

ALFA-LİPOİK ASİT

Alfa-lipoik asit (LA) aslında yakından tanıdığımız bir molekül. Hepimiz onu 'B grubu vitaminler' den birisi olarak biliyoruz. Doktor reçetelerinde yazılan vitamin ve multivitamin preparatlarının yapısındaki ayrılmaz bir bileşen... Hem suda hem de yağda çözünebildiği için hücre içinde, hücre dışında ve membran yapısında da etkisini sürdürebiliyor. Günlük besinlerimizle kolayca alabiliyoruz. Son yıllarda bilim adamlarının büyük ilgisini çeken molekül; Lipoik asit (LA)....

Dergimizin bu sayısında günümüzde Avrupa Ülkeleri ve Amerika başta olmak üzere ileri ülkelerde yaygın olarak tedaviye ilave olarak kullanılan fakat ülkemizde son birkaç yıldır ilaç piyasasında yer alan bir molekülü inceledik. Bu yazıyı hazırlarken çok sayıda orijinal makaleden faydalandık ve bu molekülün tedavi edici özelliklerini ön plana çıkaracak şekilde bir yazı kaleme aldık. Bu yazımızın eczacılara, tüm sağlık sektörü çalışanlarına ve değerli halkımıza yararlı olmasını temenni ediyoruz. Sağlıklı bir yaşam dileklerimizle...

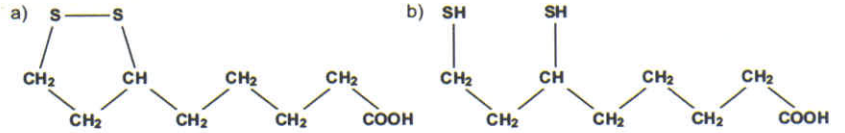


Yrd.Doç.Dr.
Fehmi ODABAŞOĞLU

LA'nın Kimyasal Özellikleri:

LA 1950'de sığır karaciğerinden daha sonra da patatesten izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda onun kimyasal yapısı tespit edilmiş ve çeşitli sentezler vasıtasıyla doğrulanmıştır. LA 6,8-dithiiooktanoik asit olarak da adlandırılabilir. Asimetrik karbon atomuna sahip olmasından dolayı optikçe aktiftir. LA kan beyin bariyerini aşabilen düşük moleküler ağırlıkta bir maddedir. Doğal olarak meydana gelen LA 'R' konfigürasyonundadır ve polarize ışığı sağa (dekstro D-) döndürür (Şekil 1). LA'nın amidi E2 (dihidrolipoat açıltransferaz)'nin koenzimidir. E2; lösin, izolösin ve valinin transaminasyonu esnasında şekillenen α -keto asitler, α -ketoglutarat ve piruvatın oksidatif dekarboksilasyonunu katalizleyen mitokondrial multienzim komplekslerinin alt ünitesidir. Bu reaksiyonlar koenzim A'ya α -keto grubu transfer edilmesine dayanan mekanizmayı anlatır. Aynı zamanda LA glisin sentez ve yıkımına katılan dört mitokondrial enzim kompleksinin temel elementidir (1,2). LA diyetten kolayca emilir, nakledilir, beyni de içerisine alan çeşitli dokularda hücrelerin sitoplazmasında bulunan glutatyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz tarafından NADPH'nin varlığına bağlı olarak dihidrolipoik asite (DHHLA) dönüştürülür (1-4).

Şekil 1. Lipoik asit (a) ve onun indirgenmiş formu-dihidrolipoik asit (b).
LA biyokimyasal proseslerdeki rolü dikkate



alındığında, başlangıçta vitamin B komplekslerine dahil edilmiştir. Bununla birlikte simdilerde araştırmacıların çoğu lipoik asidin bir vitamin olmadığına inanmaktadır. Sülfürün kaynağı olan sistein ve oktanoik asit lipoik asidin direkt prokürsörüdürler (başlangıç molekülü) ve bakteriyel ve bitkilerdekine benzer olarak insan ve hayvanlardaki mitokondrielerde sentezlendiği farz edilmektedir (5).

LA'nın bu moleküler özellikleri son yıllarda onun antioksidant özelliklerinin keşfedilmesinden sonra doğrudan reaktif oksijen sınıfları (ROS) ve onların sebep oldukları metabolik hastalıklar üzerine çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. LA'nın hücre içi ROS'ların pek çoğunun radikalik etkisini süpürerek oksidatif stresle savaştığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (2,6). ROS'ların radikal etkilerinin süpürülerek ortadan kaldırılması bir tarafa vitamin C, vitamin E ve glutatyon (GSH) gibi diğer hücrel antioksidantların rejenerasyonu edilerek yeniden kullanılabilir forma getirilmesini de LA'nın sağladığı belirlenmiştir (7-9). LA ve DHHLA'nın hem prooksidant hem de antioksidant özelliklere sahip olduğu bazı çalışmalarda (9-11) gösterilmiş olmasına rağmen hem LA hem de DHHLA güçlü antioksidant aktivite gösterir (12,13) ve hücre içi

GSH seviyesini artırmak için glutatyon disülfiti veya dehidroaskorbatı redüksiyona uğratar. En önemli tiyol yapısındaki antioksidant olan GSH, sistemik olarak uygulandığında kan-beyin bariyerini aşamadığı için beyinde sentezlenmek zorundadır. Bu yüzden DHHLA hücre içi ve hücre dışı alanda beyin antioksidant potansiyelini artırmak amacıyla oldukça ilginç bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Son 50 yılda lipoik asidin farmakolojik özelliklerine ilişkin araştırmalarda entresan bir yükselişe tanık oluyoruz (1). Diabet, ateroskleroz, nöronlardaki dejeneratif prosesler, eklem hastalıkları ve AIDS gibi pek çok hastalığın tedavisinde lipoik asidin faydalı etkilerini doğrulayan yayınların sayısında çok büyük bir artış vardır. Çağdaş tıbbın bu moleküle merakı aslında lipoik asidin redüktif (indirgeme) gücünden kaynaklanmaktadır. Lipoat/dihidrolipoat sisteminin düşük redoks potansiyelinden dolayı diğer antioksidantların okside formlarının redüksiyonunda olduğu gibi ROS'ları nötrleştiren reaksiyonlara oldukça etkili bir şekilde katılır. Antioksidantlar arasında yağda olduğu gibi suda da çok iyi bir şekilde çözünebilen yegâne molekül LA'dır (14). Bu yüzden lipoik asit antioksidantların antioksidantı olarak adlandırılır (1).





LA'nın Başlıca Görevleri:

* Bütün hücrelerde enerji elde etmek için başlıca yol olan glukoz oksidasyonunun en önemli enzimlerinden birisi olan piruvat dehidrogenaz enzim kompleksinin (PDEC) aktivitesi için koenzim olarak gereklidir.

* Hücrelerde hasar yapan ROS'ların etkisizleştirilmesi için gereklidir.

* Hücre içi ve hücre dışına görev yapan diğer antioksidantların rejenera edilmesi (yenilenme) için gereklidir.

* Kadmium, arsenik, mangan, bakır, çinko ve civa gibi metallerle birleşerek (şelasyon) onların dokularda toksik etki göstermelerini engeller (15-18).

LA'nın Klinik Kullanım Alanları:

Diyabet ve diyabetik nöropatiler: Lipoik asit diyabetlerin ve diyabetik nöropatilerin tedavisi için yoğun prelinik ve klinik denemeler altındadır (19,20). LA'nın proteinlerin glikasyon oranını düşürdüğü ve CML oranını azalttığı ispatlanmıştır (21). Diyabete bağlı olarak gelişen katarakt gelişimi üzerine LA'nın pozitif etkilere sahip olduğu yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (22,23).

LA'nın denendiği önemli klinik denemelerde birisi ALADIN programı adlı bir çalışmadır. Bu programda denekler deney ve kontrol grubu olarak rastgele ayrılmışlar ve iki körlü ve plasebo kontrollü bir prosedür uygulanmıştır. Tip II diyabetli ve periferik nöropatili toplam 328 hasta bu çalışmaya katılmıştır. Hastalar plasebo ve lipoik asidi 1200, 600 ve 100 mg dozlarda intra venöz olarak 3 hafta boyunca almışlar ve plasebo verilen kontrol gruplarına göre kan glukoz seviyesinin %24 düşürüldüğü ve plazmada lipid peroksidasyon ürünlerinin %8 azaltıldığı tespit edilmiştir (24).

Diyabet üzerine LA'nın etkilerinin araştırıldığı ve deney hayvanları kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar oldukça yoğun bir şekilde günümüzde de sürdürülmektedir. Bir çalışma da deneysel diyabetlilerin laktat ve piruvat konsantrasyonlarında LA'nın pozitif etkileri gösterilmiştir (25). Başka bir çalışma da siklohegzimit ile uyarılan diyabette LA uygulanması hastalık geliştiren hayvanların yüzdesini (yaklaşık %30) ve pankreas adacıklarının enflamasyon sürecini önemli düzeyde azaltmıştır (26). Diğer yandan insüline resistanslı kaslar ve genetik olarak diyabetli obez hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar LA'nın kas dokusunda kullanımını %62 oranında düzelttiğini ve glikolizde glukoz oksidasyonunu %30'un üzerinde hızlandırdığını göstermiştir. LA uygulanmasının kaslardaki glikojen konsantrasyonunu artırdığı (%21) ve plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu düşürdüğü (%15-17) ve ratlardaki insülin resistanslı iskelet kaslarında aerobik ve anaerobik glikoliz oranları ile glikoz

transport sistemlerini ileri düzeyde uyardığı gösterilmiştir (27). Bu durum lipoatin pankreasın beta hücreleri üzerine koruyucu etkisine işaret etmektedir. Benzer sonuçlar 10 gün süreyle günde 500 mg lipoik asit enjekte edilen Tip II diyabetli 20 hastayı içeren bir deneyde de elde edilmiştir (28) (bu deneyde de glukoz kullanımının hızlandırıldığı rapor edilmiştir). Bir diğer çalışmada insüline doku sensitivitesi artırılmış Tip II diyabetli hastalara lipoik asit uygulandığında glisemi seviyesinin düşürüldüğü gösterilmiştir (29). Yapılan bir diğer çalışmada - linoleik asit ve -lipoik asit birlikte ratlara verilmiş ve deneysel diyabetik nöropatinin hem elektrofizyolojik ve hem de nörokimyasal uyumunun dü-



zenlenmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (30). Diğer yandan LA'nın insülin resistansı belirteçlerinin (hipertansiyon ve hiperglisemi gibi) bir bölümünü azalttığı (31,32) ve pankreasın Langerhans adacıkları denilen bölgesinde yer alan - hücrelerinin fonksiyonlarını ve hücre kümelerini koruduğu kaydedilmiştir (33-35). Diyabette ve diyabete bağlı polinöropatilerde LA'nın çok açık bir şekilde farmakolojik olarak yararlı etkilere sahip olduğu son çalışmalardan ortaya çıkmaktadır. Yazarlar diyabet ve nörodejeneratif hastalıklarda LA ile tedavinin etkinliğini Lipoat/dihidrolipoat sisteminin yalnızca antioksidant özelliklerine atfetmişlerdir. Bu durumun ROS süpürme yeteneği ve güçlü bir antioksidan olan glutatyon (GSH) gibi diğer antioksidanların redükte formlarının doku konsantrasyonları üzerine önemli bir etkiye sahip olmasından kaynaklandığı vurgulanmıştır.

Nörolojik Hastalıklar: Merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarının düzeltilmesi veya korunması üzerine LA'nın etkilerinin araştırılmasına dair çalışmalar başlangıç aşamasında olmasına rağmen sonuçlar umut vericidir (36). LA'nın sinir hücreleri üzerine koru-

yucu etki sergilemek üzere potansiyeli olduğu ilk kez 1968'de oksijen toksitesisi üzerine yayınlanan kapsamlı bir review de anılmıştır (37). Felç, kalp durması, kanama ve kafa yaralanmasına bağlı olarak gelişen beyin hasarı az veya çok artırılmış hipoksi (oksijen yetmezliği) periyodu sonrası dokuların birdenbire yeniden oksijenlenmesinin (reperfüzyon) bir sonucudur. İskemik reperfüzyona maruz bırakılan hayvanlara LA uygulanması (serebral arter kapatılarak) reperfüzyonun etkilerini azaltmıştır, bu hayvanlarda beyindeki ROS seviyesi daha düşüktür, hasarın boyutu azaltılmış ve hayvanların yaşama zamanı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kesinlikle daha uzun olarak saptanmıştır (38-40). Bir başka çalışmada LA'nın nöronal hücreleri glutamatın hücrel toksitesinden koruduğu, hücre içi glutatyon azalmasını engellediği ve nöronal nitrik oksit sentaz enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (41).

San Bruno'daki Tıbbi Araştırma Merkezinden Byrd, doğum aşamasındaki hamile kadınlara LA uygulanmasının doğru olabileceğini www.lipoic.com isimli sitede ileri sürmüştür. Byrd, yeni doğanın sık sık zayıf veya güçlü hipoksi ve daha sonra da yeni doğanın reperfüzyon ve ani yeniden oksijenlenmesi ile bağlantılı olduğu gerçeği ile kendi fikrini desteklemiştir. Reperfüzyonda lipoik asitin hücre-koruyucu aksiyonuna denemesinden beri, çalışan kadınlara bu komponentin uygulanmasının çocukta nöronların hızlı kaybını tamamen önleyebileceği ve yeni doğanın sağlığı ve zekâsı üzerine yararlı etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

Hücrelerin redoks durumu ile oksidatif stres seviyesi arasındaki karşılıklı ilişkinin doğrulanması ve nörodejeneratif proseslerin ilerleyişi, parkinson hastalığından ölen hastaların substantia nigra'sının nöronlarındaki GSH'nin çok düşük seviyede olduğunu gösteren çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Parkinson hastalarının beyinlerinin otopsi çalışmaları ekstra piramidal sistemde dopaminin artırıldığını göstermiştir (42). Artırılmış dopamin, H2O2'nin fazla üretilmesine böylelikle de nörotoksik hidroksil radikalini (HO.) birikmesine yol açar. Yukarıda bahsedildiği üzere LA hem GSH miktarını rejenera etmekte hem de hidroksil radikalini etkisizleştirmekte ve böylece de antioksidan sistem üzerine etki ederek pozitif sonuçlara yol açabilmektedir.

Günümüzde, Parkinson hastalığının patogenezesinde yalnızca mitokondrial bozukluklar ve serbest radikallerin rolü değil aynı zamanda, bu verilerin ışığında, tam karşıt olarak günümüze kadar tedavinin altın bir standardı olarak dikkate alınan Parkinson hastalığının tedavisinde direkt dopamin prokürsörü olan L-DOPA (3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine)'nın kullanımı ile bir prob-





lemin ortaya çıkmış olması da sorgulanmaktadır. Şöyle ki hidrojen peroksit üretiminin ve dolayısı ile hidroksil radikali konsantrasyonunun artışının yalnızca dopaminin oksidasyonundan değil aynı zamanda onun prekürsörü olan L-DOPA'nın oksidasyonundan da sonuçlandığı gösterilmiştir (43).



Kişilik parçalanmasının eşlik ettiği hafıza ve bilme kapasitesi kaybı gibi semptomlara sahip olan Alzheimer hastalığı merkezi sinir sisteminde ilerleme yeteneği olan bir hastalıktır. Bu hastalığın seyrine ROS'un da katkıda bulunduğu inanılmaktadır (44,45). Demans teşhisli hastalara verilen lipoik asitin hastalığın akışını engellediği iki nörolojik test (MMSE: minimal mental state examination, ASAScog: Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale) tarafından doğrulanmıştır (46). Bu çalışmalar hazırlık çalışmalarını olmakla beraber bazı yazarlar tarafından bu çalışmaların kontrolü bir denemenin metodolojisi ile uyduğunun ve Alzheimer hastalığının akışında LA'nın potansiyel bir nöroprotektif etkiye işaret edebileceğinin altı çizilmiştir. Ayrıca vasküler demansta piruvat dehidrogenaz enzim kompleksinin azaltıldığı ve LA ilavesi ile bu enzimin aktivitesinin artırıldığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (47). Limitli sayıdaki çalışmalarda LA ve E Vitamini içeren antioksidant ilaçların nöropatik sendromları azalttığı ve sinir iletim hızını düzelttiği bulunmuştur. Bu veriler umut vericidir ve LA'nın etkilerinin araştırıldığı daha büyük çalışmalar gerçekleştirilmelidir (48).

AIDS Hastalığı: AIDS tedavisinde LA'nın kullanımının faydalı etkileri olduğuna dair bazı araştırmalar mevcuttur (2,49). Çeşitli çalışmalar lipoik asitin AIDS'in tedavisinde önemli olan NF-KB aktifleşmesini önlediğini kanıtlamıştır (50). Aktif NF-KB sonuçta apoptoza uğrayacak olan enfekte olmuş

TH lenfositlerde virüs çoğalmasının hızlanmasına yol açan provirüs HIV'in belirli DNA bölgelerine bağlanma ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (36).

Zararlı Işıkların Yol Açtığı Hastalıklar: LA'nın radyoprotektif etkisi Korkina ve arkadaşları tarafından Çernobil kazası izlenerek gözlenmiştir (51). Kontamine olan alanlarda yaşayan çocuklara 4 hafta süreyle günde 400 mg LA ve 200 mg E Vitamini verilmiştir. Spontan olarak lökositlerin ışık çıkarma özelliği luminol testi uygulanarak tespit edilmiş ve her iki uygulamada da bir ay sonra normale geri dönmüştür. Yalnızca çok yüksek doz LA, eritrosit glutatyon düzeyinde önemli bir düşüşe neden olmuştur. LA tedavisinin böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını normalleştirdiği de anılmıştır. Diğer yandan Demir ve arkadaşları ultraviyole radyasyona karşı LA'nın koruyucu etkisi olduğunu yaptıkları çalışmada ortaya koymuştur (52). LA'nın zararlı ışıklara karşı koruyucu etkileri göz önüne alınarak deri kremleri üretildiği de literatürde kayıtlıdır (53).

Lipoik Asit, Apoptozis ve Kanser: Apoptozis, kontrollü olarak hücrelerin ölmesi anlamına gelirken kanser, bozulan hücresel mekanizmaya bağlı olarak kontrolsüz bir şekilde hücrelerin bölünerek çoğalmasıdır. Kanser hücrelerinin bir özelliği de normal apoptozis sürecine karşı koymalarıdır (54). Kanser hastalığının tedavi edilmesi amacı ile son yapılan ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında kanserli doku ve hücrelerin apoptoza karşı gösterdikleri direncin kırılmasını sağlayacak muhtemel ilaçların bulunması hedeflenmektedir. LA bu yönü ile de pek çok araştırmada değerlendirilmiş ve son derece önemli sonuçlar elde edilmiştir. LA prooksidant (oksidasyon etkisini artırıcı) özelliklere de sahiptir (11,55,56). Örneğin, LA doza bağlı olarak kas içi ROS üretimini artırır ve hücre içi oksidant seviyelerini yükselterek adipositlere (yağ hücresi) glukoz girişini uyarır (55). Kanser hücrelerinde de ROS'lar hücre büyümesi ve apoptozis regülasyonu aşamalarında hayati bir rol oynar. LA ve onun redüksiyona uğramış formu olan DHLA'nın proliferasyonunu (hücre bölünmesini) durdurduğu ve çeşitli kanser hücrelerinde ve kanserli hale dönüştürülmüş hücre dizilerinde apoptozisi uyardığı (normal ve kanserli hale dönüştürülmemiş hücre dizilerine karşı çok düşük aktivite göstermesine rağmen) yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (57-60). Bununla birlikte LA'nın apoptozis sürecini başlatmak suretiyle mi veya bir sinyal molekülünü aktifleştirerek mi apoptozisi uyardığı henüz tamamen açık değildir. Apoptotik süreçte ROS'un rolünün ne olduğu ve bu süreç ile ilişkili özel bir ROS türünün rolü olup olmadığı belirlenmesi gerekmektedir. Fakat apoptozis sinyal sistemi boyunca ROS'un

rolü olduğu düşüncesi pek çok araştırma ile desteklenmiştir. Bu araştırmalardan bazıları: Pek çok apoptozis yapıcı ajanlar tarafından oluşturulan apoptozisi antioksidantlar inhibe etmektedir (61-63), apoptoza uğrayan hücrelerde ROS artırılır (64); dışarıdan uygulanan ROS'lar çeşitli hücre tiplerinde apoptozisi uyarır (63,65) ve hücre içi antioksidant seviyelerinin azaltılması apoptotik hücre ölümünü teşvik eder (66) şeklinde özetlenebilir.

LA'nın hem pro-oksidant hemde antioksidant olarak etki gösterdiğinin rapor edilmiş olmasından dolayı onun apoptozisteki rolü ve etki mekanizması henüz tamamen açıklanamamıştır. Bu konuda çok sayıda araştırma yapılmış ve halen de yapılmaktadır. Yapılan araştırmalardan birisinde kanserli hale dönüştürülmüş (HT29) insan kolonu hücrelerinde LA'nın mitokondrial solunumu ve güçlü bir radikal molekül olan superoksit anyonu (O₂·⁻)'nun seviyesini artırdığı gösterilirken normal dönüştürülmemiş hücrelerde aynı etkiler gözlenmemiştir (60). Aynı şekilde başka bir çalışmada LA'nın kanser hücrelerine dönüştürülmemiş hücreler üzerine minimal etki gösterirken Jurkat, FaDu, and Ki-v-Ras gibi dönüştürülmüş mezenşimal hücreleri içeren çeşitli tümör hücresi kümelerinin apoptozisini uyardığı gösterilmiştir (59). LA'nın sağlıklı insan periferik kan monositleri üzerinde bir etkiye sahip olmaksızın redoks regülasyonu yolu ile insan lökemik (lösemili) T-hücrelerinin Fas-ayarlı apoptozisini de kuvvetlendirdiği bildirilmiştir (57). Bu çalışmalar LA tarafından kanser hücrelerinin ölmesinde ROS'un rolünü ve bir antikanser ajan olarak LA'nın potansiyel yararını açıklamaktadır.

Kanser hücreleri üzerine LA'nın etkilerinin araştırıldığı ve yayınlanmak üzere olan bu konudaki en son makale yukarıda anlatılanları özetler niteliktedir. Bu makalede LA'nın, ROS üretimini artırdığı ve insan akciğerinin kanserli epitelyum hücrelerinin (H460) apoptozisinde artışa yol açtığı rapor edilmekte ve ROS süpürücüleri ve GPx ve SOD gibi antioksidant enzimlerin normalden fazla üretilerek ROS üretiminin engellenmesi yolu ile LA'nın uyardığı apoptozis etkili bir şekilde inhibe edildiği ifade edilmektedir. Ayrıca apoptozis sürecinin önemli elemanları olan proteolitik enzimlerden kaspazların inhibitörleri ilave edilerek LA'nın uyardığı apoptozisin engellenebileceği ortaya konulmuştur. Aynı şekilde mitokondrial solunum zincirini inhibe eden "rotanone" da LA'nın ROS ve apoptozis oluşturucu etkilerini potansiyel olarak engelleyebildiği deneylerle gösterilmiştir. Bu durum LA'nın oluşturduğu hücre ölümünde ROS'ların rolü olduğunun ispatı olarak değerlendirilmiştir. Hücrelerde apoptozisi engelleyen faktörlerden birinin de Bcl-2 proteini olduğu vurgulanarak peroksitlere





bağlı olarak protein yapılı moleküllerin yıkımının artması ile Bcl-2 miktarının da azaldığı yapılan deneylerle belirlenmiştir. Sonuç olarak da 'LA prooksidand aktivite göstererek peroksit oluşumunu hızlandırır ve bunu Bcl-2'nin azalmasına bağlı olarak apoptozisin artırılması izler' denilmiştir (67).

Diğer Hastalıklar:

* LA'nın hepatik koma ve hepatit tedavisinde etkili olduğu bildirilmiş ve akut alkolden zehirlenmesi esnasında LA verilmesi tavsiye edilmiştir (68).

* RNA polimeraz II'yi inhibe ederek ve mRNA sentezini bloklayıp zehirlenmeye yol açan α - ve β -amanitin isimli iki mantar metabolitinin neden olduğu zehirlenmelerde LA başarı ile kullanılmıştır (69-72).

* Hipertansiyon üzerine LA'nın pozitif etkileri gösterilmiştir (73,74).

* Eklem hastalığının iyileştirilmesi oksidatif strese azalma, enflamatuvar sitokin aktivasyonunun ve NF-KB DNA bağlama aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olduğunu kaydeden bir çalışmada LA'nın in vivo (canlıda) kemik yapı bozulmalarını ve in vitro (deney ortamında-canlı dışında) olarak da osteoklastogenezini engellediği, sonuç olarak LA'nın romatoid artrit için yeni ilave bir terapi olabileceğine işaret edilmiştir (75).

* Yaşlılıkla ilgili hastalıkların azaltılması ve egzersiz olumsuzlukları üzerine lipoik asidin etkilerine dair yapılan ön çalışmalar umut vericidir (2).

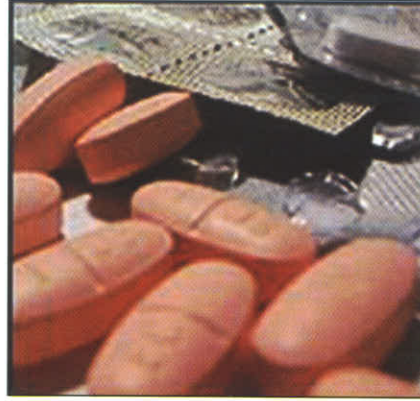
* Diğer yandan fakültemiz bünyesinde araştırmalarına devam eden ekibimizin son araştırmalarına LA'nın gastroprotektif (sindirim sistemini koruyucu) etkiye sahip olduğu diğer yandan da lokal enflamasyonu engellediğinin belirlendiği çalışmaların büyük bölümü gerçekleştirilmiş ve neredeyse yayın aşamasına gelinmiştir.

Dozaj:

Araştırmacılar insanlarda 200-1800 mg/gün arasında değişen terapötik dozlar rapor etmişlerdir (76-81). Oral letal doz (LD50) sıçanlar için 1130 mg/kg ve fareler için 502 mg/kg; intra peritoneal letal doz (IP LD50) sıçanlar için 200 mg/kg ve fareler için 160 mg/kg olarak bildirilmiştir (7).

Doğal Kaynakları:

LA'nın glukoz oksidasyonun çok miktarda gerçekleştirildiği kalp, karaciğer ve kas gibi dokularda daha bol olduğu söylenebilir. Yapılan miktar analizi çalışmalarından birinde şu sonuçlara ulaşılmıştır. Sığır böbreği (2,6 mg/g ağırlık), sığır kalbi (1,5 mg/g ağırlık), sığır karaciğeri (0,9 mg/g ağırlık), ıspanak (3,2 mg/g ağırlık), brokoli (0,9 mg/g ağırlık) ve domates (0,6 mg/g ağırlık), bal kabağı (0,4 mg/g ağırlık) kırmızı et



ve patatesten bol miktarda bulunmaktadır (82). Diğer yandan bazı firmalar yalnızca LA içeren preparatların yanı sıra LA'nın da içeren preparatları da halkımızın kullanımına sunmuşlardır. Bu tür preparatlar doktorlarımızın önerisi ile hem hastalıkların tedavisini güçlendirmek hem de günlük yaşamımızın getirdiği ekstre olumsuzluklara vücudumuzun mukavemetini artırmak amacıyla günlük düzenli kullanım için eczanelerimizde yer almaya başlamıştır.

BİR ÖNERİ: Yukarıda anlatılan özellikleri ile LA'nın çok önemli bir molekül olduğu, yaygın kullanım alanı ile pek çok hastalığın tedavisinde ilave olarak kullanıldığı dikkate alarak bu molekülün doktora danışarak tüm halkımızın diyetlerine ilaveten düzenli alınması tarafımızdan önerilir. Fakat şu aklımızdan hiç çıkarılmamalıdır ki doğal yolla beslenmek en güzel diyetdir. Biz yine de sebze ve meyvelerle ve soğuk suyun yanında patates ve semizotu salatası ile servis yaparken bunun bol miktarda da lipoik asit içerdiğini düşünelim ve tüketelim... Sağlıklı ve dengeli beslenerek ve yeterince egzersiz yaparak daha iyi yarınlar...

KAYNAKLAR:

1. Packer L et al., 1995. Alpha lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med, 19: 227-250.
2. Biliska A, Wlodex L, 2005. Lipoic acid- the drug of future? Pharmacol Report, 57: 570-577.
3. Handelman GJ et al., 1994. Biochem Pharmacol, 47: 1725-1730.
4. Bustamante J et al., 1998. Alpha- lipoic acid in liver metabolism and disease. Free Radic Biol Med, 24: 1023-1039.
5. Patel MS, Vettakkorumakankav NN, 1995. Biothiols in Health and Disease. Ed. Packer L, Cadenas E, Marcel Dekker Inc., New York, 373-388.
6. Suzuki YJ et al., 1991. Free Radic Res Comm 15: 255-263.
7. Biewenga GP et al., 1997. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharm 29: 315-331.
8. Arivazhagan P et al., 2001J Nutr Biochem, 12: 2-6.
9. Moini H et al., 2002. Toxicol Appl Pharmacol, 182: 84-90.
10. Perricone N et al., 1999. Archives Gerontol Geriatr, 29: 45-56.
11. Cakatay U et al., 2005. Arch Gerontol Geriatr, 40: 231-240.
12. Bast A, Haenen GRMM, 1988. Biochim Biophys Acta, 963: 558-561.
13. Scholich H et al., 1989. Biochim Biophys Acta, 1001: 256-261
14. Roy S, Packer L, 1998. Redox regulation of cell functions by α -lipoate. Biofactors, 8: 17-21.
15. Sigel H et al., 1978. Arch Biochem Biophys, 187: 208-214.
16. Grunert RR, 1960. Arch Biochem Biophys, 86: 190-194.

17. Muller L, Menzel H, 1990. Biochem Biophys Acta, 1052: 386-391.
18. Keith Rlet al., 1997. Toxicology, 116: 67-75.
19. Vinik AI et al., 2000. Diabetic neuropathies. Diabetologia, 43: 957-973.
20. Ziegler D et al., 2004. Diabet Med, 21: 114-121.
21. Schleicher E et al., 1997J Clin Invest, 99: 457-468.
22. Kilic F et al., 1995. Biochem Mol Biol Int, 37: 361-370.
23. Maitra I et al., 1995. Free Radic Biol Med, 18: 823-829.
24. Ziegler D et al., 1995. Diabetologia, 38: 1425-1433.
25. Strodter D et al., 1995. Diabetes Res Clin Pract, 29: 19.
26. Faust A et al., 1994. Int J Immunopharmacol, 16: 61-66.
27. Jacob S et al., 1996. Diabetes, 45: 1024-1029.
28. Jacob S et al., 1999. Free Radic Biol Med, 27: 309-314.
29. Jacob S et al., 1996. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 104: 284-288.
30. Hounsom, L et al., 1998. Diabetologia, 41: 839-843.
31. Rosen P et al., 2001. Diabetes Metab Res Rev, 17: 189-212.
32. Midaoui AE et al., 2003. Am J Hypertens, 16: 173-179.
33. Evans JL et al., 2002. Endoc Rev, 23: 599-622.
34. Kajimoto Y, Kaneto H, 2004. Ann NY Acad. Sci, 1011: 168-176.
35. Robertson RP, 2004. J Biol Chem, 279: 42351-42354.
36. Packer L et al., 1997. Free Radic Biol Med, 22: 359-378.
37. Haugaard N, 1968. Physiol Rev, 48: 311-373.
38. Prehn JH et al., 1992. Cereb Blood Flow Metab, 12: 78-87.
39. Panigrahi M et al., 1996. Brain Res, 717: 184-188.
40. Wolz P, Kriegstein J, 1996. Neuropharmacology, 35: 369-375.
41. Harnett JJ et al., 2002. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12: 1439-1442.
42. Antkiewicz-Michaluk L et al., 1999. Neurosci Res Commun, 25: 97-109.
43. Jenner P, Brin MF, 1998. Neurology, 50: 39-43.
44. Butterfield DA et al., 1994. Biochem Biophys Res Commun, 200: 710-715.
45. Kowalska A, 2004. Pol J Pharmacol, 56: 171-178.
46. Hager K et al., 2001. Arch Gerontol Geriatr, 32: 275-282.
47. Frölich E et al., 2004. J Neural Transm, 111: 295-310.
48. Van Dam PS, 2002. Diabetes-Metabolism Research and Reviews, 18: 176-184.
49. Patrick L, 2000. Altern Med Rev, 5: 290-305.
50. Packer L, 1998. Drug Metab Rev, 30: 245-275.
51. Korkina LG et al., 1993. Biochem Soc Trans, 21: 314.
52. Demir U et al., 2005. Ophthalmologica, 219: 49-53.
53. Beitner H, 2003. Br J Dermatol, 149: 841-849.
54. Odabasoglu F et al., 2006. II. Ulusal Afinité Teknikleri Kongresi. Zonguldak-TÜRKİYE.
55. Dicter N et al., 2002. J Nutr, 132: 3001-3006.
56. Gorolska M et al., 2003. Exp Eye Res, 76: 241-248.
57. Sen CK et al., 1999. Cell Death Diff, 6: 481-491.
58. Pack RA et al., 2001. Mol Immunol, 38: 733-745.
59. Mark KVD et al., 2003. J Cell Physiol, 194: 324-340.
60. Wenzel U et al., 2005. Apoptosis, 10: 359-368.
61. Chan WH, Wu HJ, Hsuwu YD, 2005. Ann NY Acad Sci, 1042: 372-378.
62. Izeradjene K et al., 2005. Cancer Res, 16: 7436-7445.
63. Rayner BS et al., 2006. J Neurochem, 97: 211-221.
64. Alexandre J et al., 2006. Int J Cancer, 119: 41-48.
65. Conde de la Rosa L et al., 2005. J Hepatol, 44: 918-929.
66. Pirlich M et al., 2002. Neurosci Lett, 328: 93-96.
67. Mounjaroen J et al., 2006J Pharmacol Exp Ther, (in press).
68. Wirtschafter ZT, Smith FW, 1962. Lancet, 2: 228.
69. Cohen MR et al., 1971. Drug Intell. Clin. Pharmacol. 5: 207-209.
70. Steyn DG, 1996. SA Med J, 40: 405-406.
71. Floersheim GL, 1987. Med Toxicol, 2: 1-9.
72. De Champlain J et al., 2004. Clin Exp Hypertens, 26:593-601.
73. Vasdev S et al., 2005. Mol Cell Biochem, 275:135-141.
74. Lee EY et al., 2006. Rheumatol Int, (in pres).
75. Evans JL, Goldfine ID, 2000. Diabetes Tech Therap, 2: 401-413.
76. Rahnu KJ et al., 1999. Diabet Med, 16: 1040-1043.
77. Marangon K et al., 1999. Free Radical Biol Med, 27: 1114-1121.
78. Tietchert J et al., 1998. Int J Clin Pharm Th, 36: 625-628.
79. Hermann R et al., 1996. Eur J Pharm Sci, 4: 167-174.
80. Ziegler D et al., 1999. Exp Clin Endocr Diab, 107: 421-430.
81. Lodge JK et al., 1997. J Appl Nutr, 49: 3-11.

