ORIGINAL ARTICLE

Effect of Thrombolytic Therapy on Plasma Erythropoietin Level in Myocardial Infraction

Vida Nesarhoseyni[1],
Kamelia Ardavan[2],
Soheyl Azizi[3],
Alireza Khalilian[4],
Alireza Saliminiya[5]

[1] Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Resident in Cardiology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Department of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 17, 2012 ; Accepted December 19, 2013)

Abstract

Background and purpose: Myocardial Infraction (MI) is one of the most common diseases in industrial countries. In clinical findings, erythropoietin has shown protection against cellular hypoxic ischemic injury in myocardium. This study assessed the role of erythropoietin in patients with acute MI.

Materials and methods: In this cohort study 70 patients with STEMI were divided to two groups: (SK+) that received streptokinase and non-SK (SK-) group. At SK+ group we measured the plasma erythropoietin level before receiving SK, 1hour and three days after receiving SK. In SK- group the level of erythropoietin at entrance to ED, two hours later and on third day was also measured. The relationship between success in reperfusion therapy with ejection fraction and the level of erythropoietin were investigated.

Results: The erythropoietin level in those who had successful reperfusion with thrombolytic therapy was significantly higher than those who had not successful reperfusion but no significant relationship was found between ventricular arrhythmias and level of erythropoietin. Ejection fraction at first day in SK+ group was significantly higher (P=0.001). We also observed a significant relationship between plasma erythropoietin level and ejection fraction in both SK + and SK- groups (p=0.001).

Conclusion: There are direct relationships between higher level of erythropoietin and success in thrombolytic therapy and also with improvement of EF after AMI.

Keywords: Acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, erythropoietin

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(Supple 1): 72-79 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم ویژه نامه ۱ اسفند سال ۱۳۹۱ (۷۹-۷۲)

بررسی اثر درمان ترومبولیتیک بر سطح اریتروپویتین پلاسما در انفارکتوس حاد میوکارد

ویدا نثارحسینی[۱]
کاملیا اردوان[۲]
سهیل عزیزی[۳]
علیرضا خلیلیان[۴]
علیرضا سلیمی نیا[۵]

چکیده

سابقه و هدف: انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) یکی از شایع‌ترین بیماری ها در کشورهای صنعتی است. یافته‌های تجربی، اثرات محافظتی اریتروپوئیتین در برابر آسیب هایپوکسیک- ایسکمیک سلولی در میوکارد را نشان داده است، این مطالعه به بررسی سطح اریتروپویتین پلاسما در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد که تحت درمان با ترومبولیتیک بوده اند، پرداخته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کوهورت، ۷۰ بیمار مبتلا بهSTEMI در دو گروه بدون مصرف استرپتوکیناز(-SK) و گروه دریافت کننده استرپتوکیناز (+SK) مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه +SK قبل، یک‌ساعت پس از SK و در روز سوم، سطح سرمی اریتروپویتین مورد سنجش قرار گرفت. در گروه SK superscript سطح سرمی اریتروپویتین نیز در سه نوبت بدو ورود، دو ساعت بعد و روز سوم بستری، اندازه‌گیری شد و سپس دو گروه مورد قیاس قرار گرفتند. ارتباط موفقیت درمانی ترومبولیتیک و میزان کسر تخلیه ای بطن چپ بیماران نیز با سطح اریتروپویتین بررسی گردید.

یافته‌ها: سطح اریتروپویتین در بیمارانی که موفقیت درمان ترومبولیتیک داشتند، به طور معنی‌داری بیشتر از افرادی بود که موفقیت درمانی نداشتند. اما بروز آریتمی بطنی با سطح اریتروپویتین ارتباطی نداشته است. کسر تخلیه‌ای بطن چپ در روز اول بستری به طور معنی‌داری در بیماران SK^+ بالاتر بوده است ($p = ۰/۰۰۱$). سطوح پلاسمایی اریتروپوتین ارتباط معنی‌داری با کسر تخلیه‌ای بطنی بیماران هر دو گروه داشته است.

استنتاج: سطوح بالاتر اریتروپوتین با افزایش موفقیت درمان ترومبولیتیک با استرپتوکیناز ارتباط مستقیم دارد. همچنین سطح اریتروپویتین به طور مستقیم با افزایش کسر تخلیه‌ای بطنی بعد از AMI ارتباط دارد.

واژه های کلیدی: انفارکتوس حاد میوکارد، درمان ترومبولیتیک، اریتروپوتین

مقدمه

بیماری کرونری قلب (Coronary Artery Disease) اولین علت مرگ در اکثر جوامع امروزی است. علاوه بر آن، این بیماری منجر به ناتوانی و از بین رفتن قدرت کار و تولید فرد می‌شود و اولین علت مخارج بهداشتی را

مؤلف مسئول: ویدا نثارحسینی- ساری: مرکز آموزشی درمانی فاطمه الزهرا (س)، گروه قلب E-mail: vida196180@yahoo.com
۱. گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دستیار قلب، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۷/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۱/۸/۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۹/۲۹

تشکیل می‌دهد. طیف بالینی بیماری کرونری قلب از ایسکمی بی صدا (بدون علامت) تا آنژین پایدار مزمن، آنژین ناپایدار، انفارکتوس حاد میوکارد، کاردیومیوپاتی ایسکمیک، مرگ ناگهانی قلبی، آریتمی‌ها و شوک کاردیوژنیک را شامل می‌گردد. در حال حاضر در ایالات متحده سالیانه ۹۰۰/۰۰۰ نفر دچار انفارکتوس حاد میوکارد AMI[1] می‌شوند که در ۲۲۵/۰۰۰ مورد منجر به مرگ می‌گردد که علت اکثر موارد را آریتمی یا نارسایی قلبی تشکیل می‌دهند(۱).

در برخی از موارد، AMI، صعود (Elevation) قطعه ST مشاهده می شود می‌باشد که در چنین مواردی، نیاز به تجویز داروهای ترومبولیتیک نظیر استرپتوکیناز SK[2] می باشد تا ایسکمی عروق اپیکاردیال هرچه سریع‌تر برطرف شود و خون رسانی میوکارد بهبود یابد(۱، ۲). تجویز SK با مکانیسم‌های مختلفی سبب بهبود خونرسانی کرونر می‌گردد که هر چند مهم‌ترین آن‌ها ترومبولیز می‌باشد، اما به تازگی مکانیسم‌های فرعی دیگری نیز در زمینه بهبود خونرسانی میوکارد انفارکت شده مطرح شده اند که از آن جمله می‌توان به نقش اریتروپویتین EPO (Erythropoetin)اشاره نمود که در برخی از مقالات آن را به عنوان یک فاکتور مهم در تقویت عملکرد میوکارد از طریق کاهش آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده) و تحریک EPC (Endothelial Progenitor Cell) از مغز استخوان وآنژیوژنز (ایجاد عروق جدید) نیز برشمرده اند(۳). **EPO** هورمون گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۳۴۰۰۰ کیلودالتون است که از ۱۶۵ آمینو اسید تشکیل شده و از انترستیشیوم کلیه‌ها در پاسخ به تحریک هیپوکسیک ترشح می‌شود.

EPO پرولیفراسیون سلول‌های پیش ساز اریتروئید را در مغز استخوان تنظیم کرده و منجر به افزایش توده گلبول‌های قرمز و برقراری اکسیژن بافتی می‌شود(۴).

مطالعات اخیر نشان داده که EPO دارای اثرات حفاظتی در برابر آسیب هیپوکسیک و ایسکمیک سلول‌ها در مغز(۵)، نخاع(۶)، شبکیه چشم(۷)، عضلات(۸)، و میوکارد قلب(۹، ۱۰) می باشد که به علت جلوگیری از آپوپتوز می باشد. علاوه بر آن درمان با EPO به طور قابل توجهی عملکرد قلبی، علایم و ظرفیت ورزش را در بیماران با نارسائی قلبی مزمن بهبود می بخشد(۱۱، ۱۲). همچنین گزارش شده که EPO اثر محافظتی بر روی آپوپتوز ایجاد شده توسط آسیب ایسکمیک ناشی از برقراری مجدد جریان خون داشته و نیز تغییر شکل بطن چپ در مدل‌های حیوانی را بهبود بخشیده است. مطالعات بسیاری نشان داده که EPO اندوژن پلاسما در بیماران با انفارکتوس حاد میوکارد و یا سندرم کرونری حاد که جهت برقراری خونرسانی میوکارد تحت PCI (Primary Coronary Intervention) قرار گرفتند، افزایش می‌یابد و منجر به کاهش سایز ضایعه انفارکت و بهبود عملکرد بطن چپ می گردد(۱۳).

در این مطالعه به بررسی سطح EPO پلاسما در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد، که جهت برقراری خونرسانی میوکارد ترومبولیتیک دریافت نموده‌اند پرداخته شده است و سطح پلاسمائی EPO در این بیماران و بیمارانی که دچار انفارکتوس حاد میوکارد بوده و به دلیل کنترا اندیکاسیون تحت ترومبولیتیک تراپی قرار نگرفته اند پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کوهورت بود. براساس مطالعات گذشته(۱۶)، ۷۰ بیمار مبتلا به Acute Coronary Syndrome with ST-segment elevation MI پس از شرح کامل مطالعه برای بیمار و کسب رضایت کتبی بیمار و رعایت اصول اخلاقی، در دو گروه بدون مصرف استرپتوکیناز (SK^-) و گروه دریافت کننده استرپتوکیناز (SK^+) قرار گرفتند.

1- Acute Myocardial Infarction
2- Streptokinase

نمونه ها شامل افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد بودند که درد قفسه سینه به مدت بیش از ۳۰ دقیقه طول کشیده و به نیتروگلیسرین پاسخ نداده اند و افزایش قطعه ST بیش از ۱ میلی متر در دو یا چند لید اندامی و بیش‌تر از ۲ میلی‌متر در لیدهای پره کوردیال داشتند. گروه (SK-) شامل افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد با افزایش قطعه ST بودند که زمان طلایی دریافت ترومبولیتیک (کم تر از ۶ ساعت) را از دست داده و یا کنترااندیکاسیونی برای دریافت SK داشته اند. کنترااندیکاسیون‌های مطلق و نسبی دریافت SK بر مبنای کتاب برانوالد۲۰۱۲ (۱۴) اعمال گردید. معیار خروج شامل سن کم تر از ۴۰ و بالاتر از ۷۰ سال، شوک کاردیوژنیک (BP<80)،MI قبلی، کانسر و بیماری‌های التهابی قبلی، کوگولوپاتی و بیماری‌های خونی قبلی، بیماری انسدادی ریوی شدید،آنمی (HB<11.5)، پلی سیتمی (HB>16) ، نارسایی کبدی یا کلیوی (Cr>1.5mg/dl)،تجویز قبلی اریتروپویتین نوترکیب انسانی.

مشخصات دموگرافیک شامل سن، جنس و ریسک فاکتورهای بیماری کرونر قلبی شامل هیپرتانسیون، دیابت قندی، هایپرلیپیدمی و استعمال سیگار برای هر بیمار در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. بیماران در این مطالعه از نظر ریسک فاکتورهای قلبی ذکر شده همسان سازی شدند.

در افراد گروه (SK^+) قبل از شروع SK یک ساعت پس از دریافت SK و در روز سوم، سطح سرمی EPO مورد سنجش قرار گرفت. در گروه (SK^-) سطح سرمی EPO نیز در سه نوبت بدو ورود، یک ساعت بعد و روز سوم اندازه گیری شد. ۵ سی سی نمونه خون بلافاصله به آزمایشگاه ارسال و جدا سازی سرم انجام گرفته و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس EPO توسط کیت های اریتروپویتین Erythropoitin Elisa kit (IBL96) به روش SANDWICH توسط دستگاه الایزا ریدر مدل STATFOX مورد سنجش قرار گرفت.

همچنین سطح هموگلوبین، آنزیم‌های قلبی تروپونین I، CK-MB، Creatin و Bun نیز برای هر بیمار اندازه‌گیری شد. موفقیت درمان ترومبولیتیک بر اساس معیارهای زیر ارزیابی شد:

۱- بهبودی قابل ملاحظه درد یک ساعت پس از دریافت ترومبولیتیک

۲- افت قطعه ST به بیش از ۵۰ درصد میزان اولیه که توسط مقایسه ECG بدو ورود با ECG یک ساعت پس از دریافت ترومبولیتیک انجام شد.

در این مطالعه وجود آریتمی بطنی و دهلیزی و مورتالیته ۶ ماهه و میزان اختلال عملکرد سیستولی (کسر جهشی) در طی روز اول بستری توسط روش اکوکاردیوگرافی (به روش Simpson) مورد بررسی قرار گرفت.

داده های به دست آمده در نرم افزار آماری SPSS18.0 ثبت شد. داده های پارامتریک به صورت میانگین ± انحراف معیار و داده های غیر پارامتریک به صورت توصیفی شرح داده شدند. آزمون آماری student-t برای داده های پارامتریک و آزمون مجموع مربعات برای داده های غیرپارامتریک مورد استفاده قرار گرفت. مقدار P کم تر از ۰/۰۵ نیز به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۷۰ بیمار با علایم سندرم حاد کرونری و با تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۵ بیمار واجد شرایط درمان ترومبولیتیک و ۳۵ بیمار بدون شرایط دریافت استرپتوکیناز مورد مطالعه قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی در این دو گروه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

توزیع عوامل خطر شامل سابقه خانوادگی بیماری قلبی-عروقی، هایپرتنشن، دیابت، هایپرلیپیدمی و کشیدن سیگار در دو گروه در جدول شماره ۲ شرح داده شده است.

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی دو گروه مورد بررسی

متغیر	SK –	SK +	سطح معنی داری
سن (سال)	۶۴/۴+۹/۹	۵۴/۹+۱۰/۵	۰/۰۷
جنس (تعداد/درصد)			
زن	۱۸ (۵۱/۴)	۱۷ (۴۸/۶)	۰/۰۷
مرد	۱۱ (۳۱/۴)	۲۴ (۶۸/۶)	
CPK-MB(u/l)	۱۲۵/۵+۱۳۵/۸	۱۰۸/۷+۹۶/۴	۰/۵۵
هموگلوبین (g/dl)	۱۲/۸۷+۱/۰	۱۲/۶+۱/۴	۰/۴۶
کراتینین (mg/dl)	۱/۰+۰/۲	۰/۹۹+۰/۳	۰/۴۴
BUN	۱۹/۹+۵/۳	۱۸/۴+۷/۱	۰/۳۳
تروپونین I	۱۰/۲+۱۱/۴	۱۸/۳+۵/۸	۰/۳۶

جدول شماره ۲: توزیع عوامل خطر بیماری قلبی- عروقی در دو گروه مورد بررسی

عامل خطر	SK – تعداد(درصد)	SK + تعداد(درصد)	سطح معنی داری
سابقه خانوادگی CAD	۱۱ (۳۱/۴)	۱۵ (۴۲/۹)	۰/۲۳
هایپرتنشن	۱۰ (۲۸/۶)	۱۷ (۴۸/۶)	۰/۰۷
دیابت	۹ (۲۵/۷)	۵ (۱۴/۳)	۰/۱۸
هایپرلیپیدمی	۹ (۲۵/۷)	۸ (۲۲/۹)	۰/۵
کشیدن سیگار	۱۱ (۳۱/۴)	۱۲(۳۴/۳)	۰/۵

سطح پلاسمایی EPO در سه نوبت بدو مراجعه، ۱ ساعت بعد از دریافت SK (و یا ۱ ساعت بعد از بستری در کسانی که SK نگرفته‌اند) و روز سوم بستری، در همه بیماران اندازه‌گیری شد. میانگین سطح پلاسمایی EPO در دو گروه SK^- و SK^+ در جدول شماره ۳ شرح داده شده است. همچنین سطح سرمی EPO در سه نوبت اندازه‌گیری ارتباطی با سطح هموگلوبین اولیه در دو گروه نداشته است ($p > ۰/۰۵$).

جدول شماره ۳: میانگین سطح پلاسمایی اریتروپوئیتین در سه نوبت در دو گروه -SK و +SK

اریتروپوئیتین(IU/L)	SK-	SK+	سطح معنی داری
بدو مراجعه	۱۰/۸+۷/۲	۱۳/۴+۶/۰	۰/۱۱
ساعت اول	۱۳/۰+۱۲/۶	۱۴/۳+۵/۸	۰/۵۸
روز سوم	۱۴/۵+۱۲/۲	۱۷/۱+۸/۹	۰/۳۰

اگر چه از نظر بالینی سطوح پلاسمایی EPO اندوژن در بیماران واجد شرایط دریافت SK در بدو مراجعه و هم بعد از دریافت SK و در روز سوم بالاتر بوده، ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد.

کسر تخلیه‌ای بطن چپ در همه بیماران مورد مطالعه در روز اول بستری توسط اکوکاردیوگرافی بررسی شد و به طور معنی‌داری در بیماران SK^+ بالاتر بوده است (به ترتیب ۸/۵ درصد ±۴۳ درصد در مقابل ۹/۶ درصد ±۳۵/۳ درصد، $p = ۰/۰۰۱$.

از ۳۵ بیماری که SK^+ بودند در ۸ بیمار (۲۲/۸ درصد)، بیمار درد قفسه سینه تا یک ساعت بعد از دریافت SK بهبود نداشته است. همچنین در ۱۱ بیمار (۳۱/۴ درصد) قطعه ST کاهش بیشتر از ۵۰ درصد تا یک ساعت بعد از SK نداشتند که به عنوان عدم موفقیت درمانی ترومبولیتیک در نظر گرفته شدند. ۶ بیمار (۱۷/۱ درصد) نیز بعد از دریافت SK آریتمی‌های بطنی را تجربه کردند. میانگین سطوح پلاسمایی EPO در این دسته از بیماران در جدول شماره ۴ خلاصه شده است.

جدول شماره ۴: سطوح پلاسمایی اریتروپوئیتین در بیماران دریافت کننده SK (IU/L)

		اریتروپوئیتین بدو مراجعه	اریتروپوئیتین ساعت اول	اریتروپوئیتین روز سوم	سطح معنی داری
کاهش درد	+-	۱۱/۵+۶/۴	۱۲/۷+۶/۲	۱۱/۵+۳/۱	$p < ۰/۰۵$
۱ (ساعت بعد از SK)		۱۴/۰+۶/۰	۱۴/۸+۵/۷	۱۸/۸+۹/۴ *	
کاهش S-T	-+	۸/۸+۲/۷	۱۰/۰+۳/۱	۱۰/۶+۳/۶	$p < ۰/۰۵$
۱ (ساعت بعد از SK)		۱۵/۶+۶/۰*	۱۶/۳+۵/۷*	۲۰/۱+۹/۱*	
آریتمی ۱ساعت از SK	+-	۱۳/۵+۵/۷	۱۴/۲+۵/۶	۱۷/۵+۹/۴	$p > ۰/۰۵$
		۱۳/۲+۸/۱	۱۴/۹+۷/۲	۱۵/۳+۶/۲	

سطح EPO در بیمارانی که موفقیت درمان ترومبولیتیک داشتند به طور معنی‌داری بیش‌تر از افرادی بود که موفقیت درمانی نداشتند. اما بروز آریتمی بطنی با سطح EPO ارتباطی نداشته است.

فاصله زمانی شروع درد تا شروع تزریق SK با موفقیت درمانی از نظر کاهش قطعه ST ارتباط معنی‌داری نداشته است ($p = ۰/۳$). ولی با کاهش درد قفسه سینه ارتباط معنی‌داری داشته به طوری‌که افرادی که زودتر تحت درمان قرار گرفتند، پاسخ بهتری داشتند ($p = ۰/۰۴$).

سطوح پلاسمایی EPO که در سه زمان اندازه‌گیری شد، ارتباط معنی‌داری با کسر تخلیه‌ای بطنی بیماران هم در گروه SK^+ و هم در گروه SK^- داشت.

مرگ داخل بیمارستانی برای هیچ بیماری از دو گروه اتفاق نیفتاد. در پیگیری ۶ ماهه بیماران مجموعاً ۴ مورد مرگ وجود داشت که ۳ مورد از بیمارانی که درمانی ترومبولیتیک دریافت نکرده بودند و ۱ مورد از دریافت‌کنندگان SK بود. در هر ۴ مورد مرگ، کسر تخلیه ای بطنی بیمارستانی آن‌ها زیر ۲۵ دصد بوده است.

بحث

این مطالعه بر روی ۷۰ بیمار با انفارکتوس حاد قلبی در دو گروه دریافت کننده و غیردریافت کننده استروپتوکیناز صورت گرفت و سطح EPO در سه نوبت بدو مراجعه، بعد از دریافت SK و روز سوم اندازه‌گیری شد. با توجه به نتایج به دست آمده، در این مطالعه، سطح EPO در سه نوبت، ارتباطی با سطح هموگلوبین اولیه بیماران در هر دو گروه نداشته است. بنابراین افزایش سطح EPO بیماران مستقل از سطح هموگلوبین آن‌ها بوده است. همچنین فاکتورهای خطر شامل دیابت، فشار خون، هایپرلیپیدمی و سیگار در دو گروه همسان سازی شد بود.

در این مطالعه شواهد حاکی از عدم تفاوت در افزایش سطح EPO در دو گروه SK^+ و SK^- بوده است. البته در گروه SK^+ بیمارانی که سطح EPO بالاتری داشته و در طی بستری سطح EPO بالاتر بوده، پاسخ درمانی بهتری به درمان ترومبولیتیک نشان دادند. همچنین کسر تخلیه‌ای بطنی نیز در افراد با سطح Epo بالاتر چه در گروه -SK و چه در گروه SK^+ بالاتر بود و ارتباط معنی دار و مثبتی بین سطح EPO و درصد EF وجود داشت.

در مطالعه Reo Nakamura و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین سطح هموگلوبین و EPO در بیماران AMI مشاهده نشد(۱۵). در مطالعه Ferrorio و همکاران نیز ارتباطی بین هموگلوبین اولیه و سطح EPO در بیمارن AMI گزارش نشد(۱۶).

در مورد مکانیسم افزایش EPO سرمی در بیماران AMI، Figuero و همکارانش گزارش کرده اند که تولید EPO و بروز گیرنده‌های EPO ، توسط فاکتورهای القایی هایپوکسی*(HIF-1) در طی پروسه آسیب ناشی از ریپرفیوژن ایسکمیک، تحریک می‌شود(۱۸). بنابراین افزایش غلظت سرمی EPO در بیماران AMI که تحت درمان ترومبولیتیک قرار می‌گیرند ممکن است ناشی از مکانیسم مشابهی باشد، اگر چه مکانیسم دقیق آن هنوز شناخته نشده است. با توجه به ارتباط بین سطح Epo و میزان EF بطن چپ در بیماران AMI، باید در نظر داشت که افزایش EPO سرمی در بیماران AMI و تغییرات افزایشی آن در طی بستری ممکن است بر بهبود عملکرد قلبی در فاز مزمن MI تأثیرگذار باشد(۱)[1].

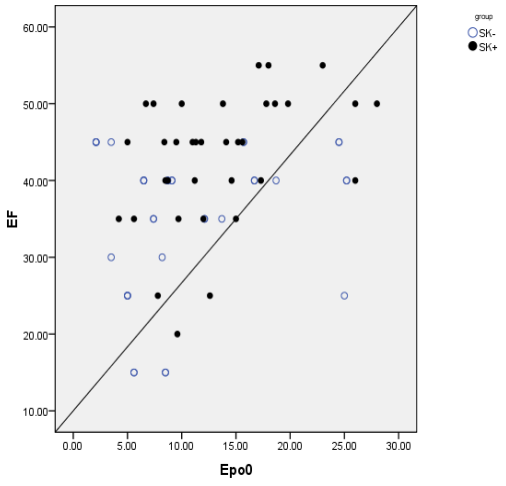
گزارش شده است که EPO آپوپتوز را سرکوب می‌کند و باعث ایجاد اثرات حفاظتی در سلول‌هایی که گیرنده‌های EPO را بروز می‌دهند می‌گردد که این اثر به واسطه پروتئین کینازهای ویژه‌ای انجام می‌شود که شامل janu-associated kinase (jak-2)، phosphatidylinositol 3-kinase (PI3k/Ak2) (۱۹) و مسیر Ras-MAPkianse (۱۹،۲۰) می‌باشد.

از طرفی کاملاً مشخص شده است که گیرنده‌های EPO در میوکارد نیز بروز می‌کنند(۲۱). همچنین نشان داده شده است که مسیر Jak-2 در عملکرد محافظتی در برابر آسیب ریپرفیوژن ایسکمیک دخیل می‌باشد(۲۲). به علاوه فعالیت Ak2 قلبی نیز در تضعیف آپوپتوز القا شده به دنبال آسیب ایسکمیک دخیل می‌باشد(۲۶-۲۳). آسیب قلبی ناشی از ریپرفیوژن ایسکمی که بر روی قدرت انقباضی قلب تأثیر می‌گذارد، معمولاً چند ساعت بعد از شروع مکانیسم آپوپتوز، آغاز می‌شود. در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که تزریق EPO در طی فاز حاد MI، موجب کاهش اندازه منطقه انفارکت از طریق سرکوب آپوپتوز سلول های میوکارد می‌شود.

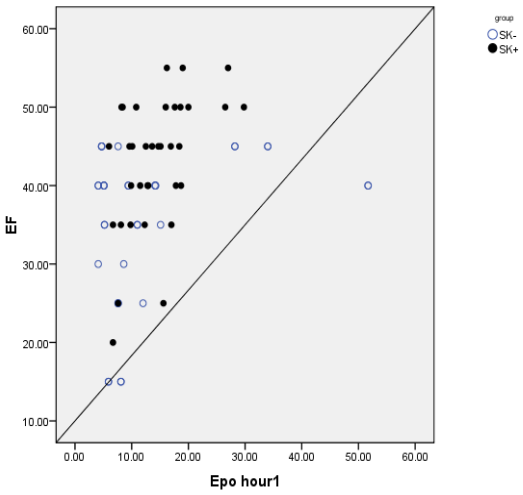
1-hypoxia induced factor

Lin و همکاران نشان دادند که ورقه‌های ژلاتینی حاوی یک واحد EPO عملکرد بطنی را در موش‌ها بهبود می‌بخشد بدون اینکه باعث پلی سیتمی شود(۲۷). در سال های اخیر، ارتباط بین سطح سرمی EPO و نارسایی قلبی نیز گزارش شده است(۲۸). بنابراین این شواهد نیز حاکی از اثر EPO در فاز مزمن MI است که باید به طور وسیع تری مورد مطالعه قرار گیرد.

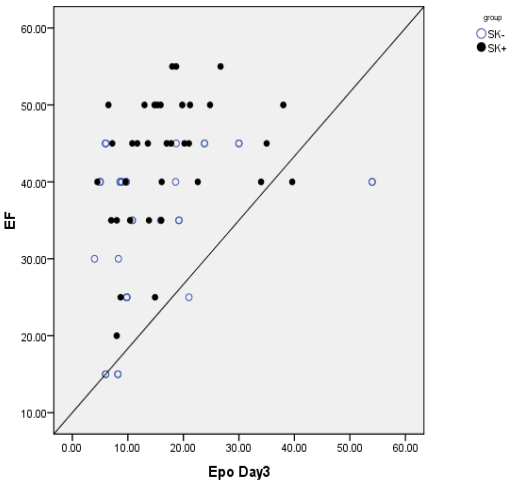
در پایان می‌توان نتیجه گیری کرد که بنابراین با توجه به یافته های این مطالعه، EPO اندوژن در سیر انفارکتوس حاد میوکارد نقش محافظتی برای قلب دارد و سیر زمانی افزایش آن بعد از MI می‌تواند به بهبود پیامدهای بعد از AMI کمک کند و به طور مستقیم با افزایش کسر تخلیه‌ای بطنی بعد از AMI ارتباط دارد (جدول شماره ۵) (نمودارهای شماره ۱و۲و۳). همچنین سطوح بالاتر EPO اندوژن با افزایش موفقیت درمان ترومبولیتیک با استرپتوکیناز نیز ارتباط مستقیم دارد. بنابراین با توجه به نتایج این مطالعه و شواهد موجود از سایر مطالعات قبلی، باید نقش محافظتی قلبی EPO بیش تر مورد توجه قرار گیرد. با توجه به یافته‌های این مطالعه و سایر مطالعات، پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای جهت بررسی اثرات تزریق اریتروپوئیتین اگزوژن در بهبود اولیه و همچنین پیامدهای دراز مدت بیماران دچار AMI طراحی و انجام گردد.



نمودار شماره ۱: ارتباط سطح پلاسمایی ارتیتروپوئیتین بدو مراجعه با EF در دو گروه



نمودار شماره ۲: ارتباط سطح پلاسمایی ارتیتروپوئیتین ساعت اول با EF در دو گروه



نمودار شماره ۳: ارتباط سطح پلاسمایی ارتیتروپوئیتین روز سوم با EF در دو گروه

جدول شماره ۵: ارتباط سطح ارتیروپوئیتین با کسر جهشی

		اریتروپوئتین بدو ورود	اریتروپوئتین ساعت اول	اریتروپوئتین روز سوم	کسر جهشی
اریتروپوئتین بدو ورود	Pearson Correlation	1	.805*	.756*	.356*
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.003
اریتروپوئتین ساعت اول	Pearson Correlation	.805*	1	.827*	.346*
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.003
اریتروپوئتین روز سوم	Pearson Correlation	.756*	.827*	1	.322*
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.007
کسر جهشی	Pearson Correlation	.356*	.346*	.322*	1
	Sig. (2-tailed)	.003	.003	.007	

* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

References

1. Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs Benjamin IJ. Cecil Essentials of Medicine. 7th edition. Chicago : W.B. Saunders, 2007.
2. Fauci As, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. Philadelphia: McGraw-Hill, 2008.
3. Moon C, Krawczyk M, Ahn D. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 ;100(20):11612-17.
4. Jelkmann W. Erythropoeitin: structure control of production ,and function. Physiol Rev1992;72:449-489.
5. Siren AL, Fratellim D,Brines A, Goemans C ,Casagrande S ,Lewczuk p. Erythropoeitin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. Proc natl acad sci USA 2001;98:4044-4049.
6. Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, A khisaroglu M, Konakc S, U lukus C. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. Proc Natel Acad Sci USA 2002;99:2258-2263.
7. Grimm C,Wenzel I, Groszer M, Mayser H, Seeliger M, Samardzija M. HIF 1 induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light induce retinal degeneration. NAT Med 2002; 8:718-724.
8. Ogelvi M, Yu X, Nicholas-Metral V, Pulido SM, Liu C, Ruegg UT. Erythropoietin stimulate proliferation and interferes with differentiation of myoblast .J Biol Chem2000;275:39754-39761.
9. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia- reperfusion injury and promote beneficial remodeling. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100: 4802-4806.
10. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS , Walton GB. A novel protection effect of erythropoietin in the infracted heart. J Clin Invest 2003;112:999-1007.
11. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: A randomized controlled study. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1775-1780.
12. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, Lamanca J , Hudaihed A , Androne ASA. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003;107:294-299.
13. Belonje AM, Westenbrink BD, Voors AA, von Haehling S, Ponikowski P, Anker SD.

Erythropoietin levels in heart failure after an acute myocardial infarction: Determinants, prognostic value, and the effects of captopril versus losartan. Am Heart J 2009; 157:91 – 96.

14. Elliot M_Ant man and David A Morrow. STEMI management.Roberto Borrow and et al. BRAUNWALD,S HEART DISEASE.9th ed . Philadelphia: Sunders Elsevier-2012.P1115.
15. Reo Nakamura Akihiko Tkahashi. Erythropoietin inpatient with acute coronary syndrome and its cardioprotective action after PCI. Circulation 2009; 1920-1926
16. Ferrario M, Massa M, Rosti V, Campanelli R, Ferlini M, Marinoni B, et al. Early hemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction. European Heart Journal 2007; 28: 1805 – 1813.
17. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2005 ;345(9):1406-12.
18. Figueroa YG, Chan AK, Ibrahim R, Tang Y, Burow ME, Alam J, et al. NF-κB plays a key role in hypoxia-inducible factor-1 – regulated erythropoietin gene expression. Exp Hematol 2002; 30: 1419 – 1427.
19. Lin Y, Brown L, Hedley DW, Barber DL, Benchimol S. The death promoting activity of p53 can be inhibited by distinct signaling pathways. lood 2002; 100: 3990 – 4000.
20. Wojchowski D, Gregory RC, Miller CP, Pandit AK, Pircher TJ. Signal transduction in the erythropoietin receptor system. Exp Cell Res 1999; 53: 143 – 156.
21. Paffett-Lugassy N, Zon LI. Epo-EpoR signaling not required for cardiovascular or neural development. Blood 2002; 100: 2277-2279.
22. Bolli R, Bhatti ZA, Tang XL, Qiu Y, Zhang Q, Guo Y, et al. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide. Circ Res 1997; 81: 42 – 52.
23. Becke LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion .Prog Cardiovasc Dis 1987; 30: 23 – 44.
24. Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. Circ Res 1996; 79: 949 – 956.
25. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, Clark WA, Sonnenblick EH, Krajewski S, et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. Lab Investig 1996; 74: 86 – 107.
26. Veinot JP, Gattinger DA, Early F. Apoptosis in human myocardial infarcts. H Hum Pathol 1997; 28: 485 – 492.
27. Lin X, Fujita M, Kanemitsu N, Kimura Y, Tambara K, Goditha UP, et al. Sustained-release erythropoietin ameliorates cardiac function in infarcted rat – heart without inducing polycythemia. Circ J 2007; 71:132 – 137.
28. Donald SS, Dov W, Miriam B, Adrian I, David S, Gad K, et al. Erythropoietin in heart failure. Semin Nephrol 2005; 25: 397 – 403.