

ارزیابی سطح سرمی اسید اوریک و ویتامین C در فاز حاد سکتته‌ی مغزی آتروترومبوتیک

دکتر مهدی مقبولی^۱، دکتر صدف فرهادی^۲، عبدالرضا اسماعیل‌زاده^۳، دکتر سعیده مظلوم‌زاده^۴

نویسنده‌ی مسوول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان m.maghbooli@zums.ac.ir

دریافت: ۹۰/۸/۲۱ پذیرش: ۹۱/۴/۵

چکیده

زمینه و هدف: اسید اوریک و ویتامین C بخشی از مکانیزم‌های دفاعی برای غلبه بر استرس اکسیداتیو می‌باشند و در حوادث عروقی فعال می‌شوند. با توجه به شیوع حوادث عروق مغزی و جایگاه مسجل نشده این آنتی‌اکسیدان‌ها، این مطالعه به سنجش سطح سرمی اسید اوریک و ویتامین C در بیماران فاز حاد سکتته مغزی ایسکمیک پرداخت.

روش بررسی: در این مطالعه ۵۰ بیمار در طی ۴۸ ساعت اول بعد از بروز سکتته‌ی مغزی آتروترومبوتیک با ۵۰ نفر شاهد مورد مقایسه قرار گرفتند. سطح سرمی اسید اوریک و ویتامین C به ترتیب از طریق روش‌های آنزیمی و کالریمتری اندازه‌گیری شدند و یافته‌ها با روش‌های آماری مورد آنالیز قرار گرفتند.

نتایج: بیماران سکتته‌ی حاد ایسکمیک مغزی در مقایسه با گروه شاهد سطح سرمی پایین‌تری از ویتامین C را داشتند ($0/42 \pm 0/13$ میکروگرم در دسی‌لیتر در مقابل $0/16 \pm 0/5$) ($P=0/011$); در حالی که سطح سرمی اسید اوریک تفاوت باارزی بین گروه مورد و شاهد نشان نداد ($4/55 \pm 1/47$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مقابل $5/09 \pm 1/43$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) ($P=0/167$).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی ویتامین C می‌تواند به‌عنوان بازتابی از بروز استرس اکسیداتیو در فاز حاد سکتته‌ی مغزی آتروترومبوتیک منجر شونده به تخریب نورون‌ها باشد. امید می‌رود در آینده سنجش و درمان با برخی آنتی‌اکسیدان‌ها در رویکرد به سکتته‌ی مغزی ایسکمیک جایگاه مشخص‌تر و موثرتری داشته باشد.

واژگان کلیدی: سکتته‌ی مغزی، اسید اوریک، ویتامین C، آتروترومبوتیک

مقدمه

می‌گردد. ماهیت آسیب در سکتته‌ی مغزی استرس اکسیداتیو با واسطه‌ی رادیکال‌های آزاد است (۳). بافت مغزی در اثر هیپوکسی رادیکال‌های آزاد تولید می‌نماید که خود باعث تجزیه‌ی چربی شده، متعاقباً مواد اکسیداتیو حاصل می‌گردد.

به زودی سکتته‌ی مغزی شایع‌ترین مسبب مرگ در جهان خواهد شد (۱). ولی در حال حاضر عامل ۱۰ درصد کل مورتالیتته‌ها به شمار می‌رود (۲). ابعاد مختلف عوارض این بیماری منجر به خسارات سنگین فردی، خانوادگی و اجتماعی

۱- دکترای تخصصی نورولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- دانشجوی دکترای تخصصی ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

۴- متخصص اپیدمیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان

(۱۲). اسیداسکوربیک به عنوان یک آنتی‌اکسیدان محلول در آب شناسایی شده است. سطح اسکوربات پلاسما در بیماران مبتلا به استرس اکسیداتیو (کمتر از ۴۵ میکرومول در لیتر) کمتر از افراد سالم است (۶۱/۴ تا ۸۰ میکرومول در لیتر) (۱۳). بر اساس مطالعات سطح سرمی ویتامین C متعاقب سکتته مغزی ایسکمیک در مقایسه با افراد سالم کاهش بارزی نشان داده است (۱۴). دوزهای فارماکولوژیک ویتامین C در بدن از طریق تحریک ترشح نیتریک اکسید (NO) از اندوتلیوم باعث ایجاد اتساع عروقی به ویژه در عروق کرونری می‌شود و متعاقباً ریسک بروز بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهد که البته قطعی نیست. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که سطح بالای ویتامین C در بدن با سطح سرمی اسیداوریک ارتباط معکوس دارد. اسیداوریک به نوبه‌ی خود با افزایش احتمال بروز و عود سکتته مغزی در ارتباط است (۱۵). با توجه به نقش پاتوژنیک استرس اکسیداتیو و مؤلفه‌های آن در سکتته مغزی و کتوراوری یافته‌های مربوط به اسیداوریک و ویتامین C و نقش آن‌ها و از سوی دیگر گروه عوامل خطر قابل تعدیل حوادث عروقی مغز به عنوان پدیده‌ای با شیوع و عوارض چشمگیر، بر آن شدیم که سطح سرمی اسیداوریک و ویتامین C را در فاز حاد سکتته مغزی ایسکمیک آترومبوتیک بسنجیم و ضمن ارزیابی روابط آن‌ها، بررسی مقایسه‌ای با گروه شاهد فاقد سکتته مغزی نیز انجام دهیم.

روش بررسی

این بررسی نوعی مطالعه‌ی توصیفی مقایسه‌ای در قالب مقطعی - تحلیلی (Analytical Cross-Sectional) است که در آن گروه مورد افراد مبتلا به سکتته مغزی ایسکمیک آترومبوتیک در طی ۴۸ ساعت اول پذیرش بودند که در یکی از مقاطع زمانی از تیر ۱۳۸۸ لغایت دی‌ماه ۱۳۸۸ در سرویس نورولوژی بیمارستان ولیعصر زنجان (فاز حاد

مواد اکسیداتیو در مغز تجمع می‌یابد، به طوری که غلظت آن در مغز ارتباط مستقیم با شدت ضایعه‌ی مغزی دارد (۴). اسیداوریک بیشترین مقدار آنتی‌اکسیدان محلول در آب بدن و مسوول حمل دوسوم رادیکال‌های آزاد پلاسما است. در انسان اسیداوریک محصول نهایی اکسیداسیون پورین است و نهایتاً در ادرار دفع می‌شود اما در بیشتر پستانداران به علت وجود آنزیم اوریکاز اسیداوریک به آلانتوئین تبدیل می‌شود (۵). فقدان آنزیم اوریکاز در انسان مشابه فقدان توانایی وی در سنتز اسیداسکوربیک است. مطالعات نشان داده‌اند که در شرایط استرس اکسیداتیو متعاقب سکتته مغزی سطح اسیداوریک افزایش می‌یابد (۶). جدیدترین یافته‌ها حاکی از آن است که اسیداوریک در بدن با توجه به شرایط محیطی خود، گاه نقش اکسیدانی و گاه آنتی‌اکسیدانی بازی می‌کند و این مساله هنوز در حال بررسی است و مسجل نشده است (۷و۸). نتایج مطالعات انجام شده جهت بررسی ارتباط اسیداوریک و سکتته مغزی ایسکمیک بسیار متناقض است. در برخی از مطالعات سطح بالای اسیداوریک سرم نقش مهمی در تشدید بیماری‌های آترواسکلروتیک و متعاقباً افزایش بروز و عود سکتته مغزی ایسکمیک نشان داده است، در حالی که مطالعات دیگر حاکی از ارتباط معکوس سطح سرمی اسیداوریک با شدت ضایعه‌ی مغزی حاصل از سکتته مغزی ایسکمیک بوده، سطح بالای اسیداوریک سرم متعاقب سکتته مغزی ایسکمیک ارتباطی مستقیم با بهبود وضع بالینی بیماران داشته است (۹-۱۱). در عین حال که اسیداوریک در بدن فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارد می‌تواند به عنوان یک مارکر برای استرس اکسیداتیو باشد. از طرفی اسیداوریک مانند سایر مواد احیا کننده در بدن مثل اسیداسکوربیک در مقادیر بالای سرمی می‌تواند به عنوان پرواکسیدان عمل کند. بنابراین نمی‌توان به طور قطع مشخص کرد که سطح سرمی بالای اسیداوریک با بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو مثل آترواسکلروز در ارتباط است یا اینکه نقش محافظتی دارد

آن‌ها مسجل شده بود، در طی ۴۸ ساعت اول پذیرش ۵ سی سی نمونه‌ی خون وریدی گرفته شد و در عرض ۳۰ دقیقه سرم آن با کمک سانتریفوژ جدا شده، سرم حاصله در دو میکروتیوپ درب‌دار جداگانه جهت سنجش سطح سرمی اسیداوریک و ویتامین C ریخته شد. سپس نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد فریز شده، به آزمایشگاه ارسال گردید. بعد از فریز شدن نمونه‌ها مشکل ناپایدار بودن ویتامین C برطرف گردید. روش نمونه‌گیری در افراد کنترل مشابه افراد بیمار بود. اسیداوریک در دستگاه اتوآنالیزور و به روش آنزیماتیک با استفاده از کیت پارس آزمون سنجیده شد و سطح ویتامین C به روش شیمیایی و کالری متری بادستگاه اسپکتروفوتومتر تعیین گردید. غلظت لیپیدها از طریق اتوآنالیزور و به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. متغیرهای کمی دو گروه با T-Test و در صورت لزوم تست‌های نان پارامتریک و متغیرهای کیفی با آزمون χ^2 مقایسه شد. همبستگی بین اسیداوریک و ویتامین C با محاسبه Correlative Coefficient ارزیابی و Odds Ratio بروز سکتته‌ی حاد مغزی در افراد با اسیداوریک بالا تعیین گردید. ضمناً از مدل Logistic Regression Analysis برای محاسبه‌ی قدرت پروگنوستیک اسیداوریک یا ویتامین C برای سکتته‌ی حاد مغزی استفاده شد. متغیرهای کمی به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین آورده شده، احتمال خطای آلفا ۰/۰۵ و سطح معنی‌داری P-value کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد کل افراد مورد مطالعه ۱۰۰ نفر، شامل ۵۰ مورد و ۵۰ شاهد بود. افراد شاهد شامل ۲۶ مرد (۵۲ درصد) و ۲۴ زن (۴۸ درصد) و افراد مورد شامل ۲۸ مرد (۵۶ درصد) و ۲۲ زن (۴۴ درصد) بودند. طیف سنی افراد مورد و شاهد از ۴۵ تا ۸۰ سال بود. میانگین سنی گروه شاهد $60/42 \pm 10/35$ سال و گروه مورد $68/24 \pm 6/22$ بود. هیچ کدام از افراد وارد شده به

بیماری) بستری شدند. احراز و تایید تشخیص مبتنی بر کرایتریای The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIHSS) بود که براساس آن هر نشانه‌ی عصبی فوکال با شروع ناگهانی که دال بر دیسفونکسیون CNS بوده، منشا عروقی داشته و دست کم ۲۴ ساعت به‌طول انجامیده به‌عنوان سکتته‌ی مغزی تعریف می‌شود. همچنین جهت تعیین نوع آن در تمام موارد از CT Scan یا MRI و ارزیابی کلینیکی - پاراکلینیکی قلبی - عروقی استفاده شد. گروه کنترل افراد بستری شده در سرویس‌های جراحی و داخلی همین بیمارستان طی ۴۸ ساعت اول پذیرش بودند که عاری از عوامل مخدوش کننده بوده، سابقه‌ی سکتته‌ی مغزی نداشتند. شرایط خروج از مطالعه مشتمل بر وجود بیماری نقرس، سندرم لیش نیهان، دیابت تیپ دو، سوء تغذیه، نارسایی کلیه، سابقه‌ی سنگ‌های ادراری اگزالیک، سندرم لیزتومور، مصرف ویتامین C یا مولتی ویتامین در طی ۱ ماه اخیر و همچنین بیماری مولتیپل اسکروز، کمبود ویتامین B₁₂، هیپوتیروئیدی و یا مصرف فعلی داروی آلپورینول بود. بیماران با سکتته‌های آمبولیک (ناشی از ریتم AF و بیماری دریچه‌ای) و مصرف‌کنندگان طولانی مدت دیورتیک‌های تیازیدی نیز از مطالعه حذف شدند. بیماری‌ها و شرایط مخدوش کننده مطالعه با کمک شرح حال گیری، معاینه‌ی فیزیکی و بررسی مدارک پزشکی ارزیابی شد. کمبود ویتامین B₁₂ با هموگلوبین بالای ۱۲ و عدم وجود ماکروسیتوز یا اووالوسیتوز رد شد. تاثیر مخدوش کننده محتوای ویتامینی و پروتئینی رژیم تغذیه‌ای با حذف افراد دارای رژیم‌های خاص یا مصرف مکمل‌ها و همسانی گروه اجتماعی اقتصادی شرکت کنندگان به حداقل رسید.

در هر نمونه متغیرهای سن، جنس، اسیداوریک سرم، ویتامین C، تری گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL، فشار خون و استعمال سیگار مورد سنجش قرار گرفتند. روند اجرای طرح بدین صورت بود که با اخذ رضایت نامه‌ی کتبی از بیمار یا قیم وی، از بیمارانی که تشخیص سکتته‌ی مغزی ایسکمیک در

مطالعه دیابت و آنمی نداشتند. جدول ۱ به مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد پرداخته است.

جدول ۱: مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه شاهد و مورد

P	مورد		شاهد		متغیر
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
<۰/۰۰۰۱	۶/۲	۶۸/۲	۱۰/۳	۶۰/۴	سن
۰/۳۲۲	۱۱/۶	۷۵/۳	۱۳/۸	۷۲/۸	وزن
۰/۰۱۱	۰/۱۳	۰/۴۲	۰/۱۶	۰/۵	ویتامین C
۰/۱۶۷	۱/۹	۴/۵	۱/۹	۵/۰	اسید اوریک
۰/۰۲۴	۶۷/۶	۱۳۵/۹	۳۰/۹	۱۱۱/۷	TG
۰/۷۶۳	۴۹/۶	۱۶۳/۹	۴۴/۶	۱۶۶/۷	Chol
۰/۰۰۵	۱۱/۲	۴۱/۰	۱۲/۷	۴۷/۹	HDL
۰/۶۸۵	۲۷/۵	۹۲/۶	۲۴/۹	۹۴/۷	LDL

جدول ۲: ضریب همبستگی ویتامین C و سایر متغیرها در دو گروه شاهد و مورد

p	مورد		شاهد		متغیر
	ضریب همبستگی (r)	p	ضریب همبستگی (r)	p	
۰/۹۵	-۰/۰۰۸	۰/۳	۰/۱۵	۰/۳	سن
۰/۱۴	-۰/۲۱	۰/۰۰۳	-۰/۴۱	۰/۰۰۳	وزن
۰/۱۹	۰/۱۹	۰/۰۷	-۰/۲۵	۰/۰۷	اسید اوریک
۰/۹۳	-۰/۰۱۲	۰/۲۱	۰/۱۸	۰/۲۱	TG
۰/۶۶	-۰/۰۶	۰/۶۹	۰/۵۶	۰/۶۹	Chol
۰/۲	-۰/۱۸	۰/۶۶	۰/۰۶۳	۰/۶۶	HDL
۰/۵۲	-۰/۱۹	۰/۷۳	۰/۰۴۹	۰/۷۳	LDL

سطح سرمی اسید اوریک در گروه مورد $4/55 \pm 1/97$ میلی گرم در دسی لیتر و در گروه شاهد $5/09 \pm 1/93$ میلی گرم در دسی لیتر بود، که مقایسه‌ی این دو داده از نظر آماری معنادار نشد ($P=0/167$). میانگین سطح سرمی تری گلیسیرید در گروه مورد $135/9 \pm 67/62$ میلی گرم در دسی لیتر و در گروه شاهد

در این مدل $R \text{ Square}=0/37$ و $\text{Overall } P < 0/0001$ بوده است. میانگین سطح سرمی ویتامین C در گروه مورد $0/42 \pm 0/13$ میکروگرم در دسی لیتر و در گروه شاهد $0/5 \pm 0/16$ میکروگرم در دسی لیتر بود، که مقایسه‌ی این دو داده از نظر آماری معنادار شد ($P=0/011$). همچنین میانگین

دسی‌لیتر و در گروه شاهد $47/9 \pm 12/76$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که از نظر آماری این تفاوت معنادار گردید $(P=0/005)$.

۱۱۱/۷۲±۳۰/۹۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که مقایسه‌ی این دو داده از نظر آماری معنادار گردید $(P=0/024)$. میانگین سطح سرمی HDL در گروه مورد $41/06 \pm 11/2$ میلی‌گرم در

جدول ۳. ضریب همبستگی اسید اوریک و سایر متغیرها در دوگروه شاهد و مورد

متغیر	شاهد		مورد	
	ضریب همبستگی (r)	P	ضریب همبستگی (r)	P
سن	۰/۳۵	۰/۸۱	۰/۰۸	۰/۶
وزن	-۰/۰۱	۰/۹۹	-۰/۰۶	۰/۶۶
ویتامین C	-۰/۲۵	۰/۰۷	۰/۱۹	۰/۱۹
TG	۰/۰۸	۰/۵۷	۰/۰۹	۰/۵۲
Chol	۰/۲۹	۰/۰۳	-۰/۱۳	۰/۳۶
HDL	۰/۰۸	۰/۵۸	-۰/۳۳	۰/۲
LDL	۰/۳۴	۰/۰۱	-۰/۱۲	۰/۴

جدول ۴. بررسی ارتباط سکنه‌ی مغزی با متغیرها براساس مدل *Logistic Regression**

متغیر	نسبت احتمال (OR)	۹۵% CI	P
سن	۱/۱۲	۱/۰۵ - ۱/۲	۰/۰۰۰۱
Vit C	۰/۰۰۹	۰/۰۰۰۱ - ۰/۹۲	۰/۰۴۶
Uric acid	۰/۷۳	۰/۵۵ - ۰/۹۸	۰/۰۳۵
TG	۰/۰۰۸	۰/۹۹۷ - ۱/۰۲	۰/۱۵
HDL	۰/۹۲	۰/۸۶۵ - ۰/۹۸۴	۰/۰۱۵
سیگار	۰/۴۸۸	۰/۱۱۷ - ۲/۰۳	۰/۳۲
HTN	۱/۶۳	۰/۴۲ - ۶/۲۵	۰/۴۷

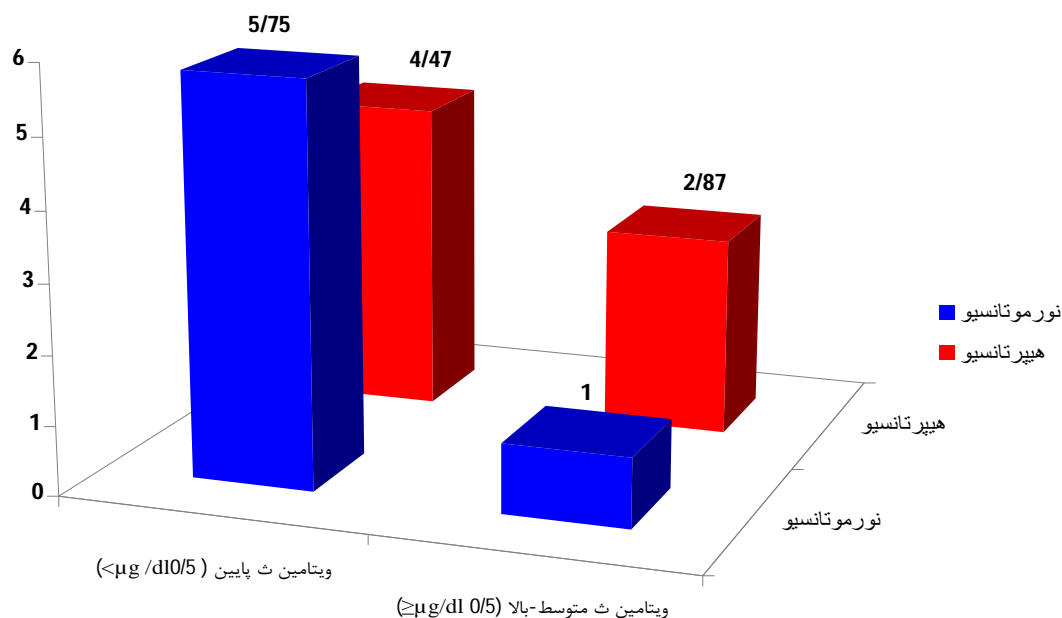
*در این مدل R Square=۰/۳۷ و Overall P<۰/۰۰۰۱ بوده است.

سطح ویتامین C و وزن وجود داشت. از سوی دیگر سطح اسیداوریک با کلسترول و LDL رابطه‌ی مستقیم داشت. در جدول ۴ نسبت احتمال ابتلا به سکنه‌ی مغزی آترومبوتیک براساس متغیرهای مورد مطالعه (ویتامین C و اسیداوریک) با

همبستگی ویتامین C و اسیداوریک با سایر متغیرها در گروه‌های شاهد و مورد در جداول ۲ و ۳ نشان داده شده است. یافته‌ها حاکی از فقدان رابطه‌ی معنادار بین این فاکتورها در گروه مورد بود، حال آنکه در گروه شاهد ارتباط معکوس بین

استفاده از آنالیز چند متغیره و کنترل اثر متغیرهای مخدوش کننده نمایش داده شده است. بین ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک و سطح سرمی اسیداوریک ارتباط معناداری وجود داشت ($P=0/035$). به عبارتی به ازای هر یک واحد افزایش در سطح سرمی اسیداوریک ریسک ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک ۲۷ درصد کاهش یافت. همچنین بین ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک و سطح سرمی ویتامین C و HDL ارتباط محافظت کننده معناداری وجود داشت. به طوری که با افزایش سطح سرمی ویتامین C و HDL ریسک ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک کاهش می یابد. در صورتی که با افزایش سن، ریسک ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک نیز افزایش می یابد ($P=0/001$ و $95\% CI$). تعداد افراد با سطح نرمال ویتامین C ($\leq 0/5$ میکروگرم در دسی لیتر) در گروه شاهد ۲۷ نفر (۵۴ درصد) و در گروه مورد ۱۲ نفر

(۲۴ درصد) بود. تعداد افراد با سطح پایین ویتامین C در گروه شاهد ۲۳ نفر (۴۶ درصد) و در گروه مورد ۳۸ نفر (۷۶ درصد) بود ($P=0/002$). در ارزیابی ریسک ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک با ملاحظه تاثیر متقابل دو متغیر ویتامین C و فشار خون، ریسک بروز سکتته در افراد نرموتانسو اما با سطح سرمی پایین ویتامین C $5/75$ برابر ($P=0/01$, $95\% CI = 1/50-21/99$)، در افراد هیپرتانسو با سطح سرمی پایین ویتامین C $4/47$ برابر ($P=0/03$, $95\% CI = 1/65-12/14$) و در افراد هیپرتانسو با سطح سرمی نرمال ویتامین C $2/87$ برابر ($P=0/19$, $95\% CI = 0/58-14/28$) نسبت به افراد نرموتانسو با سطح سرمی نرمال ویتامین C بود. نمودار ۱ ریسک بروز سکتته مغزی ایسکمیک را با توجه به تاثیر متقابل دو متغیر ویتامین C و فشار خون نمایش می دهد.



نمودار ۱: نمودار ارتباط متقابل بین سطح سرمی ویتامین C و فشار خون و تاثیر آن روی بروز سکتته مغزی ایسکمیک (محور عمودی نشانگر نسبت احتمال OR بروز سکتته مغزی است)

بین بروز سکتته مغزی ایسکمیک و سطح سرمی اسیداوریک ارتباط معناداری وجود داشت ($P=0/035$). به عبارتی به ازای هر یک واحد افزایش در سطح سرمی اسیداوریک ریسک ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک $0/73$ برابر کاهش می‌یابد. بین بروز سکتته مغزی ایسکمیک و سطح سرمی ویتامین C ارتباط معناداری وجود داشت ($P=0/046$). به عبارتی به ازای هر یک واحد افزایش در سطح سرمی ویتامین C ریسک ابتلا به سکتته مغزی ایسکمیک $0/09$ برابر کاهش می‌یابد.

بحث

در این مطالعه سطح سرمی اسیداوریک و ویتامین C در ۵۰ بیمار فاز حاد سکتته مغزی ایسکمیک (طی ۴۸ ساعت اول پذیرش) بررسی شد و با ۵۰ نفر شاهد مورد مقایسه قرار گرفت. میانگین سطح سرمی ویتامین C به‌طور معناداری در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ($P=0/011$)؛ ولیکن میزان اسیداوریک تفاوت معناداری بین دو گروه نشان نداد ($P=0/167$). سطح سرمی ویتامین C با وزن در گروه شاهد ارتباط معکوس و معنادار داشت ($P=0/003$). سطح سرمی ویتامین C و اسیداوریک با هیچ کدام از متغیرهای مورد مطالعه در گروه مورد ارتباط معناداری پیدا نکردند. طبق مدل Logistic Regression میزان بروز سکتته مغزی ایسکمیک با سن رابطه‌ی مستقیم و معنادار و با سطح سرمی ویتامین C و اسیداوریک و HDL رابطه‌ی معکوس و معنادار پیدا کرد. اسرکسریشنا و همکاران در سال ۲۰۰۹ روی سطح سرمی آنتی‌اکسیدان‌های ۷۳ بیمار مبتلا به سکتته مغزی حاد کار کردند و نتایج با ۶۲ نمونه‌ی کنترل مقایسه شد. مطالعه نشان داد که در فاز حاد سکتته مغزی ایسکمیک، سطح سرمی ویتامین C و E و SOD (سوپراکسید دیسموتاز) در مقایسه با گروه کنترل کاهش بارزی داشت، در حالی که سطح سرمی اسیداوریک در افراد مبتلا بالاتر از گروه کنترل بود (۱۶). علیرغم اینکه سطح سرمی اسیداوریک بین گروه‌های مورد و

شاهد ما تفاوت معناداری نداشت، نتیجه‌ی مربوط به سطح سرمی ویتامین C بررسی ما با مطالعه‌ی فوق مطابقت دارد. میلیونیس و همکارانش در سال ۲۰۰۵ سطح سرمی اسیداوریک را در ۱۶۳ بیمار با سکتته مغزی در فاز حاد و ۱۶۶ فرد سالم بدون سابقه‌ی سکتته مغزی سنجیدند. مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که در بیماران سکتته مغزی غلظت اسیداوریک بالاتر از گروه کنترل بوده است ($101/1 \pm 333/1$) در مقابل $(285/5 \pm 83/3)$ (۱۷). در مطالعه‌ی ما سطح سرمی اسیداوریک تفاوت معناداری بین گروه مورد و شاهد نشان نداد و حتی به‌ازای هر واحد افزایش در سطح سرمی اسیداوریک ریسک ابتلا به سکتته مغزی $0/27$ برابر کاهش داشت. در مطالعه‌ی برگن که توسط لوگالو و همکارانش بر روی ۱۱۳۶ بیمار سکتته مغزی حاد مغزی انجام شد، غلظت سرمی اسیداوریک بدو بستری تناسب مثبتی با بهبود بالینی در بیمارانی نشان داد که تحت ترومبولیتیک تراپی قرار گرفته بودند. محققین نتیجه گرفتند که اسیداوریک به‌تنهایی نوروپروتکتیو نبوده ولی تاثیر مفیدی در تلفیق با rt-PA خواهد داشت (۱۸). در سال ۲۰۰۴ مورنو و همکارانش روی ۱۵ بیمار با سکتته ایسکمیک حاد و ۲۴ نفر از افراد سالم بدون سابقه‌ی سکتته مغزی مطالعه‌ی انجام دادند که در هر دو گروه سطح سرمی ویتامین C و ویتامین E و اسیداوریک و CRP و $TNF-\alpha$ و IL-1B و ICAM-1 و MCP-1 و PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ را ارزیابی کردند. در این مطالعه بیماران فاز حاد سکتته مغزی سطح ویتامین C کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند، ولی سطح CRP و اسیداوریک و ICAM-1 و $PGF_{2\alpha}$ و MCP-1 در این بیماران افزایش بارزی نشان داد (۱۴). مطالعه‌ی سیت و همکاران نشان داد غلظت اورات سرم رابطه‌ی U شکلی با پیش آگهی بد فونکسیونل در سکتته مغزی دارد، در حالی که با پیامدهای عروقی ارتباط معناداری مسجل نگردید. از این یافته نتیجه گرفته شد که اورات بسته به سطح سرمی خود می‌تواند هر دو نقش مفید و

متدولوژیک، معیار پیامد، زمانبندی مداخلات و سنجش‌ها، مقادیر منحصر به فرد ویتامین C و اسیداوریک قبل و بعد از سکته (جایگاه علت یا معلول) اشاره نمود. بالطبع حل معمای اسیداوریک و ویتامین C منوط به طراحی مطالعات جامع و عاری از محدودیت‌های فوق خواهد بود. با توجه به این که شیوع و موربیدیت سکته مغزی ایسکمیک علی‌رغم کشف و کنترل ریسک فاکتورهای متعدد طی دهه‌های اخیر افزایش داشته است، بایستی یکی از ابعاد هدف‌گذاری مطالعات آتی را بر پایه‌ی شناسایی و تعدیل سایر ریسک فاکتورهای بالقوه از جمله سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و سیتوکاین‌ها نهاد. همچنین انجام مطالعه‌ی مورد - شاهدهی برای سنجش میزان اثر بخشی ویتامین C در بیماران توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

سطح سرمی ویتامین C می‌تواند به‌عنوان بازتابی از وقوع استرس اکسیداتیو که از مکانیسم‌های اصلی تخریب نورونی در فاز حاد سکته مغزی آتروتمبوتیک به شمار می‌رود، مورد توجه قرار گیرد. علی‌رغم عدم احراز ارتباط معنادار غلظت اسیداوریک در این مطالعه، به‌نظر می‌رسد با لحاظ حجم نمونه‌های بسیار بیشتر و پایش سیر تغییرات سطوح سرمی آن در مراحل مختلف متعاقب سکته، ابهامات این رابطه مرتفع گردد. امید می‌رود در آینده‌ی نزدیک سنجش و پایش سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها و درمان با آن‌ها در رویکرد به سکته مغزی ایسکمیک جایگاه مشخص‌تر و موثرتری داشته باشد.

مضر را در پیش آگهی Stroke ایفا نماید (۱۹). در مطالعه‌ی چامارو در ۸۸۱ بیمار سکته‌ی حاد مغزی، سطح سرمی اسیداوریک در عرض $18/2 \pm 15/5$ ساعت بعد از پذیرش بیمارستانی سنجیده شد و در هنگام ترخیص نیز شدت نواقص عصبی بیماران را با معیار Mathew تعیین نمودند. نتایج حاکی از ارتباط معکوس شدت و اندازه‌ی نهایی ضایعه‌ی مغزی با سطح سرمی اسیداوریک بود (۹). بررسی مشابهی که در بلژیک توسط برونز و همکاران در ۱۹۹ بیمار سکته‌ی حاد مغزی انجام گردید حاکی از کاهش غلظت متوسط اسیداوریک در هفته اول متعاقب سکته بود (ونه TIA). این کاهش ارتباط معناداری با شدت بیشتر CVA و سیر و پیامد درازمدت بدتر آن داشت (۲۰). در سال ۲۰۰۰ چروبینی سطح سرمی آنتی‌اکسیدان‌های (ویتامین C و E و A و اسیداوریک و SOD) ۳۸ بیمار سکته‌ی مغزی ایسکمیک حاد را طی ۲۴ ساعت اول پذیرش و سپس طی روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ بعد از پذیرش بررسی کردند و با گروه کنترل مقایسه نمودند. نتیجه مطالعه دال بر آن بود که میانگین سطح سرمی آنتی‌اکسیدان‌ها در بدو پذیرش بیماران در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود و با مرور زمان تدریجاً افزایش می‌یافت (۲۱). در مطالعه‌ی که بنسال در سال ۱۹۷۵ روی ۵۰ بیمار مبتلا به سکته‌ی مغزی ایسکمیک انجام داد، بیماران هیپراوریسمیک غلظت بالاتری از تری‌گلیسیرید داشتند (۲۲). در مطالعه‌ی ما نیز سطح سرمی تری‌گلیسیرید در گروه مورد به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود، در حالی که سطح سرمی HDL در گروه شاهد به‌طور معناداری بالاتر از گروه مورد بود. همچنین سطح سرمی اسیداوریک در گروه شاهد از یکسو با میزان کلسترول توتال و از سوی دیگر با سطح سرمی LDL رابطه‌ی مستقیم و معناداری داشت. مطالعه‌ی ما و اکثر پژوهش‌هایی که تاکنون انجام شده‌اند با محدودیت‌هایی مواجه بوده‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به‌تأثیر تفاوت‌های ژنتیکی و تغذیه‌ای افراد، بیماری‌های همزمان، ملاحظات

References

- 1- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269-76.
- 2- The World Health Report 2004. Annex Table 2: Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. Geneva: World Health Organization. 2004. Available from: www.who.int/whr/2004/en/report04
- 3- Kamat CD, Gadal S, Mhatre M. Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *J Alzheimers Dis*. 2008; 15: 473-93.
- 4- Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM*. 2002; 95: 691-3.
- 5- Baillie JK, Bates MG, Thompson AA. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. *Chest*. 2007; 131: 1473-8.
- 6- Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, Pryor WA. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 376: 333-7.
- 7- Proctor PH. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke*. 2008; 39: e88.
- 8- Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist*. 2008; 14: 238-42.
- 9- Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1048-52.
- 10- Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurol*. 2007; 69: 1418-23.
- 11- Muir SW, Harrow C, Dawson J. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39: 3303-7.
- 12- Myint PK, Luben RN, Welch AA. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 64-9.
- 13- Huang J, Agus DB, Winfree CJ. Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 11720-4.
- 14- Sánchez-Moreno C, Dashe JF, Scott T, Thaler D, Folstein MF, Martin A. Decreased levels of plasma vitamin C and increased concentrations of inflammatory and oxidative stress markers after stroke. *Stroke*. 2004; 35: 163-8.
- 15- Choi HK, Gao X, Curhan G. vitamin c intake and the risk of gout in men. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 502-7.
- 16- Srikrishna R, Suresh D R. Biochemichal study of antioxidant profile in acute ischemic stroke. *BJMP*. 2009; 2: 35-7.

- 17- Milionis HJ, Kalantzi KJ, Goudevenos JA, Seferiadis K, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *J Intern Med.* 2005; 258: 435-41.
- 18- Logallo N, Naess H, Idicula TT, Brogger J, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 14.
- 19- Seet RC, Kasiman K, Gruber J, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2010; 209: 215-9.
- 20- Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surgeloose D, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48: 383-90.
- 21- Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke.* 2000; 31: 2295-300.
- 22- Bansal MD. Serum lipids and uric acid relationship in ischemic thrombotic cerebrovascular disease. *Stroke.* 1975; 6: 304-7.

Assessment of Serum Uric Acid and Vitamin C Levels in Acute Atherothrombotic Stroke

Maghbooli M¹, Farhadi S², Esmaeelzadeh A¹, Mazloomzadeh S¹

¹Zanjan Metabolic Diseases Research Center, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

²Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Corresponding Author: Maghbooli M, Zanjan Metabolic Diseases Research Center, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Email: m.maghbooli@zums.ac.ir

Received: 12 Nov 2011 **Accepted:** 25 Jun 2012

Background and Objective: Uric acid and vitamin C take part in protection mechanisms to overcome the oxidative stress that occurs in vascular accidents. Considering the prevalence of cerebrovascular accidents and unresolved position of these antioxidants, this study aimed to assess serum uric acid and vitamin C levels in acute ischemic stroke.

Materials and Methods: A total of 50 patients during the early 48 hours of admission for atherothrombotic stroke were compared with 50 controls. Serum levels of uric acid and vitamin C were measured by enzymatic and calorimetric assays, respectively, and the findings were analyzed using statistical methods.

Results: Serum vitamin C levels were significantly lower in the stroke patients (0.42 ± 0.13 vs. 0.5 ± 0.16 $\mu\text{g}/\text{dl}$, $P=0.011$). However, there was no significant differences in the serum uric acid levels between the case and control groups (4.55 ± 1.97 vs. 5.09 ± 1.93 mg/dl , $P=0.167$).

Conclusion: Estimation of vitamin C levels may be used as an indirect evidence of oxidative stress process inducing neuronal damage in acute atherothrombotic stroke, and it may be a useful tool for monitoring and optimizing future antioxidant therapies.

Keywords: Stroke, Uric acid, Vitamin C, Atherothrombotic