

The Levels of Klotho and Endothelin-1 in Aqueous Humor and Plasma of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome

Sorkhabi R, MD; Ghorbani Haghju A, PhD; Kiavar A, MD*

Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* Corresponding Author: alikiavar@gmail.com

Purpose: To investigate the levels of Klotho and Endothelin-1(ET-1) in plasma and aqueous humor in patients with pseudoexfoliation syndrome (PES).

Methods: Fifteen individuals with PES and 15 age-matched subjects without PES who were scheduled for cataract extraction participated in the study. Samples of aqueous humor and peripheral blood were taken in the operating room just before cataract surgery. All the samples were analyzed using ELISA test to evaluate the levels of Endothelin-1 and Klotho protein.

Results: Mean plasma level of Klotho was 56.32 ± 10.25 ng/ml and 65.06 ± 12.32 ng/ml in controls. Mean aqueous level of Klotho was 49.02 ± 10.98 ng/ml and 56.31 ± 7.68 ng/ml, respectively. Mean plasma level of ET-1 was 1.66 ± 0.75 pg/ml in the PES group and 1.16 ± 0.34 pg/ml in controls. Mean aqueous level of ET-1 was 1.28 ± 0.04 pg/ml and 1.17 ± 0.09 pg/ml, respectively. Aqueous (CC = -0.61) and plasma (CC= -0.65) levels of Klotho had a negative correlation with the severity of pseudoexfoliation. Neither aqueous nor plasma levels of ET-1 demonstrated such a correlation.

Conclusion: Klotho level significantly decreased and ET-1 level significantly increased in pseudoexfoliation syndrome. Klotho exhibited a stronger correlation with the severity of pseudoexfoliation as compared to ET-1.

Keywords: Aqueous, Endothelin-1, Klotho, Plasma, Pseudoexfoliation

• Bina J Ophthalmol 2015; 20 (2): 162-167.

Received: 20 May 2014

Accepted: 13 July 2014

سطح پروتیین "کلتو" و "اندوتلین-۱" در سرم و زلالیه بیماران با سندرم سودواکسفولیشن

دکتر رعنا سرخابی^۱، دکتر امیر قربانی حق‌جو^۲ و دکتر علی کیاور^۳

هدف: اندازه‌گیری سطح سرمی و زلالیه پروتیین کلتو و اندوتلین-۱ در سندرم سودواکسفولیشن (PES) و ارتباط آن‌ها با شدت سندرم سودواکسفولیشن.

روش پژوهش: پانزده بیمار مبتلا به PES کاندید جراحی آب‌مرورید و ۱۵ فرد مبتلا به آب‌مرورید وابسته به سن کاندید جراحی، جهت ورود به مطالعه انتخاب شدند. نمونه زلالیه در اتاق عمل قبل از انجام جراحی آب‌مرورید و نمونه سرم از خون محیطی هم‌زمان تهیه گردید و سطح اندوتلین-۱ (ET-1) و کلتو توسط روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میزان پروتیین کلتو در سرم گروه PES، 56.32 ± 10.25 (ng/ml) و در گروه شاهد 65.06 ± 12.32 (ng/ml) و هم‌چنین در زلالیه گروه PES، 49.02 ± 10.98 (ng/ml) و در گروه شاهد 56.31 ± 7.68 (ng/ml) بود. متوسط سطح ET-1 در سرم گروه PES، 1.66 ± 0.75 (pg/ml) و در گروه شاهد 1.16 ± 0.34 (pg/ml) و در زلالیه گروه PES، 1.28 ± 0.04 (pg/ml) و در گروه شاهد 1.17 ± 0.09 (pg/ml) بود. سطح سرمی و زلالیه ET-1 در سندرم سودواکسفولیشن به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود. سطح کلتو زلالیه با ضریب همبستگی -0.61 و هم‌چنین سطح سرمی کلتو با ضریب همبستگی -0.65 رابطه معکوس معنی‌داری با شدت سودواکسفولیشن داشت که این رابطه در مورد ET-1 سرم و زلالیه معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: در سندرم سودواکسفولیشن سطح کلتو کاهش معنی‌دار و سطح اندوتلین-۱ افزایش معنی‌داری دارد. کلتو بیش

از اندوتلین-۱ با میزان شدت سودواکسفولیشن مرتبط است.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۳؛ دوره ۲۰، شماره ۲: ۱۶۷-۱۶۲.

• پاسخ‌گو: دکتر علی کیار (e-mail: alikiavar@gmail.com)

۱- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- دانشیار - دکترای بیوشیمی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تبریز - خیابان عباسی - بیمارستان نیکوکاری

دریافت مقاله: ۳۰ اردیبهشت ۱۳۹۳

تایید مقاله: ۲۲ تیر ۱۳۹۳

مقدمه

کلوتو (Klotho) ژنی است که با ساخت پروتیین هم‌نام، کارکردهای مختلفی را به عهده دارد. این ژن در سال ۱۹۹۷ به صورت تصادفی توسط Kuro-o و همکاران وی کشف و به نام الهه یونانیان نام‌گذاری شد. حذف این ژن در موش‌ها باعث ایجاد تظاهرات مشابه فرایند افزایش سن مانند کلسیفیکاسیون عروق و تغییرات متابولیسم کلسیم - فسفات و هم‌چنین کاهش طول زندگی آن‌ها شد. پروتیین کلوتو به دو شکل وجود دارد؛ شکل اول به صورت غشایی در توبول‌های کلیه و شکل دوم به صورت محلول در خون و سایر مایعات بیولوژیک بدن یافت می‌شود. در پژوهش‌های مختلف صورت گرفته روی این پروتیین، کاهش آن در موارد زیر مشخص شده است. افزایش سن، دیابت، بیماری پرفشاری خون، نارسایی مزمن کلیوی، ایسکمی کلیه و بیماری گلومرونفریت^۱.

پروتیین کلوتو نقش مهمی در باقی ماندن هموستاز و سلامت دیواره اندوتلیال عروق دارد. در مدل‌های حیوانی، نبود ژن کلوتو باعث کارکرد مختل سلول‌های اندوتلیال و کلسیفیکاسیون منتشر عروقی شده که در نتیجه عدم تعادل بین گشادکننده‌ها و تنگ‌کننده‌های عروقی روی می‌دهد و مهم‌ترین علت نیز کاهش دسترسی بیولوژیک نیتریک اکسید بوده است^۱.

اندوتلین-۱ (ET-1) یک پپتید ۲۱ آمینواسیدی است که به عنوان قوی‌ترین تنگ‌کننده عروقی در بدن عمل می‌کند. هم‌چنین در چشم انسان در تنظیم میزان جریان خون چشمی و انقباضات شبکه ترابکولر جهت کنترل فشار داخل چشمی و به میزان کم‌تر در فعالیت جسم‌مژگانی از طریق گیرنده ET_A موثر است^{۲،۳}.

اندوتلین-۱ به صورت فعال توسط جسم‌مژگانی در چشم ترشح می‌شود که این مساله توسط تحریک یووا با لیزر به صورت افزایش ناگهانی و فوری ترشح اندوتلین به زلالیه و به دنبال آن افزایش فشار داخل چشمی نشان داده شده است^{۴،۵}.

سندرم سودواکسفولیشن یک فیبریلوپاتی با علت نامشخص

وابسته به سن است که یکی از شایع‌ترین علل گلوکوم زاویه باز ثانویه و شدیدتر از گلوکوم زاویه باز اولیه است. در مطالعات نشان شده که مواد سودواکسفولیشن به صورت منتشر در تمام بدن از جمله عروق، قلب، کبد و ریه یافت می‌شود و تنها محدود به اتاق قدامی چشم نمی‌باشد. این رشته‌های سودواکسفولیتیو همراهی نزدیکی با فیبروبلاست‌ها، کلاژن و رشته‌های الاستیک دارند و الاستین بخش مهمی از ماتریکس خارج سلولی آرتریول‌ها می‌باشد. مطالعات به این نکته تاکید دارند که کارکرد مختل سلول‌های اندوتلیال احتمالاً در بیماری‌زایی سودواکسفولیشن موثر است^{۶،۷}.

با توجه به وجه مشترک کارکرد مختل سلول‌های اندوتلیال در سندرم سودواکسفولیشن و کمبود پروتیین کلوتو و هم‌چنین پیامدهای مشابه کارکرد اندوتلین به نظر می‌رسد که لازم است تا کمبود این پروتیین در این سندرم مورد ارزیابی قرار گیرد. تاکنون مطالعات انجام شده در مورد پروتیین کلوتو بیش‌تر متوجه بیماری‌های قلبی - عروقی و کلیوی بوده و به نظر می‌رسد که تحقیق مشابهی در مورد ارزیابی میزان این پروتیین در سندرم سودواکسفولیشن انجام نشده است. این مطالعه جهت تعیین میزان این پروتیین (Klotho) و اندوتلین-۱ در سرم و هم‌چنین زلالیه افراد مبتلا به سندرم سودواکسفولیشن و مقایسه آن با افراد فاقد این سندرم می‌باشد.

روش پژوهش

در این مطالعه ۱۵ بیمار با تشخیص اولیه آب‌مرورید وابسته به سن بدون سابقه بیماری چشمی و هم‌چنین فاقد بیماری‌های قلبی - عروقی، کلیوی و دیابت، به عنوان گروه شاهد و ۱۵ نفر با سندرم سودواکسفولیشن چشمی بدون علائم گلوکوم حضور داشتند. تمامی بیماران از محدوده سنی ۴۰ تا ۸۰ سال انتخاب و از نظر جنسی، سنی، شاخص توده بدنی (BMI) و فشارخون همسان‌سازی شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: سابقه هرگونه جراحی

نمونه‌ها در دمای ۴- منجمد گردیده و در پایان روز تمامی نمونه‌های تهیه شده از سرم و زلالیه به مرکز تحقیقات دارویی دانشگاه جهت انجماد در دمای ۷۰- منتقل گردیدند. پس از تکمیل شدن تعداد مورد نیاز، نمونه‌ها توسط روش الیزا بررسی و غلظت پروتیین کلوتو و اندوتلین-۱ تعیین شد. تمامی نمونه‌های مورد تحلیل، کم‌تر از ۲ ماه منجمد شده بودند.

روش تحلیل آماری

برای انجام تحلیل‌های آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۹ استفاده گردید و با توجه به وجود متغیرهای کمی و کیفی جهت مقایسه متوسط و توزیع غلظت پروتیین کلوتو و اندوتلین در بین گروه‌ها، از آزمون غیرپارامتری Mann-Whitney و جهت بررسی رابطه با شدت سندرم سودواکسفولیشن از ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده گردید. مقادیر P کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

روش آزمایشگاهی جهت بررسی غلظت اندوتلین-۱ و کلوتو

سطح سرمی پروتیین اندوتلین-۱ و کلوتو با استفاده از کیت الیزا EASTBIOPHARM و دستگاه : ELISA plate reader (STATFAX2100, Multi-detection Multi Plate Reader.USA) با $CV < 10\%$ و $CV < 12\%$ Intra-Assay و Inter-Assay اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها

گروه‌های مورد مطالعه از نظر میانگین سنی، نسبت جنسی، نمایه توده بدنی (BMI)، قند خون ناشتا و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات جمعیت‌شناسی گروه‌های مورد مطالعه

میزان P	سندرم سودواکسفولیشن	گروه شاهد	تعداد
	۱۵	۱۵	
نسبت جنسی زن/ مرد	۸,۷	۸,۷	۰,۸۶
سن (سال)	۶۸±۸	۶۶±۸	۰,۶۲
نمایه توده بدنی (Kg/M ²)	۲۱,۴±۱,۹۷	۲۱,۲۲±۲,۴۴	۰,۸۰
قند خون ناشتا (Mg/dl)	۹۵±۶	۹۴±۵	۰,۷۴
فشار خون (mmHg)			
سیستولیک	۱۳۴±۲۱	۱۳۳±۲۳	۰,۶۵
دیاستولیک	۷۸±۱۷	۸۲±۱۲	۰,۷۷

×مقایسه میانگین‌ها توسط آزمون Mann-Whitney انجام گرفته است.

داخل چشمی، دید بهتر از ۲۰/۴۰، فشار داخل چشمی بالای ۲۱ میلی‌متر جیوه، سابقه مصرف داروهای موضعی چشمی به جز اشک مصنوعی در ۶ ماه اخیر، سابقه بیماری التهابی یا قلبی-عروقی یا کلیوی (طبق مطالعات قلبی سطح اندوتلین-۱ و کلوتو در بیماری‌های قلبی عروقی و کلیوی دچار تغییر می‌گردد)، سابقه هرگونه مصرف داروی سیستمیک در ۶ ماه گذشته (به دلیل احتمال تاثیر داروهای سیستمیک بر سطح اندوتلین-۱)، یافته‌های سایر بیماری‌های چشمی از جمله مشکلات شبکیه، یوویت و یا زاویه تنگ اتاق قدامی، وجود علائم گلوکوم شامل میدان دید محدود غیرمتناسب با آب‌مروارید و یا نسبت کاپ به دیسک اپتیک بالای ۰/۳ و یا نامتقارنی این نسبت بین دو چشم و وجود علائم آسیب چشمی یا آب‌مروارید غیروابسته به سن.

کلیه مراحل تحقیق به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسید و فرم رضایت آگاهانه از بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه اخذ گردید.

تمامی افراد، از بین بیماران مراجعه‌کننده به مرکز چشم‌پزشکی نیکوکاری تبریز انتخاب شدند و قبل از بستری به صورت کامل تحت معاینه کامل از جمله دید اولیه، معاینه کامل با اسلیت‌لمپ، تعیین فشار داخل چشمی، فوندوسکوپی و گونیوسکوپی و هم‌چنین معاینه و اخذ شرح حال سیستمیک به همراه پریمتری اولیه قرار گرفتند. درجه اکسفولیشن بیماران بر حسب معاینه اسلیت‌لمپ تعیین گردید (درجه ۱: مواد سودواکسفولیشن محو همراه لکه‌های محو روی سطح کپسول لنز، درجه ۲: مشاهده حاشیه واضح مواد اکسفولیشن روی کپسول لنز و مشاهده حاشیه واضح جزایر سودواکسفولیشن در مرکز و محیط لنز، درجه ۳: مشاهده حلقه کامل مواد سودواکسفولیشن روی سطح لنز، درجه ۴: مشاهده مواد سودواکسفولیشن شوره مانند روی لبه مردمک، درجه ۵: مشاهده مواد سودواکسفولیشن روی سطح خلفی قرنیه) این درجه‌بندی در مطالعه دیگری نیز به کار رفته است^۱. شدت آب‌مروارید در بین تمامی افراد مورد مطالعه تقریباً برابر و در حدی بود که معاینه فوندوسکوپی با لنز ۹۰ مقدور باشد. از تمامی بیماران در روز جراحی در وضعیت خوابیده (حداقل به مدت ۳۰ دقیقه) نمونه خون محیطی تهیه شد که بلافاصله سرم آن جدا و در دمای ۴- منجمد گردید. نمونه‌های زلالیه نیز در اتاق عمل در شرایط استریل و بلافاصله قبل از شروع جراحی از محل برش جراحی توسط سرنگ انسولین (۲۷ gage) با احتیاط کامل جهت جلوگیری از مخلوط شدن با خون در حد ۰/۱ تا ۰/۲ میلی‌لیتر تهیه شدند.

رابطه معکوسی بین سطح زلالیه و سرمی کلوتو با شدت سودواکسفولیشن می‌باشد و این در حالی بود که رابطه معنی‌داری بین شدت سودواکسفولیشن و سطح اندوتلین-۱ چه در سطح سرمی و چه در سطح زلالیه وجود نداشت (جدول ۳). لازم به توضیح است که این رابطه با توجه به مورد شاهدهی بودن مطالعه ما در یک مقطع زمانی نشان داده شده و جهت تعمیم آن نیاز به مطالعه آینده‌نگر یا طولانی‌تر می‌باشد.

جدول ۳- میزان همبستگی بین درجه شدت سودواکسفولیشن و سطح سرمی و زلالیه پپتیدها

ضریب همبستگی با شدت سودواکسفولیشن	
سطح کلوتو سرم	-۰٫۶۵
سطح کلوتو زلالیه	-۰٫۶۱
سطح اندوتلین-۱ سرم	بی‌معنی
سطح اندوتلین-۱ زلالیه	بی‌معنی

×ضرایب با فرمول همبستگی پیرسون محاسبه شده است.

هم‌چنین جهت کشف وجود رابطه بین BMI و سطح پروتیین کلوتو تحلیل آماری به صورت جداگانه در هر گروه جهت کاهش عوامل مداخله‌گر دیگر انجام شد که در این مورد رابطه معنی‌داری بین سطح پپتید کلوتو و BMI در هر گروه به تفکیک وجود نداشت (همه گروه‌ها $P > 0.05$ بود).

هم‌چنین رابطه معنی‌دار میان سطح کلوتو (چه سرم و چه زلالیه) و نوع جنسیت وجود نداشت (همه گروه‌ها $P > 0.05$).

میانگین سطح سرمی و زلالیه کلوتو و هم‌چنین میانگین سطح سرمی و زلالیه اندوتلین-۱ به تفکیک گروه‌ها در جدول ۲ و توزیع کلوتو زلالیه در نمودار ۱ نمایش داده شده است.

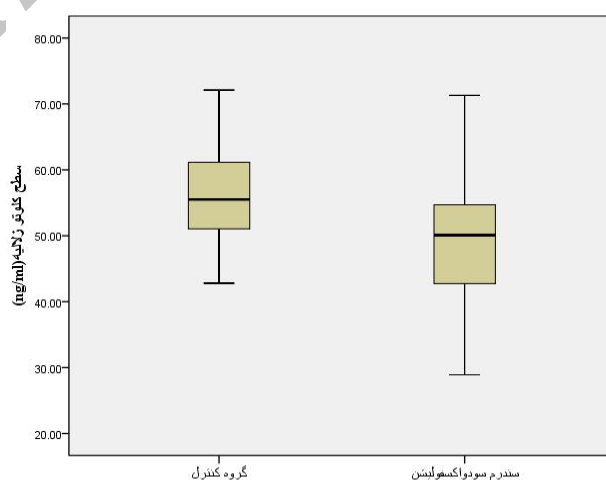
جدول ۲- مقایسه میانگین سطح پپتید کلوتو و اندوتلین-۱ سرم و زلالیه در گروه‌ها

گروه شاهد	سندرم سودواکسفولیشن	میزان P
سطح کلوتو سرم (ng/ml)	۶۵٫۰۶±۱۲٫۳۲	۰٫۰۴۶
سطح کلوتو زلالیه (ng/ml)	۵۶٫۳۱±۷٫۶۸	۰٫۰۴۸
سطح اندوتلین-۱ سرم (pg/ml)	۱٫۱۶±۰٫۳۴	۰٫۰۳۶
سطح اندوتلین-۱ زلالیه (pg/ml)	۱٫۱۷±۰٫۰۹	۰٫۰۳۱

×مقایسه میانگین‌ها توسط آزمون Mann-Whitney انجام گرفته است.

با توجه به تحلیل‌های آماری انجام شده مشخص گردید که سطح پروتیین کلوتو در سرم و زلالیه بیماران سندرم سودواکسفولیشن کم‌تر از گروه شاهد و برعکس سطح اندوتلین-۱ در سرم و زلالیه بیماران سودواکسفولیشن به صورت معنی‌داری بیش‌تر از گروه شاهد بود.

در گروه سندرم سودواکسفولیشن شدت بیماری بر حسب میزان سودواکسفولیشن به ۵ درجه تقسیم گردید (نحوه درجه بندی در قسمت روش‌ها توضیح داده شده است) و نوع رابطه شدت سودواکسفولیشن با هر یک از سطوح پروتیینی اندازه‌گیری شده (در گروه سودواکسفولیشن) بررسی گردید که سطح زلالیه و سرمی پروتیین کلوتوی رابطه معنی‌داری با شدت سودواکسفولیشن و با ضریب همبستگی منفی داشت که نشانه



نمودار ۱- نمودار پراکندگی و تفاوت میزان کلوتو سرم سندرم سودواکسفولیشن در مقایسه با گروه شاهد

بحث

در این مطالعه سطح اندوتلین-۱ و پپتید کلوتو در سرم و زلالیه در دو گروه سندرم سودواکسفولیشن و شاهد که از نظر سن و جنس و شاخص توده بدنی (BMI) همسان شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفت تا رابطه بین افزایش یا کاهش این پپتیدها در سرم و زلالیه با سندرم سودواکسفولیشن مورد بررسی قرار گیرد.

در مطالعه‌ای که توسط Koliakos و همکاران^۹ وی در سال ۲۰۰۴ در مورد سطح اندوتلین-۱ زلالیه در دو گروه شاهد و سندرم سودواکسفولیشن صورت گرفت، سطح اندوتلین-۱ به صورت معنی‌داری در گروه سودواکسفولیشن بالاتر بود. در مطالعه مشابه دیگری که در سال ۲۰۰۸ توسط Elgin و همکاران^{۱۰} وی در مورد سطح اندوتلین-۱ در زلالیه سه گروه شاهد، سندرم سودواکسفولیشن و گلوکوم سودواکسفولیشن انجام شده بود سطح اندوتلین-۱ به صورت معنی‌داری در گروه سندرم سودواکسفولیشن و گلوکوم سودواکسفولیشن بالاتر بود ولی بین این دو گروه اخیر، تفاوت وجود نداشت.

در مطالعه ما نیز تفاوت اندوتلین-۱ در سطح زلالیه بین دو گروه شاهد و سندرم سودواکسفولیشن به صورت معنی‌داری وجود داشت و سطح آن در این سندرم به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود، به علاوه در مطالعه ما تفاوت معنی‌دار در سطح سرمی اندوتلین-۱ گروه شاهد و سودواکسفولیشن نیز وجود داشت و نکته دیگری که در مطالعات قبل مورد بررسی قرار نگرفته بود رابطه بین میزان سودواکسفولیشن و سطح اندوتلین-۱ بود که در مطالعه ما گرچه نشان داده شد که سطح کلی این پروتیین به صورت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر است ولی رابطه معنی‌داری میان شدت سودواکسفولیشن و سطح این پپتید وجود نداشت البته جهت اثبات این رابطه نیاز به مطالعه طولانی‌مدت است و این رابطه در مطالعه ما تنها در یک مقطع زمانی نشان داده شده است.

در مطالعات متعددی مشخص شده که واکنش‌های اکسیداسیون که توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن در شرایط مختلف پاتولوژیک ایجاد می‌شوند باعث آزادسازی اندوتلین-۱ از سلول‌های اندوتلیال شده و سطح اندوتلین-۱ و هم‌چنین گیرنده‌های اندوتلین-۱ شامل (ET_B و ET_A) در بیماران با گلوکوم زاویه باز اولیه و گلوکوم فشار طبیعی و سندرم سودواکسفولیشن افزایش قابل توجهی دارد^{۱۱،۱۲}.

مطالعات متعددی در مورد نقش محافظتی پروتیین کلوتو در بیماری‌های قلبی عروقی و هم‌چنین در بیماری‌های کلیوی انجام

شده است و در اغلب این مطالعات بر اثر آنتی‌اکسیدان این پروتیین تاکید شده است^{۱۳،۱۴} و در مطالعات انجام شده بر روی حیوانات، تزریق این پروتیین باعث معکوس شدن فرایند اثرات افزایش سن گردیده است^{۱۴}. این پروتیین در بیماران با نفروپاتی مرتبط با فشارخون بالا، باعث افزایش بقای کلیه دچار نارسایی مزمن شده، هم‌چنین در هموستاز و ثبات دیواره عروقی و سلول‌های اندوتلیال نقش مهمی دارد^{۱۴}.

در مطالعه‌ای که توسط Kokkinaki و همکاران^{۱۵} در سال ۲۰۱۳ در مورد نقش کلوتو در بروز بیماری دژنراتیو ماکولا وابسته به سن انجام شده، پروتیین کلوتو نقش مهم و بازدارنده‌ای در فرایندهای اکسیداسیون بیماری دژنراتیو ماکولا به ویژه نوع مرطوب با اثر مثبت بر سلامت سلول‌های اپی‌تلیال شبکیه (RPE) دارد و هم‌چنین باعث کاهش ترشح عامل رشد عروقی مشتق از سلول‌های اندوتلیال می‌شود که نقش مهمی در افزایش عروق جدید در چشم دارد.

در مطالعه ما برای اولین بار میزان پروتیین کلوتو در زلالیه افراد مبتلا به سندرم سودواکسفولیشن اندازه‌گیری گردید که در تحلیل انجام شده سطح سرمی و زلالیه این پپتید در بیماران سودواکسفولیشن کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت و مهم‌تر از آن نشان داده شد که سطح این پپتید در بیماران سودواکسفولیشن با شدت سودواکسفولیشن ارتباط معکوس معنی‌داری دارد و این در حالی بود که چنین رابطه‌ای در سطح اندوتلین-۱ حاصل نشد. این یافته می‌تواند موید این نکته باشد که کلوتو دارای ارتباط قوی‌تری با روند سودواکسفولیشن مستقل از میزان اندوتلین-۱ و اختلالات عروقی مرتبط با اندوتلین-۱ بوده و می‌تواند نشان از نقش موضعی و احتمالاً ترشح موضعی این پپتید در سندرم سودواکسفولیشن باشد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به تعداد محدود بیماران و انتخاب گروه شاهد از میان بیماران کاندید جراحی آب‌مرورید (به دلیل ملاحظات اخلاقی) اشاره نمود و با توجه به این که آب‌مرورید یک فرآیند وابسته به سن است، می‌تواند بر روی سطح کلی پروتیین کلوتو تأثیرگذار بوده و میزان متوسط پروتیین کلوتو حاصل شده در این گروه ممکن است دقیقاً برابر میزان طبیعی نباشد ولی در این تحقیق جهت حذف این عامل، بیماران انتخاب شده در دو گروه، از میزان آب‌مرورید برابری برخوردار بودند. به نظر می‌رسد جهت مشخص کردن دقیق اثرات این پروتیین تازه کشف شده، تحقیقات جامع‌تر و تهاجمی‌تری مورد نیاز باشد.

نتیجه گیری

پروتیین کلوتو (پروتیین ضد پیری) در فرایندهای وابسته به سن همانند سندرم سودواکسفولیشن کاهش قابل توجهی دارد که این کاهش با پیشرفت شدت بیماری تشدید می‌یابد. با این مطالعه نمی‌توان اثر محافظتی کلوتو را به اثبات رسانید و برای این منظور نیاز به انجام مطالعات بر روی جمعیت بیش‌تر و پی‌گیری طولانی‌مدت بیماران می‌باشد در هر حال در صورت تایید اثر محافظتی کلوتو در ابتلا یا پیش‌رفت بیماری سودواکسفولیشن

افق جدیدی برای ساخت کلوتوی نو ترکیب قابل استفاده در چشم‌پزشکی و یا حتی ژن درمانی برای پیشگیری از این بیماری مزمن گشوده خواهد شد.

سپاس‌گزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز جهت همکاری در تامین اعتبار لازم در جهت انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Maltese G, Karalliedde J. The putative role of the antiageing protein klotho in cardiovascular and renal disease. *Int J Hypertens* 2012;757469.
2. Henry E, Newby DE, Webb DJ, et al. Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2528-2532.
3. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-363.
4. Hollo G, Lakatos P. Increase of endothelin-1 concentration in aqueous humour induced by argon laser trabeculoplasty in the rabbit. A preliminary study. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:289-293.
5. Guzey M, Vural H, Satici A. Endothelin-1 increase in aqueous humour caused by frequency-doubled Nd:YAG laser trabeculoplasty in rabbits. *Eye* 2001;15:781-785.
6. Schlotzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, et al. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752-1756.
7. Strenten BW, Li ZY, Wallace RN, et al. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1757-1762.
8. Jonas JB, Nangia V, Matin A, et al. Pseudoexfoliation: normative data and associations. The central India eye and medical study. *PLoS One*. 2013;21:8:e76770.
9. Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88:523-527.
10. Elgin E, Biçer T, Akin O, et al. Comparison of the levels of Endothelin-1 in aqueous humor in pseudoexfoliation glaucoma, pseudoexfoliation syndrome, and normal subjects. *J Glaucoma-Cataract* 2008;3.
11. Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation* 1995;92:357-363.
12. Emre M, Orgül S, Haufschild T, et al. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:60-63.
13. Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1596-1601.
14. Jimbo R, Shimosawa T. cardiovascular risk factors and chronic kidney disease-fgf23: a key molecule in the cardiovascular disease. *Int J Hypertens* 2014;2014:381082.
15. Kokkinaki M, Abu-Asab M, Gunawardena N. Klotho regulates retinal pigment epithelial functions and protects against oxidative stress. *J Neurosci* 2013;33:16346-1659.