

## میزان سرب خون در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا وابسته به سن

مینا پولادوند<sup>۱</sup>، مصطفی فقهی<sup>۲</sup>، محمد ملک احمدی<sup>۱</sup>، فریدون فرهی<sup>۲</sup>، زهرا رضانی<sup>۳</sup>،  
علی شهسواری<sup>۱</sup>، پردیس تولائی نژاد<sup>۱</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** هدف از این مطالعه، ارزیابی سطح سرب خون در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (AMD (Age-related macular degeneration) بود.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، بر روی بیماران مبتلا به AMD و افراد سالم در شهر اهواز استان خوزستان در ایران انجام شد. گروه شاهد به صورت تصادفی از کلینیک سرپایی عمومی انتخاب شدند. دو گروه برای پارامترهای زیر همسان شدند: سن، جنس، مصرف سیگار، پروفایل لیپیدی، بیماری‌های عروقی گذشته و سابقه‌ی جراحی چشم.

**یافته‌ها:** ۹۵ بیمار AMD مرد (۵۵/۸ درصد مرد با میانگین سنی  $10/17 \pm 69/93$  سال) و ۹۵ مورد گروه شاهد (۳۱/۶ درصد مرد، میانگین سنی  $7/65 \pm 65/50$  سال) وارد مطالعه شدند. میانگین سطح سرب خون در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $70/08 \pm 25/10$  و  $97/4 \pm 24/25$  میکروگرم در دسی لیتر بود ( $P = 0/46$ ). همچنین پس از تعدیل عوامل مداخله‌گر، بین سطح سرب خون دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/4$ ).

**نتیجه‌گیری:** بین بیماران مبتلا به AMD و گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری در سطوح سرب خون که نشان‌دهنده‌ی مواجهه‌ی کوتاه‌مدت است، مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** دژنراسیون ماکولا وابسته به سن؛ سرب؛ فلز؛ بیماری شبکیه

**ارجاع:** پولادوند مینا، فقهی مصطفی، ملک احمدی محمد، فرهی فریدون، رضانی زهرا، شهسواری علی، تولائی نژاد پردیس. میزان سرب خون در بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا وابسته به سن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۸۶): ۸۷۶-۸۸۳.

## مقدمه

دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (Age-related macular degeneration) AMD، یک بیماری نورودژنراتیو چندعاملی است که دیر تظاهر می‌یابد و با دژنراسیون پیشرونده فوتورسپتورها و اپیتلیال رنگدانه‌ی شبکیه عمدتاً در ناحیه‌ی ماکولا شبکیه مشخص می‌گردد و منجر به از دست دادن دید مرکزی غیرقابل برگشت می‌شود (۱). AMD علت اصلی نابینایی در بین افراد ۵۵ ساله و بالاتر در ایالات متحده و سایر کشورهای غربی است (۲-۴). بررسی‌های قبلی نشان داده‌اند که AMD در نژاد اروپایی (۸/۸ درصد) (۵) بیشتر از نژاد آسیایی (۶/۸ درصد) (۶) رایج است. میزان شیوع AMD در جمعیت ایرانی (۴/۷ درصد) تعیین شده است (۷). AMD اولیه به صورت Soft drusen و همچنین تغییرات رنگدانه‌ای

در اپی‌تلیوم رنگدانه‌ی شبکیه (RPE) ظاهر می‌شود. AMD به دو فرم اصلی دیده می‌شود: ۱- Dry or early AMD و ۲- Wet or late AMD که با نتوواسکولاریزاسیون مشیمیه مشخص می‌شود (۸). چندین عامل خطر اصلی برای AMD شناسایی شده است، از جمله ژنتیک (به عنوان مثال، Complement factor H polymorphisms)، دموگرافیک (مثل قومیت و...)، تغذیه (ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان، چربی‌های غذایی یا ماهی و...)، سبک زندگی (سیگار کشیدن و...)، پزشکی (عوامل خطر قلبی-عروقی و...)، محیطی (قرار گرفتن در معرض نور خورشید و...) و عوامل چشمی (۹-۱۳). اگرچه علت دقیق AMD نامشخص است، AMD یک بیماری چند عاملی است که شامل تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی است (۱۴).

۱- مرکز تحقیقاتی چشم اصفهان، گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- بخش چشم پزشکی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- مرکز تحقیقات چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

۴- بخش شیمی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد ملک احمدی؛ مرکز تحقیقاتی چشم اصفهان، گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mmalekhamadi@yahoo.com

اخیراً، شواهد فزاینده‌ای نشان داده که فلزات کمیاب ممکن است در پاتوزن AMD نقش داشته باشند (۱۵، ۱۶). سمیت سرب می‌تواند منجر به اختلال حاد یا مزمن سلامت از طریق استرس اکسیداتیو ناشی از سرب شود (۱۷، ۱۸). قرار گرفتن مزمن در معرض سرب می‌تواند بر سیستم‌های عصبی مرکزی، کلیوی، قلبی عروقی، تولید مثلی و خونی تأثیر منفی بگذارد و باعث زوال شناختی شود (۱۹-۲۲). در چشم، افزایش قرار گرفتن در معرض سرب با ایجاد آب مروارید وابسته به سن در مردان (۲۳) و گلوکوم در زنان (۲۴) مرتبط است. شبکه چشم به دلیل کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شبکه با افزایش سن، محتوای چربی غیراشباع زیاد و افزایش قرار گرفتن در معرض نور، مستعد استرس اکسیداتیو و آسیب رادیکال‌های آزاد است (۲۵، ۲۶). غلظت سرب در شبکه چشم انسان نیز با افزایش سن افزایش می‌یابد (۲۶). در یک مورد، سرب اضافی در شبکه عصبی چشم دارای AMD یافت شده است (۲۷).

علاوه بر این، نشان داده شده است که قرار مواجهه محیطی و شغلی با سرب با پیشرفت AMD مرتبط است و عامل خطری برای افزایش نفوذپذیری سد خونی شبکه (BRB) در بیماری‌هایی مانند دژنراسیون ماکولا وابسته به سن، دیابت و سکته مغزی می‌باشد (۲۸). با این حال، بیشتر مطالعات قبلی شامل مطالعات حیوانی تجربی یا مطالعات مورد شاهدهی بر روی اتوپسی چشم انسان است. مطالعات اپیدمیولوژیک که ارتباط بین سرب و AMD را بررسی می‌کنند، محدود هستند و نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. مطالعه‌ی در آمریکا ۵۳۹۰ شرکت‌کننده را در نظرسنجی ملی سلامت و تغذیه‌ی ایالات متحده (NHANES)، ۲۰۰۵-۲۰۰۸ مورد بررسی قرار داد و هیچ ارتباطی بین سطح سرب خون و AMD پیدا نکرد (۱۴). در مقابل، در مطالعه‌ی در کره، بین سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۱۱، ارتباط معنی‌داری را بین سطوح سرب و AMD نشان داده است (۲۳).

با در نظر گرفتن همه‌ی موارد ناشی از آلودگی هوا در خوزستان، ایران، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح سرب خون و AMD در افراد ۵۰ ساله و بالاتر در اهواز، خوزستان، ایران انجام شده است.

### روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی، شامل ۹۵ فرد مورد و ۹۵ فرد سالم در جمعیت اهواز، خوزستان، ایران بود. ما بیماران پنجاه سال یا بیشتر را در بیمارستان امام و سایر کلینیک‌های اهواز از سال ۲۰۱۷ تا ۲۰۱۹ وارد مطالعه کردیم. این تحقیق بر اساس دستورالعمل‌های اعلامیه هلسینکی پس از دریافت مجوز از کمیته‌ی اخلاق سازمانی (IRAJUMS.REC.۱۳۹۵، ۸۱۴) انجام شد. قبل از شروع هر روش آزمایشی، همه‌ی بیماران اجازه‌ی کتبی و

آگاهانه‌ی خود را اعلام نمودند.

همه‌ی بیماران وارد شده به مطالعه، دچار AMD بودند. تشخیص AMD بر اساس وجود دروسن، تغییرات رنگدانه‌ای در RPE یا آتروفی جغرافیایی در نوع خشک و نئوواسکولاریزاسیون مشیمیه (CNV) در نوع مرطوب بود (۲۹). همه‌ی بیماران، تحت معاینه‌ی چشم پزشکی دقیق با یک اسلیت لامپ توسط چشم پزشک قرار گرفتند تا تشخیص تأیید شود و سایر علل احتمالی که می‌تواند منجر به آسیب‌های مشابه ماکولا شود را حذف کند. مردمک چشم بیماران با قطره‌های چشمی تروپیکامید (۱٪) گشاد شد و شبکه با لنز +۷۸D بررسی گردید.

گروه شاهد به طور تصادفی از کلینیک سرپایی جنرال انتخاب شدند. معاینه‌ی دقیق چشم پزشکی با اسلیت لامپ توسط چشم پزشک دیگری برای همه‌ی بیمارانی که وارد مطالعه شدند، انجام شد تا عدم وجود هر گونه نشانه‌ای از AMD یا اختلالات شبکه تأیید شود.

گروه شاهد و مورد از نظر سن، جنس، مصرف دخانیات، پروفایل لیپیدی، بیماری‌های عروقی گذشته و سابقه‌ی جراحی چشم همسان شدند.

معیارهای خروج: سابقه‌ی جراحی بای‌پس عروق کرونر (CABG) و (Light amplification by stimulated emission of ) retinal LASER (radiation) و عدم رضایت بیمار بود.

در این مطالعه، فرد سیگاری فعلی به فردی گفته می‌شود که در طول زندگی خود بیش از ۱۰۰ نخ سیگار (شامل سیگارهای دست‌ساز، سیگار برگ و سیگار کشیده و در ۲۸ روز گذشته، سیگار کشیده باشد. فرد غیرسیگاری به کسی گفته می‌شود که هرگز سیگار نکشیده است.

۱۰ تا ۱۲ ساعت پس از ناشتا بودن، نمونه خون گرفته شد. یک آنالایزر اتوماتیک هیتاچی (مدل ۷۶۰۰، هیتاچی، توکیو، ژاپن) برای اندازه‌گیری سطح کلسترول کل استفاده شد. اسپکتروفوتومتری جذب اتمی فرانس گرافیت (Graphite furnace atomic absorption spectrophotometry (SpectraAA-۸۰۰; Varian, Australia) برای اندازه‌گیری سطح سرب خون استفاده شد. آستانه‌ی تشخیص تقریباً ۰/۱۲ g/L بود.

برای مقایسه‌ی سطح سرب خون در دو گروه، از آزمون T استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. برای مقایسه‌ی سطح سرب خون در دو گروه با تعدیل متغیرهای مستقل از رگرسیون خطی استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها با SPSS نسخه‌ی ۲۵ (IBM Corporation, version ۲۵, Armonk, NY) بررسی گردید.

## یافته‌ها

میانگین سنی در گروه مورد ( $n = 95$ ) و گروه شاهد ( $n = 95$ ) به ترتیب  $10/17 \pm 69/93$  و  $7/65 \pm 65/50$  سال بود. ۵۵/۷۸ درصد موارد و ۳۱/۵۷ نفر از افراد شاهد مرد بودند. جدول ۱ خصوصیات افراد در گروه مورد و شاهد را خلاصه می‌کند (جدول ۱). دو گروه از نظر سن، جنس، مصرف سیگار، سابقه جراحی چشم، بیماری‌های عروقی گذشته و سطح کلسترول تام تفاوت معنی‌داری نداشتند. جدول ۲ میانگین سطح سرب خون را در دو گروه نشان می‌دهد. میانگین سطح سرب خون در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $10/08 \pm 25/70$  و  $9/74 \pm 24/25$  ( $\mu\text{g/dl}$ ) بود (جدول ۲). تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را در سطوح سرب خون نشان نمی‌دهد ( $P = 0/46$ ). همچنین، پس از تعدیل برای همه عوامل مداخله‌گر، تفاوت معنی‌داری پیدا نکردیم ( $P = 0/40$ ).

## بحث

مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌داری را در سطح سرب خون بین موارد AMD و گروه شاهد نشان نداد. این تجزیه و تحلیل شامل عوامل مخدوش‌کننده‌ی بالقوه از جمله سن، جنس، وضعیت سیگار کشیدن، سطح کلسترول تام، سابقه جراحی چشم، وضعیت فشارخون بالا و مشکلات قلبی بود. همچنین پس از تعدیل برای عوامل

مخدوش‌کننده‌ی مذکور، تفاوت قابل توجهی مشاهده نشد. یک مطالعه‌ی اخیر در سال ۲۰۱۵ نشان داد که سرب به طور مثبت با early AMD و late AMD در تمام تحلیل‌های رگرسیون لجستیک (LRAs) مرتبط است. در این مطالعه مطرح شد که فلزات سنگین سمی (سرب، جیوه و کادمیوم) ممکن است بر AMD دیررس (late AMD) تأثیر منفی بگذارند، در حالی که فلزات سنگین ضروری (منگنز و روی) ممکن است به طور مطلوب بر AMD تأثیر بگذارند. سرب ممکن است به طور گسترده بر پاتوژنز AMD زودرس و دیررس تأثیر بگذارد (۲۳). نتیجه‌ی این مطالعه با مشاهدات ما سازگار نبود که ممکن است به دلیل مقطعی بودن این مطالعه و جدا بودن موارد زودرس و دیررس AMD باشد. در صورتی که مطالعه‌ی ما مورد-شاهدی بود.

Wu و همکاران گزارش داده‌اند که سرب و کادمیوم، می‌توانند در بافت‌های شبکه‌ی انسان انباشته شوند و ممکن است از طریق استرس اکسیداتیو به شبکه‌ی آسیب بزنند و در نتیجه در توسعه‌ی AMD نقش داشته باشند. آنها ارتباط بین غلظت سرب خون، کادمیوم خون، و غلظت کادمیوم ادرار و وجود AMD را بررسی کردند و هیچ ارتباطی بین سطح سرب خون و AMD پیدا نکردند (۱۴). اگرچه این مطالعه مقطعی بود و مقایسه‌ها فقط در بین بیماران مبتلا به AMD انجام شد، اما نتایج آنها ثابت بود.

جدول ۱. اطلاعات کلینیکال و دموگرافیک گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه مورد	گروه شاهد	P
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$10/17 \pm 69/93$	$7/65 \pm 65/50$	۰/۳۳
جنس:	مرد	مرد	۰/۳۰
تعداد (درصد)	۵۳ (۵۵/۷۸)	۳۰ (۳۱/۵۷)	
سیگار کشیدن:	زن	زن	۰/۱۵
تعداد (درصد)	۴۲ (۴۴/۲۱)	۶۵ (۶۸/۴۲)	
سیگار کشیدن:	سیگاری	سیگاری	۰/۳۵
تعداد (درصد)	۱۶ (۱۶/۸)	۱۲ (۱۲/۵)	
شرح حال جراحی‌های چشم قبلی:	غیر سیگاری	غیر سیگاری	۰/۵۳
تعداد (درصد)	۷۹ (۸۳/۲)	۸۴ (۸۷/۵)	
شرح حال جراحی‌های چشم قبلی:	بله	بله	۰/۵۴
تعداد (درصد)	۷۳ (۷۶/۸)	۵۸ (۶۰/۴)	
بیماری عروقی قبلی:	خیر	خیر	
تعداد (درصد)	۲۲ (۲۳/۲)	۳۸ (۳۹/۶)	
سطح کل کلسترول (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$39/06 \pm 175/30$	$34/33 \pm 154/21$	
بیماری عروقی قبلی:	بله	بله	
تعداد (درصد)	۶۷ (۷۰/۵)	۷۴ (۷۷/۱)	
تعداد (درصد)	۲۸ (۲۹/۵)	۲۲ (۲۲/۹)	

جدول ۲. سطح سرب خون در گروه مورد و شاهد

سطح سرب خون $\mu\text{g/dl}$	گروه مورد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه شاهد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	P <sub>۱</sub>	P <sub>۲</sub>
$10/08 \pm 25/70$	$9/74 \pm 24/25$		۰/۴۶	۰/۴۰

P<sub>۱</sub>: Unadjusted p-value; P<sub>۲</sub>: Adjusted for all covariates

در مطالعه‌ی دیگری، Hwang و همکاران نشان دادند که میانگین سطح سرب خون در مردان ۳/۱۵ میکروگرم در دسی‌لیتر و در زنان ۲/۲۷ میکروگرم در دسی‌لیتر بود که از نظر آماری معنی‌دار بود. پس از تنظیم برای عوامل مخدوش‌کننده‌ی بالقوه، از جمله سن، جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن، سطح کلسترول تام، سطح تری‌گلیسیرید، مشکلات قلبی و سکنه مغزی، نسبت شانس تعدیل شده در زنان برای هر AMD ۱/۸۶ و برای AMD زودرس، ۱/۹۲ بود (بالاترین پنجهک سطح سرب در مقایسه با کمترین پنجهک). با این حال، سطح سرب خون با AMD در مردان ارتباط معنی‌داری نداشت. سطح سرب خون در مردان بالاتر بود، اما فقط در زنان با AMD مرتبط بود (۳۰). در این مطالعه، بیماران جدا شده و بر اساس جنسیت مقایسه شدند. با این حال، ما بیماران و گروه‌های شاهد را بر اساس جنسیت در مطالعه‌ی حاضر جدا نکردیم. در تحقیق ما، میانگین سطح سرب در مردان بیشتر از زنان بود.

در مطالعه‌ی دیگر بر روی ۹۸ بیمار مبتلا به گلوکوم زاویه‌دار اولیه و ۲۱۵ فرد گروه شاهد، نشان داد که سطح تجمع سرب در مردان در گروه زنان برخلاف گروه مردان به طور قابل توجهی بیشتر از گروه شاهد بود (۲۴). در مطالعه‌ی حاضر، میزان سرب خون در مردان بیشتر از زنان بود. یک توضیح احتمالی این است که مردان هماتوکریت بیشتری دارند و سرب به گلبول‌های قرمز متصل می‌شود که منجر به افزایش سطح سرب خون می‌شود (۳۴، ۳۵). با این حال، سطح سرب خون نشان‌دهنده‌ی میزان سرب بدن در جمعیت‌هایی است که در معرض سرب محیطی با سطح پایینی قرار دارند (۳۶-۴۰).

اثرات دو فلز سنگین سرب و کادمیوم در بافت‌های شبکه‌ی انسان، به ویژه در شبکه‌ی عصبی، RPE و مشیمه مطالعه شده است (۲۵، ۲۷، ۴۱). تجمع سرب در بافت‌های شبکه‌ی بر حسب سن افزایش می‌یابد (۲۷). سرب حتی در غلظت‌های پایین بافتی دارای اثرات سمی از جمله تولید سایتوکین‌های التهابی و القای استرس اکسیداتیو می‌باشد. پراکسیداسیون لیپیدی غشای سلولی توسط سرب افزایش می‌یابد که بر اندو یا آگزوستوز، انتقال سلولی و انتقال سیگنال تأثیر می‌گذارد (۴۲). قرار گرفتن در معرض کم و متوسط سرب می‌تواند باعث از بین رفتن سلول‌های میله‌ای و دوقطبی و تغییرات در عملکرد الکتروپوتنسیوگرام میله‌ای (ERG) مرتبط با مهار cGMP در موش صحرائی شود (۴۳).

مس (Cu) و روی (Zn) برای عملکرد متالوآنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های RPE ضروری هستند. کادمیوم و سرب برای محل اتصال مس و روی رقابت کرده و این فلزات را جابجا می‌کنند (۴۴، ۴۵).

کاهش روی و مس درون سلولی حساسیت به استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد و می‌تواند باعث آپوپتوز سلول‌های RPE شود. سلول‌های گیرنده‌ی نوری (PRC) و RPE به دلیل قرار گرفتن مستقیم PRC در معرض نور خورشید، سطوح بالای اکسیژن در خون در گردش در کوریوکاپیلاریس و سطوح بالای اسیدهای چرب چند غیراشباع در معرض آسیب اکسیداتیو هستند (۳۳). با این حال، سلول‌ها حاوی چندین آنتی‌اکسیدان محافظ مانند گلوتاتیون (GSH)، ویتامین‌های C و E و کاروتنوئیدها هستند. هنگامی که بر ظرفیت‌های سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی غلبه شود، آسیب اکسیداتیو رخ

در مطالعه‌ی دیگری، Hwang و همکاران نشان دادند که میانگین سطح سرب خون در مردان ۳/۱۵ میکروگرم در دسی‌لیتر و در زنان ۲/۲۷ میکروگرم در دسی‌لیتر بود که از نظر آماری معنی‌دار بود. پس از تنظیم برای عوامل مخدوش‌کننده‌ی بالقوه، از جمله سن، جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن، سطح کلسترول تام، سطح تری‌گلیسیرید، مشکلات قلبی و سکنه مغزی، نسبت شانس تعدیل شده در زنان برای هر AMD ۱/۸۶ و برای AMD زودرس، ۱/۹۲ بود (بالاترین پنجهک سطح سرب در مقایسه با کمترین پنجهک). با این حال، سطح سرب خون با AMD در مردان ارتباط معنی‌داری نداشت. سطح سرب خون در مردان بالاتر بود، اما فقط در زنان با AMD مرتبط بود (۳۰). در این مطالعه، بیماران جدا شده و بر اساس جنسیت مقایسه شدند. با این حال، ما بیماران و گروه‌های شاهد را بر اساس جنسیت در مطالعه‌ی حاضر جدا نکردیم. در تحقیق ما، میانگین سطح سرب در مردان بیشتر از زنان بود.

در مطالعه‌ای که سطح سرب خون (Pb) و کادمیوم (Cd) را در AMD در جمعیت شهری ترکیه ارزیابی کرد، سطح سرب و کادمیوم خون ۳۱ بیمار AMD و ۲۴ فرد کنترل، همسان با جنسیت بدون علامت AMD، با استفاده از یک دستگاه سیستم اسپکتروفتومتر جذب اتمی دوگانه (AAS) اندازه‌گیری شد. گرید AMD بر اساس سیستم گریدبندی مطالعه‌ی بیماری چشمی مرتبط با سن، درجه ۴ بود. خصوصیات دموگرافیک مانند وضعیت سیگار کشیدن، وجود دیابت یا فشارخون بالا، سابقه‌ی انسداد عروق مغزی، سطح کلسترول و لیپید سرم بین گروه‌ها به جز سابقه‌ی بیماری ایسکمیک قلبی تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب ۳/۲۲ درصد در مقابل ۲۵ درصد بین گروه AMD و شاهد). سطح سرب و کادمیوم خون در گروه AMD بیشتر از گروه شاهد بود، اما ناچیز بود. آنها همچنین گزارش دادند که میانگین سطوح سرب و کادمیوم در سیگارهای فعلی و قبلی مبتلا به در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نشان نداده است (۳۱)، که این نیز مطابق با مشاهدات ما می‌باشد.

مکانیسم‌های بیوشیمیایی بالقوه ناشی از سرب شامل استرس اکسیداتیو و التهاب است که سبب AMD می‌شود (۳۲). سرب در بافت‌های انسانی باعث تولید سایتوکین‌های التهابی و افزایش سطح استرس اکسیداتیو شده که سبب آسیب اکسیداتیو به سلول‌های شبکه‌ی می‌شود. سرب، می‌تواند تولید گونه‌های فعال اکسیژن مانند رادیکال هیدروکسیل، رادیکال سوپراکسید و پراکسید هیدروژن را افزایش دهد. قرار گرفتن در معرض سرب منجر به پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب DNA و کاهش سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلولی می‌شود. به عنوان مثال، سرب میل ترکیبی بالایی با گروه سولفیدریل (SH) دارد و به گروه SH گلوتاتیون (GSH) که یک آنتی‌اکسیدان

را آنالیز کردیم. سطح ادرار یا بافت مورد ارزیابی قرار نگرفت. پیشرفت AMD سال‌ها طول می‌کشد، و قرار گرفتن اخیر در معرض دوز بالای با سرب ممکن است پارامتری در بررسی پیشرفت بیماری نباشد. مطالعات گسترده‌ای که سطوح سرب در مو یا ناخن را مورد مطالعه قرار می‌دهند یا مطالعاتی که عادات غذایی طولانی‌مدت، فعالیت‌های روزانه، شغل یا محل زندگی در گروه‌های بیمار و شاهد را مورد سؤال قرار می‌دهند، ممکن است بتوانند ایده‌های ارزشمندی را در مورد مواجهه‌ی طولانی‌مدت در بیماران AMD ارائه دهند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۹۵۲۲۹GP می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مالی آن دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات کلیه افرادی که ما را در این پژوهش حمایت کردند قدیر و تشکر می‌شود.

می‌دهد. آسیب اکسیداتیو باعث تغییر در یکپارچگی لیزوزومی، پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش ظرفیت فاگوسیتی می‌شود که ممکن است منجر به مرگ سلولی RPE شود (۴۶-۴۹). با افزایش سن، آسیب اکسیداتیو تجمعی به شبکه‌ی ممکن است تشکیل AMD در برخی از چشم‌ها تسهیل کند. تجمع سرب و کادمیوم در شبکه‌ی، نیز ممکن است با افزایش استرس اکسیداتیو به تشکیل AMD کمک کند. یک مطالعه‌ی تأییدی سطوح بالای کادمیوم آبی، آهن، کبالت و روی را در بیماران مبتلا به AMD نشان داده است (۵۰).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، ما سطوح سرب خونی بیماران مبتلا به AMD را با گروه شاهد در جمعیت استان خوزستان مقایسه کردیم که سطح سرب خون در بین گروه‌ها از نظر آماری متفاوت نبود، در مطالعه‌ی ما، گروه مبتلا به AMD با سابقه‌ی مصرف سیگار فعلی و قبلی، سطح سرب خون متفاوتی نسبت به بیماران AMD غیرسیگاری نداشتند. این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. ما فقط سطح سرب خون

### References

- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* ۲۰۰۱; ۱۰۸(۴): ۶۹۷-۷۰۴.
- Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* ۲۰۰۴; ۲۹۱(۱۵): ۱۹۰۰-۱.
- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology* ۲۰۱۰; ۱۰: ۳۱.
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* ۲۰۰۸; ۳۵۸(۲۴): ۲۶۰۶-۱۷.
- Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. Age-related macular degeneration causing visual impairment in people ۷۵ years or older in Britain: an add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Ophthalmology* ۲۰۰۴; ۱۱۱(۳): ۵۱۳-۷.
- Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology* ۲۰۱۲; ۱۱۹(۳): ۵۷۱-۸۰.
- Hashemi H, Ghafari E, Khabazkhoob M, Noori J, Taheri A, Eshghabadi A, et al. Age-related macular degeneration in an Iranian population. *Iranian Journal of Ophthalmology* ۲۰۱۵; ۲۶(۴): ۲۰۳-۱۱.
- Shaw PX, Stiles T, Douglas C, Ho D, Fan W, Du H, et al. Oxidative stress, innate immunity, and age-related macular degeneration. *AIMS Mol Sci* ۲۰۱۶; ۳(۲): ۱۹۶-۲۲۱.
- Chakravarthy U, Augood C, Bentham G, de Jong P, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* ۲۰۰۷; ۱۱۴(۶): ۱۱۵۷-۶۳.
- Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* ۲۰۰۷; ۳۳۵(۷۶۲۳): ۷۵۵.
- Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, et al. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* ۲۰۰۸; ۱۲۶(۱۰): ۱۳۹۶-۴۰۳.
- Thakkinian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complementary factor H Y<sup>۴۰۲</sup>H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* ۲۰۰۶; ۱۵(۱۸): ۲۷۸۴-۹۰.
- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at ۱½ years in the Rotterdam Study. *Archives of ophthalmology* ۲۰۰۲; ۱۲۱(۴): ۵۱۹-۲۶.
- Wu EW, Schaumberg DA, Park SK. Environmental cadmium and lead exposures and age-related macular degeneration in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey ۲۰۰۵ to ۲۰۰۸. *Environ Res* ۲۰۱۴; ۱۳۳: ۱۷۸-۸۴.
- Heesterbeek TJ, Rouhi-Parkouhi M, Church SJ, Lechanteur YT, Lorés-Motta L, Kouvatso N, et al. Association of plasma trace element levels with neovascular age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* ۲۰۲۰; ۲۰۱: ۱۰۸۳۲۴.
- Bede-Ojimadu O, Orish CN, Bocca B, Ruggieri F, Frazzoli C, Orisakwe OE. Trace elements exposure

- and risk in age-related eye diseases: a systematic review of epidemiological evidence. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog* ۲۰۲۱; ۳۹(۳): ۲۹۳-۳۳۹.
۱۷. Kim H-C, Jang T-W, Chae H-J, Choi W-J, Ha M-N, Ye B-J, et al. Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med* ۲۰۱۵; ۲۷: ۳۰.
  ۱۸. Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* ۲۰۰۰; ۲۹(۱۰): ۹۲۷-۴۵.
  ۱۹. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *Environmental health perspectives* ۲۰۰۷; ۱۱۵(۳): ۴۷۲-۸۲.
  ۲۰. Mecocci P, Mariani E, Cornacchiola V, Polidori M. Antioxidants for the treatment of mild cognitive impairment. *Neurol Res* ۲۰۰۴; ۲۶(۵): ۵۹۸-۶۰۲.
  ۲۱. Lidsky TI, Schneider JS. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* ۲۰۰۳; ۱۲۶(Pt 1): ۵-۱۹.
  ۲۲. Jacob B, Ritz B, Heinrich J, Hoelscher B, Wichmann H-E. The effect of low-level blood lead on hematologic parameters in children. *Environ Res* ۲۰۰۰; ۸۲(۲): ۱۵۰-۹.
  ۲۳. Park SJ, Lee JH, Woo SJ, Kang SW, Park KH, Epidemiologic Survey Committee of Korean Ophthalmologic Society. Five heavy metallic elements and age-related macular degeneration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, ۲۰۰۸-۲۰۱۱. *Ophthalmology* ۲۰۱۵; ۱۲۲(۱): ۱۲۹-۳۷.
  ۲۴. Yuki K, Dogru M, Imamura Y, Kimura I, Ohtake Y, Tsubota K. Lead accumulation as possible risk factor for primary open-angle glaucoma. *Biol Trace Elem Res* ۲۰۰۹; ۱۳۲(۱-۳): ۱-۸.
  ۲۵. Wills N, Ramanujam VS, Chang J, Kalariya N, Lewis J, Weng T-X, et al. Cadmium accumulation in the human retina: effects of age, gender, and cellular toxicity. *Experimental eye research* ۲۰۰۸; ۸۶(۱): ۴۱-۵۱.
  ۲۶. Erie JC, Butz JA, Good JA, Erie EA, Burritt MF, Cameron JD. Heavy metal concentrations in human eyes. *Am J Ophthalmol* ۲۰۰۵; ۱۳۹(۵): ۸۸۸-۹۳.
  ۲۷. Erie JC, Good JA, Butz JA. Excess lead in the neural retina in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* ۲۰۰۹; ۱۴۸(۶): ۸۹۰-۴.
  ۲۸. Shen X-F, Huang P, Fox DA, Lin Y, Zhao Z-H, Wang W, et al. Adult lead exposure increases blood-retinal permeability: A risk factor for retinal vascular disease. *Neurotoxicology* ۲۰۱۶; ۵۷: ۱۴۵-۵۲.
  ۲۹. Calabrese A, Bernard J-B, Hoffart L, Faure G, Barouch F, Conrath J, et al. Wet versus dry age-related macular degeneration in patients with central field loss: different effects on maximum reading speed. *Invest Ophthalmol Vis Sci* ۲۰۱۱; ۵۲(۵): ۲۴۱۷-۲۴.
  ۳۰. Hwang HS, Lee SB, Jee D. Association between blood lead levels and age-related macular degeneration. *PLoS One* ۲۰۱۵; ۱۰(۸): e۰۱۳۴۳۳۸.
  ۳۱. Güngör ED, Yülek F, Serkant U, Toklu Y, Hocaoglu A, Şimsek Ş. Blood lead and cadmium in age related macular degeneration in a Turkish urban population. *J Trace Elem Med Biol* ۲۰۱۸; ۴۸: ۱۶-۹.
  ۳۲. Hsu P-C, Guo YL. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*. ۲۰۰۲; ۱۸۰(۱): ۳۳-۴۴.
  ۳۳. Beatty S, Koh H-H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* ۲۰۰۰; ۴۵(۲): ۱۱۵-۳۴.
  ۳۴. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey ۱۹۹۸ (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* ۲۰۰۲; ۲۰۵(۴): ۲۹۷-۳۰۸.
  ۳۵. Pirkle JL, Kaufmann RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC. Exposure of the US population to lead, ۱۹۹۱-۱۹۹۴. *Environ Health Perspect* ۱۹۹۸; ۱۰۶(۱۱): ۷۴۵-۵۰.
  ۳۶. Rhee SY, Hwang Y-C, Woo J-t, Sinn DH, Chin SO, Chon S, et al. Blood lead is significantly associated with metabolic syndrome in Korean adults: an analysis based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), ۲۰۰۸. *Cardiovasc Diabetol* ۲۰۱۳; ۱۲: ۹.
  ۳۷. Lee B-K, Kim Y. Association between bone mineral density and blood lead level in menopausal women: Analysis of ۲۰۰۸-۲۰۰۹ Korean national health and nutrition examination survey data. *Environ Res* ۲۰۱۲; ۱۱۵: ۵۹-۶۵.
  ۳۸. Sim C-S, Kim Y, Lee H, Park C-Y, Ham J-O, Lee B-K. Iron deficiency increases blood lead levels in boys and pre-menarche girls surveyed in KNHANES ۲۰۱۰-۲۰۱۱. *Environ Res* ۲۰۱۴; ۱۳۰: ۱-۶.
  ۳۹. Won YS, Kim JH, Kim YS, Bae KH. Association of internal exposure of cadmium and lead with periodontal disease: a study of the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol* ۲۰۱۳; ۴۰(۲): ۱۱۸-۲۴.
  ۴۰. Kim Y, Lee B-K. Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of ۲۰۰۸-۲۰۱۰ Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res* ۲۰۱۲; ۱۱۸: ۱۲۴-۹.
  ۴۱. Wills N, Kalariya N, Ramanujam VS, Lewis J, Abdollahi SH, Husain A, et al. Human retinal cadmium accumulation as a factor in the etiology of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* ۲۰۰۹; ۸۹(۱): ۷۹-۸۷.
  ۴۲. Adonaylo V, Oteiza PI. Pb<sup>2+</sup> promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. *Toxicology* ۱۹۹۹; ۱۳۲(۱): ۱۹-۳۲.
  ۴۳. Fox DA, Srivastava D, Hurwitz RL. Lead-induced alterations in rod-mediated visual functions and cGMP metabolism: new insights. *Neurotoxicology* ۱۹۹۴; ۱۵(۳): ۵۰۳-۱۲.
  ۴۴. Hsu JM. Lead toxicity as related to glutathione metabolism. *J Nutr* ۱۹۸۱; ۱۱۱(۱): ۲۶-۳۳.
  ۴۵. Ito Y, Niiya Y, Kurita H, Shima S, Sarai S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *Int Arch Occup Environ Health* ۱۹۸۵; ۵۶(۲): ۱۱۹-۲۷.
  ۴۶. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* ۱۹۹۹; ۲۸۳(۵۴۰۷): ۱۴۸۲-۸.
  ۴۷. Sundelin S, Wihlmark U, Nilsson SEG, Brunk UT. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res* ۱۹۹۸; ۱۷(۸): ۸۵۱-۷.
  ۴۸. Boulton M, Dontsov A, Jarvis-Evans J, Ostrovsky M, Svistunenko D. Lipofuscin is a photoinducible free

- radical generator. *J Photochem Photobiol B* ۱۹۹۳; ۱۹(۳): ۲۰۱-۴.
۴۹. Holz FG, Schütt F, Kopitz J, Eldred GE, Kruse FE, Völcker H, et al. Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* ۱۹۹۹; ۴۰(۳): ۷۳۷-۴۳.
۵۰. Jünemann AG, Stopa P, Michalke B, Chaudhri A, Reulbach U, Huchzermeyer C, et al. Levels of aqueous humor trace elements in patients with non-exsudative age-related macular degeneration: a case-control study. *PloS One* ۲۰۱۳; ۸(۲): e۵۶۷۳۴.

## Blood Lead Levels in Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Case-Control Study

Mina Puladvand<sup>1</sup>, Mostafa Feghhi<sup>2</sup>, Mohammad Malekhamadi<sup>3</sup>, Fereydoun Farahi<sup>4</sup>, Zahra Ramezani<sup>5</sup>, Ali Shahsavari<sup>1</sup>, Pardis Tavallaeinejad<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** This study aimed to evaluate blood lead levels in patients with age-related macular degeneration (AMD).

**Methods:** This case-control study was conducted on patients with AMD and healthy controls at Ahvaz, Khozestan, Iran. The control group was randomly selected from the general outpatient clinic. Two groups were matched for the following parameters: age, sex, smoking, lipid profiles, past vascular diseases, and history of ophthalmic surgery.

**Findings:** Ninety-five AMD patients (50.8% male, mean age  $79.93 \pm 10.17$  years) and 90 controls (31.7% male, mean age  $70.50 \pm 7.60$  years) were enrolled. The mean blood lead level in the case and control groups was  $20.70 \pm 10.08$  and  $24.20 \pm 9.74$   $\mu\text{g/dL}$ , respectively ( $P = 0.46$ ). Also, after adjusting for confounding factors, there was no significant difference between the two groups' blood lead levels ( $P = 0.4$ ).

**Conclusion:** No significant differences were found in the blood lead levels, indicative of short-term exposure, between patients with AMD and the control group.

**Keywords:** Age-related macular degeneration; Lead; Metal; Retinal disease

**Citation:** Puladvand M, Feghhi M, Malekhamadi M, Farahi F, Ramezani Z, Shahsavari A, Tavallaeinejad P. **Blood Lead Levels in Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Case-Control Study.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(786): 876-83.

1- Isfahan Eye Research Center, Department of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Department of Ophthalmology, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3. Eye Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4. Department of Medicinal Chemistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Malekhamadi, Isfahan Eye Research Center, Department of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mmalekhamadi@yahoo.com