

## غلظت سرمی نیتریک اکساید در بیماران مبتلا به سندروم جریان آهسته کرونری

مهدثه نعمتی<sup>۱</sup>، یوسف رسمی<sup>۲</sup>، محمدحسن خادم انصاری<sup>۳</sup>، سانا ز فرامرز گزنق<sup>۴</sup>،  
میرحسین سیدمحمدزاد<sup>۵</sup>، نرمین مکاری‌زاده<sup>۶</sup>، فاطمه خردمند<sup>۷</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش ۱۳۹۴/۱۲/۰۱

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** سندروم جریان آهسته‌ی کرونری (SCF) پدیده‌ای است که با آنژیوگرافی نرمال با نزدیک به نرمال شریان کرونری همراه است که با جریان آهسته ماده حاجب تزریق شده به عروق کرونری شناخته می‌شود. اتیولوژی این بیماری ناشناخته است. نقص عملکرد اندوتیال یکی از عوامل اصلی اتیولوژی بیماری SCF می‌باشد و نیتریک اکساید مشتق از اندوتیوم عروق یکی از فاکتورهای بیوشیمیای اصلی در تنظیم تونیسیته عروقی می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی غلظت سرمی متابولیت‌های نیتریک اکساید در بیماران SCF می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت موردی-شاهدی بوده و ۳۰ بیمار SCF (۳۵-۷۶ ساله  $\pm 11/83$ ) و ۳۰ کنترل که از نظر سن ( $11/89 \pm 11/37$ ) مطابقت داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. از هر یک از افراد بیمار و کنترل ۳ سی‌سی نمونه خون وریدی در لوله‌های ژلدار جمع‌آوری گردید. اندازه‌گیری غلظت سرمی متابولیت‌های NO با استفاده از روش الیزا انجام گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین مقادیر نیتریک اکساید در گروه کنترل  $17/93 \pm 4/31 \mu\text{mol/L}$  و در بیماران مبتلا به  $18/04 \pm 7/99 \mu\text{mol/L}$  بود و میانگین متابولیت‌های نیتریک اکساید در بیماران SCF نسبت به گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ( $P=0/129$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نقش نقص عملکرد اندوتیال در پاتوژن سندروم جریان آهسته‌ی کرونری آماری معنی‌دار در غلظت نیتریک اکساید بین گروه بیماران SCF و گروه کنترل در مطالعه حاضر، نیاز به بررسی نمونه‌ی بیشتر در این زمینه می‌باشد.

**وازگان کلیدی:** سندروم جریان آهسته کرونری، نیتریک اکساید، نقص عملکرد اندوتیال، آنژیوگرافی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره سوم، ص ۲۱۵-۲۲۱، خرداد ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، تلفن: ۰۹۱۴۳۱۷۴۷۴۰

Email: rasmiy@umsu.ac.ir

### مقدمه

بدون انسداد در عروق کرونری اپیکاردی قلب<sup>(۱)</sup> شناخته می‌شود که این وضعیت می‌تواند در یک یا همه عروق کرونری قلب وجود داشته باشد<sup>(۲)</sup>. اتیولوژی این بیماری ناشناخته است<sup>(۳)</sup>. مطالعات بافت‌شناسی، هایپرتروفی میوفیبرها، ضخیم‌شدن فیبرهای عضلانی کشسان عروق کوچک همراه با ورم و تجزیه سلول‌های اندوتیال و

سندروم جریان آهسته‌ی کرونری<sup>(۴)</sup> در سال ۱۹۷۲، برای اولین بار توسط Tambe AA و همکارانش در آمریکا، به عنوان یک پدیده آنژیوگرافی جدید، مطرح شد<sup>(۵)</sup>. پدیده‌ای است که با آنژیوگرافی نرمال یا نزدیک به نرمال شریان کرونری همراه است که با جریان آهسته ماده حاجب تزریق شده به عروق کرونری<sup>(۶-۷)</sup>.

<sup>۱</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات سلوالی و مولکولی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۴</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۵</sup> گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۶</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۷</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۱</sup> slow coronary flow = SCF

داشتند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نحوه انتخاب بیماران SCF به این صورت بود که از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان سیدالشهدای ارومیه که دارای درد قفسه سینه بوده و تست ورزش و یا اسکن تالیوم قلب آن‌ها مثبت بود، آنژیوگرافی توسط پزشک به عمل آمد و در صورت طبیعی بودن آنژیوگرام وجود معیارهای تشخیصی TIMI-2-flow SCF و یا FrameCount بیشتر از ۲۳، بیمار SCF محسوب می‌شد. از این بیماران که مورد تشخیص پزشک قرار گرفتند، فرم پرسشنامه اطلاعات و رضایت‌نامه برای هر یک پر شد. همچنین مطالعه حاضر، در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (کد کمیته اخلاق: IR.umsu.rec.1393.49) به تصویب رسیده است. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماری‌های عروق کرونری، پلاک کرونری، هرگونه انسداد عروق کرونری، گشادی عروق کرونری، سابقه سکته قلبی، نارسایی مزمن قلبی، نقص عملکردی بطن چپ، هایپرتروفی بطن چپ، فشارخون کنترل نشده، نارسایی کبدی و کلیوی، بیماری‌های عفونی حاد، بیماری‌های التهابی مزمن، وجود سندرم متابولیک، دیابت و مصرف داروهای ضد دیابت بود. نمونه‌گیری به صورت غیر تصادفی و سرشماری با استفاده از حذف نمونه‌های دارای معیار خروج انجام شد. از هر یک از افراد شرکت‌کننده ۳ سی‌سی نمونه خون وریدی در لوله‌های ۷لدار جمع‌آوری گردید و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد تا لخته شود و بعد با نیتروی ۱۰۰۰g و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم آن جداسازی شده و در میکرو تیوب‌های ۱/۵ سی‌سی و در بیچال با دمای ۸۰-۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایشات نگهداری شد.

#### سنجهش‌های بیوشیمیایی:

اندازه‌گیری غلظت سرمی NO طبق پروتکل کیت اندوزیم (Cat no. ByEK1198) Biospes گرفت و بعد از انجام مراحل آزمایش در دستگاه الیزا ریدر Stat FAX-2100 میزان جذب نمونه‌ها در طول موج ۴۵۰ nm ۴۵۰ قرائت شد و بعد میزان جذب نمونه‌ها با استفاده از نمودار استاندارد تبدیل به غلظت بر حسب میکرو مول در لیتر شد.

#### تجزیه و تحلیل داده‌ها:

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 22 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای متغیرهای کیفی مانند جنس، سیگاری بودن و سابقه فامیلی بیماری قلبی از درصد و برای متغیرهای کمی از قبلی BMI، فشارخون سیستولی و دیاستولی، ضربان قلب و غلظت سرمی نیتریک اکساید از میانگین  $\pm$  انحراف معیار استفاده شد. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون Chi-square و داده‌های کمی با استفاده

باریکشدن لومن عروق را در این بیماران نشان می‌دهد<sup>(۶)</sup>. ابزار تشخیص و ارزیابی بیماران SCF، آنژیوگرافی کرونری می‌باشد، که از TIMI ۲-Flow بیشتر از ۲۳ و TIMI-2-flow که به ترتیب روش‌های ارزیابی کمی و کیفی جریان خون کرونری می‌باشد، مورد استفاده قرار می‌گیرد<sup>(۷)</sup>.

مقالات و گزارشات آنژیوگرافی نشان می‌دهد که حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد بیمارانی که تحت آنژیوگرافی بوده‌اند، وضعیت نرمال یا نزدیک به نرمال را نشان داده‌اند<sup>(۸)</sup> که ۷-۱۰ درصد از موارد آنژیوگرافی را SCF به خود اختصاص می‌دهد<sup>(۹, ۱۰)</sup>. ۴۰ درصد بیماران دارای درد سینه ناپایدار، مربوط به بیماران SCF است<sup>(۱۰)</sup>. این شیوع SCF در مردان جوان و افراد سیگاری بالاتر است<sup>(۱۱)</sup>. این بیماران از درد سینه عودکننده، بستری مکرر در بیمارستان و تکرار کاتتریزاسیون قلبی رنج می‌برند<sup>(۲)</sup>. از همه مهم‌تر، آریتمی‌های تهدیدکننده‌ی زندگی و مرگ ناگهانی قلبی در این بیماران گزارش شده است<sup>(۳)</sup>. همچنین SCF می‌تواند به ایسکمی میوکاردی و سندرم کرونری حاد منجر شود<sup>(۲)</sup>. اگرچه مطالعات متعدد در چندین دهه گذشته انجام شده است اما مکانیسم مشخص برای SCF ناشناخته باقی مانده است<sup>(۱-۳)</sup>. نقص عملکرد اندوتیال که از علل اصلی سندرم SCF شناخته می‌شود<sup>(۱۳)</sup> با کاهش گوانوزین منوفسفات حلقوی که به عنوان پیامبر دوم نیتریک اکساید است، مشخص می‌گردد<sup>(۱۴)</sup>. همچنین داده‌های به دست آمده نشان می‌دهند که نیتریک اکساید به عنوان گشادکننده عروقی که از سلول‌های اندوتیال تولید می‌شود، نقش مهمی در پاتوژنر بیماری SCF دارد<sup>(۱۵)</sup>. نقص عملکرد اندوتیال، مخصوصاً کاهش NO مشتق از اندوتیلیوم، یک رخداد زودرس آترواسکلروزیس می‌باشد که زودتر از تغییرات ساختاری آترواسکلروتیک ظاهر می‌گردد<sup>(۱۶, ۱۷)</sup>. سه ایزوژن نیتریک اکسایدستاز (NOS) در بدن از L-آرژنین، تولید می‌شود، نقش مهمی در پاتوژنر سنتاز اندوتیالی (NOS-III) (۱۸). نیتریک اکساید عملکرد عروقی است<sup>(۱۹)</sup>. با توجه اینکه نقص عملکرد اندوتیال یکی از عوامل اصلی اتیولوزی بیماری SCF می‌باشد و نیتریک اکساید مشتق از اندوتیلیوم عروقی بوده و هرگونه نقصی در تولید آن منجر به تنظیم عملکرد اندوتیال می‌شود، در این مطالعه غلظت سرمی نیتریک اکساید در بیماران SCF موردنرسی قرار گرفت.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت موردی-شاهدی بوده و ۳۰ بیمار SCF-۷۶ ساله (۵۳ $\pm$ ۱۱/۸۳ سال) و ۳۰ کنترل که از نظر سن (۵۱/۳۷ $\pm$ ۱۱/۸۹ سال)، جنس و BMI با گروه مورد مطابقت

صرف سیگار در جدول یک نشان داده شده است. فشارخون سیستولی با میانگین  $137/84 \pm 13/79$  و  $15/85 \pm 12/80$  میلی‌متر جیوه به ترتیب در گروه کنترل و بیماران مبتلا به SCF دارای تفاوت آماری معنی‌داری می‌باشند ( $P < 0.05$ ).

از آزمون تی (independent t-test) و U Mann-Whitney به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک شامل سن، جنس، BMI، فشارخون سیستولی و دیاستولی، ضربان قلب، سابقه بیماری‌های قلبی و

**جدول (۱):** مشخصات دموگرافیک در گروه کنترل و بیماران سندروم جریان آهسته کرونری

P-value	بیماران SCF	کنترل	متغیر
.۰۵۹۶	$53 \pm 11/82$	$51/36 \pm 11/89$	سن (سال)
۱	۸/۲۲	۸/۲۲	جنسیت (مرد/زن)
.۰۶۲۶	$26/93 \pm 4/46$	$27/44 \pm 3/60$	شاخص توده بدن (kg/m <sup>2</sup> )
.۰۰۰۵	$128/03 \pm 15/85$	$137/48 \pm 13/79$	فشارخون سیستولی (mmHg)
.۰۰۰۲	$78/53 \pm 13/11$	$88/72 \pm 10/31$	فشارخون دیاستولی (mmHg)
.۰۱۰۴	$74/16 \pm 7/69$	$78/12 \pm 10/03$	ضربان قلب (n)
-	۶۰.۷۱	-	صرف سیگار (%)
-	۲۶.۶۶	-	سابقه فامیلی بیماری‌های قلبی (%)

ولی تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P = 0.129$ ). (جدول ۲).

میانگین مقادیر نیتریک اکساید در گروه کنترل  $18/04 \pm 7/99$  و در بیماران مبتلا به SCF  $17/93 \pm 4/31$  میکرو مول بر لیتر بود

**جدول (۲):** مقایسه میانگین نیتریک اکساید در گروه کنترل و بیماران سندروم جریان آهسته کرونری (SCF)

P-value	بیماران SCF	کنترل	متغیر
.۰۱۲۹	$17/93 \pm 4/31$	$18/04 \pm 7/99$	نیتریک اکساید ( $\mu\text{mol/L}$ )

(۳۶/۶۶ درصد) با یک شریان کرونری درگیر (یک نفر (۳/۳۳ درصد) با درگیری شریان کرونری RCA و ۱۰ نفر (۳۳/۳۳ درصد) با درگیری شریان کرونری LAD بودند. میانگین مقادیر نیتریک اکساید در گروه بیماران با سه شریان کرونری درگیر  $\mu\text{mol/L} ۱۹/۲۴ \pm 6/11$  و در گروه بیماران با کمتر از ۳ شریان کرونری درگیر  $16/93 \pm 1/79 \mu\text{mol/L}$  بود ولی با توجه به جدول شماره ۳ هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین این دو گروه و همچنین بین هر یک از این دو گروه با گروه کنترل مشاهده نشد.

بیماران مبتلا به SCF در این مطالعه بر اساس مقدار LCX.RCA.LAD به دو گروه بیماران با سه شریان کرونری درگیر و کمتر از ۳ شریان کرونری درگیر تقسیم شدند که توزیع این بیماران در این دو گروه به این صورت بوده است که ۱۳ نفر (۴۳.۳٪) با سه شریان کرونری درگیر، ۶ نفر (۲۰٪) با دو شریان کرونری درگیر (۲ نفر (۶٪) با درگیری عروق LCX و LAD و ۴ نفر (۱۳٪) با درگیری عروق RCA و LAD) و ۱۱ نفر

**جدول (۳):** مقایسه میانگین نیتریک اکساید در گروه بیماران مبتلا به SCF با سه شریان کرونری درگیر و کمتر از سه شریان کرونری

P-value	P-value	P-value	بیماران SCF با کمتر از سه رگ درگیر	بیماران SCF با سه رگ درگیر	کنترل	متغیر
***	**	*				نیتریک اکساید
۰/۴۵۱	۰/۲۵۷	۰/۱۶۵	$16/93 \pm 1/79$	$19/24 \pm 6/11$	$18/04 \pm 7/99$	

\*مقایسه گروه کنترل و زیرگروه بیماران سندروم جریان آهسته کرونری با سه رگ درگیر

\*\*مقایسه گروه کنترل با زیرگروه بیماران با سندروم جریان آهسته کرونری با کمتر از سه رگ درگیر

تنگ کننده و گشاد کننده عروقی<sup>(۵)</sup> و ناهنجاری عملکرد پلاکت می باشد<sup>(۵)</sup>، که مطالعات نشان داده اند که علت اصلی این بیماری نقص عملکرد اندوتیال و نقص عملکرد میکروواسکولار است<sup>(۱۳)</sup>. NO مشتق از اندوتیلیوم در گشادی عروق، افزایش جریان خون، کاهش فشارخون، مهار تجمع و چسبندگی پلاکت، مهار چسبندگی لکوسیت و کاهش پرولیفراسیون عضله صاف نقش دارد و از به وجود آمدن آترواسکلروزیس ممانعت می کند<sup>(۲۴، ۲۳)</sup>. که تمامی این اعمال را با تحریک گوانیلات سیکلаз محلول در سلول های عضله صاف عروقی برای تولید GMP به انجام می رساند<sup>(۲۵)</sup>. عملکرد NO مشتق از اندوتیال، در تنظیم جریان خون کرونا ری با مهار انقباض عضله صاف و تجمع پلاکت می باشد<sup>(۲۶)</sup>. در مطالعه ای که Sezgin و همکارانش در سال ۲۰۰۵ باهدف بررسی غلظت پلاسمایی نیتریک اکساید و نقش آن در بیماران SCF انجام دادند به این نتیجه رسیدند که کاهش فعالیت NO به عنوان یک واژودیلاتور مشتق از اندوتیلیوم در بیماران SCF، نقص عملکرد اندوتیال را به عنوان اتبولوژی در این بیماران مطرح می نماید و در این مطالعه دارای همبستگی منفی با SCF در سه شریان کرونا ری RCA، LCX و LAD بود<sup>(۱۵)</sup>. همچنین در مطالعه دیگری که توسط Camsari و همکارانش انجام شد نیز گزارش کردند که غلظت نیتریک اکساید در بیماران SCF نسبت به افراد سالم کاهش معنی داری را نشان داد و به این نتیجه رسیدند که عملکرد اندوتیال که با اندازه گیری نیتریک اکساید موردنیجش قرار گرفت، در این بیماران غیر نرمال می باشد و می تواند از عوامل مؤثر در پاتوفیزیولوژی SCF باشد<sup>(۲۷)</sup>. در مطالعه حاضر با توجه به اینکه کاهش NO در بیماران SCF معنی دار نیست و همچنین برخلاف نتایج مطالعه Sezgin و همکارانش، NO در این مطالعه دارای همبستگی مثبت با Framecount TIMI در سه شریان کرونا ری RCA، LCX و LAD بود، بنابراین پیشنهاد می گردد که تعداد بیماران بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی می باشد و توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مورد حمایت قرار گرفته است. از تمامی افرادی که در به انجام رسیدن این مطالعه همکاری داشتند، کمال تشکر را دارم.

### References:

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow

velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. Am Heart J 1972;84(1): 66-71.

\*\*\* مقایسه زیر گروه های بیماران سندرم جریان آهسته کرونا ری با سه رگ درگیر و کمتر از سه درگیر میانگین Framecount TIMI در سه شریان کرونا ری RCA و LAD به ترتیب LCX بود که نتایج بررسی ارتباط و همبستگی بین Framecount شریان های کرونا ری با NO در بیماران مبتلا به SCF نشان داد که NO با SCF در شریان کرونا ری LAD دارای همبستگی مثبت و معنی دار بود. همچنین در بررسی ارتباط و همبستگی متغیرهای دموگرافیک و NO نشان داده شد که NO با فشارخون سیستولی<sup>(۲۵)</sup>، P<۰/۰۵۱ ± ۸/۵۲، ۳۶/۳۳ ± ۸/۰۳، ۳۳/۲۰ ± ۵/۴۲ و Framecount<sup>(۱۳)</sup> شریان های کرونا ری با NO در بیماران مبتلا به SCF نشان داد که NO با TIMIFramecount به SCF نشان داد که NO با TIMIFramecount در شریان کرونا ری LAD دارای همبستگی<sup>(۲۴)</sup> P=۰/۰۳۴ و P=۰/۰۳۵ (P=۰/۰۱۱) دارای همبستگی مثبت و معنی دار بود. همچنین در بررسی ارتباط و همبستگی متغیرهای دموگرافیک و NO نشان داده شد که NO با فشارخون سیستولی<sup>(۲۵)</sup>، P=۰/۰۵۱، ۳۶/۳۳ ± ۸/۰۳، ۳۳/۲۰ ± ۵/۴۲ و Framecount<sup>(۱۳)</sup> شریان های کرونا ری با NO در بیماران مبتلا به SCF نشان داد که NO با فشارخون دیاستولی<sup>(۲۴)</sup>، P=۰/۰۸۰ (P=۰/۰۴۵)، ضربان قلب<sup>(۲۷)</sup>، P=۰/۰۵۵ و BMI<sup>(۴۱)</sup> و P=۰/۰۴۷ (P=۰/۰۱۵) دارای همبستگی منفی و با سن<sup>(۵۲)</sup> P=۰/۰۵۲ (P=۰/۰۷) همبستگی مثبت دارد ولی هیچ ارتباط معنی داری میان NO و فاکتورهای دموگرافیک مشاهده نشد.

### بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که از نظر غلظت سرمی نیتریک اکساید بین گروه بیماران مبتلا به SCF (کل بیماران، بیماران مبتلا به SCF با سه شریان کرونا ری درگیر و بیماران مبتلا به SCF با کمتر از سه شریان کرونا ری درگیر) نسبت به گروه کنترل و همچنین بین بیماران مبتلا به SCF با سه شریان کرونا ری درگیر با بیماران مبتلا به SCF با کمتر از سه شریان کرونا ری درگیر تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. همچنین از لحاظ فشارخون سیستولی و فشارخون دیاستولی، ارتباط معنی داری بین دو گروه مشاهده گردید (P<۰/۰۵).

بیماران با ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی از قبیل پرفشاری خون، هیپر کلسیترو لمی، دیابت ملیتوس، مصرف سیگار و بیماران با بیماری های عروقی، دارای نقص عملکرد اندوتیال هستند که ناشی از ناتوانی اندوتیلیوم در تولید کافی NO می باشد<sup>(۲۰)</sup>. تاکنون مطالعات زیادی در مورد اتبولوژی بیماری SCF انجام شده است. چندین فرضیه در مورد مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی این بیماری وجود دارد<sup>(۵)</sup> که شامل، فرم زودرس بیماری آترواسکلروزیس قلبی<sup>(۵)</sup>، نقص عملکرد اندوتیال<sup>(۲۱)</sup>، انسداد عروق کوچک<sup>(۶)</sup>، افزایش مقاومت میکروواسکولار<sup>(۲۲)</sup>، نقص عملکرد میکروواسکولار<sup>(۵)</sup>، التهاب<sup>(۵)</sup>، عدم تعادل بین فاکتورهای

2. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146(1): 84-90.
3. Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med Hypotheses* 2006;66(3): 504-8.
4. Wozakowska-Kaplon B, Niedziela J, Krzyzak P, Stec S. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J* 2009;16(5): 462-8.
5. Habil U Y, Abdullah D, Yasin T, Atilla İ, Salaheddin A, İbrahim E, et al. Lack of Association between the Glu298Asp Polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Slow Coronary Flow. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(18\_S2): 54-5.
6. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74(5): 964-72.
7. Gori T, Fineschi M. Two coronary "orphan" diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes x and y. *Cardiovasc Ther* 2012;30(2):e58-65.
8. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004;90(4): 457-63.
9. Singh S, Kothari S, Bahl V. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. *Indian Heart J* 2004;56(6): 613-7.
10. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIA Trial). *Am J Cardio* 1994;74(6): 531-7.
11. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97(4): 197-202.
12. 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. *Int J Cardiol* 2011;146(3): 457-8.
13. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63(5): 579-84.
14. Lerman A, Holmes DR Jr, Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JC Jr. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92: 2426-31.
15. 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. *Int Heart J* 2005;46(3): 373-82.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
17. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Eng J Med* 1997;337: 408-16.
18. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329(27):2002-12.
19. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease from marvel to menace. *Circulation* 2006;113(13): 1708-14.
20. Mueller CF, Laude K, McNally JS, Harrison DG. Redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 274-8.
21. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14(2): 155-61.

22. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirir A, Muderrisoglu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis* 2007;191(1): 168-74.
23. Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003;55(2):271-324.
24. Toda N, Okamura T. Possible role of nitric oxide in transmitting information from vasodilator nerve to cerebroarterial muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170(1):308-13.
25. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the .NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411(2-3):334-50.
26. Toda N, Tanabe S, Nakanishi S. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances. *Int J Angiol* 2011;20(3):121-34.
27. 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. *Circ J* 2003;67(12):1022-8.

## SERUM LEVELS oF NITRIC OXIDE iN SLOW CORONARY FLOW PHENOMENON

*Mohadeseh Nemati<sup>1</sup>, Yousef Rasmi \*<sup>1,2</sup>, Mohammad-Hassan Khadem-Ansari<sup>3</sup>, Sanaz Faramarz-Gaznagh<sup>4</sup>, Mir-Hossein Seyed-Mohammadzad<sup>5</sup>, Narmin Mokarizadeh<sup>6</sup>, Fatemeh Kheradmand<sup>7</sup>*

*Received: 20 Feb, 2016; Accepted: 28 Apr, 2016*

### **Abstract**

**Background & Aims:** coronary slow flow phenomenon (SCF) is normal or near-normal angiographically that is known with delayed passage of contrast in coronary arteries. Etiology of SCF is unknown. Endothelial dysfunction is one of the main factors in the etiology of SCF and vascular endothelium-derived nitric oxide is one of the main biochemical factors in the regulation of vascular tonicity. The aim of this study was to evaluate serum levels of nitric oxide metabolites in SCF patients.

**Materials and Methods:** Thirty patients with SCF ( $53 \pm 11.83$  years) and 30 healthy controls ( $51.37 \pm 11.89$  years) were entered the case-control investigation. Cases and controls were matched for age, gender and body mass index. Three ml of blood samples were collected in tubes. Serum concentrations of NO metabolites were measured by ELISA method (Ltd. Co, China).

**Results:** The mean values of nitric oxide metabolites in controls and patients with SCF was  $18.04 \pm 7.99$  and  $17.93 \pm 4.31 \mu\text{mol/L}$ , respectively;  $P=0.129$ .

**Conclusion:** Endothelial dysfunction is the main factor in the pathogenesis of SCF. But in this study, serum levels of nitric oxide metabolites were not statistically significant in patients with SCF patients versus controls. So it was recommended to further investigate with more subjects.

**Key words:** coronary slow flow, nitric oxide, endothelial dysfunction, angiography

**Address:** Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

**Tel:** +984432770698

**E-mail:** rasmiy@umsu.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2016; 27(3): 221 ISSN: 1027-3727

---

<sup>1</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>2</sup> Cellular and Molecular Research Center, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>4</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>5</sup> Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>6</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

<sup>7</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran