



بسمه تعالی
جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

پیشنهاد طرح پژوهشی
(Research Proposal)

عنوان طرح:

بررسی ارتباط سطح VCAM1 و ECA با بیماری لوپوس در بیماران مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی سال ۹۳

نام و نام خانوادگی طرح دهندگان^۱:

دکتر سیما صدیقی - دکتر سعید وثوق

دانشکده / مرکز تحقیقاتی / علوم پزشکی گلستان

واحد توسعه تحقیقات بالینی / EDC / هسته پژوهشی معاونت

هسته پژوهشی شهرستان: گرگان

کمیته تحقیقات دانشجویی:استاد راهنما.....

طرح بصورت مشترک بااست.

طرح پایان نامه مقطع دستیاری پزشکی رشته داخلی با راهنمایی استاد خانم دکتر صدیقی می باشد.

^۱ فرد یا افرادی هستند که پیش نویس طرح را تهیه نموده و در اجرای تحقیق مشارکت دارند. بر این اساس و در این نوشتار عبارات مجریان یا مجریان اصلی و طرح دهندگان معادل یکدیگر هستند.



قسمت اول - توضیح نکات لازم و ضروری

۱. دستورالعمل اجرایی فرآیند تصویب طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و اصلاحیه آن از وبگاه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه قابل دسترسی است (www.goums.ac.ir).
۲. کلیه طرح‌هایی که به تصویب شورای پژوهشی دانشگاه و کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های پزشکی می‌رسد، بر اساس قراردادی که بین معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و مجری طرح منعقد می‌شود قابل اجرا خواهد بود. بنابراین دانشگاه هیچگونه مسئولیتی در برابر فعالیت‌های قبل از تصویب طرح و آنچه که خارج از محدوده قرارداد منعقد انجام پذیرفته ندارد.
۳. طرح‌دهندگان ملزم به رعایت کلیه ضوابط و قوانین مندرج در دستورالعمل اجرایی فرآیند تصویب طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی گلستان و اصلاحیه آن می‌باشند. لذا پیشنهاد می‌گردد تا مجریان و طرح‌دهندگان محترم جهت آگاهی از مفاد آیین نامه مذکور به وبگاه فوق، معاونین پژوهشی دانشکده‌ها - مراکز تحقیقاتی و یا واحدهای مرتبط مراجعه نمایند.
۴. چنانچه انجام طرح پژوهشی در مرحله‌ای از پیشرفت آن اعم از اینکه به نتیجه نهایی رسیده یا نرسیده باشد، منجر به کشف یا اختراع و یا تحصیل حقوقی شود، مجری طرف قرارداد موظف است مراتب را کتبا "به معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اطلاع دهد. تمامی حقوق مادی و معنوی که در اثر اجرای طرح تحقیقاتی ایجاد گردیده است متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گلستان است.
۵. طرح‌دهندگان ملزم به ذکر حمایت مالی دانشگاه در اجرای طرح در کلیه انتشارات نتایج حاصل از طرح می‌باشند.
۶. کلیه تجهیزات و لوازم غیرمصرفی که از محل اعتبار طرح تهیه شده است، پس از اتمام اجرای طرح متعلق به معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه بوده و هرگونه دخل و تصرفی در آنها منوط به کسب مجوزهای قانونی است.
۷. این فرم باید به زبان فارسی تایپ شده و فاقد هرگونه ابهامی باشد. کلیه قسمتهای فرم باید به نحو مناسب تکمیل شده و طرح‌دهنده باید به کلیه نکات و تذکرات متن فرم توجه کامل داشته باشند تا هیچ موردی بی‌جواب و بدون علامت و توضیح نباشد.
۸. هنگام ارائه این فرم تکمیل صفحه خلاصه مشخصات طرح الزامی است.
۹. هنگام ارائه این فرم جدول همکاران اصلی طرح (بند ۱۲) باید تکمیل شده و به امضا و تایید فرد مورد اشاره رسیده باشد.
۱۰. در صورتیکه ملاحظات اخلاقی برای اجرای طرح وجود دارد لازم است طرح‌دهنده توضیح کاملی در باره این نکات ارائه نموده و نمونه‌ای از رضایت نامه مورد استفاده برای طرح را ضمیمه نماید.
۱۱. در صورتیکه محدودیتهایی برای اجرای طرح تصور میشود لازم است طرح‌دهنده به این محدودیتها اشاره نموده و توضیح کاملی برای مقابله با این محدودیتها ارائه نماید.
۱۲. زمان شروع طرح، بعد از تصویب آن در شورای پژوهشی و کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های پزشکی و عقد قرارداد توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه می‌باشد (برای کارآزمایی‌های بالینی ثبت در IRCT قبل از عقد قرارداد الزامی است). بدیهی است آغاز طرح قبل از عقد قرارداد هیچگونه وجاهت قانونی ندارد.
۱۳. دریافت گزارش‌های علمی و اجرایی پیشرفت طرح با توجه به جدول گانت طرح مصوب صورت می‌پذیرد. براین اساس لازم است طرح‌دهنده در جدول مذکور زمان ارائه گزارش‌های پیشرفت طرح و محتوای پیش‌بینی شده گزارش خود را مشخص نماید.
۱۴. هزینه‌های کارمندی (پرسنلی) با توجه به حجم فعالیت (در نظر گرفتن ساعات کار برای افراد شاغل در طرح) و جدول زمان بندی اجرای طرح و پیوست شماره یک (که فعلا مد نظر دانشگاه قرار دارد) تکمیل میشود.
۱۵. هرگونه نقص یا اشتباهی در محاسبه هزینه‌های پیشنهاد طرح پژوهشی که در تصمیمات متخذه دخالت داشته باشد به عهده مجری است و دانشگاه تعهدی در خصوص تامین کسری موارد اشتباه شده ندارد.
۱۶. مسئولیت تهیه وسایل و تجهیزات ایمنی و یا اقدام برای بیمه مورد نیاز در طول اجرای طرح بر عهده مجری بوده و معاونت فاقد هرگونه مسئولیت و پاسخگویی به شخصیتهای حقیقی و حقوقی می‌باشد. در صورت نیاز به بیمه مسئولیت، حوادث و ... مبالغ مورد نیاز در جدول "هزینه‌های دیگر" گنجانده شود.
۱۷. نکات ارائه شده در بخشهای مختلف فرم پیشنهاد طرح پژوهشی راهنمای مناسبی برای تکمیل هرچه بهتر این فرم می‌باشد.



قسمت دوم - خلاصه مشخصات طرح

عنوان طرح:

بررسی ارتباط سطح VCAM1 و ECA با بیماری لوپوس در بیماران مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی سال ۹۳

مجری / مجریان طرح:

دکتر سیما صدیقی - دکتر سعید وثوق

دانشکده / مرکز تحقیقاتی / هسته پژوهشی معاونت / هسته پژوهشی شهرستان:

EDC / کمیته تحقیقات دانشجویی:

واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی

مکان اجرای پژوهش: مدت اجرای طرح: ۱۶ ماه

خلاصه ضرورت اجرا و اهداف کاربردی طرح (حداکثر ۲۵۰ کلمه):

بیماری لوپوس یک بیماری خود ایمنی است که در آن سلولها و ارگانهای مختلف بدن توسط اتو آنتی بادی ها و کمپلکس های ایمنی دچار آسیب می شوند. در بسیاری از بیماران اتو آنتی بادی ها برای سالهای طولانی قبل از بروز بیماری وجود دارند. عوامل محیطی و ژنتیکی در لوپوس نقش دارند. همچنین لوپوس در جنس زن شایعتر از جنس مرد است. بعضی از مارکرها و سیتوکاینها در لوپوس نسبت به افراد سالم سطح سرمی بالاتری دارند. همچنین بعضی در بیماری فعال نسبت به بیماری غیرفعال میزان بالاتری در سرم دارند. مثلاً (VCAM1) vascular cell adhesion molecule 1 و endothelial cell antibody (ECA) در بیماران لوپوسی از افراد سالم و در بیماری لوپوس فعال از غیر فعال بالاتر است. تا به حال در ایران سطح سرمی این مارکرها در ارتباط با بیماری لوپوس و فعالیت آن بررسی نشده است. از آنجا که عوامل محیطی و ژنتیکی در لوپوس نقش دارد باید دید که آیا در ایران نیز مانند مطالعاتی که در سایر کشورها انجام شده است سطح سرمی این مارکرها با بیماری لوپوس و شدت آن مرتبط است یا خیر. ما در این مطالعه سعی داریم ارتباط بین این مارکرها و بیماری لوپوس و فعالیت آن در بیماران مراجعه کننده به یک درمانگاه فوق تخصصی روماتولوژی در استان گلستان را بررسی کنیم.



خلاصه روش اجرای طرح (حداکثر ۱۰۰ کلمه):

از ۱۲ بیمار مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی که بیماری آنها با داشتن حد اقل ۴ کرایتریای لازم ACR برای لوپوس تایید شده است و بیماری آنها بر اساس معیار SLEDAI غیر فعال است و ۱۲ بیمار مبتلا به لوپوس فعال بر اساس معیار SLEDAI و ۱۲ نفر فرد سالم نمونه گیری خون انجام می شود و پس از پر کردن چک لیست ، نمونه خون گرفته شده در یخچال و دردمای ۷۰ درجه زیر صفر فریز می شود تا بر رسی جهت مارکهای التهابی انجام شود.

سپس نمونه های خون گرفته شده از نظر سطح سرمی دو مارکر مورد مطالعه یعنی آنتی ژن VCAM1 و آنتی بادی به نام ECA با کیت های خریداری شده ۲ بار چک می شوند.

بعد از آن در هر ۳ گروه بیماران لوپوس غیر فعال و لوپوس فعال و افراد سالم به طور جداگانه درصد افرادی که در آنها سطح سرمی ۲ مارکر فوق بالاست تعیین میشود و با روشهای آماری تعیین میشود که آیا اختلاف معنی داری در این ۳ گروه هست یا نه.

برای مقایسه سطح سرمی مارکرها بین افراد سالم و بیمار در صورت نرمالیتی از آزمون t مستقل و در غیر این صورت از آزمون من ویتنی استفاده میشود. برای تعیین ارتباط خطی مارکرها و شدت بیماری لوپوس از ضریب همبستگی پیرسون استفاده می شود.

کلمات کلیدی (۳ تا ۵ کلمه):

Lupus (لوپوس) ;

;Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM1)

Endothelial Cell Antibody (ECA)

خلاصه هزینه ها:

•	هزینه مسافرت	۳۷۸۰۰۰۰ ریال	هزینه پرسنلی
•	هزینه های دیگر	۴۹۸۱۷۲۰۰ ریال	هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی
•	هزینه مواد و وسایل غیر مصرفی	(در داخل هزینه های آزمایشات آمده است)	هزینه مواد و وسایل مصرفی
•	جمع کل	۵۴۵۹۷۲۰۰ ریال	



قسمت سوم - اطلاعات مربوط به عوامل اجرایی طرح

توجه: چنانچه طرح دهنده بیش از یک نفر باشد لازم است هر کدام از ایشان بطور جداگانه این قسمت (بند ۱ تا ۱۰) را تکمیل نمایند.

۱. نام و نام خانوادگی طرح دهنده: دکتر سیما صدیقی

۲. رتبه علمی: فوق تخصص روماتولوژی

۳. محل خدمت: دانشگاه علوم پزشکی گلستان؛

۴. نشانی محل خدمت: گرگان؛

۵. تلفن محل خدمت: ۰۱۷۱-۲۲۶۱۹۱۵ تلفن همراه:

۶. نشانی پست الکترونیک:

۷. در صورتیکه طرح دهنده دارای سمتهای اجرایی در داخل یا خارج محیط دانشگاه است جدول زیر را تکمیل نماید.

عنوان سمت	نشانی محل کار	تاریخ شروع فعالیت در این سمت	تلفن محل کار

۸. درجات علمی و سوابق تحصیلی طرح دهنده به ترتیب از لیسانس به بعد ذکر گردد

درجه تحصیلی	رشته تحصیلی و تخصصی	دانشگاه یا محل تحصیل	کشور	سال دریافت
فوق تخصص روماتولوژی	پزشکی؛ تخصص داخلی؛ فوق تخصص روماتولوژی	دانشگاه علوم پزشکی گلستان	ایران	

۹. لیست پژوهشهای در دست اجرا که مجری طرح پیشنهادی در آن مشارکت دارد:



عنوان طرح	نام مجری	نوع مشارکت (مجری یا همکار)	زمان شروع	درصد پیشرفت کار	ملاحظات

۱۰. لیست مقالات مجری یا مجریان که مرتبط با موضوع طرح پژوهشی می باشد:

عنوان مقاله	نام نویسنده اول	سایر نویسندگان	مشخصات مجله (نام مجله، تاریخ چاپ و ...)
بررسی سطح IL2 در بیماران مبتلا به لوپوس و ارتباط با سطح بیماری لوپوس	دکتر سیمای صدیقی	دکتر آقایی و ...	JCDR pubmed index

مشخصات همکاران اصلی^۲ طرح:

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی	نوع همکاری (دقیق نوشته شود)	امضای همکار
	دکتر محمد موجرلو	پزشک	فوق تخصص نفرولوژی	استاد مشاور	
	دکتر یعقوب یزدانی	ایمونولوژیست	PhD ایمونولوژی	استاد مشاور	
	دکتر محمدعلی وکیلی	مشاور آمار	PhD آمار	تجزیه و تحلیل آمار	

^۲ همکاران اصلی طرح، همکارانی هستند که حضور شخص یا همکاری تخصص ایشان در انجام طرح ضروریست.



قسمت چهارم – اطلاعات مربوط به طرح پژوهشی پیشنهادی

۱. عنوان طرح به فارسی:

بررسی ارتباط سطح VCAM1 و ECA با شدت فعالیت بیماری لوپوس در بیماران مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی سال ۹۳

2. English Title of Proposal:

Relationship between VCAM1 & ECA with Lupus in patient attending to clinic of rhomathology in gorgan in year 2014

۳. نوع طرح (بر اساس کاربرد نتایج طرح):

☐ HSR^۵

☒ بنیادی-کاربردی

☐ کاربردی^۴

☐ بنیادی^۳

۴. بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح:

بیماری لوپوس یک بیماری خود ایمنی است که در آن ارگانهای مختلف بدن توسط سیستم ایمنی بدن دچار آسیب بافتی می شوند لوپوس می تواند درگیری در پوست ، پرده های سروزی ، مفاصل ، کلیه ها ، CNS ، قلب و عروق ، خون و سیستم ایمنی ایجاد نماید.(۱)

پروگنوز بیماری لوپوس در سالهای اخیر بهتر شده است ولی بیماران لوپوسی همچنان متحمل موربیدیتی سنگینی ناشی از آسیب ارگانهای مختلف بدن می شوند(۲). این موربیدیتی و مورتالیتی بیماری لوپوس بیانگر لزوم شناخت بیشتر این بیماری و عوارض آن است.

تداخل بین ژنهای مستعد و عوامل محیطی منجر به پاسخ غیرطبیعی سیستم ایمنی بدن می شود.

فعال شدن سلولهای ایمنی منجر به ترشح مدیاتورهای التهابی از جمله اینترفرون ها ، TNFA ، IL 17 ، IL 10 می شود. همچنین کاهش ترشح بعضی سایتوکامینها هم منجر به بروز لوپوس می شود از جمله TGFB و IL2. لوپوس

^۳ طرح بنیادی طرحی است که دارای نتایج بالقوه بوده و نتایج حاصل از انجام آن بلا فاصله پس از اتمام طرح قابل استفاده نباشد.

^۴ طرح کاربردی طرحی است که دارای نتایج بالفعل بوده و نتایج حاصل از انجام آن بلا فاصله پس از اتمام طرح قابل استفاده باشد.

^۵ Health System Research تحقیقاتی را شامل می شود که در قالب طرحهای جامعه نگر ارائه میشوند.



بیماری چند ژنی است. ژنهای مختلفی در ایجاد بیماری دخیل هستند از جمله نقص ژن کمپلمان (C₁, C₂, C₄, q,s,s) موتاسیون در ژن TREX1 در کروموزوم HLADRB1.X نیز با بیماری لوپوس مرتبط است بسیاری از بیماران اتوآنتی بادی ها برای سالهای طولانی قبل از بروز بیماری وجود دارند

لوپوس در جنس زن شایعتر از مردان است. احتمالاً به علت ژنهای موجود در کروموزوم X و اثرات هورمونی. جنس مونث در پستانداران پاسخ آنتی بادی بیشتری نسبت به جنس مذکر ایجاد می کند. قرصهای ضد بارداری حاوی استروژن ریسک بروزی SLE را افزایش می دهند.(۲)

عوامل محیطی مختلفی در بروز لوپوس موثرند از جمله نور ماوراء بنفش. به نظر می رسد بعضی از ویروسها هم در ایجاد بیماری موثرند مثلاً دیده شده است عفونت قبلی با ویروس EBV در بیماران لوپوس از جمعیت عادی بیشتر بوده است.

بعضی از داروها مثل پروکائینامید و هیدرالازین باعث علائم شبیه لوپوس می شوند که معمولاً با قطع دارو بهبود می یابد.

بیماری های روماتیسمی ممکن است سیر متغیری داشته باشند یعنی در بعضی افراد یا بعضی از دوره های بیماری فعال یا تشدید یابنده اند و به اصطلاح flare میکنند ولی ممکن است در بعضی بیماران دیگر یا دوره های از بیماری سیر آرام و خاموشی داشته باشند. دیده شد است سطح خونی بعضی مولکولها در دوره های تشدید بیماری افزایش می یابد و می توانند به عنوان مارکری از فعالیت بیماری باشند. این مارکرها در افراد سالم معمولاً سطح خونی پایینی دارند. در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از این مارکرها و ارتباط با بیماری های روماتیسمی مثل لوپوس یا وگنر ویا پان میکروسکوپی و... دیده شده است. از جمله آنها می توان به ICAM, VCAM1, E-Selectin, ECA نام برد.

Vascular Cell Adhesion Molecule1 (VCAM1) پروتئینی است که واسطه اتصال لنفوسیتها، مونوسیتها، ائوزینوفیلها و بازوفیلها به دیواره اندوتلیوم عروق میباشد. Endothelial Cell Antibody (ECA) آنتی بادی ضد سلول های اندوتلیال عروق خونی می باشند.

همان طور که اشاره شد در لوپوس یک سری مولکولها در سرم بیماران سطح افزایش یافته دارند و حتی با میزان شدت و فعالیت بیماری مرتبط هستند. مثلاً دیده شده است که سطح سرمی ECA در نفریت لوپوس افزایش یافته می باشد.(۳) و در بیماران مبتلا به لوپوس از افراد سالم سطح سرمی این مارکر بالا تر است.(۴)



در مورد VCAM1 نیز دیده شده است که سطح سرمی آن در افراد مبتلا به لوپوس بالاتر از افراد سالم است و همچنین با شدت و فعالیت بیماری لوپوس مرتبط است. همچنین دیده شده است که سطح ادراری VCAM1 در بیماری فعال لوپوس و درگیری کلیوی افزایش می یابد. (۱۰)

بنابراین با توجه به مطالعات انجام شده میتوان دید که در بیماری لوپوس نسبت به افراد سالم سطح سرمی VCAM1 و ECA بالاتر است علاوه بر آن این دو مولکول هنگام شعله ور شدن بیماری لوپوس یاز هم به میزان بیشتری افزایش می یابند بطوری که در بیماران مبتلا به لوپوس نیز سطح سرمی این مولکولها در آنهایی که بیماری فعال دارند یا مبتلا به عوارض خطرناک بیماری مثل نفریت شده اند در مقایسه با بیمارانی که بیماری خفیف دارند بالاتر است.

ما در این مطالعه سعی داریم میزان این مارکرها را در بیماران لوپوس و همچنین ارتباط آنها را با فعالیت بیماری لوپوس و نفریت لوپوس بررسی کنیم. ممکن است روشن شدن ارتباط این مارکرها با بیماری لوپوس درک صحیح تری از نقش آنها در شدت بیماری لوپوس ایجاد کند و شاید بتواند در آینده در تشخیص زودرس لوپوس شدید یا وجود آمدن درمانهای جدید کمک کننده باشد.

در ایران و در استان گلستان تاکنون چنین بررسی انجام نشده است. انجام بررسی در ایران می تواند روشن کند که آیا در ایران تفاوتی از این منظر با بقیه کشورهای جهان هست یا نه. در صورت وجود تفاوت باید به فکر تفاوت محیطی و ژنتیکی در ایران نسبت به بقیه دنیا در این مورد باشیم. با بررسی در این مورد می توانیم متوجه کاربرد یا عدم کاربرد این مولکولها و آنتی بادی ها را در کشور خود برای بررسی فعالیت بیماری لوپوس شویم.

۵. نوآوری طرح:

تا کنون چنین طرحی در ایران انجام نشده است. و انجام آن باتوجه به تفاوت ژنتیکی و محیطی در ایران نسبت به سایر کشورها شاید بتواند نکته ای جدید را نشان دهد.



۶. تعریف واژه‌ها:

۱. لوپوس: یک بیماری خودایمنی است که ارگانهای مختلف بدن انسان را درگیر می‌کند.

۲. Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM1): مولکول چسبندگی سلولی است که میزان آن در سرم افراد مبتلا به لوپوس افزایش می‌یابد.

۳. Endothelial Cell Antibody (ECA): آنتی بادی ضد سلول اندوتلیال است که میزان آن در سرم افراد مبتلا به لوپوس افزایش می‌یابد.

۷. دست آوردهای مورد انتظار از اجرای طرح پیشنهادی:

باتوجه به اینکه چنین طرحی در ایران انجام نشده است، و باتوجه به تفاوت‌های محیطی و ژنتیکی ایران و سایر کشورها میتوان نتیجه این طرح را با سایر مقالاتی که در این زمینه تا به حال ارائه شده است مقایسه کرد. همچنین ما می‌خواهیم نتیجه این طرح را به صورت مقاله دریاوریم.

سابقه طرح و بررسی متون:

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۱ در انگلستان توسط D'Cruz و همکاران انجام شد دیده شد که سطح ECEA در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی به طور معنا داری بالاتر از بیماران مبتلا به لوپوس بدون درگیری کلیوی است. شد که سطح ECEA در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی به طور معنا داری بالاتر از بیماران مبتلا به لوپوس بدون درگیری کلیوی است. (۴)

در مطالعه LiuMF در سال ۱۹۹۱ که در تایوان انجام شد نتایج مشابهی در مورد Anti Endothelial Cell Antibodies (aECA) بدست آمد. در این مطالعه سطح aECA در بیماران لوپوس نسبت به افراد سالم بطور قابل ملاحظه ای بالاتر بود. همچنین در این مطالعه مشخص شد سطح aECA در بیماران لوپوس مبتلا به واسکولیت پوستی پدیده رینود و نفروپاتی لوپوس در مقایسه با بیماران لوپوس غیرمبتلا به این عوارض بالاتر بود. هرچند میزان آن از لحاظ آماری معنی دار نبود. در بیماران لوپوس مبتلا به درگیری CNS سطح aECA نسبت به بیماران لوپوس فاقد این عارضه بالاتر نبود. در این مطالعه دیده شد که ارتباط نزدیک بین افزایش سطح aECA و کاهش کمپلمان وجود دارد ولی ارتباط واضحی بین سطح aECA و Anti DNA وجود ندارد. (۵)

در مطالعه یوشیو Yoshio و همکاران که در سال ۱۹۹۴ در ژاپن انجام شد ارتباط سطح سرمی آنتی بادی از نوع IgG و IgM ضد Endothelial Cell (EC) در بیماران لوپوس و بیماران سالم و ارتباط آن با Pulmonary Hypertension بررسی شد. در این مطالعه دیده شد که در بیماران لوپوس نسبت به افراد سالم سطح آنتی بادی IgG و IgM ضد EC بطور معنی داری بالاتر است. همچنین در این مطالعه دیده شد که



در بیماران مبتلا به Pulmonary Hypertension و Digital Vasculitis سطح سرمی IgG و IgM از بیماران لوپوس فاقد این دو عارضه بالاتر است. و دیده شد که سطح سرمی IgG-aECA در بیماران لوپوس مبتلا به رینود و سطح سرمی IgM-aECA در بیماران لوپوس مبتلا به سروزیت نسبت به بیماران فاقد این دو عارضه بالاتر است.

همچنین در این مطالعه ارتباطی بین سطح IgG, IgM – aECA و سطح سرمی آنتی بادی ضد کاردیولیپین دیده نشد. (۶)

در سال ۱۹۹۴ بررسی دیگری که در دانشگاه پزشکی نیویورک توسط Belmont و همکاران انجام شد میزان Vascular Cell Adhesion Molecule و E-selectin و Intercellular Adhesion Molecule¹ (ICAM₁) در نمونه بیوپسی پوست ۱۶ بیمار مبتلا به لوپوس اندازه گیری شد. فعالیت بیماری با اندازه گیری سطح C₄, C₃, C_{3g} – des Arg بررسی شد.

سطح هر سه مولکول چسبندگی در بیماران لوپوس نسبت به افراد سالم و همچنین بیماران لوپوس فعال نسبت به بیماران لوپوس غیرفعال بطور معناداری بالاتر بوده در این بررسی بیماری فعال با سطح C_{3a} des Arg ارتباط مستقیم و با سطح C₄, C₃ ارتباط معکوس داشت. (۷)

در مطالعه Spronk PE و همکاران که در سال ۱۹۹۴ در هلند انجام شد سطح VCAM-1 در بیماران لوپوسی از گروه کنترل بالاتر بود ($P < 0.005$). و تغییرات سطح VCAM1 مرتبط با تغییرات بیماری لوپوس بر اساس معیار SLEDAI بود [$r = (0.54), (p < 0.02)$]. (۸)

در مطالعه Kluz و همکاران در دانشگاه پزشکی ورشو لهستان که در سال ۲۰۰۷ انجام شد دیده شد که میزان متوسط circulating cell antibody (CEA) در بیماران مبتلا به لوپوس از گروه کنترل بیشتر است (15.29 ± 12 در برابر 3.08 ± 1.46 cells/ml, $p < 0.001$). همچنین سطح سرمی آن مرتبط با شدت فعالیت بیماری لوپوس بود یعنی در بیماری شدید از نوع خفیف سطح بالاتری داشت. (۹)

در سال ۲۰۰۹ مطالعه مشابه توسط کلوز Kluz و همکاران در لهستان انجام شد و سطح Circulating Endothelial Cell (ECE) و نوع آپوپتوتیک آن و سطح VCAM₁ در سه گروه بیماران لوپوس شدید با بیماران لوپوس خفیف و افراد سالم مقایسه شد.

در آن مطالعه مشخص شد که سطح ECE در بیماران لوپوس بیشتر از افراد عادی بود ($p < 0.001$) و مرتبط با فعالیت بیماری براساس معیار SLEDAI بود ($r = 0.92, p < 0.001$) یعنی در بیماران لوپوس شدید نسبت



به بیماران لوپوس خفیف سطح بالاتری داشت. همچنین سطح نوع آپوپتوتیک ECE در افراد مبتلا به لوپوس شدید از دیگر گروهها بیشتر بود. همچنین در این مطالعه سطح VCAM₁ در گروه اول از گروه دوم و در گروه دوم از گروه سوم بیشتر بود. (۱۰)

در مطالعه Singh's و همکاران در سال ۲۰۱۲ دیده شد سطح ادراری VCAM₁ در بیماران لوپوس فعال و درگیری کلیوی لوپوس بالا میرود. (۱۱)

بررسی های دیگری نیز در نقاط مختلف دنیا نتایج مشابهی داشته است. و در آنها افزایش سطح Vascular Cell Adhesion Molecule و افزایش سطح Endothelial Cell Antibody در بیماران لوپوس از جهت عادی بیشتر بود. همچنین در بیماری فعال لوپوس و نفريت لوپوس از بیماران مبتلا به بیماری لوپوس غیرفعال نیز بالاتر بوده است.

هدف اصلی طرح:

تعیین ارتباط سطح سرمی VCAM₁ و ECA با بیماری لوپوس در افراد مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی

اهداف اختصاصی (ویژه) ^۶ طرح:

- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در افراد سالم
- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس
- مقایسه سطح سرمی VCAM₁ و ECA در افراد سالم و بیمار مبتلا به لوپوس

اهداف فرعی ^۷ طرح:

- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس بر حسب سن بیمار
- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس بر حسب جنس بیمار
- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به درگیری کلیوی لوپوس
- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس بر حسب شدت فعالیت بیماری
- تعیین سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس بر حسب مدت بیماری

۸. هدف کاربردی طرح ^۸:

^۶ اهداف اختصاصی (ویژه) اجزای کوچکتر هدف اصلی طرح هستند که راه رسیدن به هدف کلی را گام به گام مشخص میکنند و محقق ملزم به پاسخگویی به آنها میباشد.
^۷ اهداف فرعی اهداف دیگری هستند که ممکن است حتی در راستای هدف کلی طرح نبوده و محقق بهتر است در ابتدای تحقیق آنها را تعیین نماید ولی ملزم به پاسخگویی آنها نیست.
^۸ هدف کاربردی هدفی است که نتایج طرح قلمی در راستای دستیابی به آن خواهد بود.



۹. سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف توصیفی طرح نگاشته شوند):

- سطح سرمی VCAM₁ و ECA در افراد سالم مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی چگونه است؟
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی بر حسب سن چگونه است؟
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی بر حسب جنس چگونه است؟
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی بر حسب شدت بیماری چگونه است؟
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی بر حسب مدت بیماری چگونه است؟
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی که درگیری کلیوی دارند چگونه است؟

فرضیات^۹ پژوهش (باتوجه به اهداف تحلیلی طرح نگاشته شوند):

- سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس با افراد سالم مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی متفاوت است
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس فعال با بیماران مبتلا به لوپوس غیر فعال مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی متفاوت است
سطح سرمی VCAM₁ و ECA در بیماران مبتلا به لوپوس بدون درگیری کلیوی با بیماران مبتلا به لوپوس با درگیری کلیوی مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی متفاوت است

نوع مطالعه بر حسب اهداف، فرضیات یا سوالات پژوهشی:

- الف - توصیفی ☐ ب - تحلیلی ☐ ج - توصیفی-تحلیلی ☒

۵. نوع مطالعه بر حسب رویکرد اجرایی را با علامت ✓ مشخص فرمایید.

محل علامت	نوع مطالعه	محل علامت	نوع مطالعه

^۹ پیش‌دوروی یا پیش‌بینی عالمانه‌ای که رابطه بین ۲ یا چند متغیر را بیان میکند و در مطالعات تحلیلی محقق به دنبال تایید یا رد آن است.



مطالعات مروری نظام مند (Systematic Review & Meta analysis)	☐	بررسی بیماران (Case series)	☐
راه اندازی یک روش یا سیستم علمی/اجرایی	☐	بررسی مقطعی (Cross sectional)	☐
بررسی تستها	☐	مطالعه مورد/شاهد (Case / control)	☒
بررسی روشها	☐	مطالعه هم گروهی (Cohort)	☐
مطالعه کیفی	☐	مطالعه مداخله ای (interventional) و یا کارآزمایی بالینی (clinical trial)	☐
مطالعه مدیریت سیستم بهداشتی	☐	مطالعات علوم پایه (Experimental)	☐
طراحی نرم افزار	☐	مطالعه برای ساخت دارو یا وسایل	☐

روش اجرا:

از افراد مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی روماتولوژی ۲۴ نفر از آنهایی که حد اقل ۴ کرایتریای لازم ACR برای لوپوس داشته باشند به عنوان بیمار لوپوس تشخیص داده میشوند و بر اساس معیار SLE DAI شدت بیماری آنها تعیین و ۱۲ نفر از آنها که بیماری غیر فعال دارند در گروه ۱ قرار می گیرند؛ ۱۲ نفر دیگر که بر اساس معیار SLEDAI بیماری غیر فعال دارند در گروه ۲ قرار می گیرند. ۱۲ نفر فرد سالم در گروه ۳ قرار میگیرند. افراد سالم از بین افرادی انتخاب می شوند که برای علت دیگری مثلا استئوآرتریت دارند به کلینیک مراجعه نموده و هیچگونه مشکل التهابی ندارند. بر اساس آزمایش ادرار ۲۴ ساعته و آزمایش BUN, Cr افراد بیمار به دو گروه با و بدون درگیری کلیوی تقسیم می شوند. در افرادی که کشت سلولی در ادرار دارند یا دفع ادراری پروتئین بیش از ۵۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت ادرار دارند و یا کراتینین سرم آنها بدون دلیل دیگری بالا باشد به معنی درگیری کلیوی در زمینه لوپوس میباشد.

نمونه گیری خون انجام می شود و نمونه خون گرفته شده در یخچال و دردمای ۷۰ درجه زیر صفر فریز می شود تا بررسی جهت مارکهای التهابی انجام شود. ادرار ۲۴ ساعته از تمام بیماران جهت بررسی از نظر پروتئینوری و درگیری کلیوی گرفته میشود. آزمایشات لازم یعنی , U/A , 24 hour urine protein, anti- CBC ,C3 ,C4,ANA , ds DNA در آزمایشگاه بیمارستان ۵ آذر انجام میشود.



سپس نمونه های خون گرفته شده از نظر سطح سرمی دو مارکر مورد مطالعه یعنی آنتی ژن VCAM1 و آنتی بادی ECA با کیت های خریداری شده ۲ بار چک می شوند. آزمایش دو مارکر مورد مطالعه یعنی VCAM1, ECA در آزمایشگاه پزشکی مولکولی دانشکده فن آوری های نوین دانشگاه علوم پزشکی گلستان و به روش ELISA انجام خواهد شد.

سپس در هر سه گروه بعد از آنکه سطح سرمی VCAM1 و ECA اندازه گیری شد بر اساس آزمونهای آماری تعیین می شود که آیا اختلاف معنی داری بین افراد مبتلا به لوپوس غیر فعال (گروه ۱) و افراد سالم (گروه ۲) از نظر سطح سرمی این ۲ مارکر هست یا خیر. همچنین با مقایسه سطح این ۲ مارکر بین افراد با بیماری فعال و غیر فعال (گروه ۳ و گروه ۱) با روشهای آماری معلوم می شود که آیا ارتباط خطی بین شدت بیماری و میزان فعالیت بیماری وجود دارد یا نه.

حجم نمونه بر اساس مطالعه Spronk و همکاران (۸) و برآورد میانگین و انحراف معیار VCAM1 در بیماران لوپوس و افراد سالم به ترتیب 1557 ± 490 و 770 ± 620 و ECA به ترتیب برابر 12.1 و $15.21 \pm$ و $3.08 \pm$ 1.46 در سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصد و با رابطه زیر به ترتیب ۱۲ و ۱۱ نفر مورد نیاز است که در این مطالعه برای دقت بیشتر ۱۲ نفر کنترل و ۲۴ نفر بیمار (۱۲ نفر با بیماری فعال و ۱۲ نفر با بیماری غیر فعال) و در کل ۳۶ نفر مورد بررسی قرار گرفتند.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

روش تجزیه و تحلیل داده ها: توصیف داده ها از طریق میانگین و انحراف معیار و جداول و نمودارها انجام میگیرد. و در تحلیل داده ها برای مقایسه میانگین در ۳ گروه یعنی ۲ گروه بیماران لوپوس (با هم) در مقایسه با ۱ گروه افراد سالم در صورت نرمالیتی با آزمون t مستقل و در غیر این صورت از آزمون من ویتنی استفاده می شود. و برای تعیین ارتباط خطی ECA و VCAM1 و شدت بیماری در ۲ گروه بیماران لوپوس فعال و غیر فعال از ضریب همبستگی پیر سون استفاده می شود. سطح معنی داری آزمون 0.05 و نرم افزار مورد استفاده SPSS 16 خواهد بود.

۶. ملاحظات اخلاقی:

از تمام بیماران جهت خونگیری رضایت آگاهانه و کتبی گرفته می شود.

محدودیت های اجرایی طرح و روش کاهش یا حل آنها: ندارد

معیارهای خروج از مطالعه:

۱. همراهی بیماری لوپوس با سایر بیماری های بافت همبند.

۲. خانم های باردار.



۳. افراد مبتلا به بد خیمی.

متغیرها :

ردیف	عنوان متغیر	نقش متغیر						نوع متغیر				مقیاس اندازه گیری				تعریف علمی - عملی	واحد و نحوه اندازه گیری
		وابسته	مستقل	زمینه ای	محدود	کمی	کلی	کمی	نسبی	اسمی	رتبه ای	فصلی	کمی	نسبی	اسمی		
۱	بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک	•						•		•					•	بیماری التهابی با درگیری ارگانهای مختلف بدن	تشخیص بالینی و آزمایشگاهی
۲	شدت فعالیت بیماری	•						•							•	براساس معیار SLEDI سنجیده می شود	خفیف متوسط شدید
۳	سن بیمار		•					•							•	سالهای عمر	شناسنامه بیمار
۴	جنس		•							•						فنوتیپ	مرد-زن
۵	طول مدت بیماری	•						•							•	مدت زمانی که از تشخیص بیماری گذشته است	سال
۶	سطح مارکرهای سرمی	•						•							•	ECA , VCAM ₁	
۷	AntiDs DNA	•						•							•	آنتی بادی ضد DNA دو رشته ای	مثبت - منفی
	ANA	•						•							•	آنتی بادی ضد هسته سلول	مثبت - منفی
۸	C3	•						•							•	کمپلمان ۳	بالا-طبیعی - پایین
۹	C4	•						•							•	کمپلمان ۴	بالا-طبیعی - پایین
۱۰	WBC	•						•							•	گلبول های سفید خون	تعداد
11	PLT	•						•							•	پلاکت های خون	تعداد
12	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته	•						•							•	مقدار پروتئین در ادرار جمع شده در ۲۴ ساعت	میلی گرم در ۲۴ ساعت
13																	



۷. پیش بینی کل زمان لازم برای اجرای کامل طرح به ماه:

۸. جدول زمان بندی مراحل اجرای طرح:

ردیف	مراحل فعالیتهای اجرایی طرح	مدت هر مرحله به ماه	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰	۲۱	۲۲	۲۳	۲۴	۲۵	۲۶	۲۷	۲۸	۲۹	۳۰	۳۱
۱	تصویب پروپوزال	۱																															
۲	جمع آوری داده ها	۱۲																															
۳	ورود داده ها به رایانه	۱																															
۴	تجزیه و تحلیل داده ها	۱																															
۵	گزارش نهایی	۱																															

۹.
۱۰.

توجه :

- ۱- زمان طراحی پیش نویس طرح و تکمیل این فرم جزو زمان اجرای طرح محسوب نمی شود.
- ۲- دریافت گزارشها با توجه به جدول گانت مصوب صورت میپذیرد. بنابر این لازم است مجری طرح زمان ارائه گزارشات طرح را در این جدول مشخص نماید.
- ۳- زمان شروع طرح بعد از تصویب آن، با هماهنگی مدیر اجرایی طرح و حوزه معاونت تحقیقات و فناوری و از هنگام تامین اعتبار در نظر گرفته میشود.
- ۴- لطفاً زمان های ارائه گزارش پیشرفت کار در زمان های پیشرفت ۷۵ درصد طرح به معاونت تحقیقات و فناوری را در جدول دقیقاً مشخص فرمایید.



اطلاعات مربوط به هزینه‌ها

۱۱. هزینه کارمندی (پرسنلی) با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق الزحمه آنها:

ردیف	نوع فعالیت	نام فرد یا افراد	رتبه علمی	کل ساعات کار برای طرح	رقم حق الزحمه در ساعت (ریال)	جمع کل (ریال)
	انجام آزمایشات	دکتر یعقوب یزدانی	استادیار	۶۰ ساعت	۳۱۱۵۰۰	۱۸۹۰۰۰۰
	تجزیه و تحلیل آماری	دکتر محمد وکیلی	استادیار	۶۰ ساعت	۳۱۵۰۰	۱۸۹۰۰۰۰
	جمع هزینه های پرسنلی (ریال)					۳۷۸۰۰۰۰

۱۲. هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه و یا دیگر موسسات صورت می گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (ریال)
VCAM1 به روش ELISA(آنتی ژن)	آزمایشگاه دانشکده فناوری های نوین	۱ کیت	۲۰۰۰۰۰۰	۲۰۰۰۰۰۰
ECA به روش ELISA(آنتی بادی)	آزمایشگاه دانشکده فناوری های نوین	۱ کیت	۲۰۰۰۰۰۰	۲۰۰۰۰۰۰
Anti-ds DNA	بیمارستان ۵ آذر	۱ کیت	۳۹۹۰۰۰۰	۳۹۹۰۰۰۰
ANA	بیمارستان ۵ آذر	۱ کیت	۲۷۰۰۰۰۰	۲۷۰۰۰۰۰
C3	بیمارستان ۵ آذر	1کیت	۹۶۰۰۰۰	۹۶۰۰۰۰
C4	بیمارستان ۵ آذر	1کیت	۹۶۰۰۰۰	۹۶۰۰۰۰
CBC(WBC)	بیمارستان ۵ آذر	24	۱۲۰۰۰	۲۸۸۰۰۰
Prt ادرار ۲۴ ساعته	بیمارستان ۵ آذر	24	۹۱۰۰	۲۱۸۴۰۰
Cr ادرار ۲۴ ساعته	بیمارستان ۵ آذر	24	۸۵۰۰	۲۰۴۰۰۰
حجم ادرار ۲۴ ساعته	بیمارستان ۵ آذر	24	5100	۱۲۲۴۰۰
U/A	بیمارستان ۵ آذر	24	8500	۲۰۴۰۰۰
پذیرش بیمار	بیمارستان ۵ آذر	24	7100	۱۷۰۴۰۰
جمع هزینه های آزمایش ها و خدمات تخصصی (ریال)				۴۹۸۱۷۲۰۰

فهرست وسایل و موادی که باید از اعتبار این طرح از داخل یا خارج کشور خریداری شود:



۱۳. وسایل غیر مصرفی:

نام دستگاه یا وسایل	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل (ریال)
جمع هزینه های وسایل غیر مصرفی:						

۱۴. مواد (اعم از آزمایشگاهی یا سایر مواد) مصرفی:

نام ماده	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد	قیمت کل (ریال)
جمع هزینه های مواد مصرفی (ریال)						

۱۵. هزینه مسافرت:

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد افراد	هزینه به ریال
جمع هزینه های مسافرت (ریال)				ریال

۱۶. هزینه های دیگر:

هزینه های تکثیر اوراق	ریال ۵۰۰۰۰۰
هزینه بیمه (در صورت نیاز)	ریال
سایر موارد	ریال ۵۰۰۰۰۰
جمع هزینه های دیگر	ریال ۱۰۰۰۰۰۰



۱۷. جمع هزینه های طرح:

•	هزینه مسافرت	۳۷۸۰۰۰۰ ریال	هزینه پرسنلی
ریال ۱۰۰۰۰۰۰۰	هزینه های دیگر	۴۹۸۱۷۲۰۰ ریال	هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی
•	هزینه مواد و وسایل غیر مصرفی	در داخل هزینه آزمایشات ذکر شده است	هزینه مواد و وسایل مصرفی
ریال ۵۴۵۹۷۲۰۰	جمع کل		



۱۸. جمع هزینه‌های طرح به تفکیک سالهای اجراء طرح: (این بخش در مورد طرح‌هایی که زمان اجرای

آنها بیش از ۱۲ ماه است تکمیل شود).

جمع	جمع هزینه‌ها					نوع هزینه‌ها
	سال پنجم	سال چهارم	سال سوم	سال دوم	سال جاری	
	جمع کل					

۱۹. مبلغی که از منابع دیگر کمک خواهد شد و نحوه مصرف

آن :ریال

۲۰. باقیمانده هزینه‌های طرح که تامین آن درخواست می‌شود:



۲۱. فهرست منابع : References

1. Goldman, Schafer: Cecil Medicine 24th edition, Philadelphia, Elsevier, 2012.
2. Faurschou M, Starklint H, Halburg P, Jacobsen S: Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. J Rheumatol 2006, 33:1563-1569.
3. Longo, Fuci , Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo: Harrison's Principal of Internal Medicine 1^{8th} edition, New York, Mc Graw Hill, 2012
4. [D'Cruz DP](#), [Houssiau FA](#), [Ramirez G](#), [Baguley E](#), [McCutcheon J](#), [Vianna J](#), [Haga HJ](#), [Swana GT](#), [Khamashta MA](#), [Taylor JC](#), et al. Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. [Clin Exp Immunol](#). 1991 Aug;85(2):254-61.
5. Liu MF, Lei HY. Antiendothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. J Formos Med Assoc. 1991;90:221-4.
6. Yoshio T, Masuyama J, Sumiya M, Minota S, Kano S. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994 ; 21:2085-63.
7. Belmont HM, Buyon J, Giorno R, Abramson S. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum .1994 march;37(3):376-83.



8. Spronk PE, Bootsma H, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG. Levels of soluble VCAM1, soluble ICAM1, and soluble E-selectin during exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a long term prospective study. *Clinical & Experimental Immunology*. 1994;97:439-44.
9. Kluz J, Kopec W, Jacobsche U, Prajs I, Adamiec R. Vasculitis in systemic lupus erythematosus (SLE)—assessment of peripheral blood mononuclear cell activation and degree of endothelial dysfunction: initial report. *Postepy Hig Med Dosw*. 2007 Dec 3;61:725-35.
10. Kluz J, Kopec W, Jakobsche-Policht U, Adamiec R. Circulating endothelial cells, endothelial apoptosis and soluble markers of endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus-related vasculitis. *International Angiology* 2009 Jun;28(3):192-201.
11. Singh's, Wu T, Xie C, Vanarsa K, Han J, Mahaian T, Oei HB, Ahn C, Zhou XJ, Putterman C, Saxena R, Mohan C. Urine VCAM1 as marker of renal pathology activity index in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2012 Jul;14(9):R164.

۲۲. داوران پیشنهادی :

(مشخصات و آدرس مکاتبه با حداقل سه نفر داور مرتبط با موضوع طرح را ارائه فرمایید. در صورت پیش‌بینی تعارض منافع با مرکز یا فرد خاصی لطفا موارد را ذکر فرمایید.)

۲۳. تایید مندرجات پیشنهاد طرح پژوهشی (Declaration):

اینجانب مشاور علمی طرح^۱، صحت مطالب مندرج در پیشنهاد طرح پژوهشی را

^{۱۱} تنها در صورت هماهنگی با مدیر تحقیقات و فناوری دانشگاه نیازی به امضای مشاور علمی قابل حذف است.



تایید می‌نمایم.

تاریخ و امضاء

اینجانب مشاور علمی متدولوژی و آمار طرح، صحت مطالب متدولوژیک و آماری
مندرج در پیشنهاد طرح پژوهشی را تایید می‌نمایم.

تاریخ و امضاء

با مطالعه قسمت اول این فرم و رعایت مفاد آن بدینوسیله صحت مطالب مندرج در طرح پیشنهادی
پژوهشی را تأیید می‌نماید و اعلام می‌دارد که این تحقیق صرفاً به صورت:

♦ یک طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی گلستان است و بصورت همزمان در دانشگاه یا
موسسه تحقیقاتی دیگری ارائه نشده و در حال بررسی نمی‌باشد.

♦ بصورت یک طرح تحقیقاتی مشترک با می‌باشد که:

○ در تاریخ در آن مرکز با اعتبار ریال به تصویب رسیده و
مستندات مربوطه پیوست است.

○ در آن مرکز با درخواست اعتبار ریال در دست بررسی است.

نام و نام خانوادگی معاون تحقیقات و فناوری	نام و نام خانوادگی امضای مجری یا مجریان طرح
--	--



معاونت تحقیقات و فناوری

پیوست شماره چهار

تاریخ تصویب:

فرم ویژه طرح های تحقیقاتی
کمیته منطقه ای اخلاق در پژوهش دانشگاه

- عنوان طرح:
- مشخصات مجری و همکاران و نوع تخصص آنان: (صفحه مربوطه از پروپوزال کپی و ضمیمه فرم گردد)
- ارسالی از:
- تاریخ تصویب طرح در شورای پژوهشی:
- خلاصه روش انجام پژوهش، ملاحظات اخلاقی، جدول هزینه ها، تعداد حجم نمونه و نوع مطالعه (طرح): (صفحات مربوطه از پروپوزال کپی و ضمیمه فرم گردد)
- در طرحها با نمونه گیری انسانی کپی نمونه برگه فرم رضایت آگاهانه و در طرحهای پرسشنامه ای کپی پرسشنامه ضمیمه فرم گردد.

ردیف	سؤال	نظر مجری			نظر کارشناس پژوهشی طرح			نظر کارشناس کمیته اخلاق		
		بلی	خیر	موضوعیت ندارد	بلی	خیر	موضوعیت ندارد	بلی	خیر	موضوعیت ندارد
۱	آیا رضایت آگاهانه از شرکت کننده یا ولی قانونی آن گرفته می شود؟	*								
۲	آیا آزمودنی از حق خود برای "خروج بدون شرط در هر مرحله از مطالعه" بطور کامل آگاه می شود؟			*						
۳	آیا هیچ زبانی (جسمی، روحی، اجتماعی، قانونی و اقتصادی) در این طرح پژوهشی برای آزمودنی ها وجود دارد؟	*								
۴	آیا امکانات و روش هایی برای رویارویی با زیان های احتمالی در نظر گرفته شده است؟ توضیح دهید.			*						
۵	آیا در مرحله جمع آوری، انتقال و نگهداری اطلاعات یا نمونه ها به حفظ اسرار آزمودنی توجه می شود؟	*								
۶	در صورت استفاده از نمونه ها برای مطالعات بعدی، آیا در رضایت نامه به این موضوع اشاره شده است؟			*						
۷	آیا در این پژوهش منافع خاصی برای آزمودنی محتمل است؟	*								
۸	در صورتی که مطالعه بر روی گروه خاصی از افراد (زندانیان، افراد معتاد،...) انجام می شود، آیا دلیل منطقی و توجیه اخلاقی برای مطالعه روی این گروه وجود دارد؟			*						
۹	آیا نتایج مؤثر در روند سلامتی یا بیماری آزمودنی ها و راهنمایی های لازم برای اقدامات بعدی در اختیار آنها قرار خواهد گرفت؟	*								

کارشناس کمیته اخلاق

کارشناس پژوهشی طرح

امضاء مجری طرح