

تعیین سطح اسید اوریک مایع مغزی خاص و سرم بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

محمدعلی شفا^۱ حسین علی ابراهیمی^۲ فرشته اسفندیاری^۳ نرگس خانجانی^۴

^۱ دانشیار، گروه نورولوژی، ^۲ استاد، گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات مغز و اعصاب، ^۳ رزیدنت، گروه نورولوژی، ^۴ دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

مجله پزشکی هرمزگان سال هجدهم شماره اول ۹۳ صفحات ۲۵-۲۰

چکیده

مقدمه: مولتیپل اسکلروز یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین بیماریهای مغز و اعصاب محسوب می‌گردد. برخی از بررسی‌های اخیر بیانگر نقش احتمالی اسید اوریک در پاتوژنز این بیماری می‌باشند. هدف از این مطالعه، بررسی سطح مایع مغزی نخاعی و سرمی اسید اوریک در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و مقایسه آن با گروه کنترل بود.

روش کار: در این مطالعه سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی و سرم در ۳۰ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس اندازه‌گیری و با سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی و سرم ۲۰ فرد مبتلا به بیماری غیر التهابی نورولوژیک که از نظر سن و جنس جور بودند، مقایسه گردید. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS 17 و روش‌های آماری توصیفی و آزمون t استفاده شد.

نتایج: میانگین اسید اوریک مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس 0.19 ± 0.02 mg/dl و در گروه شاهد 0.19 ± 0.02 mg/dl بود. همچنین میانگین اسید اوریک سرم در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس 2.95 ± 1.24 mg/dl و در گروه شاهد 2.95 ± 1.24 mg/dl بود. کاهش غیر معنی‌دار سطح سرمی و مایع مغزی - نخاعی اسید اوریک مایع مغزی نخاعی در بیماران مولتیپل اسکلروز نسبت به گروه شاهد دیده می‌شود (مایع مغزی نخاعی $P=0.3$ و سرم $P=0.83$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی و سرم بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس و گروه شاهد نشان نمی‌دهد.

کلیدواژه‌ها: سرم - مولتیپل اسکلروز - اسید اوریک

نویسنده مسئول:
دکتر حسین علی ابراهیمی
مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب
دانشگاه علوم پزشکی کرمان
کرمان - ایران
تلفن: ۰۹۸ ۹۱۲ ۱۴۰ ۴۵۱۳
پست الکترونیکی:
hebrahimi@kmu.ac.ir

نوع مقاله: پژوهشی

دریافت مقاله: ۹۰/۸/۲۹ اصلاح نهایی: ۹۱/۲/۵ پذیرش مقاله: ۹۱/۳/۷

ارجاع: شفا محمدعلی، ابراهیمی حسین علی، اسفندیاری فرشته، خانجانی نرگس. تعیین سطح اسید اوریک مایع مغزی خاص و سرم بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس. مجله پزشکی هرمزگان ۱۳۹۳؛ ۱۸(۱): ۲۵-۲۰.

مقدمه:

ناشی از اثر مقابله‌ای با پراکسید نیتريت (Proxynitrite) باشد. این ترکیب در محل‌های التهاب در بیماران مبتلا به MS ایجاد شده و باعث آسیب بافتی می‌گردد (۱۷-۱۴). بررسی در صربستان نشان می‌دهد ممکن است اثرات مفید اسید اوریک ناشی از خاصیت‌های آنتی‌اکسیدانی و نوروپروتکتیو آن باشد (۶). در مطالعات متعدد نتایج متفاوتی در مورد سطح سرمی اسید اوریک در بیماران مبتلا به MS گزارش شده (۴۵۶۸). در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۹ در روسیه انجام شده، سطح اسید اوریک در مایع مغزی نخاعی (CSF) و همچنین سرم بیماران مبتلا به MS کمتر از گروه شاهد بوده

بیماری مولتیپل اسکلروز (MS) یکی از شایع‌ترین بیماریهای مغز و اعصاب محسوب می‌گردد (۱،۲). این بیماری عمدتاً در افراد جوان با درگیری قسمت‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی، تظاهرات بالینی متفاوتی را نشان می‌دهد (۳). هنوز علت مشخصی برای این بیماری یافت نشده است. گرچه تأثیر عوامل عفونی، هورمونی، ژنتیکی و ایمنولوژی در ایجاد این بیماری غیرقابل انکار می‌باشد (۱،۴). برخی از بررسی‌های اخیر بیانگر نقش احتمالی اسید اوریک در پاتوژنز این بیماری می‌باشد (۵،۶). به نظر می‌رسد بخشی از اثرات مفید اسید اوریک

بیماری سیستمیک و یا مصرف دارویی بودند، انتخاب گردیدند. این افراد از نظر سن و جنس با گروه مورد به صورت فرد به فرد جور شده بودند. برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات مربوط به سن، جنس، سابقه ابتلا به بیماریهای دیگر و مصرف داروهای خاص تکمیل گردید. سرم و مایع مغزی نخاعی در گروه بیماران و شاهد قبل از شروع درمان دارویی جدا گردید. نمونه‌های CSF و سرم بیماران بلافاصله بعد از جمع‌آوری در دمای زیر ۲۰- درجه سانتی‌گراد فریز شده و سطح اسیداوریک سرم و CSF با استفاده از روش‌های اختصاصی Enzymatic Colorimetric تعیین شدند. میانگین سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی و سرم در گروه مورد و شاهد محاسبه و با هم مقایسه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 17 و روش‌های آمار توصیفی (میانگین، درصد و فراوانی و انحراف معیار) و آمار تحلیلی (t-test) استفاده شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان تأیید شده و همکاری بیماران و گروه شاهد با آگاهی انجام گرفته، ضمن آنکه نمونه‌گیری سرم و مایع مغزی نخاعی جزئی از اقدامات الزامی تشخیصی آنها بوده است.

نتایج:

در این مطالعه، ۳۰ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکروزیس با دامنه سنی ۱۷ تا ۵۰ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۹ نفر زن (۶۱/۲ درصد) و ۱۱ نفر مرد (۵۷/۸ درصد) بودند. میانگین سنی در هر دو گروه مورد و شاهد $۳۰/۱۶ \pm ۹/۱۹$ سال بود. میانگین اسید اوریک مایع مغزی نخاعی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس $۰/۱۹ \pm ۰/۱۲ \text{mg/dl}$ و در گروه شاهد $۰/۲۴ \pm ۰/۱۹ \text{mg/dl}$ بود. همچنین میانگین اسید اوریک سرم در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس $۳/۹۵ \pm ۱/۲۴ \text{mg/dl}$ و در گروه شاهد $۴/۰۴ \pm ۱/۳۶ \text{mg/dl}$ بود (جدول شماره ۱ مقایسه دو گروه را با هم نشان می‌دهد).

جدول شماره ۱- میانگین سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی

اسید اوریک		
اسید اوریک	مورد	شاهد
مایع مغزی نخاعی	۰/۱۹	۰/۲۴
سرم	۳/۹۵	۴/۰۴
P		
		۰/۳
		۰/۸۳

است (۶). در مطالعه دیگری که توسط Stover و همکارانش انجام شد، سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی در بیماران MS بالاتر از گروه کنترل گزارش شد (۸). در یک مطالعه که توسط Kastenbauer و همکارانش انجام شد، تفاوت معنی‌داری بین سطح اسید اوریک سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران MS (چه در فاز فعال و چه در مرحله غیرفعال بیماری) و گروه کنترل پیدا نشد (۴). در مورد نقش اسید اوریک در پاتوژنز MS هنوز مطلبی وارد کتاب‌های مرجع نشده که به دلیل تناقض در نتایج به دست آمده در مطالعات انجام شده می‌باشد. در ضمن با وجود اینکه در بعضی مطالعات انجام شده، اثر اینترفرون بتا و متیل پردنیزولون با دوز بالا روی افزایش سطح اسید اوریک سرم به اثبات رسیده (۶)، تاکنون مطالعه‌ای بدون در نظر گرفتن تأثیر داروهای فوق انجام نشده است. لذا مطالعه ما برخلاف مطالعات قبلی، بر روی موارد جدید بیماری که هنوز دارویی دریافت نکرده بودند، شکل گرفت. با توجه به این مطلب و اینکه تاکنون چنین مطالعه‌ای در ایران انجام نشده، همچنین تعداد موارد بیماری MS در ایران رو به افزایش است، این مطالعه با هدف ارزیابی سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی و سرم در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس طراحی شد.

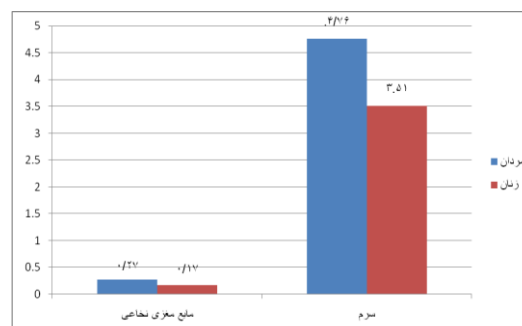
روش کار:

این مطالعه از نوع توصیفی بوده و به روش مقطعی، در شش ماهه اول سال ۱۳۹۰ انجام شد. روش نمونه‌گیری احتمالی آسان بوده و نمونه CSF (مایع مغزی نخاعی) و سرم از ۳۰ بیمار مبتلا به MS که در بخش نورولوژی بیمارستان شفا کرمان بستری شده و شرایط ورود و خروج از مطالعه را داشتند، گرفته شد. شرایط ورود به مطالعه شامل بیمارانی بود که بر طبق کرایتریای مک دونالد تشخیص قطعی MS داشته و جهت تعیین الیگو کلونال باند و یا رد سایر بیماریها LP می‌شدند. همه این بیماران با شکایت نورولوژی مراجعه و مورد جدید بیماری بوده و تحت درمان دارویی خاصی نبودند. همچنین در صورت داشتن بیماری زمینه‌ای از جمله اختلالات کلیوی، دیابت، نقرس و یا مصرف دارو از جمله کورتیکواستروئید، آلوپورینول و کلشی سین از مطالعه حذف می‌شدند. گروه شاهد شامل ۲۰ نفر از بیمارانی که به علت بیماریهای غیرالتهابی نورولوژیک (مثل سودوتومور یا سردرد) LP می‌شدند، سابقه بیماری MS در خود یا خانواده را نداشتند و در بررسی‌های به عمل آمده فاقد

متعددی در ایجاد این بیماری مطرح شده‌اند، ولیکن هنوز علت اصلی بروز بیماری مشخص نشده است (۳). یکی از عوامل مطرح در پاتوژنز این بیماری تغییرات سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی اسید اوریک می‌باشد (۹). با توجه به اینکه اسید اوریک هم دارای خصوصیت مخرب و هم مفید است، هنوز مکانیسم اثر آن در بیماری مولتیپل اسکروزیس شناخته نشده است (۱۱). با این وجود به نظر می‌رسد بخشی از اثرات مفید اسید اوریک ناشی از اثر مقابله‌ای با پراکسید نیتريت باشد. این ترکیب در محل‌های التهاب در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکروزیس ایجاد شده و باعث آسیب بافتی می‌گردد (۱۷-۱۴). سطح سرمی اسید اوریک و مایع مغزی نخاعی بیماران در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود ولی نتایج بدست آمده تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. یافته‌های مطالعه ما مشابه برخی از نتایج انتشار یافته می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Kastenbauer و همکارانش انجام شد، تفاوت معنی‌داری بین سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی و سرم بیماران MS (چه در فاز فعال و چه در مرحله غیرفعال بیماری) و گروه کنترل پیدا نشد (۴). در بررسی دیگری سطح سرمی اسید اوریک ۶۰ فرد مبتلا به بیماری مولتیپل اسکروزوز را با گروه کنترل در هلند انجام شد، نتیجه نشان داد که بین سطح سرمی دو گروه تفاوتی وجود ندارد (۱۰). در مطالعه Salemi و همکارانش روی ۴۰ بیمار مبتلا به بیماری MS هم اختلافی بین سطح سرمی اسید اوریک در مقایسه با گروه شاهد نشان نداد (۷). علی‌رغم یافته‌های مطالعات فوق، پژوهش‌های دیگری نیز وجود دارند که نتایج متناقضی نشان می‌دهند. Dujmovic در مطالعه‌اش در روسیه روی ۳۰ بیمار مبتلا به MS نشان داد که سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی در افراد مبتلا کمتر است و این یافته در مورد سطح سرمی اسید اوریک بیماران نیز صحت دارد. در مطالعه دیگری که توسط Stover و همکارانش انجام شد، سطح اسید اوریک مایع مغزی نخاعی در بیماران MS دو تا سه برابر بالاتر از گروه کنترل گزارش شد (۸). تحقیق‌های دیگر در چین و ایتالیا بیان می‌کنند که گرچه سطح اسید اوریک در بیماران کمتر است، اما ارتباطی با تغییرات ام آر آی، شدت ناتوانی یا ساب تیپ‌های بیماری ندارد (۱۱،۱۲). برخی از مطالعات نشان می‌دهند در جنس مونث به طور معنی‌داری میزان اسید اوریک کمتر است (۷،۱۲،۱۳). در این مطالعه میانگین سطح اسید اوریک سرم در زن‌ها، چه در گروه مورد و چه در گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر از مردها بود. با درمان توسط ایمونومودولاتورها (اینترفرون بتا) افزایش سطح اسید اوریک

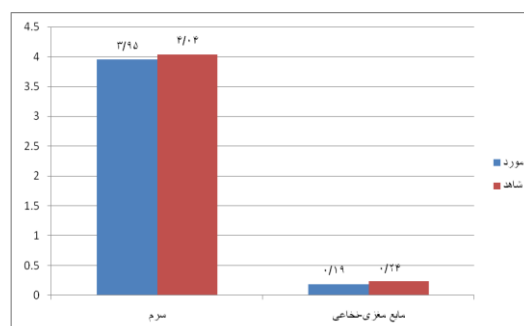
میزان سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی اسید اوریک در مردان گروه مورد و شاهد بیشتر است (نمودار شماره ۱ مقایسه دو گروه را نشان می‌دهد).



نمودار شماره ۱- مقایسه سطح اسید اوریک در سرم و مایع مغزی نخاعی بر حسب جنس در گروه شاهد و مورد

در زنان سطح اسید اوریک در سرم و مایع مغزی نخاعی کمتر است ($P=0/00$).

میزان سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی اسید اوریک در بیماران دچار مولتیپل اسکروزوز به طور غیرمعنی‌دار کاهش دارد (نمودار شماره ۲ مقایسه دو گروه را نشان می‌دهد).



نمودار شماره ۲- مقایسه سطح اسید اوریک در سرم و مایع مغزی نخاعی در گروه مورد با شاهد در بیماران مولتیپل اسکروزوز

بحث و نتیجه‌گیری:

بیماری مولتیپل اسکروزوز شایع‌ترین بیماری دمی‌لینزان مغزی بوده و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مغز و اعصاب محسوب می‌گردد. میزان شیوع بیماری مولتیپل اسکروزوز در شهر کرمان ۵۷/۳ در ۱۰۰۰۰ نفر جمعیت است (۱،۲،۱۸). طیف وسیعی از تحقیقات امروزه در رابطه با سبب‌شناسی بیماری در حال انجام است و اگرچه عوامل عفونی، هورمونی، ژنتیکی و ایمونولوژی

نخاعی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز و گروه شاهد مشاهده نشد و با توجه به تمامی مطالب فوق، به نظر می‌رسد جهت مشخص‌تر شدن نقش اسید اوریک در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس به تحقیقات بیشتر و دقیق‌تر نیاز است.

سپاسگزاری:

از آقای دکتر حمید ایرانمنش، سرکار خانم دکتر مریم بختیار، پرسنل آزمایشگاه بیمارستان شفا و بیماران شرکت‌کننده در طرح که در انجام این تحقیق که در مرکز تحقیقات بیماریهای مغز و اعصاب وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان تصویب و پشتیبانی مالی شده همکاری کردند، تشکر می‌کنیم.

سرم و مایع مغزی نخاعی دیده می‌شود، می‌تواند بیانگر این واقعیت باشد که اسید اوریک در فرآیند بیماری مولتیپل اسکلروز می‌تواند داشته باشد (۶). لذا مطالعه ما علی‌رغم مطالعات قبلی، بر روی موارد جدید بیماری که هنوز دارویی دریافت نکرده بودند، شکل گرفت و با این کار دقت نتایج بدست آمده افزایش یافت. با این حال، تعداد موارد جدید ام‌اس که هنوز دارویی دریافت نکرده بودند و در محدوده زمانی مطالعه Cross cectional ما بررسی شدند، بیانگر کم بودن حجم نمونه و مدت زمان مطالعه به عنوان محدودیت‌های مطالعه ما می‌باشند. در تمامی مطالعات انجام شده، پژوهشگران نتوانسته‌اند دلیل علمی برای اینکه چرا در برخی مطالعات سطح سرمی و مایع مغزی نخاعی اسید اوریک در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس کمتر از افراد سالم است یا تفاوتی ندارد و یا حتی بیشتر است، پیدا کنند. در این پژوهش تفاوت معنی‌داری بین میانگین سطح اسید اوریک مایع مغزی

References

منابع

- Bradley WG, Rober BD, Gerald MF. Bradley: neurology in clinical practice.
- Victor M, Ropper AH. Adams and victiors principles of Neurology. New York: Mc Graw-Hill Press; 2009:961-975.
- Miller JR. Merritts Neurology. 11th ed. London: Lippincott Willamas Press; 941-963.
- Kastenbauer S, Kieseier BC, Becker BF. No evidence of increased oxidative degradation of urate to allantoin in the CSF and serum of patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252:611-612.
- Moster JP, Ramsaransing GS, Heersema DJ, Heerings M, Wilczak N, Dekeyser J. Serum uric acid levels and leukocyte nitric oxide production in multiple sclerosis patients outside relaps. *J Neural Sci*. 2005;231:41-44.
- Dujmovic I, Pekmezovic T, Obrenovic R, Nikolic A, Spasic M, Mostarica Stojkovic M, et al. Cerebrospinal fluid and serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:848-853.
- Salemi G, Gueli MC, Vitale F, Battaglieri F, Guglielmini G, Ragonese P, et al. Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis*. 2010;9:19.
- Stover JF, Lowitzsch K, Kempinski OS. Cerebrospinal fluid hypoxantia, xantia and uric acid levels may reflect glutamate-mediated excitotoxicity in different neurological disease. *Neurosci Lett*. 1997;238:25-28.
- Spitsin S, Koprowski H. Role of uric acid in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol immunol*. 2008;318:325-342.
- Moster JP, Ramsaransing GS, Heersema DJ, Heerings M, Wilczak N, Dekeyser J. Serum uric acid levels and leukocyte nitric oxide production in multiple sclerosis patients outsiderelaps. *J Neural Sci*. 2005;15231:41-44.
- Peng F, Zhang B, Zhong X, Li J, Xu G, Hu X, et al. Serum uric acid levels of patients with multiple sclerosis and other neurological disease. *Mult Scler*. 2008;14:188-196.
- Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Sotgiu A, Fois ML, Arru G, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2002;23:183-188.
- Drulović J, Dujmović I, Stojavljević N, Mesaros S, and Jelković S, Miljković D, et al. Uric acid levels in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248:121-126.

14. Toncev G. Therapeutic value of serum uric acid levels increasing in the treatment of multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl.* 2006;63:879-882.
15. Massa J, O'Reilly E, Munger KL, Delorenze GN, Ascherio A. Serum uric acid and risk of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2009;256:1643-1648.
16. Koch M, De Keyser J. Uric acid in multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2006;28:316-319.
17. Rentzos M, Nikolau C, Anagnostouli M, Rombos A, Tsakanikas K, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neural Neurosurg.* 2006;108:527-531.
18. Ali Ebrahimi H, Sedighi B. Prevalence of multiple sclerosis and environmental factors in Kerman province, Iran. *Neurology Asia.* 2013;18:385-389.

Cerebro spinal fluid and serum uric acid in patients with multiple sclerosis

M.A. Shafa¹ H.A. Ebrahimi² F. Esfandiari³ N. Khanjani⁴

Associate Professor Department of Neurology¹, Professor Department of Neurology², Associate Professor Department of Epidemiology³, Neurology Research Center, Resident of Neurology⁴, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

(Received 20 Nov, 2011)

Accepted 27 May, 2012)

Original Article

Abstract

Introduction: Multiple Sclerosis is one of the most common and disabling neurological disease. Some recent studies showed that the possible role of uric acid in the course of the disease. The purpose of this study was to evaluate the level of Cerebro Spinal Fluid and Serum uric acid in patients with multiple sclerosis and compared with control group).

Methods: In this study, Cerebro Spinal Fluid (CSF) and serum uric acid were determined in 30 patients with MS and compared with 20 patients with non inflammatory neurological disease (NIND), which were matched with age and sex. Data were analyzed with SPSS 17 software and statistical descriptive methods and T-test.

Results: The mean CSF uric acid in patients was 19 mg/dl (SD=0.12) and in the control group was 0.24 mg/dl (SD=0.19). The mean serum uric acid in patients was 3.95 mg/dl (SD=1.24) and in the control group was 4.04 mg/dl (SD=1.36). There was no significant relationship between Cerebro Spinal Fluid (CSF) uric acid in both groups (Pvalue= 0.30), and also there was no relationship between serum uric acid with both groups (Pvalue=0.83).

Conclusion: There was no difference in Cerebro Spinal Fluid (CSF) and serum uric acid in patients with multiple sclerosis and control group.

Key words: Serum - Multiple Sclerosis - Uric Acid

Citation: Shafa M.A, Ebrahimi E.A, Esfandiari F, Khanjani N. Cerebro spinal fluid and serum uric acid in patients with multiple sclerosis. Hormozgan Medical Journal .2014;18(1):20-25

Correspondence:
H.A. Ebrahimi, MD.
Neurology Research Center
Shafa Medical Center, Kerman
University of Medical Sciences.
Kerman, Iran
Tel: +98 913 140 4513
Email:
hebrahimi@kmu.ac.ir