

## تحقیقی

### ارتباط کوبالامین، فولات سرم و تست فتواسترس ریکاوری با دژنراسیون اگزوداتیو وابسته به سن ماکولا (ARMD) در سالمندان شهر مشهد

دکتر جواد هروی<sup>۱</sup>، منیره محجوب\*<sup>۲</sup>، لیدا معنوی فر<sup>۳</sup>، دکتر میر نقی موسوی<sup>۱</sup>، جلیل نجاتی<sup>۴</sup>، فاطمه محجوب<sup>۵</sup>

۱- دانشیار گروه بینایی‌سنجی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۲- مربی گروه بینایی‌سنجی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

۳- مربی گروه تکنولوژی علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۴- کارشناس حشره‌شناسی. ۵- دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات متعددی شیوع بالای کمبود کوبالامین و فولات سرم را در سالمندان گزارش کرده‌اند که مهم‌ترین عامل آن سوء‌تغذیه، گاستریت آتروفیک و مصرف داروها می‌باشد. دژنراسیون ماکولای وابسته به سن (ARMD) یکی از اختلالات دژنراتیو منطقه مرکزی رتین همراه با کاهش تیزیابی است. مطالعات اخیر ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین دژنراسیون ماکولا و کاهش فولات سرم، گلبول‌های قرمز و کاهش کوبالامین را گزارش کرده‌اند. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین دژنراسیون اگزوداتیو ماکولا در سالمندان با میزان فولات، کوبالامین و تست فتواسترس ریکاوری انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد - شاهدهی ۱۲۴ سالمند (۶۷ مرد و ۵۷ زن) که از میان ۳۰ خوشه جمعیتی که توسط مرکز بهداشت شهر مشهد طی سال ۱۳۸۵ معرفی شده بودند؛ شرکت داشتند. بیماران به منظور خون‌گیری به بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه نمودند. پس از جداسازی سرم، مقادیر فولات و کوبالامین به روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت DRG اندازه‌گیری شد. معاینات چشمی شامل افتالموسکوپی غیرمستقیم، اسلیت لمپ برای بررسی دژنراسیون اگزوداتیو ماکولار وابسته به سن و اندازه‌گیری زمان فتواسترس ریکاوری، توسط چشم پزشکی و اپتومتریست انجام گردید.

**یافته‌ها:** میانگین و انحراف معیار کوبالامین و فولات در گروه مبتلا به دژنراسیون ماکولا به ترتیب  $298/848 \pm 288/66$  pg/ml و  $5/054 \pm 3/058$  ng/ml و در گروه سالم  $310/775 \pm 531/38$  pg/ml و  $5/365 \pm 3/052$  ng/ml بود. اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین میانگین کوبالامین و فولات در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا و گروه کنترل مشاهده نشد. زمان تست فتواسترس ریکاوری (PSRT) به‌طور چشمگیری در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولار وابسته به سن نسبت به افراد طبیعی افزایش نشان داد ( $P < 0/05$ ). بین زمان تست فتواسترس ریکاوری (PSRT) و میزان کوبالامین و فولات ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که میزان کوبالامین و فولات سرم در سالمندان مبتلا به دژنراسیون ماکولا بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. با توجه به این که زمان ریکاوری در تست فتواسترس ریکاوری در این بیماران به‌طور با اهمیتی بیشتر از افراد طبیعی بود؛ می‌توان از این تست به عنوان ابزار اسکرینینگ در تشخیص دژنراسیون ماکولا استفاده نمود.

**کلید واژه‌ها:** فولات سرم، کوبالامین، دژنراسیون اگزوداتیو ماکولار وابسته به سن (ARMD)

\* نویسنده مسؤول: منیره محجوب، پست الکترونیکی: mahjoob\_opt@yahoo.com

نشانی: زاهدان، خیابان کفعمی، آزمایشگاه رزمو مقدم، کلینیک بینایی‌سنجی، تلفن: ۳۲۱۷۰۰۶ (۰۵۴۱)، نمابر: ۳۲۵۴۲۰۷

وصول مقاله: ۸۷/۱۲/۱۲، اصلاح نهایی: ۸۷/۹/۲۵، پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲۵

## مقدمه

در مراکز علمی دنیا تحقیقات وسیعی در خصوص شیوع کمبود اسیدفولیک و کوبالامین در سالمندان صورت گرفته است که به علت سوء تغذیه و سندرم‌های سوء جذب و گاستریک آتروفیک و مصرف داروها می‌باشد (۱). قسمت اعظم کوبالامین در روده باریک جذب و وارد سیکل کبیدی می‌شود و نیمه عمر آن در کبد ۲ تا ۳ سال است و علائم کمبود به آهستگی آشکار می‌گردد (۲). شایع‌ترین عامل کمبود اسیدفولیک و کوبالامین تغذیه ناکافی و سندرم‌های سوء جذب می‌باشد که در سالمندان شایع است (۳ و ۴). سوء جذب ویتامین به علت فرسودگی موکوس روده‌ای یا کاهش تولید اسیدمعده می‌باشد که معمولاً در گاستریک آتروفیک رخ می‌دهد و میزان شیوع آن در سالمندان ۲۳ تا ۵۰ درصد است (۵ و ۶). بعضی از گزارش‌ها کمبود توام اسیدفولیک و کوبالامین را به سوء تغذیه مربوط دانسته‌اند که با اختلالاتی مانند شاخص توده بدنی و میزان و آلبومین و کلسترول سرم همراه می‌باشد. یکی دیگر از عوامل کمبود را در سالمندان مصرف داروها دانسته‌اند (۴).

در جوامع صنعتی و جهان غرب دژنراسیون ماکولا یکی از شایع‌ترین علل کاهش دید مرکزی و نابینایی در افراد بالای ۵۰ سال می‌باشد و عوامل ژنتیکی و سیگار کشیدن و افزایش سن از عوامل خطر آن است. این بیماری به دو نوع wet و dry (اگزوداتیو) طبقه‌بندی می‌شود. در مراحل اولیه بیمار تاری دید خفیفی را تجربه می‌کند. در شکل اگزوداتیو که کاهش تیزیینی حاد ایجاد می‌کند؛ معمولاً رشد عروق جدید در ناحیه کروید باعث اگزوداسیون مایع در ناحیه ماکولا و تخریب دید می‌شود (۷). مصرف ویتامین‌ها این مرحله تدریجی را آهسته‌تر می‌کند. مطالعات جدید تاثیر اسیدفولیک و کوبالامین و هموسیستین را در بیماری‌های عروقی نشان می‌دهد و از طرف دیگر پاتوژنز دژنراسیون وابسته به سن با تغییرات عروقی مرتبط است (۸). سالانه سالمندان زیادی با علائم کاهش دید و تخریب تصاویر ناشی از دژنراسیون ماکولا مراجعه می‌کنند که کمبود فولات و کوبالامین سرعت پیشرفت این بیماری را ممکن است؛ افزایش دهد. یکی از تست‌های ساده برای بررسی عملکرد ماکولا تست فتواسترس ریکواری می‌باشد که پس از تاباندن نور مدت زمان برگشت دید را بررسی می‌کند.

در این تست ابتدا تیزیینی فرد را اندازه‌گیری کرده و سپس به مدت ۱۰ ثانیه نور را به چشم تابانده و مدت زمانی را که طول می‌کشد تا تیزیینی بیمار به حالت طبیعی برگردد؛ ثبت می‌گردد. در یک چشم طبیعی این زمان کمتر از ۵۰ ثانیه است (۹) و در افراد دچار دژنراسیون ماکولا این زمان ریکواری بیشتر از حد طبیعی و گاهی تا ۸ دقیقه هم می‌رسد. در حین انجام این آزمایش پس از تاباندن نور پیگمانت‌های بینایی تجزیه شده و ریکواری بینایی یا تشکیل دوباره پیگمانت‌ها بستگی به ارتباط صحیح و سالم بین قسمت‌های خارجی فتورسپتورها و لایه پیگمانته رتین دارد و در این بیماری این ارتباط بهم خورده و زمان ریکواری طولانی می‌شود (۱۰). در این مطالعه ما زمان ریکواری را در دو گروه سالم و مبتلا بررسی کردیم و همچنین ارتباط بین میزان فولات و کوبالامین سرم را با بیماری دژنراسیون ماکولا وابسته به سن مورد ارزیابی قرار دادیم.

## روش بررسی

در این مطالعه مورد - شاهدی ابتدا کارتهای دعوت‌نامه و رضایت‌نامه در ۳۰ خوشه جمعیتی معرفی شده توسط مراکز بهداشت استان در شهر مشهد طی سال ۱۳۸۵ توزیع گردید. از سالمندان رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید و آنان در روز مشخص به بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه کردند. پس از مراجعه به بیمارستان ابتدا معاینه کامل چشم شامل افتالموسکوپی غیرمستقیم و اسلیت لمپ با استفاده از لنز super field volk توسط چشم پزشکی انجام گرفت و افرادی که دچار دژنراسیون اگزوداتیو ماکولای وابسته به سن بودند؛ برای معاینات بعدی تشخیص داده شدند. افرادی که دچار بیماری‌های چشمی نظیر گلوکوم و رتینوپاتی ناشی از دیابت بودند؛ از معاینه حذف شدند. سپس افراد به دو گروه سالم و مبتلا به دژنراسیون اگزوداتیو ماکولا وابسته به سن تقسیم شدند. پس از پرکردن پرسشنامه ابتدا تست فتواسترس ریکواری (PSRT) انجام شد و سپس از آنان خونگیری به عمل آمد و سرم جدا و فریز شد و در روز مشخص مقادیر فولات (pg/ml) و کوبالامین (ng/ml) به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-11.5 مورد آنالیز قرار گرفت. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

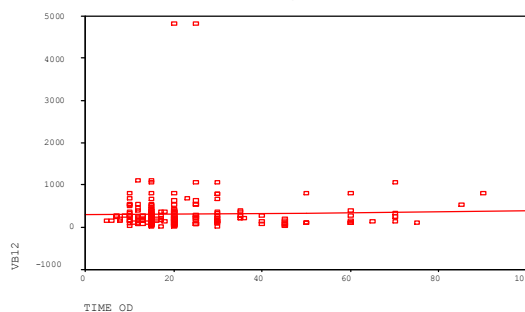
## یافته‌ها

در این تحقیق از ۲۰۰ سالمند معرفی شده توسط مرکز بهداشت ۱۲۴ فرد مسن مورد بررسی قرار گرفتند که ۳۴ نفر (۲۲ مرد و ۱۲ زن) مبتلا به دژنراسیون آگزوداتیوماکولا و ۹۰ نفر (۴۵ مرد و ۴۵ زن) آنان سالم بودند و سایر افراد به دلیل حضور مشکلات پاتولوژی و یا عدم همکاری از تحقیق حذف شدند. دامنه سنی ۵۵ تا ۹۵ سال با میانگین سنی ۷۲/۰۹ بود.

میانگین و انحراف معیار کوبالامین و فولات در گروه مبتلا به دژنراسیون ماکولا به ترتیب  $298/84 \pm 288/66$  pg/ml و  $5/543 \pm 3/58$  ng/ml بود. میانگین و انحراف معیار کوبالامین و فولات در گروه سالم  $310/775 \pm 531/38$  pg/ml و  $5/365 \pm 3/52$  ng/ml به دست آمد. میانگین فولات و کوبالامین در دو گروه مبتلا و سالم با توجه به آزمون تی مستقل تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد.

در این مطالعه ۲۴۸ چشم به عنوان چشم دچار دژنراسیون ماکولا وابسته به سن و چشم سالم بررسی شدند که ۶۸ چشم مبتلا و ۱۹۱ چشم سالم بودند.

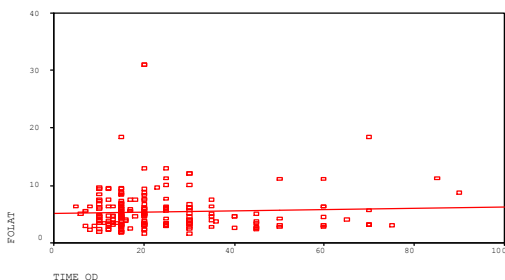
میانگین تیزبینی در چشم مبتلا به دژنراسیون آگزوداتیوماکولای وابسته به سن  $0/258 \pm 0/22$  و در چشم سالم  $0/432 \pm 0/28$  بود. آزمون تی مستقل تفاوت با اهمیتی را بین تیزبینی دو گروه مبتلا و سالم نشان داد ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۱: پراکنش مدت زمان ریکاوری چشم و میزان کوبالامین سرم

میانگین زمان ریکاوری چشم بعد از تاباندن نور در چشم مبتلا  $44/187 \pm 17/53$  و در چشم سالم  $17/227 \pm 7/63$  بود. آزمون تی مستقل تفاوت معنی‌داری را بین میانگین زمان ریکاوری چشم بعد از تاباندن نور در دو گروه مبتلا و سالم نشان داد ( $P < 0/001$ ). نمودارهای ۱ و ۲ همبستگی بین کوبالامین و فولات را با مدت زمان تست ریکاوری نشان می‌دهد.

با استفاده از آزمون پیرسون همبستگی معنی‌داری بین کوبالامین و مدت زمان ریکاوری چشم و بین فولات و مدت زمان ریکاوری چشم مشاهده نشد.



نمودار ۲: پراکنش مدت زمان ریکاوری چشم و میزان فولات سرم

## بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد که میانگین کوبالامین و فولات سرم در افراد دچار دژنراسیون آگزوداتیوماکولا وابسته به سن کمتر از افراد همسن طبیعی می‌باشد؛ ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه Nowak (۱۱) سطح پلاسما می‌سرم افراد دچار دژنراسیون ماکولا بیشتر از افراد طبیعی بود؛ اما کاهش کوبالامین و فولات در این گروه مشاهده نشد. Heuberger (۱۲) نیز در تحقیق جداگانه‌ای به همین نتیجه رسید. در مطالعه Wu (۱۳) کاهش کوبالامین فقط در نوع دژنراسیون ماکولای وابسته به سن خشک دیده شد؛ ولی این کاهش در نوع آگزوداتیوماکولای معنی‌دار نبود. اما در تحقیق Zingirian (۱۴) میزان هموسیستین سرم در افراد دچار دژنراسیون ماکولا نسبت به افراد طبیعی افزایش و کوبالامین کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت.

در این تحقیق ما نشان دادیم که زمان ریکاوری در فتواسترس ریکاوری تست در چشم‌های دژنراسیون ماکولا به طور با اهمیتی بیشتر از چشم‌های سالم است. طبق تحقیق Burtlett (۱۵) زمان ریکاوری در افراد دچار دژنراسیون ماکولا بالاتر بود که با نتایج Glaser (۹) مطابقت دارد. وی حساسیت این تست را به عنوان یک تست اسکرینینگ در تشخیص دژنراسیون ماکولا وابسته به سن ۵۰ درصد نشان داد. همچنین در تحقیق Ito (۱۶) نشان داد که نتایج این تست برای پیش‌بینی پیشرفت رتینوپاتی دیابتی معتبر خواهد بود.

با توجه به این که نتایج محققین مختلف در زمینه تاثیر کوبالامین و فولات روی دژنراسیون ماکولا متفاوت است؛

دژنراسیون ماکولا به سمت مراحل نئوواسکولار که در افراد سالمند منجر به کوری غیرقابل برگشت می‌شود؛ می‌توان جلوگیری نمود. با توجه به این که زمان ریکاوری در تست فتواسترس ریکاوری به طور با اهمیتی بیشتر از افراد طبیعی بود؛ از این تست به عنوان ابزار اسکرینینگ در تشخیص دژنراسیون ماکولا می‌توان استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره شماره ۸۶۰۹۶) شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و نیز مسؤولین محترم بیمارستان امام‌رضا (ع) مشهد که همکاری لازم را برای اجرای این تحقیق مبذول داشتند؛ سپاسگزاری می‌گردد.

### References

- 1) Björkegren K, Svärdsudd K. A population-based intervention study on elevated serum levels of methylmalonic acid and total homocysteine in elderly people: results after 36 months of follow-up J Intern Med. 2004 Nov;256(5):446-452.
- 2) Figlin E, Chetrit A, Shahar A, Shpilberg O, Zivelin A, Rosenberg N, et al. High prevalences of vitamin B12 and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel Br J Haematol. 2003 Nov;123(4):696-701.
- 3) Nägga K, Rajani R, Mårdh E, Borch K, Mårdh S, Marcusson J. Cobalamin, folate, methylmalonic acid, homocysteine, and gastritis markers in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;16(4):269-275.
- 4) Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1384-1391.
- 5) Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Dec 11;104(50):19995-20000.
- 6) Zingirian M, Polizzi A, Grillo N. The macular recovery test after photostress in normal and diabetic subjects Acta Diabetol Lat. 1985 Apr-Jun;22(2):169-172.
- 7) Rohtchina E, Wang JJ, Flood VM, Mitchell P. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study Am J Ophthalmol. 2007 Feb;143(2):344-346.
- 8) Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Szapska B, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid in age-related macular degeneration. Eur J Ophthalmol. 2005 Nov-Dec;15(6):764-767.

مطالعات بیشتری لازم است تا نقش عوامل تغییردهنده فوق را که همراه با اختلالات عروقی است و باعث دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در سالمندان می‌شود؛ مشخص گردد. بدین وسیله می‌توان از پیشرفت دژنراسیون ماکولا به سمت مراحل نئوواسکولار که در افراد سالمند منجر به کوری غیرقابل برگشت می‌شود؛ جلوگیری نمود.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان کوبالامین و فولات سرم در سالمندان مبتلا به دژنراسیون ماکولا بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. هرچند این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. لذا مطالعات بیشتری لازم است تا نقش عوامل تغییردهنده‌ای نظیر کوبالامین و فولات که همراه با اختلالات عروقی است و باعث دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در سالمندان می‌شود؛ مشخص گردد. بدین وسیله از پیشرفت

- 9) Glaser JS, Savino PJ, Summers KD, McDonald SA, Knighton RW. The photostress recovery test in the clinical assessment of visual function. Am J Ophthalmol. 1977 Feb;83(2):255-260.
- 10) Bartlett H, Davies LN, Eperjesi F. Reliability, normative data, and the effect of age-related macular disease on the Eger Macular Stressometer photostress recovery time. Ophthalmic Physiol Opt. 2004 Nov;24(6):594-599.
- 11) Nowak M, Szapska B, Swietochowska E, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, et al. Blood concentration of homocysteine, vitamin B (12), and folic acid in patients with exudative age related macular degeneration] Klin Oczna. 2004;106(3 Suppl):429-430.
- 12) Heuberger RA, Fisher AI, Jacques PF, Klein R, Klein BE, Palta M, et al. Relation of blood homocysteine and its nutritional determinants to age-related maculopathy in the third National Health and Nutrition Examination Survey Am J Clin Nutr. 2002 Oct;76(4):897-902.
- 13) Wu G, Weiter JJ, Santos S, Ginsburg L, Villalobos R. The macular photostress test in diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 1990 Nov;108(11):1556-1558.
- 14) Zingirian M, Polizzi A, Grillo N. The macular recovery test after photostress in normal and diabetic subjects. Acta Diabetol Lat. 1985 Apr-Jun;22(2):169-172.
- 15) Bartlett H, Eperjesi F. An ideal ocular nutritional supplement? Ophthalmic Physiol Opt. 2004 Jul;24(4):339-349.
- 16) Ito Y, Horiguchi M, Miyake Y, Awaya S. Extrafoveal photostress recovery testing with a scanning laser ophthalmoscope. Jpn J Ophthalmol. 1997 Jul-Aug;41(4):255-259.