

سطح استرس اکسیدانها و نقصان حافظه در جمعیت بالای ۷۰ سال

دکتر حمیدرضا روح‌افزا^۱، دکتر سیدغفور موسوی^۲، دکتر معصومه صادقی^۱، دکتر بابک ثابت^۲
^۱ استادیار مرکز تحقیقات قلب و عروق، ^۲ استادیار گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان^۳، دستیار جراحی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
مجله پزشکی هرمزگان سال یازدهم شماره دوم تابستان ۸۶ صفحات ۱۳۸-۱۳۳

چکیده

مقدمه: افزایش امید به زندگی در جامعه، افزایش تعداد افراد مسن، و به تبع آن افزایش نقصان حافظه می‌انجامد. بررسی مشکلات مربوط به این رده سنی که یکی از مهمترین آنها نقصان حافظه می‌باشد و آگاهی از عوامل نامطلوب مؤثر بر آن منجمله استرس اکسیدانها لازم و ضروری بنظر می‌رسد.

روش کار: در یک مطالعه مقطعی، ۲۲۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. افراد بعد از خونگیری جهت آزمایش استرس اکسیدانها، جهت رد اختلالات جسمی و روانپزشکی مورد معاینه و مصاحبه بالینی بر اساس معیارهای تشخیصی *Diagnostic and statistical manual of mental disease (DSM IV)* قرار گرفتند. سپس پرسشنامه استاندارد عملکرد حافظه تکمیل گردید. افراد در دو گروه نقص حافظه و بدون نقص حافظه طبقه‌بندی شدند. تجزیه و تحلیل اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS به روش *t-test* انجام گرفت. در تمامی موارد ($P \leq 0.05$) به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: میانگین و انحراف معیار سنی افراد 72.7 ± 2.8 سال بود. میانگین و انحراف معیار سطح مالوندی آلدهید ($\mu\text{Mol/L}$) در حضور نقصان حافظه و عدم وجود نقصان حافظه به ترتیب 2.7 ± 0.36 و 1.5 ± 0.48 بود ($P < 0.001$). همچنین میانگین و انحراف معیار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی به ترتیب 77.6 ± 1.36 درصد در افراد بدون نقص حافظه و 74.5 ± 1.7 درصد در افراد دارای نقص حافظه در تغییر بود ($P < 0.0001$). سطح گلوکوتائین پراکسیداز (IU/gHb) به ترتیب 37.2 ± 1.7 در عدم نقصان حافظه و 35.1 ± 1.8 در حضور نقصان حافظه بود ($P < 0.0001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه فرضیه ارتباط استرس اکسیدانها و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و نقصان حافظه را تأیید می‌کند. به نظر می‌رسد اقدام درمانی در حذف رادیکالهای آزاد و استرس اکسیدانها می‌تواند روند نقص حافظه را بر اساس تغییرات بیولوژیک مشاهده شده در این مطالعه و مطالعه مشابه کنترل نماید.

کلیدواژه‌ها: حافظه - اختلالات حافظه‌ای - اکسیدانها - مسن

نویسنده مسئول:
دکتر حمیدرضا روح‌افزا
مرکز تحقیقات قلب و عروق
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
اصفهان - ایران
تلفن: +۹۸ ۹۱۳۳۱۵۲۰۳۲
پست الکترونیکی:
roohafza@erc.mui.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۴/۲/۱۳ اصلاح نهایی: ۸۵/۴/۶ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۲۳

مقدمه: از جمله اختلالات در این سن، اختلالات شناختی منجمله بیماری زوال عقل است که احتمال افزایش رادیکالهای آزاد اکسیژن و محصولات ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها مطرح شده است (۲،۳). نمونه آن که در ارزیابی بیماران مورد استفاده قرار گرفته شامل مالوندی آلدهاید و گلوکوتائین پراکسیداز و ظرفیت آنتی‌اکسیدان است (۴،۵).

با توجه به بهبود کمی و کیفی بهداشت و درمان در دنیا و کنترل بیماریهای واگیر و به طبع آن افزایش امید به زندگی، تعداد سالمندان جامعه روبه افزایش گذاشته است و به دنبال این افزایش، مشکلات مربوط به این رده سنی نیز نمود بیشتری پیدا کرده است (۱).

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی) در پلاسمای سرم به روش اسپکتروفوتومتری به ترتیب در طول موجهای ۵۳۲ nm و ۵۴۰ nm بود (۱۲، ۱۳). میزان گلوکاتینون پراکسیداز موجود در RBC از روش تغییر یافته Valentine و paglia از طریق اسپکتروفوتومتری در طول موج ۳۴۰ nm تعیین گردید (۱۴). بعد از انجام آزمایش تحت معاینه جسمی و مصاحبه semistructural توسط متخصص روانپزشکی بر اساس معیارهای تشخیصی (diagnostic and DSM IV statistical manual of mental disease) جهت رد بیماریهای جسمی و روانپزشکی بالاخص بیماریهای شناختی قرار گرفتند. سپس پرسشنامه استاندارد عملکرد حافظه در تمامی افراد مورد مطالعه تکمیل گردید (۱۵). روائی پرسشنامه با ارائه به چند نفر از اعضاء هیئت علمی دانشگاه مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان پایایی آن توسط آلفای کرونباخ محاسبه و برابر ۰/۸۲ تعیین شد. پرسشنامه‌های حاضر شامل ۲۰ سؤال ۵ گزینه‌ای می‌باشد (هرگز - صفر امتیاز، بندرت - یک امتیاز، گاهی اوقات - دو امتیاز، اغلب - سه امتیاز، همیشه - چهار امتیاز). در مجموع نمره بیش از ۳۶ به عنوان نقصان حافظه memory deficit و نمره بیش از ۶۰ به عنوان دمانس در نظر گرفته شد و افراد در دو گروه memory deficit و بدون memory deficit طبقه‌بندی و مورد مقایسه قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS 12 به روش t-test و ضریب همبستگی پیرسون انجام می‌شود. در تمامی موارد (P ≤ ۰/۰۵)، به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

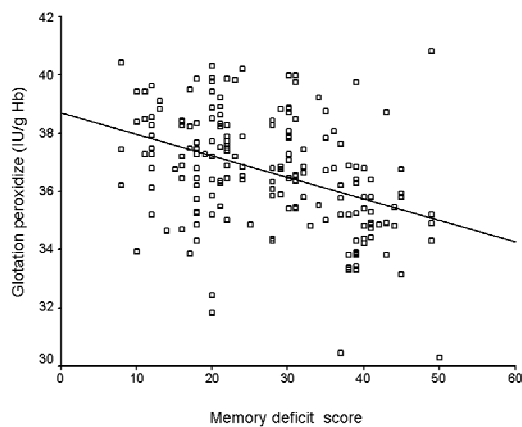
در این بررسی مردان و زنان با میانگین و انحراف معیار سنی ۷۲/۱ ± ۲/۵ و ۷۳/۱ ± ۲/۹ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار نمره حافظه در مردان و زنان به ترتیب ۲۹/۹ ± ۱۰/۴ و ۲۵/۶ ± ۱۰/۵ بود (P < ۰/۰۰۰۷). میانگین نمره حافظه در افراد دچار نقص حافظه ۴۱/۱ ± ۳/۴ و در افراد بدون نقص حافظه ۲۲/۰ ± ۷/۲۲ بود (P < ۰/۰۰۰۱) ۲۸ نفر (۳۵٪) از جمعیت مردان و ۳۵ نفر (۲۵٪) زنان در این مطالعه دچار نقص

از طرفی در مطالعات تجربی که تاکنون انجام شده است که استرس اکسیدانها می‌توانند عوارض نامطلوب در فعالیت شناختی داشته باشند (۶). اما اینکه استرس اکسیدانها آیا ارتباطی با نقص حافظه بدون حضور بیمار دمانس دارد، سؤال است که مطالعات اولیه در این زمینه در حال انجام است اما هنوز پاسخ مناسبی به آن داده نشده (۷، ۸). در مطالعاتی که توسط کلسیس و همکاران انجام شد، در ۱۸ بیمار که اختلال در شناخت و حافظه بدون تشخیص دمانس داشتند، تغییرات جریان خون مغزی توسط اسکن PET مشاهده شد که این تغییرات مؤید تأثیرات استرس اکسیدانها می‌تواند باشد (۹). در مطالعه تجربی در ترکیه که برای بررسی ارتباط استرس اکسیدانها و حافظه انجام شد، تجربه دوره‌های استرس‌آمیز و افزایش سطح استرس اکسیدانها با تأثیر منفی بر حافظه و توانایی حفظ حافظه همراه بود (۱۰). با توجه به اینکه مطالعات مختلف نشان‌دهنده شیوع بالای نقصان حافظه در افراد مسن می‌باشد (۱۱) و این معضل دامن‌گیر جامعه کهنسال ما نیز هست، لزوم شناخت بیشتر آن و احتمالاً یافتن راههای درمانی و پیشگیری، ضرورت مطالعاتی از این دست در جامعه ما افزایش می‌دهد.

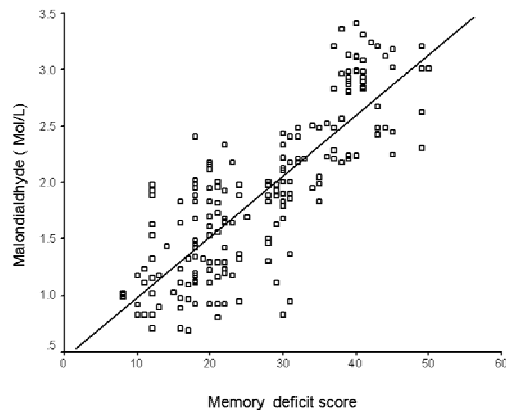
روش کار:

در یک مطالعه مقطعی از افراد بالای ۷۰ سال که جهت عزیمت به حج تمتع مورد معاینه قلب و عروق و روانپزشکی قرار گرفتند، مجموعاً ۲۲۰ نفر با دقت ۰/۰۵ و حدود اطمینان ۹۵٪ مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده از مراجعین انجام گرفت. شرط اصلی ورود به مطالعه، عدم وجود بیماری جسمی و روحی در افراد مراجعه‌کننده به کمیسیون حج بوده و شرط دیگر پذیرش آگاهانه ورود به مطالعه، موافقت کتبی افراد و انجام آزمایش پس از توضیح پژوهش بوده است و معیار خروج از مطالعه شامل وجود بیماریهای جسمی، روانی بود.

بعد از توجیه شدن افراد و توضیح علت خونگیری، ccc خون جهت آزمایش استرس اکسیدانها از بیمار گرفته شد. روش انجام آزمایش استرس اکسیدانها (مالوندی آلداید و

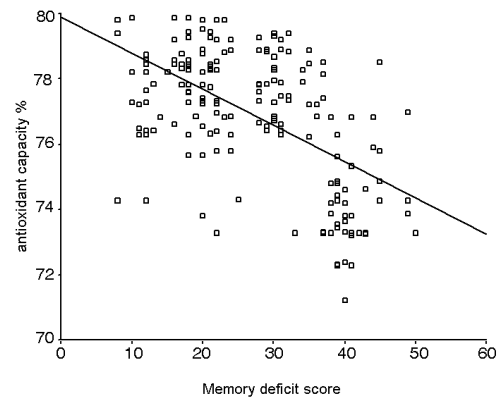


نمودار شماره ۲- همبستگی تغییرات سطح گلوتاتیون پراکسیداز با نمره نقص حافظه در افراد بالای ۷۰ سال



نمودار شماره ۳- همبستگی تغییرات سطح مالون دی با نمره نقص حافظه در افراد بالای ۷۰ سال

حافظه بودند. میانگین و انحراف معیار تغییرات استرس اکسیدانها در مردان و زنان و بر حسب وجود یا عدم وجود نقص حافظه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در این بررسی، گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی به طور معنی‌داری در افراد دچار نقص حافظه پایین‌تر و مالون‌دی‌آلدئید در این افراد بالاتر بود. در این بررسی همبستگی تغییرات استرس اکسیدانها با نمره نقص حافظه در نمودار ۱ تا ۳ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱- همبستگی تغییرات درصد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی با نمره نقص حافظه در افراد بالای ۷۰ سال

جدول شماره ۱- مقایسه ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تغییر سطح گلوتاتیون پراکسیداز و مالون‌دی‌آلدئید در افراد دچار نقص حافظه و افراد سالم

| متغیر | ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (%) انحراف معیار ± میانگین ٪۹۵CI | گلوتاتیون پراکسیداز (IU/g Hb) انحراف معیار ± میانگین ٪۹۵CI | مالون دی‌آلدئید (μ Mol/L) انحراف معیار ± میانگین ٪۹۵CI |
|-------------|--|--|--|
| نقصان حافظه | ندارد | ۲۷/۲ ± ۱/۶ ۲۶/۹ - ۲۷/۵ | ۱/۵۸ ± ۰/۴۸ ۱/۵۰ - ۱/۶۶ |
| | دارد | ۲۵/۱ ± ۱/۸ ۲۴/۶ - ۲۵/۶ | ۲/۷۸ ± ۰/۳۶ ۲/۶۸ - ۲/۸۸ |
| P-value | P < ۰/۰۰۰۱ | P < ۰/۰۰۰۱ | P < ۰/۰۰۰۱ |
| جنس | زن | ۲۶/۷ ± ۲/۰۶ ۲۶/۴ - ۲۷/۱ | ۱/۸۵ ± ۰/۷۱ ۱/۷۲ - ۱/۹۸ |
| | مرد | ۳۶/۶ ± ۱/۷ ۳۶/۰۷ - ۳۶/۸ | ۲/۰۲ ± ۰/۹۷ ۱/۸۶ - ۲/۱۸ |
| P-value | ۰/۸۶ | ۰/۳۱ | ۰/۸۱ |

بحث و نتیجه‌گیری:

در این بررسی، میانگین و انحراف معیار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و گلوکاتیون پراکسیداز در افراد بدون نقص حافظه بصورت معنی‌داری بالاتر از افراد دارای نقص حافظه بود. سطح مالوندی آلدئید در افراد دچار نقص حافظه بطور معنی‌داری بالاتر از افراد دچار نقص حافظه بود. بر اساس نتایج مطالعه حاضر شاخصهای استرس اکسیدان در افراد بدون نقص حافظه بطور معنی‌داری پائین‌تر بود که در این مورد تفاوت معنی‌داری بین زنان و مردان وجود نداشت.

در مطالعات متعددی که بر روی انسان و حیوانات در مورد روند مسن شدن طراحی گردیده است، ما شاهد افزایش معنی‌دار رادیکالهای آزاد و به تبع آن افزایش سطح استرس اکسیدانها و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بودیم (۱۶). اما فرضیه افزایش فعالیت آنزیمهای تولیدکننده رادیکالهای آزاد در سیر بیماریهای شناختی نیز بحث فراوانی شده، بطوری که در سبب‌شناسی این بیماریها از مهمترین عوامل ایجاد، از استرس اکسیدانها یاد می‌شود. (۷۸).

اما در مورد تغییرات در حافظه و وجود نقص حافظه و ارتباط آن با سطح استرس اکسیدانها مطالعات در مراحل اولیه آن بسر می‌برد. بطوریکه نتایج این مطالعات بیشتر در مدل‌های حیوانی قابل دسترس می‌باشد. در یک بررسی بزرگ در کشور آمریکا نقش استرس بر روی حافظه مورد بررسی قرار گرفت، بطوریکه استرس و افزایش استرس اکسیدانها در دراز مدت سبب تخریب در حافظه می‌گردد (۱۷) که در مطالعه حاضر نیز همزمانی نقص حافظه و تغییرات استرس اکسیدانها مشاهده می‌شود. در یک مطالعه آزمایشگاهی، نقش گلوکاتیون بر روی یادگیری و حافظه در مدل حیوانی نشان داد که تخریب سلولی به واسطه استرس اکسیدانها منجمله گلوکاتیون

پراکسید سبب کاهش در اعمال شناختی بالاخص یادگیری و حافظه می‌شود (۱۸) که هم‌راستا با مطالعه حاضر است. در مطالعه کانتوتی و همکاران، استرس اکسیدانهای حاصل از افزایش تولید رادیکالهای آزاد در نقص حافظه و شناخت در سنین بالا در انسانها یک عامل مهم و اثرگذار تلقی شد (۱۹).

در مطالعه‌ای که تأثیر یک گونه گیاهی را بر روی موشها مورد بررسی قرار داده بود، افزایش مالوندی آلدئید، سوپر اکسیددسموتاز در موشهایی که نقص حافظه داشتند مشهود بود (۲۰). مطالعه ما نیز در نمونه انسانی نتایج مشابه را نشان داده است.

در مطالعات مختلف انسانی اثرات آنتی‌اکسیدانها در بهبود روند درمانی در بیماران مبتلا به اختلالات شناختی مورد بررسی قرار گرفت و اثرات قابل توجهی نیز مشاهده گردید (۲۱-۲۳). بر همین اساس استفاده از آنتی‌اکسیدانی مثل توکوفرول و بعضی از انواع ویتامین‌ها در توقف روند تخریب سیستم عصبی مؤثر بوده است. (۲۱، ۲۲، ۲۴، ۲۵). بطوریکه این روند درمانی به کاهش شدت علائم شناختی در بیماران تحت درمان منجر شده بود (۲۵).

مقایسه یافته‌های این مطالعه و مطالعات مشابه نشان می‌دهد که با وجود کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش رادیکالی‌های آزاد و استرس اکسیدانها در افراد دچار نقص حافظه در سنین بالا، فرضیه تأثیر اقدامات پیشگیرانه و درمانی با ترکیبات آنتی‌اکسیدان بر روند بهبودی نقص حافظه در سنین بالا می‌تواند مطرح باشد. لازم است مطالعات تکمیلی در مورد روند درمان این افراد طراحی نمود تا با اثبات تأثیر این ترکیبات تبعات بهداشتی و اقتصادی زیادی را که به جامعه تحمیل می‌شود را کاهش داد.

References**منابع**

1. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of psychiatry. 8th ed. New York: Lipincott Williams & Wilkins; 1998.
2. Smith MA, Numoura A, Zhu X, Takeda A, Perry G. Metabolic, metallic and mitotic sources of oxidative stress in Alzheimer disease. *Antioxid Redox Signal*. 2000;2(3):413-420.

3. Mengner EA, Fitzgerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(12):1745-1750.
4. Achide K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(12):1685-1696.
5. Launer LJ. Is there epidemiologic evidence that anti-oxidants protect against disorders of cognitive function? *J Nutr Health Aging.* 2000;4(4):197-201.
6. Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Platelet monoamine oxidase, activity in subject tested for Huntington's disease gene mutation. *J Neural Transm.* 2004;111:475-483.
7. Behi C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for neurotherapeutic approaches. *Neurobiol.* 1999;5:301-323.
8. Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Demont JF, Ousset PJ, Puel M. Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol, Neurosurgery Psychiatry.* 1997;62:601-608.
9. Abidin J, Yaryicogla P, Agar A, Gumuslu S, Aydin S, Oztuvk O, et al. The effect of chronic restraint stress on spatial learning and memory. *Int J Neurosci.* 2004;114(5):683-699.
10. Singh RB, Siungh AS. Prevalence and risk factor of cognitive deficits and dementia in relation to socioeconomic class in an elderly population of India. *Journal of Anti Aging Medicine.* 1999;2(2):141-147.
11. Esterbanrc H, Chessman KH. Determination of a lipid peroxidation product malondialdehyde and 4-hydroxynoneal. *Meth Enzymol.* 1990;12:186-407.
12. Abella A, Messaud C, Laurent D. A method for simultaneous determination of plasma and erythrocyte antioxidant status. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42:737-741.
13. Paglia DE, Valentiue WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Cline Med.* 1976;70:158-159.
14. Rosve WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatr.* 1984;14:1556-1364.
15. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Baver J, Cole GM. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21:383-421.
16. Luine V, Villegas M, Martinez C, McEwen BS. Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res.* 1994;639(1):167-170.
17. Cruz R, Almagycr Melian W, Bergado Rosado JA. Glutathione in cognitive function and neurodegeneration. *Rev Neurol.* 2003;36(9):877-886.
18. Cantut CI, Shukitt Hall B, Joseph JA. Neurobehavioral aspects of antioxidants in aging. *Int J Dev Neuro Sci.* 2000;181:367-381.
19. Kumar MHV, Gupta YK. Effect of different extracts of centella on cognition and markers of oxidative stress in rats. *J Ethnopharmacol.* 2002;79(2):253-260.
20. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment for Alzheimer's. *N Engl J Med.* 1997;33:1216-1222.
21. Vancdl WA, Weinstein HC, Scheltens PK, Walstra GL. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18 month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;35:955-960.
22. Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion induced cerebral injury. *Pharmacology Res.* 2003;209-215.
23. Wenk LG, Gramling K, Wegrzyniak B, Ronchetti D, Mavcci R, Rosi S, et al. Attenuation of chronic neuroinflammation by a nitric oxide-releasing derivative of the antioxidant ferulic acid. *Journal of Neurochemistry.* 2004;89:484-493.

24. Jantze PT, Connor KE, Dicarlo G, Wank GL, Wallace JL, Rojiani A, et al. Microglial activation and Ap deposit reduction caused by a nitro-NSAID, NCX-2216 in APPT PS transgenic mice. *J Neurosci*. 2002;22:2246-2254.
25. Hellbecque N, Cotel D, Codron V, Berr C, Amouyel P. Paraoxonase 1 gene. Polymorphisms and dementia in humans. *Neuroscience Letters*. 2004;358:41-44.