

مقاله های پژوهشی

۱۳۹..... بررسی سمیت سلولی ترکیب متفورمین با دوسه تاکسل و ۵-فلورواوراسیل بر روی سلول های سرطان معده.....
 مریم فاتحی اقدم، نوروز نجف زاده، محمد قاسم گل محمدی

۱۴۷..... مقایسه ی تأثیر محلول های کاردیوپلژی St. Thomas و Del Nido دست ساز بر سطوح کمی تروپونین I و فسفوکراتین MB در طی ترمیم نقص دیواره ی بین بطنی قلب کودکان.....
 حمید بیگدلیان، مرتضی صادقی

مقاله مروری

۱۵۴..... آخرین یافته های کروناویروس: پاتوژنز و درمان آن.....
 رضا باستان، ندا کسیری، ناهید اسکندری

Original Articles

Evaluation of Cytotoxic Effects of the Combination of Metformin with Docetaxel and 5-Fluorouracil on the Gastric Cancer Cells146
 Maryam Fatehi-Aghdam, Nowruz Najafzadeh, Mohammad Ghasem Golmohammadi

The Comparison of the Effect of Handmade Del Nido and St. Thomas Cardioplegia Solutions on Quantitative Levels of Troponin I and Creatine Kinase-Myocardial Band (CPK-MB) in Repair of Pediatric Ventricular Septal Defect ...153
 Hamid Bigdeliyan, Morteza Sadeghi

Review Article

Recent Findings of Coronavirus: The Pathogenesis and Treatment.....164
 Reza Bastan, Neda Kasiri, Nahid Eskandari



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۵۶۷)، هفتمین شماره اردیبهشت ماه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزادگان 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

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مدیر اجرایی: علی مرادی

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

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 امکان‌پذیر 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. 15th ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd 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. 6th 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

- 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

۱۳۹..... بررسی سمیت سلولی ترکیب متفورمین با دوسه تاکسل و ۵-فلورواوراسیل بر روی سلول‌های سرطان معده.....
مریم فاتحی اقدم، نرروز نجف‌زاده، محمد قاسم گل محمدی

مقایسه‌ی تأثیر محلول‌های کاردیوپلژی **Del Nido** و **St. Thomas** دست‌ساز بر سطوح کمی تروپونین I و فسفوکراتین کیناز
MB در طی ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی قلب کودکان.....
۱۴۷..... حمید بیگدلیان، مرتضی صادقی

مقاله مروری

۱۵۴..... آخرین یافته‌های کروناویروس: پاتوژنز و درمان آن.....
رضا باستان، ندا کتیری، ناهید اسکندری

بررسی سمیت سلولی ترکیب متفورمین با دوسه‌تاکسل و ۵-فلورواوراسیل بر روی سلول‌های سرطان معده

مریم فاتحی اقدم^۱، نوروژ نجف‌زاده^۲، محمد قاسم گل‌محمدی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در مطالعه‌ی حاضر، اثر ضد سرطانی ترکیب متفورمین با دوسه‌تاکسل و ۵-فلورواوراسیل را بر روی سلول‌های سرطانی معده رده‌ی AGS مورد ارزیابی گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، سلول‌ها تحت تأثیر غلظت‌های مختلف متفورمین (۸۰-۱ میلی‌مولار)، دوسه‌تاکسل (۵-۲۲/۵-۰/۶ نانومول) و ۵-فلورواوراسیل (۱۲-۰/۰۴۵ میکروگرم/میلی‌لیتر) و ترکیب آن‌ها با هم قرار گرفتند. میزان تکثیر سلولی با روش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان آپوپتوز با روش آکریدین اورنج/تدیوم بروماید مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: متفورمین، دوسه‌تاکسل و ۵-فلورواوراسیل به صورت وابسته به غلظت و زمان، باعث مهار بقای سلول‌های سرطان معده AGS شدند. بعد از تیمار سلول‌ها با ترکیب متفورمین/دوسه‌تاکسل و متفورمین/۵-فلورواوراسیل میزان The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) کاهش یافت. همچنین، بعد از تیمار با ترکیب داروها، میزان آپوپتوز سلولی نیز به صورت معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: استفاده از ترکیب متفورمین با دوسه‌تاکسل و ۵-فلورواوراسیل می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به سرطان معده مؤثر واقع بشود.

واژگان کلیدی: متفورمین؛ دوسه‌تاکسل؛ ۵-فلورواوراسیل؛ سرطان معده؛ آپوپتوز

ارجاع: فاتحی اقدم مریم، نجف‌زاده نوروژ، گل‌محمدی محمد قاسم. بررسی سمیت سلولی ترکیب متفورمین با دوسه‌تاکسل و ۵-فلورواوراسیل بر روی سلول‌های سرطان معده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۷): ۱۴۶-۱۳۹

مقدمه

سرطان بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی، مهم‌ترین عامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود. سرطان معده، پنجمین سرطان شایع و دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۱). در ایران، بیشترین میزان شیوع در استان اردبیل و در استان‌های گلستان و مازندران است (۲). عمده‌ی داروهای شیمی‌درمانی در درمان سرطان معده عبارت از ۵-فلورواوراسیل، میتوماکسین، دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین و دوسه‌تاکسل بودند که اثربخشی ۱۵-۳۰ درصد دارند (۳).

۵-فلورواوراسیل، از جمله داروهای شیمی‌درمانی رایج در درمان سرطان معده است که این دارو، با مهار غیر قابل برگشت آنزیم

تیمیدیلات سنتتاز، باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود (۴). دوسه‌تاکسل نیز یک داروی شیمی‌درمانی دیگر ضد سرطان است که تجمع میکروتوبول‌ها از دایمرهای توبولین را کنترل می‌کند و این دارو، با جلوگیری از دپلمیریزاسیون، میکروتوبول‌ها را تثبیت می‌کند (۵). متفورمین، یک داروی خوراکی ضد دیابت نوع ۲ با فرمول C₄H₁₁N₅ و از دسته‌ی بیگوانیدها است. متفورمین، با فعال کردن 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) باعث مهار مسیر سیگنال‌دهی mammalian target of rapamycin (mTOR) و باعث افزایش بیان ژن P53 در سلول‌های سرطانی می‌شود (۶). مطالعات ضد و نقیضی از اثرات متفورمین در مطالعات بالینی مشاهده شده است. مطالعه‌ی Zheng و همکاران، نشان داد که مصرف

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح و پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- دانشیار، آزمایشگاه جنین‌شناسی و سلول‌های بنیادی و گروه علوم تشریحی و پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
نویسنده‌ی مسؤؤل: نوروژ نجف‌زاده؛ دانشیار، آزمایشگاه جنین‌شناسی و سلول‌های بنیادی و گروه علوم تشریحی و پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

Email: nowruz30@gmail.com

متفورمین استفاده گردید؛ به لحاظ این که غلظت پایین متفورمین در ترکیب با داروهای ۵-فلورووراسیل و دوسه تاکسل تأثیری نداشت، از بخش نتایج و گروه بندی خارج شد.

در مرحله ی بعد، با اضافه کردن محیط بدون Fetal bovine serum (FBS) و رنگ MTT (۵ میلی گرم/میلی لیتر)، پلیت ها به مدت ۴ ساعت داخل انکوباتور نگهداری شدند. بعد از آن، ۱۵۰ میکرولیتر از محلول دی متیل سولفوکسید به هر خانه اضافه گردید و جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه گیری شد. در نهایت، میزان بقای سلولی در پلیت ۹۶ خانه با استفاده از فرمول زیر محاسبه و میزان IC₅₀ با برنامه ی Sigma Plot نسخه ی ۱۲ محاسبه شد.

$$\text{میانگین جذب نمونه} \\ \text{میانگین جذب کنترل} \times 10 = \text{درصد سلول های زنده}$$

و برای تعیین اثرات سینرژیک ترکیب دارویی متفورمین با دوسه تاکسل و ۵-فلورووراسیل از فرمول زیر استفاده شد:

$$CI = \frac{d1}{IC50_1} + \frac{d2}{IC50_2} = \left\{ \frac{P}{(q+p)IC50_1} + \frac{q}{(p+q)IC50_2} \right\} IC50_c$$

CI = شاخص ترکیبی (Combination Index)، d1 = داروی شماره ی ۱، d2 = داروی شماره ی ۲، IC₅₀₁ = غلظتی که در آن داروی شماره ی ۱ رشد ۵۰ درصد سلول ها را مهار می کند (The half maximal inhibitory concentration of drug1)، IC₅₀₂ = غلظتی که در آن داروی شماره ی ۲ رشد ۵۰ درصد سلول ها را مهار می کند (The half maximal inhibitory concentration of drug2)، p = غلظتی از داروی شماره ی ۱ (Unit of drug1)، q = غلظتی از داروی شماره ی ۲ (Unit of drug2)، IC₅₀_c = غلظتی که در آن دو داروی شماره ی ۱ و ۲ رشد ۵۰ درصد سلول ها را مهار می کنند (The half maximal inhibitory concentration of combination) (of drug1 and drug2).

روش رنگ آمیزی آکریدین اورنج/تیدیوم بروماید: در این روش، ابتدا سلول های سرطانی در ظرف های کشت ۱۲ خانه ای کشت داده شدند. این سلول ها، با توجه به گروه بندی، در معرض داروهایی شامل متفورمین (غلظت های ۲۰ و ۴۰ میلی مول)، دوسه تاکسل (غلظت های ۱ و ۰/۵ نانومول)، ۵-فلورووراسیل (غلظت های ۱ و ۰/۵ میکروگرم/میلی لیتر)، گروه های ترکیبی با غلظت های ۲۰ و ۴۰ میلی مول متفورمین همراه با غلظت های مطرح شده برای ۵-فلورووراسیل و دوسه تاکسل قرار گرفتند:

متفورمین باعث کاهش معنی داری در ابتلا به سرطان معده ی آدنوکارسینوما نمی شود (۷). همچنین، مطالعه ی دیگری نشان داد که مصرف متفورمین، باعث کاهش مرگ و میر کلی بیماران می شود، اما روی مرگ و میر ناشی از ابتلا به سرطان تأثیری ندارد (۸). با این حال، در بررسی های متعدد، اثرات متفورمین بر القای آپوپتوز و کاهش تکثیر انواع سلول های سرطانی در محیط کشت به اثبات رسیده است. استفاده به تنهایی از متفورمین، باعث مهار سلول های سرطانی در مدل های حیوانی می گردد و ترکیب متفورمین با داروهای شیمی درمانی رایج، باعث افزایش کارایی داروهای شیمی درمانی در سرطان معده می شود و از محدودیت های داروهای ضد سرطان، استفاده ی به تنهایی از دزهای بالای آن ها و مقاومت دارویی هستند (۹). از این رو، مطالعه ی حاضر با هدف بررسی اثرات هم افزایی ترکیب متفورمین با ۵-فلورووراسیل و متفورمین با دوسه تاکسل بر روی سلول های سرطان معده انجام شد.

روش ها

داروها: متفورمین (BP227)، دوسه تاکسل (01885) و ۵-فلورووراسیل (F6627) از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شدند.

کشت سلولی: سلول های سرطان معده ی رده ی AGS از مؤسسه ی پاستور خریداری شدند و سلول ها در محیط Roswell Park memorial institute-1640 (RPMI1640) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی و ۱ درصد پنی سیلین/استرپتومایسین کشت داده شدند.

روش 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT): طبق مطالعات قبلی، تأثیر غلظت های مختلف داروهای متفورمین (۱۰، دوسه تاکسل (۱۱) و ۵-فلورووراسیل (۱۲) به تنهایی بر روی سلول های سرطانی در چند گروه شامل شاهد (بدون دریافت دارو)، متفورمین (۱، ۵، ۷/۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰، ۶۰ و ۸۰ میلی مول)، دوسه تاکسل (۰/۶، ۱/۲۵، ۲/۵، ۵/۰، ۷/۵، ۱۰/۰، ۱۵/۰ و ۲۲/۵ نانومول) و ۵-فلورووراسیل (۰/۴۵، ۰/۰۹، ۰/۱۸، ۰/۳۷، ۰/۷۵، ۱/۵۰، ۳/۰۰، ۶/۰۰، ۸/۰۰ و ۱۲/۰۰ میکروگرم/میلی لیتر) بررسی شد.

به منظور بررسی تأثیر تیمار ترکیبی داروها، ابتدا سلول ها به مدت ۲۴ ساعت با غلظت های ۲۰ و ۴۰ میلی مول متفورمین تیمار شدند و بعد از برداشتن محیط حاوی متفورمین، سلول ها بار دیگر تحت تیمار با غلظت های مختلف دوسه تاکسل و ۵-فلورووراسیل به مدت ۴۸ و ۷۲ ساعت قرار گرفتند. دلیل انتخاب دزهای ۲۰ و ۴۰ میلی مول داروی متفورمین با استناد به The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) به دست آمده بود. در این مطالعه، ابتدا از سه غلظت بالا (۴۰ میلی مولار)، متوسط (۲۰ میلی مولار) و پایین (۱۰ میلی مولار)

جدول ۲. شاخص ترکیبی برای متفورمین و ۵-فلورووراسیل در رده‌ی

سلولی AGS سرطان معده

شاخص ترکیبی متفورمین ۲۰			
۵-فلورووراسیل	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت
۰/۰۴	۰/۵۵	۰/۲۲	۰/۱۴
۰/۰۹	۰/۵۲	۰/۲۳	۰/۱۴
۰/۱۸	۰/۵۲	۰/۲۲	۰/۱۲
۰/۳۷	۰/۵۱	۰/۲۰	۰/۱۰
۰/۷۵	۰/۵۰	۰/۱۹	۰/۰۹
۱/۵۰	۰/۴۷	۰/۱۹	۰/۰۹
۳/۰۰	۰/۴۷	۰/۱۸	۰/۰۸
۶/۰۰	۰/۴۷	۰/۱۷	۰/۰۹
۸/۰۰	۰/۴۶	۰/۱۷	۰/۰۸

شاخص ترکیبی متفورمین ۴۰			
۵-فلورووراسیل	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت
۰/۰۴	۰/۳۵	۰/۲۷	۰/۲۶
۰/۰۹	۰/۳۳	۰/۲۷	۰/۲۶
۰/۱۸	۰/۳۳	۰/۲۶	۰/۲۳
۰/۳۷	۰/۳۳	۰/۲۵	۰/۲۰
۰/۷۵	۰/۳۲	۰/۲۴	۰/۱۸
۱/۵۰	۰/۳۰	۰/۲۴	۰/۱۸
۳/۰۰	۰/۳۰	۰/۲۴	۰/۱۸
۶/۰۰	۰/۳۰	۰/۲۲	۰/۱۸
۸/۰۰	۰/۳۰	۰/۲۲	۰/۱۷

واحد متفورمین میلی‌مول و واحد ۵-فلورووراسیل میکروگرم/میلی‌لیتر می‌باشد.

تأثیر غلظت‌های مختلف داروها بر روی میزان آپوپتوز: نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تیمار ترکیبی داروهای متفورمین/دوسه تاکسل و متفورمین/۵-فلورووراسیل، منجر به افزایش درصد سلول‌های آپوپتوتیک نسبت به استفاده‌ی تنها از این داروها شد. تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در گروه تیمار ترکیبی، در مقایسه با گروه‌هایی که به تنهایی با دوسه تاکسل و ۵-فلورووراسیل تیمار شده بودند، به طور معنی‌داری افزایش یافت (جدول ۴ و شکل ۲).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، متفورمین اثرات سمیت وابسته به دز از خود نشان داد و باعث افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی شد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که این دارو، موجب کاهش رشد و تکثیر سلول‌های تومور می‌شود. مهار mTOR در سلول‌های توموری، یکی از مکانیسم‌های کلیدی بالقوه است که فعالیت ضد سرطانی متفورمین را باعث می‌شود (۱۳).

بعد از گذشت ۲۴ ساعت، به هر خانه از پلیت مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از محلول اکریدین اورنج/تیدیوم بروماید اضافه گردید. سپس، توسط میکروسکوپ فاز کنتراست تصویربرداری انجام گرفت و از نرم‌افزار Image J برای شمارش سلولی استفاده شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. در تمام آزمون‌ها، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای رسم نمودارها و تعیین IC_{50} ، از نرم‌افزارهای Excel و Sigma Plot نسخه‌ی ۱۲ استفاده گردید.

یافته‌ها

در تیمار ترکیبی متفورمین با ۵-فلورووراسیل و دوسه تاکسل، با گذشت زمان میزان IC_{50} به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت (جدول ۱ و شکل ۱). تیمار ترکیبی سلول‌های سرطان معده در مقایسه با استفاده از ۵-فلورووراسیل و دوسه تاکسل به تنهایی، اثر سمیت بیشتری داشت و میزان IC_{50} به دست آمده در مقایسه با تیمار ۵-فلورووراسیل و دوسه تاکسل به تنهایی، به طور معنی‌داری کاهش یافت (جدول ۱).

جدول ۱. مقادیر IC_{50} The half maximal inhibitory concentration

(IC_{50}) پس از تیمار سلول‌های سرطان معده با غلظت‌های مختلف داروها

و ترکیب آن‌ها

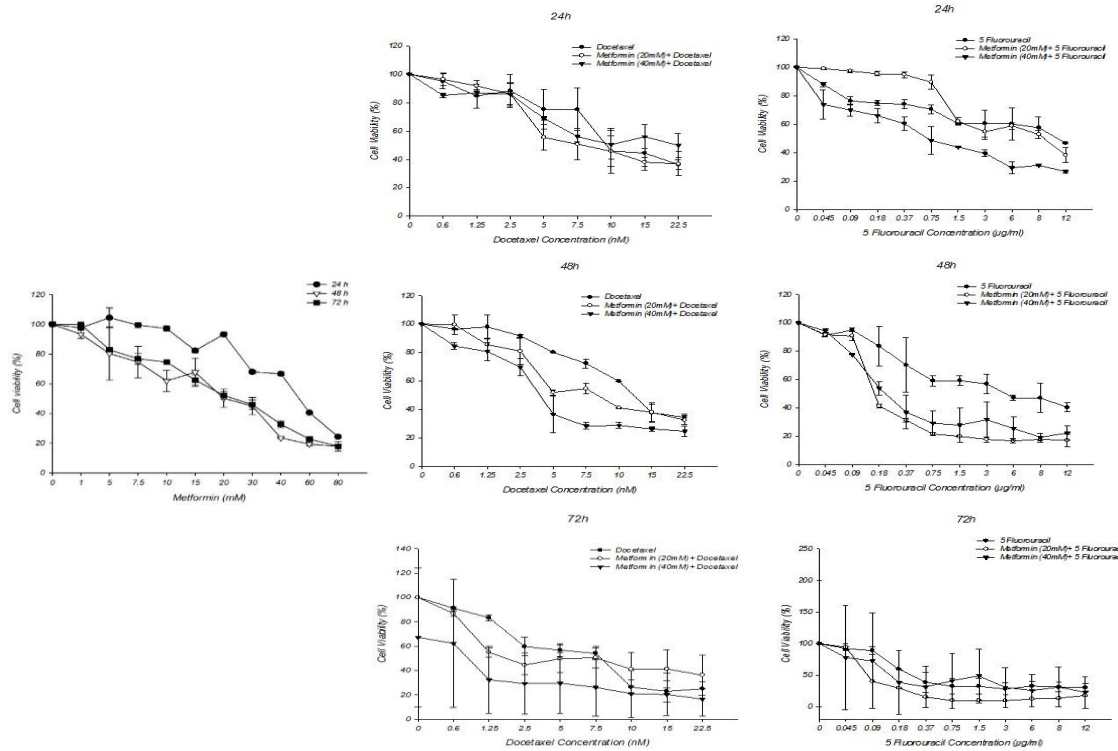
فواصل زمانی گروه‌ها	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت
متفورمین	$52/79 \pm 4/00$	$35/59 \pm 5/01$	$20/70 \pm 2/60$
دوسه تاکسل	$9/55 \pm 0/33$	$10/34 \pm 1/97$	$5/20 \pm 0/80$
۵-فلورووراسیل	$1/82 \pm 0/32$	$0/42 \pm 0/27$	$0/32 \pm 0/02$
متفورمین ۲۰ و دوسه تاکسل	$4/10 \pm 0/11$	$4/10 \pm 0/20$	$0/82 \pm 0/29$
متفورمین ۴۰ و دوسه تاکسل	$4/56 \pm 0/24$	$3/07 \pm 0/13$	$0/92 \pm 0/01$
متفورمین ۲۰ و ۵-فلورووراسیل	$1/12 \pm 0/16$	$0/14 \pm 0/00$	$0/07 \pm 0/00$
متفورمین ۴۰ و ۵-فلورووراسیل	$1/06 \pm 0/12$	$0/14 \pm 0/01$	$0/11 \pm 0/04$

واحد متفورمین میلی‌مول، واحد دوسه تاکسل نانومول و واحد ۵-فلورووراسیل میکروگرم/میلی‌لیتر می‌باشد.

^a $P < 0.05$ در مقایسه با گروه دوسه تاکسل به تنهایی

^b $P < 0.05$ در مقایسه با گروه ۵-فلورووراسیل به تنهایی

در گروه‌های ترکیبی نیز اثرات سینرژیسم ترکیب دارویی مشاهده شد و مقدار شاخص CI در ترکیب‌های دارویی در زمان‌های مختلف ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت کمتر از ۱ بود (جدول‌های ۲ و ۳).



شکل ۱. منحنی‌های دز-پاسخ سلولی بعد از تیمار با غلظت‌های مختلف متفورمین، دوسه تاکسل و ۵-فلوروراسیل به تنهایی و تیمار ترکیبی متفورمین ۲۰ و

۴۰ میلی‌مول و داروهای شیمی‌درمانی بر روی رده‌ی سلولی AGS

نتایج بقای سلولی به صورت میانگین \pm انحراف معیار از سه آزمایش مستقل گزارش شده است. در این مطالعه، از غلظت‌های ۱-۸۰ میلی‌مولار متفورمین، ۰/۶-۲۲/۵ نانومول دوسه تاکسل و ۰/۰۴۵-۱۲ میکروگرم/میلی‌لیتر ۵-فلوروراسیل استفاده شده است.

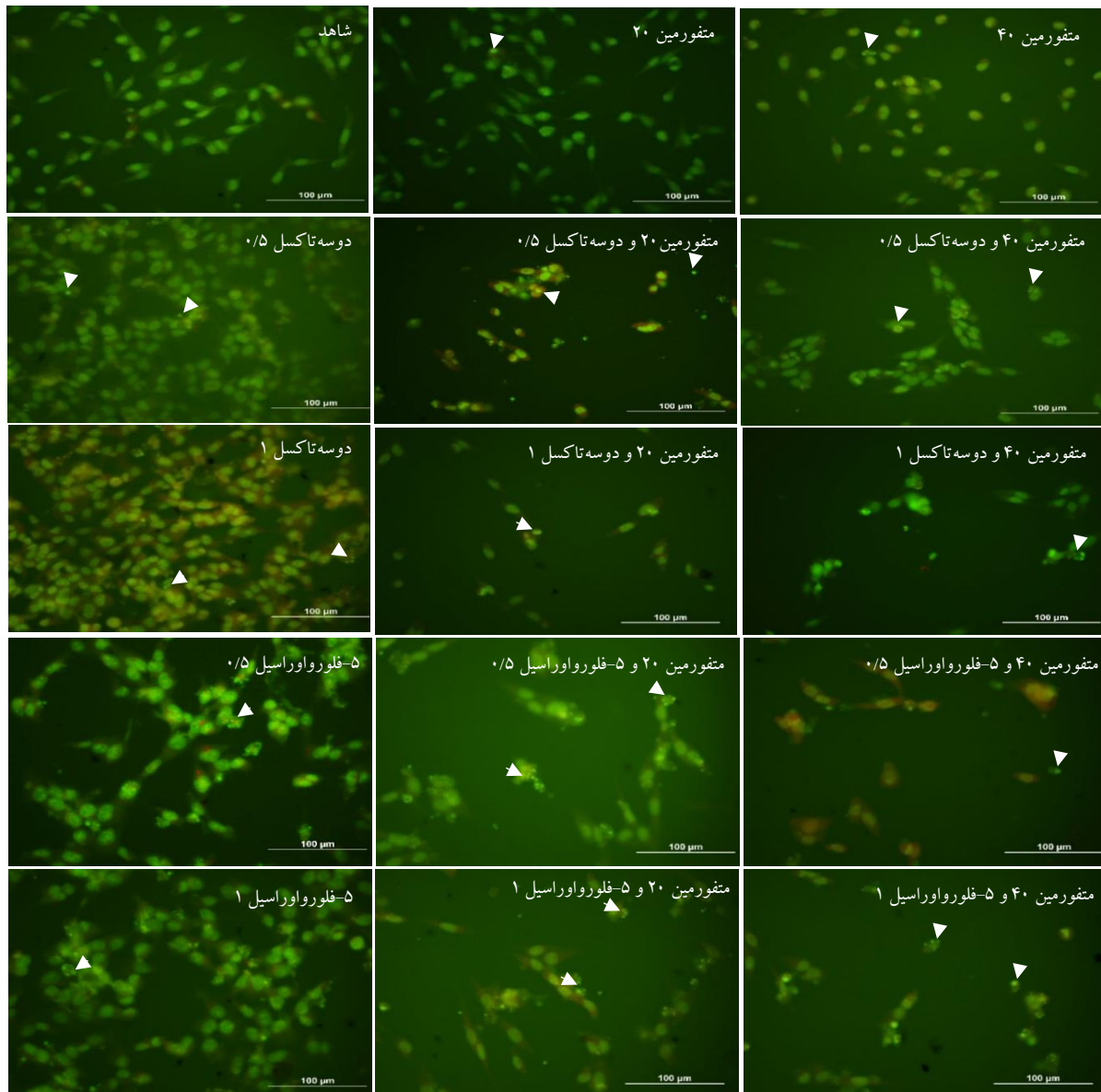
به دز از خود نشان دادند؛ به طوری که در تیمار ترکیبی با گذشت بیشتر زمان تیمار، میزان IC_{50} به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و ترکیب آن‌ها در القای آپوپتوز سلول‌های سرطان معده AGS، مؤثرتر از استفاده از این داروهای شیمی‌درمانی به تنهایی بوده است. مطالعات مشابه دیگری نیز این نتایج را تأیید می‌کنند. یافته‌های مطالعه‌ی Yu و همکاران، نشان داد که متفورمین از طریق القای آپوپتوز، حساسیت به داروهای شیمی‌درمانی را در سلول‌های بنیادی سرطان پستان افزایش می‌دهد (۱۵).

در مطالعه‌ی مشابهی، Kim و همکاران با بررسی تأثیر متفورمین بر روی سرطان کلورکتال نشان دادند که متفورمین، باعث مهار تکثیر سلولی، توانایی مهاجرت سلولی و توانایی کلونی‌زایی می‌شود. همچنین، باعث سرکوب چرخه‌ی سلولی در رده‌ی سلولی سرطان کلورکتال مقاوم به ۵-فلوروراسیل می‌گردد (۱۴). یکی دیگر از نتایج مطالعه‌ی حاضر این بود که ترکیب متفورمین/۵-فلوروراسیل و متفورمین/دوسه تاکسل، اثرات سمیت وابسته

جدول ۳. شاخص ترکیبی متفورمین/دوسه تاکسل در سلول‌های سرطان معده رده‌ی سلولی AGS

شاخص ترکیبی متفورمین ۴۰				شاخص ترکیبی متفورمین ۲۰			
دوسه تاکسل	ساعت ۲۴	ساعت ۴۸	ساعت ۷۲	دوسه تاکسل	ساعت ۲۴	ساعت ۴۸	ساعت ۷۲
۰/۶۰	۰/۲۹	۰/۳۱	۰/۱۱	۰/۶۰	۰/۳۳	۰/۲۶	۰/۱۴
۱/۲۵	۰/۲۷	۰/۳۱	۰/۱۱	۱/۲۵	۰/۳۱	۰/۲۶	۰/۱۴
۲/۵۰	۰/۲۷	۰/۳۰	۰/۱۰	۲/۵۰	۰/۳۱	۰/۲۶	۰/۱۳
۵/۰۰	۰/۲۶	۰/۳۰	۰/۱۰	۵/۰۰	۰/۳۰	۰/۲۵	۰/۱۳
۷/۵۰	۰/۲۴	۰/۲۹	۰/۰۹	۷/۵۰	۰/۲۸	۰/۲۵	۰/۱۲
۱۰/۰۰	۰/۲۲	۰/۲۸	۰/۰۸	۱۰/۰۰	۰/۲۶	۰/۲۴	۰/۱۱
۱۵/۰۰	۰/۲۱	۰/۲۷	۰/۰۸	۱۵/۰۰	۰/۲۵	۰/۲۳	۰/۱۱

واحد متفورمین میلی‌مول و واحد دوسه تاکسل نانومول می‌باشد.



شکل ۲. بررسی آپوپتوز در تصاویر رنگ آمیزی آکریدین اورنج/تدیوم پروماید بعد از تیمار با داروها و ترکیب آنها با هم

نوکلئوس‌ها سلول‌های آپوپتوتیک را نشان می‌دهند. واحد متفورمین بر حسب میلی‌مول، واحد دوسه تاکسل بر حسب نانومول و واحد ۵-فلوروآوراسیل بر حسب میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

از طرف دیگر، مطالعه‌ی Janjetovic و همکاران، نشان داد که متفورمین با مهار استرس اکسیداتیو و مهار فعال کردن کاسپازها، می‌تواند اثر ضد سرطانی سیس پلاتین را بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی کاهش دهد (۱۸). از این رو، ممکن است که اثر ترکیب دارویی متفورمین و سیس پلاتین، متفاوت از تأثیر ترکیب دارویی متفورمین/دوسه تاکسل و متفورمین/۵-فلوروآوراسیل باشد. در مطالعه‌ی لسان و همکاران که تأثیر ترکیب متفورمین و سیس پلاتین را بر روی رده‌ی سلولی MKN-45 معده‌ی انسان بررسی کرده‌اند، نشان دادند که ترکیب متفورمین و سیس پلاتین، اثرات ضد تکثیری سیس پلاتین را کاهش می‌دهد (۱۰).

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری Harada و همکاران، نشان دادند که درمان ترکیبی متفورمین و ۵-فلوروآوراسیل به طور مؤثری رشد سلول‌های سرطان سلول سنگفرشی دهان را مهار می‌کند (۱۶). یکی دیگر از نتایج این مطالعه، اثر سینرژیسم متفورمین و دوسه تاکسل و ۵-فلوروآوراسیل بر روی سلول‌های سرطان معده بود. در مطالعه‌ی مشابهی، Lu و همکاران، اثر سینرژیسم ترکیب متفورمین و لیراگلوتید را بر روی مرگ سلول‌های سرطان پانکراس نشان دادند. همچنین، ترکیب متفورمین با لیراگلوتید، باعث افزایش فسفریله شدن AMPK و افزایش بیان X Associated BCL2 (Bax) و Caspase3 در سلول‌های سرطان پانکراس شد (۱۷).

جدول ۴. درصد سلول‌های آپوپتوز شده در گروه‌های تیمار شده با داروها و ترکیب آن‌ها بر روی رده‌ی سلول‌های سرطان معده

گروه‌ها	آپوپتوز (درصد)	گروه‌ها	آپوپتوز (درصد)
متفورمین ۲۰	۶/۴۳ ± ۲/۶۷	---	---
متفورمین ۴۰	۲۸/۶۴ ± ۲/۲۸	---	---
دوسه تاکسل ۰/۵	۱۲/۶۲ ± ۱/۹۱	۵-فلورواوراسیل ۰/۵	۲۵/۰۴ ± ۶/۴۴
متفورمین ۲۰ + دوسه تاکسل ۰/۵	^b P = ۰/۰۴۰) ۳۵/۸۴ ± ۵/۵۲	متفورمین ۲۰ + ۵-فلورواوراسیل ۰/۵	(P = ۰/۲۸۸) ۳۷/۴۸ ± ۷/۹۹
متفورمین ۴۰ + دوسه تاکسل ۰/۵	^b P = ۰/۰۰۲) ۳۷/۰۶ ± ۷/۵۲	متفورمین ۴۰ + ۵-فلورواوراسیل ۰/۵	(^a P = ۰/۰۰۱) ۴۹/۱۴ ± ۷/۸۷
دوسه تاکسل ۱	۱۶/۳۳ ± ۳/۲۸	۵-فلورواوراسیل ۱	۲۶/۶۳ ± ۲/۰۵
متفورمین ۲۰ + دوسه تاکسل ۱	^b P < ۰/۰۰۱) ۳۷/۳۱ ± ۵/۴۰	متفورمین ۲۰ + ۵-فلورواوراسیل ۱	(P = ۰/۷۳۶) ۳۹/۴۴ ± ۶/۲۴
متفورمین ۴۰ + دوسه تاکسل ۱	^b P < ۰/۰۰۱) ۴۱/۶۰ ± ۷/۰۷	متفورمین ۴۰ + ۵-فلورواوراسیل ۱	(^a P = ۰/۰۰۱) ۴۸/۲۹ ± ۳/۴۲

واحد متفورمین میلی‌مول، واحد دوسه تاکسل نانومول و واحد ۵-فلورواوراسیل میکروگرم/میلی‌لیتر می‌باشد.

^a P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه دوسه تاکسل به تنهایی

^b P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه ۵-فلورواوراسیل به تنهایی

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی ثبت شده در شورای پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اردبیل به شماره‌ی ۰۵۱ می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از تمامی کارشناسان آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی اردبیل به خاطر مساعدت و همکاری در این مطالعه قدردانی نمایند.

نتیجه‌گیری

نتیجه‌گیری نهایی این‌که متفورمین در ترکیب با داروهای ۵-فلورواوراسیل و دوسه تاکسل، بر روی ریخت‌شناسی سلول‌های سرطانی و القای آپوپتوز تأثیر زیادی دارد و باعث افزایش کارایی و کاهش دز مصرفی داروهای شیمی‌درمانی می‌شود.

References

- Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4483-90.
- Taghavi N, Nasrollahzadeh D, Merat S, Yazdanbod A, Hormazdi M, Sotoudeh M, et al. Epidemiology of upper gastrointestinal cancers in Iran: A sub site analysis of 761 cases. *World J Gastroenterol* 2007; 13(40): 5367-70.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2903-9.
- Yu B, Gu D, Zhang X, Liu B, Xie J. The role of GLI2-ABCG2 signaling axis for 5Fu resistance in gastric cancer. *J Genet Genomics* 2017; 44(8): 375-83.
- Tamegai H, Kaiga T, Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Mihara Y, et al. Pharmacokinetics of docetaxel in gastric cancer patients with malignant ascites. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(3): 727-31.
- Micic D, Cvijovic G, Trajkovic V, Duntas LH, Polovina S. Metformin: Its emerging role in oncology. *Hormones (Athens)* 2011; 10(1): 5-15.
- Zheng J, Xie SH, Santoni G, Lagergren J. Metformin use and risk of gastric adenocarcinoma in a Swedish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2019; 121(10): 877-82.
- Lacroix O, Couttenier A, Vaes E, Cardwell CR, De SH, Robert A. Impact of metformin on gastric adenocarcinoma survival: A Belgian population based study. *Cancer Epidemiol* 2018; 53: 149-55.
- Yu G, Fang W, Xia T, Chen Y, Gao Y, Jiao X, et al. Metformin potentiates rapamycin and cisplatin in gastric cancer in mice. *Oncotarget* 2015; 6(14): 12748-62.
- Lesan V, Ghaffari SH, Salaramoli J, Heidari M, Rostami M, Alimoghaddam K, et al. Evaluation of antagonistic effects of metformin with Cisplatin in gastric cancer cells. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2014; 8(3): 12-9.
- Xiao P, Ma T, Zhou C, Xu Y, Liu Y, Zhang H. Anticancer effect of docetaxel induces apoptosis of prostate cancer via the cofilin-1 and paxillin signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016; 13(5): 4079-84.
- Najafzadeh N, Mazani M, Abbasi A, Farassati F, Amani M. Low-dose all-trans retinoic acid enhances cytotoxicity of cisplatin and 5-fluorouracil on CD44(+) cancer stem cells. *Biomed Pharmacother* 2015; 74: 243-51.
- Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015; 16(1): 77-87.
- Kim SH, Kim SC, Ku JL. Metformin increases chemo-sensitivity via gene downregulation encoding DNA replication proteins in 5-Fu resistant colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2017; 8(34): 56546-57.
- Soo JS, Ng CH, Tan SH, Malik RA, Teh YC, Tan BS, et al. Metformin synergizes 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) combination therapy through impairing intracellular

- ATP production and DNA repair in breast cancer stem cells. *Apoptosis* 2015; 20(10): 1373-87.
16. Harada K, Ferdous T, Harada T, Ueyama Y. Metformin in combination with 5-fluorouracil suppresses tumor growth by inhibiting the Warburg effect in human oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2016; 49(1): 276-84.
17. Lu R, Yang J, Wei R, Ke J, Tian Q, Yu F, et al. Synergistic anti-tumor effects of liraglutide with metformin on pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2018; 13(6): e0198938.
18. Janjetovic K, Vucicevic L, Misirkic M, Vilimanovich U, Tovilovic G, Zogovic N, et al. Metformin reduces cisplatin-mediated apoptotic death of cancer cells through AMPK-independent activation of Akt. *Eur J Pharmacol* 2011; 651(1-3): 41-50.

Evaluation of Cytotoxic Effects of the Combination of Metformin with Docetaxel and 5-Fluorouracil on the Gastric Cancer Cells

Maryam Fatehi-Aghdam¹, Nowruz Najafzadeh², Mohammad Ghasem Golmohammadi²

Original Article

Abstract

Background: In the present study, the cytotoxic effects of the combination of metformin with docetaxel and 5-fluorouracil were studied on AGS gastric cancer cell line.

Methods: In this experimental study, the cells were exposed to different concentrations of metformin (1-80 mM), docetaxel (0.6-22.5 ng/ml), 5-fluorouracil (0.045-12 µg/ml), and combination of them. The cell proliferation was evaluated using MTT assay, and the cell apoptosis was evaluated by acridine orange/ethidium bromide assay.

Findings: Metformin, docetaxel, and 5-fluorouracil inhibited cell viability of AGS gastric cancer cells in a concentration- and time-dependent manner. The half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values were decreased after treatment with metformin/docetaxel and metformin/5-fluorouracil (P < 0.050). Moreover, the combination treatments significantly increased apoptosis of gastric cancer cells (P < 0.050).

Conclusion: Our results showed that the combination of metformin with docetaxel and 5-fluorouracil could be effective in the treatment of patients with gastric cancer.

Keywords: Metformin; Docetaxel; 5-fluorouracil; Gastric cancer; Apoptosis

Citation: Fatehi-Aghdam M, Najafzadeh N, Golmohammadi MG. Evaluation of Cytotoxic Effects of the Combination of Metformin with Docetaxel and 5-Fluorouracil on the Gastric Cancer Cells. J Isfahan Med Sch 2020; 38(567): 139-46.

1- MSc Student, Department of Anatomical Sciences and Pathology, School of Medicine and Paramedicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Associate Professor, Research Laboratory for Embryology and Stem Cells AND Department of Anatomical Sciences and Pathology, School of Medicine and Paramedicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

Corresponding Author: Nowruz Najafzadeh, Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: nowruz30@gmail.com

مقایسه‌ی تأثیر محلول‌های کاردیوپلژی St. Thomas و Del Nido دست‌ساز بر سطوح کمی تروپونین I و فسفوکراتین کیناز MB در طی ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی قلب کودکان

حمید بیگدلیان^۱، مرتضی صادقی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: محلول‌های کاردیوپلژی St. Thomas و Del Nido از جمله رایج‌ترین انواع محلول‌های کاردیوپلژی مورد استفاده در جراحی قلب کودکان می‌باشند. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی اثر این دو محلول در حفاظت قلبی و پیش‌گیری از آسیب به میوکارد در طی مدت زمان کلمپ کردن آئورت انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور بود که بر روی ۶۰ کودک زیر ۱۲ سال کاندیدای انجام جراحی ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی بزرگ در بیمارستان شهید چمران اصفهان انجام شد. برای هر کودک، به طور تصادفی یکی از محلول‌های کاردیوپلژی St. Thomas دست‌ساز و یا Del Nido دست‌ساز جهت ارست الکترومکانیکال قلبی استفاده شد. قبل از عمل جراحی، ۶ و ۱۲ ساعت پس از جراحی میزان کمی تروپونین قلبی I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB، ثبت و ارزیابی گردید.

یافته‌ها: مقادیر هر دو نشانگر تروپونین I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB، در هر دو گروه بیماران تحت عمل جراحی قلب که از محلول کاردیوپلژی Del Nido و یا St. Thomas برای آنان استفاده شده بود، اختلاف معنی‌دار آماری با یکدیگر نداشتند ($P > 0.05$). دو گروه، از نظر مدت زمان بای‌پس قلبی-ریوی ($P = 0.120$) و زمان برگشت ریتم پس از برداشتن کلمپ آئورت ($P = 0.200$)، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در ارتباط با کلمپ آئورت، تنها کاهش معنی‌داری در گروه Del Nido مشاهده شد ($P = 0.009$).

نتیجه‌گیری: با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار آماری در سطوح کمی تروپونین I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB و همچنین، در ارتباط با زمان‌های مد نظر پژوهشگر، به نظر می‌رسد میزان کارایی هر دو محلول یکسان باشد.

واژگان کلیدی: عمل جراحی قلب باز؛ تروپونین I؛ آنزیم فسفوکراتین کیناز MB؛ کاردیوپلژی Del Nido؛ کاردیوپلژی St. Thomas

ارجاع: بیگدلیان حمید، صادقی مرتضی. مقایسه‌ی تأثیر محلول‌های کاردیوپلژی St. Thomas و Del Nido دست‌ساز بر سطوح کمی تروپونین I و فسفوکراتین کیناز MB در طی ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی قلب کودکان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۷): ۱۴۷-۱۵۳

مقدمه

کیفیت، به محلول‌های کاردیوپلژی اضافه می‌شود که با توجه به نظر مراکز تولید کننده و مصرف کننده متفاوت می‌باشد و محلول‌های St. Thomas و Del Nido از این جمله‌اند. به طور کلی، محلول‌های قراردادی و مرسوم ساختنی، به طور وسیع و گوناگون در مؤسسات به کار می‌روند و اجزای تشکیل دهنده‌ی این محلول‌ها، اغلب ویژگی‌های مشترکی دارند. منیزیم، انسولین، لیدوکائین و سوبسترای گلوکز و آسپارتات نیز می‌توانند از اجزای آن باشند (۲). برخی نتایج نیز نشان داده‌اند که افزودن آدنوزین و لیدوکائین به محلول

کسب نتیجه‌ی مطلوب پس از عمل جراحی قلب، تحت تأثیر عوامل بسیاری می‌باشد که از این بین، انتخاب صحیح بیمار، روش جراحی مناسب و حفاظت از میوکارد نقش ویژه‌ای را ایفا می‌کنند. امروزه، با استفاده از محلول کاردیوپلژی در طی مدت زمان کلمپ کردن آئورت و ایسکمی میوکارد، از طریق حفاظت در طی مرحله‌ی بدون پرفیوژن و سپس، در ضمن پرفیوژن مجدد (Reperfusion)، از آسیب به میوکارد پیش‌گیری می‌شود (۱). مواد زیادی برای اصلاح و بهبود

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد تکنولوژی گردش خون، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مرتضی صادقی؛ استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ثبت سامانه‌ی کارآزمایی بالینی به شماره‌ی IRCT20171230038142N8 بود که طی سال‌های ۹۸-۱۳۹۶ دو روش درمانی را مورد مطالعه و مقایسه قرار داد. نمونه‌ها از نوع روش درمانی آگاهی نداشتند و تنها مجری طرح، از دسته بندی بیماران در هر گروه درمانی مطلع بود. نمونه‌ها شامل بیماران پسر و یا دختر کاندیدای جراحی ترمیم نقص مادرزادی دیواره‌ی بین بطنی با درجه‌ی بزرگ بودند که همگی به صورت تصادفی به روش Random allocation و جدول اعداد تصادفی از بین بیماران بستری شده در بیمارستان شهید چمران اصفهان انتخاب و سپس، در دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند.

ملاک ورود نمونه‌ها به مطالعه، داشتن سن کمتر از ۱۲ سال کامل، بدون سابقه‌ی نارسایی قلبی، بدون سابقه‌ی سکته‌ی قلبی بود. شناسه‌ی اخلاق با کد IR.MUI.RC.197.193 از دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان دریافت گردید. همچنین، رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی برای انجام مداخله توسط تمام اولیا و یا قیم بیماران تکمیل گردید. هر یک از بیماران، در صورت عدم تمایل ولی یا قیم، در هر مرحله می‌توانستند از مطالعه خارج شوند. بیماران که ظرف کمتر از ۱۲ ساعت پس از عمل جراحی به هر علت به مرکز درمانی دیگری منتقل شدند، یا ضمن عمل جراحی ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی نیاز به جراحی دیگری پیدا کردند، از مطالعه خارج گردیدند؛ مگر آن که اقدام مورد نظر، به طور مستقیم ناشی از بیماری نقص دیواره‌ی بین بطنی بیمار و یا ناشی از عوارض عمومی این نوع جراحی بود.

تمام بیماران توسط یک جراح و به روش یکسان جراحی شدند. همگی در طی جراحی، تنها تحت ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی قرار گرفتند. همچنین، روش تزریق محلول‌های کاردیوپلژی در همه‌ی موارد یکسان بود؛ ضمن این که تکنیک بیهوشی نیز در همه‌ی بیماران مشابه بود.

محلول کاردیوپلژی St. Thomas به صورت دست‌ساز توسط پرفیورنیست برای هر عمل جراحی با ترکیب سرم رینگر ۵۰۰ میلی‌لیتر به عنوان محلول پایه، محلول پتاسیم کلرید ۱۲ میلی‌اکی والان، محلول سولفات منیزیم ۱ گرم، محلول لیدوکائین ۵۰ میلی‌گرم و محلول سدیم بی‌کربنات ۱۲/۵ میلی‌اکی‌والان ساخته شد. این محلول، با دز ۲۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم و با دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد بلافاصله قبل از تزریق محلول کاردیوپلژی به صورت استریل در رسیور ست جراحی ریخته شد. سپس، از طریق کانول کاردیوپلژی که جراح در ریشه‌ی آئورت تعبیه نموده بود، به وسیله‌ی سرنگ تزریق شد. فشار تزریق محلول کاردیوپلژی ۳۰-۴۰ میلی‌مترجیوه و در طی ۲ دقیقه بود و توسط فشارسنجی در مسیر تزریق کنترل گردید. این

کاردیوپلژی نرموکالمیک، سبب رسیدن سریع تر قلب به ارست می‌شود (۳). در جریان اعمال جراحی قلب کودکان، محلول‌های کاردیوپلژی خونی و کریستالوئید، محلول‌های محافظتی اصلی قلب می‌باشند که به وفور مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴).

در محلول کاردیوپلژی Del Nido که در جراحی‌های قلب به طور وسیع به کار می‌رود، یک لیتر پلاسما لایت به عنوان محلول پایه به کار می‌رود که خود شامل ۱۴۰ میلی‌اکی‌والان سدیم، ۵ میلی‌اکی‌والان پتاسیم، ۳ میلی‌اکی‌والان منیزیم، ۹۸ میلی‌اکی‌والان کلر، ۲۷ میلی‌اکی‌والان استات، ۲۳ میلی‌اکی‌والان گلوکونات و pH برابر ۷/۴ می‌باشد. به محلول پیش‌گفته، مانیتول ۲۰ درصد ۱۶/۳ میلی‌لیتر، سولفات منیزیم ۵۰ درصد ۴ میلی‌لیتر، بی‌کربنات سدیم ۸/۴ درصد ۱۳ میلی‌لیتر، پتاسیم کلرید ۲ میلی‌اکی‌والان/میلی‌لیتر به میزان ۱۳ میلی‌لیتر و لیدوکائین ۱ درصد ۱۳ میلی‌لیتر برای تهیه‌ی محلول کاردیوپلژی اضافه می‌گردد.

این فرمولاسیون، به عنوان محلول کریستالوئید مصرف می‌شود که در ترکیب با خون با نسبت ۴ قسمت کریستالوئید و یک قسمت خون کامل اکسیژنه شده‌ی بیمار به کار می‌رود (۵). محلول کاردیوپلژی St. Thomas در ترکیب خود، حاوی یون سدیم ۱۱۰ میلی‌مول/لیتر، یون پتاسیم ۲۶ میلی‌مول/لیتر، یون کلر ۱۵۹ میلی‌مول/لیتر، یون منیزیم ۳۲ میلی‌مول/لیتر، یون بی‌کربنات ۱۰ میلی‌مول/لیتر، یون کلسیم ۲/۴ میلی‌مول/لیتر و دارای اسمولاریتی ۳۲۰ و pH برابر ۸/۰۴ می‌باشد (۶).

به جهت ارزیابی و مقایسه‌ی این دو محلول کاردیوپلژی، از نشانگرهای اختصاصی قلبی تروپونین I و فسفوکراتین کیناز MB استفاده می‌شود (۷-۸) و هر دو با نمونه‌گیری از خون وریدی، قبل از عمل، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل و به میزان ۱/۵ سی‌سی در لوله‌ی آزمایش مخصوص و در محیط آزمایشگاه بررسی می‌گردد. بررسی‌های انجام شده، توانمندی‌های متفاوتی مبنی بر برتری هر محلول بر محلول کاردیوپلژی دیگر گزارش داده‌اند. به طور مثال، در آخرین بررسی تا سال ۲۰۰۶ در انگلستان، ۵۶ درصد از جراحان از کاردیوپلژی خونی سرد، ۱۴ درصد از کاردیوپلژی خونی گرم، ۱۴ درصد از کاردیوپلژی کریستالوئید، ۲۱ درصد از کاردیوپلژی با تزریق رتروگراید استفاده نموده‌اند و ۱۶ درصد، هیچ محلول کاردیوپلژی مصرف نکرده‌اند (۹).

از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی و مقایسه‌ی محلول‌های کاردیوپلژی با عنوان Del Nido دست‌ساز و St. Thomas دست‌ساز در طی انجام جراحی قلب کودکان، از نظر میزان محافظت از میوکارد و پیش‌گیری از آسیب قلبی انجام شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور با کد

محلول، به صورت تک دز به بیمار تزریق شد. محلول کاردیوپلژی Del Nido نیز به صورت دست‌ساز توسط پرفیوژنیست برای هر عمل جراحی به صورت سرم نرمال سالین ۵۰۰ میلی‌لیتر به عنوان محلول پایه، محلول پتاسیم کلرید ۱۵ درصد ۱۳ میلی‌اکی‌والان، محلول سولفات منیزیم ۱ گرم، محلول لیدوکائین ۶۰ میلی‌گرم، محلول سدیم بی‌کربنات ۶/۵ میلی‌اکی‌والان و محلول مانیتول ۲۰ درصد ۸ میلی‌لیتر ساخته شد. این محلول، با دز ۱۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم و نسبت چهار واحد کریستالوئید با دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و یک واحد از خون کامل اکسیژنه شده‌ی بیمار بود که بلافاصله قبل از تزریق محلول کاردیوپلژی به صورت استریل در رسیور ست جراحی ریخته شد. سپس، از طریق کانول کاردیوپلژی که جراح در ریشه‌ی آئورت تعبیه نموده بود، به وسیله‌ی سرنگ تزریق شد. فشار تزریق محلول کاردیوپلژی ۳۰-۴۰ میلی‌متر جیوه و در طی ۲ دقیقه بود و توسط فشارسنجی در مسیر تزریق کنترل می‌شد. این محلول، به صورت تک دز به بیمار تزریق شد.

با توجه به این که این دو محلول حین جراحی تزریق می‌شد، بیماران از نوع داروی مصرفی خود بی‌اطلاع بودند و برای هر یک از بیماران در هر دو گروه، یک نوبت قبل از عمل جراحی قلب باز، یک نوبت ۶ ساعت پس از جراحی قلب باز و بار دیگر ۱۲ ساعت پس از آن، میزان کمی تروپونین و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB کنترل و ثبت شد. در فرم جمع‌آوری اطلاعات طراحی شده، برای هر بیمار بدون ذکر نام و نام خانوادگی، شماره‌ی پرونده، تاریخ جراحی، سن، وزن، جنسیت، نوع محلول کاردیوپلژی استفاده شده، مدت زمان بای پس قلبی-ریوی، مدت زمان کلمپ آئورت، زمان برگشت ریتم پس از برداشتن کلمپ آئورت، نیاز به شوک قلبی در عمل جراحی، میزان کمی تروپونین I و فسفوکراتین کیناز MB (قبل از عمل، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل) ثبت شد.

نمونه‌گیری از خون ورید محیطی یا مرکزی به میزان ۱/۵ سی‌سی و در لوله‌های مخصوص و یکسان در هر نوبت صورت گرفت و بلافاصله و در مدت کمتر از ۳ دقیقه، به واحد آزمایشگاه بیمارستان شهید چمران جهت انجام آزمایش‌ها منتقل شد. نتایج به صورت مکتوب و با تأیید آزمایشگاه در پرونده‌ی هر یک از بیماران ضمیمه گردید.

انجام تیتراسیون تروپونین I و فسفوکراتین کیناز MB قبل از عمل، ۶ و ۱۲ ساعت پس از عمل، همگی در آزمایشگاه بیمارستان شهید چمران و توسط یک ابزار و یک اپراتور انجام شد. اطلاعات آزمایشگاه در برگه‌ی مخصوص آزمایشگاه ثبت و در پرونده‌ی بیمار ضمیمه شد و توسط مجری طرح در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد. اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های

یافته‌ها

نتایج دموگرافیک به دست آمده از ۶۰ بیمار مورد بررسی که به طور تصادفی در دو گروه ۳۰ نفره‌ی Del Nido دست‌ساز و St. Thomas دست‌ساز قرار گرفتند، حاکی از آن بود که دو گروه از نظر سن تفاوت معنی‌دار آماری داشتند ($P = ۰/۰۱۰$)، اما از نظر وزن ($P = ۰/۰۵۴$) و جنسیت ($P = ۰/۶۰۰$)، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱. خلاصه‌ی اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان

مقدار P	Del Nido	St. Thomas	گروه متغیرها
	میانگین ±	میانگین ±	
	انحراف معیار	انحراف معیار	
۰/۰۱۰	۲۲/۶۱ ± ۱۰/۹۹	۲۷/۰۸ ± ۱۸/۶۸	سن (ماه)
۰/۰۵۴	۶/۴۲ ± ۳/۶۸	۸/۸۱ ± ۴/۹۳	وزن (کیلوگرم)
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
	۱۷ (۲۸/۳)	۱۵ (۲۵/۰)	جنسیت دختر
۰/۶۰۰	۱۳ (۲۱/۷)	۱۵ (۲۵/۰)	پسر

اختلاف معنی‌داری از نظر سطح تروپونین I خون، با تعدیل اثر سن (با توجه به معنی‌داری سن بین دو گروه)، بین بیماران دو گروه قبل از جراحی ($P = ۰/۲۸۰$) و ۶ ساعت پس از جراحی ($P = ۰/۱۱۰$) مشاهده نشد، اما ۱۲ ساعت پس از جراحی سطح تروپونین I خون به طور معنی‌داری در گروه Del Nido بالاتر ارزیابی شد ($P < ۰/۰۰۱$). با در نظر گرفتن اثر زمان، به نظر می‌رسد تفاوت چندان آشکار و معنی‌داری بین سطح تروپونین I خون دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۴۱$) (جدول ۲).

آنزیم فسفوکراتین کیناز MB نیز قبل از جراحی اختلاف معنی‌داری نشان داد ($P = ۰/۰۱۰$)، اما ۶ ساعت ($P = ۰/۰۷۰$) و ۱۲ ساعت پس از جراحی ($P = ۰/۸۵۰$) اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. با انجام آزمون Repeated measures ANOVA و تعدیل اثر سن و سطح آنزیم فسفوکراتین کیناز MB قبل از جراحی، نتایج نشان داد دو محلول از نظر تأثیر در یک بازه‌ی زمانی قبل از جراحی تا ۱۲ ساعت پس از اتمام آن، اختلاف معنی‌داری از نظر میزان آنزیم فسفوکراتین کیناز MB با یکدیگر نداشتند (جدول ۲).

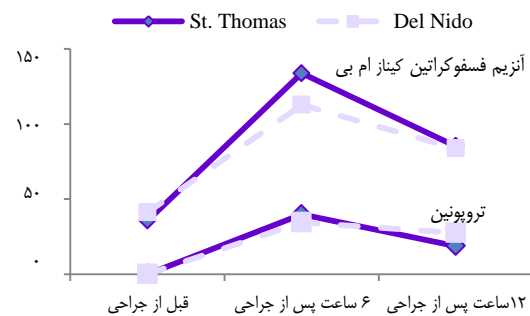
روند تغییرات سطح تروپونین I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB در گروه‌های مورد مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.

جدول ۲. ارزیابی سطح تروپونین I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB در مقاطع زمانی بین گروه‌های St. Thomas و Del Nido

زمان	گروه مورد بررسی	تروپونین قلبی	
		Del Nido	St. Thomas
قبل از جراحی		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
۶ ساعت پس از جراحی		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
۱۲ ساعت پس از جراحی		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
آزمون Repeated measures ANOVA		تعدیل اثر سن	اثر محلول
مقدار P		۰/۶۰	۰/۴۱
زمان	گروه مورد بررسی	فسفوکراتین کیناز MB	
قبل از جراحی		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
۶ ساعت پس از جراحی		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
۱۲ ساعت پس از جراحی		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
آزمون Repeated measures ANOVA		تعدیل اثر آنزیم قبل از جراحی	اثر محلول
مقدار P		۰/۱۷۰	۰/۱۰۰

۱۲ ساعت پس از جراحی به طور معنی داری در گروه Del Nido بالاتر ارزیابی شد. این در حالی است که قبل از جراحی و ۶ ساعت پس از جراحی، اختلاف معنی داری بین بیماران دو گروه مشاهده نشد. آنزیم فسفوکراتین کیناز MB نیز قبل از جراحی اختلاف معنی داری نشان داد که با توجه به زمان وقوع آن، ارتباطی با نوع مداخله ندارد. در زمان‌های ۶ و ۱۲ ساعت پس از مداخله، اختلاف معنی داری مشاهده نشد؛ اگر چه این میانگین‌ها در گروه Del Nido، اغلب مقادیر غیر معنی دار کمتری را به خود اختصاص داد. در مورد زمان‌های مد نظر محقق، در بای پس قلبی-ریوی و برگشت ریتم پس از برداشتن کلمپ آئورت، کاهش غیر معنی داری در گروه Del Nido مشاهده گردید و در ارتباط با کلمپ آئورت، کاهش معنی داری در گروه Del Nido مشاهده شد.

در این راستا و در مطالعه‌ی جامعی که روی چند مؤسسه‌ی درمانی در سال ۲۰۱۳ بر روی چهار رده‌ی سنی نوزادان، شیرخواران، نوباوگان و نوجوانان انجام گرفت، نتایج نشان داد ۸۶ درصد از جراحان محلول کاردیوپلژی با پایه‌ی ی خونی را در مقابل کاردیوپلژی کریستالوئید ترجیح دادند؛ به طوری که محلول Del Nido ۳۸ درصد، محلول کاردیوپلژی قراردادی مرسوم ۳۲ درصد، محلول St. Thomas باکستروپلژی سل ۱۱ درصد و میکروپلژی ۵ درصد و در انواع محلول‌های کاردیوپلژی کریستالوئید محلول کاستودیول ۷ درصد، محلول St. Thomas باکستروپلژی سل ۵ درصد و محلول‌های قراردادی مرسوم ۲ درصد موارد استفاده را به خود اختصاص دادند که در این بین، محلول کاردیوپلژی Del Nido و کاستودیول به عنوان مناسب‌ترین روش حفاظت قلبی با فاصله‌های طولانی‌تر همراه با کاهش تکرار دز معرفی شد (۲).



شکل ۱. روند تغییرات سطح تروپونین I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB در گروه‌های مورد مطالعه

دو گروه، از نظر مدت زمان بای پس قلبی-ریوی ($P = ۰/۱۲۰$) و زمان برگشت ریتم پس از برداشتن کلمپ آئورت ($P = ۰/۲۰۰$)، اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشتند. در ارتباط با کلمپ آئورت، کاهش معنی داری در گروه Del Nido مشاهده شد ($P = ۰/۰۰۹$) (جدول ۳). همچنین، در حین عمل جراحی هیچ بیماری نیاز به شوک نداشت.

بحث

مطالعه‌ی حاضر که به بررسی مقایسه‌ای تأثیر محلول‌های کاردیوپلژی St. Thomas و Del Nido دست‌ساز بر سطوح کمی تروپونین I و فسفوکراتین کیناز MB در ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی در جراحی قلب باز کودکان پرداخته است، نشان داد اگر چه با گذشت زمان، در هر دو نشانگر تروپونین I و آنزیم فسفوکراتین کیناز MB اختلاف معنی داری مشاهده نشد، اما سطح تروپونین I خون در برهه‌ی زمانی

جدول ۳. ارزیابی و مقایسه‌ی زمان‌های ثبت شده بین گروه‌های Del Nido دست‌ساز و St. Thomas دست‌ساز

مقدار P	آزمون مورد استفاده	Del Nido	St. Thomas	گروه‌های مورد بررسی زمان متغیرها
		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۱۲۰	Independent t	۷۷/۵۳ \pm ۱۴/۷۵	۸۴/۱۳ \pm ۱۷/۹۵	بای‌پس قلبی - ریوی (دقیقه)
۰/۰۰۹	Independent t	۴۸/۸۰ \pm ۱۱/۰۸	۵۸/۴۰ \pm ۱۵/۸۳	کلمپ آنورت (دقیقه)
۰/۲۰۰	Independent t	۳۹/۲۳ \pm ۱۷/۱۸	۴۲/۰۶ \pm ۱۵/۰۲	برگشت ریتم پس از برداشتن کلمپ آنورت (ثانیه)

خطرات همراه با جراحی‌های مادرزادی قلب وجود نداشت (۱۰). Buel و همکاران نیز در یافتند وقوع فیبریلاسیون پس از کراس کلمپ برای Del Nido، ۴/۴ درصد و در محلول St. Thomas ۲۶/۸ درصد بود که خود یک مزیت گزارش شده در استفاده از محلول Del Nido و توانایی داشتن مدت زمان ایسکمی طولانی‌تر بین دزهای کاردیوپلژی است که به جراح این اجازه را می‌دهد که در جریان عمل ضرورتی برای توقف و تکرار دز کاردیوپلژی نداشته باشد (۱۳). Mick و همکاران نیز دریافتند که در جراحی دریچه‌ی آنورت و دریچه‌ی میترا زمان کلمپ آنورت، زمان بای‌پس قلبی - ریوی و زمان اتاق عمل با مصرف محلول Del Nido کوتاه‌تر بود (۱۴). Mishra و همکاران نیز اذعان داشتند استفاده از محلول کاردیوپلژی Del Nido منجر به کاهش زمان کلمپ آنورت و کاهش زمان بای‌پس قلبی - ریوی می‌شود و سبب فراهم کردن حمایت بهتر میوکارد و بهبود کسر تخلیه‌ای بطن چپ با یک نمایه‌ی قابل توجه نسبت به محلول St. Thomas می‌گردد (۱۵).

نتیجه‌گیری

با توجه به عدم وجود تفاوت‌های معنی‌دار آماری در نشانگرهای مورد مطالعه و نیز در ارتباط با زمان‌های مد نظر پژوهشگر، می‌توان نتیجه گرفت میزان کارایی هر دو محلول کاردیوپلژی Del Nido دست‌ساز و St. Thomas دست‌ساز در سطح پژوهش‌های این مطالعه یکسان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد تکنولوژی گردش خون به شماره‌ی ۳۹۷۳۸۳ در دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان این مقاله، از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر حمایت مالی از این طرح پژوهشی، سپاسگزاری می‌کنند. همچنین، از کلیه‌ی همکاران محترم پرفیورنیست مرکز قلب شهید چمران اصفهان به ویژه خانم هاشمی، آقای نادری و خانم موحد و همچنین، خانم‌ها جعفری و پوریانی سرپرستار و پرستار محترم بخش کودکان و مراقبت‌های ویژه‌ی کودکان به جهت همکاری صمیمانه در اجرای مطالعه، قدردانی می‌گردد.

در مطالعه‌ی دیگری، اثرات محلول کاردیوپلژی Del Nido و محلول کاردیوپلژی St. Thomas استاندارد بین ۱۰۰ کودک کمتر از ۱۲ سال که تحت جراحی ترمیم نقص دیواره‌ی بین بطنی و تترالوژی فالوت قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که مدت اقامت در واحد مراقبت‌های ویژه و همچنین، میزان آزادسازی تروپونین I، با مصرف محلول کاردیوپلژی Del Nido در مقایسه با محلول کاردیوپلژی St. Thomas کمتر بود. سطح اینترلوکین ۶ پس از عمل در هر دو گروه افزایش یافت، اما پس از ۲۴ ساعت در گروه محلول St. Thomas بالاتر مانده بود. همچنین، تغییرات ساختاری مولکولی در میوکارد، نشانگر حفظ بهتر ساختار میوفیبریل‌ها در استفاده از محلول Del Nido بود (۴).

در مطالعه‌ی Charette و همکاران که با هدف مقایسه‌ی محلول کاردیوپلژی اصلاح شده‌ی بالغین با مصرف چند دز طی جراحی با محلول Del Nido روی ۳۴ کودک انجام شد، از نظر دزهای دریافتی محلول کاردیوپلژی و سطوح گلوکز پس از جراحی، تفاوت واضحی مشاهده شد؛ به طوری که این مقادیر در مصرف محلول Del Nido پایین‌تر بود (۱۰). همچنین، مطالعه‌ی Pichon و همکاران در همین راستا با مقایسه‌ی کاردیوپلژی کریستالوئید سرد آنته‌گرید با کاردیوپلژی خونی سرد آنته‌گرید همراه با پرفیورن مجدد گرم نشان داد میزان تروپونین I آزاد شده در کاردیوپلژی کریستالوئید بالاتر بوده است (۱۱). در بررسی مطالعات گوناگون بین سال‌های ۲۰۱۳-۱۹۶۶ بر روی محلول کاردیوپلژی خونی و کریستالوئید در جراحی قلب کودکان، مشاهده شد که میزان آزادسازی تروپونین I پس از عمل و مدت اقامت در واحد مراقبت‌های ویژه تفاوت معنی‌داری نداشته است، اما سطوح لاکتات پس از بای‌پس قلبی - ریوی، به طور مشخص در محلول کاردیوپلژی خونی پایین‌تر بوده است. به طور کلی، می‌توان نتیجه گرفت متابولیسم میوکارد در کاردیوپلژی خونی در این مجموعه از مطالعات بهتر بوده است؛ با این حال، شواهدی از تفاوت حفاظت میوکارد یا پیامدهای بالینی بین این دو وجود نداشته است (۱۲).

از نظر زمانی نیز Charette و همکاران دریافتند در هیچ یک از دو گروه محلول کاردیوپلژی اصلاح شده‌ی بالغین و محلول Del Nido، تفاوت واضحی از نظر مدت زمان بای‌پس قلبی - ریوی، مدت کلمپ آنورت، تعداد واحدهای خون تزریقی ضمن عمل و

References

- Ghosh S. *Cardiopulmonary bypass*. 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2009.
- Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, Pizarro C, Austin EH, III, Woods RK, et al. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: A North American multiinstitutional survey. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(3): 923-9.
- Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3): 794-805.
- Talwar S, Bhoje A, Sreenivas V, Makhija N, Aarav S, Choudhary SK, et al. Comparison of del Nido and St Thomas Cardioplegia solutions in pediatric patients: A prospective randomized clinical trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 29(3): 366-74.
- Caputo M, Mokhtari A, Rogers CA, Panayiotou N, Chen Q, Ghorbel MT, et al. The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(1): 206-14.
- Aldemir M, Karatepe C, Baki ED, Carsamba G, Tecer E. Comparison of Plegisol and modified ST Thomas Hospital Cardioplegic solution in the development of ventricular fibrillation after declamping of the aorta. *World J Cardiovasc Surg* 2014; 4(10): 159-66.
- Caputo M, Modi P, Imura H, Pawade A, Parry AJ, Suleiman MS, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: A randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(2): 530-4.
- Creatine Kinase, MB Form [Online]. [cited 2020]; Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=cpk+mb%2C+isoenzyme>
- Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(3): 491-8.
- Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion* 2012; 27(2): 98-103.
- Pichon H, Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, et al. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin I release. *Circulation* 1997; 96(1): 316-20.
- Fang Y, Long C, Lou S, Guan Y, Fu Z. Blood versus crystalloid cardioplegia for pediatric cardiac surgery: A meta-analysis. *Perfusion* 2015; 30(7): 529-36.
- Buel ST, Striker CW, O'Brien JE. del Nido versus St. Thomas Cardioplegia solutions: A single-center retrospective analysis of post cross-clamp defibrillation rates. *J Extra Corpor Technol* 2016; 48(2): 67-70.
- Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR, et al. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149(2): 626-34.
- Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, Khandekar J, Raut C, Ammannaya GK, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2016; 13(4): 295-9.

The Comparison of the Effect of Handmade Del Nido and St. Thomas Cardioplegia Solutions on Quantitative Levels of Troponin I and Creatine Kinase-Myocardial Band (CPK-MB) in Repair of Pediatric Ventricular Septal Defect

Hamid Bigdeliyan¹, Morteza Sadeghi²

Original Article

Abstract

Background: The most common cardioplegic solutions in pediatric cardiac surgery are Del Nido and St. Thomas. The aim of this study was to compare of the effect of these two solutions on cardiac protection, and prevention of myocardial injury during the aortic clamp time.

Methods: This randomize clinical trial study was accomplished on 60 children under 12 years who were candidates for large ventral septal defect (VSD) repair surgery at Shahid Chamran hospital in Isfahan, Iran. One of handmade St. Thomas or Del Nido cardioplegic solutions was used randomly for electromechanical cardiac arrest in each children. Quantitative levels of cardiac troponin I and creatine kinase-myocardial band (CPK-MB) was measured and recorded before and 6 and 12 hours after the surgery.

Findings: There was no significant difference between the two markers of troponin I and CPK-MB in both groups ($P > 0.050$). There was no difference regarding the duration of cardiopulmonary bypass ($P = 0.120$) and cardiac rhythm return time ($P = 0.200$) after removal of aortic clamp in both groups. The time of aortic clamp was significantly shorter in Del Nido group ($P = 0.009$).

Conclusion: Due to the lack of statistically significant difference in quantitative levels of troponin I and CPK-MB between the two groups, it seems that efficiency of both solutions are similar.

Keywords: Heart surgery; Troponin I; MB creatine kinase; Cardioplegia

Citation: Bigdeliyan H, Sadeghi M. **The Comparison of the Effect of Handmade Del Nido and St. Thomas Cardioplegia Solutions on Quantitative Levels of Troponin I and Creatine Kinase-Myocardial Band (CPK-MB) in Repair of Pediatric Ventricular Septal Defect.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(567): 147-153.

1- MSc Student of Perfusion Science, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Morteza Sadeghi, Resident, Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mortezasadeghi@gmail.com

آخرین یافته‌های کروناویروس: پاتوژنز و درمان آن

رضا باستان^۱، ندا کثیری^۲، ناهید اسکندری^۳

مقاله مروری

چکیده

بیماری ویروس کرونا (COVID-19 یا Coronavirus diseases-2019) یک نوع پنومونی حاد ویروسی است که با شیوع ناگهانی از شهر ووهان چین شروع شده است. این بیماری، اگر چه شباهت زیادی با سندرم شدید حاد تنفسی (Severe acute respiratory syndrome یا SARS) و سندرم تنفسی خاور میانه (Middle East respiratory syndrome یا MERS) دارد، اما سرعت سرایت بیش از حد این بیماری، آن را از سایر بیماری‌های پنومونی ویروسی متمایز کرده است. عوارض ریوی و عفونت‌های ناشی از این ویروس و نبود درمان‌های اختصاصی، توانسته است یکی از بغرنج‌ترین همه‌گیری‌های قرن اخیر را به وجود آورد. در این مقاله‌ی مروری سعی شده است که آخرین یافته‌های ایمونوپاتوژنز و درمان‌های کاربردی و جدید ویروس کرونا به بحث و تبادل نظر گذاشته شود.

واژگان کلیدی: عفونت ویروس کرونا؛ پنومونی؛ Middle East respiratory syndrome؛ Severe acute respiratory syndrome

ارجاع: باستان رضا، کثیری ندا، اسکندری ناهید. آخرین یافته‌های کروناویروس: پاتوژنز و درمان آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۷): ۱۶۴-۱۵۴

در حال حاضر، موارد مبتلا به COVID-19 در بیش از ۱۹۹ کشور دنیا پیدا شده است. میزان مبتلایان و مرگ میر ناشی از کروناویروس، ضرورت دست‌یابی به راه‌های درمانی مؤثر و مقرون به صرفه جهت کنترل و ریشه‌کنی اپیدمی حاصل از کروناویروس را طلب می‌کند. پاندمیک شدن این بیماری، موجب شده است که خطرات بسیاری بر کشورهای متعدد تحمیل گردد. از این رو، پاسخ مناسب کشورها بر اساس همکاری‌های بین‌المللی را طلب می‌کند.

ریخت‌شناسی (Morphology) ویروس SARS-CoV-2

کروناویروس‌ها، ویروس‌های دارای ساختمان کپسولی و ژنوم RNA تک‌رشته‌ای مثبت با وزن مولکولی ۳۲-۳۳ کیلو باز می‌باشند. تا کنون، چهار جنس (α , β , γ و δ) کروناویروس تعیین هویت و شناسایی شده‌اند (۴). لازم به ذکر است که کروناویروس‌های انسانی (Human coronaviruses یا HCoV) در جنس گروه آلفا (HCoV-229E) و ویروس‌های (SARS-CoV و MERS-CoV) در جنس بتا قرار می‌گیرند (۴). در اواخر دسامبر ۲۰۱۹، بیمارانی با علائم

مقدمه

شیوع بیماری کروناویروس، به طور بالقوه می‌تواند یک تهدید جدی و خطرناک برای سلامتی و بهداشت جهانی و همچنین، اقتصادهای منطقه‌ای بشود. بیماری ریوی پنومونی ناشی از کروناویروس، توسط سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization یا WHO) در تاریخ ۱۱ فوریه‌ی سال ۲۰۲۰ میلادی به نام بیماری کروناویروس COVID-19 (یا Coronavirus diseases-19) نام‌گذاری شد (۱). این بیماری ویروسی، اولین بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی در شهر ووهان کشور چین ظاهر شد و به سرعت، در مقیاس اپیدمی گسترش جهانی یافت. انجمن بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس، کروناویروس جدید را به عنوان سندرم تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) نام‌گذاری کرد. از دو دهه‌ی پیش، کروناویروس سه نوع همه‌گیری شامل COVID-19، سندرم شدید حاد تنفسی (Severe acute respiratory syndrome یا SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (Middle East respiratory syndrome یا MERS) را ایجاد کرده است (۲-۳).

۱- استادیار، بخش واکسن‌های ویروسی انسانی، مؤسسه‌ی سرم و واکسن‌سازی رازی کرج، کرج، ایران

۲- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ناهید اسکندری؛ دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: neskindari@med.mui.ac.ir

بالینی سرفه، تب و تنگی نفس به همراه سندرم حاد دیسترس تنفسی (Acute respiratory distress syndrome یا ARDS) به واسطه عفونت میکروبی نامشخص از شهر ووهان چین گزارش گردید. توالی ژنوم ویروسی پنج بیماری که علائم ذات‌الریه را نشان می‌دادند (در تاریخ‌های ۲۹-۱۸ دسامبر ۲۰۱۹) مورد بررسی قرار گرفت. توالی ژنوم ویروس‌های جدا شده از آن‌ها، نشان داد که همه‌ی آن‌ها سویه‌ی بتا کروناویروس می‌باشد. این سویه‌ی جدید جدا شده‌ی بتا کروناویروس، ۸۸ درصد یکسان بودن توالی ژنومی با توالی ژنوم دو جنس بتا ویروسی -که باعث سندرم شدید حاد تنفسی مشابه کروناویروس (SARS) می‌شود- و ۵۰ درصد مشابهت توالی ژنومی با MERS-CoV از خود نشان داد (۵). بنابراین، واکاوی توالی ژنوم کامل و شجره‌شناسی کروناویروس، دلالت بر این دارد که کروناویروس ایجاد کننده‌ی بیماری COVID-19، یک بتا کروناویروس است و در همان زیر گروهی قرار گرفته است که بیماری SARS با میزبان خفاش در آن قرار دارد. کمسیون بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها، نام این ویروس جدید از جنس بتا را به نام «SARS-CoV-2» نام‌گذاری کرد.

ورود ویروس کرونا به داخل سلول و تکثیر آن

تا کنون نقش کلیدی پروتئین S ویروس کرونا به عنوان یک بخش قطعی و مهم و تعیین کننده در ورود به سلول‌های میزبان شناسایی شده است (۱). ویروس‌ها از طریق پوشش خارمانند گلیکوپروتئینی به گیرنده‌های خاص خود در سطح سلول میزبان متصل می‌شوند؛ به طوری که آنزیم کونورتایز آنژیوتانسین ۲ برای COVID-19 و SARS-CoV-2 و همچنین، CD ۲۰۹ (CD ۲۰۹ L C-type lectin) یا L-SIGN) برای ویروس کرونا را می‌توان نام برد (۱۲-۱۰، ۷). قبل از ورود ویروس کرونا (SARS-CoV) به داخل سلول‌ها، ابتدا سلول‌ها شناسایی و سپس، با فیوز شدن غشایی میان ویروس و غشای پلاسمایی اتصال مستقیم برقرار می‌گردد و در نتیجه، محتوای ویروس به درون سلول میزبان وارد می‌شود. Belouzard و همکاران، در تحقیقات خود دریافتند در هنگام فیوژن ویروس کرونا به داخل سلول هدف میزبان، یک اتفاق مهم پروتئولیتیکی در پروتئین S ویروس کرونا در قسمت S2 به وقوع می‌پیوندد (۱۳). در هنگام فیوژن غشایی ویروس کرونا به داخل سلول میزبان، مسیر وابسته به کلاترین و اندوسیتوز غیر وابسته، نقش تسهیل کنندگی بازی می‌کند (۱۴). بعد از آن که ویروس وارد سلول هدف میزبان گردید، ژنوم RNA ویروسی به درون سیتوپلاسم سلول میزبان آزاد می‌شود و در نتیجه، به دو نوع پروتئین که یکی پلی‌پروتئین و دیگری پروتئین‌های ساختاری می‌باشد، ترجمه می‌شود. به دنبال این مرحله، ژنوم ویروس کرونا شروع به تکثیر می‌کند. سپس، گلیکوپروتئین‌های تازه تشکیل شده وارد غشای شبکه‌ی رتیکولو اندوپلاسمیک و یا دستگاه گلژی می‌شود و در نهایت، نوکلئوکسپیدهای پروتئینی به وجود می‌آیند. سپس، ذرات ویروس تولید شده در شبکه‌ی رتیکولوم اندوپلاسمیک و گلژی، به صورت بخش‌ها و وزیکول‌هایی مجزا درون سیتوپلاسم سلول قرار می‌گیرند. در مرحله‌ی نهایی، این وزیکول‌ها که دارای ذرات ویروسی می‌باشند، به سطح غشای سلول میزبان فیوز شده و در نهایت، آزاد می‌گردند (۲) (شکل ۱).

بر اساس شجره‌شناسی ویروس‌های جنس کرونا، ژنوم ویروس «SARS-CoV-2»، شباهت تیبیک با دیگر ویروس‌های خانواده‌ی کرونا دارد و حداقل دارای ده عدد Open reading frames (ORFs) می‌باشد. اولین حدود دوسوم RNA ویروسی را به پلی‌پروتئین‌های بزرگ ترجمه می‌کند. در SARS-CoV و MERS-CoV، دو پلی‌پروتئین pp1a و pp1ab به ۱۶ پروتئین غیرساختاری پردازش می‌شوند که این‌ها به نوبه‌ی خود، کمپلکس آنزیم‌های ضروری برای تکثیر ویروس را تشکیل می‌دهند (۶). این پروتئین‌های غیر ساختاری، به نوبه‌ی خود پروتئین‌های غشایی دیگر ویروس «SARS-CoV-2» را پردازش می‌کنند و یک سوم دیگر RNA ویروسی چهار پروتئین اصلی دیگر را که شامل پروتئین‌های S، E، N و M است، تشکیل خواهند داد. چندین گروه از دانشمندان چینی کشف کردند که «SARS-CoV-2» به طور دقیق همانند SARS-CoV نیازمند به آنزیم مهار کننده‌ی آنژیوتانسین ۲ (ACE2 یا Angiotensin converting enzyme2) به عنوان گیرنده برای ورود به داخل سلول می‌باشد. اتصال ویروس با گیرنده‌های سلول میزبان، نقش تعیین کننده‌ای در بیماری‌زایی ویروس دارد. به احتمال زیاد، میزبان اولیه‌ی ویروس SARS-CoV خفاش می‌باشد و بعد از تطبیق دادن خود در گونه‌های غیر خفاش که دارای آنزیم ACE2 می‌باشند، در نهایت باعث آلودگی انسان شده است (۷).

ایمنوپاتوژن‌زایی ویروس کرونا

بیماران مبتلا به کرونا یا COVID-19، تظاهرات بالینی نظیر تب،

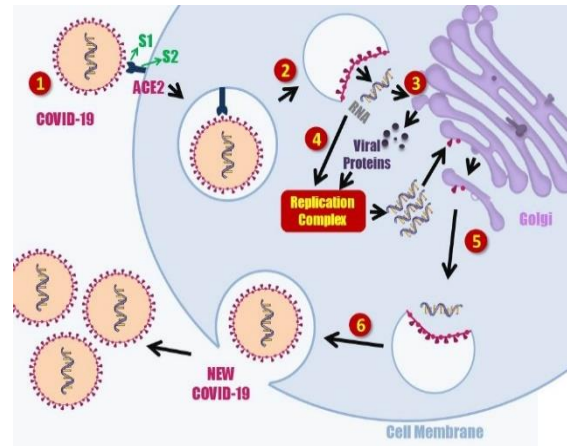
می‌تواند سرخ‌های ارزشمندی برای پیش‌گیری، درمان و مکانیسم COVID-19 برای محققین فراهم آورد.

ایمنی سلولی و هومورال در عفونت کرونایی

به دنبال عرضه‌ی آنتی‌ژنی ویروس COVID-19، تحریک ایمنی سلولی و هومورال ایجاد می‌شود که به واسطه‌ی لئوسیت‌های اختصاصی B و T به مرحله‌ی عملیاتی می‌رسد. مشابه با عفونت‌های ویروسی متعارف، شناسه‌ی آنتی‌بادی‌های تولید شده بر ضد ویروس کرونا دارای یک الگوی تیپیک ازدیاد آنتی‌بادی از جمله ایمونوگلوبولین M و ایمونوگلوبولین G (IgG) می‌باشد. آنتی‌بادی اختصاصی SARS ایمونوگلوبولین M در انتهای هفته‌ی دوازدهم ابتلا به عفونت، ناپدید می‌شود؛ حال آن که آنتی‌بادی IgG قادر است برای مدت مدیدی در بدن باقی بماند و نقش اصلی را در محافظت از بدن بازی کند (۲۰). از طرفی، آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgG ابتدا به صورت آنتی‌بادی‌های اختصاصی S و N ظاهر می‌شوند. در مقایسه با پاسخ‌های هومورال، تحقیقات بیشتری در زمینه‌ی نقش پاسخ‌های ایمنی سلولی در رابطه با عفونت ویروس کرونا انجام شده است. آخرین تحقیقات انجام شده، نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های CD4+ و CD8+ موجود در خون محیطی بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از SARS-CoV-2 به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد؛ حال آن که این وضعیت به وجود آمده، ناشی از فعالیت بیش از حد فعالیت سیستم ایمنی می‌باشد. مشابه این وضعیت در پاسخ‌های مرحله‌ی حاد بیماران مبتلا به SARS-CoV، کاهش شدید سلول‌های CD4+ و CD8+ به وضوح مشاهده می‌شود (۲۱). حتی چنانچه آنتی‌ژن در بدن وجود نداشته باشد، سلول‌های حافظه‌ای CD4+ و CD8+ می‌تواند برای چهار سال در افرادی که از بیماری SARS-CoV بهبودی حاصل کرده‌اند، وجود داشته باشد و همچنین، می‌تواند تکثیر سلول‌های T و پاسخ‌های حساسیت تأخیری و تولید ایتترفرون گاما را به نمایش بگذارد (۲۱). تا شش سال بعد از ابتلا به عفونت با SARS-CoV، پاسخ‌های سلول‌های حافظه‌ای T اختصاصی به پدیدهای S ویروس SARS-CoV، در بین ۱۴ تن از مبتلایان بهبود یافته از SARS-CoV از میان ۲۳ فرد مبتلا دیده شد. سلول‌های اختصاصی CD8+ رفتار مشابهی در مبتلایان به MERS-CoV در موش از خود نشان داده‌اند (۲۲). این یافته‌ها می‌تواند اطلاعات ارزشمندی برای طراحی منطقی واکسن‌هایی برای عفونت کرونایی فراهم سازد.

طوفان سیتوکینی در عفونت کرونایی

ARDS شایع‌ترین عارضه‌ی ایمونوپاتولوژیک برای عفونت‌های



شکل ۱. نحوه‌ی ورود ویروس کرونا به سلول هدف (تصاویر اختصاصی می‌باشد و استفاده با ذکر منبع مجاز است)

نقش سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن در عفونت ویروس کرونایی

هنگامی که ویروس وارد سلول‌ها می‌شود، آنتی‌ژن‌های خود را به سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن معرفی می‌کند که این بخش اساسی و اصلی نقش ضد ویروسی سیستم ایمنی بدن می‌باشد. پدیدهای آنتی‌ژن توسط کمپلکس سازگاری بافتی (Major histocompatibility یا MHC) مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند و به لئوسیت T سیتوتوکسیک (CD8+) معرفی می‌شوند. پی بردن به چگونگی معرفی آنتی‌ژن ویروس SARS COVID-2، می‌تواند به مکانیسم و درک جامع پاتوژنیسیته‌ی ویروس COVID-19 کمک کند. متأسفانه، هنوز هیچ گونه گزارشی در این رابطه وجود ندارد و تنها مقداری اطلاعات از محققین پیشین که بر روی SARS COVID-2 و MERS انجام شده است، در دسترس می‌باشد. آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده‌ی SARS، به طور اساسی بستگی به ملکول‌های MHCI دارد؛ هر چند که MHCI در این عرضه‌ی آنتی‌ژنی نیز نقش آفرینی می‌کند. تحقیقات قبلی نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم‌های متعدد HLA ارتباط مستقیم با مستعد بودن به عفونت‌های SARS نظیر HLA-B*0703، HLA-B*4601، HLA-Cw*0801 و HLA-DR B1*1202 در صورتی که آلل‌های HLA-DR0301، HLA-Cw1502 و HLA-A*0201 نقش محافظتی در عفونت‌های ناشی از SARS دارند (۱۷-۱۵). در عفونت‌های ناشی از MERS، مولکول‌های MHCI نظیر HLA-DQB1*02:0 و HLA-DRB1*11:01 ارتباط مستقیمی با مستعد بودن به عفونت MERS بازی می‌کنند (۱۸). علاوه بر این، پلی‌مورفیسم ژنی اتصال مانوزی لکتین (Mannose-binding lectin یا MBL) که در عرضه‌ی آنتی‌ژنی نقش دارد، به نوبه‌ی خود در خطر ابتلا به عفونت‌های ناشی از SARS مؤثر است (۱۹). این تحقیقات،

مولکولی وابسته به پاتوژن (Pathogen associated molecular pattern) یا PAMP است که در مقابل این الگو، پذیرنده‌ی شناسایی الگو (Pattern recognition receptor یا PRR) توسط سیستم ایمنی بدن می‌باشد. ساختارهای میکروبی تکاملی محافظت شده به نام الگوهای مولکولی پاتوژن (PAMPs) می‌توانند توسط گیرنده‌های الگوهای تشخیص (PRR) شناسایی شوند. با این حال، SARS-CoV و MERS-CoV می‌توانند تولید وزیکول‌هایی با غشای دو لایه را که فاقد PRR هستند، القا کنند و سپس، در این وزیکول‌ها تکثیر شوند. به این ترتیب، از تشخیص Double-strand RNA (dsRNA) توسط میزبان آن‌ها جلوگیری می‌شود. ایتترفرون‌های گاما و بتا، اثرات محافظتی در مقابل عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV دارند، اما مسیر ایتترفرون ۱ در موش‌های مبتلا به عفونت مهار می‌شود (۲۶). پروتئین فرعی 4a مربوط به MERS-CoV می‌تواند مسیر القای تولید ایتترفرون در سطحی از فعالیت Melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) به واسطه‌ی تداخل مستقیم با RNA دو رشته‌ای را بلوک نماید (۲۷-۲۶). همچنین، ORF4a، ORF4b، ORF5 و پروتئین‌های غشایی MERS-CoV باعث مهار عامل تنظیمی انتقال دهنده‌ی ایتترفرون گاما و عامل فعال‌کننده‌ی آغازگر ایتترفرون بتا را به دنبال داشته باشد. مکانیسم عرضه‌ی آنتی‌ژن، همچنین می‌تواند توسط ویروس کرونا تحت تأثیر قرار گیرد. به عنوان مثال، بیان ژن مرتبط با عرضه‌ی آنتی‌ژن بعد از عفونت‌های MERS-CoV دچار کاهش فعالیت می‌شود (۲۸-۲۹). بنابراین، نابودی سیستم ایمنی فرار ناشی از SARS-CoV-2 به عنوان ضروری‌ترین اصل در درمان و داروهای اختصاصی باید مد نظر محققان قرار گیرد.

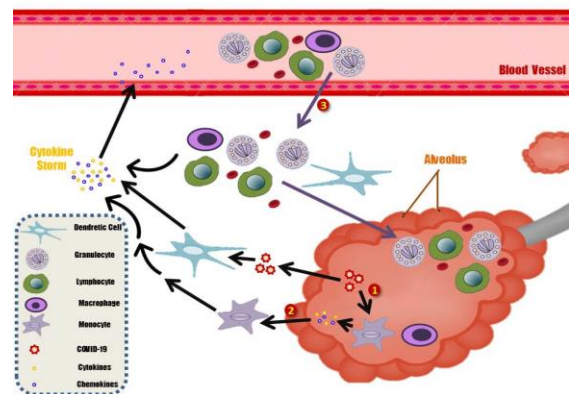
تشخیص بیمار ویروسی COVID-19

تشخیص بالینی ویروس COVID-19، به طور اساسی بر تاریخچه‌ی همه‌گیری، تظاهرات بالینی و بعضی از آزمایش‌های محوری نظیر آشکارسازی اسید نوکلئیک، سی‌تی اسکن، روش ایمونوگلوبولین‌های IgM و IgG و در نهایت، کشت سلولی استوار است. هر چند که علائم و نشانه‌های بالینی بیماران مبتلا به ویروس COVID-19 مانند علائم تنفسی، سرفه، تب، تنگی نفس و پنومونی ویروسی، به شدت تنبیه‌کننده می‌باشند. بنابراین، همانند تاریخچه‌ی همه‌گیری، آزمایش‌های محوری برای تشخیص COVID-19 ضروری می‌باشد.

روش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)

به طور معمول، دو روش برای آشکارسازی اسید نوکلئیک SARS-CoV-2 استفاده می‌شود که عبارت از

SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV می‌باشد (۸). یکی از مکانیسم‌های اصلی برای سندرم حاد دیسترس تنفسی، طوفان سیتوکینی است که در اثر عفونت کرونایی در مبتلایان اتفاق می‌افتد. این پاسخ التهابی مرگ‌آور غیر قابل کنترل سیستمیک، منجر به رهاسازی سیتوکین‌هایی نظیر Interleukin-33 (IL-33)، Tumor necrosis factor α (TNF- α)، Tumor growth factor β (TGF β)، γ Interferon- (γ IFN- α)، Interferon- α (IFN- α) و کموکاین‌ها (CCL2، CCL3، CCL5، CXCL8، CXCL9، CXCL10 و...) توسط سلول‌های پیش‌التهابی اجرایی در عفونت‌های SARS-CoV می‌شود (۲۵-۲۳، ۸). مشابه با افرادی که مبتلا به SARS-CoV هستند، افراد مبتلا به MERS-CoV، افزایش سطح سیتوکینی معنی‌داری از جمله IL-6، IFN- α و کموکاین‌هایی نظیر CCL5، CXCL8 و CXCL-10 را در سرم خون خود در مقایسه با آن‌هایی که به فرم غیر حاد بیماری مبتلا شده‌اند، از خود نشان می‌دهند. این طوفان سیتوکینی ایجاد شده ناشی از عفونت‌های SARS-CoV، آغازگر تهاجم‌های وحشتناکی به سیستم ایمنی بدن می‌شوند که به نوبه‌ی خود سندرم حاد دیسترس تنفسی و به دنبال آن نارسایی اعضای حیاتی بدن (قلب، کلیه، کبد و...) را ایجاد می‌کند که در نهایت، باعث مرگ مبتلایان به عفونت‌های SARS-CoV-2 خواهد شد؛ درست همانند آن چه در عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV به وقوع می‌پیوندد (شکل ۲).



شکل ۲. طوفان سیتوکینی ناشی از ویروس کرونا (تصاویر اختصاصی می‌باشد و استفاده با ذکر منبع مجاز است.)

فرار ویروس کرونا از سیستم ایمنی

ویروس‌های SARS-CoV و MERS-CoV، برای بقا در سلول‌های میزبان، راهبردهای چندگانه‌ای را برای در امان ماندن از پاسخ‌های سیستم ایمنی در پیش می‌گیرند. یکی از راهکارهایی که بدن در مقابله با عوامل بیگانه نظیر میکروب‌ها و ویروس‌ها اجرایی می‌کند، الگوی

در نهایت ابتلای تمامی آن‌ها به عفونت ویروسی SARS-CoV-2 تأیید گردید. میزان حساسیت روش آشکارسازی RT-qPCR برای عفونت ویروسی SARS-CoV-2، در حدود ۷۹-۵۰ درصد می‌باشد که البته، ارتباط مستقیم با شیوه‌نامه‌ی مورد استفاده برای شکل نمونه‌گیری و تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده دارد (۳۳-۳۴). به همین خاطر، بهبود و تکامل روش RT-qPCR برای عفونت ویروسی SARS-CoV-2 ضروری است. به علاوه، از نقص‌های این روش، خطرات جمع‌آوری نمونه از بیمار، کار با آن‌ها هنگام آزمایش و طولانی بودن مدت زمان آزمایش تا حصول نتیجه را می‌توان نام برد.

سی تی اسکن و روش‌های تشخیصی دیگر

برای تشخیص بیماری ویروسی COVID-19، اگر چه RT-qPCR خیلی اختصاصی است، اما موارد منفی کاذب این روش و عواقب خطرناک ناشی از این نتایج اشتباه را نمی‌توان نادیده گرفت. خیلی از پزشکان معتقدند که سی تی اسکن باید یکی از محوری و ضروری‌ترین روش‌های تشخیصی مد نظر باشد؛ چرا که از میزان حساسیت بالایی برخوردار است. برای تشخیصی که با یک علامت بالینی به شدت مشکوک به SARS-CoV-2 همراه با RT-qPCR منفی، تکرار آزمایش RT-qPCR همراه با سی تی اسکن بسیار راه‌گشا و مفید خواهد بود. به خصوص وضوح بالای سی تی اسکن قفسه‌ی سینه در مراحل اولیه‌ی تشخیص و ارزیابی شدت بیماری با ویروس SARS-CoV-2 بسیار ضروری خواهد بود.

تجزیه و تحلیل مطالعات متعدد بر روی تصاویر سی تی اسکن قفسه‌ی سینه‌ی بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 تا کنون توسط محققین مختلف صورت گرفته است. بنا بر یافته‌های به دست آمده توسط محققین، سی تی اسکن، ارزش بالینی بسیار مهمی برای تشخیص بیماری ویروسی COVID-19 به ویژه در مناطقی که عفونت ویروسی SARS-CoV-2 بسیار شایع است، دارا می‌باشد. هر چند که تصاویر سی تی اسکن نیز دارای بعضی نقایص از جمله عدم تمایز بین پنومونی‌های ویروسی با پنومونی ناشی از بیماری ویروسی کرونا می‌باشد. در حال حاضر، کیت‌های ELISA بر اساس ردیابی IgM/IgG جهت عفونت‌های ویروسی SARS-CoV-2 در حال روند تکاملی و اختصاصی‌تر شدن ادامه داشت و آزمایش‌های اولیه‌ی آن توسط شرکت‌های معتبر، حاکی از حساسیت بالایی آن نسبت به روش‌های آشکارسازی اسید نوکلئیک است، اما تا به حال، به مرحله‌ی تولید انبوه نرسیده است.

حساسیت کیت ELISA برای SARS-CoV-2 با N-based IgG حدود ۹۴٪ درصد است؛ حال آن که حساسیت کیت ELISA SARS-CoV-2 با S based IgG به میزان ۵۸٪ درصد است (۳۵). اما

Quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) و آزمایش‌های آشکارسازی توالی ژنوم ویروس SARS-CoV-2 می‌باشند. روش شناسایی معتبر برای SARS-CoV-2، کشت خونی برای ویروس و همچنین، تعیین توالی کل ژنوم ویروس می‌باشد. لازم به توضیح است که به کارگیری تکنولوژی جهت تعیین توالی کل ژنوم ویروس برای تشخیص بالینی دارای محدودیت‌هایی می‌باشد؛ چرا که برای انجام چنین روشی، وسایل و تجهیزات و هزینه‌ی بالای انجام آزمایش‌ها، امکان چنین آزمایشی را به سادگی میسر نمی‌سازد.

بنابراین، RT-qPCR کاربردی‌ترین و در دسترس‌ترین شیوه برای آشکارسازی آسیب‌شناسی ویروس‌های موجود در ترشحات تنفسی و خون می‌باشد. بعد از شیوع و همه‌گیری SARS-CoV-2 در کشور چین، شرکت‌های زیادی شروع به راه‌اندازی واحد تولید کیت‌های RT-qPCR برای تشخیص بالینی بیماری ویروسی کرنا کردند. مرکز کنترل و پیش‌گیری بیماری‌های کشور چین، توصیه می‌کند که برای استفاده از پرایمرها و پروب‌های اختصاصی از مناطق ژنومی ORF1ab و N برای آشکارسازی ویروس SARS-CoV-2 توسط RT-qPCR استفاده شود. بیمار، زمانی مبتلا تلقی می‌شود که عفونت تأیید شده توسط نمونه‌های ترشحات ریوی و خونی مثبت بشوند.

برای اولین بار، یکی از محققین به نام Chu و همکاران، آزمایش یک مرحله‌ای RT-qPCR assays که بر اساس سیگنال‌های فلوروسنس برای آشکارسازی دو منطقه‌ی ژنومی ORF1b و N کل ژنوم ویروس به صورت جداگانه طراحی شده بود، طراحی و اجرا کردند. در این روش، نمونه‌های کنترل منفی همگی از افرادی گرفته شده بود که آزمایش‌های خلطی و خونی آن‌ها منفی اعلام شده بود و این در حالی بود که نمونه‌ها، کنترل مثبت نیز از دو بیمار مبتلا به SARS-CoV-2 که مثبت بودنشان با استفاده از نمونه‌های خلطی آن‌ها توسط این روش احراز گردیده بود، مورد استفاده قرار گرفت (۳۱-۳۰). در بیمارانی که خودشان نمونه‌ی بزاق را جمع‌آوری و با استفاده از روش RT-qPCR بدون استفاده از پروب‌های وابسته به سیگنال‌های فلوروسنس، بررسی کردند، میزان موارد مثبت SARS-CoV-2 نزدیک به ۹۱٪ درصد به دست آمد. این روش آزمایش با استفاده از بزاق، یک روش غیر تهاجمی و مطلوب برای تشخیص، غربالگری و کنترل عفونت‌های SARS-CoV-2 است که می‌تواند قابل اعتماد باشد (۳۲). تکنیک آشکارسازی RT-qPCR با حساسیت ویژه‌ی بالا، می‌تواند در عفونت‌های ویروسی SARS-CoV و MERS-CoV کاربرد تشخیصی بالایی داشته باشد. هر چند که پنج بیمار با نتایج منفی روش RT-qPCR برای SARS-CoV-2، در آزمایش‌های تشخیصی سی تی اسکن مثبت و تکرار آزمایش‌های سواب از ترشحات تنفسی و RT-qPCR مجدد،

و مدل حیوانی داشته است (۴۰). به تازگی، شرکت‌های دارویی در حال کارآزمایی بالینی تصادفی این دارو در بیماران مبتلا به کروناویروس می‌باشند. محققان در بیمارستان‌های چین و ژاپن، در حال مطالعه‌ی مرحله‌ی ۳ کارآزمایی بالینی بر ۲۷۰ بیمار مبتلا به کروناویروس (خفیف تا شدید) هستند. این مطالعه، از فوریه آغاز شده است و احتمال می‌رود تا آوریل ادامه داشته باشد (۴۲-۴۰). در ضمن، مطالعات تأکید کرد که این دارو، می‌تواند به ویژه برای گروه‌های پرخطر در معرض کروناویروس مانند پرستاران، پزشکان، کارشناسان آزمایشگاه و غیره که بیماران مبتلا را درمان می‌کنند، مفید واقع شود. Remdesivir از سویی به عنوان امیدوارکننده‌ترین داروی احتمالی برای درمان کروناویروس انسانی پیشنهاد شده است.

Galidesvir، آنالوگ آدنوزین است که در ابتدا برای هپاتیت ساخته شد. در مطالعات بالینی، اثر ضد ویروس این دارو بر روی بسیاری از ویروس‌ها نظیر SARS و MERS امیدوارکننده بوده است، اما اثربخشی آن برای کروناویروس، هنوز نامشخص است.

داروهایی مانند دی‌سولفیرام، لوپیناویر و ریتوناویر در برابر ویروس‌های SARS و MERS مؤثر می‌باشند. تحقیقات بالینی بر روی دو داروی لوپیناویر و ریتوناویر در بیماران آلوده به کروناویروس انسانی آغاز شده است که اولی با دز ۴۰۰ میلی‌گرم و دومی با دز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای مبتلا به کروناویروس، می‌تواند مورد استفاده واقع شود. پس از ظهور SARS در سال ۲۰۰۳، لوپیناویر شناسایی شد که یک مهارکننده‌ی پروتئیناز اسپاراتات در ویروس نقص ایمنی انسان (Human immunodeficiency viruses یا HIV) است و باعث فعالیت مهارتی در شرایط آزمایشگاهی علیه SARS-CoV (ویروس باعث SARS در انسان) می‌شود. رایتوناویر با لوپیناویر ترکیب می‌شود که از طریق مهار سیتوکروم P450، باعث افزایش نیمه‌عمر پلازما می‌شود (۴۴-۴۳).

ایترتروفون‌ها در درمان ویروس‌های هپاتیت B و C تأیید شده‌اند. گفتنی است که ایترتروفون‌ها می‌توانند باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضد ویروسی در افراد مبتلا به کروناویروس شوند که در حال حاضر، کارآزمایی بالینی مربوط آغاز شده است (۴۶-۴۵).

کروناویروس، ژنومی دارد که آنزیم معروف 2 Angiotensin-converting enzyme (ACEII) را از کار می‌اندازد. آنزیم ACEII در سلول‌های دارای این آنزیم که اغلب در عروق ریه، قلب و کلیه هستند، از کار می‌افتد، مانند حالتی که اوردوز (Overdose) و مسمومیت با مقادیر بسیار بالای داروهایی مثل کاپتوپریل و آنالاپریل ایجاد شده باشد. از کار افتادن این آنزیم با توجه به عملکرد آن، باعث عدم تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II می‌شود و سطح برادری کینین افزایش می‌یابد. این ماده، یک

حساسیت‌کیت‌های احتمالی طراحی شده برای SARS-COV-2 IgG/IgM نیاز به مطالعه‌ی بیشتری دارد.

درمان

متأسفانه تاکنون هیچ داروی اختصاصی یا واکسنی برای درمان یا پیش‌گیری از ویروس کرونای انسانی تأیید نشده است.

درمان‌های پیش رو: راه‌های متعددی برای کنترل یا جلوگیری از بروز عفونت‌های حاصل از ویروس کرونا یا اپیدمیک شدن آن وجود دارد. از این جمله، می‌توان از واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، روش‌های درمانی بر اساس الیگونوکلوئیدها و ایترتروفون‌درمانی نام برد. با این وجود، فرایند طولانی مدتی لازم است تا این داروها به تأیید نهایی برسند. در حال حاضر، با توجه به سرعت شیوع این بیماری، به استفاده از داروهای تأیید شده یا در حال مطالعه برای درمان ایدز، هپاتیت، آنفلوانزا، SARS و MERS جهت درمان از ویروس کرونای انسانی تکیه و توصیه می‌شود. از جمله‌ی این داروها، می‌توان Favipiravir و Ribavirin آنالوگ نوکلئوزیدی و همچنین، Galidesvir و Remdesivir آنالوگ نوکلئوزید تجربی نام برد که احتمال می‌رود اثرات ضد ویروس کرونا داشته باشند. این داروها، به صورت مشتقات آدنین یا گوانین، RNA وابسته به RNA پلیمرز را هدف قرار می‌دهند و ساخت RNA ویروس را در طیف گسترده‌ای از ویروس‌های دارای RNA نظیر کروناویروس مسدود می‌کنند. در ادامه، تأثیر داروهای پیش‌گفته بر روی بیماری کرونا، به طورمشریح ارایه می‌گردد:

Favipiravir به طور مؤثری می‌تواند RNA وابسته به پلیمرز ویروس‌های آنفلوانزا، ابولا، تب زرد، نوروویروس و اتروویروس‌ها را مهار کند. به تازگی، مطالعه‌ای فعالیت ضد ویروسی این دارو در برابر کروناویروس را تأیید کرده است (۳۶). در مطالعه‌ی دیگری، اثربخشی Favipiravir به همراه مصرف ایترتروفون نیز ثابت شده است. این دارو، بر روی ۳۴۰ بیمار مبتلا به ویروس کرونا در ووهان و شنژن چین نتایج ثمربخشی داشته است و خطری برای انسان ندارد. بیماران تحت درمان با این دارو، پس از ۴ روز علایمی از ویروس را نشان ندادند و در ۹۱ درصد آن‌ها، ریه وضعیت بهبود یافته‌ای داشت (۳۸-۳۶).

اثربخشی Ribavirin در درمان هپاتیت C و Respiratory syncytial virus (RSV) تأیید شده است؛ البته، اثر این دارو در بیماران مبتلا به SARS و MERS نیز دلالت بر این دارد که در دز بالا، باعث ایجاد عوارض شدید کم‌خونی می‌شود. اثربخشی این دارو در برابر کروناویروس هنوز نامشخص است (۳۹-۳۸).

Remdesivir، یک فراورده‌ی فسفورامیدات از مشتقات آدنین است که اولین بار به عنوان درمان دارویی برای ویروس ابولا پیشنهاد شد. این دارو، اثر ضد ویروسی SARS و MERS در کشت سلولی

ایمنی بدن می‌باشند، از این رو، به راحتی می‌توان این ایده را حدس زد و تقویت کرد که سولفات هیدروکسی کلروکین می‌تواند یک کاندیدای قوی برای درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط COVID-19 باشد.

مکانیسم درمانی کلروکین: کلروکین، سلول‌های تنفسی میزبان را از طریق ۳ مکانیسم مورد هدف قرار می‌دهد:

۱- کلروکین، باعث افزایش pH اندوزومال سلول‌های هدف میزبان می‌شود که برای اتصال سلولی لازم می‌باشد.

۲- در بیماری SARS-Coronavirus که یکی از خواهران COVID-19 می‌باشد، کلروکین باعث تداخل در گلیکوزیلاسیون گیرنده‌های سلولی ویروس می‌شود. این تداخل، در نهایت، منجر به قطع ارتباط میان سلول هدف میزبان و ویروس می‌شود.

۳- کلروکین به عنوان عامل ایونفوریک برای یون‌های روی (Zn یا Zn) عمل می‌کند؛ به همین خاطر، با افزایش ریزش یون‌های Zn به داخل سیتوپلاسم سلول‌های هدف، میزبان عمل می‌کند (۴۸).

تمام این سه مکانیسم، در سلول‌های میزبان و COVID-19، نمی‌تواند تغییر کند و باعث مقاومت به این سه نوع مکانیسم بشود. دو مکانیسم اول، مانع از اتحاد ویروس با سلول هدف میزبان می‌شود. کلروکین، منجر به غیر فعال شدن انتهای گلیکوزیلاسیون ACE2 و در نهایت، منجر به تغییرات ساختاری آن می‌شود. ACE2، یک گیرنده‌ی سطحی بر روی سلول‌های هدف میزبان است (۴۸). این تغییرات، منجر به گسیختگی بین اجتماع ویروس COVID-19 و سلول‌های هدف میزبان شده است؛ به طوری که COVID-19، نیازمند گیرنده‌ی ACE2 برای متصل شدن به سلول هدف میزبان می‌باشد. اگر از کلروکین به عنوان یک عامل پیش‌گیری کننده (۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در هفته برای بزرگسالان و ۸/۳ میلی‌گرم برای بچه‌ها) بر ضد COVID-19 استفاده شود، می‌تواند به عنوان پیش‌گیری از عفونت و یا بعد از عفونت مورد استفاده قرار گیرد (۴۹-۴۸). اگر شخصی کلروکین را به مدت سه هفته مصرف نموده باشد و سپس تعدادی ویروس وارد بدن چنین فردی شود و ویروس سعی در آلوده کردن سلول‌های هدف میزبان را داشته باشد، کلروکین با استفاده از مکانیسم اول و دوم، از اتصال ویروس با سلول‌های هدف میزبان جلوگیری خواهد کرد. اگر تعدادی از ویروس‌ها وارد سلول‌های هدف میزبان شوند، یون‌های روی منتظرند تا با چسبیدن به آنزیم RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروس، مانع از پلیمریزاسیون داخل سلولی ویروس COVID-19 بشوند (۴۹-۴۸).

چنانچه ویروس COVID-19 در داخل سلول چندین بار دچار تغییر شود، یون‌های روی به شکل فعالی بدون در نظر گرفتن این که چه سویه‌ای از کروناویروس باشد، باعث مهار تکثیر ویروس در داخل سلول‌های تنفسی میزبان خواهند شد. حتی اگر ویروس COVID-19

وازدیلاتور قوی و همچنین، محرک سیستم تنفسی و محرک حملات سرفه می‌باشد. شاید برای کم کردن آسیب اعضای حیاتی مانند ریه، قلب و کلیه، استفاده از داروهای تنگ کننده‌ی عروق نظیر وازوپرسین و دوپامین با دز بالا و نوراپی نفرین به صورت تزریق مداوم از زمان تشخیص و آغاز علائم درگیری ریوی و سیستمیک در فرد بیمار مؤثر باشد، اما هنوز تأیید علمی در این مورد وجود ندارد.

با توجه به این که کروناویروس از طریق گیرنده‌ی آنژیوتانسین Inverter آنزیم به سلول بدن متصل می‌شود و این گیرنده در کمبود ویتامین D افزایش بیان می‌یابد، توصیه می‌شود برای پیش‌گیری از ابتلا، حداقل روزانه ۵۰۰۰ واحد پرل ویتامین D مصرف شود، اما هنوز تأیید علمی در این مورد وجود ندارد.

پلاسمادرمانی: بیمارانی که از بیماری ویروس کرونا بهبود می‌یابند، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که می‌تواند ویروس را از بین ببرد (۴۷). به تازگی، پزشکان در شانگهای چین، از تزریق پلاسمای خون افرادی که از کروناویروس بهبود یافته‌اند، برای درمان مبتلایان به کروناویروس استفاده می‌کنند. به تازگی، شرکت China National Biotech از این نوع پلاسمای برای درمان بیش از ۱۰ بیمار حاوی علائم شدید بیماری کرونا استفاده کرده و ادعا نموده است که افراد دریافت کننده‌ی درمان در مدت ۲۴ ساعت بهبود یافته‌اند که همراه با کاهش التهاب و سطح اکسیژن مطلوب در خون بوده است؛ البته لازم است شروع درمان با پلاسمای در هنگام اوایل شروع بیماری و به صورت مداوم انجام شود.

کلروکین، مدت مدیدی است که برای درمان مالاریا و آمیبیازیس مورد استفاده‌ی مراکز درمانی دنیا قرار گرفته است. هر چند که عامل بیماری مالاریا یا همان پلاسمودیوم فالسی‌پاروم، به شکل گسترده‌ای نسبت به کلروکین مقاومت از خود نشان داده است. از طرفی، با توسعه و تکامل داروهای ضد مالاریا از کلروکین بیشتر به عنوان یک داروی انتخابی برای پیش‌گیری از مالاریا استفاده می‌شود. علاوه بر این، در صورت مصرف بیش از حد مجاز، این دارو می‌تواند مسمومیت و مرگ را به دنبال داشته باشد. سولفات هیدروکسی کلروکین که یکی از مشتقات کلروکین است، برای اولین بار با اضافه کردن گروه هیدروکسی به کلروکین در سال ۱۹۴۶ سنتز و به بازار عرضه شد که در عمل، حدود ۴۰ درصد میزان توکسیک یا سمی بودن آن در مقایسه با کلروکین در حیوانات کمتر بود. در حال حاضر، سولفات هیدروکسی کلروکین، به شکل وسیع و گسترده‌ای تولید می‌گردد و در دسترس می‌باشد که در درمان بیماری‌های خود ایمنی نظیر لوپوس اریتماتوس و روماتوئید آرتریت، کاربرد اساسی دارد. از آن جایی که کلروکین و سولفات هیدروکسی کلروکین ساختمان‌های شیمیایی مشابه و مکانیسم اثربخشی یکسان به عنوان یک باز ضعیف و تعدیل کننده‌ی سیستم

پنومونی ناشی از COVID-19 شده باشد، می‌توان همان دز درمانی را به مدت ۱۰ روز برای بیمار تجویز کرد (۴۸-۴۹).

در حال حاضر، از کلروکین می‌توان به عنوان پیش‌گیری کننده بر ضد COVID-19 استفاده کرد. در هندوستان، هم اکنون کلروکین یک داروی ارزان، مطمئن و قابل دسترس است که به ویژه در مناطق اندمیک مالاریا، می‌تواند بر ضد مالاریا به عنوان داروی پیش‌گیری در آستانه‌ی تابستان استفاده گردد. هیدروکسی کلروکین، در مقایسه با کلروکین سمیت کمتری دارد. از سوی دیگر، چینی‌ها بر روی فسفات کلروکین کار می‌کنند. لازم به ذکر است که هیدروکسی کلروکین و فسفات کلروکین، اثربخشی یکسانی دارند.

تحقیقات بالینی، حاکی از این است که غلظت زیاد سیتوکاین‌ها در پلاسمای بیمارانی که در وضعیت بحرانی مبتلا به SARS هستند، پیشنهاد می‌کند که طوفان سیتوکاین ایجاد شده، ارتباط مستقیم با شدت بیماری در فرد مبتلا دارد. علاوه بر اثرگذاری فعالیت مستقیم ضد ویروسی سولفات هیدروکسی کلروکین، این دارو حاشیه‌ی امنیتی بالایی دارد و به عنوان یک داروی موفقیت‌آمیز ضد التهابی به شکل گسترده در بیماری‌های خود ایمنی استفاده می‌شود که این امر، به نوبه‌ی خود به طور قابل توجهی تولید سیتوکاین به ویژه عوامل پیش التهابی را کاهش می‌دهد. بنابراین، در بیماران COVID-19، سولفات هیدروکسی کلروکین، می‌تواند با مشارکت در کاهش پاسخ‌های التهابی نقش کلیدی بازی نماید.

شناسایی مداخلات دارویی مؤثر بر کروناویروس، از چالش‌های بزرگ پیش رو است. به نظر می‌رسد با توجه به شیوع بالای این بیماری، هر چه زودتر تلاش‌های گسترده‌ای برای دستیابی به داروهای ضد کروناویروس در دستور کار متخصصان قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد ایجاد و پیشرفت بیماری کروناویروس، بستگی به تداخل میان ویروس و سیستم ایمنی افراد دارد. عواملی که به سیستم ایمنی اشخاص بستگی دارد، می‌تواند شامل ژنتیک، سن، جنس، وضعیت تغذیه‌ای، وضعیت فیزیکی و در نهایت، تنظیم سیستم نوروایموناندوکراین باشد. این عوامل، در نحوه‌ی ابتلای افراد به عفونت ویروسی، مدت و شدت بیماری و عفونت مجدد نقش تعیین کننده دارند. پزشکان و اقدامات درمانی مناسب و به موقع، به طور جدی در تشخیص و جلوگیری از گسترش بیماری مفید و مؤثر می‌باشند.

بتواند از دام یون‌های روی فرار کند و از درون سیتوپلاسم سلول میزبان به داخل ماتریکس بین سلولی و فضای بین آن آزاد شود و سعی نماید تا بار دیگر بعضی از سلول‌های سالم هدف میزبان را آلوده کند، کلروکین از اتصال مجدد ژنوم ویروس با سلول‌های هدف میزبان از طریق مکانیسم اول و دوم جلوگیری خواهد کرد. در نتیجه، عفونت در مراحل اولیه‌ی خودش متوقف می‌شود و عوارض پنومونیا COVID-19 اتفاق نخواهد افتاد. نکته‌ی مهم این که مولکول‌های کلروکین، تأثیر خود را در قبل و بعد از عفونت از دست نخواهد داد. در شرایط طبیعی، روی به شکل آزاد در سلول وجود ندارد. افزایش سطح یون‌های روی حالت توکسیک برای سلول ایجاد نمی‌کند؛ چرا که سلول قادر است مقادیر اضافی یون‌های روی را از سلول خارج و به فضای بین سلولی تخلیه نماید. روی، به طور معمول در گوشت قرمز، سبزیجات، مغزها، شیر، پنیر، تخم‌مرغ و غلات به وفور پیدا می‌شود. سیر باعث افزایش جذب و قابل دسترس بودن روی در داخل بدن می‌شود. بنابراین، بعضی از افراد که نمی‌توانند غذاهای سرشار از روی را بخورند توصیه می‌شود که از مکمل‌های روی و یا روزانه سیر مصرف نمایند. حاشیه‌ی امنیتی کلروکین، به خوبی آزمایش شده است؛ چرا که برای پیش‌گیری از مالاریا و بیماری‌های خودایمنی مانند روماتیسم مفصلی و لوپوس اریتماتوز تجویز می‌شود. نشانه‌ها، حاکی از این است که کلروکین، به عنوان یک داروی وسیع‌الطیف ضد ویروسی در عفونت‌های ناشی از SARS استفاده می‌شود. به واسطه‌ی اثرات آیونوفوریک آن در جابه‌جایی روی در سلول‌های مبتلا به ویروس و همچنین، به عنوان داروی ضد سرطان نیز کاربرد فراوان دارد (۴۸-۴۹). استفاده‌ی طولانی مدت از کلروکین (چهار سال) ممکن است باعث تجمع دارو در چشم بشود. البته، نگرانی‌هایی در استفاده از این دارو توسط افرادی که به طور مادرزادی فاقد آنزیم گلوکز فسفات دی‌هیدروژناز هستند نیز وجود دارد. بعضی اشخاص، ممکن است از اسیدیت و تهوع ناشی از کلروکین شاکی باشند که می‌تواند با مصرف کلروکین بعد از غذا، این مشکل را بر طرف کرد. دز پیش‌گیری ۵۰۰ میلی‌گرم برای بزرگسالان و ۸/۳ میلی‌گرم برای بچه به ازای یک هفته توصیه شده است. این دزهای دارویی، بر ضد COVID-19 برای پیش‌گیری مؤثر خواهد بود (۴۸-۴۹). دز درمانی کلروکین بر ضد COVID-19 همان‌طور که در چین، آمریکا و هندوستان استفاده می‌شود، به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت پنج روز همراه با دیگر داروهای ضد ویروسی از قبیل Oseltamivir، Lopinavir و Ritonavir می‌باشد و چنانچه فرد دچار

References

1. 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.

2. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14(8): 523-34.
3. Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(4): 243-52.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24(6): 490-502.
5. 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.
6. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282: 1-23.
7. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426(6965): 450-4.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
9. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 2004; 10(12 Suppl): S88-S97.
10. 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.
11. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579(7798): 265-9.
12. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(44): 15748-53.
13. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(14): 5871-6.
14. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(6): 439-50.
15. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, Phi NC, Long HT, Ha LD, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol* 2009; 70(7): 527-31.
16. Chen YM, Liang SY, Shih YP, Chen CY, Lee YM, Chang L, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2): 359-65.
17. Wang SF, Chen KH, Chen M, Li WY, Chen YJ, Tsao CH, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol* 2011; 24(5): 421-6.
18. Hajeer AH, Balkhy H, Johani S, Yousef MZ, Arabi Y. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection. *Ann Thorac Med* 2016; 11(3): 211-3.
19. Tu X, Chong WP, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, et al. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect* 2015; 71(1): 101-9.
20. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003; 349(5): 508-9.
21. Fan YY, Huang ZT, Li L, Wu MH, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol* 2009; 154(7): 1093-9.
22. Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihotram SS, Fett C, Zhao J, et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(13): 4970-5.
23. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306(3): L217-L230.
24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39(5): 529-39.
25. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 2008; 133(1): 13-9.
26. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019; 130: 3625-39.
27. Niemeyer D, Zillinger T, Muth D, Zielecki F, Horvath G, Suliman T, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus accessory protein 4a is a type I interferon antagonist. *J Virol* 2013; 87(22): 12489-95.
28. Menachery VD, Schafer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Eisfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(5): E1012-E1021.
29. van DN, Schafer A, Menachery VD, Letko M, Bushmaker T, Fischer RJ, et al. SARS-Like Coronavirus WIV1-CoV Does Not Replicate in Egyptian Fruit Bats (*Rousettus aegyptiacus*). *Viruses* 2018; 10(12).
30. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem* 2020; 66(4): 549-55.
31. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; 25(3). [Epub ahead of print].
32. To KK, Tsang OT, Chik-Yan YC, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020.
33. Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY,

- Seto WH, et al. Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. *J Clin Microbiol* 2003; 41(10): 4521-4.
34. Poon LL, Chan KH, Wong OK, Yam WC, Yuen KY, Guan Y, et al. Early diagnosis of SARS coronavirus infection by real time RT-PCR. *J Clin Virol* 2003; 28(3): 233-8.
35. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect* 2013; 67(2): 130-40.
36. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis* 2019; 30: 9-18.
37. Pruijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Curr Opin Virol* 2019; 35: 57-62.
38. Sarma P, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Kumar S, Medhi B. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. *Indian J Pharmacol* 2020; 52(1): 1-5.
39. Zhang T, He Y, Xu W, Ma A, Yang Y, Xu KF. Clinical trials for the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rapid response to urgent need. *Sci China Life Sci* 2020; 63(5): 774-6.
40. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9(396): 396ra102.
41. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani MO, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2293-303.
42. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531(7594): 381-5.
43. 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.
44. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020.
45. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014; 95(Pt 3): 571-7.
46. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013; 67(6): 606-16.
47. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211(1): 80-90.
48. 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.
49. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14(1): 72-3.

Recent Findings of Coronavirus: The Pathogenesis and Treatment

Reza Bastan¹, Neda Kasiri², Nahid Eskandari³

Review Article

Abstract

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a type of acute viral pneumonia, which began with a sudden outbreak in Wuhan, China. Although closely related to severe acute respiratory syndrome, severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS), the disease excessive transmission rate distinguishes it from other viral pneumonia diseases. The pulmonary complications and infections caused by this virus, as well as the lack of specific therapeutic have caused one of the most complicated epidemics of the last century. In this review article, we attempted to discuss and describe the latest findings of immunopathogenesis, as well new and applicable treatments for coronavirus disease.

Keywords: Coronavirus infections; Pneumonia; MERS virus; SARS virus

Citation: Bastan R, Kasiri N, Eskandari N. **Recent Findings of Coronavirus: The Pathogenesis and Treatment.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(567): 154-64.

1- Assistant Professor, Department of Human Vaccines, Razi Serum and Vaccine Research Institute, Karaj, Iran

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

3- Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nahid Eskandari, Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: nesandari@med.mui.ac.ir

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 Razmjou** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmjou@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. 567, 3rd Week May 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

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: 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
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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