پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم شماره ۸۴ مهر سال ۱۳۹۰ (۴۲-۳۳)

مقایسه سطح سرمی کموکین SDF-1α در بیماران مبتلا به سکته قلبی و افراد غیر مبتلا به سکته قلبی

علی اسماعیلی ندیمی[۱] غلامحسین حسن شاهی[۲] وحید توکلیان فردوسیه[۳] رضا وزیری نژاد[۴]
آرمین عباسی[۳] حامد زارع رنجبر[۵]

چکیده

سابقه و هدف : بیماری‌های قلبی- عروقی شایع ترین علل مرگ و میر در جهان و ایران هستند. SDF-1α به عنوان یک کموکین مؤثر در کاهش التهاب و آسیب، در آنژیوژنز نیز نقش دارد. این مطالعه به بررسی مقایسه ای سطح سرمی این کموکین در مبتلایان به سکته قلبی و افراد سالم بر اساس سن و جنس پرداخته است.

مواد و روش ها : این مطالعه مورد- شاهدی در دو گروه ۶۳ نفری شامل یک گروه مبتلا به سکته قلبی و گروه دیگر افراد غیر مبتلا (همراهان افراد بستری شده در سایر بخش‌های بیمارستان به عنوان گروه کنترل) انجام شد. از گروه کنترل یک نوبت در روز اول بستری و از گروه مبتلا به سکته در دو نوبت (روز اول بستری و روز هفتم) خونگیری محیطی انجام شد. اطلاعات از طریق شرح حال و روش‌های پاراکلینیک جمع‌آوری شد و سطح سرمی SDF-1α در نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

یافته ها : از ۶۳ بیمار شرکت‌کننده در هر گروه ۷۹/۴ درصد مرد و ۲۰/۶ درصد زن بودند. در گروه مبتلایان به سکته قلبی ۸۰/۹۵ درصد اولین سکته را داشتند. ۶۳/۵ درصد بیماران در زمان ترخیص Q wave MI بودند. اختلاف غلظت‌ها به‌طور کلی بین کنترل (۳۳/۵۸) و نمونه ۲۴ ساعت اول (۳۳/۷۱) معنی‌دار نبود($p>۰/۰۵$) ولی بین کنترل و نمونه روز هفت (۱۳۲/۱۲) و نمونه ۲۴ ساعت اول و نمونه روز هفت معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).

استنتاج : مطالعه ما نشان داد که با گذشت یک هفته از سکته، غلظت SDF-1α افزایش یافته که ممکن است SDF-1α به عنوان یک کموکین ضد التهاب و رگساز در سکته قلبی حاد مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس حاد میوکارد، کموکین SDF-1α ، رگ سازی

مقدمه

بیماری‌های ایسکمیک قلبی گروهی از سندرم‌های مرتبط با هم هستند که از ایسکمی میوکارد به دلیل محرومیت از اکسیژن، ناشی از کاهش خونرسانی به میوکارد ایجاد می‌شوند. شایعترین علت ایسکمی میوکارد، بیماری آترواسکلروتیک انسدادی شریان کرونر می‌باشد، به همین دلیل بیماری های ایسکمیک

مولف مسئول: حامد زارع رنجبر- رفسنجان: دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دانشکده پزشکی E-mail: hamed_zare82@yahoo.com

۱. گروه قلب و عروق، بیمارستان علی ابن ابی طالب(ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۲. گروه هماتولوژی، مرکز تحقیقات پزشکی- مولکولی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۵. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تاریخ دریافت : ۸۹/۱۱/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۱/۷ تاریخ تصویب : ۹۰/۳/۱۷

www.SID.ir

قلبی را معمولاً بیماری عروق کرونر می‌نامند(۱). بیماری‌های ایسکمیک قلب در جهان پیشرفته، بیشترین میزان مرگ و ناتوانی و بار مالی را نسبت به سایر بیماری‌ها ایجاد می‌کند و جدا از تأثیر آن بر میزان مرگ و میر، این بیماری اثرات مهمی بر میزان معلولیت، ناتوانی و کاهش قدرت باروری دارد(۲). به طوری‌که در ایالات متحده سالیانه بیش از ۱۲ میلیون نفر به بیماری ایسکمیک قلبی، بیش از ۶ میلیون نفر به آنژین صدری، بیش از ۷ میلیون نفر به انفارکتوس میوکارد مبتلا می‌شوند(۳). آترواسکلروز به عنوان شایعترین علت ایسکمی میوکارد، همچنان علت قابل توجه مرگ و میر و ناتوانی در جوامع پیشرفته باقی مانده است. پیشگویی‌ها از این حاکی است که تا سال ۲۰۲۰ بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروز به بیشترین علت کل بیماری‌ها تبدیل خواهند شد(۲). سکته حاد قلبی به دنبال انسداد ناگهانی شریان کرونر و قطع ناگهانی جریان خون کرونر ایجاد می‌شود(۳).

به دنبال وقوع سکته در اطراف محل آسیب رگی در قلب التهاب ایجاد می‌شود که در وقوع این التهاب سیتوکاین‌ها نقش دارند. همچنین گروهی از سیتوکاین‌ها با حضور در محل، به تعدیل روند التهاب کمک کرده و از گسترش آسیب جلوگیری می‌کنند(۴). ترمیم قلبی به دنبال سکته به سرکوب مکانیسم‌های التهابی درمحل آسیب بستگی دارد که کموکین‌ها در این امر نقش مهمی را بازی می‌کنند(۵). کموکین‌ها دسته‌ای از سیتوکین‌ها می‌باشند که اعمال خود را با اتصال به گیرنده‌های همراه با پروتئین‌های G انجام می‌دهند(۶). این دسته از سیتوکین‌ها، مولکول‌های کوچک پروتئینی هستند که بر روی گروه زیادی از سلول‌های ایمنی دارای گیرنده بوده و نیز دارای اثرات مختلفی روی این دسته سلول‌ها و سیستم ایمنی و عملکرد آن‌ها می‌باشند(۷). کموکین‌ها دارای اعمال گسترده‌ای از جمله بسیج سلول‌های ایمنی، فعال‌سازی آن‌ها، رگ‌سازی، خونسازی، رشد جنین، متاستاز و دیگر اعمال شناخته شده می‌باشند(۸).

SDF-1α یک CXC کموکین ELR می‌باشد. گیرنده این کموکین $CXCR_4$ است که بر سطح تعداد زیادی از سلول‌های ایمنی وجود دارد. این کموکین در اعمالی چون بسیج سلول‌های ایمنی به محل التهاب، رگ‌سازی و کمک به جایگزینی سلول‌های بنیادی در محل پیوند و مغز استخوان نقش ایفا می‌کند(۸،۴). از آن‌جایی‌که متعاقب سکته قلبی آسیب رگی و صدمه دیدگی رگ‌ها وجود دارد، نشان داده شده که بعضی بیماران قادر به ترمیم این آسیب دیدگی خواهند بود (۹). مطالعات زیادی در رابطه با علت ترمیم این آسیب دیدگی در برخی بیماران و عدم بهبود آن در بعضی دیگر انجام شده است. امروزه افق تازه‌ای از منظر اثر کموکین‌ها بر این ترمیم باز شده است به گونه‌ای که از سال ۲۰۰۱ به بعد محققین به بررسی اثر کموکین‌ها بر این سلول‌ها پرداختند و نشان دادند که کموکین‌ها مثل SDF-1α خود دارای خواص آنژیوژنزی نیز می‌باشند و از این طریق رگسازی را کنترل می‌کنند و در آن نقش دارند(۱۰).

به کار گیری SDF-1α و Anti SDF-1α-Ab در محیط آزمایشگاهی در دو گروه رت مبتلا شده به سکته قلبی نشان داد که در گروه دریافت‌کننده SDF-1α در مقایسه با گروه دیگر آنژیوژنز در محل آسیب دیده به‌طور معنی‌داری افزایش داشته است و عملکرد قلبی را هم بهتر کرده است(۱۱).

همچنین نشان داده شده که این فاکتور قادر به کموتاکسی سلول‌های بنیادی در محل پیوند می‌باشد که در نتیجه نشان داده شده که در محیط آزمایشگاهی در پیوند عروق قلب در رت باعث عملکرد بهتر و موفقیت بهتر در ادامه روند درمانی و کاهش رد پیوند عروقی در گروه دریافت‌کننده این فاکتور در مقایسه با گروه کنترل شده است(۱۲).

در مطالعه دیگری که بر روی سگ انجام شده، نشان داده شد که SDF-1α نقش اساسی در حرکت سلول‌های بنیادی پس از آسیب قلبی به دنبال ایسکمی به

Archive of SID

www.SID.ir

سمت محل آسیب ایفا می کنند. این مطالعه در گروهی از سگ‌ها که ژن SDF-1α در آن‌ها کلونیزه شد و پس از آن سکته قلبی در آن‌ها رخ داد، انجام شد(۱۳). مطالعه دیگری هم به طور مشابه به بررسی اثر SDF-1α در محل حرکت سلول‌های بنیادی به محل آسیب پرداخته است. در این مطالعه پس از پیوند قلب در موش صحرائی در محیط آزمایشگاه، در قلب پیوندی تولید سکته شد. نشان داده شده که پس از سکته، سلول‌های بنیادی آندوژنوس یا اگزوژنوس به وسیله یک سیگنال از محل عضله آسیب دیده به حرکت در آمده و به سمت محل آسیب می‌روند. این سیگنال ترشحی از عضله آسیب دیده SDF-1α می‌باشد و انجام این پروسه یک وقت و دوره کوتاهی (حداکثر ۲ روز) پس از انفارکتوس میوکارد فرصت دارد تا به انجام برسد و اثر مفیدی در بهبود عملکرد قلب آسیب دیده داشته باشد(۱۴). مطالعه دیگری به بررسی اثر SDF-1α بر روی عملکرد بهتر قلب به دنبال ایسکمی پرداخت و نشان داده شد که SDF-1α باعث بهبود و افزایش بقای سلول‌های میوسیت قلبی می‌شود. مطالعه نشان داد که تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمال، مستقل از روند رژنراسیون بافتی، می‌تواند مؤثر باشد و حضور ترکیب SDF-1α و رسپتور آن (SDF-1α/CXCRY) یک هدف خوب به منظور بهبود عملکرد میوکاردی است(۱۵). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۰ به بررسی نقش محور SDF1-α /CXCR4 روی درمان از طریق سلول‌های بنیادی برای کاردیومیوپاتی ایسکمیک پرداخته شد و نشان داد که این محور نقش محوری در تجمع و حرکت سلول‌های بنیادی به سمت محل آسیب دیده دارند. این مطالعه نشان داد که این محور نقش اساسی در لانه گزینی سلول های بنیادی پس از ایسکمی در محل بازی می‌کند که احتمالاً این نقش را SDF-1α با مهار DPPIV (Dipeptidyl peptidase IV) پس از ایسکمی ایفا می‌کند(۱۶).

بررسی‌ها تاکنون بیشتر در محیط‌های آزمایشگاهی و بر روی سلول‌ها در شرایط محیط کشت و بر روی حیوانات آزمایشگاهی بوده است و مطالعات محدودی به بررسی سطح سرمی این کموکین در بیماران با سکته قلبی پرداخته است.

با توجه به اینکه قرائن موجود نشان می‌دهد که متعاقب سکته قلبی خونرسانی به بافت قلب دچار مشکل می‌گردد و رگ‌سازی فرعی (به ویژه بافت مویرگی) در جهت خونرسانی مناسب ضروری می‌نماید. بنابراین تعامل بین عوامل دخیل در فرایند آنژیوژنز (مانند SDF-1α) و آنژیواستازیس (مانند کموکین‌های نظیر IP-10) به بافت‌های آسیب دیده از حمله قلب کمک می‌نماید. بنابراین با توجه به موارد فوق این تحقیق طراحی شد تا با بررسی بیان سطح سرمی کموکین SDF-1α در بیماران مبتلا به سکته قلبی و مقایسه آن با افراد بدون سکته بپردازد تا شاید در آینده از این کموکین به عنوان راه حل و دارویی برای بیماران مبتلا به سکته قلبی استفاده کرد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مورد- شاهدی می‌باشد که در سال ۱۳۸۸ بر روی ۶۳ بیمار با سکته قلبی که در بخش CCU بیمارستان علی ابن ابیطالب شهر رفسنجان بستری شده بودند و ۶۳ فرد بدون سکته قلبی (گروه شاهد) انجام شد.

تشخیص بیماری بر اساس شواهد پاراکلینیکی و کلینیکی توسط پزشک متخصص قلب و عروق انجام گرفته است. تعداد نمونه با توجه به مطالعات قبلی (۵) و فرمول مربوطه محاسبه گردید.

معیار خروج از طرح برای شرکت‌کنندگان شامل عفونت حاد، بیماری مزمن ریوی، نارسایی کلیه، ترومای اخیر و بیماری مزمن کبدی بود. با توجه به نقش عوامل ژنتیکی در بروز سکته قلبی، گروه کنترل از همراهان بیماران بستری شده در سایر بخش‌های بیمارستان که سابقه بیماری‌های قلبی، مزمن کبدی، ریوی، نارسایی

Archive of SID

www.SID.ir

کلیه، عفونت و ترومای حاد نداشته‌اند، انتخاب گردید. بدیهی است به علت خطر عوامل ژنتیک در بروز سکته قلبی و با توجه به سابقه خویشاوندی همراهان با بیماران قلبی (در اکثر موارد)، نمونه‌ها از همراهان بیماران قلبی محدود بوده و از آنان در این تحقیق به عنوان گروه کنترل استفاده نگردیده است. تشخیص سلامت افراد گروه کنترل نیز بر اساس شواهد پاراکلینیکی و کلینیکی توسط پزشک متخصص انجام گرفته است. دو گروه از نظر سن و جنس با هم همسان‌سازی شدند.

در این مطالعه از نمونه خون محیطی استفاده شد. علت نمونه‌گیری به بیمار توضیح داده شد و رضایت وی اخذ گردید (در صورت عدم رضایت و عدم همکاری بیمار، وی از طرح خارج شد. لازم به ذکر است که به بیماران وارد شده به طرح اطمینان داده شد که اسامی و کلیه اطلاعات مربوط به آن‌ها محرمانه بوده و به هیچ وجه از حیطه مجریان طرح خارج نخواهد شد)، سپس توسط کارشناس پرستاری مجرب مستقر در CCU نمونه خون گرفته شد و جهت انجام آزمایش با رعایت شرایط دمایی ویژه به مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی انتقال داده شد. نمونه گیری نوبت دوم در روز هفتم بستری که مقارن با زمان ترخیص بود به عمل آمد. علاوه بر اطلاعات فوق سایر اطلاعات ضروری در طرح که شامل اطلاعات مربوط به بعضی از متغیرهای دموگرافیک و وضعیت بیماران بوده است توسط یک چک لیست جمع‌آوری گردیده است.

بعد از نمونه‌گیری خون محیطی، سرم این افراد جدا شد و میزان بیان SDF-1α در آن‌ها توسط روش الیزا سنجیده شد. انجام الیزا بدین‌گونه بود که ابتدا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد کموکین را به چاهک پلیت‌ها متصل کردیم و سپس با اضافه کردن نمونه اقدام به اتصال کموکین‌های سطح سرم این افراد به آنتی‌بادی‌های متصله به پلیت کردیم. در انتها نیز با استفاده از آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه ضد کموکین و اضافه کردن سوبسترا اقدام به تولید رنگ، بسته به میزان آنتی‌بادی کونژوگه موجود کردیم.

اطلاعات توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون‌های آماری Independent t-test ، Paired t-test و Anova مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

از بین ۱۲۶ فرد شرکت داده شده در طرح ۲۶ مورد (۲۰/۶ درصد) زن و ۱۰۰ مورد (۷۹/۴ درصد) مرد بوند که با توجه به همسان بودن دو گروه این تعداد به طور مساوی در دو گروه قرار گرفتند.

حداقل سن در بین افراد شرکت کننده در طرح ۳۵ سال و حداکثر آن ۸۴ سال بود. میانگین سنی ۱۳/۶۶±۵۹/۹۲ سال بود.

در بین افراد گروه مبتلا به سکته قلبی ۵۱ نفر (۸۰/۹۵ درصد) برای اولین بار بود که مبتلا به سکته قلبی شده بودند که از این میان ۱۱ نفر (۲۱/۶ درصد) زن و ۴۰ نفر (۷۸/۴ درصد) مرد بودند و ۱۲ نفر (۱۹/۰۵ درصد) برای دومین بار مبتلا به سکته قلبی شده بودند که از این میان ۱۰ نفر (۸۳/۴ درصد) مرد و ۲ نفر (۱۶ درصد) زن بودند.

در بین افراد مبتلا به سکته قلبی (گروه اول)، ۳۷ نفر (۵۸/۷ درصد) بدون سابقه قبلی مصرف هر گونه دارو، ۱۷ نفر (۲۷ درصد) با سابقه مصرف داروهای قلبی و ۹ نفر (۱۴/۳ درصد) با سابقه مصرف داروهای دیابتی بودند.

همچنین در گروه مبتلا به سکته در زمان ترخیص در بین ۶۳ نفر هیچ‌گونه مرگ نداشتیم، ۴۰ نفر (۶۳/۵ درصد) در هنگام ترخیص Q wave MI و ۲۳ نفر (۳۶/۵ درصد) در هنگام ترخیص non Q wave MI بودند.

با توجه به نتایج به دست آمده پس از آنالیز آماری در مقایسه کلی غلظت‌های SDF-1α، مقایسه گروه کنترل (افراد غیر مبتلا به سکته قلبی) با نمونه ۲۴ ساعت اول گروه مبتلا به سکته قلبی، غلظت‌ها تقریباً با هم برابر بود و اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول

Archive of SID

www.SID.ir

شماره ۱)؛ (p=۰/۰۸۶). در حالی که در مقایسه کلی غلظت‌های SDF-1α گروه کنترل با نمونه روز هفتم افراد مبتلا به سکته قلبی غلظت‌های متفاوت و اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد (جدول شماره ۱) ؛ (p=۰/۰۳). غلظت‌های SDF-1α نمونه ۲۴ ساعت اول با نمونه روز هفتم در بیماران مبتلا به سکته قلبی، متفاوت و اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۳۶).

در این مطالعه بیماران به سه گروه سنی ۳۰ تا ۴۹ سال، ۵۰ تا ۶۹ سال و ۷۰ تا ۸۹ سال تقسیم شدند. تعداد افراد در هر یک از این ۳ گروه به ترتیب ۱۹، ۲۴ و ۲۰ نفر بود که دو گروه کنترل و افراد مبتلا به سکته قلبی کاملاً با یکدیگر همسان بودند (جدول شماره ۲).

در مقایسه داخل گروهی (در هر یک از گروه‌ها) از لحاظ سنی اختلاف غلظت دیده شد. ولی در بین هیچ‌کدام از گروه‌های سنی در ۳ نمونهٔ موجود اختلاف آماری معنی‌دار مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

در مقایسه جداگانه هر کدام از محدوده‌های سنی تقسیم شده در بین ۳ نمونه (یک نمونه کنترل و دو نمونه ۲۴ ساعت اول و روز هفتم بیماران مبتلا به سکته) سطح SDF-1α زن‌ها با محدودهٔ سنی ۵۰ تا ۶۹ سال بین گروه کنترل و نمونه روز هفتم (p=۰/۰۴۳) و نمونه ۲۴ ساعت اول با نمونه روز هفتم از نظرآماری اختلاف معنی‌داری داشت(p=۰/۰۱۱).

در مقایسه به تفکیک جنسی در بین ۳ نمونه موجود (۱ نمونه کنترل و ۲ نمونه از بیماران سکته قلبی) در جنس مرد، غلظت‌ها تفاوت مشخصی با یکدیگر نداشتند ولی فقط در مورد نمونهٔ ۲۴ ساعت اول با روز هفتم بیماران سکته‌ای اختلاف غلظت بین مردها از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۱۲)؛ در مورد همین مقایسه بین زن‌ها هیچ اختلاف آماری معنی‌داری دیده نشد (جداول شماره ۳ و۴).

در مقایسه درون گروهی بین زن و مرد در هر یک از این ۳ نمونه موجود به صورت جداگانه، اختلاف غلظت در هر ۳ مورد دیده شد اما فقط در نمونه ۲۴ ساعت اول اختلاف غلظت بین مرد و زن از نظر آماری معنی‌دار بود که در زن‌ها بیشتر از مردها بود (p=۰/۰۰۰).

مقایسه غلظت‌های SDF-1α نمونه۲۴ ساعت اول با

جدول شماره ۱: مقایسه کلی سطح سرمی SDF-1α در گروه غیر مبتلا به سکته قلبی (کنترل) با نمونه ۲۴ ساعت اول و روز هفتم بیماران مبتلا به سکته قلبی

گروه	تعداد افراد	حداکثر غلظت SDF-1α	حداقل غلظت SDF-1α	میانگین غلظت ± انحراف معیار SDF-1α	سطح معنی‌داری
کنترل	۶۳	۳۷۲	۱/۰۱	۳۳/۵۸ ± ۸/۵	۰/۸۶
نمونه ۲۴ ساعت اول بیماران سکته‌ای	۶۳	۹۰۳/۸	۴/۵۳	۳۳/۷۱ ± ۸/۳	
نمونه روز هفتم بیماران سکته‌ای	۶۳	۱۸۷۸	۵/۴۶	۱۳۲/۱۲ ± ۱۵/۶	۰/۰۳

جدول شماره ۲: سطح سرمی SDF-1α در دو گروه به تفکیک سن (برحسب pg/ml)

	گروه	تعداد افراد	حداقل غلظت SDF-1α	حداکثر غلظت SDF-1α	میانگین کلی غلظت ها ± انحراف معیار SDF-1α
۳۰ تا ۴۹ سال	کنترل	۱۹	۱/۰۵	۳۵۹	۴۴/۶۰ ± ۹/۱
	نمونه۲۴ ساعت اول	۱۹	۴/۵۳	۵۶/۹۲	۱۶/۷۳ ± ۳
	نمونه روز هفتم	۱۹	۵/۴۶	۱۸۷۸	۲۳۳/۵۶ ± ۲۳/۷
۵۰ تا ۶۹ سال	کنترل	۲۴	۱/۰۱	۳۷۲	۳۷/۸۲ ± ۸/۴
	نمونه۲۴ ساعت اول	۲۴	۴/۸۸	۱۵۲	۱۸/۷۱ ± ۴/۴
	نمونه روز هفتم	۲۴	۵/۴۶	۵۵۶/۵۰	۱۲۶/۱۴ ± ۱۴/۳
۷۰ تا ۸۹ سال	کنترل	۲۰	۱/۰۵	۱۵۱/۹۰	۱۸/۰۲ ± ۶/۴
	نمونه ۲۴ ساعت اول	۲۰	۶/۸۷	۹۰۳/۸۰	۶۷/۸۳ ± ۱۰/۷
	نمونه روز هفتم	۲۰	۷/۶۳	۲۴۸/۸۰	۴۲/۹۳ ± ۶/۶

Archive of SID

www.SID.ir

نمونه روز هفتم در گروه بیماران بدون سابقه مصرف دارو معنی‌دار بود(p=۰/۰۳۶) ولی در افراد مصرف‌کننده داروی قلبی(p=۰/۶۸) و دیابتی‌ها(p=۰/۳۳) این اختلاف معنی‌دار نبود (جدول شماره ۵).

جدول شماره ۳: سطح معنی داری SDF-1α به تفکیک جنسیت بین دو گروه

گروه	نمونه غلظت های موجود بر حسب نام	سطح معنی داری
مرد	کنترل با نمونه ۲۴ ساعت اول بیماران سکته ای	۰/۸۲
	کنترل با نمونه روز هفتم بیماران سکته ای	۰/۰۵۷
	نمونه روز اول با نمونه روز هفتم بیماران سکته ای	۰/۰۱۲
زن	کنترل با نمونه ۲۴ ساعت اول بیماران سکته ای	۰/۲۴
	کنترل با نمونه روز هفتم بیماران سکته ای	۰/۴۴
	نمونه روز اول با نمونه روز هفتم بیماران سکته ای	۰/۹

بحث

نتایج مطالعه و بررسی ما نشان داد که به طور کلی پس از وقوع سکته قلبی سطح سرمی کموکین SDF-1α شروع به افزایش می‌کند که این افزایش در ۲۴ ساعت اول پس از سکته زیاد محسوس نیست اما پس از آن و در هنگام ترخیص بیماران (روز هفتم پس از سکته قلبی) نسبت به ۲۴ ساعت اول به‌طور قابل توجهی افزایش نشان می‌دهد در مقایسه این تغییرات غلظت با فاکتور سن اختلاف معنی‌دار دیده نشد و تنها در مقایسه نمونه‌های کنترل و روز هفتم بیماران سکته‌ای و مقایسه نمونه‌های روز اول و هفتم بیماران، تنها در محدود سنی ۵۰ تا ۶۹ سال تغییرات غلظت افزایش معنی‌داری را نشان داد ولی در مجموع این تغییرات با سن رابطه مستقیم نداشت ولی با افزایش سن با گذشت زمان در روز هفتم تغییرات غلظت در محدوده سنی ۷۰ تا ۸۹ سال کاهش غلظت را نشان می‌داد اما معنی‌دار نبود و رابطه معکوسی را هم نشان نداد. به نظر می‌رسد با افزایش سن که همراه با کاهش قدرت ایمنی بدن است قدرت تولید کموکین در بدن کاهش پیدا می‌کند.

در مورد بیماران مؤنث افزایش غلظت نمونه ۲۴ ساعت اول گروه کنترل با بیماران سکته افزایش در بیماران سکته‌ای دیده شد ولی اختلاف معنی‌دار نبود و در مقایسه نمونه ۲۴ ساعت اول با روز هفتم کاهش غلظت دیده شد ولی باز هم معنی دار نبود. در مقایسه مرد و زن با هم نیز در نمونه ۲۴ ساعت اول در بیماران سکته‌ای افزایش غلظت معنی‌داری در زنان نسبت به مردان دیده شد. درمجموع به نظر می‌رسد تغییرات غلظت

جدول شماره ٤: سطح سرمی SDF-1α در دو گروه به تفکیک جنس (برحسب pg/ml)

	گروه	تعداد افراد	حداقل غلظت SDF-1α	حداکثر غلظت SDF-1α	میانگین کلی غلظت ها ± انحراف معیار SDF-1α
مرد	کنترل	۵۰	۱/۰۱	۳۷۲	۳۸/۷۵±۵/۶
	نمونه۲۴ ساعت اول	۵۰	۴/۵۳	۵۶/۹۲	۱۲/۳۶±۱/۲
	نمونه روز هفتم	۵۰	۵/۴۶	۱۸۷۸	۱۴۳/۲۱±۲۳/۱
زن	کنترل	۱۳	۱/۰۹	۵۳/۱۷	۱۳/۶۹±۲/۳
	نمونه ۲۴ ساعت اول	۱۳	۱۶/۲۲	۹۰۳/۸	۱۱۵/۸۱±۲۵/۸
	نمونه روز هفتم	۱۳	۵/۴۶	۳۴۹/۳	۸۹/۴۸±۲۱/۱

جدول شماره ٥ : غلظت‌های SDF-1α گروه بیماران مبتلا به سکته قلبی بر حسب مصرف یا عدم مصرف دارو (برحسب pg/ml)

گروه		تعداد افراد	میانگین غلظت ±انحراف معیار	سطح معنی داری
عدم مصرف دارو	نمونه۲۴ ساعت اول	۳۷	۱۸/۴۶ ± ۵/۹	۰/۰۴۴
	نمونه روز هفتم	۳۷	۱۶۶/۲۶ ± ۲۸	
داروی قلبی	نمونه ۲۴ ساعت اول	۱۷	۱۸/۸۴ ± ۶/۲	۰/۰۸۶
	نمونه روز هفتم	۱۷	۷۵/۲۶ ± ۱۶/۱	
داروی دیابتی	نمونه ۲۴ ساعت اول	۹	۱۲۴/۴۹ ± ۱۸/۷	۰/۸۱
	نمونه روز هفتم	۹	۹۹/۱۶ ± ۱۳/۶	

Archive of SID

www.SID.ir

کموکین SDF-1α با جنس رابطه داشته باشد. به نظر می‌رسد که این افزایش SDF-1α در زنان ناشی از نقش تعیین‌کننده هورمون‌های جنسی زنانه در تنظیم این کموکین‌ها باشد، در این راستا شواهدی در دست است که از نقش ERT (Estrogen Replacement Therapy) در افزایش میزان بروز و بیان SDF-1α پس از سکته قلبی خصوصاً در ۲۴ ساعت اول پس از سکته و نقش استروژن همراه با افزایش میزان SDF-1α به عنوان پیش رگ‌ساز سخن به میان آمده است(۱۷). در مورد نوبت سکته به نظر می‌رسد در کسانی که برای اولین بار دچار سکته می‌شوند، افزایش این کموکین نسبت به کسانی که برای بار دوم مبتلا شده اند بیشتر می‌باشد. با توجه به افزایش کموکین‌ها بویژه SDF-1α متعاقب ایسکمی یا ریپرفیوژن(۱۸) و نیز عوامل استرس زای محیطی به نظر می‌رسد در کسانی‌که برای بار اول سکته قلبی می‌نمایند قسمتی از بیان کموکین ناشی از فرایندهای استرس‌زای سکته باشد.

از نظر دارویی نیز نشان داده شد که در کسانی که سابقه بیماران قلبی یا دیابت دارند غلظت SDF-1α کمتر از افراد بدون سابقه قبلی بیماری دیابت یا بیماری قلبی می‌باشد. که احتمالاً این موضوع مؤید نقش توأم استرس و سکته در افزایش بیان این کموکین است. برای اینکه استرس از عوامل شناخته شده دیابت نیز می‌باشد(۱۹).

مطالعات قبلی نشان داده است که SDF-1α به عنوان یک کموکین ELR منفی نقش مؤثری در بسیج سلول‌های بنیادی به محل آسیب عضله قلبی، کاهش التهاب در محل رگ آسیب دیده به منظور ترمیم سریع‌تر و نقش رگ‌سازی در محل دارد(۱۱،۱۳،۲۰). همچنین نشان داده شده که پس از ۲۴ ساعت از گذشت سکته قلبی سطح سرمی این کموکین رو به افزایش می‌گذارد و تا روز هفتم افزایش دارد و پس از آن تا روز ۲۸ پس از سکته قلبی این غلظت ثابت باقی می‌ماند(۱۱).

همچنین نشان داده شد که SDF-1α در محل آسیب باعث بقای بیشتر سلول‌های بنیادی مزانشیال در محل ایسکمی علی‌رغم کمبود اکسیژن می‌شود(۲۱) و همچنین روند آپپتوز را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد (۲۲) و نه تنها از طریق رگ‌سازی بلکه از طریق افزایش میزان تولید سلول های قلبی هم در بهبود عملکرد قلب مؤثر است(۲۳). اما تمامی این مطالعات بر روی محیط آزمایشگاهی و یا بر روی موش صحرائی انجام شده است و تنها یک مطالعه بر روی انسان تغییرات سرمی این کموکین را با VEGF بررسی کرده است که نشان داده کاهش موقت SDF-1α پس از سکته باعث بالا رفتن پایدار VEGF شده و به حرکت سلول‌های بنیادی به محل آسیب عضله کمک می‌کند. با توجه به این موارد این فرضیه مطرح شد که علاوه بر بررسی تغییرات سطح سرمی این کموکین در بیماران مبتلا به سکته قلبی در مقایسه با افراد غیر مبتلای مشابه و مقایسه روند تغییرات غلظت SDF-1α با گذشت زمان از روز وقوع سکته قلبی، فاکتورهای سن و جنس و نوبت سکته و نوع سکته و وضعیت سلامت قبلی بیمار هم مورد ارزیابی قرار گیرد و رابطه احتمالی موجود بررسی گردد و تأثیر تغییرات غلظت این کموکین بر روند بهبود بیماران مشاهده گردد. با توجه به نقش برجسته ای که این کموکاین در روند التهاب بازی می‌کنند احتمالاً این افزایش در ساعات و روزهای اولیه پس از سکته قلبی به نقش التهابی آن مربوط باشد تا نقش آنژیوژنزی آن. نشان داده شده است که در سیستم‌های سلولی متعددی این کموکین به دنبال افزایش مدیاتورهای التهابی TNF-α و INF-α افزایش می‌یابد(۲۸-۲۴). مضافاً همان‌طور که قبلاً در این نوشتار آمده است، این کموکین به همراه کموکین‌های هم گروه خود متعاقب استرس‌ها نیز افزایش می‌یابد و شاید افزایش این واسطه التهابی ناشی از استرس‌های تحمیل شده بر بیمار ناشی از بروز بیماری باشد(۲۸-۲۶).

نتیجه نهایی این‌که پس از وقوع سکته، سطح سرمی

Archive of SID

www.SID.ir

کموکین SDF-1α به طور معنی داری رو به افزایش می‌گذارد در افراد میان‌سال (۵۰ تا ۶۰ سال) قابل توجه است و با افزایش سن این تغییرات غلظت رو به کاهش می‌گذارد اما قابل توجه نمی‌باشد و می‌تواند ناشی از ضعف ایمنی با افزایش سن باشد. در مورد فاکتور جنس به نظر می‌رسد شروع افزایش در خانم‌ها بیشتر از آقایان است اما در ادامه آقایان پیشی می‌گیرند. این نکته هم وجود دارد که عمدهٔ این خانم ها در سن پس از یائسگی قرار دارند و به نظر می‌رسد در مجموع این افزایش با جنس رابطه دارد و در جنس مؤنث بیش از مذکر است همچنین در کسانی که برای اولین بار به سکته قلبی مبتلا شده‌اند این افزایش بیشتر است که این سؤال را مطرح می‌کند که شاید در افراد با سابقه قبلی سکته قلبی توانایی تولید این کموکین به هر دلیلی کمتر است که این خود باعث وقوع مکرر سکته قلبی می‌شود. همچنین به لحاظ دارویی نشان داده شد که در افراد بدون سابقه قبلی بیماری قلبی یا دیابت این افزایش بیشتر است که می‌تواند حاکی از این مسئله باشد که توانایی تولید این کموکین در افراد سالم بیشتر است. بنابراین به نظر می‌رسد با طراحی مطالعه دقیق‌تر سطح سرمی این کموکین در افراد دیابتیک بدون سکته قلبی و با سکته قلبی مقایسه شود تا بررسی شود که دیابت عامل افزایش کموکین است یا سکته قلبی سبب افزایش آن می‌گردد. در مجموع به نظر می‌رسد که کموکین SDF-1α در افراد مبتلا به سکته قلبی رو به افزایش می‌گذارد که در خانم‌ها، در سنین میانسالی و در افراد بدون سابقه قبلی سکته قلبی یا بیماری قلبی و دیابتی بیشتر است. این مطالعه نقش مؤثر این کموکین را در بهبود سکته قلبی و رابطه آن با فاکتورهای مختلف را نشان داد و به نظر می‌رسد درآینده با مطالعات بیشتر این‌کموکین در روند درمان بیماران مبتلا به سکته قلبی و شاید سایر بیماری‌های قلبی به عنوان یک درمان جدید و نوظهور مطرح گردد.

بنابراین در یک نمای کلی بهتر است که در آینده مطالعه‌ای از نظر بررسی سطح کموکین SDF1-α در افراد سالم و بر اساس تفکیک سنی و جنسی انجام شود تا در حد امکان بتوان با اقدامات پیشگیری‌کننده با استفاده از این کموکین از پیامدهای ناگوار سکته قلبی جلوگیری نمود.

References

1. Schoen FJ, Gotran RS. Robbins basic pathology. 7th ed, Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Anderson JL. Cecil medicine. 23rd ed, Philadelphia: Saunders; 2007.
3. Antman E, Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine, V2. 16th ed, Philadelphia: Mcgraw-Hill; 2005. pp. 1444-1459.
4. Hassanshahi G, Jafarzadeh A, James Dickson A. Expression of stromal derived factor alpha (SDF-1 alpha) by primary hepatocytes following isolation and heat shock stimulation. Iran J Allergy Asthma Immunol 2008; 7(2): 61-68.
5. Dewood MA, Spores J, Notske, R. prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engi J Med 1980; 303(16): 897.
6. Ungvari I, Tolgyesi G, Semsei AF, Nagy A, Radosits K, Keszei M. CCR5 Delta 32 mutation, Mycoplasma pneumoniae infection, and asthma. J Allergy Clin Immunol 2007; 119(6): 1545-1547.
7. Shim H, Oishi S, Fujii N. Chemokine receptor CXCR4 as a therapeutic target for neuroectodermal tumors. Semin Cancer Biol 2009; 19(2): 123-34.
8. Hassanshahi G, Jafarzadeh A, Esmaeilzadeh B, Arababadi MK, Yousefi H, Dickson AJ. Assessment of NK cells response to hepatocyte derived chemotactic agents. Pak J Biol Sci 2008; 11(8): 85-96.
9. Kucia M, Dawn B, Hunt G, Guo Y, Wysoczynski M, Majka M, et al. Cells Expressing Early

Archive of SID

www.SID.ir

Cardiac Markers Reside in the Bone Marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. Circ Res 2004; 95(12): 1191-1199.

10. Heeschen Ch, Lehmann R, Honold J, Assmus B, Aicher A, Walter DH, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. Circulation 2004; 109(13): 1615-1622.
11. Zhuang Y, Chen X, Xu M, Zhang LY, Xiang F. Chemokine stromal cell-derived factor 1/ CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. Clin Med J (Engl) 2009; 122(2): 183-187.
12. Zhao T, Zhang D, Millard RW, Ashraf M, Wang Y. Stem cell homing and angiomyogenesis in transplanted hearts are enhanced by combined intramyocardial SDF-1alpha delivery and endogenous cytokine signaling. Am J Physiol Heart Cire Physiol 2009; 296(4): H976-986.
13. Wei YJ, Tang Y, Li J, Cui CJ, Zhang H, Zhang XL, et al. Cloning and expression pattern of dog SDF-1 and the implications of altered expression of SDF-1 in ischemic myocardium. Cytokine 2007; 40(1): 52-59.
14. Czarnowska E, Gajerska-Dzieciatkowska M, Kumierski K, Lichomski J, Machaj EK, et al. Expression of SDF-1-CXCR4 axis and an anti-remodelling effectiveness of foetal-liver stem cell transplantation in the infarcted rat heart. J Physiol Pharmacol 2007; 58(4): 729-744.
15. Zhang M, Mal N, Kiedrowski M, Chacko M, Askari AT, Popovic ZB, et al. SDF-1 expression by mesenchymal stem cells results in trophic support of cardiac myocytes after myocardial infarction. FASEB J 2007; 21(12): 3197-207.
16. Zaruba MM, Franz WM. Role of the SDF-1-CXCR4 axis in stem cell-based therapies for ischemic cardiomyopathy. Expert Opin Biol Ther 2010; 10(3): 321-335.
17. Chen Y, Jin X, Zeng Z, Liu W, Wang B, Wang H. Estrogen-replacement therapy promotes angiogenesis after acute myocardial infarction by enhancing SDF-1 and estrogen receptor expression. Microvasc Res 2009; 77(2): 71-77.
18. Hassanshahi G, Patel SS, Jafarzadeh AA, Dickson AJ. Expression of CXC chemokine, IP-10/Mob-1 Expressed by Primary Hepatocytes Following, Stress of Isolation and Heat Shock. Saudi Med J 2007; 28(4): 514-518.
19. Hassanshahi GH, Kazemi-Arababadi M, Dickson AJ. Expression of CXC chemokine SDF-1 and Gro/KC in rat H4 hepatoma cells in response to different stimuli. Iran J Immunol 2006; 3(2): 54-60.
20. Deng ZR, Yang C, Ma AQ, Chen XY, Geng T. Dynamic changes of plasma VEGF, SDF-1 and peripheral CD34+ cells in patients with acute myocardial infarction. Nam Fang Yi Ke Da Xue 2006; 26(11): 1637-1640.
21. Tang J, Wang J, Guo L, Kong X, Yang J, Zheng F, et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1alpha improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction. Mol Cells 2009; 75(1): 134-142.
22. Pasha Z, Wang Y, Sheikh R, Zhang D, Zhao T, Ashraf M. Preconditioning enhances cell survival and differentiation of stem cells during transplantation in infarcted myocardium. Cardiovasc Res 2008; 77(1): 134-142.

Archive of SID

www.SID.ir

23. Zakharova L, Mastroeni D, Mutlu N, Molina M, Goldman S, Diethrich E, et al. Transplantation of cardiac progenitor cell sheet onto infarcted heart promotes cardiogenesis and improves function. Cardiovasc Res 2010; 10(1): 340-331.
24. SinghS S, Varney M, Singh RK. Host CXCR2- dependent regulation of melanoma growth, angiogenesis, and experimental lung metastasis. Cancer Res 2009; 69(2): 411-415.
25. Bone-Larson CL, Simpson KJ, Colletti LM, Lukacs NW, Chen SC, Lira S, et al. The role of chemokines in the immunopathology of the liver. Immunol Rev 2000; 177: 8-20.
26. Hsanshahi GH, Diksun A, Tabatabie Z. Cloning, Sequencing and expression of SDF-1α chemokine in rat liver cells. J Mazand Univ Med Sci 2007; 17(60): 69-78 (Persian).
27. Lawson JA, Farhood A, Hopper Rd, Bajt ML, Jaeshke H. The Hepatic Inflammatory Response after Acetaminophen overdose: Role of neutrophils. Tpxic Sci 2000; 54(2): 509-516.
28. Maher JJ, Lozier JS, Scott MK. Rat hepatic stellate cells produce cytokine induced neutrophil chemoattractant in culture and in vivo. Am J Physiol Gastro Liv Physiol 1998; 257 (4 Pt 1): G847-G853.

Archive of SID

www.SID.ir