بیمارستان قلب شهید رجایی

# بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژن نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (cDNA.۱۲۵۱T>G)واینترلوکین ۱B(cDNA.۵۲۶C>T) با جریان خون اهسته کرونری در جمعیت ایرانی مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی

## شناسنامه طرح

| | |
|---|---|
| کد رهگیری طرح: | ۹۹۰۴۲ |
| تاریخ تصویب پیش پروپوزال: | |
| عنوان طرح: | بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژن نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (cDNA.۱۲۵۱T>G)واینترلوکین ۱B(cDNA.۵۲۶C>T) با جریان خون اهسته کرونری در جمعیت ایرانی مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی |
| عنوان لاتین طرح: | Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (cDNA.۱۲۵۱T>G) and interleukin ۱b polymorphism (cDNA.۵۲۶C>T) with coronary slow flow phenomenon in patients admitted to Rajaee cardiovascular hospital |
| تلفن: | ۰۹۱۰۹۵۵۳۹۳۴ |

| | |
|---|---|
| پست الکترونیکی: | yegane.karimi_۷۶@yahoo.com |
| نوع مطالعه: | مورد- شاهد-Case-control |
| تاریخ شروع: | ۱۳۹۹/۰۲/۰۱ |
| تاریخ خاتمه: | ۱۴۰۰/۰۲/۰۱ |
| محل اجرای طرح: | |
| محل اجرای طرح: | بیمارستان قلب شهید رجایی |
| سازمان مجری: | بیمارستان قلب شهید رجایی |
| سازمان مجری: | |
| دانشکده/ محل خدمت: | Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences |
| رشته تخصصی: | پزشک عمومی |
| توضیحات: | |
| نوع طرح ها: | |

# مجری / همکاران

| نام و نام‌خانوادگی | سمت در طرح | نوع همکاری | توضیحات |
|---|---|---|---|
| پرهام صادقی پور | مجری ونویسنده مقاله | طراحی و تدوین طرح | |
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| مهشید ملکوتیان | مجری اصلی / نویسنده مقاله | طراحی و تدوین طرح | |
| رضا کیانی | همکار طرح | ارزیابی بالینی بیماران | |
| یگانه کریمی | مجری ونویسنده مقاله | نوشتن پروپوزال | |
| مریم حسینی مقدم | همکار طرح | بررسی ژنتیک | |
| سیده مینا میرزاد | همکار طرح | نوشتن پروپوزال | |
| یاسمن خلیلی | همکار طرح | مشاوره و آنالیز آماری | |

## دانشکده/مرکز مربوطه

| رده | نوع ارتباط با مرکز | درصد مشارکت | توضیحات |
|---|---|---|---|
| مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک | وارد کننده | | |
| مرکز تحقیقات مداخلات قلبی و عروقی | وارد کننده | | |

## متون پیشنهاد

| آیتم اطلاعات تفضیلی | متن |
|---|---|
| جدول متغیرها | |
| جدول زمان بندی | |
| بیان مسئله | بیماری جریان آهسته عروق کرونری (coronary slow flow phenomenon CSFP) یک پدیده آنژیوگرافیک است که با تاخیر عبور ماده ی کنتراست از میان درخت عروقی کرونری همراه است. اهمیت بررسی این بیماری به این جهت است که در ۷٪ از موارد مشکوک به بیماری های عروق کرونری که مورد آنژیوگرافی تشخیصی قرار گرفته اند مشاهده میشود. با وجود مورتالیته پایینتر این بیماری نسبت به obstructive coronary artery disease، همچنان موجب دردهای راجعه ی قفسه سینه در ۸۰٪ موارد میگردد؛ مهم تر از آن این بیماری همراه با برخی آریتمی های تهدید کننده ی جان بیمار و ایست قلبی ناگهانی است (احتمالا به دلیل افزایش بیش از حد فاصله ی موج Qو T). با تشخیص زودرس و اصلاح روش های درمانی این بیماری می توانیم بار و خسارت |

| | |
|---|---|
| | حاصل از آن را به حداقل برسانیم. |
| | با اینکه این بیماری در چهار دهه است که برای پزشکان شناخته شده است ، اما دلایل بیماری زایی آن هنوز مورد بحث و ناشناخته است. از متعدد مکانیسم های بیماری زایی آن می توان به اختلال عملکرد اندوتلیوم عروق و تصلب شرایین غیرانسدادی منتشر عروق کرونر(Subclinical atherosclerosis) و التهاب و ویژگی های آناتومیک عروق کرونر اشاره کرد. یکی از معیار های سنجش عملکرد اندوتلیوم اتساع عروق وابسته به جریان (flow mediated dilation) است که از مدیاتور های اصلی آن نیتریک اکساید است. وجود ارتباط میان سطح پلاسماییADMA) (asymmetric dimethylarginine که مهار کننده ی نیتریک اکساید سنتاز است دال بر نقش ژن NOS در بیماریزایی CSFP است.طبق مطالعه ی صورت گرفته سطح بالای پلاسمایی ADMA ،با CSFP همراه بوده است. (۳)همچنین غلظت NO در بیماران SCF کاهش معناداری داشت.و همچنین افزایش سطح پلاسمایی برخی از مارکر های التهابی مانند اینترلوکین با تعدادی از بیماری های قلبی عروقی در ارتباط بوده ، شواهد موجود دال بر ارتباط میان آن و CSFP هم هستند. اگر چه امروزه روش های تشخیصی این بیماری در دسترس می باشد اما اتیولوژی آن همچنان ناشناخته است، ضمن اینکه مطالعاتی که در ارتباط با زمینه ژنتیک این بیماری انجام شده به دلیل نبود اطلاعات کافی در جمعیت های مختلف، تعداد اندک نمونه های مورد مطالعه و متناسب نبودن نمونه های بیمار و کنترل، همراه با محدودیت است. در نتیجه شناسایی عوامل ژنتیکی موثر در این بیماری از جمله ارتباط پلی مورفیسم های مختلف در جمعیت ایرانی نیز از اهمیت خاصی برخوردار است. از آنجا که تاکنون مطالعه ای در ارتباط با پلی مورفیسم های مختلف با این بیماری در جمعیت ایرانی انجام نشده است بر آن شدیم تا به بررسی ارتباط واریانت های ژنتیکی rs۱۷۹۹۹۸۳ و rs۱۱۴۳۶۳۴ و بیماری CSFP در جمعیت ایرانی بپردازیم و در نتیجه به شفاف سازی مکانیسم های بیماریزایی CSFP در جمعیت ایرانی کمک کنیم. |
| ضرورت اجرا | بیماری جریان آهسته عروق کرونری (coronary slow flow phenomenon CSFP) یک پدیده آنژیوگرافیک است که با تاخیر عبور ماده ی کنتراست از میان عروقی کرونری همراه است. اهمیت بررسی این بیماری به این جهت است که در ۷٪ از موارد مشکوک به بیماری های عروق کرونری که مورد آنژیوگرافی تشخیصی قرار گرفته اند مشاهده میشود. با وجود مورتالیته پایینتر این بیماری نسبت به obstructive coronary artery disease، همچنان موجب دردهای راجعه ی قفسه سینه در ۸۰٪ موارد میگردد؛ مهم تر از آن همراهی این بیماری با برخی آریتمی های تهدید کننده ی جان بیمار و ایست قلبی ناگهانی است (احتمالا به دلیل افزایش بیش از حد فاصله ی موج Qو T). با اینکه این بیماری در حدود چهار دهه است که برای پزشکان شناخته شده است ، اما دلایل بیماری زایی آن هنوز مورد بحث و ناشناخته است. از متعدد مکانیسم های بیماری زایی آن می توان به اختلال عملکرد اندوتلیوم عروق اشاره نمود. . یکی از معیار های سنجش عملکرد اندوتلیوم اتساع وابسته به جریان (flow mediated dilation) است که از مدیاتور های اصلی آن نیتریک اکساید است. وجود ارتباط میان سطح پلاسماییADMA) (asymmetric dimethylarginine که مهار کننده ی نیتریک اکساید سنتاز است دال بر نقش ژن NOS در بیماریزایی CSFP است. همچنین |

مطالعات دیگر هم نشاندهنده ارتباط بین برخی از مارکرهای التهابی از جمله اینترلوکین با بیماری CSFP می باشد. هدف ما از این مطالعه بررسی میزان شیوع دو پلی مورفیسم rs۱۷۹۹۹۸۳ و rs۱۱۴۳۶۳۴ دخیل در ساخت نیتریک اکساید سنتاز و اینترلوکین در بیماران CSFP و در نتیجه کمک به شفاف سازی مکانیسم های بیماریزایی CSFP در جمعیت ایرانی است.

بررسی متون

سندرم جریان آهسته کرونری برای اولین بار در سال ۱۹۷۲ میلادی گزارش شد سندرم جریان اهسته عروق کرونری ، یک پدیده ی بالینی انژیوگرافیک است که با تاخیر عبور ماده کنتراست تزریقی در عروق اپیکاردیال تشخیص داده میشود و می تواند یک یا همه رگ های کرونری را درگیر کند و در آن شواهدی از انسداد عروق کرونری مشاهده نمی شود(۱). بایستی سندرم جریان آهسته کرونری اولیه یا CSFP از موارد دیگر سندرم جریان آهسته که به واسطه درمان Reperfusion کرونری مانند آنژیوپلاستی یا استنت گذاری که برای انفارکتوس حاد میوکارد بکار می رود ایجاد می شود و یا عوامل ثانویه دیگری که باعث کاهش جریان می شوند، افتراق داده شود. از عوامل ثانویه ایجادکننده جریان آهسته می توان به جریان آهسته ی ناشی از اسپاسم عروق کرونری ، بیماری های دریچه های قلبی و یا بیماری های بافت همبند اشاره کرد.(۲-۴).

CSFP به دلیل پیامدهای بالینی مستقیمی که ایجاد می کند اهمیت پیدا می کند چرا که مرتبط با تظاهرات بالینی ایسکمی میوکاردیال، آریتمی های تهدیدکننده زندگی، ایست قلبی ناگهانی (احتمالا به دلیل افزایش بیش از حد فاصله ی موج Qو T)، بازگشت(عود مجدد) سندرم های کرونری حاد می باشد(۵-۸). همچنین این بیماری به دلیل اینکه می تواند باعث ایجاد دردهای مقدماتی در زمان ورزش و یا در حالت استراحت شود، از لحاظ بالینی اهمیت ویژه ای پیدا می کند. بیماری جریان آهسته کرونری هم جز بیماری های نادر هست و هم در مردان جوان سیگاری که دردهای قفسه سینه راجعه و تیپیک دارند بیشتر مشاهده می شود. در برخی از موارد مرگ ناگهانی قلب هم به دلیل این بیماری است(۹). دوره بالینی بیماران مبتلا پیچیده می باشد، بیش از ۸۰٪ بیماران عودمجدد دردقفسه سینه اغلب در زمان استراحت را تجربه می کنند و حدود ۲۰٪ بیماران مبتلا نیاز به مراجعه به واحدهای درمانی را پیدا می کنند(۹).

برای تشخیص این بیماری از روش های نیمه کمی و کمی مانند thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) و corrected TIMI frame count (CTFC)) استفاده می شود. میزان جریان کرونری را برای هر شریان کرونر به طور جداگانه محاسبه می شود و به هر شریان به شکل میانه TIMI-FC عددی تعلق می گیرد. محدوده ی نرمال TFC برای عروق کرونری به شرح زیر است :

شریان قدامی نزولی چپ(( left anterior descednding artery, LAD: ۳۶.۲ +/- ۲.۶ frames) ، شریان کرونری راست (: right coronary artery , RCA ۳.۰ -/+ ۲۰.۴) و شریان سیرکمفلکس (۱).(۴.۱ -/+ ۲۲.۲: circumflex counts) در صورتیکه میانه، TIMI-FC از این حد گذاشته شده برای هر رگ بیش از ۲ انحراف معیار باشد، به عنوان SCF شناخته می شود(۱۰, ۱۱).

بیماری عروق کوچک، اختلال عملکرد اندوتلیال، اختلال عملکرد عروق ریز و ضخیم شدن پراکنده انتیمال[۱] و همچنین التهاب از فاکتورهای اتیولوژیکی مهم این بیماری به شمار می روند. در مکانیسم التهاب ارتباط غلظت پلاسمایی high-sensitivity C-reactive protein و ۶-interleukin و همچنین پروتیین های اتصالی مشاهده شده است(۱۱). اختلال عملکرد اندوتلیال همراه با آترواسکلرز منتشر شده دلیل اصلی افزایش مقاومت عروق ریز می باشد که از علل اصلی ایجاد کننده SCF می باشد. علل اصلی که منجر به اختلال عملکرد اندتلیالی عروق ریز کرونر می شوند هم همچنان به طور کامل شناخته نشده است(۵-۸, ۱۲, ۱۳). بایستی توجه داشت که در بیماران SCF اختلال اتساع وابسته به جریان (flow mediated dilation) دیده می شودکه با روش ساده و غیر تهاجمی که برای سنجش عملکرد اندوتلیوم استفاده می شود مشخص می شود(۱۴, ۱۵).

از آنجا که اتیوپاتولوژی SCF هنوز ناشناخته است، گزارش های متعددی بر روی نقش عوامل ژنتیک و تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با این بیماری وجود دارد. چندین مطالعه association کوچک بیمار-سالم دلالت بر نقش ریسک فاکتوی تعدادی از پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی ژن های مختلف برای SCF دارد(۱۶-۲۱). از سویی دیگری هم مطالعات بیمار-سالم متعددی هم تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با SCF را نشان دادند(۱۶, ۲۲-۲۶)

یکی از معیار های سنجش عملکرد اندوتلیوم اتساع وابسته به جریان (flow mediated dilation) است که از مدیاتور های اصلی آن نیتریک اکساید است. وجود ارتباط میان سطح پلاسمایی(ADMA asymmetric dimethylarginine) که مهار کننده ی نیتریک اکساید سنتاز است دال بر نقش ژن NOS در بیماریزایی CSFP است.طبق مطالعه ی صورت گرفته سطح پلاسمایی ADMA بالای ۲.۴ micromol/l ((sensitivity, specificity of ۶۴.۵٪, ۷۴.۲٪ ،با CSFP همراه بوده است(۲۷). همچنین غلظت NO در بیماران SCF کاهش معناداری داشت (۲۷ +/-۵.۱ micromol/L, p=۰.۰۰۰۱ vs ۳۱.۲+/-۴.۹ micromol/L) (۲۸).همچنین افزایش سطح پلاسمایی برخی از مارکر های التهابی مانند اینترلوکین با تعدادی از بیماری های قلبی عروقی در ارتباط بوده ، شواهد موجود دال بر ارتباط میان آن و CSFP هم هستند(۱۹).

در مطالعه ای که توسط انا دمسک و همکارانش صورت گرفت، به هم خوردن تعادل مواد وازواکتیو نیز ازجمله ریسک فاکتور ها معرفی شد. از مهمترین مواد وازواکتیو میتوان NO را نام برد که نقش به سزایی در انبساط عروق دارد و توسط نیتیریک اکساید سنتتاز (NOS) در سلول های اندوتلیال از L–ارژینین ساخته میشود. دیمتیل ارژینین نامتقارن(ADMA)، مهارکننده ی رقابتی و درونی NOS میباشد. سلکوک و همکارانش نشان دادند که ارتباط معناداری بین سطح سرمی ADMAو TIMI frame count وجود دارد.همچنین مقاومت به انسولین به واسطه ی افزایش NO میتواند در جریان خون دخیل باشد(۲۹).

در پژوهشی دیگر ارتباط پلی مورفیسم های ژن NOS و بیماری های شریان کرونری مورد مطالعه قرار گرفت.بدین جهت،۳۳۲ بیمار شریان کرونری و ۳۶۸ نفر کنترل وارد مطالعه شدند و پلی مورفیسم های ۸۹۴G > T (rs۱۷۹۹۹۸۳) و ۴a/۴b (rs۶۱۷۲۲۰۰۹) به روش PCR (Polymerase chain reaction) و restriction fragment length polymorphism(RFLP) انالیز شدند.نتیجه ی ازمایش ها نشان داد که rs۱۷۹۹۹۸۳ ارتباط معناداری با بیماری های شریان کرونری(coronary artery disease) دارد (p < ۰.۰۰۱).ولی ارتباط معناداری بین بیماری و rs۱۷۹۹۹۸۳ مشاهده نشد(۲۷).

در مطالعه ای دیگر جهت سنجش پلی مورفیسم های ژن NOS ،۱۹۸ بیمار شریان کرونری و ۱۷۸ شخص سالم از نظر تفاوت در rs۱۷۹۹۹۸۳ به روش PCR مورد سنجش واقع شدند.نتیجه بدست امده نشان داد که ارتباط محکمی بین rs۱۷۹۹۹۸۳ و بیماری شریان کرونری وجود دارد(۲۸) (p<۰.۰۱). در مطالعه ای مشابه برای بررسی ارتباط این پلی مورفیسم و بیماری به روش PCR-RFLP که در شمال هند صورت گرفت ارتباط معناداری پیدا نشد(۳۰).

همانطور که در مطالعه ی ونک و همکارانش ارتباط التهاب و بیماری جریان اهسته کرونری دیده شد،به نظر میرسد ارتباطی بین ژن اینترلوکین و این بیماری وجود داشته باشد.ارتباط چندین پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱B مورد بررسی واقع شده است.در مطالعه ای جهت سنجش ۴۸، rs۱۱۴۳۶۳۴ بیمار و ۶۲ شخص نرمال به روش PCR-RFLP انالیز شدند و ارتباط این پلی مورفیسم و بیماری با p=۰.۰۴ به اثبات رسید(۳۱). پلی مورفیسم دیگری از این ژن (rs۱۶۹۴۴) نیز مورد بررسی واقع شده و ارتباط معناداری با بیماری جریان اهسته کرونری دارد( ۳۲) (p=۰.۰۳۷).

اگر چه امروزه روش های تشخیصی این بیماری در دسترس می باشد اما اتیولوژی آن همچنان ناشناخته است، ضمن اینکه مطالعاتی که در ارتباط با زمینه ژنتیک این بیماری

انجام شده به دلیل نبود اطلاعات کافی در جمعیت های مختلف، تعداد اندک نمونه های مورد مطالعه و متناسب نبودن نمونه های بیمار و کنترل، همراه با محدودیت است. در نتیجه شناسایی عوامل ژنتیکی موثر در این بیماری از جمله ارتباط پلی مورفیسم های مختلف در جمعیت ایرانی نیز از اهمیت خاصی برخوردار است. از آنجا که تاکنون مطالعه ای در ارتباط با پلی مورفیسم های مختلف با این بیماری در جمعیت ایرانی انجام نشده است بر آن شدیم تا به بررسی ارتباط واریانت های ژنتیکی rs۱۷۹۹۹۸۳ و rs۱۱۴۳۶۳۴ و بیماری CSFP در جمعیت ایرانی بپردازیم.

[۱] diffuse intimal thickening

منابع


1. Tambe A, Demany M, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding. American heart journal. 1972;84(1):66-71.

2. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon :a new cardiac "Y" syndrome? Clinical hemorheology and microcirculation. 2008;39(1–4):185-90.

3. Fineschi M, Gori T. Awaiting Recognition. Circ J. 2007;71:1187-92.

4. Gori T, Fineschi M. Two coronary "orphan" diseases in search of clinical consideration :coronary syndromes x and y. Cardiovascular therapeutics. 2012;30(2):e58-e65.

5. Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, Beltrame JF. ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow

.phenomenon. International journal of cardiology. 2011;146(3):457-8

.6 Horjeti B, Goda A. Acute ischemia manifestation in a patient with coronary slow flow phenomenon. Journal of electrocardiology. 2012;45(3):277-9.

.7 Wożakowska-Kapłon B, Niedziela J, Krzyżak P, Stec S. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. Cardiology journal. 2009;16(5):462-8.

.8 Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease. 2008;31(8):352-5.

.9 Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon–a new coronary microvascular disorder. Cardiology. 2002;97(4):197-202.

.10 Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma RV, Davisson RL. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. Circulation research. 2004;95(2):210-6.

.11 Wang X, Nie S-P. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. Cardiovascular diagnosis and therapy. 2011;1(1):37.

12. Kelsoe J, Greenwood T, Akiskal H, Akiskal K. The genetic basis of affective temperament and the bipolar spectrum. International Clinical Psychopharmacology. 2012;28:e5-e6.

13. Pekdemir H, Cin VG, Çiçek D, Çamsari A, Akkus N, Doven O, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. Acta cardiologica. 2004;59(2):127-33.

14. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Yildirim E, Ulus T, et al. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. Echocardiography. 2006;23(10):835-42.

15. Arı H, Arı S, Erdoğan E, Tiryakioğlu O, Huysal K, Koca V, et al. The effects of endothelial dysfunction and inflammation on slow coronary flow. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010;38(5):327-33.

16. Gupta MD, Akkarappatty C, Girish MP, Kumar R, Rain M, Tyagi S, et al. Association between the Glu298Asp and 4b/4a polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and coronary slow flow in the North Indian population. Coronary artery disease. 2014;25(3):192-7.

17. Nurkalem Z, Tangurek B, Zencirci E, Alper AT, Aksu H, Erer B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (T-786C) polymorphism in patients with slow coronary flow. Coronary artery disease. 2008;19(2):85-8.

18. Ekmekci A, Güngör B, Özcan KS, Abaci N, Ilhan E, Ekmekci SS, et al. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow. Coronary artery disease. 2013;24(6):461-7.

19. Shi G-L, Cai X-X, Su Y-M, Chen C, Deng X-T, Pan H-Y, et al. Interleukin-10 promotor-592A/C polymorphism is associated with slow coronary flow in Han Chinese. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(4):4091.

20. Tang O, Wu J, Qin F. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and the coronary slow flow phenomenon. Coronary artery disease. 2014;25(8):653-7.

21. Gazi E, Temiz A, Altun B, Barutcu A, Colkesen Y, Silan F, et al. Endothelial function and germ-line ACE I/D, eNOS and PAI-1 gene profiles in patients with coronary slow flow in the Canakkale population: multiple thrombophilic gene profiles in coronary slow flow. Cardiovascular journal of Africa. 2014;25(1):9.

22. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Döven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. Circulation journal 2003;67(12):1022-8.

23. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. International heart journal. 2005;46(3):373-82.

.24 Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Topal E, et al. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. International journal of .cardiology. 2005;101(1):143-5

.25 Yurtdaş M, Özcan İT, Seyis AS, Çamsarı A, Çiçek D. Plasma homocysteine is associated with ischemic findings without organic stenosis in patients with slow .coronary flow. Journal of cardiology. 2013;61(2):138-43

.26 Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. International journal of cardiology. .2006;108(2):224-30

.27 Ben Ali M, Messaoudi S, Ezzine H, Mahjoub T. Contribution of eNOS variants to the genetic susceptibility of coronary artery disease in a Tunisian .population. Genetic testing and molecular biomarkers. 2015;19(4):203-8

.28 Nawaz SK, Rani A, Yousaf M, Noreen A, Arshad M. Genetic etiology of coronary artery disease considering NOS 3 gene variant rs1799983. Vascular. .2015;23(3):270-6

.29 Damaske A, Muxel S, Fasola F, Radmacher MC, Schaefer S, Jabs A, et al. Peripheral hemorheological and vascular correlates of coronary blood flow. Clinical .hemorheology and microcirculation. 2011;49(1-4):261-9

.30 Rai H, Fitt J, Sharma A, Sinha N, Kumar S, Pandey C, et al. Lack of association between Glu298Asp polymorphism and coronary artery disease in .North Indians. Molecular biology reports. 2012;39(5):5995-6000

.31 Mutluer FO, Ural D, Güngör B, Bolca O, Aksu T. Association of Interleukin-1 Gene cluster polymorphisms with coronary slow flow phenomenon. .Anatolian journal of cardiology. 2018;19(1):0

.32 Chen X, Chen X, Xu Y, Yang W, Wu N, Ye H, et al. Association of six CpG-SNPs in the inflammation-related genes with coronary heart disease. Human .genomics. 2016;10(2):21

اهداف: هدف اصلی، اهداف اختصاصی، هدف کاربردی

**اهداف (خروجی ها) اصلی طرح:**

تعیین ارتباط پلی مورفیسم های ژن نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی و اینترلوکین ۱b با بیماری جریان آهسته ی عروق کرونری

**اهداف (خروجی ها) اختصاصی طرح :**

۱. بررسی و مقایسه فراوانی پلی مورفیسم ژن نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی در افراد غیرمبتلا و مبتلا به بیماری جریان آهسته ی عروق کرونری

| | |
|---|---|
| ۲. بررسی و مقایسه فراوانی پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱b در افراد غیرمبتلا و مبتلا به بیماری جریان آهسته ی عروق کرونری<br><br>۳. بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی در بیماران جریان آهسته ی عروق کرونری به تفکیک فاکتورهای دموگرافیک و یافته های بالینی<br><br>۴. بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱b در بیماران جریان آهسته ی عروق کرونری به تفکیک فاکتورهای دموگرافیک و یافته های بالینی<br><br>**اهدف کاربردی طرح :**<br><br>تعیین احتمال ابتلا به بیماری جریان آهسته ی عروق کرونری با مشخص شدن ژنوتیپ در افراد سالم و پرخطر | |
| ۱. آیا میان واریانت های ژنتیکی rs1799983 و rs1143634 و بیماری جریان آهسته کرونری در جمعیت ایرانی ارتباطی وجود دارد؟<br><br>۲. آیا فراوانی واریانت های ژنتیکی rs1799983 و rs1143634 در افراد مبتلا و غیرمبتلا ی بیماری تفاوت دارد؟ | فرضیات یا سوالات پژوهشی |
| انتخاب بیماران: | روش اجرا |

بررسی ژنتیکی بر روی بیماران جمع اوری شده در رجیستری slow flow صورت خواهد گرفت. شرکت کنندگان این رجیستری از میان افراد مراجعه کننده به کتلب مرکز قلب و عروق شهید رجایی که جهت آنژیوگرافی عروق کرونر مراجعه نموده اند، انتخاب شده است. در این رجیستری موارد slow flow در یک بازهی زمانی ۱۰ ساله شناسایی و ویژگیهای دموگرافیک، آنژیوگرافیک، آزمایشگاهی و اکوکاردیوگرافیک بیماران در سامانهی رجیستر شدهی این بیماران تحت عنوان ROS-FC ثبت و جهت آنالیز آماری قرار خواهد گرفت

SFCP براساس روش Thrombolysis In Myocardial Infarction Frame count (TIMI) معرفی شده توسط Gibson تعریف می¬گرددعلاوه بر TIMI FC رگ مبتلا از نظر اناتومیک نیز بررسی خواهد شد. بررسی میزان تورتوزیته، تعداد شاخه¬های منشعب از رگ نیز بررسی می-گردد.

در این مطالعه موارد بیماری¬های دریچه¬ای قلب ,بیماری¬های مادرزادی قلب، اختلالات ریتم قلبی و بیماری¬های بافت همبند و کلاژن وسکولارها از مطالعه خارج می¬گردند.

تمامی اطلاعات فردی، کلینیک و پاراکلینیک فرد از طریق شرح حال و اطلاعات پرونده بیمار ثبت خواهد شد. به جهت دسترسی کامل به فرد جهت فالوآپ در درمانگاه فالواپ شماره تلفن و آدرس ثبت می¬گردد.

از کلیه ی بیماران تحت مطالعه ۵ cc خون گرفته و در دمای -۷۰ درجه ی سانتیگراد نگهداری خواهد شد.

سپس DNA موجود در نمونه ی خونی آنهارا به روش salting out و در صورت لزوم با کیت استخراج می کنیم و با انتخاب پرایمر های مناسب توسط روش PCR قطعه ی مود نظر را تکثیر می کنیم و سپس تعیین توالی انجام می شود و پس از آنالیز تعیین توالی ژنوتیپ افراد بیمار و سالم تعیین می شود. در نهایت تمام داده های موجود را از لحاظ آماری برای معنی دار بودن میزان وجود پلی مورفیسم های موردنظر بررسی میکنیم.

| | |
|---|---|
| مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن | داده های مربوطه از پایگاه اینترنتی NCBI ,HGMD, mutation taster, neb cutter وucsc جمع اوری شد.برای جمع اوری اطلاعات مربوط به جهش ها و مطالعات انجام شده روی انها از HGMDو mutation taster،جهت بررسی دقیق ژن و توالی ان و نیز بررسی بیشتر پلی مورفیسم از ucsc و برای طراحی پرایمر از primer design و primer blast استفاده میشود.نهایتا نتایج تعیین توالی با نرم افزار bioedit انالیز خواهند شد.<br><br>جهت بررسی توالی نوکئوتیدی بیماران در محل پلی مورفیسم مورد نظر،نمونه ی خون بیمار را گرفته وdna را استخراج میکنیم.سپس به روش PCR و sequencing توالی مربوطه را تعیین میکنیم و به روش های اماری ارتباط بیماری و پلی مورفیسم را میسنجیم.<br><br>همچنین اطلاعات هر بیمار توسط پرسشنامه بدست خواهد امد. |
| روش محاسبه حجم نمونه و تعدادآن | ۸۸ نفر از بیماران و افراد سالم مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی،وارد مطالعه میشوند و از انها نمونه ی خون جهت استخراج DNA و بررسی پلی مورفیسم گرفته خواهد شد.<br><br>نمونه های گرفته شده در دمای -۷۰درجه نگهداری میشوند.<br><br>حجم نمونه با استناد به مطالعه ی Association of Interleukin-1 Gene cluster polymorphisms with coronary slow flow phenomenon و فرمول ضمیمه شده به پیوست محاسبه شده است.<br><br>P1:71.4% |

| | |
|---|---|
| | P2:52.1%<br><br>Zalpha:1.96<br><br>Zbeta:0.85 |
| ملاحظات اخلاقی | به بیمارانی که در مطالعه شرکت میکنند،در زمان مناسب و به روش مناسب،اگاهی لازم در مورد امکانات موجود در زمینه ی بیماری داده میشود.ضمنا اگر به دلایلی ،درمان یکی از بستگان بیمار لازم باشد،پزشک پس از اخذ رضایت فرد مورد مطالعه یا نماینده قانونی وی،به بستگان او اطلاعات لازم را ارائه می کند.<br><br>همچنین جهت گرفتن نمونه ی خونی بیماران در جریان پروژه قرار گرفتند و اجازه ی نمونه برداری کسب می شود و کلیه ی اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه حفظ خواهد شد.<br><br>این بررسی هیچ گونه مداخله ای در روند درمان و یا پیگیری بیماری نخواهد داشت. |
| محدودیتهای اجرایی طرح وروش کاهش آنها | از محدودیت های اجرای طرح می توان به عدم موفقیت استخراج DNA ، محدودیت اقتصادی در تهیه ی برخی از مواد و تجهیزات ازمایشگاهی اشاره کرد. همچنین شیوع اندک برخی از پلی مورفیسم های موجود برای مطالعه در جمعیت ایرانی مطالعه ی پیش رو را محدود کرد.<br><br>همچنین خارج شدن و همکاری نکردن تعدادی از بیماران برای ادامه مطالعه. |

| | |
|---|---|
| معیارهای ورود (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| معیارهای خروج (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| چگونگی تصادفی سازی و Concealment (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| تعریف گروه مداخله (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| تعریف گروه شاهدیامقایسه (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| چگونگی کورسازی (Blinding) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| پیامدها اولیه (primary) ثانویه (secondary) ایمنی (Safety) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |
| پیگیری (follow up) (فقط مربوط به طرحهای کارآزمایی بالینی) | |

# جدول متغیرها

| نام متغیر | نقش متغیر | نوع متغیر | نوع متغیر کمی – پیوسته است؟ | نوع متغیر کمی – گسسته است؟ | نوع متغیر کیفی – رتبه ای است؟ | نوع متغیر کیفی – اسمی است؟ | واحد اندازه گیری | تعریف کاربردی | نحوه اندازه گیری |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| سن | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | سال | مدت زمان زندگی از هنگام تولد | تفریق سال تولد از زمان حاضر |
| جنسیت | مستقل | کیفی | ☐ | ☐ | ☐ | ☑ | – | تفکیک به دو گروه زن و مرد | – |
| شغل | مستقل | کیفی | ☐ | ☐ | ☑ | ☐ | – | – | – |
| طول مدت استعمال دخانیات به سال | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | سال | مدت زمان استعمال دخانیات | – |
| سطح سرمی HDL | مستقل | کمی | ☐ | ☑ | ☐ | ☐ | Mg/dl | – | – |
| سطح سرمی LDL | مستقل | کمی | ☐ | ☑ | ☐ | ☐ | Mg/dl | – | – |
| مدت ابتلا به دیابت به سال | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | سال | – | – |
| فشار خون سیستولی | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | Mm Hg | – | – |
| فشار خون دیاستولی | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | Mm Hg | – | – |
| BMI | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | Kg/m۲ | شاخص توده بدنی | نسبت وزن به محذور |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | قد |
| سطح سرمی گلوکز در وضعیت ناشتا | مستقل | کمی | ☐ | ☐ | ☑ | ☐ | Mg/dl | – | – |
| کراتینین | مستقل | کمی | ☑ | ☐ | ☐ | ☐ | Mg/dl | – | – |
| یلم، مورفیسم ژن Nitric Oxide | مستقل | کیفی | ☐ | ☐ | ☐ | ☑ | – | ژنوتیپ یلم، مورفیسم مورد نظر | تعیین توالی |
| یلم، مورفیسم ژن IL۱B | مستقل | کیفی | ☐ | ☐ | ☐ | ☑ | – | ژنوتیپ یلم، مورفیسم مورد نظر | تعیین توالی |

## زمانبندی و مراحل اجرا

| شرح مختصر مرحله | درصد مرحله | مدت اجرا – ماه | از تاریخ | تا تاریخ |
|---|---|---|---|---|
| تهیه پروپوزال | | ۲ | | |
| جمع آوری نمونه هاو سفارش مواد مورد نیاز | | ۵ | | |
| DNA Extraction و انجام PCR&sequencing analysis | | ۸ | | |
| انجام تستهای آماری | | ۳ | | |
| تهیه گزارش نهایی | | ۲ | | |

## ملاحظات اخلاقی

شما اجازه مشاهده این فرم را ندارید

# هزینه وسایل و مواد مورد نیاز

| نوع | نام دستگاه/ وسیله/ مواد | تعداد مورد نیاز | قیمت دستگاه/ وسیله/ مواد – ریال | کشور سازنده | شرکت سازنده | شرکت فروشنده | محل تامین اعتبار | جمع کل هزینه به ریال |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

# هزینه پرسنلی

| نام و نام خانوادگی | توصیف دقیق فعالیتی که فرد در این تحقیق باید انجام دهد | کل حق‌الزحمه – ریال |
|---|---|---|
| رکوردی یافت نشد | | |

# هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی

| نام خدمت | نام مؤسسه ارائه کننده | تعداد یا مقدار لازم | قیمت واحد – ریال | قیمت کل – ریال |
|---|---|---|---|---|
| رکوردی یافت نشد | | | | |

# هزینه مسافرت

| مقصد | تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن | نوع وسیله نقلیه | تعداد مسافرت | مبلغ |
|---|---|---|---|---|
| رکوردی یافت نشد | | | | |

# هزینه کتب، نشریات و مقالات

| نوع هزینه | توضیحات | مبلغ – ریال |
|---|---|---|
| رکوردی یافت نشد | | |

# سایر هزینه ها

| نوع هزینه | مبلغ – ریال |
|---|---|
| تعیین توالی | ۱۷۰,۰۰۰,۰۰۰ |
| مواد مصرفی PCR و ژل الکتروفورز و پرایمر | ۳۰,۰۰۰,۰۰۰ |

جمع کل – ریال : ۲۰۰,۰۰۰,۰۰۰

# کل اعتبار درخواست شده

| هزینه پرسنلی (هیات علمی و غیر هیات علمی) | هزینه مواد مصرفی | هزینه مواد غیر مصرفی | هزینه تجهیزات،موادوخدمات موجوددر مرکز | هزینه مسافرت | هزینه چاپ و تکثیر | سایر هزینه ها | جمع کل هزینه – ریال |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ۲۰۰,۰۰۰,۰۰۰ | ۲۰۰,۰۰۰,۰۰۰ |