بیمارستان قلب شهید رجایی

بررسی اتیولوژی و تقسیم بندی بیماران کاردیومیوپاتی بر اساس سیستم MOGE در بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی

شناسنامه طرح

کد رهگیری طرح:	۹۹۰۵۷
تاریخ تصویب پیش پروپوزال:	
عنوان طرح:	بررسی اتیولوژی و تقسیم بندی بیماران کاردیومیوپاتی بر اساس سیستم MOGE در بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی
عنوان لاتین طرح:	The study of the etiology of cardiomyopathy patients and individuals suffering from cardiomyopathies based on the MOGE system referred to Rajaei Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences
تلفن:	۰۲۱۲۳۹۲۳۰۳۳
پست الکترونیکی:	cardiogenetic.rc@gmail.com
نوع مطالعه:	مقطعی-Cross-sectional
تاریخ شروع:	۱۳۹۹/۰۲/۰۱
تاریخ خاتمه:	۱۴۰۲/۰۲/۰۱
محل اجرای طرح:	مرکز آموزشی تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی
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:	قلب و عروق- نارسایی
توضیحات:	
نوع طرح ها:	بنیادی

مجری / همکاران

نام و نام‌خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	توضیحات

احمد امین	مجری اصلی / نویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
مجید ملکی	مجری ونویسنده مقاله	ارزیابی بالینی بیماران	
فریدون نوحی بزنجانی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
مهشید ملکوتیان	مجری ونویسنده مقاله	بررسی ژنتیک	
سمیرا کلائی نیا	همکار طرح	بررسی ژنتیک	
مائده عربیان	همکار طرح	بررسی آزمایشگاهی	
زهرا خواجعلی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
پرهام صادقی پور	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
یاسمن خلیلی	همکار طرح	مشاوره و آنالیز آماری	
مجید حق جو	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
مهشید حسامی	همکار طرح	بررسی پاتولوژی	
مهرداد اویسی	همکار طرح	مشاور	
شیوا خالق پرست	همکار طرح	مشاور	
حمیدرضا پورعلی اکبر	همکار طرح	بررسی رادیولوژی	
نیلوفر سمیعی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
ماهرخ باقری مقدم	همکار طرح	بررسی فرمها و ثبت مشخصات بیماران	
معصومه جلیلیان	همکار طرح	بررسی فرمها و ثبت مشخصات بیماران	
آذین علیزاده اصل	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
محمدمهدی پیغمبری	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
منیره کمالی	همکار طرح	ارزیابی بالینی بیماران	
بهشید قدردوست	همکار طرح	مشاور	
نوشین اشرفی	همکار طرح	بررسی فرمها و ثبت مشخصات بیماران	

دانشکده/مرکز مربوطه

رده	نوع ارتباط با مرکز	درصد مشارکت	توضیحات
مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک	وارد کننده		

متون پیشنهاد

آیتم اطلاعات تفضیلی	متن

جدول متغیرها

ردیف	نام متغیر	نقش متغیر		نوع متغیر				واحد اندازه گیری	تعریف کاربردی	نحوه اندازه گیری
				کمی		کیفی				
		مستقل	وابسته	پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه‌ای			

۱	کاردیومیوپاتی	*			*				بیماری ماهیچه قلب	معاینات بالینی (Blood tests، Chest X-ray، ECG، Echocardiogram، Exercise stress test، MRI scan Cardiac، catheterization Genetic، (screening or counseling
۲	سن			*					تعداد سال های خورشیدی از زمان تولد تا زمان بستری شدن فرد بیمار	شناسنامه یا پرونده
۳	جنس				*				بر اساس فنوتایپ بیمار	بر اساس شناسنامه / مشاهده
۴	قد	*		*				cm	قد بیمار بر حسب سانتی متر	اندازه گیری توسط متر و مشاهدهٔ عدد درج شده در پروندهٔ بیمار
۵	وزن	*		*				Kg	وزن بیمار بر حسب کیلوگرم	اندازه گیری توسط ترازو و مشاهدهٔ عدد درج شده در پروندهٔ بیمار
۶	الگوی وراثتی	*			*				نحوه انتقال بیماری در موارد فامیلیال که می تواند بصورت غالب یا مغلوب اتوزومی و یا وابسته به جنس باشد	شجره نامه
۷	تغییر ژنتیکی	*			*			دارد- ندارد	تغییرات در توالی DNA که صفات زیستی افراد را تغییر میدهند	سنجش بوسیله تست های ژنتیکی

جدول زمان بندی

سال اول

ردیف	فعالیت	مسئول	ماه											

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	تهیه پروپوزال		*							*				
2	جمع آوری نمونه هاو سفارش مواد مورد نیاز		*	*	*	*	*	*			*	*	*	*
3	ExtractionDNA و انجام PCR&sequencing analysis			*	*	*	*	*						
۴	NGS					*	*	*					*	*
5	انجام تستهای آماری								*					
6	تهیه گزارش پایلوت								*					

سال دوم

ردیف	فعالیت	مسئول	ماه											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	جمع آوری نمونه هاو سفارش مواد مورد نیاز		*	*	*	*	*	*	*	*				

2	ExtractionDNA و انجام PCR&sequencing analysis			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
۳	NGS											*	*	*			
4	انجام تستهای آماری											*	*	*			
5	تهیه گزارش														*	*	*

سال سوم

ردیف	فعالیت	مسئول	ماه											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	جمع آوری نمونه هاو سفارش مواد مورد نیاز		*	*	*	*	*	*	*	*				
2	ExtractionDNA و انجام PCR&sequencing analysis				*	*	*	*	*	*	*	*		

۳	NGS										*	*	*				
4	انجام تستهای آماری										*	*	*				
5	تهیه گزارش نهایی												*	*	*		

بیان مسئله

کاردیومیوپاتی ها بیماری های پیچیده ای هستند که توسط فاکتورهای مختلف پاتوژنی ایجاد می شوند. در این بیماری ها عضله قلب دچار اختلال عملکرد می باشد و این فنوتیپ در عدم حض بیماریهای قلبی دیگر مانند بیماری های عروق کرونر، فشارخون، بیماری های دریچه ای قلب یا بیماری های مادرزادی قلب اتفاق و به دلایل مختلف از جمله ژنتیک اتفاق می افتند. با این حال پیشرفت های زیادی که در زمینه تشخیص زودهنگام و درمان کاردیومیوپاتی ها اتفاق افتاده است، کاردیومیوپاتی ها همچنان در زمره بیماری های با مرگ و میر بالا محسوب می شوند.

از زمان پیدایش نامگذاری (سال ۱۹۵۶) و طبقه بندی بیماری های کاردیومیوپاتی، تعاریف و سیستم های مختلفی معرفی شده است، نهایتا در سال ۲۰۱۳، سازمان بهداشت جهانی سیس MOGE(S) را که Arbustini و همکاران معرفی کردند به عنوان سیستم جدید تقسیم بندی (طبقه بندی) کاردیومیوپاتی ارائه کردند. کاردیومیوپاتی ها در این سیستم نامگذاری به عنو ناهنجاری هایی معرفی می شوند که در آن ها عضله قلب به لحاظ مورفولوژیکی و عملکردی طبیعی نیست و این فنوتیپ در غیاب بیماری های زمینه ای دیگر اتفاق می افتد.(۱).

در طی ده سال، دانش ژنتیک همه انواع کاردیومیوپاتی ها به طور فزاینده ای پیشرفت داشته است. نتایج مطالعات آنالیز پیوستگی(۲)، مطالعات genome wide association (GWAS) و ۴)و توالی یابی کل اگزوم (WES)[1] نقش بیش از صد ژن را در ایجاد کاردیومیوپاتی ها تایید کرده اند. و این دانش با توجه به پیشرفت علم و وارد شدن نسل جدید توالی یابی همچنان رو افزایش است.

نکته مهم در پزشکی امروز این است که کلیه پروتوکل های درمانی رایج بر اساس فنوتیپ و همچنین علائم و نشانه های بیماری است. طبقه بندی بر پایه فنوتیپ کاردیومیوپاتی ها (HCM LVNC ، ARVC ، RCM ، DCM) در واقع شکل ها (فرم ها) ی اصلی کاردیومیوپاتی ها را توصیف می کند، اما دلایل ایجاد آن ها را شرح نمی دهد. این باور مهم وجود دارد کاردیومیوپاتی ها از لحاظ کلینیکی بسیار هتروژن هستند و در هر زیرگروه از فنوتیپ کاردیومیوپاتی ها، تفاوت هایی در جنس، سن شروع بیماری، درصد(نرخ، میزان) پیشرفت بیماری، ریسک(خط ابتلا به نارسایی قلبی آشکار و همچنین مرگ ناگهانی وجود دارد(۵-۱۰).

قابل ذکر است که اگر چه تشخیص بر اساس فنوتیپ همچنان از نظر بالینی کاربردی و مفید است اما برای طبقه بندی پیش آگهی بیماران کاردیومیوپاتی که بیماری به دلیل موتاسیون در ژن ه مختلف رخ داده است، کافی نمی باشد. مطالعات مختلف نشان دادند که موتاسیون در ژن های مختلف می تواند فنوتیپ های مشابه ایجاد کند، در حالیکه موتاسیون ها در یک ژن مشابه می تو اثرات فنوتیپی مختلفی داشته باشد.(۱۱)همچنین تصمیمات بالینی و اساس درمانی در بیماران کاردیومیوپاتی مانند کاشت ICD [2]صرف نظر از عامل ژنتیک با تکیه بر صفات عملکردی (ما کسر تخلیه بطن چپ[3] در DCM) یا ویژگی های مورفولوژیکی (مانند حداکثر ضخامت دیواره بطن چپ در HCM) گرفته می شود. اکثر کاردیومیوپاتی ها الگوی وراثتی اتوزومی غالب دارند، در موارد کمتر به صورت وابسته Xمغلوب، اتوزومی مغلوب یا وراثت مادری هم به ارث می رسد. اگرچه شرح (مشخص شدن) تاریخچه خانوادگی و ارزیابی جامع شجره نامه مهمترین ضرورت مطالعات (بررسی های) خانوادگی است، اما به تنهایی برای تشخیص کاردیومیوپاتی فامیلی کافی نیست(۱۰، ۱۲، ۱۳).

غربالگری و کنترل کردن اعضای خانواده برای شناسایی افراد مبتلا که در خانواده علامت ندارند و از بیماری خودشان آگاه نیستند ضروری است یا افرادی که ناهنجاری های subclinical را با تس های غیرتهاجمی به عنوان نشانگرهای(مارکرهای) زودرس بیماری نشان می دهند(۹، ۱۰). بر پایه شواهد ژنتیکی و کلینیکی اغلب کاردیومیوپاتی ها بیماری های فامیلیال هستند و تشخیص ژنتیک در درصد بالایی از بیماران قابل دستیابی است، ضمن اینکه انجمن های علمی مانند انجمن ریتم قلب[4]، انجمن نارسایی قلب آمریکا[5]، انجمن قلب اروپا[6] غربالگری خانواده و تست ژنتیک بر کاردیومیوپاتی ها را در گایدلان ها در نظر گرفته اند(۱۴).

از سویی دیگر داده های الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی امکان شناسایی و نشان دادن درگیری زودرس قلب (Subclinical) را نشان دهد. به عبارت دیگر، کاردیومیوپاتی های که ژنتیک نیستند، ممکن است با اتیولوژی های خاص مانند عفونت های ویروسی، بیماری های اتوایمیون، و مسمومیت میوکارد که به دلیل عوامل بیرونی[7] و درونی[8] ایجاد شده اند، مشخص شوند(۵

.۲۱)

این سیستم بر اساس رشد فزاینده دانش بیماری به دلیل اتیولوژی های مختلف که می تواند به خاطر جهش های ژنتیکی، عوامل دیگر ایجاد کننده بیماری (التهاب داخل عضلانی میوکاردیا عفونت های ویروسی) و همچنین شرایط دیگری که باعث القا کاردیومیوپاتی ها مانند بیماری های ذخیره ای و سمیت می شوند، ایجاد شود پایه گذاری شده است. در حقیقت این سیستم طب بندی یک سیستم توصیفی ژنوتیپ-فنوتیپ است که کاردیومیوپاتی ها را بر اساس اطلاعاتی که از درگیری بیماری در اندام های خارج از قلب، الگوی انتقال و ژنتیک آن بدست می آید، توصیف ، کنند.

از آنجا که افزایش قابل توجه دانش ژنتیک از کاردیومیوپاتی ها و وجود داده های بسیاری که از سیستم های پیشرفته تصویربرداری و آزمایشگاهی بدست می آید، نیازمند یک سیستم طبقه بند استاندارد فراگیر است که علاوه بر فنوتیپ، اطلاعات ژنتیکی و اتیولوژی بیماری را هم وارد کند و در واقع نیاز به نامگذاری واحد و زبان مشترک می باشد که سیستم MOGE(S) می تواند این ن را برطرف کند. در حقیقت سیستم انعطاف پذیر MOGE(S) انتقال توصیف کاردیومیوپاتی از دوران پیش ژنتیک به ژنتیک و وارد شدن اطلاعات اتیولوژیک بیماری را تسهیل می کند.

ıole-exome sequencing [1]

ıplantation Cardioverter-Defibrillator[ICD [2]

ft Ventricular [3]

art Rhythm Society [4]

art Failure Society of America [5]

·opean Society of Cardiology [6]

ɔgenous [7]

logenous [8]

ضرورت اجرا

علی رغم اینکه میزان شیوع، مرگ و میر کاردیومیوپاتی ها در ایران کم نیست، اما هیچ گونه اطلاعات جامع چاپ شده ای در مورد وضعیت بیماری در ایران در دسترس نیست.

در این پژوهش با توجه به اینکه اطلاعات جامع و کاملی در مورد بیمارهای کاردیومیوپاتی به دلیل عدم بررسی دقیق تر اتیولوژی و ژنتیک بیماری و متنوع بودن نامگذاری ها و کلاسه بندی ه مختلف در ایران در دسترس نیست بر آن شدیم که برای اولین بار با توجه به بررسی اتیولوژی بیماری و پیاده کردن این سیستم به عنوان یک سیستم جامع از الگوریتم های تشخیصی رایج بر work-up بیماران کاردیومیوپاتی همراه با اطلاعاتی که از سیستم های تصویربرداری پیشرفته، بیومارکرهای ویژه بیماری، و آنالیزهای ژنتیکی استفاده می گردد، بیماران کاردیومیوپاتی که به مر قلب و عروق شهید رجایی مراجعه می کنند را پس از بررسی اتیولوژی با استفاده از سیستم MOGE(S) کدگذاری و کلاسه بندی کنیم.

در مجموع هدف اصلی سیستم طبقه بندی MOGE ادغام اطلاعاتی است که در سیستم های طبقه بندی AHA و ESC برای کاردیومیوپاتی ها وجود دارد، در واقع ادغام کلیه اطلاعاتی که مورفولوژی، عملکرد، و درگیری ارگان های دیگر، الگوی وراثتی و داده های ژنتیک و پارامترهای کلینیکی یک بیمار کاردیومیوپاتی وجود دارد(۲۲). در این شرایط MOGE نقش دومی نیز دارد باید برای درمان کلینیکی آن را در نظر گرفت: توصیف اختصاصی کاردیومیوپاتی در هر بیمار، پروباند ژنتیکی، اعضای خانواده و ناقلین جهش، اطلاعات ارزشمندی از وضعیت بیماری، سبب شناس مرحله کلینیکی و یا دوره ای خاص از بیماری را به دست میدهد. این اطلاعات به پزشک کمک میکند تا دید کامل تری نسبت به بیماری ای که با سیستم MOGE تعریف شده بدست آورد. با ا شرایط نه تنها میتوان بیماران را به درستی طبقه بندی کرد، بلکه رهگیری و پیگیری وضعیت بیماری در فرد و مختصات و نشانه های بیماری در هر بیمار نیز، بهینه تر خواهد شد(۲۲). در حقیق استفاده از این سیستم امکان استفاده از زبان تشخیصی ساده کلینیکی (پزشکی) برای کاردیولوژیست ها را فراهم می کند. از ابتدای مطرح شدن این سیستم، به نظر می رسید که کاربرد سیس MOGE(s) در پزشکی باعث پیچیده تر شدن تعریف کاردیومیوپاتی ها می شود. اما در عمل استفاده از اپلیکیشنی که در همین راستا به وجود آمده است و راهنمای مرحله به مرحله آن این کار بسیار آسان کرده است(۱۴) (http://moges.biomeris.com).

بررسی متون

در طی ۲۵ سال گذشته ، پیشرفت های بسیاری در زمینه تعریف جامع بیماری های کاردیومیوپاتی به وجود آمده است که تاثیر بسیاری در بازنگری و تعریف پیشین این دسته از بیماری های قل ایجاد کرده است. کاردیومیوپاتی ها از دسته بیماری های مولتی فاکتوریال هستند که مرگ و میر بالایی دارند. در طول دهه های گذشته، بازبینی های متعددی در طبقه بندی و تعر کاردیومیوپاتی ها مطرح شده است، که اکثر این موارد با توجه به فنوتیپ کاردیومیوپاتی ها (ویژگی های فنوتیپیMorphofunctional یا عملکردی[1]) و با این هدف که به پزشکان بر تشخیص و غربالگری بیماری در اعضای دیگر خانواده هم کمک کند، اتفاق افتاده است. در تقسیم بندی به روز شده سازمان بهداشت جهانی موارد یا بیماری های rhythmogenic restrictive و noncompacted ها هم در دسته کاردیومیوپاتی ها قرار گرفته اند. از سویی دیگر همچنین میوکاردیت هم به عنوان کاردیومیوپاتی التهابی [2]دسته بندی شده است.

با توجه به پیشرفت های عمده ای که از ژنتیک مولکولی کاردیومیوپاتی های ارثی بدست آمده، کاردیومیوپاتی dilated در زمره بیماری های اسکلت سلولی(انتقال نیرو)، کاردیومیوپا hypertrophic–restrictive در دسته بیماریهای سارکومری (تولید نیرو) و کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بیماری اتصالات سلولی است که اغلب به دلیل درگیری دسموزوم ها اتفاق می افتد. اغلب به واسطه دسموزوم ها اتفاق می افتد و اتصالات سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد. بیماری های چنلوپاتی از جمله QT های کوچک و بلند، بروگادا و سندرم هایatecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia هم در زمره بیماران کاردیومیوپاتی قرار می گیرند، این گروه در عملکرد الکتریکی میوسیت ها اختلال ایجاد می کنند(۲۳).

در سال ۲۰۱۳، سازمان بهداشت جهانی سیستم MOGE(S) را که Arbustini و همکاران معرفی کردند به عنوان سیستم جدید تقسیم بندی (طبقه بندی) کاردیومیوپاتی ارائه کرد کاردیومیوپاتی ها در این سیستم نامگذاری به عنوان ناهنجاری هایی معرفی می شوند که در آن ها عضله قلب به لحاظ مورفولوژیکی و عملکردی طبیعی نیست و این فنوتیپ در غیاب بیماری ه زمینه ای دیگر اتفاق می افتد.(۱). این سیستم بر اساس رشد فزاینده دانش بیماری به خاطر موتاسیون های ژنتیکی و عوامل ایجاد کننده بیماری (التهاب داخل عضلانی(میوکاردیال)، عفونت ه ویروسی) است و همچنین شرایط دیگری که باعث القا کاردیومیوپاتی ها (مانند بیماری های ذخیره ای و سمیت) می شوند. در حقیقت این سیستم طبقه بندی یک سیستم توصیفی ژنوتیپ-فنوتی است که کاردیومیوپاتی ها را بر اساس اطلاعاتی که از درگیری بیماری در اندام های خارج از قلب، الگوی انتقال و ژنتیک آن بدست می آید، توصیف می کنند. این سیستم با الهام از سیستم TNM که برای مرحله بندی تومورها می باشد، گرفته شده است و بر این اساس یک کاردیومیوپاتی حداقل با پنج ویژگی مشخص می شود.

به عبارت دیگر طبقه بندی MOGE(S) بر اساس پنج ویژگی مشخص می شود که M[3] آن برای ویژگی های Morphofunctional، O[4] آن برای اندام درگیر، G[5] آن برای ژنتیک یا الگو وراثتی فامیلیال، E [6] آن برای شناسایی اتیولوژی و S[7] آن برای اطلاعات اضافه تری هست که بر اساس وضعیت عملکردی نارسایی قلب اضافه می شود و البته اختیاری است. برای Stage بیماری از سیستم Stage کالج آمریکایی کاردیولوژی/انجمن قلب آمریکا به صورت A_D و/یا کلاسه بندی انجمن قلب نیویورک I-IV در آن استفاده می شود. قرارگرفتن فنوتیپ ها در گروههای مختلف یکی از موارد اصلی این سیستم است. اگر چه که تصمیم های بالینی مهم هنوز بر اساس ویژگی های مورفولوژیکی و عملکردی است. با این وجود ژنوتیپ برای تشخیص workup تصمیم گیری های درمانی و برنامه های پیگیری بیماران اهمیت بسزایی دارد(۱، ۱۱).

نامگذاری در این سیستم بر اساس سیستم های پذیرفته شده بین المللی است مانند SNOMED[8] (نامگذاری سیستماتیک اصطلاحات پزشکی) و SNOMED CT[9] (اصطلاحات پزشک SNOMED) و ICD[10] (سیستم بین المللی طبقه بندی بیماری ها) انجام می شود. برای راحتی استفاده از این سیستم اپلیکیشن تحت وب هم موجود می باشد که بسیار آسان و کاربردی است

می تواند به راحتی بر روی گوشی های هوشمند و کامپیوترها استفاده شود.

حرف M در این سیستم برای مشخص کردن فنوتیپ مورفوفانکشنال است به عنوان مثال M_D بیانگر کاردیومیوپاتی دایلیت، M_H هایپرتروفی کاردیومیوپاتی، M_A برای ARVC و M_R برای RCM M_{LVNC} برای LV noncompaction می باشد. همچنین در این سیستم فنوتیپ های ترکیبی و red flags ها را هم می توان نشان داد مانند M_{D+H} و یا $M_{D(AVB)}$ در مواردی که بلو دهلیزی بطنی وجود داشته باشد. M_E بیانگری درگیری زودهنگام و زودرس و M_0 برای مواردی که فردی که بیمارنیست اما ناقل بیماری است.

فنوتیپ های غیرمشخص(غیرمعمول)[11] هم به شکل M_{NS} نشان داده می شود. حتی در مواردی هم که اطلاعات فنوتیپی مورفوفانکشنال مشخص در دسترس نباشد به صورت M_{NA} نشان د می شود.

حرف O در واقع فراهم کننده اطلاعات مرتبط با درگیری ارگان ها در بیماری می باشد. اگر تنها قلب درگیر باشد به شکل O_H نشان داده می شود و اگر ارگان های دیگر هم درگیر باشند به عنو مثال اگر ماهیچه اسکلتی هم درگیر باشد به شکل O_{H+M} نشان داده می شود، زمانیکه سیستم بینایی درگیر باشد به شکل O_{H+A} یا کلیه O_{H+K}.

مانند حالتی که برای M_0 تعریف شد، برای ناقلینی موتاسیون دار سالم هم O_0 نمایش داده می شود. درگیریهای ارگان می تواند بازتاب یک بیماری سیستمیک باشد و نیاز به یک تست ژنتیَ خاص مطرح شود.

حرف G در واقع الگوی ارثی فامیلی یا ژنتیکی را بازگو می کند که می تواند از غربالگری خانوادگی و آنالیز شجره نامه بدست آید. در صورتیکه الگوی وراثت به شکل اتوزومی غالب G_{AD}، اتوزو مغلوب G_{AR}، مادری[12] G_M نشان داده می شود. G_S برای موارد تک گیر و G_N برای عدم وجود سابقه فامیلی بکار می رود. در صورتیکه الگوی وراثت نامشخص باشد به شکل G_{UNDET} نش داده می شود.

حرف E مرتبط با اتیولوژی و توضیح علت ایجاد بیماری است. در صورتیکه عامل ژنتیک ایجادکننده بیماری باشد به شکل E_G از حالت غیرژنتیکی نشان داده می شود. در صورتیکه به دلیل شرا اکتسابی مانند عفونت ویروسی (E_V) یا میوکاردیت (E_M) به این صورت نشان داده می شود. در صورتیکه کاردیومیوپاتی به دلیل عامل ژنتیک باشد، ژن ایجادکننده بیماری هم به مجموعه اضافه شود. در موردی که بیماری ژنتیکی نباشد، عامل عفونی خاص توضیح داده می شود به عنوان مثال در مورد HCM به این شکل نمایش داده می شود $E_{G-MYH(p.Arg403Glu)}$ که در واقع بد شکل است که عامل ژنتیکی موتاسیون در ژن MYH در موقعیت آمینواسید ۴۰۳ در پروتئین اتفاق افتاده است. مشخصات میوکاردیت هم به این نامگذاری می تواند به شکل زیر اضافه ش میوکاردیت سلول غول پیکر ([13]GCM) به شکل E_{M-GCM} نشان داده می شود. میوکاردیت هایپرائوزینوفیلیک به شکل E_{M-EO} و میوکاردیت اتوایمیون به صورت E_{M-AI} نشان داده می ش آمیلیدوز قلبی به شکل E_A نمایش داده می شود و حتی به طور ویژه می توان انواع آن مختلف را به صورت تیپ K(E_{A-K}) ، تیپ L (E_{A-L}) و آمیلویدوز تیپ SSA (E_{A-SAA}) را مشخص کرد.

حرف S نشاندهنده مرحله نارسایی قلب[14] است و اختیاری است. این قسمت می تواند به صورت مرحله بندی ACC/AHA و از A تا D نامگذاری شود و با کلاس کاربردی NYHA[15] از I تا نشان داده شود به عنوان مثال S_{A-I} یا S_{C-II}.

هدف اصلی سیستم طبقه بندی MOGE ادغام اطلاعاتی است که در سیستم های طبقه بندی AHA و ESC برای کاردیومیوپاتی ها وجود دارد، در واقع ادغام کلیه اطلاعاتی که از مورفولوژ عملکرد، و درگیری ارگان های دیگر، الگوی وراثتی و داده های ژنتیک و پارامترهای کلینیکی یک بیمار کاردیومیوپاتی وجود دارد(۲۲).

همچنان طبقه بندی کاردیومیوپاتی ها در سیستم MOGE هم بر اساس مورفولوژی و نحوه عملکرد میوکارد بطن[16] (عضله بطنی) می باشد و این نیازمند بهره گرفتن (استفاده) از روشه تشخیصی تصویربرداری برای رسیدن به تشخیص دقیق می باشد. **اکوکاردیوگرافی** به طور سنتی اولین قدم تشخیصی در بیمار پس از گرفتن اطلاعات تاریخچه خانوادگی، معاینه فیزیکی الکتروکاردیوگرافی می باشد که اهمیت اساسی برای تشخیص مورفولوژیکی در بیشتر بیماران کاردیومیوپاتی برخوردار است(۲۴). اگر فنوتیپ بیماری به روشنی با اکوکاردیوگرافی قابل تشخی نباشد روش های تصویربرداری دیگری برای اضافه کردن اطلاعات مورفولوژیکی مربوطه لازم است. از عواملی که ممکن است در تشخیص مورفولوژی توسط اکوکاردیوگرافی خطا ایجاد کند و تشخیص مورفولوژی را دچار اشکال کند می توان به مرحله بالینی (فاز بالینی)، نفوذ ناکامل، اشکال مختلط تغییرات میوکارد در بیمار یا حتی در مقیاس ساده تر وجود مشکلات تکنیکی در گرف تصویرهای تشخیصی با زوایای متفاوت اشاره کرد(۲۵).

در این خصوص، **رزونانس مغناطیس قلبی ([17]CMR)** یک استاندارد طلایی برای فراهم کردن تصاویر تشخیصی با کیفیت بالا می باشد، ضمن اینکه ویژگی بافتی را به صورت فیبروز میوک (late gadolinium enhancement، LGE)، التهاب در میوکاردیت های مشکوک بالینی، ادم یا جایگزینی فیبروفاتی (فیبروز به جای بافت چربی) مشخص می کند(۲۶). نهایتا بایستی متذ شد که طبقه بندی ریسک که با استفاده از CMR انجام می شود نقش مهمی برای طبقه بندی ریسک در کاردیومیوپاتی های مختلف دارد(۲۷-۳۰).

استراتژی استفاده از چندین روش تصویربرداری در بعضی مواقع برای تشخیص دقیق تر و بهتر ضروری است از جمله در سارکوییدوز استفاده از **Positron emission tomography** نق اساسی در اثر بخشی تشخیص (تشخیص دقیق) دارد(۳۱).

همچنین **کاتتریزاسیون تهاجمی قلب[18]** می تواند اطلاعات مهمی در تشخیص RCM یا اندازه گیری دقیق گرادیانت بطن چپ در obstructive HCM را فراهم کند. در حالیکه **آنژیوگرا کرونر تهاجمی** تا حد زیادی با **سی تی آنژیوگرافی** برای شناسایی و حذف بیماران عروق کرونر از دسته کاردیومیوپاتی ها در بیمارانی که احتمال کمی دارد که مبتلا به بیماری عروق کر باشند، جایگزین شده است.

تکنولوژی های جدید امکان انجام گسترده **تست های ژنتیک** برای تشخیص انواع کاردیومیوپاتی ها را فراهم کرده است. شناسایی موتاسیون ژنی مسئول بیماری در یک خانواده خاص کمک زیا به شناسایی افرادی از خانواده که بیماری از لحاظ بالینی در آنها هنوز مشهود نیست و همچنین اطمینان به افراد خانواده که موتاسیون را ندارند کمک فراوانی می کند.

بیوپسی اندومیوکاردیال[19] برای تشخیص میوکاردیت به ویژه برای متمایز کردن تشخیص از DCM بسیار تعیین کننده است. چندین نمونه EMB (به طور تیپیک بیش از ۴ نمونه) از هر بی برای اهداف تشخیصی از دیدگاه های مختلف ۱- **بافت شناسی** : بافت شناسی برای تشخیص میوکاردیت های فعال[20] یا مرزی (لب مرز)[21] (بر پایه ویژگی های Dallas)(۳۲)، این رویکرد پیش آگهی و درمان تاثیر ندارد(۳۳-۳۵).۲- **ایمونوهیستولوژی** : استفاده از ایمونوهیستوشیمی جهت رهگیری[22]، کمی سازی و شناسایی مورفولوژیک سلول های اینفیلتره شده در بافت، سل های بینابینی و سلول های اندوتلیال و همینطور بررسی ترشح سارکولمال مولکولوهای چسبنده سلولی (CAM)[23]۳- **بررسی مولکولی PCR**: استفاده از تکنیک PCR برای شناسایی ویرو های مختلفی که مرتبط با پاتوژنز میوکاردیتیت و DCM می باشند(۱۱).

Hazebroek و همکاران اجرایی بودن و مناسب بودن این سیستم طبقه بندی و ارتباط آن با پیش آگهی بیماری را در مطالعه ای با ۲۱۳ بیمار DCM در هلند (Maastricht) بررسی کردند(۶ در این مطالعه برای تشخیص بیماران بررسی دقیق و کامل (موشکافانه) تشخیصی انجام شد. در این بررسی دریافت بیوپسی اندومیوکاردیال و ارزیابی ژنتیک (تاریخچه خانوادگی و تعیین توالی ژ برای همه بیماران انجام شد. بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه DCM بر اساس هفت دلیل ایجاد شده بود که این هفت علت شامل ۱- ژنتیک یا خانواده ۲- التهاب همراه با وجود ویروس وجود تست مثبت ویروس عدم التهاب ۴- التهاب همراه با عدم وجود ویروس ۵- عدم وجود ویروس و عدم التهاب و وجود بیماری سیستمیک مشخص شده ۶- آریتموژنیک ۷- مواد سمی[24]

در ۳۳٪ موارد DCM خانوادگی یا ژنتیکی بود که در ۸٪ از آنها یک موتاسیون پاتوژن عامل بیماری بود. در ۷۳٪ بیماران یک علت احتمالی ایجادکننده بیماری مشاهده شده بود، در ۲۳٪ مو بیماری به دلیل چند علت بوده است. DCM خانوادگی یا ژنتیکی همراه با فاکتورهای محیطی ایجادکننده دیگر مانند بارویروسی قابل توجه، اختلال ریتم، فاکتورهای (میانجی های) التهابی و یا م سمی تنها اهمیت پیش آگهی در بیماران و خانواده هایشان داشتند. ریمدلینگ معکوس بطن چپ[25] به طور قابل توجهی در بیمارانی که DCM شان خانوادگی یا ژنتیکی نبود نسبت به مو ژنتیکی و خانوادگی مشاهده شده بود.

نتایج اولیه پایانی نشاندهنده این بود که ۱۳٪ بیماران کاردیومیوپات این مطالعه بدون پیوند قلب زنده ماندند و آریتمی های بطنی تهدیدکننده زندگی را هم نشان نمی دادند. درگیری ارگان ه دیگر غیر از قلب در ۱۶٪ موارد مشاهده شد همچنین بیمارانی که در کلاس عملکردی NYHA درجه ۳ یا بیشتر از ۳ قرار گرفتند، نتایج درمانی ضعیف تر و بدتری داشتند. در نهایت در این مطال سیستم امتیازدهی ایجاد شد که به هر ویژگی سیستم MOGE (درگیری ارگان (O)، میانکش ژن-محیز(G+E) و کلاس عملکردی NYHA (S) یک امتیاز تعلق می گرفت و این امتیاز به عنوان پ پیش بینی کننده قوی که نشاندهنده پیش آگهی بدتر بیماری در بیمار مربوطه می باشد. این یافته ها نشان دادند که پیش آگهی با هر ویژگی این سیستم و میانکش های آنها ارتباط دا Hazebroek و همکاران متذکر شدند که در این سیستم امکان وارد کردن مواردی که بیماری با چند علت و با با همراهی بیماری های دیگر من جمله فشارخون با بیماری عروق کرونر ایجاد ش است، حذف می شوند. همچنین آنها ادعا کردند که برای درگیری ارگان های دیگر به دلیل کاردیومیوپاتی بایستی توجه بیشتری شود و با دقت بررسی شود چرا که ممکن است درگیری و آسی اندام های دیگر به دلیل عوامل ناشناخته دیگری باشد(۳۶). همچنین نتیجه گرفتند که حتی برای موارد غیرفامیلیال DCM هم لازم است که تست ژنتیک انجام بگیرد.

در مطالعه دیگری Agrawal و همکاران کاربردی بودن این سیستم را در بیماران HCM بررسی و ارزیابی کردند(۳۷). یکی از اهداف اصلی این مطالعه تعیین کردن ویژگی های فنوتیپی و ژنوتی بیماران HCM مطابق سیستم MOGE بود. پس از ارزیابی های ژنتیکی و بالینی ۱۸۱ بیمار HCM که فنوتیپ مثبت داشتند وارد این مطالعه شدند. در ۱۲۵ بیمار با فنوتیپ مثبت HCM تس ژنتیک انجام شد. در این مطالعه ۵۰٪ جمعیت مورد مطالعه آقایان(۵۴.۷٪) بودند. ۱۷۶ نفر از بیماران علایم و نشانه های بیماری را نشان می دادند و بیشتر بیماران از تنگی نفس[26] رنج می برد درصد قابل توجهی از بیماران (۲۴.۳٪) از بیماران وارد شده در این مطالعه در کلاس عملکردی NHYA III/IV قرار می گرفتند، در حالیکه همه بیماران به طورنرمال(طبیعی) مورد ارزیابی ه بالینی برای HCM قرار داشتند و درمان پزشکی (بالینی) آنها مطابق گایدلاین در حال انجام بود. بیماران وارد شده در دودستهHCM عامل ژنی شناخته شده وجود تداشت ($M_HO_HG_{AD}E_{G-}$/ (ژن منفی) و HCM هایی که عامل ژنی شناخته شده وجود داشت ($M_HO_HG_{AD}E_{G+}$) تقسیم بندی شدند. در مجموع ۵۷ بیمار با ژنتیک مثبت و ۶۷ بیمار با ژنتیک منفی و یک بیمار اطلاعاتش موجود نبود، در این دسته بندی تقسیم شدند. بیمارانی که عامل ژنی شناخته شده داشتند، در سنین زودتری علایم بیماری HCM نشان داده بودند و بیشتر در خانم هایی که تاریخ خانوادگی مثبت HCM یا مرگ ناگهانی قلبی[27] را داشتند و معمولا هم تاکی کاردی بطنی را نشان می دادند. تفاوت معناداری در ویژگی های تصویربرداری و بالینی دو گروه وجود نداش

دانشمندان این مطالعه معتقد هستند که سیستم طبقه بندی MOGE بایستی به نحوی اصلاح شود که اطلاعات مرتبط با وجود و عدم وجود obstruction و جایگاه هایپرتروفی را با توجه نقشی که این موارد در سیر بیماری دارند، هم بتوان وارد کرد. با همین استدلال پیشنهاد شد که برای HCM به صورت obs-neg که نشاندهنده بیماران مبتلا به HCM که obstructive نیست و obs HCM که نشاندهنده بیمارانی است که obstructive HCM را دارند و obs-NA HCM برای بیمارانی که اطلاعاتی در این زمینه از آنها وجود ندارند(مشخص نیست) نشان داده شوند این که به دلیل محدود بودن جمعیت بیماران وارد شده در این مطالعه نتایج و ارزیابی های معنی دارتر در زمینه بررسی های بالینی و پیش آگهی پیش از این ممکن نبود اما Agrawal و همکار عنوان کردند که سیستم طبقه بندی MOGE در توصیف بهتر ویژگی های بیماری بیماران مبتلا به HCM در بالین بسیار مفید است(۳۷).

استفاده از این سیستم پزشکان را مجبور به درخواست و انجام تست ژنتیک نمی کند. چنانچه که در بسیاری از سیستم ها دسترسی و انجام تست ژنتیک ارزان نیست. با این حال این سیس پزشکان را مجبور می کند که اطلاعات و تاریخچه خانوادگی بیمار را خصوصا در ارتباط با مرگ ناگهانی، استخراج کنند و الگوی فامیلی (خانوادگی) بیماری را بررسی کنند. سیستم MOGE(S) واقع یک سلسله مراتبی (فنوتیپ-ارگان/بافت درگیر،ژنتیک/فامیلیال، اتیولوژی/ژن) را دارد، اما این ساختار انعطاف پذیر است و در یک زبان واحد از چندین توصیف گر استفاده می کند. این سیس همچنین Work-up روتین تشخیصی برای بیماران کاردیومیپاتی و خانواده هایشان را ضروری می داند(۳۸).

چنانچه کلیه اطلاعات که توسط سیستم MOGE پرسیده می شود قابل دسترسی باشد یا نباشد، مانع از کاربرد آن نمی شود. در عملکرد روزانه، سیستم MOGE در بالین کاربرد دارد و اطلاع جمع آوری شده به آسانی می توانند در(مکان های ثبت داده[28]) مجموعه هایی ساب میت و ذخیره شوند. در هنگام ترخیص بیمار به عنوان مثال نتیجه تشخیص بیمار DCM به صور (M_DO_H G_{AD} E_{G}-MYH7[Ile533Asn] S_{B-II}) می باشد که اطلاعات جامعی در مورد بیماری بیمار می دهد. در این حالت در صورتیکه غربالگری در خانواده صورت گرفت این که موتاسیو در خانواده segregate شده باشد یا نشده باشد یا موتاسیون دومی شناخته شود، در این حالت سیستم MOGE ، مجددا این مورد را به موارد قبلی اضافه کرد و به صورت زیر اطلاعات وارد ، شود(MD OH GAD EG-MYH7[Ile533Asn]þMYBPC3[Arg326Gln]). S یک نماد پویا هست که ممکن است در حین work-up مدیفای شود و استفاده از این نماد ، تواند اطلاعاتی را در مورد وضعیت عملکردی[29] و تکامل وضعیت remodeling[30] ارائه دهد(۳۹).

در حالیکه کلاس کاربردی NYHA به طور همه گیر(جهانی) استفاده می شود، سیستم مرحله بندی ACC/AHA روزانه در کلینیک کاربرد ندارد. این مورد برای استفاده کردن در طبقه بند کاردیومیوپاتی ها سخت است مانند ARVC کلاسیک، خصوصا هنگامیکه دو ویژگی عمده از قبیل تغییرات اصلی در ECG (مانند negative T waves in v1 to v3) و مرگ قلبی ناگهانی درگیری خویشاوند درجه اول یا موتاسیون پاتوژنیک شناخته شده، تشخیص داده شود. این سیستم همچنین کاربر را مجبور نمی کند که کلیه ها فیلدها را پرکند و اپلیکیشنی شماره ۲ این قابلیت دارد که زمانیکه ACC-AHA در دسترس نباشد یا کاربرد نداشته باشد، در این سیستم وارد نشود(۱۹).

nctional [1]

lammatory cardiomyopathy [2]

orphofunctional characteristics [3]

gan involvement [4]

netic or familial inheritance pattern [5]

iological annotation [6]

optional information about the functional Status [7]

stematized Nomenclature of Medicine Terms [8]

SNOMED Clinical Terms [9]

ernational Classification of Diseases [10]

nspecific phenotype [11]

atrilineal [12]

ant cell myocarditis [13]

art Failure Stage [14]

HA functional Class [15]

ntricular myocardium [16]

rdiac Magnetic Resonance [17]

asive heart catheterization [18]

ndomyocardial biopsy (EMB [19]

tive [20]

rderline [21]

tection [22]

Sarcolemmal expression of several cell adhesion molecules [23]

xic [24]

ft ventricular reverse remodeling [25]

spnea [26]

dden Cardiac death [27]

positories [28]

nctional status [29]

modeling status [30]

منابع

1. rbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE (S) classification for a phenotype–genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(22):2046-72.

2. Iershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57(16):1641-9.

3. Meder B, Rühle F, Weis T, Homuth G, Keller A, Franke J, et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy. European heart journal. 2014;35(16):1069-77.

4. Villard E, Perret C, Gary F, Proust C, Dilanian G, Hengstenberg C, et al. A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. European heart journal. 2011;32(9):1065-76.

5. Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. European heart journal. 2012;33(3):296-304.

6. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. New England Journal of Medicine. 2011;364(17):1643-56.

7. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(8):705-15.

.8 .opes LR, Rahman MS, Elliott PM. A systematic review and meta-analysis of genotype–phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations. Heart. 2013;99(24):1800-11.

.9 Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European heart journal. 2010;31(22):2715-26.

.10 Capezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European heart journal. 2013;34(19):1448-58.

.11 Westphal JG, Rigopoulos AG, Bakogiannis C, Ludwig SE, Mavrogeni S, Bigalke B, et al. The MOGE (S) classification for cardiomyopathies: current status and future outlook. Heart failure reviews. 2017;22(6):743-52.

.12 Arbustini E, Pasotti M, Pilotto A, Pellegrini C, Grasso M, Previtali S, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. European journal of heart failure. 2006;8(5):477-83.

.13 Arbustini E, Cecchi F, Dubourg O, Frenneaux M, Keren A, Khul U, et al. The need for European Registries in inherited cardiomyopathies. European heart journal. 2002;23(24):1972.

.14 Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE (S) classification of cardiomyopathy for clinicians. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(3):304-18.

.15 Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. Journal of the American College of Cardiology. 1998;31(1):195-201.

.16 Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, Inserra C, Laudisa M, Campana C, et al. Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. Prevalence, inheritance and characteristics. European heart journal. 2001;22(1):73-81.

.17 Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. European heart journal. 2005;26(2):187-92.

.18 Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. Annals of internal medicine. 2005;143(2):108-15.

.19 McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. Heart. 1997;77(2):130-2.

.20 Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right

.ventricular cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(7):2226-33

.21 Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(8):1445-50.

.22 Vaikhanskaya T, Sivitskaya L, Danilenko N, Davydenko O, Kurushka T, Sidorenko I. LMNA-related dilated cardiomyopathy. Oxford medical case reports. 2014;2014(6):102-4.

.23 CANNATÀ A, STOLFO D, MERLO M, CARRIERE C, SINAGRA G. Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management. Chapter 12Prognostic Stratification and Importance of Follow-Up. 2019.

.24 Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Journal of the American College of Cardiology. 2003;42(5):954-70.

.25 Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio AL, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality imaging in restrictive cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology endorsed by the Indian Academy of Echocardiography. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2017;18(10):1090-121.

.26 Saeed M, Liu H, Liang C-H, Wilson MW. Magnetic resonance imaging for characterizing myocardial diseases. The international journal of cardiovascular imaging. 2017;33(9):1395-414.

.27 Grün S, Schumm J, Greulich S, Wagner A, Schneider S, Bruder O, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(18):1604-15.

.28 Gehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart. 2011;97(9):727-32.

.29 Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert E-M, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(11):875-87.

.30 Greulich S, Kindermann I, Schumm J, Perne A, Birkmeier S, Grün S, et al. Predictors of outcome in patients with parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. Clinical Research in Cardiology. 2016;105(1):37-52.

.31 Blankstein R, Waller AH. Evaluation of known or suspected cardiac sarcoidosis. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2016;9(3):e000867.

.32 Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. Human pathology. 1987;18(6):619-24.

.33 Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 1995;26(1):80-4.

.34 Mason JW, O'connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. New England Journal of Medicine. 1995;333(5):269-75.

.35 Lindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. Circulation. 2008;118(6):639.

.36 Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, et al. Prognostic relevance of gene-environment interactions in patients with dilated cardiomyopathy: applying the MOGE (S) classification. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(12):1313-23.

.37 Agarwal A, Yousefzai R, Jan MF, Cho C, Shetabi K, Bush M, et al. Clinical application of WHF-MOGE (S) classification for hypertrophic cardiomyopathy. Global heart. 2015;10(3):209-19.

.38 Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841-2.

.39 Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S, Crocini C, Lang P, Charron P, et al. Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. Human molecular genetics. 2012;21(14):3237-54.

.40 Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. Genome Res. 2004;14(10A):1902-10.

.41 Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. Cell. 2003;115(7):787-98.

.42 Lenkala D, LaCroix B, Gamazon ER, Geeleher P, Im HK, Huang RS. The impact of microRNA expression on cellular proliferation. Hum Genet. 2014;133(7):931-8.

.43 Lima RT, Busacca S, Almeida GM, Gaudino G, Fennell DA, Vasconcelos MH. MicroRNA regulation of core apoptosis pathways in cancer. Eur J Cancer. 2011;47(2):163-74.

.44 Greco SJ, Rameshwar P. MicroRNAs regulate synthesis of the neurotransmitter substance P in human mesenchymal stem cell-derived neuronal cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(39):15484-9.

.45 'oy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma X, Macdonald PE, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. Nature. 2004;432(7014):226-30.

.46 .Gantier MP, Sadler AJ, Williams BR. Fine-tuning of the innate immune response by microRNAs. Immunology and cell biology. 2007;85(6):458-62

.47 .Calame K. MicroRNA-155 function in B Cells. Immunity. 2007;27(6):825-7

.48 opling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. science. 2005;309(5740):1577-81.

.49 .Aryal B, Singh AK, Rotllan N, Price N, Fernandez-Hernando C. MicroRNAs and lipid metabolism. Current opinion in lipidology. 2017;28(3):273-80

.50 .ee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993;75(5):843-54.

اهداف: هدف اصلی، اهداف اختصاصی، هدف کاربردی

اهداف (خروجی ها) اصلی طرح :

- شناسایی اتیولوژی کاردیومیوپاتی ها (ژنتیک- غیر ژنتیک) در بیماران ایرانی مبتلا و پیاده کردن سیستم طبقه بندی جدید MOGE در مرکز قلب و عروق شهید رجایی و سپس معرفی آن به مراکز دی درمانی به عنوان یک زبان مشترک

اهداف (خروجی ها) اختصاصی طرح :

- فراوانی اتیولوژی های مختلف کاردیومیوپاتی
- ترسیم شجره نامه و نامگذاری و کد دهی برای هر بیمار و اعضای خانواده
- شناسایی جهش های ژنتیکی گزارش شده و جدید موثر در بروز بیماری

اهدف کاربردی طرح :

- کمک به انتخاب روش درمانی مناسب با توجه به اتیولوژی (ژنتیک- غیرژنتیک)
- آگاهی دادن به خانواده ها در ارتباط با بیماری و شناسایی حاملین و غربالگری زودهنگام

فرضیات یا سوالات پژوهشی

- آیا فراوانی اتیولوژی بیماران کاردیومیوپاتی در هر زیرگروه متفاوت است؟
- آیا انجام تست ژنتیک و پیدا شدن عامل ژنتیک ایجاد کننده در مدیریت بهتر بیماری و تصمیم گیری های بالینی کمک خواهد کرد؟
- آیا اجرای این سیستم با توجه به شناسایی اتیولوژی به مدیریت بهتر بیماری و تصمیم گیری های بالینی بر اساس زیرگروه های کاردیومیوپاتی کمک خواهد کرد
- آیا اجرای این سیستم در این مرکز امکان پذیر است؟

روش اجرا

در این مطالعه بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب و عروق شهیدرجایی که با تشخیص اولیه کاردیومیوپاتی شناخته شده اند وارد مطالعه خواهند شد. برای کلیه بیماران پرسشنامه ای حاوی اطلاعات در مورد فنوتیپ قلبی بیمار و درگیری اندام ها و بیماری های دیگر، وضعیت بیماری در خانواده تکمیل خواهد شد و شجره نامه خانوادگی برای هر بیمار حداق تا سه ن ترسیم خواهد شد. ورک آپ تشخیصی طبق نظر پزشک متخصص محترم و در روند تشخیص و درمان بیمار انجام خواهد شد. و برای همه موارد کاردیومیوپاتی ها ورک آپ تشخیص مشخصی انجام می شود و داده های بدست آمده ثبت و نگهداری می شوند

سابقه بالینی بیماری

اطلاعات دموگرافی وترسیم شجره نامه و وضعیت سلامتی همچنین موارد مرتبط با مدیریت و پیگیری بیماران ثبت خواهد شد.

تست الکتروکاردیوگرام برای همه بیماران مطابق ورک آپ تشخیصی انجام خواهد شد و در صورت نیاز به بررسی های بیشتر

هولتر مونیتورینگ برای شناسایی آریتمی انجام خواهد شد.

تصویربرداری

اکوکاردیوگرافی : برای کلیه بیماران مطالعه اکوکاردیوگرافی ترانستوراسیک دوبعدی و داپلر انجام می شود.

در صورت نیاز به تشخیص دقیق تر و قرار گرفتن بیماری در زیرگروه های خاص از سیستم های تصویربرداری پیشرفته تر استفاده خواهد شد

- CMR (Cardiac magnetic resonance imaging) : به عنوان مثال برای تشخیص فیبروز بافتی در صورت نیاز استفاده خواهد شد.
- PET
- Invasive heart catheterization

CT angiography

مداخلات درمانی تهاجمی : در روند درمان بیمار با توجه به نظر پزشک محترم انجام خواهد شد.

به عنوان مثال انتخاب کاشت بر هر فرد مبتلا طبق بررسی پرونده پزشکی فرد و بر اساس تصمیم پزشک متخصص محترم صورت می گیرد، در این مورد وجود یک یا بیش از یکی از مارکرهای خطر برایICD LV≤۳۰ mm، سینکوپ بدون علت، ضخامت دیواره SCD، سابقه خانوادگی [۱] از جمله تاکیکاردی بطنی غیرقابل تحمل SCD و سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی در خانواده هم مدنظر قرار خواهند گرفت،

تست های آزمایشگاهی

- cardiac troponin I

brain natriuretic peptide

تست ورزش

تست ورزش یا ارزیابی های تهاجمی که در برخی از موارد برای روند درمان بیماران لازم هست، طبق نظر پزشک متخصص محترم انجام خواهد شد و هیچ خللی در روند درمان بیمار ایجاد نخواهد شد.

EMB : در صورت نیاز به تشخیص دقیق تر اتیولوژی

برای نیاز به بررسی اتیولوژی غیر از ژنتیک، نیاز به EMB از بیمار می باشد که جهت بررسی های هیستولوژی، ایمونوهیستولوژی و یا PCR مولکولی ارسال شود.

برای آنالیزهای ایمونوهیستوشیمی و همچنین برای تشخیص ژنوم ویروس توسط PCR یا RT-PCR استفاده خواهد شد که برای تشخیص DNA و RNA ویروس های آدنوویروس انتروویروس، سیتومگالوویروس، پاراویروس B19، هرپس ویروس انسانی-6 و اپستاین ویروس استفاده خواهد شد.

التهاب بافت قلبی ≤۱۴ infiltrating cells/mm۲ تعریف می شود.

ارزیابی ژنتیکی :

در صورتیکه بیماری الگوی فامیلیال داشته باشد و در بیش از یک فرد در خانواده بروز داشته باشد، در اولویت اول این خانواده ها کاندید بررسی تست ژنتیک WES می شوند، و با دریا رضایت نامه، استخراج DNA از این نمونه ها انجام شده و نمونه ها جهت انجام WES ارسال خواهند شد، دیتای خام بدست آمده، آنالیز خواهد شد و بر اساس آنالیز انجام شده در صور شناسایی جهش مرتبط با بیماری، طراحی پرایمر برای ناحیه مورد نظر انجام شده و سپس با PCR-تعیین توالی، جهش یافته شده تایید خواهد شد و پس از تایید جهش شناسایی شده، خویشاوندان درجه اول فرد پروباند پیشنهاد انجام تست ژنتیک داده خواهد شد، و در افراد سالم و بیمار خانواده این جهش بررسی خواهد شد.

در صورتیکه بیماری االگوی فامیلیال نداشته باشد و فرد بیمار تنها فرد مبتلا در خانواده باشد و در صورت شناسایی جهش در فرد پروباند این آگاهی به خانواده ها داده می شود که حدا خویشاوندان درجه اول جهت بررسی های کلینیکی بیشتر از جمله الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی مراجعه کنند و تحت نظر پزشک باشند.

در هر دو مورد ممکن است برخی از افراد خانواده تمایل به انجام تست ژنتیک نداشته باشند و بدون انجام تست ژنتیک تحت مراقبت های بالینی معمول خواهند بود و به واسطه این طرح روند درمان آنها هیچ تداخلی صورت نخواهد گرفت.

ارزیابی بالینی برای کلیه افراد خانواده که حتی از لحاظ ژنوتیپی، موتاسیون عامل بیماری را ندارند یا تست ژنتیک را انجام نداده اند، هم پیشنهاد می شود، خصوصا در مواردی که خانواده ها تاریخچه خانوادگی برای SCD،HCM، DCM و یا کاشت ICD وجود دارد.

الگوی فامیلیال بر اساس وجود دو یا بیش تر از دو فرد بیمار در یک خانواده معرفی می شودیا در خویشاوندان درجه اول که در آنها مرگ ناگهانی بدون علت در افراد زیر 60 سال مشا است تشخیص داده می شود. واریانت های ژنی در پنج دسته پاتوژن، شبیه پاتوژن، VUS یا واریانتی که اهمیت بالینی آن تاکنون نامشخص است، غیرپاتوژن یا بی خطر، شبیه غیرپاتوژز بی خطر قرار می گیرند. که موتاسیون های پاتوژن و شبیه پاتوژن در دسته موتاسیون های بیماریزا و بقیه در دسته واریانت های غیربیماریزا قرار می گیرند. DCM فامیلی یا ژنتیکی یا دلیل وجود الگوی وراثتی خانوادگی یا حضور یک موتاسیون پاتوژن و یا هر دو مورد از موارد غیر فامیلیال تفکیک می شود.

الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی در همه خویشاوندان درجه اول فرد بیمار که رضایت داشته باشند انجام خواهد شد.

درگیری اندام های خارج از قلب در بیماری توسط پزشک متخصص محترم تشخیص داده می شود که آیا این درگیر بودن به واسطه وجود بیماری کاردیومیوپاتی مانند DCM بوده است یا دلایل دیگر بوده است. کلیه اطلاعاتی در این مورد از پرسشنامه ای که در این راستا تهیه شده است فراهم می شود و در نهایت طبق نظر دو پزشک تصمیم گیری خواهد شد و اگر بین دو پزشک تفاوت تشخیص وجود داشته باشد، مورد بررسی بیشتر قرار خواهد گرفت.

کلیه اطلاعاتی که از ارزیابی های ورک آپ های تشخیصی و درمانی بدست می آید، ثبت و نگهداری خواهد شد. اطلاعات پیگیری در خصوص مرگ، پیوند قلب، و آریتمی های بط تهدیدکننده زندگی با استفاده از اطلاعات پرونده پزشکی یا اطلاعاتی که از تماس تلفنی پزشک عمومی با فرد بیمار گرفته خواهد شد وارد پرونده می شود.

همه بیمارانی که مشکوک به بیماری های کاردیومیوپاتی هستند و علایم فنوتیپی مشابه با کاردیومیوپاتی ها من جمله HCM را ایجاد می کنند (فنوکپی های HCM که در بیماری های مختلا دیگر از جمله بیماری ذخیره ای گلیکوژن II و III، دنان، کاردیومیوپاتی PRKAG2، بیماری فابری-اندرسون، بیماری های میتوکندریایی، فردریش آتاکسی و کاردیومیوپاتی آمیلوییدی) تد بررسی های بیشتر تشخیصی قرار خواهند گرفت تا این فنوکپی ها از موارد HCM و DCM تنها تفکیک شود.

از مجموع بیماران بررسی شده نهایتا ۲۰ خانواده که سابقه بیماری فامیلیال دارند، برای انجام WES فرستاده می شوند.

در نهایت با استفاده از داده های بدست آمده از موارد مختلف، بیماران و اعضای خانواده بر اساس سیستم نامگذاری MOGE، کددهی و نامگذاری می شوند و در فالوآپ ها در صورت نا به مدیفای شدن، کددهی مدیفای خواهد شد. بخشی از داده ها برای نامگذاری سیستم MOGE از موارد زیر حاصل می شود.

بررسی اولیه این طرح به صورت پایلوت برای انجام تست ژنتیک WES برای ۲۰ بیمار و در بازه زمانی شش ماهه می باشد و نتایج اولیه پایلوت طرح پس از ۶ ماه گزارش می شود و سپس با توجه به نتایج پایلو برای ادامه روند و انجام شیوه طرح بررسی های مجدد صورت می گیرد.

مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن	• بررسی پرونده بالینی بیماران • بررسی داده های تصویر برداری • بررسی شجره نامه و نتایج تست ژنتیک • بررسی داده های آزمایشگاهی • بررسی داده های حاصل از تست های هیستولوژی،ایمونوهیستولوژی و PCR مولکولی
روش محاسبه حجم نمونه و تعدادآن	این مطالعه در مرحله اول به صورت پایلوت و در بازه زمانی ۶ ماه انجام خواهد شد و بررسی خواهد شد در طی این شش ماه چه تعداد مریض وارد مطالعه خواهند شد تا برای مطالعه بعدی درک درست تری از حجم نمونه داشته باشیم.
ملاحظات اخلاقی	از کلیه بیماران واردشونده در این مطالعه رضایت نامه گرفته خواهد شد. دستاوردهای حاصل از پژوهش بر دادههای ژنتیکی انسانی در اختیار جامعه قرار میگیرد. اطلاعات به دست آمده از نمونه های انسانی در این طرح پژوهشی به صورت کاملا محرمانه و بدون در نظر گرفتن نام آنها باقی می ماند.

	آزمایش ژنتیک انجام گرفته برای بیماران شرکت کننده در این طرح کاملا رایگان خواهد بود. شایان ذکر است به واسطه این طرح هزینه اضافه ای به بیمار تحمیل نمی شود و کلیه داده هایی که از تست آزمایشگاهی،تصویربرداری، هیستولوژی و ایمونوهیستولوژی ، نوار قلب و تست ورزش جمع آوری می شود از پرونده و داده های بیمار که در روند تشخیص و درمان بیمار موجود هست جمع آوری می شود.
محدودیتهای اجرایی طرح وروش کاهش آنها	• هزینه های زیاد طرح • عدم همکاری بیماران • عدم دسترسی به انجام کلیه تست های لازم آزمایشگاهی برای تشخیص و کلاسه بندی دقیق اتیولوژی بیماران
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
کاردیومیوپاتی	مستقل	کیفی	☐	☐	☐	☑	–	بیماری ماهیچه قلب	معاینات بالینی، Blood tests، Chest X-ray، ECG، Echocardiogram، Exercise stress test، CT or MRI scan، Cardiac catheterization، Genetic screening or counseling)
سن	مستقل	کمی	☑	☐	☐	☐	سال	تعداد سال های خورشیدی از زمان تولد تا زمان بستری شدن فرد بیمار	شناسنامه یا پرونده
جنس	مستقل	کیفی	☐	☐	☐	☑	مرد – زن	بر اساس فنوتایپ بیمار	بر اساس شناسنامه / مشاهده
قد	مستقل	کمی	☑	☐	☐	☐	cm	قد بیمار بر حسب سانتی متر	اندازه گیری توسط متر و مشاهدهٔ عدد درج شده در پروندهٔ بیمار
وزن	مستقل	کمی	☑	☐	☐	☐	kg	وزن بیمار بر حسب کیلوگرم	اندازه گیری توسط ترازو و مشاهدهٔ عدد درج شده در پروندهٔ بیمار
الگوی وراثتی	مستقل	کیفی	☐	☐	☐	☑	–	نحوه انتقال بیماری در موارد فامیلیال که می تواند بصورت غالب یا مغلوب اتوزومی و یا وابسته به جنس باشد	شجره نامه
تغییر ژنتیکی	مستقل	کیفی	☐	☐	☐	☑	دارد– ندارد	تغییرات در توالی DNA که صفات زیستی، افراد را تغییر میدهند	سنجش بوسیله تست های ژنتیکی

زمانبندی و مراحل اجرا

شرح مختصر مرحله	درصد مرحله	مدت اجرا – ماه	از تاریخ	تا تاریخ
تهیه پروپوزال		۱	۱۳۹۹/۰۴/۰۱	۱۳۹۹/۰۴/۳۱
جمع آوری نمونه هاو سفارش مواد مورد نیاز		۶	۱۳۹۹/۰۴/۰۱	۱۳۹۹/۰۹/۰۱
و انجام PCR&sequencing analysis		۵	۱۳۹۹/۰۵/۰۱	۱۳۹۹/۰۹/۰۱
NGS		۳	۱۳۹۹/۰۷/۰۱	۱۳۹۹/۰۹/۰۱
انجام تستهای آماری		۱	۱۳۹۹/۱۰/۰۱	۱۳۹۹/۱۰/۳۰
تهیه گزارش پایلوت		۱	۱۳۹۹/۱۰/۰۱	۱۳۹۹/۱۰/۳۰

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
تعیین توالی	مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک	۴۰۰	۵۷۰,۰۰۰	۲۲۸,۰۰۰,۰۰۰
استخراج DNA	مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک	۲۰۰	۴۰۰,۰۰۰	۸۰,۰۰۰,۰۰۰
PCR	مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک	۲۰۰	۱,۰۰۰,۰۰۰	۲۰۰,۰۰۰,۰۰۰

جمع کل – ریال : ۵۰۸,۰۰۰,۰۰۰

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
رکوردی یافت نشد	

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
۰			۵۰۸,۰۰۰,۰۰۰				۵۰۸,۰۰۰,۰۰۰