

Multipl sklerozlu hastalarda serum prolidaz ve iskemi modifiye albümin düzeyleri

Serum levels of prolidase and ischemia modified albumin in patients with multiple sclerosis

Mehmet Uğur Çevik¹, Yavuz Yücel¹, Adalet Arıkanoglu¹, Sefer Varol¹, Eşref Akıl¹,
Hatice Yüksel², Mehmet Ufuk Aluclu¹

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) hastalarında oksidan moleküller olan serbest radikallerin arttığı ve antioksidan moleküllerin düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. İskemik modifiye albüminin oksidatif stresi gösterebilecek biyolojik bir belirteç olduğu savunulmaktadır. Bu çalışmanın amacı MS ve oksidatif stres ilişkisini göstermektir.

Gereç ve yöntem: Kırk iki MS hastası (30 kadın, 12 erkek) ve 30 sağlıklı kontrol (21 kadın, 9 erkek) bireyde iskemik modifiye albümin düzeyleri ve prolidaz aktivitesi ölçüldü.

Bulgular: İskemik modifiye albümin düzeyleri MS hastalarında ($73,07 \pm 26,53$ ng/mL) kontrol grubuna ($60,18 \pm 18,01$ ng/mL) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.024$). Hasta ve kontrol grupları arasında prolidaz seviyeleri açısından ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0.856$).

Sonuç: İskemik modifiye albümin düzeylerinin artışı multipl skleroz hastalarında oksidatif stresin rolünü destekler.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, iskemik modifiye albümin. Prolidaz, oksidatif stres

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi ak maddesinin inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. MS, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile giden bir hastalıktır.¹ Antioksidan savunma mekanizması ve serbest radikaller arasındaki dengenin serbest radikaller yönünde bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır.² Multipl skleroz'un patofizyolojisinde oksidatif stresin arttığı ve bunun demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.³ Beyin ve sinir sistemindeki hücrelerde görece olarak antioksidan enzimlerin az olması, hücre zarar-

ABSTRACT

Objectives: Increased levels of free radicals and oxidant molecules and decreased levels of antioxidant molecules have been defined in patients with multiple sclerosis (MS). Ischemia-modified albumin (IMA) levels have been advocated as a biomarker for evaluating the oxidative stress status. The aim of this study was to investigate the relationship between oxidative stress and MS.

Materials and methods: We compared serum ischemia modified albumin levels and prolidase activity of 42 patients with MS (30 female, 12 male) and 30 age-matched healthy controls (21 female, 9 male).

Results: Ischemia modified albumin levels of MS patients ($73,07 \pm 26,53$ ng/mL) were significantly higher than those of controls ($60,18 \pm 18,01$ ng/mL) ($p=0.024$). However, there were no significant differences in prolidase levels between patients and healthy controls ($p=0.856$).

Conclusions: Increased ischemia modified albumin levels, supports the role of oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(4): 518-520

Key words: Multiple sclerosis, ischemia modified albumin, prolidase, oxidative stress

da çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek oranda olması, hasar gören hücrelerden demirin kolayca salınması ve yüksek oranda oksijen tüketimi gibi nedenler oksidatif strese yatkınlık oluşturmaktadır.⁴ İnflamasyon, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır buda oksidatif strese yol açar.¹ Multipl skleroz'da inflamasyonda rol alan makrofajlar tarafından üretilen serbest oksijen türleri hem demiyelinizasyon hem de aksonal hasarlanmaya yol açarlar.¹

Oksidatif stresin sistemik belirteçleri arasında iskemi modifiye albümin (İMA) ve prolidaz yer almaktadır.⁵⁻⁷ Albümin, 585 aminoasitten oluşan bir proteindir. Albüminin yapısındaki son aminoasit termina-

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Mehmet Uğur Çevik,

Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Diyarbakır, Türkiye Eposta: mehmetugur.cevik@gmail.com

Received: 13.10.2012, Accepted: 30.10.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

linin, ağır geçiş metallerini (nikel, kobalt) bağlama kapasitesi vardır. Serbest radikal hasarı ve hücre zarı bütünlüğünün bozulması gibi nedenler, bu metallerin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır ve bu hasarlı yeni oluşan albümine, İMA adı verilir.^{8,9} İskemi modifiye albümin düzeyine iskemik kalp hastalıkları, pulmoner emboli, kanser, inme gibi değişik hastalıklarda bakılmış ve normal seviyenin üzerinde bulunmuştur.⁹ Prolidaz (E.C.3.4.13.9) kollajen biyosentezinde rol alan matriks metalloproteinaz ailesine dahil bir enzimdir.¹⁰ Prolidaz aktivitesi, plazma, eritrosit ve lökositlerde, hem de karaciğer hastalıkları,¹⁰ osteoporoz¹¹ ve mesane kanserinde¹² gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarı ile literatürde MS hastalarında İMA düzeyleri ve prolidaz aktivitesi çalışmamıştır. Bu yüzden MS'te İMA düzeyleri ve prolidaz enzim aktivitesi ile oksidatif stres ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2009-Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran, McDanold tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı alan 42 hasta (30 Kadın, 12 Erkek) prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya benzer yaş ve cinsiyette 30 gönüllü kişi (21 Kadın, 9 Erkek) kontrol grubu olarak alındı. Olguların yaşları 18-51 arasında; ortalama 34.30 (± 6.65) yaş idi. Hasta ve kontrol grubuna ait serum İMA düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Prolidaz düzeyleri ise spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Çalışma için üniversitemizin lokal etik kurulundan onay alındı.

İstatistiksel analiz

Sonuçların ortalama ± standart sapma değerleri hesaplandı. İstatistiksel analiz SPSS 11.5 programı kullanılarak parametrik yöntemler ile yapıldı. MS hastaları ve kontrol grubuna ait serum İMA, prolidaz düzeyleri arasındaki farklılık bağımsız T testi ile araştırıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Serum İMA düzeyleri MS hastalarında 73,07±26,53 ng/mL iken, sağlıklı kontrol grubundakilerde 60,18±18,01 ng/mL idi (p=0.024). Serum prolidaz aktivitesi MS hastalarında 204,71±74,15 U/L iken, sağlıklı kontrol grubundakilerde 207,65±57,30 U/L idi (p=0.856). Sonuç olarak serum iskemi modifiye albumin düzeyleri MS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Serum prolidaz aktivitesi açısından MS hastaları ve sağlıklı-

lı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu (p>0.05).

TARTIŞMA

Multipl skleroz hastalarında oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerinin arttığı veya antioksidan moleküllerin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu dengsizliğinde demiyelinizasyon ve aksonal hasara yol açtığı bilinmektedir. Bu bulgular MS'in patofizyolojisinde oksidatif stresin çok büyük bir rolü olduğunu desteklemektedir.³ Çalışmamızda MS hastalarında kontrollere göre serum oksidatif stres ürünü olan İMA düzeylerinin artması oksidatif stresin MS patogenezindeki rolünü desteklemektedir. MS hastalarında bulduğumuz yüksek İMA düzeyinin en önemli sebeplerinden biri artmış oksijen radikallerinin etkisiyle albüminde oluşan değişiklik olabilir.

Çalışmamız MS'te serum İMA düzeylerinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde ve MS'te makrofajlar tarafından üretilen serbest oksijen türlerinin demiyelinizasyon ve aksonal hasarda medyatör rolü olduğu gösterilmiştir.¹ Karg ve ark.'ları MS hastalarında oksidatif stres ile ilişkili olarak beyin omurilik sıvısında malondialdehit düzeylerinin arttığını ve glutasyon peroksidaz aktivitesinin azaldığını göstermiştir.¹³ Multipl skleroz plakları direk olarak incelendiğinde ise yine serbest radikal aktivitesinin belirgin arttığı gösterilmiştir.¹ Vladimirova ve ark.'ları ise MS hastalarında, aktive olmuş mononükleer hücrelerin yüksek oranda serbest oksijen radikalleri ürettiği ve bununla MS plaklarında inflamasyona yol açtığını göstermişlerdir.¹ Prolidazın, kollajen metabolizmasında, önemli bir rol oynadığı.¹⁴ ve MS'te merkezi sinir sisteminde perivenüler kollajen depolanması, fibrozis olduğu bilinmektedir.¹⁵ Diğer taraftan demiyelinizan lezyonlarda fibriler kollajen (Tip I-III-V) seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.¹⁶ Bu yüzden MS'te prolidaz aktivitesi ve kollajen metabolizması arasındaki ilişkiyi göstermek istedik. Bu çalışmada MS hastaları ile kontrol grubunun prolidaz enzim aktiviteleri arasında anlamlı bir fark bulamadık. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur. İskemik modifiye albumin, miyokard iskemisi,¹⁷ diabetes mellitus,¹⁸ inme¹⁹ gibi birçok hastalıkta incelenmiş olmasına rağmen MS'te bu belirteci literatürde ilk olarak değerlendirmiş olduk.

Sonuç olarak İMA son yıllarda üzerinde çok fazla araştırma yapılan, hipoksinin ve oksidatif stresin bir belirteci olarak, ileriye yönelik umut veren bir belirteçtir. Bu çalışmanın sonuçları MS'te oluşan oksidatif stresin varlığını göstermek amacıyla İMA'nın kullanılabileceğini göstermektedir. İskemi modifiye

albumin düzeylerinin artışı multipl skleroz hastalarında oksidatif stresin rolünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Gilgun SY, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol* 2004; 251(3):261-8.
2. Verma P, Bhattacharya SN, Banerjee BD, et al. Oxidative stress and leukocyte migration inhibition response in cutaneous adverse drug reactions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(5):664.
3. Oliveira SR, Kallaur AP, Simao AN, et al. Oxidative stress in multiple sclerosis patients in clinical remission: Association with the expanded disability status scale. *J Neurol Sci* 2012; 321(1-2):49-53.
4. Syburra C, Passi S. Oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Ukr Biokhim Zh* 1999; 71(3):112-5.
5. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, et al. Ischemia modified albumin: an oxidative stress marker in beta-thalassemia major. *Clin Chim Acta* 2012; 413(9-10):907-10.
6. Toy H, Camuzcuoglu H, Camuzcuoglu A, et al. Decreased serum prolidase activity and increased oxidative stress in early pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 69(2):122-7.
7. Uzar E, Tamam Y, Evliyaoglu O, et al. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with diabetic neuropathy. *Neurol Sci* 2012; 33(4):875-80.
8. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49(2):177-84.
9. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver* 2012; 6(1):92-7.
10. Duygu F, Koruk ST, Karsen H, et al. Prolidase and oxidative stress in chronic hepatitis C. *J Clin Lab Anal* 2012;26(4):232-7.
11. Erbagci AB, Araz M, Erbagci A, et al. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2002;35(4):263-8.
12. Gecit I, Aslan M, Gunes M, et al. Serum prolidase activity, oxidative stress, and nitric oxide levels in patients with bladder cancer. *J Cancer Res Clin Onco* 2012;138(5):739-43.
13. Greco A, Minghetti L, Sette G, et al. Cerebrospinal fluid isoprostane shows oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53(8):1876-9.
14. Karna E, Surazynski A, Palka J. Collagen metabolism disturbances are accompanied by an increase in prolidase activity in lung carcinoma planoepitheliale. *Int J Exp Pathol* 2000;81(5):341-7.
15. Brown WR, Thore CR. Perivascular fibrosis in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol* 2011;21(3):355.
16. Mohan H, Krumbholz M, Sharma R, et al. Extracellular matrix in multiple sclerosis lesions: Fibrillar collagens, biglycan and decorin are upregulated and associated with infiltrating immune cells. *Brain Pathol* 2010;20(5):966-75.
17. Zhong Y, Wang N, Xu H, et al. Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coron Artery Dis* 2012. Epub 2012/09/01.
18. Ma SG, Jin Y, Xu W, Hu W, Bai F, Wu XJ. Increased serum levels of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 1 diabetes patients with ketoacidosis. *Endocrine* 2012. Epub 2012/03/23.
19. Han K, Jia N, Yang L, et al. Correlation between ischemia-modified albumin and lipid levels in patients with acute cerebrovascular disease. *Mol Med. Reports* 2012;6(3):621-4.