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

دکتر منیژه مصطفی قره باغی[1]*، دکتر کریم صادقی[2]، دکتر نصرت الله ضرغامی[3]، دکتر هاله مستفیدی[4]

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

چکیده

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

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۳۰ نوزاد نارس مبتلا به رتینوپاتی نارسی (گروه مورد) و ۴۱ نوزاد نارس بدون رتینوپاتی نارسی (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 ۱۰۳/۴۳±۲۶۷/۳۵ پیکوگرم در میلی لیتر، ۰/۴۱±۰/۶۴ نانوگرم در میلی لیتر، ۱۱/۷۹±۱۸/۴۸ میکروگرم در لیتر و ۴۷۲/۸۵±۵۹۲/۵۱ نانوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد به ترتیب ۱۳۰/۹۲±۲۳۷/۵۲ پیکوگرم در میلی لیتر، ۰/۸۳±۰/۷۹ نانوگرم در میلی لیتر، ۱۳/۷۴±۱۶/۷۵ میکروگرم در لیتر و ۴۲۲/۱۹±۹۹۵/۴۶ نانوگرم در میلی لیتر بود که در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (p به ترتیب ۰/۳۰۵، ۰/۳۹۲ و ۰/۵۸۰). میانه IGFBP-3 در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر بود (۶۲۲/۹ در برابر ۸۶۸/۲ نانوگرم در میلی لیتر، p=۰/۰۰۱). بهترین نقطه برش IGFBP-3 در تمایز دو گروه مورد و شاهد ۷۷۰/۴۵ نانوگرم در میلی لیتر با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۵/۸۵ و ۶۶/۶۷ درصد بود.

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

کلید واژه‌ها: رتینوپاتی نارسی، 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 الزهرا، بخش NICU، تلفن: ۰۹۱۴۴۱۴۳۰۵۱

Email:gharehbaghimm@yahoo.com

مقدمه

علیرغم پیشرفت‌های درمانی، رتینوپاتی نارسی (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 نارسی رو به افزایش است (۳-۱). رتینوپاتی نارسی 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 نارسی پسرفت کرده و بهبود می‌یابد، ولی می‌تواند باعث کوری در درصد کم ولی مهمی از نوزادان نارس گردد. هر چند عوامل خطرساز متعددی برای رتینوپاتی نارسی وجود دارد، وزن تولد و سن حاملگی پایین مهم‌ترین ریسک فاکتورهای رتینوپاتی نارسی شناخته شده‌اند، به طوری که در نوزادان زیر ۱۰۰۰ گرم در ۸۱/۶ درصد و در نوزادان ۱۲۵۰-۱۰۰۰گرم در ۴۶/۹ درصد موارد رتینوپاتی نارسی مشاهده می‌شود (۵،۶). به نظر می‌رسد فاکتور یا فاکتورهای رشد که با هیپوکسی یا هیپراکسی تنظیم می‌شوند، در بروز رتینوپاتی نارسی نقش داشته باشند. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد شبیه انسولین (IGF-I) و پروتئین باندشونده به آن (IGFBP-3) و لپتین از این جمله‌اند (۹-۷). در حال حاضر معاینه ته چشم در نوزادان نارس تنها راه تشخیص

[1]مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، فوق تخصص نوزادان، دانشیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی تبریز(نویسنده مسئول)

[2]فلوشیپ رتین، استادیار گروه چشم دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[3]استاد گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[4]متخصص اطفال دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

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 آزردگی نوزاد و تشخیص به موقع رتینوپاتی می‌باشد. با توجه به افزایش میزان بقای نوزادان نارس در کشورمان و با توجه به اینکه رتینوپاتی نارسی از عوارض مهم و مخاطره آمیز در این نوزادان می‌باشد، بر آن شدیم تا طی مطالعه ای سطح سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGFBP-3 را که احتمالاً از جمله عوامل دخیل در بروز رتینوپاتی نارسی هستند، تعیین نموده و مقادیر آن‌ها را در نوزادان نارس دچار رتینوپاتی نارسی با نوزادان نارس بدون رتینوپاتی نارسی 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 نارسی استفاده کرد. با توجه به اینکه بیشتر مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی است، با روشن‌تر شدن پاتوفیزیولوژی بیماری در مدل‌های انسانی، ممکن است امیدهای تازه ای برای پیشگیری یا درمان رتینوپاتی نارسی 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 نارسی (گروه مورد) شامل ۳۰ نوزاد و غیر مبتلا به رتینوپاتی نارسی (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 رتیوپاتی شروع گردید. بر این اساس، این نوزادان در یکی از دو گروه با رتینوپاتی نارسی (مورد، ۳۰ بیمار) یا بدون رتینوپاتی نارسی (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 کروموزومیبودند. نمونه گیری برای نوزادان مبتلا به رتینوپاتی به صورت تمام شماری و در نوزادان گروه شاهد به صورت تصادفی از بین نوزادان نارسی که در معاینه چشم رتینوپاتی نداشتند، بوده است. در تمامی نوزادان، نمونه خون وریدی اخذ شده در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا بلافاصله سانتریفوژ شده، نمونه سرم جدا و منجمد گردید. سپس جهت انجام آزمایشات و اندازه گیری مقادیر سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGFBP-3، نمونه های آماده شده به آزمایشگاه منتقل و تا زمان انجام آزمایش نهایی در دمای ۷۰- درجه نگهداری شدند. آزمایشات به طریق Immunoassayانجام شده است. غلظت پلاسمایی لپتین با روش کمی الیزای ساندویچی با استفاده از کیت های (Leptin-ELISA E07, Germanyو Mediagnost) و غلظت پلاسمایی IGF-IوIGFBP-3 با روش کمی الیزا با استفاده از (IDS IGF-I-ELISA, IDS IGF-I-ELISA EL2014, UK و مقادیر VEGFبا استفاده از (IBL-ELISA EL27171, Japan) تعیین گردید. لازم به تذکر است افراد دخیل در تمامی مراحل اجرای طرح از گروه بندی بیمار یا نمونه بی اطلاع بوده‌اند. 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، سپتی سمی، تجویز ایبوپروفن، نیاز به درمان با لیزر، مدت تجویز O2 و سطح سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGFBP-3 بود. اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین ±انحراف معیار (Mean ± SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته $SPSS^{TM}$ نسخه ۱۵ است. مقایسه در مورد متغیرهای کمی توسط تستt نمونه های مستقل یا Mann-Whitney Uصورت 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 $P\leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار 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 معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود. درصد موارد تحت تجویز سورفاکتانت در گروه مورد به طور معنی-داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

مشاهده نگردید. در بیماران گروه مورد نیاز به درمان با لیزر در ۲۴ (۸۰٪) مورد وجود داشت. متوسط VEGF سرم در گروه مورد ۲۶۷/۳۵±۱۰۳/۴۳ (میانه ۲۵۷/۹، دامنه ۹۱/۸ تا ۵۱۱/۵) پیکوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد ۲۳۷/۵۲±۱۳۰/۹۲ (میانه ۲۳۶/۴، دامنه ۰ تا ۶۹۸/۲) پیکوگرم در میلی لیتر بود. (p=۰/۳۰۵، نمودار شماره ۱). متوسط لپتین سرم در گروه مورد ۰/۶۴±۰/۴۱ (میانه ۰/۵، دامنه ۱/۹ تا ۰/۲) نانوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد ۰/۷۹±۰/۸۳ (میانه ۰/۶، دامنه ۰/۳ تا ۵/۲) نانوگرم در میلی لیتر بود. (p=۰/۳۹۲). متوسط IGF-I سرم در گروه مورد ۱۸/۴۸±۱۱/۷۹ (میانه ۱۷/۱، دامنه ۱ تا ۵۴/۸) میکروگرم در لیتر و در گروه شاهد ۱۶/۷۵±۱۳/۷۴ (میانه ۱۴/۹، دامنه ۰ تا ۵۷/۹) میکروگرم در لیتر بود (p=۰/۵۸۰). متوسط IGFBP-3 سرم در گروه مورد ۵۹۲/۵۱±۴۷۲/۸۵ (میانه ۶۲۲/۹، دامنه ۰ تا ۱۷۳۴) نانوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد ۹۹۵/۴۶±۴۲۲/۱۹ (میانه ۸۶۸/۲، دامنه ۳۷۶/۲ تا ۲۲۴۳) نانوگرم در میلی لیتر بود. بر این اساس میانه IGFBP-3 در گروه مورد به طور معنی‌داری کم‌تر بود (p=۰/۰۰۱، نمودار شماره 1). صدک های مختلف VEGF، لپتین، IGF-I و IGFBP-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 پیش بینی کنندگی رتینوپاتی نارسی توسط پارامترهای سرمی بدین صورت بوده است: VEGF، سطح زیر منحنی ۰/۵۸۹، p=۰/۲۰۲ لپتین، سطح زیر منحنی ۰/۵۵۸، p=۰/۴۰۵، IGF-I، سطح زیر منحنی ۰/۵۶۹، p=۰/۳۲۵ و IGFBP-3، سطح زیر منحنی ۰/۷۴۰، p=۰/۰۰۱ . 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 پیش بینی رتینوپاتی نارسی، ۷۷۰/۴۵ نانوگرم در میلی لیتر ≤IGFBP-3 با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۵/۸۵ و ۶۶/۶۷ درصد بود.

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

متغیر	گروه مورد (n=۳۰)	گروه مورد (n=۴۱)	P
جنس (مذکر)	۱۲ (۴۰)	۲۲ (۵۳/۷)	۰/۲۵۵
سن حاملگی (هفته)	۲۸/۳۷±۱/۶۱(۲۸) [۳۲-۲۶]	۲۸/۸۰±۱/۶۰(۲۹) [۳۴-۲۶]	۰/۲۵۹
وزن تولد (گرم)	۱۱۲۰/۶۹±۱۹۶/۹۲(۱۱۲۰) [۱۷۲۰-۷۸۰]	۱۱۸۹/۳۹±۴۵۴/۶۰(۱۱۰۰) [۳۷۵۰-۸۰۰]	۰/۴۴۸
نوزاد دوقلو	۱۲ (۴۰)	۸ (۱۹/۵)	۰/۰۵۸
آپگار دقیقه ۱	۴/۸۰±۱/۳۵(۵) [۷-۲]	۶/۵۴±۱/۷۴(۷) [۹-۲]	×<۰/۰۰۱
آپگار دقیقه ۵	۷/۱۷±۱/۳۷(۷/۵) [۹-۳]	۸/۴۱±۱/۲۸(۹) [۱۰-۶]	×۰/۰۰۱
وزن زمان نمونه گیری (گرم)	۱۶۸۶/۱۵±۳۳۷/۷۲(۱۶۷۰) [۲۲۰۰-۱۰۰۰]	۱۷۱۳/۳۴±۳۲۷/۴۳(۱۶۹۰) [۲۷۵۰-۱۰۹۰]	۰/۷۴۵
تجویز سورفاکتانت	۱۵ (۵۰)	۱۱ (۲۶/۸)	×۰/۰۴۵
تهویه مکانیکی	۹ (۳۰)	۹ (۲۲)	۰/۴۴۱
مدت تهویه مکانیکی (روز)	۶/۱۷±۶/۷۹(۳/۵) [۲۰-۳]	۴/۰۰±۲/۰۰(۳) [۸-۲]	۰/۳۷۷
CPAP	۲۴ (۸۰)	۲۷ (۶۵/۹)	۰/۱۹۱
مدت تجویز CPAP (روز)	۴/۲۷±۳/۷۲(۳/۵) [۱۹-۱]	۳/۰۴±۱/۰۴(۳) [۵-۱]	۰/۱۱۲
تزریق خون	۱۷ (۵۶/۷)	۱۹ (۴۶/۳)	۰/۳۹۰
سپتی 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) [۷۸-۵]	۲۵/۸۳±۱۵/۸۶(۲۸/۵) [۵۵-۳]	۰/۳۱۴

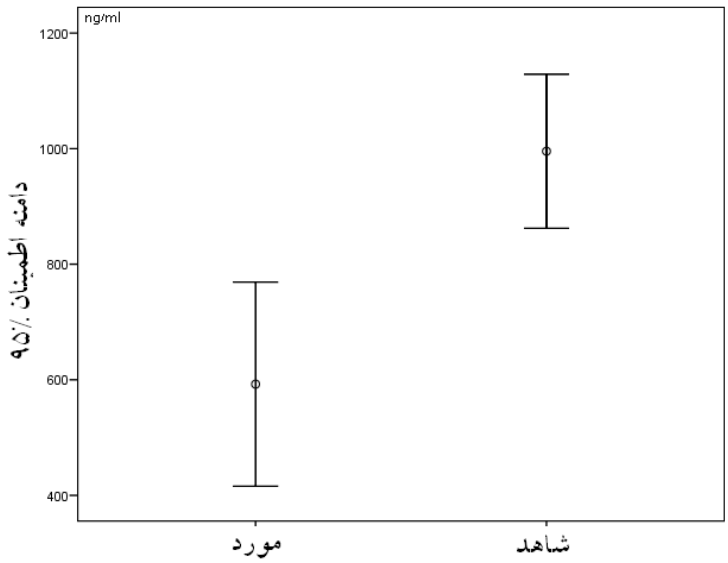
اطلاعات به صورت (میانه) انحراف معیار±متوسط [دامنه] یا فراوانی (درصد) نشان داده شده‌اند. × بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

جدول شماره (۲): صدک های 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 (۱۲/۲)	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 IGFBP-3 در دو گروه

بحث

در مطالعه فعلی شاخص‌های سرمی VEGF، لپتین، IGF-I و IGFBP-3 به طور همزمان در نوزادان با و بدون رتینوپاتی نارسی مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. بر این اساس تفاوت معنی‌دار آماری از نظر شاخص‌های VEGF، لپتین و IGF-I بین دو گروه وجود نداشت و تنها میانه سطح سرمی IGFBP-3 در گروه مبتلا به رتینوپاتی نارسی به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. تاکنون مطالعات بسیاری در مورد نقش VEGF و IGF-I در پاتوژنز

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

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). همان گونه که ملاحظه می‌گردد نتایج مطالعات مختلف در زمینه تأثیر VEGF بر پاتوژنز رتینوپاتی نارسی بسیار متغیر و گاه متناقض است. در دسته ای از مطالعات افزایش سطح این پارامتر و در دسته ای 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 همان گونه 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 مطالعه ای 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 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 مداخله کننده 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 کمک کننده باشد (رجوع به پیشنهادات). همان گونه 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 IGFB-3 را مقایسه نمودند. در این مرحله نشان داده شد که رشد عروقی در گروه فاقد توانایی تولید IGFB-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. میانه سطح سرمی IGFB-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

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

شده است که IGFB-3مانع ایجاد رتینوپاتی نارسی شده یـا شـدت آن را کاهش می‌دهد (۲۷). نتیجه مطالعه ما نیز هم‌راستا با گزارش فوق است. بر این اسـاس، میانـه سـطح سـرمی IGFB-3 در گـروه مورد ۶۲۲/۹ و در گروه شاهد ۸۶۸/۲ نانوگرم در میلی لیتر انـدازه گیری شد (p=۰/۰۰۱). در این زمینه، بهترین نقطه برش (Optimal cut-off point) جهـت پـیش بینـی رتینوپـاتی نارسـی، (ng/ml) IGF-BP3≤ ۷۷۰/۴۵ با حساسیت و ویژگـی بـه ترتیـب ۶۵/۸۵ و ۶۶/۶۷ درصد محاسبه گردید. تا جایی که بررسی نمودیم، مطالعـه فعلی اولین مورد در این زمینه با تعیین نقطه برش مناسب جهـت پیش بینی رتینوپـاتی نارسـی بـر اسـاس IGFB-3 سـرمی اسـت. Kielczewski و همکاران (۲۰۰۹) در این زمینه نشان دادنـد کـه IGFB-3با مکانیسم‌های مختلفی بـر آنژیـوژنز تـأثیر دارد: تنظـیم فعالیت سلول‌های پروژنیتور آندوتلیال، تحریک مهاجرت سلول‌های پروژنیتور آندوتلیال، محافظت سلولی پس از آسیب عروقی، افزایش سنتز نیتریک اکساید اندوتلیال، توزیع مجدد فسفوپروتئین‌ها، فعال سازی گیرنده لیپوپروتئنی های با دانسـیته بـالا و تحریـک مسـیر Phsphatidylinosito 3-kinase (۲۸). بـه نظـر مـی‌رسـد نقـش IGFB-3 در ترمیم و محافظت سـلولی پـس از آسـیب عروقـی در پاتوژنز رتینوپاتی نارسی نقش اساسی داشته باشد. بـا ن حـال، مـا در این مطالعه به طور همزمان نیز نشان دادیم کـه ارتبـاطی بـین IGF-I و رتینوپـاتی نارسـی وجـود نـدارد. در توجیـه ایـن مسـئله مطالعات نشان داده‌اند که هرچند IGFB-3گیرنده و تنظیم کننـده 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 توجـه به نتایج حاصله در این زمینه می‌توان در جهت اقدامات پیشگیرانه و درمانی با استفاده از IGFB-3 استفاده نمود (۲۹). پارامتر دیگری که ما در این مطالعه مورد بررسی قرار دادیم، لپتین سـرمی اسـت. پیش‌تر نشان داده شده است که لپتین در تحریک تکثیر آندوتلیوم و آنژیـوژنز نقـش دارد (۳۰،۳۱). در دو مطالعـه توسـط Uckaya (۲۰۰۰) و Gariano (۲۰۰۰) ارتباط این ماده با شدت رتینوپـاتی دیابتی پیش‌تر مورد اشاره قرار گرفته است (۳۲،۳۳).Suganami و همکاران (۲۰۰۴) در یک مطالعه حیوانی نشان دادند که لپتـین از طریق تحریک افزایش VEGF در طی ایسکمی منجـر بـه تسـریع روند نئوواسکولاریزاسیون رتینال می‌گردد. در این مطالعه پیشنهاد شده است که استفاده از آنتاگونیسـت هـای لپتـین ممکـن اسـت بتواند مانع رتینوپـاتی ناشـی از ایسـکمی گـردد (۳۴). مـا در ایـن مطالعه ارتباطی بین سطح سـرمی ایـن مـاده و رتینوپـاتی نارسـی نیافتیم. با توجـه بـه نبـود مطالعـه مشـابه در ایـن زمینـه، انجـام مطالعات آتی جهت رسیدن به نتیجه قطعی ضروری است.

نتیجه گیری و پیشنهادات

متوسط سـطح سـرمی VEGF، لپتـین و IGF-I در دو گـروه نوزادان نارس با و بدون رتینوپاتی نارسی تفـاوت معنـی‌دار آمـاری نداشت. میانه IGFBP-3 در گروه نوزادان نارس مبتلا به رتینوپاتی نارسی به طور معنی‌داری کمتر بود با توجه به نتایج مطالعه فعلـی، سطح سرمی IGFBP-3 در نوزادان دچار رتینوپاتی نارسی کـاهش یافته است. انجام مطالعات مداخله ای به صورت تجـویز ایـن مـاده جهـت پیشـگیری از رتینوپـاتی نارسـی یـا درمـان آن پیشـنهاد می‌گردد. همچنین انجام مطالعات کنترل شده تر با در نظر گرفتن گروه ترم همسان و نیز تعیین توالی تغییرات فاکتورهای سـرمی و رتینال بررسی شده طی یک دوره مشخص پس از تولد نیز توصـیه می‌شود.

References:

1. Chen L, Smith LEH. Retinopathy of prematurity. Angiogenesis 2007; 10(2): 133-40.
2. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity. Pediatrics 2007; 104(3): 26-34.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson textbook of pediatrics. 18th Ed. Philadelphia: Saunders; 2007. P. 2598-600.
4. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. Semin Neonatol 2003; 8: 469-73.
5. 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.
6. 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.
7. Villegas-BecerilE, Gonzales-Fernandez R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and BFGF as predictive factors for the onset of

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

retinopathy of prematurity. Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81: 641-6.

8. Fanaroff AA, Martin RJ .Neonatal-perinatal medicine. Disease of the fetus and infant. 8th 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 Cli 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. Ophthalmologe 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 intravitreous 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, Dziedziejko 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,

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

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 Obgene, 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.

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,

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]