینین مثبت ضعیف گزارش شده بود، همه‌ی علایم وجود داشت ( $P = ۰/۰۰۱$ )، دقت کلی پیش‌بینی بیوست بعد از عمل برای رنگ‌آمیزی کالرتینین ۹۶/۶۷ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد در کودکان مبتلا به هیرشپرونک تحت عمل جراحی، رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی پروگزیمال قسمت گانگلیونی برای تعیین اختلال عملکرد روده بعد از عمل، می‌تواند مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی:** هیرشپرونک؛ ایمونوهیستوشیمی؛ کالرتینین؛ نیتریک اکسید

**ارجاع:** حسین‌پور مهرداد، مصطفوی سید محمود، بیرق‌دار مزده. نتیجه‌ی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی در تعیین اختلال عملکرد روده بعد از عمل در کودکان مبتلا به بیماری هیرشپرونک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۷): ۵۸۸-۵۸۲.

### مقدمه

بیماری هیرشپرونک (Hirschsprung's disease یا HD) ناشی از اختلال در مهاجرت سلولی به دیواره‌ی دستگاه گوارش و در نتیجه، عدم حضور نورون‌ها در گانگلیون‌های عصبی است. عدم تحرک بخش درگیر، ممکن است منجر به برخی از عوارض مانند انسداد عملکردی روده شود. علایم اصلی هیرشپرونک بیوست است که به طور معمول، اندکی پس از تولد ظاهر می‌شود. مشخصات کاراکتریستیک هیرشپرونک شامل تأخیر در عبور از مکنونیوم، اتساع شکم و استفراغ است و انما با کتراتست یک

Transient zone از روده‌ی گانگلیون‌دار به روده‌ی بدون گانگلیون را نشان دهد. تشخیص بیماری هیرشپرونک به طور کامل مبتنی بر واکاوی هیستوپاتولوژیک بیوپسی رکتوم است. یک روش درست بیوپسی رکتوم باید شامل نمونه‌برداری از قسمتی از دیواره‌ی رکتال به فاصله‌ی ۲ سانتی‌متر از خط دندان‌دار در امتداد دیواره‌ی داخلی راست روده باشد. رنگ‌آمیزی H&E با وجود کمک رنگ‌آمیزی استیل کولین دارای محدودیت است، اما استفاده از ایمونوهیستوشیمی (IHC) با کالرتینین حتی در صورت عدم حضور یک پاتولوژیست ماهر در یک

- ۱- دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دستیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

**نویسنده‌ی مسؤول:** سید محمود مصطفوی؛ دستیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mercy6565@yahoo.com

بیماران با قسمت آگانگلیونی بسیار کوتاه (کمتر از یک سانتی‌متر)، بیماران که تمام قسمت کولون آگانگلیونیک بود و بیماران مگا کولون شدید (با توجه به شرح حال قبلی بیمار یا بستری قبلی و بر اساس معیارهای پاتولوژی در بیوپسی یا تصویربرداری قبل از جراحی) و Impaction مزمن مدفوع، از مطالعه خارج شدند.

روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی سرشماری بود و طی آن، کلیه‌ی بیماران که در طول سال ۱۳۹۸ با تشخیص هیرشپرونک در این مرکز تحت عمل جراحی قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند.

روش کار، بدین صورت بود که پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه کد IR.MUI.REC.1396.3.826 و با اخذ رضایت آگاهانه از والدین، بیماران حایز شرایط، وارد مطالعه گردیدند. مگا رکتوم به نسبت رکتو-پلویک بزرگ‌تر از ۰/۶۱ در کتر است با انما تشخیص داده شد. سفتی مزمن مدفوع، به کاهش دفعات دفع مدفوع، اتساع شکمی و رکتوم پر شده در معاینه‌ی توشه‌ی رکتال تشخیص داده شد.

تجویز مسهل جهت پاک‌سازی روده از مدفوع در روز قبل از عمل انجام شد. با عمل جراحی Intra-anal و Transanal، ضخامت کامل (de la torre dissection) و تا جای ممکن، نزدیک به دیواره‌ی روده و بدون آسیب رساندن به اعصاب و یا اندام‌های لگن، روده از مقعد بیرون کشیده شد. همان‌طور که به طول دایسکت دسترسی حاصل می‌شد، هر ۵ سانتی‌متر از آن بیوپسی شد و به بخش پاتولوژی ارسال گردید. هنگام دسترسی به روده‌ی دارای گانگلیون طبیعی، به فاصله‌ی تقریبی ۵ سانتی‌متر یا بیشتر ادامه یافت. اگر روده‌ی گانگلیونی طبیعی، خیلی دیلاته بود، تا حد ممکن، طول بیشتری از روده‌ی بزرگ Resect می‌شد. سپس، ۲ سانتی‌متر بالاتر از خط پکتینات، آناستوموز دو لایه انجام شد.

بخش پروگزیمال نمونه برداری شده با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اوتوزین (H&E) و ایمونوهیستوشیمی (IHC) مورد بررسی قرار گرفت. پاتولوژیست نسبت به نتیجه‌ی بیماری، بی‌اطلاع بود. IHC در برش‌های ۵ میکرومتری از بلوک پارافین تعبیه شده انجام شد. اسلایدها در دمای ۷۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۰ دقیقه گرم شدند. سپس، با خیساندن متوالی در زایلنول (۳ × ۵ دقیقه)، الکل مطلق (۳ × ۵ دقیقه) و الکل ۹۶ درصد (۱ دقیقه) قرار گرفتند. بازیافت آنتی‌ژنی با بافر سیترات (pH = ۶) در حمام آب جوش به مدت یک ساعت انجام شد. سپس، اسلایدها در بافر فسفات و سپس، به مدت ۱۰ دقیقه در پراکسید هیدروژن ۳ درصد قرار داده شدند و با سالین بافر فسفات (Phosphate buffered saline یا PBS) بار دیگر شسته شدند. آنتی‌بادی‌های اولیه (Mouse monoclonal anti-calretinin and mouse anti-neuronal nitric oxide synthase 1) بر روی اسلایدها به مدت ۶۰ دقیقه ریخته شد و اسلایدها در PBS قرار گرفتند. سپس،

مرکز، برای تشخیص بیماری با دقت بسیار بالا کمک می‌کند (۱).

کالرتینین یک پروتئین متصل شونده به کلسیم بیان شده در سیستم عصبی مرکزی و محیطی است که در انتقال کلسیم دخیل است (۲). این پروتئین، یک تعدیل‌کننده‌ی تحریک‌پذیری عصبی است که در القای پتانسیل طولانی مدت نقش مهمی دارد (۳). اگر چه به تازگی، رنگ‌آمیزی کالرتینین در تشخیص بیماری هیرشپرونک معرفی شده است (۴-۵). با این حال، شواهد اخیر نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به بیماری هیرشپرونک دارای بیان انتقال دهنده‌ی عصبی غیر طبیعی در بخش پروگزیمال روده‌ی بزرگ گانگلیون شده هستند (۶). روندهای فعلی در بیمارستان‌های کودکان همچنان به نفع استفاده از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای قطعه‌ی آگانگلیونی دیستال است و در برخی مطالعات، سود این روش برای قطعه‌ی پروگزیمال مورد ارزیابی قرار گرفت (۷-۹).

ایمونوهیستوشیمی (IHC) نام یک فرایند برای مکان‌یابی پروتئین‌ها در یاخته‌های یک بافت است. در این روش، با استفاده از پادتن‌های آنتی‌بادی‌های منوکلونال، آنتی‌ژن‌های یاخته‌ها شناسایی می‌شود. پیشرفت‌های چشم‌گیری در سال‌های اخیر در این شیوه انجام گرفته است و در حال حاضر، به عنوان یکی از روش‌های تشخیصی مهم در شاخه‌ی پزشکی و به ویژه دانش آسیب‌شناسی جای خود را باز کرده است (۸).

نیتریک اکسید، یک مولکول پیام‌رسان ناپایدار است که توسط سه ایزوفرم مختلف تولید می‌شود و در طیف گسترده‌ای از فرایندهای فیزیولوژیک بدن نقش دارد. ترشح، جذب و تنظیم حرکات دستگاه گوارش تحت تأثیر نیتریک اکسید قرار می‌گیرد. نیتریک اکسید، یکی از انتقال دهنده‌های عصبی مهم عضله‌ی صاف روده است که کمبود آن، باعث اختلال عملکرد روده بعد از عمل در HD می‌شود (۱۰)، اما نقش آن در بیماری هیرشپرونک مورد بحث می‌باشد (۱۱، ۹).

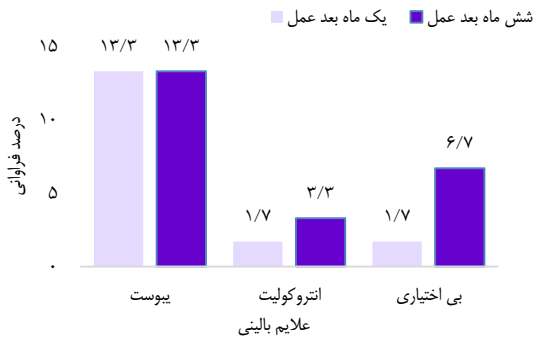
از این رو، با توجه به تناقض در مطالعات، این پژوهش با هدف تعیین تأثیر نیتریک اکسید و کالرتینین در بخش آگانگلیونیک روده‌ی بزرگ (با استفاده از روش رنگ‌آمیزی) در شدت علائم هیرشپرونک با رنگ‌آمیزی H&E و ایمونوهیستوشیمی انجام گرفت.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی یک مطالعه‌ی مقطعی است که در سال ۱۳۹۸ در بخش جراحی کودکان بیمارستان امام حسین (ع) اصفهان انجام شد. جمعیت هدف مطالعه، کودکان مبتلا به هیرشپرونک کاندیدای عمل جراحی بودند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل افراد مبتلای شناخته شده به بیماری هیرشپرونک (Single-stage trans-anal endorectal pull through) انتخابی و موافقت والدین برای شرکت در مطالعه بود. در عین حال،

به مدت یک ساعت در سیستم پیوند دوگانه‌ی پراکسیداز قرار داده شدند. اسلایدها، دوباره در بافر فسفات شسته شدند و سپس، در اسلاید 3,3-Diaminonbenzidine برای ۳-۵ دقیقه (Corrosion) قرار داده و بعد با آب مقطر شسته شدند. سرانجام، اسلایدها به هماتوکسین وارد شدند و فرایند آب‌گیری انجام شد. با قرار دادن یک برگه‌ی پوشش و چسباندن اسلایدها توسط IHC ویژه، رنگ‌آمیزی انجام شد. داده‌های مربوط به رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید با مثبت ضعیف یا مثبت شدید برای کالرتینین گزارش شد.

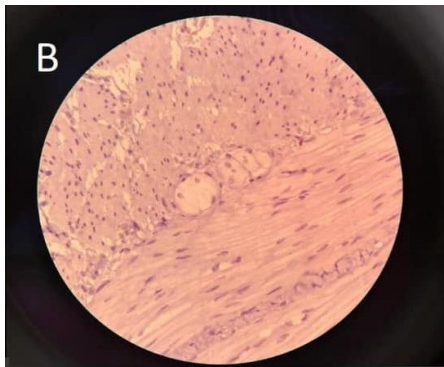
کلیه‌ی بیماران در ۱ و ۶ ماه بعد از عمل پی‌گیری شدند و نتیجه‌ی عمل در دو گروه بررسی گردید. برای ارزیابی نتایج عملکردی بیماران بعد از عمل، از طبقه‌بندی Krickbeck استفاده شد (۱۲). این نتایج، شامل اتروکولیت، بی‌اختیاری مدفوع و یبوست بود. اتروکولیت مرتبط با هیرشپرونک (Hirschsprung-associated enterocolitis) یا HAEC بر اساس معیارهای بالینی توسط یک نفر پزشک فوق تخصص جراحی کودکان، تشخیص داده شد. این علائم، شامل التهاب شکمی، اسهال شدید، استفراغ، تب و خونریزی رکتوم بودند (۱۳).



شکل ۱. درصد فراوانی علائم بالینی در ۱ و ۶ ماه بعد از عمل

داده‌های به دست آمده، در نهایت وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری  $\chi^2$ , Mann-Whitney t و Fisher's exact و آزمون همبستگی Pearson، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نمونه‌های کولورکتال بیماران علامت‌دار، تمام نمونه‌ها از نظر رنگ‌آمیزی H&E در حاشیه‌ی نزدیک نمونه‌های برداشته شده، مثبت بود و تنه‌های عصبی هیپرتروفی شده مشاهده نشد. تمام نمونه‌ها از نظر رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید منفی بودند (شکل ۲).



شکل ۲. رنگ آمیزی نیتریک اکسید

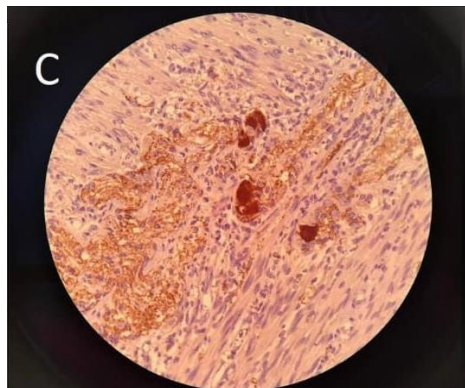
### یافته‌ها

۶۰ کودک مبتلا به هیرشپرونک وارد مطالعه شدند که ۴۰ نفر (۷۰ درصد) پسر و ۱۲ نفر (۳۰ درصد) دختر بودند. میانگین مدت اقامت در بیمارستان  $4/2 \pm 8/3$  روز و میانگین سن زمان عمل  $17/5 \pm 8/96$  ماه بود. میانگین سن بیماران در پایان پی‌گیری  $1/30 \pm 5/53$  سال بود و میانگین طول پی‌گیری  $1/2 \pm 3/3$  سال بود. دو گروه علامت‌دار و بدون علامت، از نظر توزیع سنی و جنسی اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

تعداد کل بیماران علامت‌دار در پی‌گیری ۶ ماهه ۱۰ نفر (۱۶/۷ درصد) بودند. در پی‌گیری ۱ ماه بعد از عمل، ۸ نفر (۱۳/۳ درصد) و در پی‌گیری ۶ ماه بعد از عمل، ۱۰ بیمار

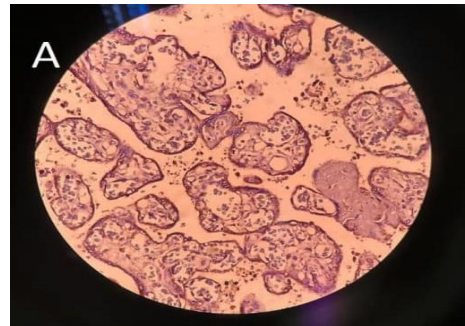
جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی دو گروه با و بدون علامت

متغیر	وضعیت بیمار		کل بیماران
	علامت‌دار (n = ۱۴)	بدون علامت (n = ۴۶)	
میانگین سن (ماه)	$19/00 \pm 9/17$	$17/40 \pm 8/93$	$17/50 \pm 8/96$
جنس			
پسر	۷ (۷۰/۰)	۳۵ (۷۰/۰)	۴۲ (۷۰/۰)
دختر	۳ (۳۰/۰)	۱۵ (۳۰/۰)	۱۸ (۳۰/۰)



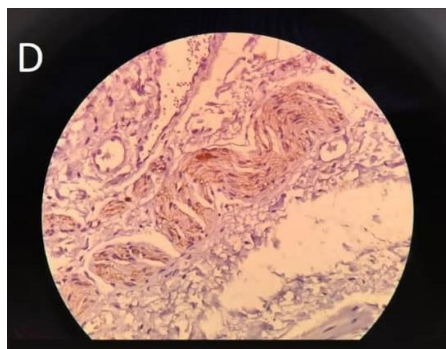
شکل ۴. رنگ آمیزی کالرتینین هسته‌ای

با توجه به نمونه‌های حاصل از بیوپسی کولورکتال در بیماران علامت‌دار از نظر رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید در مقایسه با رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید جفت، به عنوان گروه شاهد منفی بودند (شکل ۳).



شکل ۳. رنگ آمیزی نیتریک اکسید جفت

دقت کلی پیش‌بینی بیوست بعد از عمل برای رنگ‌آمیزی کالرتینین ۹۶/۶۷ درصد بود. لازم به ذکر است که شیوه‌نامه‌های رنگ‌آمیزی به دنبال هر دو نشانگر (نیتریک اکسید و کالرتینین) مطابق با شیوه‌نامه‌های رنگ‌آمیزی استاندارد سیستم Ventana BenchMark-XT (ROCHE) برای هر آنتی‌بادی بودند (۱۴).



شکل ۵. رنگ آمیزی کالرتینین سیتوپلاسمی

بررسی IHC، رنگ‌آمیزی کالرتینین هسته‌ای و سیتوپلاسمی سلول‌های گانگلیون را در ۵۲ بیمار شدیداً مثبت و در ۸ بیمار مثبت ضعیف نشان داد (شکل‌های ۴ و ۵)؛ به طوری که ۶ بیمار در گروه شدیداً مثبت (۱۱/۵ درصد) علامت‌دار بودند؛ در حالی که هر ۸ بیمار که رنگ‌آمیزی کالرتینین به عنوان رنگ‌آمیزی ضعیف گزارش شده بود، دارای علائم بودند ( $P = 0/001$ ).

در جدول ۲، توزیع فراوانی علائم بر حسب شدت رنگ‌آمیزی کالرتینین آمده است. بر حسب آزمون Fisher's exact، فراوانی بیوست در ۱ و ۶ ماه بعد از عمل بر حسب شدت رنگ اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). از طرف دیگر، بر حسب آزمون همبستگی Kendall، شدت رنگ‌آمیزی کالرتینین با بیوست بعد از عمل، ارتباط معنی‌داری داشت ( $P = 0/001$ ,  $\text{Tau} = 0/74$ ).

جدول ۲. توزیع فراوانی علائم بعد از عمل بر حسب نتیجه‌ی رنگ‌آمیزی کالرتینین

مقدار P	شدت رنگ در آزمایش کالرتینین		علائم بالینی		زمان
	مثبت ضعیف	مثبت قوی	خیر	بلی	
$< 0/001$	۰ (۰)	۵۲ (۹۶/۳)	خیر	بیوست	۱ ماه بعد از عمل
	۶ (۱۰۰)	۲ (۳/۷)	بلی	بیوست	
$> 0/999$	۶ (۱۰۰)	۵۳ (۹۸/۱)	خیر	انتروکولیت	۱ ماه بعد از عمل
	۰ (۰)	۱ (۱/۹)	بلی	بی‌اختیاری	
$> 0/999$	۶ (۱۰۰)	۵۳ (۹۸/۱)	خیر	بی‌اختیاری	۶ ماه بعد از عمل
	۰ (۰)	۱ (۱/۹)	بلی	بی‌اختیاری	
$< 0/001$	۰ (۰)	۵۲ (۹۶/۳)	خیر	بیوست	۶ ماه بعد از عمل
	۶ (۱۰۰)	۲ (۳/۷)	بلی	بیوست	
$> 0/999$	۶ (۱۰۰)	۵۲ (۹۶/۳)	خیر	انتروکولیت	۶ ماه بعد از عمل
	۰ (۰)	۲ (۳/۷)	بلی	انتروکولیت	
$> 0/999$	۶ (۱۰۰)	۵۰ (۹۲/۶)	خیر	بی‌اختیاری	۶ ماه بعد از عمل
	۰ (۰)	۴ (۷/۴)	بلی	بی‌اختیاری	

## بحث

مطالعه‌ی حاضر به منظور تعیین این که «آیا رنگ‌آمیزی کلریتینین و نیتریک اکسید توسط رنگ‌آمیزی IHC با اختلال عملکرد روده بعد از عمل (Single-stage trans-anal endorectal pull through) یا SSTEP) مرتبط است؟» اجرا شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد شدت رنگ‌آمیزی کلریتینین با علائم یبوست در بیماران مبتلا به هیرشپرونک ارتباط معنی‌داری دارد؛ به نحوی که هر چه شدت رنگ‌آمیزی بیشتر باشد، نشان دهنده‌ی حضور نشانگر کلریتینین در آن منطقه و عملکرد صحیح کولون می‌باشد و به طور طبیعی، بروز یبوست کمتر می‌باشد. در مطالعه‌ی Wu و همکاران که بر روی هفت بیمار مبتلا به هیرشپرونک انجام شد، نتایج نشان داد که Nitric oxide synthesizing mRNA عصبی در بخش آگانگلیونیک کاهش بیان دارد و این کمبود، می‌تواند از ریلکس شدن عضلات صاف جلوگیری کند (۱۱). در مطالعه‌ی Young، افزایش در تعداد نورون‌های حاوی نیتریک اکسید سنتتاز را در حاشیه‌ی نزدیکی روده‌ی بزرگ بیماران مبتلا به هیرشپرونک نشان دادند که با اختلال عملکرد روده بعد از عمل همراه است (۹). بنابراین، مطالعات محدود در استفاده از IHC در پیش‌بینی نتیجه‌ی عملکردی، مانع از نتیجه‌گیری در مورد فواید IHC در بخش پروگزیمال گانگلیونی HD می‌شود.

طبق یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید در تمام بیماران علامت‌دار منفی بود و این یافته‌ها، همسو با نتایج مطالعه‌ی Young نمی‌باشد (۹). یافته‌های مطالعه‌ی Chang نشان می‌دهد که جهش‌های ایجادکننده‌ی بیماری هیرشپرونک باعث تأخیر در بلوغ عصبی می‌شوند و از آن جایی که نورون‌های نیتریک اکسید یکی از اولین زیرگروه‌هایی هستند که در روده‌ی بزرگ جنین ظاهر می‌شوند. همچنین، عدم بلوغ عصبی ممکن است منجر به اضافه شدن نورون‌های نیتریک اکسید شود، اما همان‌طور که توسط Kapur و همکاران (۱۵) و Kacar و همکاران (۱۶) شرح داده شده است، بیان NOS mRNA حداقل ۵۰/۱ تا ۱۰۰/۱ از سطح بیان شده در روده‌ی گانگلیونی کاهش یافته است.

نتایج مطالعه‌ی حاضر هیچ گونه رنگ‌آمیزی نیتریک اکسید در

بیماران علامت‌دار را نشان نداد. برای تعیین این اختلاف، مطالعات بیشتری لازم است و محدودیت عمده‌ی این مطالعه، این است که همه‌ی بیماران علامت‌دار بودند. Holland و همکاران، نشان دادند که قابلیت اطمینان ساکشن بیوپسی رکتوم با رنگ‌آمیزی کلریتینین به عنوان یک روش ساده برای تشخیص روده با تحریک غیر طبیعی بعد از عمل جراحی، برای HD قابل توجه است (۱۷).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، زیر مجموعه‌ی سلول‌های گانگلیونی که با کلریتینین رنگ‌آمیزی شده‌اند، سلول‌های مهمی در بخش گانگلیونی طبیعی روده‌ی بزرگ برای حرکت طبیعی روده هستند. در نتیجه، برای کودکان مبتلا به هیرشپرونک که تحت عمل SSTEP قرار گرفته‌اند، پیش‌بینی IHC رنگ‌آمیزی قطعه‌ی گانگلیونی شده‌ی پروگزیمال روده‌ی بزرگ برای اختلال عملکرد روده قابل توجه بود. در واقع، در بیمارانی که تنها حد قطعه‌ی آگانگلیونیک پروگزیمال رکتوکولون توسط رنگ‌آمیزی IHC تعیین شده بود، عارضه‌ی یبوست همچنان در برخی از بیماران مشاهده گردید؛ در حالی که در بیمارانی که از رنگ‌آمیزی کلریتینین و نیتریک اکسید سنتتاز برای تعیین حد ناحیه‌ی فانکشنال رکتوکولون استفاده شد، عارضه‌ی یبوست کمتر مشاهده شد و عمل جراحی نتایج بهتری به دنبال داشت.

با این حال، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه نظیر پایین بودن حجم نمونه و کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری، نتایج باید با احتیاط تفسیر شود و انجام مطالعات بیشتری در این زمینه توصیه می‌گردد.

## نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد در کودکان مبتلا به هیرشپرونک تحت عمل جراحی، رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی پروگزیمال قسمت گانگلیونی برای تعیین اختلال عملکرد روده بعد از عمل، می‌تواند مؤثر باشد.

## تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی جراحی بود که با شماره‌ی ۳۹۶۸۲۶ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و اجرا شد. از این رو، نویسندگان، از زحمات این معاونت سپاسگزاری می‌نمایند.

## References

- Hiradfar M, Sharifi N, Khajedaluae M, Zabolinejad N, Taraz JS. Calretinin immunohistochemistry: An aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. Iran J Basic Med Sci 2012; 15(5): 1053-9.
- Cheng LS, Schwartz DM, Hotta R, Graham HK, Goldstein AM. Bowel dysfunction following pullthrough surgery is associated with an overabundance of nitrergic neurons in Hirschsprung disease. J Pediatr Surg 2016; 51(11): 1834-8.
- Parmentier M, Passage E, Vassart G, Mattei MG. The human calbindin D28k (CALB1) and calretinin (CALB2) genes are located at 8q21.3---q22.1 and 16q22---q23, respectively, suggesting a common duplication with the carbonic anhydrase isozyme loci. Cytogenet Cell Genet 1991; 57(1): 41-3.
- Alexandrescu S, Rosenberg H, Tatevian N. Role of



- calretinin immunohistochemical stain in evaluation of Hirschsprung disease: an institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(12): 2955-61.
5. Goldstein AM, Hofstra RM, Burns AJ. Building a brain in the gut: development of the enteric nervous system. *Clin Genet* 2013; 83(4): 307-16.
  6. Vorobyov GI, Achkasov SI, Biryukov OM. Clinical features' diagnostics and treatment of Hirschsprung's disease in adults. *Colorectal Dis* 2010; 12(12): 1242-8.
  7. Neuvonen MI, Kyrklund K, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and quality of life after transanal endorectal pull-through for hirschsprung disease: Controlled outcomes up to adulthood. *Ann Surg* 2017; 265(3): 622-9.
  8. Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: A population-based study. *Ann Surg* 2010; 252(6): 977-81.
  9. Young HM. All is not normal in "Normoganglionic" bowel regions of Hirschsprung disease model mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1(1): 4-5.
  10. Coyle D, O'Donnell AM, Gillick J, Puri P. Altered neurotransmitter expression profile in the ganglionic bowel in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2016; 51(5): 762-9.
  11. Wu TT, Tsai TW, Shen YT, Hsu JD, Yang LC, Li C. Analyses of PRMT1 proteins in human colon tissues from Hirschsprung disease patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(9): 984-90, e254.
  12. Musser MA, Correa H, Southard-Smith EM. Enteric neuron imbalance and proximal dysmotility in ganglionated intestine of the Sox10(Dom/+) Hirschsprung mouse model. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1(1): 87-101.
  13. Zaitoun I, Erickson CS, Barlow AJ, Klein TR, Heneghan AF, Pierre JF, et al. Altered neuronal density and neurotransmitter expression in the ganglionated region of Ednrb null mice: Implications for Hirschsprung's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25(3): e233-e244.
  14. Musa ZA, Qasim BJ, Ghazi HF, Al Shaikhly AW. Diagnostic roles of calretinin in hirschsprung disease: A comparison to neuron-specific enolase. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23(1): 60-6.
  15. Kapur RP, Reed RC, Finn LS, Patterson K, Johanson J, Rutledge JC. Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung disease. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12(1): 6-15.
  16. Kacar A, Arikok AT, Azili MN, Ekberli AG, Tiryaki T. Calretinin immunohistochemistry in Hirschsprung's disease: An adjunct to formalin-based diagnosis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(3): 226-33.
  17. Holland SK, Ramalingam P, Podolsky RH, Reid-Nicholson MD, Lee JR. Calretinin immunostaining as an adjunct in the diagnosis of Hirschsprung disease. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15(5): 323-8.

## The Immunohistochemical Staining in Determination of Postoperative Bowel Dysfunction in Children with Hirschsprung's Disease

Mehradad Hoseinpour<sup>1</sup>, Sayed Mahmoud Mostafavi<sup>2</sup>, Mojdeh Beyraghdar<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The aim of this study was to evaluate the calretinin and nitric oxide (NO) immunohistochemical (IHC) staining in ganglionic segment of colon of children with Hirschsprung's disease (HD).

**Methods:** In a cross-sectional study, 60 children with HD entered the study, and underwent surgery to pull out the bowel from the anus to take biopsy from every 5 cm. Hematoxylin and eosin (H&E) and IHC methods were evaluated, and the results were reported to be poorly positive or severely positive for calretinin. All patients were followed up 1 and 6 months after the operation, and the results were compared between the two groups.

**Findings:** From 60 children with HD, 14 patients (23.3%) were symptomatic. In 14 symptomatic patients, all colorectal samples from ganglionic segments were negative for NO staining in comparison of placental NO staining as sham group. In the IHC examination, nuclear and cytoplasmic calretinin staining revealed ganglion cells in 52 patients as strongly positive, and weakly positive in 8 patients. Six patients in strongly positive group (11.5%) were symptomatic, while 8 patients whose calretinin staining was reported as weakly stained, had symptoms ( $P = 0.001$ ). Overall accuracy of prediction of postoperative constipation for calretinin staining was 96.67%.

**Conclusion:** According to the findings of our study, it seems that in children with HD who undergo surgery, proximal ganglion immunohistochemical staining may be effective in determining postoperative bowel dysfunction.

**Keywords:** Hirschsprung's disease; Immunohistochemistry; Calretinin; Nitric oxide

**Citation:** Hoseinpour M, Mostafavi SM, Beyraghdar M. **The Immunohistochemical Staining in Determination of Postoperative Bowel Dysfunction in Children with Hirschsprung's Disease.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(587): 582-8.

1- Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Sayed Mahmoud Mostafavi, Resident of Pediatric surgery, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mercy6565@yahoo.com

## مروری بر ویژگی‌های ژنومی کرونا ویروس جدید (2019-nCoV) و چشم‌اندازهای پیش رو در پاتوژنز و درمان عفونت کووید ۱۹

سمیه میرزاآقایی<sup>۱</sup>، سید حسین میرهندي<sup>۲</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

**مقدمه:** شیوع بیماری COVID-19 Coronavirus disease-2019 ناشی از ویروس 2 Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) دسته‌ی کروناویروس‌ها موسوم به 2019-nCoV، از اواخر سال ۲۰۱۹ میلادی در چین و در پی آن در دیگر کشورها، هنوز موضوع اصلی و مورد توجه در همه‌ی مجامع علمی و اجتماعی دنیا می‌باشد. با توجه به نوظهور بودن این ویروس، کسب اطلاعاتی درمورد تشابه یا تفاوت‌های آن با سایر ویروس‌های این خانواده، ویژگی‌های ژنتیک، چرخه‌ی بیولوژیک و چگونگی عملکرد پاتولوژیک آن، می‌تواند کمک شایانی در اتخاذ راهبردهای دقیق‌تر و بازدهی بالاتر در شناخت، کنترل و درمان بیماری حاصل از آن داشته باشد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مروری نقلی، تلاش شده است تا با جمع‌بندی مختصری از گزارش‌های متعدد علمی از دسامبر ۲۰۱۹ تا آوریل ۲۰۲۰ در زمینه‌ی مشخصات ویروس، ویژگی‌های ژنوم آن و ارزیابی با شواهد علمی از پیش موجود در زمینه‌ی کروناویروس‌ها، راهکارهای پیش رو در پاتوژنز، درمان و طراحی و تولید واکسن علیه آن ارایه شود.

**یافته‌ها:** واکاوی و مقایسه‌ی ژنوم کروناویروس جدید با دیگر اعضای این خانواده، نشان دهنده‌ی شباهت زیاد بخش‌های مختلف ژنوم با انواع بیماری‌زای قبلی SARS (Middle East Respiratory Syndrome) و MERS می‌باشد و منشأگیری از آن گونه‌هایی با میزبان خفاش را نشان می‌دهد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اضطراب شناخت و معرفی راهکارهای درمانی و پیش‌گیرانه در پاندمی حاضر، شناخت مکانیسم‌های مولکولی درگیر در تکثیر و عفونت‌زایی ویروس بر پایه‌ی شباهت ژنوم آن با دیگر هم‌خانواده‌های کرونا ویروسی و همچنین، ویروس‌های دیگر، امکان پیش‌بینی راهبردهای فوری و امیدبخش را در مواجهه با ویروس فراهم می‌آورد.

**واژگان کلیدی:** کرونا ویروس؛ کووید ۱۹؛ SARS-CoV-2؛ ژنومیکس؛ درمان

**ارجاع:** میرزاآقایی سیمیه، میرهندي سید حسین. مروری بر ویژگی‌های ژنومی کرونا ویروس جدید (2019-nCoV) و چشم‌اندازهای پیش رو در پاتوژنز و درمان عفونت کووید ۱۹. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۳۸؛ ۱۳۹۹: ۵۸۷-۶۰۱ (۵۸۹-۶۰۱).

#### مقدمه

در حال حاضر، بیماری ویروسی Coronavirus disease-2019 (COVID-19) بزرگ‌ترین و چالش برانگیزترین اپیدمی‌هایی است که به سرعت در تمام کشورهای دنیا گسترش یافته است. با مطالعه‌ی مشخصات ژنتیک ویروس جدید (2019-nCoV) و مقایسه‌ی آن با ژنوم سایر کروناویروس‌های توالی‌یابی شده و با در نظر گرفتن علایم عفونت در بیماران (که بارزترین آن‌ها عبارت از علایم حاد تنفسی مشابه اما با علایم ملایم‌تر نسبت به عفونت ناشی از Severe acute respiratory syndrome coronavirus

(SARS-CoV) در اپیدمی ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ بود)، منجر به نام‌گذاری آن با عنوان کروناویروس سندرم حاد تنفسی شماره‌ی ۲ یا SARS-CoV-2 شد. اطلاعات ژنومیک ویروس‌ها، اکنون و در آینده به شناسایی اولویت‌های تحقیقات ویروس‌شناسی و آن گاه کنترل ویروس در جوامع درگیر کمک خواهد کرد (۱).

بررسی اولین موارد بیماران گزارش شده در ووهان (Wuhan) چین دلالت بر منشأ حیوانی این ویروس دارد، اما با وجود تمام تمهیدات پیش‌گیرانه، به خاطر قابلیت بالای ویروس در انتقال از انسان به انسان، به سرعت به کشورهای دیگر انتشار یافت. انتقال

۱- محقق پسا دکتری، دکتری ژنتیک مولکولی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سید حسین میرهندي؛ استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: s.h.mirhendi@gmail.com



موضوع، تا حد زیادی به تنوع بسیار بالای کروناویروس‌ها و قابلیت سازگاری آن‌ها با شرایط اکولوژیک جدید و میزبان‌های متنوع بر می‌گردد. سه دلیل عمده برای انعطاف‌پذیری این ویروس‌ها در انتخاب میزبان مطرح شده است:

(۱) ماهیت خط‌پذیری بالای آنزیم RNA پلیمرز وابسته به RNA (RdRp) در کروناویروس‌ها که نرخ جهش را به حد ۱ در هر ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ نوکلئوتید تکثیر شده افزایش می‌دهد.

(۲) فراوانی نوترکیبی RNA همولوگ در کروناویروس‌ها که به دلیل قابلیت ویژه‌ی کروناویروس‌ها موسوم به انتخاب کپی (Copy-choice) است که امکان سوئیچ تصادفی RNA الگو در طی فرایند تکثیر RNA را فراهم می‌آورد.

(۳) اندازه‌ی ژنوم کروناویروس‌ها (۲۶/۴-۳۱/۷ کیلوباز) که در بین ویروس‌های دارای RNA از همه بزرگتر است. اندازه‌ی بزرگ ژنوم قابلیت مضاعفی در تغییر ژن‌ها و سازگاری با شرایط متنوع و متغیر را برای اعضای این خانواده فراهم می‌آورد. این ویژگی‌ها، می‌تواند منجر به نتایج فاجعه‌باری به دنبال شیوع گونه‌های حیوانی در بین انسان‌ها شود (۹).

هدف از انجام مطالعه‌ی مروری حاضر، این بود که با جمع‌بندی یافته‌های اخیر علمی در زمینه‌ی ویژگی‌های کلی کروناویروس‌ها، به ویژه مشخصه‌های ژنتیک آن‌ها و مقایسه‌ی 2019-nCoV با سایر خویشاوندانش، نحوه‌ی عملکرد و بیماری‌زایی این ویروس را بهتر دریابیم تا شاید جهت انتخاب راهکارهای تشخیصی و درمانی کارآمد، موفق‌تر عمل کنیم.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی مروری نقلی، تلاش شده است تا با جمع‌بندی مختصری از گزارش‌های متعدد علمی از دسامبر ۲۰۱۹ تا آوریل ۲۰۲۰ در زمینه‌ی مشخصات ویروس، ویژگی‌های ژنوم آن و ارزیابی با شواهد علمی از پیش موجود در زمینه‌ی کروناویروس‌ها، راهکارهای پیش رو در پاتوژنز، درمان و طراحی و تولید واکسن علیه آن ارایه شود.

### یافته‌ها

واکاوای و مقایسه‌ی ژنوم کروناویروس جدید با دیگر اعضای این خانواده، نشان دهنده‌ی شباهت زیاد بخش‌های مختلف ژنوم با انواع بیماری‌زای قبلی SARS و MERS می‌باشد و منشأگیری آن از گونه‌هایی با میزبان خفاش را نشان می‌دهد.

**طبقه‌بندی کروناویروس‌ها و ساختار کلی ژنتیک آن‌ها:**  
کروناویروس‌ها، متعلق به زیرخانواده‌ی Coronavirinae، خانوادگی Coronaviridae و شاخه‌ی Nidovirales می‌باشند. این ویروس‌ها،

ویروس بین انسان‌ها از طریق ریزقطرات (Droplet) و همچنین، تماس مستقیم صورت می‌گیرد و دوره‌ی کمون آن به طور متوسط ۶/۴ روز محاسبه شده است. تب و به دنبال آن سرفه، از معمول‌ترین علائم گزارش شده در بین بیماران می‌باشد و تصاویر سی‌تی اسکن (Computational tomography یا CT)، Ground-glass opacity در هر دو ریه را نشان می‌دهد. طبق گزارش WHO World Health Organization (جولای ۲۰۲۰) ۱۳/۳۷۸/۸۵۳ نفر به این عفونت مبتلا شده‌اند که از بین آن‌ها، ۵۸۰/۰۴۵ نفر جان خود را از دست داده‌اند. همچنان، نمی‌توان عواقب حاصل از اپیدمی این ویروس را پیش‌بینی کرد، اما دولت‌ها در تلاش برای ایجاد تمهیداتی در جهت کنترل بیماری و تأثیرات وسیع بهداشتی-اجتماعی ناشی از آن هستند. همه‌ی این تمهیدات در سایه‌ی به دست آوردن اطلاعات هر چه بیشتر در مورد مشخصات ویروس و عفونت ناشی از آن امکان‌پذیر است. در همین راستا، محققان در سرتاسر دنیا تلاش‌های بی‌وقفه‌ای جهت شناسایی ویروس و ویژگی‌های آن در پیش گرفته‌اند که لازمه‌ی معرفی راهبردهای درمانی مؤثر و راهکارهای پیش‌گیرانه از جمله تولید واکسن علیه این ویروس می‌باشد (۳-۲).

کروناویروس‌ها، اصلی‌ترین پاتوژن‌های شناخته شده در بیماری‌های تنفسی طی سال‌های گذشته بوده‌اند. مطالعات صورت گرفته بر روی محتوای ژنتیک Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) و SARS-CoV به عنوان دو عامل اصلی عفونت‌های اپیدمی‌ک کروناویروسی اخیر و 2019-nCoV و مقایسه‌ی آن با ژنوم CoVهای خفاش‌ها، حاکی از این است که این حیوانات، میزبان اولیه‌ی هر سه نوع CoV هستند که در طی ۱۸ سال اخیر، عامل اپیدمی‌های گسترده در مناطقی از جهان و اغلب با منشأ اولیه از کشور چین بوده‌اند. این مسئله، می‌تواند به دلیل ویژگی‌های زیستی این حیوانات و ارتباط نزدیک آن‌ها با انسان و به ویژه عادات و فرهنگ چینی‌ها در تغذیه از حیوانات باشد؛ به نحوی که پیش‌تر، احتمال بروز یک اپیدمی گسترده با منشأ خفاش و با احتمال زیاد از مبدأ چین بیان شده و اهمیت شناسایی و پیش‌گیری از آن مطرح بوده است (۷-۴). در این راستا، چالش اصلی پیش رو برای مقابله با همه‌گیری‌های مربوط به عفونت‌های ناشی از CoVها، تنوع زیاد این ویروس‌ها و نیاز به تمهید راهبردهای درمانی کارآمد در شرایط اضطراری شیوع اپیدمی احتمالی ناشی از گونه‌های جدید این ویروس‌ها می‌باشد (۸، ۶).

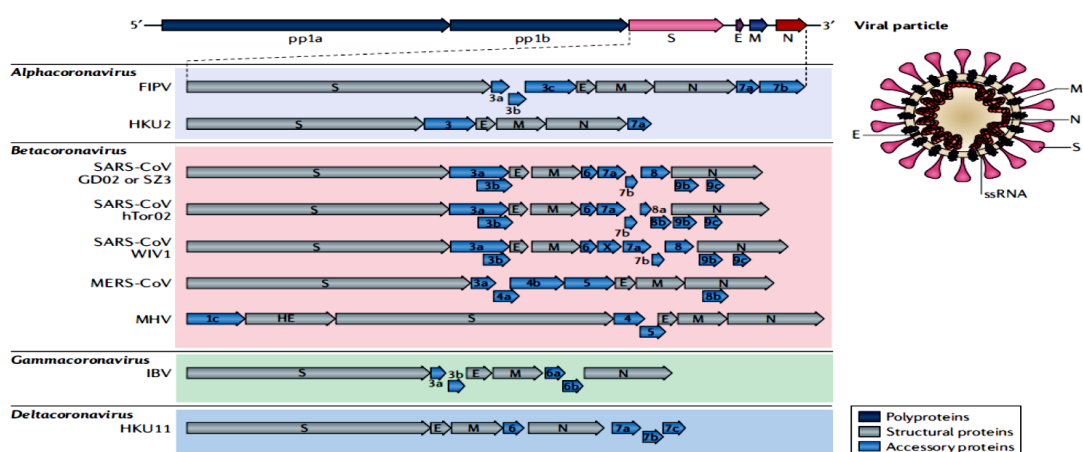
با وجود تلاش‌های گسترده جهت شناسایی و معرفی راهبردهای درمانی علیه انواع مختلف کروناویروس‌های بیماری‌زا، هنوز هیچ یک از راهبردهای درمانی معرفی شده، نتوانسته‌اند استانداردهای لازم جهت تأیید توسط سازمان غذا و دارو (FDA) یا Food and Drug Administration (را کسب کنند (۸). این

بسیار بالا است و عفونت حاصل از آن، از یک بازار فروش عمده‌ی حیوانات در شهر Wuhan در ایالت Hubei چین شروع شده و اکنون به طور گسترده در بسیاری از کشورها در حال گسترش است (۱۲-۱۰).

**بررسی توالی ژنوم 2019-nCoV و ارتباط فایلوژنتیک آن با سایر کروناویروس‌ها و منشأ احتمالی آن:** بررسی و مقایسه‌ی توالی ژنوم، کروناویروس‌های مختلف، حاکی از ۵۴ درصد تشابه در کل توالی ژنوم، ۵۸ درصد تشابه در توالی‌های کد کننده‌ی پروتئین‌های غیر ساختاری و ۴۳ درصد تشابه در توالی‌های کد کننده‌ی پروتئین‌های ساختاری آن‌ها می‌باشد. این موضوع، نشان می‌دهد که پروتئین‌های غیر ساختاری، حفاظت شده‌ترین نواحی و پروتئین‌های ساختاری متنوع‌ترین نواحی را به خود اختصاص داده‌اند که توجیه کننده‌ی سازگاری‌پذیری انواع مختلف این ویروس‌ها با طیف متنوعی از میزبان‌ها می‌باشد. ویروس‌های دارای RNA نسبت به انواع دارای DNA میزان جهش‌پذیری بالاتری دارند و احتمال می‌رود به همین دلیل، اندازه‌ی ژنوم آن‌ها اغلب کوچک و حدود ۱۰ کیلوباز باشد. در این میان، اندازه‌ی بزرگ ژنوم کروناویروس‌ها (حدود ۳۰ کیلوباز) را می‌توان به ویژگی‌های خاص (RTC یا Replication-transcription complex) نسبت داد که شامل انواع آنزیم‌های ویرایشگر RNA از جمله ۵'-۳' اگزوبیونوکلئاز است که نقش تصحیح کننده (Proofreading) را در RTC به عهده دارد. قابلیت نوترکیبی همولوگ و غیر همولوگ RNA کروناویروس‌ها، امکان تنوع بسیار بالا و سازگاری با انواع میزبان‌های مختلف را برای این ویروس‌ها به ارمغان آورده است (۱۴-۱۳).

مجموعه‌ی متنوعی از ویروس‌های دارای پوشش (Enveloped) با ماده‌ی ژنتیک RNA تک رشته به صورت +ssRNA می‌باشند و می‌توانند عفونت‌هایی با شدت‌های مختلف در ریه و گاهی روده، کبد و اعصاب در میزبان‌های انسان، سایر پستانداران و پرندگان ایجاد کنند. شکل ۱، طبقه‌بندی کروناویروس‌ها (CoVs) را به چهار جنس مختلف آلفا (Alphacoronavirus)، بتا (Betacoronavirus)، گاما (Gammacoronavirus) و دلتا (Deltacoronavirus) بر اساس شباهت‌های فایلوژنتیک نشان می‌دهد (۹). کروناویروس‌های نوع آلفا و بتا، تنها پستانداران را آلوده می‌کنند و می‌توانند با ایجاد عفونت‌های تنفسی و گوارشی به ویژه در انسان و پستانداران، عواقب اپیدمیولوژیک گسترده به بار آورند.

چهار گونه‌ی HKU1 و NL63، OC43، 229E از گروه بتاکروناویروس‌ها (CoVs) در مجاری فوقانی تنفسی، عفونت خفیف ایجاد می‌کنند که با عنوان کلی سرماخوردگی معمولی شناسایی می‌شود. دو گونه‌ی دیگر کروناویروس، عامل سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV) و کروناویروس عامل سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) هستند که به ترتیب یکی عامل همه‌گیری عفونت حاد تنفسی در سال‌های ۲۰۰۳-۲۰۰۲ در چین و دیگری در خاورمیانه در سال ۲۰۱۲ و هر دو با منشأ حیوانی (Zoonotic) بوده‌اند. کروناویروس‌های نوع گاما و دلتا اغلب پرندگان را آلوده می‌کنند، اما برخی از آن‌ها، امکان ایجاد عفونت در پستانداران را هم دارند (۷، ۴). مطالعات ژنومیک نشان داده‌اند که SARS-CoV-2، هفتمین عضو از CoVs با میزبان انسان و سومین CoV با منشأ حیوانی با شیوع



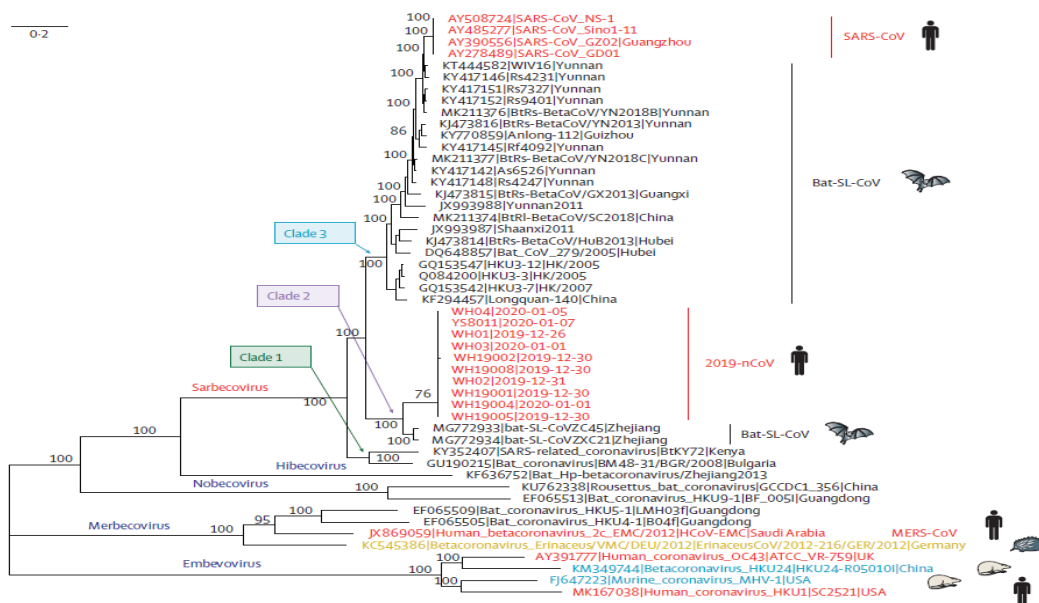
شکل ۱. ساختار کلی ژنوم کروناویروس‌ها و مقایسه‌ی برخی قسمت‌های مهم‌تر از ژنوم، ژن و پروتئین‌ها در انواع آن‌ها. ژنوم کروناویروس‌ها +ssRNA است که دو سوم انتهایی ۵' ژنوم، پلی‌پروتئین‌های pp1a/b را کد می‌کنند که پس از شکستن محصول آن توسط پروتئین‌ها، بر حسب گونه تا ۱۶ پروتئین غیر ساختاری مجزا را تشکیل می‌دهند. یک سوم انتهایی ۳' پروتئین‌های ساختاری S، E، M و N را کد می‌کنند. گونه‌های مختلف حاوی ژن‌های کمکی (Accessory) هستند که اختصاصی گونه می‌باشند و برای همانندسازی ویروس ضروری نیستند. در این شکل، چند نمونه‌ی پروتوتیبیک از سویه‌های مختلف چهار جنس مختلف کروناویروس‌ها به طور شماتیک نشان داده شده‌اند (۷).

توجه به میزان بالای تنوع ژنتیکی ویروس‌های RNA دار، تغییرات ژنتیکی ممکن است منجر به عدم اتصال نوکلئیک اسیدهای پرایمر یا پروب به توالی هدف شده و اعتبار تشخیص را کاهش دهد (۱۵).

**ژنومیک کروناویروس‌ها و تکثیر در سلول میزبان:** اساس سازمان‌دهی ژنوم در همه‌ی کروناویروس‌ها با دیگر اعضای شاخه‌ی Nidovirus (جنس Torovirus و همچنین خانواده‌ی Coronaviridae و اعضای خانواده‌ی Arteriviridae) مشابه است. دوسوم اولیه‌ی انتهای ۵ ژنوم را دو ORF بزرگ (Open reading frame یا ORF1a/b) شامل ژن‌های رپلیکاز (rep 1a و rep 1b) به خود اختصاص می‌دهند که پس از اتصال و فیوژن ذره‌ی ویروسی با سلول میزبان، در نتیجه‌ی شناسایی گیرنده‌ی سطح سلولی توسط پروتئین اسپایک ترجمه می‌شود و دو پلی‌پروتئین pp1a و pp1ab را ستر می‌کند. این دو پلی‌پروتئین، در نتیجه‌ی یک فرایند فریم شیفت ریپوزوم در نتیجه‌ی توقف آن در ناحیه‌ی کدون پایان repla، بلوکه شدن ریپوزوم در برخورد با یک RNA pseudoknot و فراهم شدن امکان لغزیدن ریپوزوم به اندازه‌ی یک نوکلئوتید به عقب، روی یک توالی لغزنده (3'-UUUAAAC-5') تعبیه شده در این ناحیه صورت می‌گیرد که با عبور ریپوزوم و ترجمه‌ی rep1b در ادامه، pp1ab تولید می‌شود.

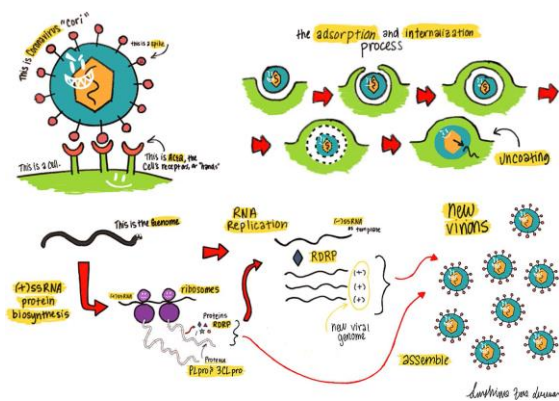
مقایسه‌ی توالی ژنوم ویروسی به دست آمده از ۹ بیمار از ۳ بیمارستان مختلف در ووهان، نشان داده است که ژنوم ویروس جدید با دو کروناویروس شبیه عامل سندرم حاد تنفسی (SARS-like coronavirus) با منشأ خفاش، یعنی bat-SL-CoVZXC21 و bat-SL-CoVZC45 که در سال ۲۰۱۸ در Zhoushan در شرق چین شناسایی شدند، به ترتیب ۸۷/۹ درصد و ۸۷/۲۳ درصد شباهت دارد (شکل ۲) (۱۱).

**توالی‌یابی ژنوم 2019-nCoV و اهمیت آن در ردیابی و شناسایی مولکولی ویروس در بیماران:** گروه‌های متعددی از محققین اقدام به طراحی روش‌های مولکولی برای شناسایی این ویروس کرده‌اند که اغلب آن‌ها بر مبنای روش Realtime-polymerase chain reaction (RT-PCR) هستند. توالی‌یابی ژنوم، امکان طراحی پرایمر و پروب‌های اختصاصی را برای تشخیص COVID-19 در نمونه‌های بالینی فراهم می‌آورد. در حال حاضر، قطعات مختلفی همچون ORF1b-nsp14، E، RdRP، N3، N2، N1، ORF1ab ردیابی و شناسایی ویروس در کیت‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر چه در طراحی این روش‌ها سعی شده است که نواحی حفاظت شده و ثابت (Conserved) ژنوم ویروس‌ها استفاده شود، با



شکل ۲. درخت فایلوژنتیک ترسیم شده بر اساس توالی کامل ژنوم 2019-nCoV در مقایسه با ژنوم بتاکروناویروس‌های دیگر. توالی‌یابی ژنوم 2019-CoV از ۹ بیمار مختلف و یک نمونه‌ی کشت شده‌ی بیمار با ژنوم نمونه‌های مختلف بتاکروناویروس‌ها، ۵ زیرجنس مختلف را نشان می‌دهد. زیرجنس Sarbecovirus به سه زیرمجموعه‌ی دیگر طبقه‌بندی می‌شود؛ به این ترتیب که clade1 شامل دو سویه‌ی مرتبط با SARS (SARS-CoV-related strains) و clade2 شامل 2019-nCoV‌های به دست آمده از بیماران در ووهان چین و همچنین، دو سویه‌ی مشتق از خفاش مشابه SARS (SARS-like strain) می‌باشد و دیگر انواع کروناویروس‌های شبه SARS در clade3 قرار گرفته‌اند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، انواع به دست آمده از خفاش در کف clade3 است و از نظر فایلوژنتیک نزدیک‌تر به 2019-nCoV طبقه‌بندی می‌شوند. این مسأله، ارتباط کاملی نزدیک 2019-nCoV را با گونه‌های مشتق از میزبان خفاش نشان می‌دهد (۱۱).

واسط شبکه‌ی اندوپلاسمی - دستگاه گلژی (ERGIC) یا (Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment) وارد می‌شود. در این وزیکول‌ها، ژنوم ویروسی توسط پروتئین N کپسول‌دار می‌شود و از غشای ERGIC که حاوی پروتئین‌های ساختاری ویروس است، جوانه می‌زند و ویروس بالغ تشکیل می‌شود.



شکل ۳. چرخه‌ی زیستی کروناویروس‌ها. با ورود به سلول میزبان و تکثیر آن درون سلول، رشته‌ی RNA+ داخل سلول آزاد می‌شود و با تکثیر خود و تولید اجزای کپسید ویروس، امکان تشکیل ذرات ویروسی جدید را فراهم می‌آورد. اتصال ذره‌ی ویروسی با سطح سلول از طریق اتصال پروتئین S به گیرنده‌ی آن در سطح سلول امکان ورود ژنوم تک رشته‌ی RNA به سیتوپلاسم و بیان ORF1a/b و ایجاد pp1a و pp1ab را فراهم می‌آورد. جدا شدن اجزای این پلی‌پروتئین‌ها از طریق پروتئین‌های PLpro و 3CLpro صورت می‌گیرد. یکی از این پروتئین‌ها، آنزیم RdRp است که در تکثیر دیگر RNAهای تک رشته + ژنومیک و ساب‌ژنومیک نقش دارد. در این فرایند، RNAهای تک رشته‌ی منفی به عنوان رشته‌های حد واسط عمل می‌کنند. پروتئین‌های ساختاری در نتیجه‌ی ترجمه‌ی RNAهای ساب‌ژنومیک بیان می‌شوند و به این ترتیب، با تکمیل اجزای مختلف، تشکیل ذره‌ی ویروسی تکمیل می‌شود (۲۲).

پروتئین M از طریق میان‌کنش‌های پروتئین-پروتئین، سر هم شدن و تشکیل ذرات ویروسی را هدایت می‌کند و برای این عملکرد خود، نیازمند حضور پروتئین E می‌باشد. هر چند که از نظر کمیت پروتئین E بسیار کمتر از M است، اما بدون آن، پروتئین M قادر به تشکیل ذرات شبه ویروسی (Virus-like particle یا VLP) نمی‌باشد. پروتئین N با کپسول‌دار کردن ژنوم و فیوژن آن با ERGIC، بسته‌بندی ذرات ویروسی را تسهیل می‌کند. در این مرحله، ورود پروتئین S به ویریون‌ها صورت می‌گیرد که از طریق میان‌کنش آن با پروتئین M انجام می‌شود (۱۶). با توجه به نقش کلیدی پروتئین E در تشکیل VLP‌ها، به عنوان یکی از اهداف درمانی در عفونت‌های ناشی از کروناویروس‌ها در نظر گرفته شده است (۱۸-۱۹).

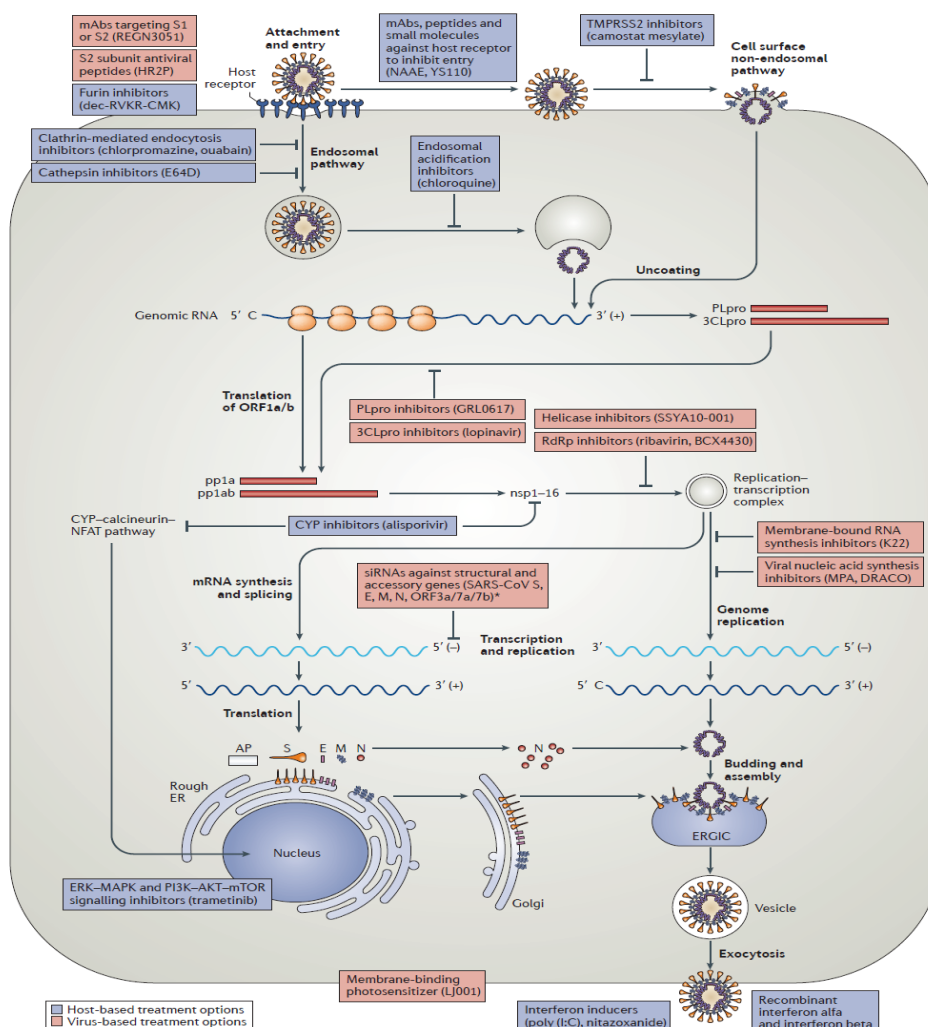
یک سوم انتهای ژنوم حاوی ژن‌های کد کننده‌ی گلیکوپروتئین‌های پوششی به ترتیب مشتمل بر زائده‌های سطحی یا اسپایک (Spike یا S)، پوشش (Envelope یا E)، غشا (Membrane یا M) و نوکلئوکپسید (Nucleocapsid یا N) می‌باشند. به جز ژن‌های ساختاری، برخی ژن‌های کمکی غیر ضروری اختصاصی گونه هم در این ناحیه قرار گرفته‌اند (۱۶-۱۷).

پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab به ترتیب پروتئین‌های غیر ساختاری (Non-structural proteins یا nsps) ۱-۱۱ و ۱-۱۶ را کد می‌کنند که در فرایندهای پروتئولیتیک، تکثیر ژنوم، رونوشت‌برداری mRNAهای ساب‌ژنومیک و عفونت‌زایی ویروس در میزبان دخالت دارند. بسته به نوع کروناویروس، دو یا سه پروتئاز ویروسی شامل پروتئاز شبه پاپائین (Papain-like protease) یا PLpro و یک سرین پروتئاز که پروتئاز شبه کموتریپسین (3C-like protease یا 3CLpro) یا پروتئاز اصلی (Main protease) یا Mpro نامیده می‌شود. این پلی‌پروتئین‌ها را به اجزای پروتئینی مجزا می‌شکنند. بیشتر nspsها، دامین‌های آنزیمی و عملکردی جهت همانندسازی RNA را شامل می‌شوند که برای تشکیل کمپلکس رپلیکاز-ترنس کریپتاز (RTC) سر هم می‌شوند و محیط مناسب جهت همانندسازی و رونوشت‌برداری RNAهای ساب‌ژنومیک را فراهم می‌آورند. از آن جمله، می‌توان به nsp12 کد کننده‌ی آنزیم RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRp)، nsp13 کد کننده‌ی دامین هلیکاز و nsp14 کد کننده‌ی اگزوبیونوکلتاز (ExoN) که جهت حفظ صحت همانندسازی ضروری است، اشاره کرد. علاوه بر این، nspsها می‌توانند در فعالیت‌های دیگری نظیر مهار پاسخ‌های ایمنی ذاتی میزبان و فرایندهای دیگر نقش داشته باشند که بسیاری هنوز ناشناخته است (۱۴، ۱۶).

به دنبال تشکیل کمپلکس رپلیکاز، سنتز RNAهای ژنومیک و ساب‌ژنومیک صورت می‌گیرد. در واقع، RNAهای ساب‌ژنومیک، mRNAهای مربوط به ژن‌های کمکی و ساختاری هستند که پایین‌دست ژن‌های پلی‌پروتئین‌های رپلیکاز قرار می‌گیرند و RNAهای Positive-sense مربوط به همه‌ی آن‌ها در انتهای ۳' خود با انتهای ۳' RNA ژنوم مشترک می‌باشند و مجموعه‌ای از RNAهای تودرتو (Nested) را به وجود می‌آورند که مشخصه‌ی اصلی شاخه‌ی Nidovirales می‌باشد. هر دو نوع RNA ژنومیک و ساب‌ژنومیک، از روی رشته‌های حد واسط منفی ساخته می‌شوند که دارای توالی‌های مکمل پلی‌آدنیل و توالی رهبر می‌باشند و از نظر مقدار ۱ درصد رشته‌های مثبت می‌باشند (شکل ۳) (۱۶).

پس از سنتز رپلیکازها و RNAهای ساب‌ژنومیک، پروتئین‌های ساختاری ویروس (S، E و M) طی فرایند ترجمه سنتز می‌شوند و به داخل شبکه‌ی اندوپلاسمی و از آن جا به شبکه‌ی وزیکولی حد

ژنومیک کروناویروس‌ها و رویکردهای درمانی: انواع گزینه‌ها نظیر واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های منوکلونال، درمان‌های بر پایه‌ی الیگونوکلوئیدها، پپتیدها، اینترفرون‌ها و داروهای کوچک-مولکول برای مقابله با 2019-nCoV وجود دارد. با این حال، متأسفانه هنوز هیچ دارو یا واکسن تأیید شده‌ای علیه کروناویروس‌ها وجود ندارد و حتی در شرایط اضطراری کنونی، رسیدن به یک راهبرد درمانی اختصاصی برای 2019-nCoV، می‌تواند ماه‌ها و حتی سال‌ها به طول انجامد. با این توضیح، شاید مناسب‌ترین راه هدف‌گذاری مجدد داروهای تأیید شده‌ی قبلی باشد که درمان عفونت‌های ویروسی ناشی از Human immunodeficiency viruses (HIV)، و ویروس هپاتیت B (Hepatitis B virus یا HBV)، و ویروس هپاتیت C (Hepatitis C virus یا HCV) و همچنین، کروناویروس‌های مسؤل SARS و MERS را امکان‌پذیر کرده‌اند. راهکارهای درمانی موجود را می‌توان به دو دسته‌ی کلی Virus-based و Host-based طبقه‌بندی کرد که به ترتیب، مولکول‌ها و اجزای ساختمانی یا عملکردی ویروسی و یا میزبان را هدف قرار می‌دهند (شکل ۴). برای این منظور، با تأکید بر جنبه‌های مشترک 2019-nCoV با دیگر ویروس‌ها که از اطلاعات حاصل از بررسی توالی‌های حفظ شده در ژنوم و شباهت توالی اسیدهای آمینه‌ی پروتئین‌های ساختاری و آنزیم‌های کلیدی ویروس به دست آمده‌اند، می‌توان راهکارهای درمانی مشترکی اتخاذ کرد (۲۱-۲۰).



شکل ۴. راهکارهای درمانی بالقوه‌ی موجود بر اساس روابط ویروس-میزبان در راستای مهار چرخه‌ی زیستی کروناویروس‌ها. راهبردهای درمانی بر اساس Host-based و Virus-based به تفکیک به رنگ‌های آبی و قرمز در شکل نشان داده شده‌اند (۷).

+ : رشته‌ی RNA مثبت؛ - : رشته‌ی RNA منفی؛ AP: پروتئین‌های کمکی (Accessory proteins)؛

ERGIC) Endoplasmic-reticulum-Golgi intermediate compartment): تشکیلات حد واسط گلژی شبکه‌ی اندوپلاسمی



از میان انواع پروتئین‌های ویروس، پروتئین‌های غیر ساختاری RdRp، PLpro، 3CLpro و هلیکاز، به واسطه‌ی شناخته شده بودن عملکرد زیست‌شناختی و جایگاه فعال آنزیمی آن‌ها و انواع ساختاری پروتئین S به واسطه‌ی نقش کلیدی آن در ورود ویروس، از مهم‌ترین اهداف دارویی جهت طراحی مهارکننده‌های کوچک مولکول می‌باشند (۲۱).

**ORF1a/b** مهارکننده‌های آنزیمی (Anti-CoV) متعددی علیه پروتئین‌های کد شده توسط ORF 1a/b معرفی شده‌اند که قابلیت مهار فعالیت ویروس را در شرایط برون‌تنی از خود نشان داده‌اند (۲۲، ۸). Lopinavir/ritonavir و GRL-001 از جمله مهارکننده‌های پروتئاز 3CLpro هستند که برای درمان HIV معرفی شده‌اند و استفاده از این مهارکننده‌ها در درمان عفونت‌های ناشی از کروناویروس‌ها نظیر SARS و MERS نیز توصیه شده است (۲۳-۲۴) و بررسی‌های بالینی این دارو روی بیماران COVID-19 با شرایط حاد نتایج رضایت‌بخشی نشان داده است (۲۵). از مهارکننده‌های PLpro می‌توان GRL0617 را نام برد که با اتصال کووالان اختصاصی به پروتئاز و القای تغییر کانفورماسیونی در جایگاه فعال آن، باعث مهار تکثیر و عفونت‌زایی SARS-CoV می‌شود (۲۶).

**RNA پلیمرز وابسته به RdRp (RdRp):** وظیفه‌ی کلیدی رونوشت‌برداری RNAهای ژنومیک و انواع ساب‌ژنومیک را در ویروس به عهده دارد. از جمله ویژگی‌های خاص این آنزیم، خط‌پذیری آن است که شانس جهش‌پذیری بالای آن را فراهم می‌آورد و دیگری، قابلیت Strand switching این آنزیم است که امکان نوترکیبی را برای اعضای کروناویروس‌ها فراهم می‌کند و به این ترتیب، نقش مهمی در تکامل کروناویروس‌ها ایفا می‌کند. این ویژگی‌ها، RdRp را به عنوان یکی از اهداف کلیدی در پیش‌بینی راهبردهای درمانی علیه کروناویروس‌ها مورد توجه محققین قرار داده است (۲۲، ۱۶، ۸). بررسی مقایسه‌ای ژنوم 2019-nCoV حاکی از تشابه ۹۶ درصدی توالی RdRp آن با SARS-CoV است. این مشخصه، احتمال اثرپذیری داروهای طراحی شده علیه RdRp SARS-CoV را در مقابله با 2019-nCoV مطرح می‌کند (۲۷). آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، دارای قابلیت مهار تکثیر RNA ویروسی از معمول‌ترین داروها در مهار عفونت‌های ویروسی هستند. Ribavirin و Favipiravir، هر دو از مهارکننده‌های RdRp هستند که در عفونت‌های ناشی از ویروس‌های دارای RNA از جمله کروناویروس‌ها معرفی شده‌اند (۲۹-۲۸، ۸). Ribavirin در دزهای بالا علیه SARS-CoV و MERS-CoV استفاده می‌شود؛ هر چند که با توجه به عوارض جانبی دزهای بالا، مصارف بالینی آن در بیماری‌های شدید ناشی از کروناویروس‌ها محدود است و توصیه نمی‌شود (۳۰، ۸).

گلیکوپروتئین سطحی اسپایک (S): برقراری ارتباط بین ویروس و گیرنده‌ی سلول میزبان، نقش کلیدی در عفونت‌زایی ویروس ایفا می‌کند و گلیکوپروتئین S در کروناویروس‌ها، این نقش را به عهده دارد. ناحیه‌ی S از بخش انتهایی آمین که ناحیه‌ی متصل شونده به گیرنده‌ی S1 نامیده می‌شود و انتهای کربوکسیل که زیرواحد فیوژن S2 می‌باشد، تشکیل شده است. در ناحیه‌ی اتصال S1-S2، ناحیه‌ی برش پروتئاز قرار دارد که شکستن آن جهت فعال‌سازی فرایند فیوژن، ورود ویروس و تشکیل سن‌سیتوم ضروری است. S1 یا دمین متصل شونده به گیرنده (RBD)، با اتصال به گیرنده‌ی سطح سلول، باعث تغییر در کانفورماسیون زیرواحد S2 (ناحیه‌ی ساقه در S) و در نتیجه، نزدیک شدن ویروس به غشای سلول و در نهایت امکان انجام فرایند فیوژن می‌شود.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (mAbs) علیه S1 و همچنین، مهارکننده‌های S2، قابلیت بالایی در مهار فعالیت کروناویروس‌ها در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی از خود نشان داده‌اند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، علیه زیرواحد S1 این گلیکوپروتئین از اتصال ویروس و گیرنده‌ی آن در سطح سلول جلوگیری می‌کنند و آنتی‌بادی‌های ضد زیرواحد S2 می‌توانند مانع از فیوژن ذره‌ی ویروسی و سلول و به این ترتیب، ورود ویروس شوند (۳۵-۳۴). علاوه بر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (۳۷-۳۶)، ترکیبات دیگر نیز با قابلیت مهار عملکرد گلیکوپروتئین Spike، می‌توانند ورود ویروس را به سلول میزبان مختل کنند. از آن جمله، می‌توان Griffithsin را نام برد که یک لکتین مشتق از جلبک قرمز با تمایل بالا برای گلیکوپروتئین‌های

راهبردهای دیگر *Host-based*، پروتئازهای درگیر در مسیر ورود ویروس از سطح سلول یا از طریق مسیر اندوزومال را هدف قرار می‌دهند که با شکست ناحیه *S*، موجب فعال‌سازی فرایند فیوژن می‌شوند. از این دسته، می‌توان مهارکننده‌های کاتپسین‌ها (*Catepsins*) یا سیستمین پروتئازهای درگیر در مسیر اندوزومال را نام برد. *K11777* و یک آنالوگ وینیل‌سولفون (*Vinylsulfone*) در زمره‌ی این دسته از مهارکننده‌ها هستند که اثرات مفیدی نه تنها در مدل‌های حیوانی عفونت‌های انگلی (۴۳)؛ بلکه در درمان طیف وسیعی از *RNA* ویروس‌های پوشش‌دار نظیر کروناویروس‌ها (*SARS-CoV*، *MERS-CoV*، *HCoV-229E* و *HCoV-NL63*) و فیلوویروس‌ها (*Ebola* و *Marburg*) از خود نشان داده‌اند (۴۴).

داروی دیگری که می‌تواند اندوسیتوز و عفونت‌زایی کروناویروس‌ها نظیر *2019-nCoV* و *SARS-CoV* را مهار کند، یک داروی آنتی‌سایکوتیک به نام *Chlorpromazine* است که در درمان اسکیزوفرنی استفاده می‌شود و تشکیل فرورفتگی‌های با پوشش کلاترین را مختل می‌کند (۴۵). یکی از راهکارهای درمانی اولیه علیه *SARS-CoV-2*، داروی کلروکین (*Chloroquine*) و به ویژه هیدروکسی کلروکین معرفی شده بود که با توجه به عدم مشاهده‌ی نتایج رضایت‌بخش، در حال حاضر، توقف استفاده‌ی آن در بیماران توصیه شده است (۴۶). هر چند آزیترومایسین داروی ضد ویروسی نیست، اما با توجه به شواهد موجود، از قابلیت جانبی آن در کاهش التهاب و با هدف تعدیل التهاب شدید در بیماران *COVID 19* و جلوگیری از آسیب بافتی ناشی از آن در بیماران با علائم متوسط تا شدید تجویز می‌شود (۴۷).

در گزارشی، درمان هم‌زمان هیدروکسی کلروکین با آزیترومایسین، نتایج رضایت‌بخش تری نسبت به درمان تک‌دارویی نشان داده است (۴۸). البته با توجه به این که هیدروکسی کلروکین نیز اثرات ایمونومولانتری دارد و از مسیری متفاوت با آزیترومایسین منجر به کاهش سایتوکاین‌های التهابی می‌شود (۴۹)، استفاده‌ی هم‌زمان این دو دارو با هم توصیه نمی‌شود (۴۷). یکی از چالش‌های درمان در عفونت *COVID 19*، فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی در پاسخ به ویروس و ترشح فوق‌العاده‌ی سایتوکاین‌ها است که به آن *Cytokine storm* می‌گویند و افزایش التهاب ناشی از این فرایند، آسیب‌های بافتی شدیدی را به بافت ریه القا می‌کند که در شرایط حاد بیماری، می‌تواند عامل مهمی در کشندگی عفونت *COVID 19* باشد. به تازگی، مطالعات بالینی انجام شده در بررسی اثربخشی دگزامتازون و همچنین، دیگر کورتیکواستروئیدهای (پردنیزون و متیل پردنیزولون) سرکوبگر سیستم ایمنی در بیماران با شرایط بسیار وخیم، حاکی از بهبود قابل توجه در شرایط این دسته از بیماران بوده

سطح ویروس‌ها می‌باشد که ورود ویروس را به درون سلول در غلظت‌های پیکومولار مهار می‌کند و می‌تواند یکی از گزینه‌های مناسب جهت مهار عفونت‌های دیگر ویروس‌های پوشش‌دار نظیر کروناویروس جدید باشد (۳۸).

در رویکرد دیگری جهت مهار فرایند فیوژن ویروس، می‌توان از مهارگیرنده‌های سطحی سلول میزبان (رویکرد *Host based*) به عنوان اهداف درمانی بهره جست. تفاوت‌های موجود در *S* در *CoV*‌های مختلف باعث شده است که انواع متفاوتی از گیرنده‌های سلولی، قابلیت اتصال و برقراری فیوژن با کروناویروس‌های مختلف را فراهم آورند. به عنوان مثال، گیرنده‌ی *Angiotensin-converting enzyme 2*، *ACE2* توسط *SARS-CoV* و *HCoV-NL63* و دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (*DPP4*) توسط *MERS-CoV* مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳۹-۴۰). گیرنده‌ی میزبان، نقش مهمی در پاتوژنسیته، گرایش ویروس به بافت خاص (*Tissue tropism*) و همچنین، طیف موجوداتی که می‌تواند به عنوان میزبان ویروس مطرح شوند، دارد (۲۲، ۸). توالی یابی کامل ژنوم *2019-nCoV* و مقایسه‌ی آن با ژنوم سایر ویروس‌های این گروه، حاکی از تشابه بالای توالی نوکلئوتیدی و همچنین، آمینواسیدهای کلیدی *S1* در *2019-nCoV* با *SARS-CoV* است. این ناحیه در اتصال آن به گیرنده‌ی *ACE2* در سطح سلول‌های انسانی نقش دارد (۳۹، ۲۷، ۱۱). این ویژگی، امکان اثربخشی استفاده از داروهای مهارکننده‌ی *S1* طراحی شده برای *SARS-CoV*، به منظور مهار *2019-nCoV* به عنوان یک راهکار اورژانسی در شرایط حاضر را مطرح می‌کند. در عین حال، با توجه به نقش گیرنده‌ی سلول میزبان در پاتوژنسیته ویروس، می‌توان اثر پلی‌مورفیسم‌های مختلف *ACE2* در جمعیت‌های مختلف را برای نشان دادن ارتباط احتمالی آن با شدت بیماری مطرح ساخت و آن را در دستور کار مطالعات آتی قرار داد (۴۱).

از جمله مهارکننده‌های *ACE2* که با هدف درمان *SARS-CoV* معرفی و تأیید شده‌اند، عبارت از *P4* و *P5* می‌باشند که پپتیدهای مشتق از *ACE2* هستند و از طریق اتصال به گلیکوپروتئین *S* ویروس و ممانعت از میان‌کنش *ACE2-S* مهار عفونت‌زایی ویروس را اعمال می‌کنند (۴۲). از دیگر مهارکننده‌های *SARS-CoV* معرفی شده بر علیه گیرنده‌ی میزبان، یک مهارکننده‌ی کوچک-مولکول با نام *N-(2-aminoethyl)-1-aziridine-ethanamine* (*NAAE*) است و فعالیت *ACE2* و در نتیجه، ورود ویروس را مهار می‌کند. این مهارکننده‌ها را می‌توان به عنوان گزینه‌های امیدبخش درمانی در اپیدمی جدید در نظر گرفت؛ هر چند، ضروری است که استفاده‌ی بالینی از این داروها پس از بررسی‌های ایمنوپاتولوژی‌های احتمالی آن‌ها صورت گیرد (۸).

ایمنی علیه ویروس، انواع و پیچیدگی آنتی‌ژن‌های اصلی ویروس و ویژگی‌های مولکولی و پاتوژنز لازم است (۱۳). توجه به محدودیت اطلاعات کروناویروس جدید 2019-nCoV و نیاز به مطالعات گسترده‌تر جهت شناسایی دقیق‌تر ویژگی‌های آن، می‌توان از تجربه و اطلاعات به دست آمده از سایر کروناویروس‌ها جهت سرعت بخشیدن به شناخت راهبرد درمانی و ایمنی‌زایی سریع بهره گرفت.

تا به حال، از راهبردهای متعددی از جمله ویروس ضعیف شده، کشته شده، DNA vaccines و واکسن‌های مبتنی بر وکتورهای ویروسی (Viral vectored vaccines) جهت واکسینه کردن علیه SARS-CoV‌های حیوانی استفاده شده است (۲۲). مطالعات متعددی نیز در زمینه‌ی ساخت واکسن‌های انسانی علیه MERS-CoV همچنان در حال انجام است (۵۷-۵۵). از آن جایی که در افراد دچار بیماری‌های زمینه‌ای و یا دارای نقص سیستم ایمنی، اغلب نوع شدید بیماری مشاهده می‌شود، استفاده از واکسن‌های ویروس ضعیف شده، مناسب نیست. دیگر راهبردهای به کار گرفته شده بر ضد MERS-CoV عبارت از DNA پلاسمیدها، وکتورهای ویروسی، نانوذرات، ذرات شبه ویروسی و زیرواحدهای پروتئینی نو ترکیب است که برخی از آن‌ها در مدل‌های حیوانی به تأیید رسیده‌اند (۲۲، ۸).

در مطالعه‌ای، واکسن ساخته شده از ذرات شبه‌ویروسی کایمر sVLP که دمین RBD ویروس MERS را در سطح خود بیان می‌کرد، قابلیت بالایی در القای پاسخ قوی سلول‌های B و همچنین، T را در موش داشت که این قابلیت، با اضافه کردن poly(I:C) پلیمر دو رشته‌ی RNA که عفونت ویروسی را شبیه‌سازی می‌کند، بیشتر تقویت شد؛ به طوری که قابلیت القای پاسخ Th1 و همچنین، Th2 را با هم نشان داد (۵۶).

در مطالعه‌ی دیگری از سروتا‌یپ آدنوویروس ۵ که پروتئین Spike مربوط به کروناویروس MERS را در سطح خود بیان می‌کرد، به همراه نانوذرات پروتئین Spike که با اجوات آلومینیم فرموله شده بود، به صورت هترولوگ و جهت تقویت استفاده کردند و نشان دادند که این روش، قابلیت القای پاسخ Th1 و Th2 را با هم دارد (۵۵). در دو مطالعه‌ی اخیر، قابلیت القای Th1 و Th2 به عنوان یک مزیت نسبت به واکسن‌های پیشین (از نوع DNA واکسن‌های حاوی ژن پروتئین Spike، خود پروتئین Spike، واکسن‌های زیر واحد RBD و برخی وکتورهای ویروسی تغییر یافته) مطرح شده است و از این رو، می‌تواند در طراحی واکسن علیه ویروس جدید 2019-nCoV مورد توجه واقع شود.

تلاش‌های گسترده‌ای جهت معرفی هر چه سریع‌تر واکسن علیه COVID-19 در حال انجام است، اما به احتمال زیاد، برای معرفی و تأیید اولین واکسن‌ها، ماه‌ها وقت لازم باشد (۵۸). اولین نمونه از این

است. هر چند که باید توجه داشت استفاده‌ی زود هنگام این داروها با توجه به اثر ضد التهاب قوی، می‌تواند با تضعیف سیستم ایمنی بیمار شرایط او را وخیم‌تر کند (۵۰).

در یک مطالعه‌ی *In silico*، محققان با استفاده از تکنیک‌های Homology modeling و Molecular docking، به بررسی قابلیت مهارى مجموعه‌ای از انواع داروهای مطرح شده در پایگاه‌های داده‌ی ZINC و پایگاه داده‌ی مواد مؤثره‌ی گیاهی بر پروتئین‌های ویروسی مطرح به عنوان اهداف دارویی توسط این مولکول‌ها پرداخته است. از جمله ترکیبات مؤثره‌ی گیاهی پیشنهاد شده در این تحقیق، می‌توان به فلاونوئید موجود در مرکبات با نام Hesperidin و مشابه سنتتیک آن Neohesperidin که قابلیت مهار PLpro، 3Lpro و همچنین، پروتئین اسپایک و اتصال آن با ACE2 را می‌تواند داشته باشد و نیز ترکیبات مؤثره‌ی فلاونوئیدی گیاهان چای سبز (Epigallocatechin gallate) و خار مریم (Silybin) که دارای خاصیت مهار PLpro هستند، اشاره کرد (۲۱).

علاوه بر داروهای مطرح شده، برخی شرکت‌های تجاری اعلام نموده‌اند که تأیید FDA جهت بررسی داروی ضد روماتوئید Actemra یا Tocilizumab را در مرحله‌ی III بررسی بالینی در مورد بیمارانی که شکل حاد COVID-19 را تجربه می‌کنند، دریافت کرده‌اند (۵۱). این دارو، یک آنتاگونیست برای گیرنده‌ی اینترلوکین ۶ می‌باشد و جهت بیماران آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد.

**SIRNAها، گزینه‌های درمانی دیگر:** یکی از رویکردهای جذاب در درمان بیماری‌هایی نظیر عفونت‌های ویروسی، استفاده از SIRNAها می‌باشد. قابلیت این الیگونوکلوئیدهای کوچک دو رشته‌ای در مهار اختصاصی و مؤثر بیان ژن‌های مورد نظر، موجب شده است تا استفاده از این رویکرد در پیش‌بینی راهبردهای درمانی در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها از عفونت‌های ویروسی گرفته تا انواع سرطان در کانون توجه بسیاری از مطالعات قرار گیرد (۵۳-۵۲). در زمینه‌ی مهار عفونت کروناویروس‌ها، SIRNAهای مختلف با اهداف نوکلئوتیدی S، E، M، N، ORF3a، ORF7a و ORF7b در SARS-CoV احتمال مهار تکثیر ویروس در شرایط برون‌تنی را نشان داده‌اند، اما هنوز سیستم دارورسانی مناسبی برای SIRNAها جهت استفاده در انسان گزارش نشده است (۵۴، ۸).

#### تشابه ویروس 2019-nCoV با دیگر کروناویروس‌ها و طراحی

**واکسن:** به همراه روش‌های تشخیصی سریع، واکسن‌های مؤثر نیز در تکمیل روند درمان و کنترل اپیدمی‌های ناشی از ویروس‌های جدید ضروری هستند. واکسن‌های ویروسی، باید ایمنی‌زا (ایمنوژنیک) و با پایداری کافی باشند و بتوانند ایمنی مناسبی به مدت طولانی ایجاد کنند. برای نیل به این هدف، اطلاعات زیادی در رابطه با نوع پاسخ



2019-nCoV در کشورهای مختلف و ضرورت پیش‌بینی راهبردهای فوری در تشخیص و درمان آن و با در نظر گرفتن زمان‌بر بودن شناخت و معرفی راهکارهای اختصاصی برای مقابله با این ویروس نوظهور، در این مطالعه سعی شده است با جمع‌بندی اطلاعات و یافته‌های اخیر حاصل از توالی‌یابی و مقایسه‌ی ژنوم 2019-nCoV با سایر ویروس‌ها و همچنین، با در نظر گرفتن توالی اسیدهای آمینه، برخی پروتئین‌های کلیدی در پاتوژنز و عفونت‌زایی ویروس، چشم‌اندازی کاربردی در رابطه با راهکارهای عملی در شناخت هر چه بیشتر ویروس، درمان عفونت ناشی از آن و شاید طراحی واکسن علیه آن ارائه شود.

واکسن‌ها که قابلیت ورود به مرحله‌ی I بررسی‌های بالینی را به دست آورد، یک واکسن بر پایه mRNA به نام mRNA-1273 است (۵۹). در حال حاضر، محققان در سرتاسر دنیا در حال مطالعه بر روی بیش از ۱۴۵ واکسن مختلف علیه این ویروس هستند و از این میان، ۲۱ واکسن وارد مراحل I, II و III مطالعات بالینی شده‌اند که از نوع واکسن‌های بر پایه‌ی DNA, mRNA, ویروس غیر فعال شده، ویروس زنده‌ی ضعیف شده، وکتورهای ویروسی Nonreplicative و Replicative و زیرواحدهای پروتئینی می‌باشند. واکسن‌هایی که وارد مرحله‌ی III مطالعات بالینی شده‌اند، شامل یک واکسن بر پایه‌ی ویروس ضعیف شده و یک DNA vector vaccine می‌باشند (۶۰).

### تشکر و قدردانی

این پژوهش منبع حمایت مالی ندارد. مقاله منبع حمایت مالی ندارد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به گستردگی و سرعت انتشار بالای عفونت ناشی از

### References

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5(4): 536-44.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *Treasure Island, FL, StatPearls Publishing*; 2020.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3): 105924.
- Restaurant-associated scombroid fish poisoning--Alabama, Tennessee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1986; 35(16): 264-5.
- Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* 2017; 3(1): vex012.
- Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015; 21(12): 1508-13.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3): 181-92.
- Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(5): 327-47.
- Woo PC, Lau SK, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234(10): 1117-27.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-33.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224): 565-74.
- Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol* 2020; 79: 104211.
- Enjuanes L, Zuniga S, Castano-Rodriguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus Res* 2016; 96: 245-86.
- Tang JW, Tambyah PA, Hui DSC. Emergence of a novel coronavirus causing respiratory illness from Wuhan, China. *J Infect* 2020; 80(3): 350-71.
- Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* 2020; 14(4): 3822-35.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282: 1-23.
- Brian DA, Baric RS. Coronavirus genome structure and replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 287: 1-30.
- He ML, Zheng BJ, Chen Y, Wong KL, Huang JD, Lin MC, et al. Development of interfering RNA agents to inhibit SARS-associated coronavirus infection and replication. *Hong Kong Med J* 2009; 15(3 Suppl 4): 28-31.
- Wilson L, Gage P, Ewart G. Hexamethylene amiloride blocks E protein ion channels and inhibits coronavirus replication. *Virology* 2006; 353(2): 294-306.
- Li G, De CE. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(3): 149-50.
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10(5): 766-88.

22. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *Chembiochem* 2020; 21(5): 730-8.
23. Dayer MR, Taleb-Gassabi S, Dayer MS. Lopinavir; a potent drug against coronavirus infection: Insight from molecular docking study. *Arch Clin Infect Dis* 2017; 12(4): e13823.
24. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59(3): 252-6.
25. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Castanon E. a trial of lopinavir-ritonavir in covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(21): e68.
26. Ratia K, Pegan S, Takayama J, Sleeman K, Coughlin M, Baliji S, et al. A noncovalent class of papain-like protease/deubiquitinase inhibitors blocks SARS virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(42): 16119-24.
27. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
28. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30(3): 269-71.
29. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93(7): 449-63.
30. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 42-6.
31. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11(1): 222.
32. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(24): 2327-36.
33. Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren SA, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508(7496): 402-5.
34. Coughlin MM, Prabhakar BS. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: Target, mechanism of action, and therapeutic potential. *Rev Med Virol* 2012; 22(1): 2-17.
35. Elshabrawy HA, Coughlin MM, Baker SC, Prabhakar BS. Human monoclonal antibodies against highly conserved HR1 and HR2 domains of the SARS-CoV spike protein are more broadly neutralizing. *PLoS One* 2012; 7(11): e50366.
36. Park BK, Maharjan S, Lee SI, Kim J, Bae JY, Park MS, et al. Generation and characterization of a monoclonal antibody against MERS-CoV targeting the spike protein using a synthetic peptide epitope-CpG-DNA-liposome complex. *BMB Rep* 2019; 52(6): 397-402.
37. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1718-23.
38. Lusvardi S, Bewley CA. Griffithsin: An antiviral lectin with outstanding therapeutic potential. *Viruses* 2016; 8(10).
39. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875-9.
40. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495(7440): 251-4.
41. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6: 11.
42. Han DP, Penn-Nicholson A, Cho MW. Identification of critical determinants on ACE2 for SARS-CoV entry and development of a potent entry inhibitor. *Virology* 2006; 350(1): 15-25.
43. Chaparro JD, Cheng T, Tran UP, Andrade RM, Brenner SBT, Hwang G, et al. Two key cathepsins, TgCPB and TgCPL, are targeted by the vinyl sulfone inhibitor K11777 in in vitro and in vivo models of toxoplasmosis. *PLoS One* 2018; 13(3): e0193982.
44. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R, Jr., Nunneley JW, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 2015; 116: 76-84.
45. Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(8): 4885-93.
46. World Health Organization. Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19 [Online]. [cited 2020 Jun 17]; Available from: URL: <https://www.who.int/publications/m/item/targeted-update-safety-and-efficacy-of-hydroxychloroquine-or-chloroquine-for-treatment-of-covid-19>
47. Bleyzac N, Goutelle S, Bourguignon L, Tod M. Azithromycin for COVID-19: More than just an antimicrobial? *Clin Drug Investig* 2020; 40(8): 683-6.
48. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(1): 105949.
49. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF, Oliveira PS, Dantas AT, Duarte AL, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(6): 766-71.
50. Harvard Medical School. Treatments for COVID-19: What helps, what doesn't, and what's in the pipeline. Harvard Health Publishing [Online 2020 Aug 24].

- [cited]; Available from: URL: <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/treatments-for-covid-19>
51. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Bruggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75(7): 1564-81.
  52. Gavrillov K, Saltzman WM. Therapeutic siRNA: Principles, challenges, and strategies. *Yale J Biol Med* 2012; 85(2): 187-200.
  53. Levanova A, Poranen MM. RNA interference as a prospective tool for the control of human viral infections. *Front Microbiol* 2018; 9: 2151.
  54. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for covid-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* 2020; 6(3): 315-31.
  55. Jung SY, Kang KW, Lee EY, Seo DW, Kim HL, Kim H, et al. Heterologous prime-boost vaccination with adenoviral vector and protein nanoparticles induces both Th1 and Th2 responses against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Vaccine* 2018; 36(24): 3468-76.
  56. Wang C, Zheng X, Gai W, Wong G, Wang H, Jin H, et al. Novel chimeric virus-like particles vaccine displaying MERS-CoV receptor-binding domain induce specific humoral and cellular immune response in mice. *Antiviral Res* 2017; 140: 55-61.
  57. Coleman CM, Venkataraman T, Liu YV, Glenn GM, Smith GE, Flyer DC, et al. MERS-CoV spike nanoparticles protect mice from MERS-CoV infection. *Vaccine* 2017; 35(12): 1586-9.
  58. Kelly E. The race for a COVID-19 vaccine: A look at some of the main research teams working to develop a vaccine [Online]. [cited 2020 Mar 23]; Available from: URL: <https://sciencebusiness.net/covid-19/news/race-covid-19-vaccine>
  59. National Institutes of Health. NIH clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins [Online]. [cited 2020 Mar 16]; Available from: URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>
  60. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Online]. [cited 2020 Sep 22]; Available from: URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

## An Overview on the Genomic Characteristics of the New Coronavirus (2019-nCoV) and the Prospective in Pathogenesis and Treatment of COVID-19 Infection

Somayeh Mirzaaghaei<sup>1</sup>, Hossein Mirhendi<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Emergence of Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) infection (coronavirus disease-2019 or COVID-19) in China since late 2019 and its global distribution has attracted a big international attention. As 2019-nCov is an emerging pathogen, extending our knowledge about the similarities/differences of this virus with other members of the Coronaviridae family, its genetic characteristics, and pathogenesis could be beneficial to develop better strategies of diagnosis, control, and treatment. This pandemic disease is still so new to be fully identified, and there is a long way ahead for complete characterization of SARS-COV-2 and its disease.

**Methods:** In this study, we investigated the most recent publications from December 2019 to April 2020 on general and genetic features of SARS-COV-2, evaluating the results with primarily approved data about coronaviruses.

**Findings:** Genetic analysis of SARS-CoV-2 comparing with primarily introduced species indicated high similarity with SARS and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) indicating bat source of the emergence.

**Conclusion:** Approving the molecular biologic and pathologic similarities between SARS-CoV-2 and previously studied viruses provides prospective for pathogenesis, therapeutics, and development of vaccines, which is more valuable in emergencies of this new pandemic infection.

**Keywords:** Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Genomics; Therapeutics

**Citation:** Mirzaaghaei S, Mirhendi H. An Overview on the Genomic Characteristics of the New Coronavirus (2019-nCoV) and the Prospective in Pathogenesis and Treatment of COVID-19 Infection. J Isfahan Med Sch 2020; 38(587): 589-601.

1- PhD in Molecular Genetics, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Hossein Mirhendi, Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: s.h.mirhendi@gmail.com

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af\_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraj** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzouni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j\_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r\_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud\_soheilian@yahoo.com



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 38, No. 587, 3<sup>rd</sup> Week October 2020

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

Emerita Editor-in-Chief: **Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

---

**Owner:**

Isfahan University of Medical Sciences  
Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

**Office:**

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran  
Tel/fax: +98 31 37922291  
Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)  
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

**Publisher:**

Vesnu Publications

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

**This journal is indexed in the following international indexers**

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database ([www.sid.ir](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

The online version is available in; IUMS website ([www.journals.mui.ac.ir/jims](http://www.journals.mui.ac.ir/jims)), Iran Publications database ([www.magiran.com](http://www.magiran.com)), Scientific Information Database website ([www.sid.ir](http://www.sid.ir)) and in Health Researchers website ([www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.