

## بررسی شاخص‌های فاکتور رشد آندوتلیال عروقی، لپتین و فاکتور رشد شبه انسولین در رتینوپاتی نارس

دکتر منیژه مصطفی قره باغی<sup>۱\*</sup>، دکتر کریم صادقی<sup>۲</sup>، دکتر نصرت الله ضرغامی<sup>۳</sup>، دکتر هاله مستفیدی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱/۲۹

## چکیده

**مقدمه و هدف:** رتینوپاتی نارس (ROP) از مهم‌ترین علل جدانشدگی شبکیه و کوری است. گرچه در زمینه پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی نارس تاکنون مطالعات بسیاری صورت پذیرفته، ولی مکانیسم دقیق آن هنوز مشخص نیست. هدف از این مطالعه بررسی نقش فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-I) و رسپتور آن IGFBP-3 و لپتین در رتینوپاتی نارس است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی، ۳۰ نوزاد نارس مبتلا به رتینوپاتی نارس (گروه مورد) و ۴۱ نوزاد نارس بدون رتینوپاتی نارس (گروه شاهد) طی مدت ۱۸ ماه ارزیابی گردیدند. سطح سرمی VEGF، IGF-I، IGFBP-3 و لپتین به روش ایمونواسی در هفته ۸-۶ پس از تولد اندازه گیری و بین دو گروه مقایسه گردید.

**نتایج:** متوسط سطح سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGFBP-3 در گروه مورد به ترتیب  $267/35 \pm 103/43$  پیکوگرم در میلی لیتر،  $0/64 \pm 0/41$  نانوگرم در میلی لیتر،  $18/48 \pm 11/79$  میکروگرم در لیتر و  $592/51 \pm 472/85$  نانوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد به ترتیب  $237/52 \pm 130/92$  پیکوگرم در میلی لیتر،  $0/79 \pm 0/83$  نانوگرم در میلی لیتر،  $16/75 \pm 13/74$  میکروگرم در لیتر و  $995/46 \pm 422/19$  نانوگرم در میلی لیتر بود که در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ( $p=0/001$ ). به ترتیب  $0/305$ ،  $0/392$  و  $0/580$  میانه IGFBP-3 در گروه مورد به طور معنی داری کمتر بود ( $622/9$  در برابر  $868/2$  نانوگرم در میلی لیتر،  $p=0/001$ ). بهترین نقطه برش IGFBP-3 در تمایز دو گروه مورد و شاهد  $770/45$  نانوگرم در میلی لیتر  $\leq$  با حساسیت و ویژگی به ترتیب  $65/85$  و  $66/67$  درصد بود.

**نتیجه گیری:** بر اساس یافته های این مطالعه، تجویز آنالوگ‌های IGFBP-3 ممکن است در پروفیلکسی و درمان رتینوپاتی نارس نقش داشته باشد.

**کلید واژه‌ها:** رتینوپاتی نارس، عامل رشد آندوتلیال عروقی، عامل رشد شبه انسولینی-۱، پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی-۳، لپتین

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره دوم، ص ۱۹۰-۱۸۳، خرداد و تیر ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: تبریز، خیابان ارتش جنوبی، بیمارستان الزهراء، بخش NICU، تلفن: ۰۹۱۴۴۱۴۳۰۵۱

Email: gharehbaghim@yaho.com

## مقدمه

عوامل خطر ساز متعددی برای رتینوپاتی نارس وجود دارد، وزن تولد و سن حاملگی پایین مهم‌ترین ریسک فاکتورهای رتینوپاتی نارس شناخته شده‌اند، به طوری که در نوزادان زیر ۱۰۰۰ گرم در ۸۱/۶ درصد و در نوزادان ۱۰۰۰-۱۲۵۰ گرم در ۴۶/۹ درصد موارد رتینوپاتی نارس مشاهده می‌شود (۵،۶). به نظر می‌رسد فاکتور یا فاکتورهای رشد که با هیپوکسی یا هیپراکسی تنظیم می‌شوند، در بروز رتینوپاتی نارس نقش داشته باشند. فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-I) و پروتئین باندشونده به آن (IGFBP-3) و لپتین از این جمله‌اند (۷-۹). در حال حاضر معاینه ته چشم در نوزادان نارس تنها راه تشخیص

علیرغم پیشرفت‌های درمانی، رتینوپاتی نارس (ROP) علت شایعی برای کاهش بینایی کودکان در ممالک توسعه یافته است. با پیشرفت‌های اخیر در مراقبت‌های نوزادان نارس و کم وزن، در کشورهای در حال توسعه نیز شیوع رتینوپاتی نارس رو به افزایش است (۱-۳). رتینوپاتی نارس یک اختلال تکثیر عروقی (Vasoproliferative) چشم است که در نوزادان نارس با درگیری عروق در حال رشد شبکیه ایجاد می‌گردد (۴،۵). هرچند در اکثر موارد رتینوپاتی نارس پسرفت کرده و بهبود می‌یابد، ولی می‌تواند باعث کوری در درصد کم ولی مهمی از نوزادان نارس گردد. هر چند

<sup>۱</sup>مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، فوق تخصص نوزادان، دانشیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup>فلوشیپ رتین، استادیار گروه چشم دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۳</sup>آستاد گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۴</sup>متخصص اطفال دانشگاه علوم پزشکی تبریز

کروموزومی بودند. نمونه گیری برای نوزادان مبتلا به رتینوپاتی به صورت تمام شماری و در نوزادان گروه شاهد به صورت تصادفی از بین نوزادان نرسی که در معاینه چشم رتینوپاتی نداشتند، بوده است. در تمامی نوزادان، نمونه خون وریدی اخذ شده در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا بلافاصله سانتریفیوژ شده، نمونه سرم جدا و منجمد گردید. سپس جهت انجام آزمایشات و اندازه گیری مقادیر سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGF-3، نمونه های آماده شده به آزمایشگاه منتقل و تا زمان انجام آزمایش نهایی در دمای ۷۰- درجه نگهداری شدند. آزمایشات به طریق Immunoassay انجام شده است. غلظت پلاسمایی لپتین با روش کمی الیزای ساندویچی با استفاده از کیت های (Leptin-ELISA E07, Germany) و Gluzt Plasmay IGF-I و IGF-3 با روش کمی الیزا با استفاده از (IDS IGF-I-ELISA, IDS IGF-I-ELISA) و مقادیر VEGF با استفاده از (IBL-ELISA, UK EL2014) و مقادیر IGF-I و IGF-3 با استفاده از (EL27171, Japan) تعیین گردید. لازم به تذکر است افراد دخیل در تمامی مراحل اجرای طرح از گروه بندی بیمار یا نمونه بی اطلاع بوده اند. این مطالعه به تایید و تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. موارد بررسی شده شامل جنس، سن حاملگی، وزن تولد، نوزاد دوقلو، آپگار دقیقه ۱، آپگار دقیقه ۵، وزن زمان نمونه گیری، تجویز سورفاکتانت، دفعات تجویز سورفاکتانت، تهویه مکانیکی و مدت آن، فشار مثبت مداوم راه هوایی (CPAP) و مدت آن، انتوباسیون مجدد، تهویه مکانیکی مجدد، مدت تهویه مکانیکی مجدد، CPAP مجدد، مدت تجویز مجدد CPAP، تزریق خون، سیتی سمی، تجویز ایوپروفن، نیاز به درمان با لیزر، مدت تجویز O<sub>2</sub> و سطح سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGF-3 بود. اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$  SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSS<sup>TM</sup> نسخه ۱۵ است. مقایسه در مورد متغیرهای کمی توسط تست t نمونه های مستقل یا Mann-Whitney U صورت گرفته است. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی با استفاده از تست کای دو یا تست دقیق فیشر انجام شد. جهت تعیین نقاط برش از منحنی ROC استفاده شده است. نتایج در صورت دارا بودن  $P \leq 0.05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

### یافته‌ها

متغیرهای مختلف مرتبط با دو گروه مورد و شاهد در جدول شماره ۱ خلاصه و مقایسه شده‌اند. بر این اساس میانه آپگار دقیقه ۱ و ۵ در گروه مورد به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود. درصد موارد تحت تجویز سورفاکتانت در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه

و با توجه به مراحل تکاملی عروق چشم در نوزادان نارس، تشخیص این وضعیت مستلزم معاینات مکرر چشم در فواصل منظم می‌باشد که این نیازمند همکاری و مراجعات منظم چشم پزشکی برای معاینه چشم نوزاد و مهارت و ورزیدگی چشم پزشک در انجام معاینه چشم با حداقل آزردهی نوزاد و تشخیص به موقع رتینوپاتی می‌باشد. با توجه به افزایش میزان بقای نوزادان نارس در کشورمان و با توجه به اینکه رتینوپاتی نرسی از عوارض مهم و مخاطره آمیز در این نوزادان می‌باشد، بر آن شدیم تا طی مطالعه ای سطح سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGF-3 را که احتمالاً از جمله عوامل دخیل در بروز رتینوپاتی نرسی هستند، تعیین نموده و مقادیر آن‌ها را در نوزادان نارس دچار رتینوپاتی نرسی با نوزادان نارس بدون رتینوپاتی نرسی مقایسه کنیم. در صورتی که شاخص‌های فوق در نوزادان مبتلا به رتینوپاتی تغییرات قابل توجهی نشان دهند، می‌توان از آن‌ها جهت غربالگری نوزادان پرخطر در زمینه ابتلای چشمی و پیگیری درمانی رتینوپاتی نرسی استفاده کرد. با توجه به اینکه بیشتر مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی است، با روشن تر شدن پاتوفیزیولوژی بیماری در مدل‌های انسانی، ممکن است امیدهای تازه ای برای پیشگیری یا درمان رتینوپاتی نرسی با استفاده از عوامل مهار یا لقاء کننده این پارامترها گشوده شود.

### مواد و روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۷۱ نوزاد نارس در دو گروه مبتلا به رتینوپاتی نرسی (گروه مورد) شامل ۳۰ نوزاد و غیر مبتلا به رتینوپاتی نرسی (گروه شاهد) شامل ۴۱ نوزاد بررسی شدند. مکان انجام پژوهش، بخش نوزادان مرکز آموزشی-درمانی الزهرا تبریز بوده است. مدت زمان انجام مطالعه ۱۸ ماه بوده است که از اول مرداد ماه سال ۱۳۸۷ هجری شمسی لغایت اول بهمن ماه سال ۱۳۸۸ جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است. تمام نوزادان زیر ۳۲ هفته حاملگی که نارس متولد شده و در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بستری بودند و یا نوزادان نارس زیر ۳۴ هفته که سیر بالینی ناپایداری داشته و دوره‌هایی از بدتر شدن یا بهبود نسبی را به طور متناوب نشان داده و نیاز به حمایت تهویه ای و اکسیژن درمانی به مدت طولانی را داشتند، وارد مطالعه شده و از پایان یک ماهگی معاینه چشم جهت تعیین رتینوپاتی شروع گردید. بر این اساس، این نوزادان در یکی از دو گروه با رتینوپاتی نرسی (مورد، ۳۰ بیمار) یا بدون رتینوپاتی نرسی (شاهد، ۴۱ بیمار) قرار داده شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم انجام معاینه اولیه و معاینات بعدی چشم جهت پیگیری و وجود ناهنجاری‌های مادر زادی و یا آنومالی

اساس میانه IGFBP-3 در گروه مورد به طور معنی‌داری کم‌تر بود ( $p=0/001$ )، نمودار شماره ۱). صدک‌های مختلف VEGF، لپتین، IGF-I و IGF-3 سرم در دو گروه در جدول شماره ۲ خلاصه و مقایسه شده است. بر این اساس تنها درصد موارد با صدک اول IGFBP-3 در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود. نتایج بررسی با استفاده از منحنی ROC در مورد قدرت پیش‌بینی کندیگی رتینوپاتی نارسا توسط پارامترهای سرمی بدین صورت بوده است: VEGF، سطح زیر منحنی  $0/589$ ،  $p=0/202$  لپتین، سطح زیر منحنی  $0/558$ ،  $p=0/405$ ، IGF-I، سطح زیر منحنی  $0/569$ ،  $p=0/325$  و IGF-3، سطح زیر منحنی  $0/740$ ،  $p=0/001$ . بر این اساس تعیین نقطه برش مناسب تنها در مورد IGFBP-3 صورت گرفت. در این زمینه، بهترین نقطه برش (Optimal cut-off point) جهت پیش‌بینی رتینوپاتی نارسا،  $770/45$  نانوگرم در میلی‌لیتر  $\leq$  IGFBP-3 با حساسیت و ویژگی به ترتیب  $65/85$  و  $66/67$  درصد بود.

#### جدول شماره (۱): مقایسه شاخص‌های دموگرافیک در دو گروه مورد و شاهد

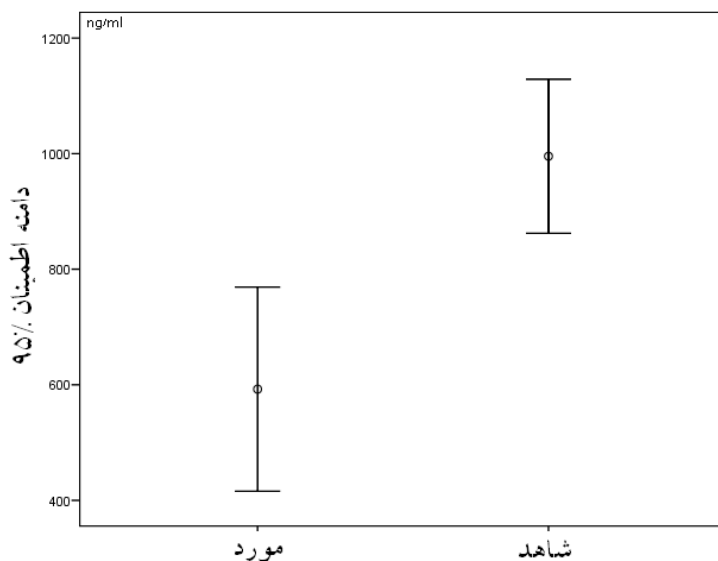
متغیر	گروه مورد (n=30)	گروه مورد (n=41)	P
جنس (مذکر)	۱۲ (۴۰)	۲۲ (۵۳/۷)	۰/۲۵۵
سن حاملگی (هفته)	۲۸/۳۷±۱/۶۱ (۲۸) [۲۶-۳۲]	۲۸/۸۰±۱/۶۰ (۲۹) [۲۶-۳۴]	۰/۲۵۹
وزن تولد (گرم)	۱۱۲۰/۶۹±۱۹۶/۹۲ (۱۱۲۰) [۷۸۰-۱۷۲۰]	۱۱۸۹/۳۹±۴۵۴/۶۰ (۱۱۰۰) [۸۰۰-۳۷۵۰]	۰/۴۴۸
نوزاد دوقلو	۱۲ (۴۰)	۸ (۱۹/۵)	۰/۰۵۸
آپگار دقیقه ۱	۴/۸۰±۱/۳۵ (۵) [۲-۷]	۶/۵۴±۱/۷۴ (۷) [۲-۹]	<0/001*
آپگار دقیقه ۵	۷/۱۷±۱/۳۷ (۷/۵) [۳-۹]	۸/۴۱±۱/۲۸ (۹) [۶-۱۰]	0/001*
وزن زمان نمونه‌گیری (گرم)	۱۶۸۶/۱۵±۳۳۷/۷۲ (۱۶۷۰) [۱۰۰۰-۲۲۰۰]	۱۷۱۳/۳۴±۳۲۷/۴۳ (۱۶۹۰) [۱۰۹۰-۲۷۵۰]	۰/۷۴۵
تجویز سورفاکتانت	۱۵ (۵۰)	۱۱ (۲۶/۸)	0/045*
تهویه مکانیکی	۹ (۳۰)	۹ (۲۲)	۰/۴۴۱
مدت تهویه مکانیکی (روز)	۶/۱۷±۶/۷۹ (۳/۵) [۳-۲۰]	۴/۰۰±۲/۰۰ (۳) [۲-۸]	۰/۳۷۷
CPAP	۲۴ (۸۰)	۲۷ (۶۵/۹)	۰/۱۹۱
مدت تجویز CPAP (روز)	۴/۲۷±۳/۷۲ (۳/۵) [۱-۱۹]	۳/۰۴±۱/۰۴ (۳) [۱-۵]	۰/۱۱۲
تزریق خون	۱۷ (۵۶/۷)	۱۹ (۴۶/۳)	۰/۳۹۰
سیتی سمی	۵ (۱۶/۷)	۲ (۴/۹)	۰/۱۲۵
تجویز ایبوپروفن	۶ (۲۰)	۲ (۴/۹)	۰/۰۶۳
مدت تجویز O2 (روز)	۳۰/۸۲±۲۴/۷۲ (۲۱) [۵-۷۸]	۲۵/۸۳±۱۵/۸۶ (۲۸/۵) [۳-۵۵]	۰/۳۱۴

اطلاعات به صورت (میانه) انحراف معیار±متوسط [ دامنه ] یا فراوانی (درصد) نشان داده شده‌اند. \* بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد.

جدول شماره (۲): صدک‌های مختلف پارامترهای سرمی در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	صدک	گروه مورد (n=۳۰)	گروه مورد (n=۴۱)	P
VEGF	اول	۵ (۱۶/۷)	۱۳ (۳۱/۷)	۰/۵۳۵
	دوم	۹ (۳۰)	۹ (۲۲)	
	سوم	۸ (۲۶/۷)	۱۰ (۲۴/۴)	
	چهارم	۸ (۲۶/۷)	۹ (۲۲)	
لپتین	اول	۱۱ (۳۶/۷)	۱۰ (۲۴/۴)	۰/۶۹۷
	دوم	۸ (۲۶/۷)	۱۵ (۳۶/۶)	
	سوم	۴ (۱۳/۳)	۶ (۱۴/۶)	
	چهارم	۷ (۲۳/۳)	۱۰ (۲۴/۴)	
IGF-T	اول	۸ (۲۶/۷)	۱۰ (۲۴/۴)	۰/۳۱۱
	دوم	۵ (۱۶/۷)	۱۳ (۳۱/۷)	
	سوم	۷ (۲۳/۳)	۱۱ (۲۶/۸)	
	چهارم	۱۰ (۳۳/۳)	۷ (۱۷/۱)	
IGFBP-3	اول	۱۴ (۴۶/۷)	۵ (۱۲/۳)	۰/۰۰۹
	دوم	۷ (۲۳/۳)	۱۰ (۲۴/۴)	
	سوم	۵ (۱۶/۷)	۱۳ (۳۱/۷)	
	چهارم	۴ (۱۳/۳)	۱۳ (۳۱/۷)	

اطلاعات به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شده‌اند.



نمودار شماره (۱): Error bar متوسط سطح سرمی IGF-BP-3 در دو گروه

### بحث

آماري از نظر شاخص‌های VEGF، لپتین و IGF-I بین دو گروه وجود نداشت و تنها میانه سطح سرمی IGF-BP-3 در گروه مبتلا به رتینوپاتی نارسا به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. تاکنون مطالعات بسیاری در مورد نقش VEGF و IGF-I در پاتوژنز

در مطالعه فعلی شاخص‌های سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGF-BP-3 به طور همزمان در نوزادان با و بدون رتینوپاتی نارسا مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. بر این اساس تفاوت معنی‌دار

بیمار و شاهد از نظر ریسک فاکتورهای احتمالی رتینوپاتی نارسی همسان (Matched) انتخاب شوند و همین امر یکی از نقاط قوت اصلی این بررسی است. بنابراین انجام مطالعات به خوبی کنترل نشده می‌تواند یکی دیگر از علل وجود نتایج متناقض در این زمینه باشد. با این وجود، نتایج سایر مطالعات در زمینه ارتباط سطح سرمی IGF-I و رتینوپاتی نارسی بیشتر هم جهت بوده است (۲۱،۲۲). Machalinska و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعه مورد-شاهدی به خوبی کنترل شده سطح سرمی IGF-I را در ۲۵ نوزاد پره ترم مبتلا به رتینوپاتی نارسی، ۲۵ نوزاد پره ترم بدون رتینوپاتی نارسی و ۲۵ نوزاد ترم سالم ۱۰ هفته پس از تولد مقایسه کردند. در نهایت نشان داده شد که سطح سرمی IGF-I در گروه مبتلا به رتینوپاتی نارسی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم است، در حالی که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه پره ترم با و بدون رتینوپاتی نارسی مشاهده نگردید (۲۳). نتیجه مطالعه ما نیز هم‌راستا با نتیجه مطالعه فوق بوده است. به عبارت دیگر به نظر می‌رسد نارسی نوزاد خود دلیلی بر کاهش سطح سرمی IGF-I بوده و این ارتباطی با وجود یا عدم وجود رتینوپاتی نارسی ندارد. Leske و همکاران (۲۰۰۴) در یک مدل حیوانی ارتباطی بین سطح رتینال IGF-I و رتینوپاتی نیافتند (۲۴). از سوی دیگر Hellstrom و همکاران (۲۰۰۳) در این زمینه معتقدند که آنچه در این میان از اهمیت بیشتری برخوردار است، مدت پایین بودن سطح سرمی IGF-I می‌باشد (۲۵). همچنین نشان داده شده است که خود IGF-I تحت تأثیر پارامترهای مداخله‌کننده دیگری نظیر جنسیت، سن بارداری، وزن زمان تولد و میزان دریافت پروتئین نیز می‌باشد (۲۶). بنابراین جهت رسیدن به نتایج قطعی در این زمینه انجام مطالعات کنترل شده تر با در نظر گرفتن گروه ترم همسان و نیز تعیین توالی تغییرات IGF-I سرمی و رتینال طی یک دوره مشخص پس از تولد می‌تواند کمک‌کننده باشد (رجوع به پیشنهادات). همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، تنها پارامتر با تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مورد و شاهد در مطالعه ما، سطح سرمی IGFBP-3 بوده است. در این زمینه تاکنون مطالعات محدودی صورت پذیرفته است: Lofqvist و همکاران (۲۰۰۷) در یک مطالعه در ابتدا دو گروه موش با و بدون توانایی تولید IGFBP-3 را مقایسه نمودند. در این مرحله نشان داده شد که رشد عروقی در گروه فاقد توانایی تولید IGFBP-3 به طور چشمگیری مختل شده است. در مرحله بعد ۱۳ نوزاد زیر ۳۲ هفته مبتلا به رتینوپاتی نارسی و ۳۸ نوزاد بدون رتینوپاتی نارسی از این نظر مقایسه گردیدند. میان سطح سرمی IGFBP-3 در گروه مبتلا به ROP به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه دیگر بود (۸۰۲) در برابر ۹۷۴ میکروگرم در لیتر؛  $p < 0.03$ ). در این مطالعه نتیجه گیری

رتینوپاتی نارسی صورت پذیرفته است: Pierce و همکاران (۱۹۹۶) در یک مطالعه نشان دادند که در وضعیت هیپوکسی نظیر آنچه در بیماران مبتلا به رتینوپاتی نارسی دیده می‌شود، سطح VEGF سرمی کاهش یافته و همین امر در پاتوژنز این بیماری نقش دارد (۱۰). Heckman (۲۰۰۸)، Liu (۲۰۰۷)، Leske (۲۰۰۶) و Zhang (۲۰۰۷) نیز در مطالعات خود در این مورد نتیجه گیری کرده‌اند که هم VEGF و هم IGF-I در پاتوژنز رتینوپاتی نارسی نقش اصلی بر عهده دارند (۱۴-۱۱). از سوی دیگر Budd و Hartnett (۲۰۱۰) در مطالعه خود نشان دادند که سطح سرمی VEGF در بیماران مبتلا به رتینوپاتی نارسی به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۱۵). Yingchuan و همکاران (۲۰۱۰) نیز در یک مطالعه مشابه افزایش سطح VEGF سرمی را در موارد مبتلا به رتینوپاتی نارسی گزارش کردند (۱۶). Romagnoli (۲۰۰۹) در مطالعه خود افزایش سطح سرمی VEGF و کاهش همزمان سطح سرمی IGF-I را در بیماران مبتلا به رتینوپاتی نارسی نشان داد (۱۷). از سوی دیگر Reichelt و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه خود در مدل موشی نشان دادند که VEGF نقشی در ایجاد رتینوپاتی ناشی از اکسیژن ندارد (۱۸). Pau (۲۰۱۰) نیز در این زمینه به نتیجه مشابهی دست یافته است (۱۹). همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد نتایج مطالعات مختلف در زمینه تأثیر VEGF بر پاتوژنز رتینوپاتی نارسی بسیار متغیر و گاه متناقض است. در دسته‌ای از مطالعات افزایش سطح این پارامتر و در دسته‌ای دیگر کاهش آن با رتینوپاتی نارسی مرتبط بوده است. در دو مطالعه اخیر نیز ارتباطی بین این دو وجود نداشته است. در مقایسه با نتایج این مطالعات، نتیجه حاصل از بررسی فعلی هم‌راستا با نتایج دو مطالعه آخر بوده است. در مطالعه ما متوسط سطح سرمی VEGF در گروه بیمار بیشتر از گروه سالم بود، ولی همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. ولی دلیل این گزارشات متناقض در این زمینه چیست؟ Chen و Smith (۲۰۰۷) در مطالعه‌ای در این زمینه نتیجه گیری کرده‌اند که سطح سرمی VEGF در زمان‌های مختلف و بسته به مرحله (Stage) رتینوپاتی متفاوت است. در این مطالعه نتیجه گیری شده است که در رتینوپاتی نارسی تنها IGF-I به طور مستقیم با شدت بیماری مرتبط است (۲۰). Romagnoli (۲۰۰۹) در این زمینه معتقد است ROP وضعیتی پیچیده و مولتی فاکتوریال است. علاوه بر VEGF و IGF-I، پارامترهای دیگری نظیر سن بارداری، وزن زمان تولد، وضعیت تجویز اکسیژن، عفونت‌های باکتریایی و قارچی و سابقه ترانسفوزیون همگی در این زمینه موثر هستند. وی معتقد است این عوامل نه در زمان تولد، بلکه از هفته ۲ تا ۴ بارداری تأثیر خود را آغاز می‌کنند (۱۷). ما در این مطالعه تلاش نمودیم تا دو گروه

که ما در این مطالعه مورد بررسی قرار دادیم، لپتین سرمی است. پیش‌تر نشان داده شده است که لپتین در تحریک تکثیر آندوتلیوم و آنژیوژنز نقش دارد (۳۱، ۳۰). در دو مطالعه توسط Uckaya (۲۰۰۰) و Gariano (۲۰۰۰) ارتباط این ماده با شدت رتینوپاتی دیابتی پیش‌تر مورد اشاره قرار گرفته است (۳۳، ۳۲). Suganami و همکاران (۲۰۰۴) در یک مطالعه حیوانی نشان دادند که لپتین از طریق تحریک افزایش VEGF در طی ایسکمی منجر به تسریع روند نئواسکولاریزاسیون رتینال می‌گردد. در این مطالعه پیشنهاد شده است که استفاده از آنتاگونیست‌های لپتین ممکن است بتواند مانع رتینوپاتی ناشی از ایسکمی گردد (۳۴). ما در این مطالعه ارتباطی بین سطح سرمی این ماده و رتینوپاتی نارسی نیافتیم. با توجه به نبود مطالعه مشابه در این زمینه، انجام مطالعات آتی جهت رسیدن به نتیجه قطعی ضروری است.

### نتیجه گیری و پیشنهادات

متوسط سطح سرمی VEGF، لپتین و IGF-I در دو گروه نوزادان نارس با و بدون رتینوپاتی نارسی تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. میان IGFBP-3 در گروه نوزادان نارس مبتلا به رتینوپاتی نارسی به طور معنی‌داری کمتر بود با توجه به نتایج مطالعه فعلی، سطح سرمی IGFBP-3 در نوزادان دچار رتینوپاتی نارسی کاهش یافته است. انجام مطالعات مداخله‌ای به صورت تجویز این ماده جهت پیشگیری از رتینوپاتی نارسی یا درمان آن پیشنهاد می‌گردد. همچنین انجام مطالعات کنترل شده تر با در نظر گرفتن گروه ترم همسان و نیز تعیین توالی تغییرات فاکتورهای سرمی و رتینال بررسی شده طی یک دوره مشخص پس از تولد نیز توصیه می‌شود.

شده است که IGF-3 مانع ایجاد رتینوپاتی نارسی شده یا شدت آن را کاهش می‌دهد (۲۷). نتیجه مطالعه ما نیز هم‌راستا با گزارش فوق است. بر این اساس، میان سطح سرمی IGF-3 در گروه مورد ۶۲۲/۹ و در گروه شاهد ۸۶۸/۲ نانوگرم در میلی لیتر اندازه گیری شد ( $p=0/001$ ). در این زمینه، بهترین نقطه برش (Optimal cut-off point) جهت پیش بینی رتینوپاتی نارسی، (ng/ml)  $770/45 \leq$  IGF-BP3 با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۵/۸۵ و ۶۶/۶۷ درصد محاسبه گردید. تا جایی که بررسی نمودیم، مطالعه فعلی اولین مورد در این زمینه با تعیین نقطه برش مناسب جهت پیش بینی رتینوپاتی نارسی بر اساس IGF-3 سرمی است. Kielczewski و همکاران (۲۰۰۹) در این زمینه نشان دادند که IGF-3 با مکانیسم‌های مختلفی بر آنژیوژنز تأثیر دارد: تنظیم فعالیت سلول‌های پروژنیاتور آندوتلیال، تحریک مهاجرت سلول‌های پروژنیاتور آندوتلیال، محافظت سلولی پس از آسیب عروقی، افزایش سنتز نیتریک اکساید آندوتلیال، توزیع مجدد فسفوپروتئین‌ها، فعال سازی گیرنده لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا و تحریک مسیر IGF-3 در ترمیم و محافظت سلولی پس از آسیب عروقی در پاتوژنز رتینوپاتی نارسی نقش اساسی داشته باشد. با ن حال، ما در این مطالعه به طور همزمان نیز نشان دادیم که ارتباطی بین IGF-I و رتینوپاتی نارسی وجود ندارد. در توجیه این مسئله مطالعات نشان داده‌اند که هر چند IGF-3 گیرنده و تنظیم کننده اختصاصی IGF-I محسوب می‌گردد، ولی جالب اینجاست که اثرات و عملکردهای مستقلی از IGF-I نیز داراست. این اثرات به ویژه در روند آنژیوژنز و محافظت از آسیب عروقی بارز است (۲۸). با توجه به نتایج حاصله در این زمینه می‌توان در جهت اقدامات پیشگیرانه و درمانی با استفاده از IGF-3 استفاده نمود (۲۹). پارامتر دیگری

### References:

- Chen L, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10(2): 133-40.
- Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2007; 104(3): 26-34.
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson textbook of pediatrics. 18<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders; 2007. P. 2598-600.
- Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003; 8: 469-73.
- Tasman W, Patz A, McNamara JA, Kaiser RS, Trese MT, Smith BT. Retinopathy of prematurity: the life of a life time disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 167-74.
- Wheatly CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 696-700.
- Villegas-Beceril E, Gonzales-Fernandez R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and BFGF as predictive factors for the onset of

- retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006; 81: 641-6.
8. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine. Disease of the fetus and infant. 8<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006. P.1747-52.
  9. Kondo T, Vicent D, Suzmuma K, Yanagisawa M, King GL, Holzenberger M et al. Knockout of insulin and IGF-1 receptors on vascular endothelial cells protects against retinal neovascularization. *J Clin Invest* 2003; 11: 1835-42.
  10. Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1996;114(10): 1219-28.
  11. Heckmann M. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Ophthalmologie* 2008; 105(12): 1101-7.
  12. Liu X, Wang W, Wang AR, Ning Q, Luo XP. Pathogenesis of retinal neovascularization in a rat model of oxygen fluctuations-induced retinopathy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007; 45(1): 7-13.
  13. Leske DA, Wu J, Mookadam M, Chen Y, Fautsch MP, Holmes JM et al. The relationship of retinal VEGF and retinal IGF-1 mRNA with neovascularization in an acidosis-induced model of retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res* 2007; 31(2): 163-9.
  14. Zhang ZH, Jiang L, Qiao LX. Expression of mRNA of vascular endothelial growth factor in a rat model of hyperoxia-induced retinopathy. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi* 2007;9(4): 371-4.
  15. Budd SJ, Hartnett ME. Increased angiogenic factors associated with peripheral avascular retina and intravitreal neovascularization: a model of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(5): 589-95.
  16. Yingchuan F, Chuntao L, Hui C, Jianbin H. Increased expression of TGF-beta1 and Smad 4 on oxygen-induced retinopathy in neonatal mice. *Adv Exp Med Biol* 2010;664: 71-7.
  17. Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev* 2009; 85(10 Suppl): S79-82.
  18. Reichelt M, Shi S, Hayes M, Kay G, Batch J, Gole GA et al. Vascular endothelial growth factor-B and retinal vascular development in the mouse. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003; 31(1): 61-5.
  19. Pau H. Hypothesis on the pathogenesis of retinopathy of prematurity--it is not VEGF alone but anatomical structures that are crucial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(1):1-3.
  20. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*, 2007; 10(2): 133-40.
  21. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14: S140-4.
  22. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88(3): 237-44.
  23. Machalińska A, Modrzejewska M, Dziedzicko V, Kotowski M, Safranow K, Herbowska A et al. Evaluation of VEGF and IGF-1 plasma levels in preterm infants--potential correlation with retinopathy of prematurity, clinical implications. *Klin Oczna* 2009;111(10-12): 302-6.
  24. Leske DA, Wu J, Fautsch MP, Karger RA, Berdahl JP, Lanier WL et al. The role of VEGF and IGF-1 in a hypercarbic oxygen-induced retinopathy rat model of ROP. *Mol Vis* 2004; 10: 43-50.
  25. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112(5): 1016-20.
  26. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors,

- postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57(4): 605-10.
27. Lofqvist C, Chen J, Connor KM, Smith AC, Aderman CM, Liu N et al. IGFBP3 suppresses retinopathy through suppression of oxygen-induced vessel loss and promotion of vascular regrowth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007;104(25): 10589-94.
  28. Kielczewski JL, Jarajapu YP, McFarland EL, Cai J, Afzal A, Li Calzi S et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates vascular repair by enhancing nitric oxide generation. *Circ Res* 2009; 105(9):897-905.
  29. Löfqvist C, Niklasson A, Engström E, Friberg LE, Camacho-Hübner C et al. A pharmacokinetic and dosing study of intravenous insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 complex to preterm infants. *Pediatr Res* 2009;65(5): 574-9.
  30. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-6.
  31. Bouloumie A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83:1059-66.
  32. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, Erten V, Bingol N, Ozdemir IC. Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 2000; 23: 371-6.
  33. Gariano RF, Nath AK, D'Amico DJ, Lee T, Sierra-Honigmann MR. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3576-81.
  34. Suganami E, Takagi H, Ohashi H, Suzuma K, Suzuma I, Oh H et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes*; 2004: 53(9), 2443-8.