



## بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی بافت ریه، کبد و قلب بیماران مبتلا به covid-19

### مراجعه کننده در بیمارستان رازی رشت

معصومه فغانی<sup>۱</sup>، عرفان ناصری<sup>۲</sup>، فهیمه محمدقاسمی<sup>۱</sup>، پردخت کریمیان<sup>۳\*</sup>

۱- دانشیار- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی- گروه علوم تشریح- دانشکده پزشکی- گیلان- رشت- ایران.

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد- گروه علوم تشریح- کمیته تحقیقات دانشجویی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- رشت- ایران.

۳- استادیار- گروه پاتولوژی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی گیلان- رشت- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۱۲، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۱۹

#### چکیده

**مقدمه:** کووید ۱۹ یک بیماری عفونی نوظهور و حاد تنفسی می باشد که با قدرت شیوع بالا، کشورهای گسترده ای را درگیر کرده است. بیماری با ایجاد نارسایی پیشرونده تنفسی، درگیری ارگان های دیگر و در نتیجه ایجاد مشکلات سیستمیک، می تواند منجر به مرگ شود. پژوهش حاضر به منظور بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی بافت ریه، کبد و قلب بیماران مبتلا به Covid-19 انجام شد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه از سه ارگان ریه، کبد و قلب ۶ بیمار مبتلا به کرونا در بیمارستان رازی رشت بعد از فوت و اخذ رضایت از خانواده متوفی، بیوپسی سوزنی انجام گرفت. تمامی نمونه ها توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. یافته های سرولوژی و پاراکلینیک بیماران ارزیابی گردید.

**نتایج:** نمونه برداری بافتی، آسیب آلوئولی پیشرفته و احتقان عروقی را در ریه اکثر بیماران را نشان داد. ترومبوز عروقی کوچک در ریه بیماران با سابقه بالینی پیشرفته مشاهده شد. بررسی آسیب شناسی بافت کبد نشان دهنده التهاب اطراف ناحیه پورتال و گسترش استئاتوز در سلول های کبدی بود. علائم میوکاردیت خفیف در بافت قلب دیده شد.

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج این تحقیق، تغییرات بافت های کبد، قلب و ریه در بیماران این مطالعه ممکن است به دلیل عوارض جانبی ثانویه ناشی از COVID-19، درمان های دارویی متفاوت در ابتدای مواجهه با بیماری کووید-۱۹ و یا اثر سوانق بالینی بیماران باشد.

**واژه های کلیدی:** هیستوپاتولوژی، قلب، ریه، کبد، کووید-۱۹.

\*نویسنده مسئول: رشت، خیابان سردر جنگل، بیمارستان و مرکز آموزشی درمانی رازی، بخش پاتولوژی کدپستی: ۴۱۴۴۸، تلفن: ۰۱۳۳۳۵۵۰۰۲۸، نمابر: ۰۱۳۳۳۵۵۹۷۸۷. Email: paridokhtkarimian@yahoo.com

**ارجاع:** معصومه فغانی، عرفان ناصری، فهیمه محمدقاسمی، پردخت کریمیان. بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی بافت ریه، کبد و قلب بیماران مبتلا به covid-19 مراجعه کننده در بیمارستان رازی رشت. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛ ۱۶(۳): ۶۴-۵۵.

## مقدمه

بیماری‌های عفونی نو ظهور، مانند سندرم حاد تنفسی شدید (SARS) و بیماری ویروس Zika تهدید عمده‌ای برای سلامت عمومی می‌باشند (۱ و ۲). علیرغم تلاش‌های گسترده تحقیقاتی، هنوز در مورد چگونگی، زمان و کجایی بیماری‌های جدید نمی‌توان با اطمینان اظهار نظر کرد. بیماری کووید-۱۹ یک بیماری شدید تنفسی با سرعت انتشار بالا است و سازمان بهداشت جهانی در ۱۱ مارس ۲۰۲۰، همه‌گیری جهانی این بیماری را اعلام نمود (۳). براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت این بیماری تا ۱۸ مارس ۲۰۲۱ از زمان گزارش اولین بیمار، حدود ۲۶۷۴۰۷۸ نفر در جهان جان خود را از دست داده‌اند و بیشتر از ۱۲۰ میلیون نفر به آن مبتلا شده‌اند (۴). میزان موارد منجر به مرگ در منابع متغیر گزارش شده است، بیماری سیر پیشرونده شدید دارد و با توجه به آسیب آلوئول‌ها و نارسایی پیشرونده تنفسی ممکن است منجر به مرگ شود (۵ و ۶).

تعیین توالی RNA متازنومی از نمونه مایع برونکوالوئولار یک بیمار مبتلا به ویروس کووید ۱۹، مشخص نمود که RNA ویروس جدید از خانواده Coronaviridae است. توالی ژنوم ۸۲٪ SARS-CoV-2 با SARS-CoV و ۵۰٪ با توالی ژنوم کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-COV) تشابه دارد، در هر سه بیماری علائم شدید تنفسی ایجاد می‌شود (۷ و ۸). هر دو ویروس SARS COV 2 و SARS COV ۱ متعلق به تیره کروناویروس هستند، سبب تکثیر ویروس رخ می‌دهد (۹). در اثر تکثیر ویروس سلول‌های دیگر در دستگاه تنفسی فوقانی و بافت ریه آلوده می‌شود و بیماران در این مرحله علائم بیماری را بروز می‌دهند (۱۰). مطالعات نشان می‌دهند که مبدل آنژیوتانسین-۲ و سیستم رنین آنژیوتانسین نقش حفاظتی برای ایجاد فیروز و التهاب در اندام‌هایی مانند کبد و ریه دارد (۱۱). علاوه بر این مبدل آنژیوتانسین ۲ به پپتیدهای موجود در گردش خون (مادر و جنین)، مایع لوله ای کلیه، مایع مغزی نخاعی، مایع بینابینی و مایع برونش دسترسی دارد (۱۲). گزارشات نشان می‌دهند که ویروس علاوه بر بافت ریه روی کبد، قلب، دستگاه گوارش، کلیوی، عصبی تأثیر می‌گذارد (۱۷-۱۳).

بیماری کووید-۱۹ در کشور ایران برای اولین بار در شهر قم گزارش شد (۱۸). متأسفانه به سرعت در نقاط دیگری از کشور نیز گسترش پیدا کرد و در حال حاضر به یک نگرانی ملی تبدیل شده است. براساس آمار وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در کشور ایران تا تاریخ ۷ اردیبهشت ۱۴۰۰ تعداد ۲۴۱۷۲۳۰ مورد مثبت گزارش شده است. از این تعداد ۱۸۹۲۲۲۹ مورد بهبود و ترخیص شده‌اند و متأسفانه ۷۰۰۷۰ بیمار نیز درگذشته‌اند (۴). در این تحقیق برای درک بیشتر یافته‌های

بالینی و هیستوپاتولوژیک بیماری COVID-19، شش مورد بیوپسی از بافت‌های ریه، قلب و کبد بیماران مبتلا به COVID-19 به همراه ویژگی‌های آزمایشگاهی آنان را ارزیابی شد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه آنالیز هیستوپاتولوژیک بافت ریه، کبد و قلب ۶ بیمار که در اثر بیماری کووید-۱۹ در بیمارستان آموزشی درمانی رازی رشت (فروردین ۱۳۹۹) فوت نمودند، بعد از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه با شماره IR.GUMS.REC.1399.012 انجام شد. از همه بیماران مشکوک به کووید-۱۹ بر اساس پروتکل‌های کشوری در ابتدای بستری در بیمارستان تست PCR از ترشحات نازوفارنکس انجام و سپس تحت درمان قرار گرفتند. سوابق پزشکی بیماران این تحقیق به صورت گذشته نگر مورد بررسی قرار گرفت.

با دریافت رضایت از خانواده بیماران، عمل بیوپسی بلافاصله پس از مرگ بیماران انجام شد. نمونه‌گیری سوزنی توسط نیدل‌های کوآکسیال نیمه اتوماتیک، بدون انجام کالبد شکافی از ریه‌ها، کبد و قلب انجام گرفت. برای نمونه‌گیری طبق دستورالعمل کشوری کرونا ویروس جدید (nCOV-2019) از تجهیزات حفاظت شخصی استفاده شد. نمونه‌گیری بدون راهنمایی سونوگرافی و با کمک از آخرین تصاویر رادیوگرافی، سی‌تی اسکن و نشانه‌های آناتومیک سطحی بیماران انجام گرفت.

پس از نمونه‌گیری، بافت‌ها در فرمالین بافر خنثی ۱۰٪ برای بیش از ۲۴ ساعت نگهداری شدند. سپس تحت اقدامات استاندارد ایمنی زیستی بلوک‌های بافتی تهیه شد. برای تهیه لام بافت‌شناسی از برش‌هایی با ضخامت ۴ میکرومتر استفاده شد. به منظور جلوگیری از آلودگی دانشکده به ویروسی کووید-۱۹، کلیه مراحل آماده‌سازی و پاساز نمونه‌های بافتی در آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان انجام شد. لام‌ها توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی گردید و اسلایدها توسط متخصصین آسیب‌شناسی و بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند. برای مشخص نمودن ویژگی‌های بافتی، آسیب سلولی و بینابینی با استفاده از مقیاس نیمه کمی توصیف و درجه‌بندی صورت گرفت. اطلاعات هیستوپاتولوژیک، دموگرافیک، سابقه پزشکی، اسکن توموگرافی (CT) رایانه‌ای یا تصاویر اشعه ایکس از قفسه سینه، یافته‌های آزمایشگاهی (از جمله آزمایش‌های اسید نوکلئیک، شمارش کامل خون (CBC) و سایر پارامترهای بیوشیمیایی و مدت زمان بیماری کووید-۱۹ بررسی شد.

## نتایج

در این مطالعه ویژگی‌های بالینی و هیستوپاتولوژی ریه، کبد و قلب شش بیمار (دو نفر زن و چهار نفر مرد) مبتلا به کووید-۱۹ با سن ۸۳-۵۷ و میانگین سنی ۷۴ سال در بیمارستان رازی رشت در فروردین

معنی‌دار در زمان Prothrombin time (PT) به جز در بیمار ۴ وجود نداشت. علاوه بر این درنیمی از بیماران افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان Partial thromboplastin time (PTT) وجود داشت. همچنین در یک بیمار (۵) کاهش پلاکت قابل توجه بود. آنمی در بیش از نیمی از موارد در بدو بستری وجود داشت یا در حین بستری (بیمار ۵) ایجاد شد. افزایش معنی‌دار LDH (lactate dehydrogenase) در بیماران این تحقیق در زمان بستری دیده شد. در بیمار ۴ نیز افزایش کراتینین (Cr) و AST (aspartate aminotransferase) قابل توجه بود.

۱۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفتند. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی در جدول ۱، یافته‌های آزمایشگاهی بیماران در زمان بستری در جدول ۲ و در زمان مرگ در جدول ۳ آورده شده است.

نمودار ۱ برخی نتایج آزمایشگاهی بیماران را در روز پذیرش و قبل از فوت را نشان می‌دهد. افزایش غیرعادی گلبول‌های سفید در اکثر بیماران به جز بیماران ۴ و ۵ وجود داشت. افزایش WBC با توجه به میزان پاسخگویی به درمان، کنترل عفونت سیستمیک و نوع آنتی‌بیوتیک دریافتی بیماران، در طول بستری متغیر بوده است. تغییر

جدول ۱- خصوصیات بالینی و دموگرافیک بیماران

بیمار ۱	بیمار ۲	بیمار ۳	بیمار ۴	بیمار ۵	بیمار ۶
جنس	زن	مرد	زن	مرد	مرد
سن	۶۴	۵۶	۸۳	۷۷	۸۰
مصرف سیگار	بله	بله	خیر	خیر	بله
روزهای بستری	۸	۳	۲	۲۲	۱
فشار خون	۱۴۰/۱۰۰	۱۰۰/۶۰	۱۶۰/۹۰	۱۱۰/۸۵	۷۹/۵۵
ظرفیت اکسیژن	۷۸	۷۳	۷۶	۷۲	۶۸
سرعت تنفس	۲۸	۲۹	۲۰	۲۳	۱۲
ضربان قلب	۱۳۰	۱۳۲	۸۹	۸۸	۱۶۰
علامه بیماری	تب، سرفه تنگی نفس و درد عضلانی	سرفه، تب، ضعف، تهوع و استفراغ	کاهش سطح هوشیاری و نارسایی تنفسی	کاهش سطح هوشیاری و نارسایی تنسی	کاهش سطح هوشیاری و نارسایی تنسی، هموپتزی و رکتوراژی
دمای بدن	۳۹	۳۸/۵	۳۷/۵	۳۹/۵	۳۶

جدول ۲- یافته‌های آزمایشگاهی بیماران در زمان بستری

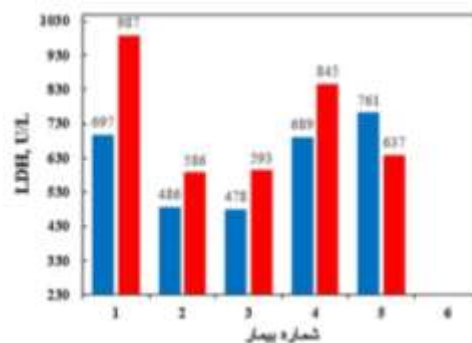
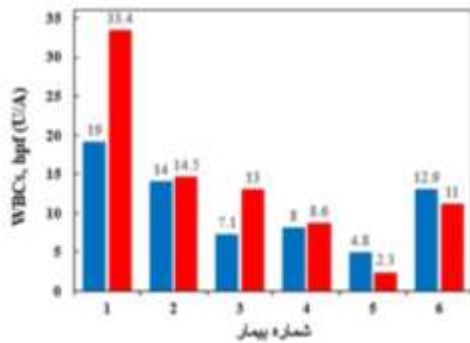
Normal range	بیمار ۱	بیمار ۲	بیمار ۳	بیمار ۴	بیمار ۵	بیمار ۶
WBCs, hpf (U/A)	۱۹	۱۴	۱۳	۸	۴/۸	۱۱
RBCs, hpf (U/A)	۴/۰۲	۳/۹۴	۴/۱۵	۴/۳	۴/۱۴	۴/۳۹
Hemoglobin, gr/dL	۹/۴	۹/۱	۱۲/۶	۱۴	۱۱/۲	۹/۶
HCT	۳۱	۲۸/۵	۴۰	۴۶	۳۳	۳۲/۳
PLT	۳۷۲	۳۰۹	۲۸۶	۱۹۱	۱۳۵	۲۶۰
CRP, mg/L	+۱	+۲	N/A	۳۴	N/A	N/A
Creatinine, mg/dL	۰/۶	۵/۱	۰/۸	۱/۴	۰/۷	۱
BUN, mg/dL	۲۰	۱۰۵	۲۷	۳۱	۳۸	۲۸
Na, mEq/L	۱۳۴	۱۷۰	۱۴۲	۱۳۷	۱۴۵	۱۴۰
K, mEq/L	۴/۱	۶/۲	۴/۳	۴/۳	۴	۳/۴
Mg, mEq/L	۱/۷	۲/۶	۳/۱	N/A	۲/۲	۱/۵
Ca, mEq/L	۹/۲	۸/۲	N/A	N/A	۷/۸	۸/۲
ALT (SGPT), U/L	۱۷	۱۹	N/A	۲۸	۶۰	۱۰
AST (SGOT), U/L	۱۲	۱۲	N/A	۳۶	۵۹	۲۲
ALP	N/A	۴۰۳	N/A	۴۲۹	۳۶۷	۲۸۱
LDH, U/L	۶۹۷	N/A	N/A	۶۸۹	N/A	N/A
Blood Sugar (BS)	۱۱۹	۲۰۳	۱۸۵	۱۲۶	۱۲۹	۱۱۳
Albumin, g/L	۲/۸	۲/۹	۳/۲	N/A	۲/۹	۳/۵
PT, seconds	۱۲/۵	۱۱/۲	۱۳	۱۴	۱۴	۱۴/۴
PTT, seconds	۳۷	۳۸	۳۵	۳۲	۳۹	۲۸

WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HCT: Hematocrit, PLT: Platelets, CRP: C-reactive protein, BUN: blood urea nitrogen, Na: Sodium, K: Potassium, Mg: Magnesium, Ca: Calcium, AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase; LDH: Lactate dehydrogenase, PT: Pro-thrombin time; PTT: Partial thromboplastin time. N/A: not assessed

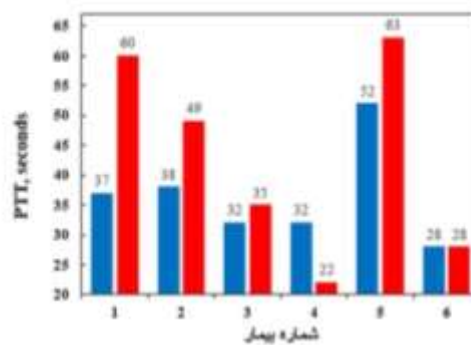
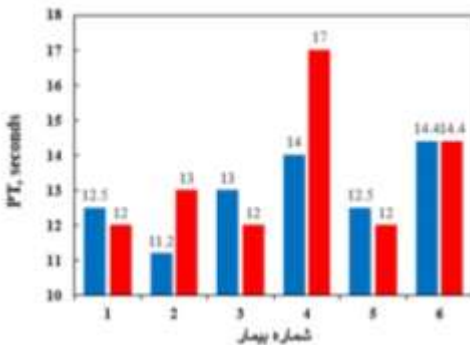
جدول ۳- یافته‌های آزمایشگاهی بیماران در زمان مرگ

Normal range	بیمار ۶	بیمار ۵	بیمار ۴	بیمار ۳	بیمار ۲	بیمار ۱	
۱۱-۴	۱۱	۹	۸/۶	۱۳	۱۴/۵	۳۳/۴	WBCs, hpf (U/A)
۴/۵-۵/۱	۴/۳۹	N/A	۴/۶	۴/۱۵	۴/۳	۳/۸۹	RBCs, hpf (U/A)
۱۲/۳-۱۵/۳	۹/۶	۸/۴	۱۳/۸	۱۲/۶	۹/۶	۶/۳	Hemoglobin, gr/dL
۳۵/۹-۴۴/۶	۳۲/۳	۲۶/۱	۴۴/۲	۴۰	۲۴/۳	N/A	HCT
۱۵۰-۴۵۰	۲۶۰	۳۶	۲۱۷	۲۸۶	۱۷۴	۲۰۴	PLT
<۶: منفی	N/A	N/A	N/A	N/A	+	N/A	CRP, mg/L
۰/۶-۱/۲	N/A	۱	۲/۵	۰/۸	۴/۳	۰/۹۷	Creatinine, mg/dL
۱۳-۴۳	N/A	۲۷	۴۱	۳۷	۷۷	۳۰	BUN, mg/dL
۱۳۵-۱۴۵	N/A	۱۴۹	۱۴۱	۱۴۲	۱۳۱	۱۴۱	Na, mEq/L
۳/۵-۵/۳	N/A	۴/۶	۴/۷	۴/۳	۴/۳	۴/۹	K, mEq/L
۱/۵۳-۲/۵	N/A	۲/۹	۳/۲	۳/۱	۲/۳	۲/۳	Mg, mEq/L
۸/۶-۱۰/۳	N/A	N/A	N/A	N/A	۸/۵	N/A	Ca, mEq/L
<۴۰	N/A	N/A	۴۱	N/A	۲۸	N/A	ALT (SGPT), U/L
<۳۴	N/A	N/A	۶۹	N/A	۳۰	N/A	AST (SGOT), U/L
۶۴-۳۰۶	N/A	N/A	۳۷۸	N/A	۴۵۰	N/A	ALP
۲۳۰-۴۸۰	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	LDH, U/L
<۲۰۰	N/A	۱۱۸	۱۱۸	۱۸۵	۱۷۵	N/A	Blood Sugar (BS)
۳/۵-۵/۵	N/A	N/A	N/A	۳/۲	۳/۲	N/A	Albumin, g/L
۱۱-۱۳/۵ ثانیه	N/A	۱۴/۵	۱۷	۱۳	۱۳	۱۲	PT, seconds
۲۴-۴۰ ثانیه	N/A	۶۴	۲۲	۳۵	۴۹	۶۰	PTT, seconds

WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, HCT: Hematocrit, PLT: Platelets, CRP: C-reactive protein, BUN: blood urea nitrogen, Na: Sodium, K: Potassium, Mg: Magnesium, Ca: Calcium, AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase; LDH: Lactate dehydrogenase, PT: Pro-thrombin time; PTT: Partial thromboplastin time. N/A: not assessed



اولین داده ثبت شده  
آخرین داده ثبت شده

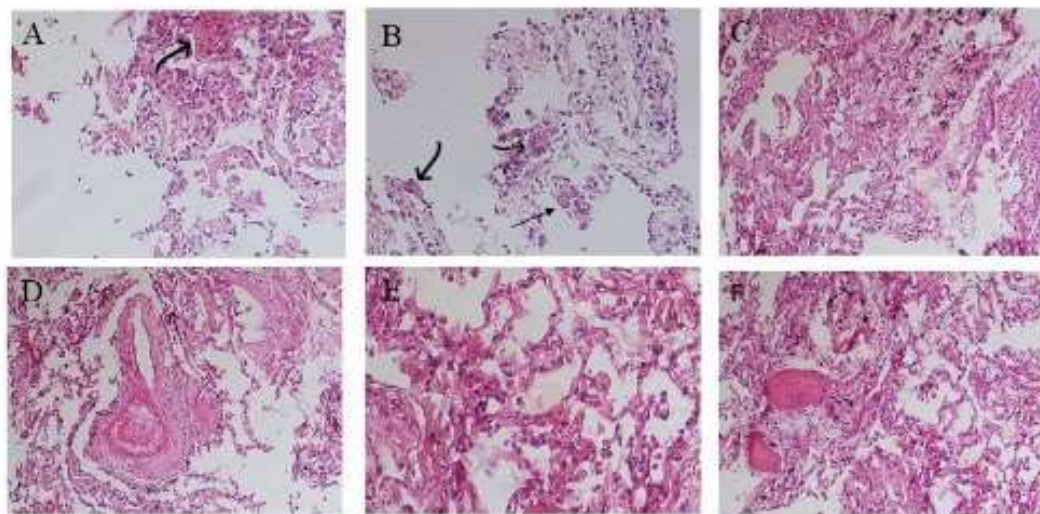


نمودار ۱- نتایج هماتولوژیک بیماران در روز پذیرش و قبل از فوت

در بافت کبد بیمار ۱ تغییرات غیراختصاصی التهابی ناشی از نفوذ سلول‌های تک‌هسته‌ای در ناحیه پورتال، به همراه احتقان سینوسی و استئاتوز میکرووزیکولر اطراف پورتی با شدت کم در سلول‌های کبدی را نشان می‌دهد (شکل A۲). در کبد بیمار ۴ و ۶ تجمع گلیکوژن هسته‌ای بزرگ و احتقان سینوسی متوسط مشاهده شد. همچنین در بافت کبد اکثر بیماران نفوذ سلول‌های تک‌هسته‌ای در مناطق پورتال مشهود بود. نفوذ سلول‌های التهابی و فیروز خفیف در اطراف ناحیه اینترالوبولار به همراه احتقان سینوسی خفیف در بیمار ۲ و ۵ مشاهده گردید. تجمع گلیکوژن هسته‌ای بزرگ با تراکم بیشتر در سلول‌های کبدی و احتقان سینوسی متوسط در بیمار ۶ مشاهده گردید (شکل ۲ و جدول ۴).

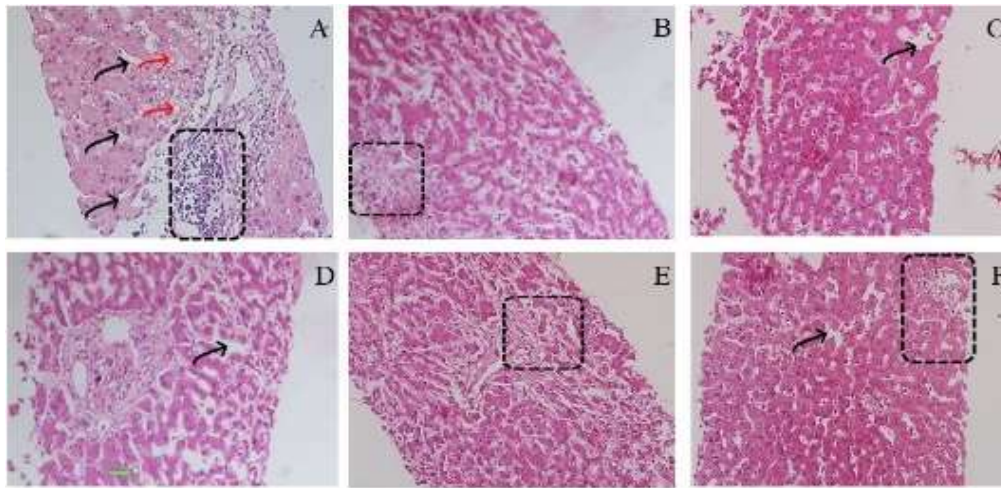
در بررسی نمونه‌برداری از قلب بیماران، نفوذ زیاد و قابل توجه سلول‌های التهابی در لایه‌های اندومیزیوم پریمیزیوم رویت نگردید. در حالیکه ادم بینابینی خفیف در اکثر بیماران به همراه نفوذ خفیف سلول‌های التهابی در اندومیزیوم و پریمیزیوم مشاهده شد. از نظر کانونی، میوکارد با سیتوپلاسم تیره شکل نامنظم در اکثر بیماران مشهود بود. همچنین درجات مختلفی از ادم کانونی، فیروز بینابینی و هیپرتروفی میوکارد در نمونه‌های مورد بررسی مشاهده گردید، اما این تغییرات برای تفسیر به‌عنوان آسیب حاد میوکارد کافی نیست و یافته‌های اخیر احتمالاً نشان‌دهنده تغییرات قبلی مربوط به بیماری‌های زمینه‌ای بیماران، عوارض دارویی و یا ناشی از تهاجم بافتی به‌دنبال بیماری اخیر می‌باشد (شکل ۳ و جدول ۴).

در ریه تغییرات متفاوتی مشاهده گردید که همگی بیانگر مرحله‌ای از تخریب آلوئولی منتشر (Diffuse alveolar damage: DAD) بود. در بیمار ۱ ضخامت دیواره آلوئول افزایش یافته که با تکثیر سلول‌های فیبروبلاست و تشکیل توپ فیبروبلاستی (شکل A۱) همراه با فیروز خفیف و هیپرپلازی بافت بینابینی و پنوموسیت نوع II و تشکیل سلول غول‌پیکر (شکل B۱) در دیواره آلوئول‌های ریه، همراه با ارتشاح سلول‌های التهابی به‌ویژه ماکروفاژها در فضای آلوئولی مشاهده شد. در بیماران ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶ احتقان عروقی دیده شد و دیواره آلوئول حاوی سلول‌های استرومایی، فیبرین و نفوذ سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای بود (شکل E۱). در بیماران ۴ و ۶ علاوه بر نکروز فیبرینوئید عروق کوچک و متوسط (شکل D,F۱)، گاهی اوقات این سلول‌ها با سلول‌های التهابی ناچیز همراه بودند که نشان‌دهنده یک جز فاز حاد التهابی است. در بررسی بافت ریه‌ی بیمار ۲ نفوذ سلولی التهابی دیده شد ولی در بیمار ۳ به‌صورت کانونی و فیروز بینابینی خفیف مشخص شد. در بیمار ۶ تغییرات پیشرفته‌تری به همراه بقایای غشای هیالین در برخی از فضاهای هوایی، مناطق زیادی از خونریزی داخل آلوئولی و تشکیل خوشه فیبرین داخل آلوئولی مشاهده شد. علاوه بر این، دیواره آلوئولار حاوی سلول‌های استرومایی، فیبرین و نفوذ سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای بود (شکل F۱). همراه با هیپرپلازی پنوموسیت نوع II، که منجر به ضخیم‌شدن بافت بینابینی و نکروز فیبرینوئید عروق کوچک شده است (شکل ۱ و جدول ۴).

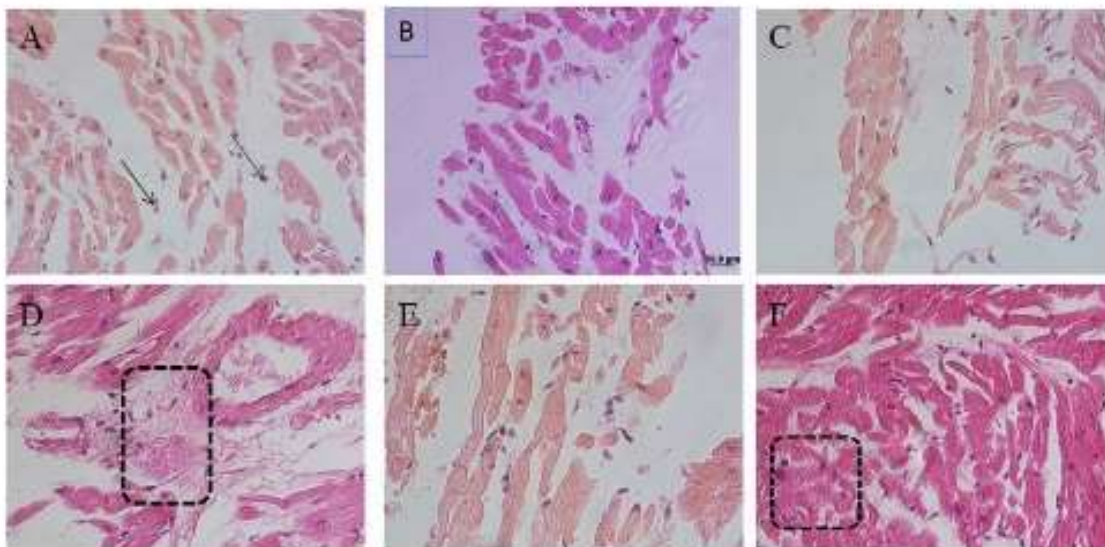


شکل ۱- پاتولوژی بیوپسی سوزنی بافت ریه بیماران: تکثیر سلول‌های فیبروبلاست و تشکیل توپ فیبروبلاستی (شکل A پیکان) همراه با افزایش ضخامت دیواره آلوئول (شکل C و E ستاره). هیپرپلازی پنوموسیت نوع II با تشکیل سلول غول‌پیکر (شکل B). نکروز فیبرینوئید عروق کوچک و متوسط (شکل D,F پیکان): بزرگنمایی H&E، X1۰۰





شکل ۲- پاتولوژی بیوپسی سوزنی کبد بیماران. پیکان‌های قرمز نشان‌دهنده استئاتوز در سلول‌های کبدی (شکل A)، پیکان سیاه نشانگر احتقان سینوسی و مستطیل مشکی رنگ، التهاب اطراف ناحیه پورتال را نشان می‌دهد (شکل A، F). التهاب و فیبروز اینترالوبولار (شکل B، E مربع مشکی): بزرگنمایی ۱۰۰X، رنگ‌آمیزی H&E



شکل ۳- پاتولوژی بیوپسی سوزنی قلب بیماران: ارتشاح اندک پریمیزیوم (شکل A پیکان). ادم بینابینی (شکل D مستطیل). میوسیت باسیتو پلاسما تیره (شکل F): بزرگنمایی ۱۰۰X، رنگ‌آمیزی H&E

جدول ۴- خلاصه نتایج هیستوپاتولوژیک بیماران

شماره بیمار	کبد	ریه	قلب
۱	احتقان سینوزوئید استئاتوز میکرووزیکولر اطراف پورت التهاب پورت (++)	تکثیر سلول‌های فیروبلاست تکثیر پنوموسیت نوع ۲ ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای و فیبروز داخل لوبولی دیواره آئولولی ارتشاح درون آئولولی ماکروفاژ (مطابق با مرحله ارگانیزاسیون DAD)	ادم بینابینی ارتشاح اندک پریمیزیوم
۲	احتقان سینوزوئید هسته‌ی گلیکوژنه التهاب و فیبروز داخل لوبولی التهاب پورت (++++)	ضخامت دیواره آئولولی به همراه تکثیر فیروبلاست و ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای تکثیر سلول‌های پنوموسیت تایپ ۲ به همراه تشکیل سلول‌های غول پیکر	ادم بینابینی ارتشاح اندک پریمیزیوم

۳	احتقان سینوزوئید التهاب پورت (++)	ضخامت دیواره آئوتولی به همراه تکثیر فیبروبلاست و ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای تکثیر سلول‌های پنوموسیت تایپ ۲ به همراه تشکیل سلول‌های غول پیکر نکروز فیبرینوئید عروق	ادم بینابینی ارتشاح اندک پریمیزیوم اندومیزیوم
۴	هسته‌ی گلیکوژنه التهاب پورت(+++) احتقان سینوزوئید	فیروز بینابینی ضخامت دیواره آئوتولی به همراه تکثیر فیبروبلاست و ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای	ادم بینابینی ارتشاح اندک پریمیزیوم
۵	التهاب پورت (++) التهاب و فیروز داخل لوبولی	ضخامت دیواره آئوتولی به همراه تکثیر فیبروبلاست و ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای نکروز فیبرینوئید عروق	ادم بینابینی ارتشاح اندک پریمیزیوم
۶	احتقان سینوزوئید التهاب پورت (++) هسته‌ی گلیکوژنه	ضخامت دیواره آئوتولی به همراه تکثیر فیبروبلاست و ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ای فیروز بینابینی	ادم بینابینی ارتشاح اندک پریمیزیوم میوسیت باسیتو پلاسما تیره

### بحث

این مقاله گزارش یافته‌های بالینی، بیمارستانی و هیستوپاتولوژیک بافت‌های ریه، قلب و کبد شش بیمار مبتلا به COVID-19، از استان گیلان می‌باشد. اکثر افراد شرکت‌کننده در این مطالعه دارای بیماری‌های زمینه‌ای بودند و ابتلا به بیماری از طریق آلودگی خانگی در همه آنان وجود داشت. علائم و نشانه‌های شایع در این بیماران شامل تب، تنگی نفس، سرفه، کاهش سطح هوشیاری، ضعف و درد عضلانی بود. در همه‌گیری کنونی مانند سایر بحران‌های بهداشتی جهانی امکان دارد به دلیل اجبار دولت به قرنطینه خانگی و دوری از محیط‌های عمومی برای جلوگیری از شیوع بیماری، احتمال ابتلای افراد مسن به دلیل ملاقات با افراد جوان و ناقل فامیل بالا می‌رود.

کرونا ویروس‌ها متعلق به خانواده بزرگی از ویروس‌ها هستند که در حیوانات یا انسان بیماری ایجاد می‌کنند (۸ و ۱۹). در انسان ویروس‌های متعددی مانند سرماخوردگی، سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS)، سندرم شدید تنفسی حاد (SARS) و ویروس عامل بیماری کووید-۱۹ (CoV-SARS-2) باعث عفونت‌های تنفسی خفیف تا شدید می‌شوند. کرونا ویروس ۲ CoV-SARS- با سرعت بالا در دستگاه تنفسی فوقانی تکثیر می‌یابد و سپس موجب درگیری دستگاه تنفسی تحتانی می‌شود (۱۹ و ۲۰). در موارد شدید بیماری با نارسایی تنفسی، شوک عفونی و نارسایی در سایر ارگان‌های بدن همراه است (۲۱). در مطالعه حاضر فیروز خفیف، هیپرپلازی بین بافتی پنوموسیت نوع II به صورت تشکیل سلول غول پیکر در دیواره آئوتول، سلول‌های التهابی در فضای آئوتول در بیمار شماره ۱، احتقان عروقی و سلول‌های التهابی تک هسته‌ای در بیمار شماره ۲ و در

بیماران شماره ۴ و ۵ نکروز فیبرینوئید عروق کوچک دیده شد. نتایج مطالعه ایکسو و همکاران نشان داد که ضایعات ریه مهم‌ترین آسیب ناشی از عفونت SARS-CoV-2 می‌باشد این محققین گزارش کردند که آسیب کبدی در طی بیماری رخ می‌دهد و با شدت بیماری ارتباط دارد (۲۲ و ۲۳). از سوی دیگر عبداحفاظ و همکاران نشان دادند که ACE2 اثر محافظتی بر فیبروز و التهاب اندام‌های مختلف، کبد و ریه دارد (۱۱). بر این اساس امکان دارد سیستم آنژیوتانسین رنین نقش مهمی در ایجاد فیروز بافت به‌ویژه در ریه و کبد داشته باشد. بیان اجزای سیستم آنژیوتانسین رنین در بسیاری از بافت‌ها از جمله قلب، کلیه، کبد، ریه، مغز، لوزالمعده و بافت چربی نشان داده شده است. بر این اساس واضح است که این دو عامل کلیدی برای محافظت از سیستم‌های قلبی عروقی، گوارشی، ادراری تناسلی و عصبی با هم عمل می‌کنند (۲۴ و ۲۵). ACE-2، به‌عنوان یک فاکتور اصلی فعال‌سازی مسیر RAS و گیرنده مشترک ویروس کرونا فعالیت می‌کند و ویروس از آن برای ورود به بافت‌های مختلف از جمله ریه، کبد، قلب و مغز استفاده می‌کند (۱۲ و ۲۴).

علاوه بر کبد و ریه، ارگان‌های دیگر مثل کلیه و قلب نیز در این بیماری دچار مشکل می‌شوند (۱۷ و ۲۶). برخی از مطالعات بیان می‌کنند که ویژگی‌هایی مانند لنفوسیتوپنی، آسیب میوکارد و درگیری قلبی همه از ویژگی‌های بارز بیماری کووید-۱۹ هستند و از نظر پیش آگهی ارزش دارند (۲۹-۲۶). همچنین بیان شده است که درگیری قلبی، حداقل در سطح افزایش نشانگرهای زیستی که شامل تروپونین قلبی I و پپتید ناتریورتیک از نوع مغزی، آریتمی‌ها، سکنه قلبی و نارسایی قلبی، مشکلات ریوی و کبدی و همچنین تظاهرات آسیب میوکارد، یک ویژگی برجسته در Covid-19 است.

هموپتزی و رکتورژی نیز دیده شد. این علائم ممکن است نشان دهنده مشکلات پاتولوژی در سایر عروق بدن نیز باشد. در مطالعه حاضر چند محدودیت وجود داشت. گرفتن نمونه از اندام‌های دیگر بیماران امکان‌پذیر نبود و نمونه‌ها به دلیل انجام نمونه برداری سوزنی اندازه کوچکی داشتند. از طرف دیگر، محققان مجاز به کالبدشکافی بیماران برای بررسی دقیق‌تر هیستوپاتولوژیک بیماری نبودند و به دلیل استمرار شرایط اضطراری بیماری Covid-19، انجام مطالعات بافتی با میکروسکوپ الکترونی فراهم نشد.

نمونه برداری از بافت ریه در اکثر بیماران در این مطالعه آسیب آلوئولار پیشرفته و احتقان عروقی همراه با نکروز فیبرینوئید عروق کوچک را نشان داد. در بیمارانی که سابقه بالینی پیشرفته‌تری داشتند، التهاب ناحیه اطراف ورید پورت در کبد، گسترش استئاتوز در سلول‌های کبدی و میوکاردیت خفیف در قلب دیده شد. به نظر می‌رسد که تغییراتی که در این بافت‌های مطالعه ما دیده می‌شود ممکن است به دلیل عوارض جانبی ثانویه COVID-19، درمان‌های دارویی مختلف که در ابتدای قرارگرفتن در معرض Covid-19 به علت عدم درمان شناخته‌شده‌ی بیماری و یا استفاده از داروهایی به دلیل بیماری‌های زمینه‌ای قلبی و در دسترس نبودن نمونه بافت‌شناسی در زمان بدو بستری بیماران باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت تحقیقات فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان جهت حمایت مالی این تحقیق قدردانی می‌گردد. همچنین از کادر درمان بیمارستان رازی رشت به جهت همکاری صمیمانه آنها در انجام این پروژه تشکر می‌گردد.

### References

1. 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;579:265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
2. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol* 2005;18:1-10. doi:10.1038/modpathol.3800247
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://covid19.who.int/>
5. Chaibakhsh S, Pourhoseingholi A, Vahedi M. Global incidence and mortality rate of covid-19; Special focus on Iran, Italy and China. *Arch Iran Med* 2020;23:455-61. doi: 10.34172/aim.2020.42
6. Coronavirus Death Rate (COVID-19) - Worldometer. 2021.

در مطالعه ما، اکثر بیماران دارای تغییرات بافتی قلبی از جمله ادم بینابینی و نفوذ خفیف سلول‌های التهابی به داخل اندومیزیوم و پریمیوم بودند. به نظر می‌رسد که این تغییرات بافتی ممکن است به دلیل بالا بودن سن بیماران، بیماری‌های زمینه‌ای، عوارض جانبی داروهای ضدویروسی یا اثر غیرمستقیم بیماری Covid-19 بر روی سلول‌های قلب بیماران باشد. نشان داده شده است که آسیب قلبی ریوی می‌تواند توسط مکانیسم‌های مستقیم یا غیرمستقیم ویروس ایجاد شود. مکانیسم مستقیم شامل نفوذ ویروسی به بافت میوکارد و در نتیجه مرگ و التهاب کاردیومیوسیت‌ها است (۳۰ و ۳۱). مکانیسم‌های غیرمستقیم شامل استرس قلبی ناشی از نارسایی تنفسی، تأثیر بر عملکرد ریوی، هیپوکسمی و قلبی است (۲۴).

نتایج بیوپسی ریه و کبد مرد ۵۰ ساله مبتلا به بیماری کرونا، آسیب دو طرفه منتشر آلوئول با تشکیل غشای هیالین، استئاتوز میکروسکولار متوسط و فعالیت خفیف لوبولار و پورتال را نشان دادند (۳۲). در مطالعه حاضر، تغییرات بافت‌شناسی متفاوتی در بیماران مبتلا به Covid 19 در بافت‌های ریه، کبد و قلب مشاهده شد. نتایج مطالعه چن و همکاران نشان داد که فشار خون بالا، دیابت و بیماری کرونر قلب می‌تواند بر شدت COVID-19 تأثیر بگذارد، که ممکن است به دلیل عدم تعادل آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ و طوفان سیتوکین ناشی از اختلالات متابولیک گلیکولیپید باشد (۳۳). این محققان اظهار می‌دارند کسانی که قبلاً به بیماری قلبی مبتلا شده‌اند مانند نارسایی قلبی و فشار خون بالا. عفونت با ویروس Covid-19 می‌تواند بیماری را تشدید کرده و منجر به نارسایی قلبی یا سکته مغزی یا اختلالات جدید ریتم قلب شود. به نظر می‌رسد، با توجه به اینکه عفونت ویروس کرونا در افراد مبتلا به بیماری قلبی پیش‌آگهی نامطلوبی دارد، بنابراین باید توجه ویژه و بیشتری به این گروه از بیماران توجه شود علاوه بر این، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که بیماری‌های قلبی عروقی بیشتر در بیماران COVID-19 دیده می‌شود و این بیماران در معرض خطر بیشتری برای مرگ و میر هستند (۳۴ و ۳۵). البته کاملاً مشخص نیست که آیا وجود بیماری‌های قلبی عروقی یک خطر مستقل دارد یا اینکه به دلیل عوامل دیگری ایجاد می‌شود (به عنوان مثال سن). بررسی پاتولوژیک نمونه‌های بافتی در این مطالعه تغییرات مختلف در قلب، ریه و کبد بیماران مبتلا به بیماری Covid-19 را نشان می‌دهد که ممکن است به دلیل درگیری بافت در طول بیماری باشد. در بیماران ۴ و ۶ که نکروز فیبرینوئید عروق در بررسی پاتولوژی ریه مشاهده گردید در علائم بالینی به ترتیب ادم و تیرگی اندام تحتانی،



7. Kannan S, Subbaram K, Ali S, Kannan H. Molecular characterization and amino acid homology of nucleocapsid (N) Protein in SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, and bat coronavirus. *J Pure Appl Microbiol* 2020;1:757-63. doi:10.22207/JPAM.14.SPL1.13
8. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res* 2020;21:1-14. doi: 10.1186/s12931-020-01479-w
9. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097-100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078
10. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23:130-7. doi: 10.1111/resp.13196
11. Abdul-Hafez A, Mohamed T, Omar H, Shemis M, Uhal BD. The renin angiotensin system in liver and lung: impact and therapeutic potential in organ fibrosis. *J lung, Pulm Respir Res* 2018;5.
12. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Circ Physiol* 2020;318. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020
13. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology* 2020;158:2294-7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.020
14. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:819-23. doi: 10.1002/jmv.25809
15. Amir E, Fatemeh J, Neda P, Ali A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e35-e35.
16. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *Biorxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.02.03.931766
17. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
18. Fahmi I. Covid19 Coronavirus Disease 2019 Situation Report - 31. *DroneEmprit* [Internet]. 2020;2019(February):1-19. Available from: <https://pers.droneempriit.id/covid19/>
19. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci Total Environ* 2020;730:138996. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138996
20. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
21. Balla M, Merugu GP, Patel M, Koduri NM, Gayam V, Adapa S, et al. COVID-19, modern pandemic: a systematic review from front-line health care providers' perspective. *J Clin Med Res* 2020;12:215. doi: 10.14740/jocmr4142
22. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40:998-1004. doi:10.1111/liv.14435
23. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020;173:350-61. doi:10.7326/M20-2566
24. Alemzadeh-Ansari M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular events. *Res Cardiovasc Med* 2020;9:1. doi: 10.4103/rcm.rcm\_9\_20
25. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation* 2021;143:230-43.
26. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020;26:1017-32.
27. Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71.
28. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:413. doi: 10.1038/nrcardio.2014.59
29. Naseri E, Mohammadghasemi F, Shams F, Saliminasab S, Karimian P, Rahbar Taramsari M, et al. Histopathological and Serological Findings of Lung, Liver and Heart in a Patient with Corona Virus Disease-2019 (COVID-19): A Case Report. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research* 2021;29:183-8. doi: 10.30699/jambs.29.134.183
30. Niazta NA, Ardining H, haq Karimullah MD. The Impact of Cardiac Injury on COVID-19 Patients Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hear Sci J* 2020;1:19-24.
31. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:1003-8. doi: 10.1111/jce.14479.
32. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:529-530. doi:10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
33. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.03.25.20043133
34. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-55. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
35. Pachiega J, Afonso AJ dos S, Sinhoroim GT, Alencar BT de, Araújo M dos SM de, Longhi FG, et al. Chronic heart diseases as the most prevalent comorbidities among deaths by COVID-19 in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020;62:e45. doi: 10.1590/S1678-9946202062045.



## Histopathology Changes of Lung, Liver and Heart of Patients with COVID-19 in Razi Hospital of Rasht

Masoumeh Faghani (Ph.D.)<sup>1</sup>, Erfan Naseri (Ph.D.)<sup>2</sup>, Fahimeh Mohammadghasemi (Ph.D.)<sup>1</sup>, Paridokht Karimian (Ph.D.)<sup>3\*</sup>

1- Cellular & Molecular Research Center, Dept. of Anatomical Sciences, Medical School, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

2- Dept. of Anatomical Sciences, Student Research Committee, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

3- Dept. of Pathology, Medical School, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Received: 2 May 2021, Accepted: 11 October 2021

### Abstract:

**Introduction:** Covid 19 is an emerging and acute respiratory disease with high prevalence that has spread across whole world. The disease can lead to death by progressive respiratory failure, involvement of other organs, and systemic problems. The present study aim was the survey of the histopathological changes in lung, liver and heart tissues of patients with Covid-19.

**Methods:** In this study, acupuncture biopsy of three organs of lung, liver and heart of 6 patients with Covid-19 disease was performed in Razi Hospital, Rasht, Iran. The samples were collected after death and obtaining the consent inform from the patient's family. All samples were stained with hematoxylin and eosin. Imaging, serological and paraclinical findings of patients were evaluated.

**Results:** Tissue biopsy in this study showed advanced alveolar injury and vascular congestion in the lungs of most patients. Small vascular thrombosis was suspected in patients with advanced clinical history. Examination of liver tissue pathology showed periportal inflammation in the liver, spread of steatosis in liver cells. Signs of mild myocarditis were seen in the heart tissue.

**Conclusion:** Based on the results of this study, changes in liver, heart and lung tissues in patients may be due to secondary side effects of Covid-19, different drug therapies at the onset of Covid-19 disease or the effect of patients' clinical history.

**Keywords:** COVID-19, Heart, Lung, Liver, Histopathology.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: P. Karimian, Email: paridokhtkarimian@yahoo.com

**Citation:** Faghani M, Naseri E, Mohammadghasemi F, Karimian P. Histopathology changes of lung, liver and heart of patients with COVID-19 in Razi hospital of Rasht. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2021;16(3):55-64.