

## Antioksidanların Antioksidanı Alfa Lipoik Asit (ALA)

Semih YAMAN<sup>1</sup>, Zühal ÖZDEMİR<sup>2\*</sup>, Mustafa ŞİT<sup>1</sup>, Bahri ÖZER<sup>1</sup>, Oğuz ÇATAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

<sup>2</sup>Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

\*Corresponding author: [ozdemir\\_z@ibu.edu.tr](mailto:ozdemir_z@ibu.edu.tr)

<sup>†</sup>Speaker: [ozdemir\\_z@ibu.edu.tr](mailto:ozdemir_z@ibu.edu.tr)

Presentation/Paper Type: Poster / Full Paper

### I. GİRİŞ

Serbest oksijen radikali (SOR), organizmada metabolik reaksiyonlar sırasında sürekli olarak üretilen ve endojen antioksidan mekanizmalarla etkisizleştirilmeye çalışılan oksijen metabolitleridir. Enfeksiyöz ajanlara karşı savunma ve hücrel sinyal sistemlerinde görev alması gibi yararlı etkilerinin yanında, oksidatif stresi artırarak hücrel lipidlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermesi gibi zararlı etkileri mevcuttur (1). Travma, iskemi veya enfeksiyon nedenlere bağlı oluşabilecek doku hasarı sonrası oluşan SOR vücuttaki oksidatif stresi artırır (2). SOR ile hızlı reaksiyonlara girerek oksidasyon/peroksidasyon ilerlemesini önleyen ve/veya etkisizleştiren maddelere antioksidanlar denir (3). Antioksidanların bu reaksiyonları engelleyerek doku hasarını azaltmasına veya engellemesine ise antioksidan savunma sistemi denir (4). Zincir kırma reaksiyonlarının her basamağında hidroperoksit oluşması, ortamdaki ürünler ve hasarın tamamıyla engellenememesi nedeniyle oksidasyon reaksiyonları ve SOR tamamen yok edilemez (5). Oksidatif strese bağlı artan SOR veya antioksidan yetersizliği sonucunda bozulan hücrel metabolizma, moleküler yıkılma ve doku hasarını oluşturur (6). Antioksidan Savunma: Radikal metabolit üretiminin engellenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, hücre hasarının onarılması, sekonder radikal reaksiyonların engellenmesi, endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak beş değişik yolağın tamamıdır (7). Enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalazdır. Non-enzimatik antioksidanlar; glutatyon (GSH),  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), karotenoidler, flavonoidler ve diğer antioksidanlardır. İlk kez 1930'larda bulunan alfa lipoik asit 1950'lerde karaciğerden saflaştırılıp 1,2 ditiyolen-3 pentanoik asit olarak adlandırılmıştır (8). Alfa lipoik asit (ALA) iki sülfür molekülü içeren ve doğal oluşan kısa zincirli bir yağ asitidir (9). Düşük redoks potansiyeli ve benzersiz redüksiyon kapasitesi ile SOR'un etkisizleştirilmesinde ve diğer antioksidanların okside formlarının redüksiyonu sağlayan ALA'ya bu sebeple "antioksidanların antioksidanı" denilmektedir (10). Lipoik asit doğal olarak mitokondride bir takım enzimatik reaksiyonlarla oktanoik asit ve sisteinden sentezlenebilmektedir (11). Ispanak, brokoli, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp ALA'nın en önemli kaynaklarından (12).

### A. Alfa Lipoik Asit (ALA) Formları

ALA'nın redükte ve okside olmak üzere iki formu mevcuttur. Redükte olan formuna dihidrolipoik asit (DHLA) adı verilmektedir. ALA'nın iki formu oksidasyon-redüksiyon

reaksiyonlarıyla birbirlerine dönüşebilmektedir (13). Her iki formu da biyolojik aktivite gösterir. Ancak redükte formu olan DHLA biyolojik olarak daha aktif formudur (6). ALA'yı DHLA'ya indirgeyen birkaç enzim bildirilmiştir. Bu enzimler ALA'nın R- enantiyomerine bağlanan lipoamid dehidrogenaz; S-enantiyomerine bağlanan glutatyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktazdır

### B. Alfa Lipoik Asit (ALA) Sentezi

Lipoik asit tüm canlı organizmalarda sentezlenir. İnsanlarda primer sentez yeri karaciğer olmakla beraber akciğer, böbrek ve kalpte de sentezlenir (9).

### C. Alfa Lipoik Asit (ALA) Taşınması

ALA oral veya intravenöz yolla alındığında hücre içine girer. Ardından daha aktif formu olan DHLA'ya indirgenir. Ratlarda karaciğer ve izole hepatositlerde yapılan ALA'nın reuptake çalışmalarında iki ayrı transport mekanizması bildirilmiştir: Taşıyıcı uptake ve pasif difüzyon (14).

### D. Alfa Lipoik Asit (ALA) Biyolojik Etkileri

İlk kez mantar zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılan ALA'nın aynı ekip tarafından nöropatik şikayetleri olan hastaların tedavisinde de kullanılabileceği gösterilmiştir (15). Ayrıca ALA'nın askorbat, E vitamini ve ubikinol diğer antioksidanların okside formlarını azaltarak daha güçlü bir antioksidan savunma sağladığını, endotel disfonksiyonu ve egzersiz sonrası oksidatif stresi azalttığını, metal bağlayıcı ajan görevi olduğunu, nükleer faktör kappa B ve insülinin sinyal yollarında düzenlemeler yaptığını, aterosklerotik plak oluşumunu önlediğini gösteren yayınlar mevcuttur (16,17,18,23). Her iki formunun da (okside ALA, DHLA) hipoklorik asit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve peroksinitrit gibi SOR ve nitrojen türlerini redükte ettiği bildirilmiştir (16,19,20). ALA'nın kan-beyin bariyerini geçme potansiyeli sayesinde beyin antioksidanı ve terapötik ajan olarak görev alabilir (21). Ayrıca ALA, Cu, Mn, Zn ve Pb ile DHLA'da Hg ve Fe ile şelat oluşturup pro-oksidan olan bu metallerin detoksifikasyonu sağlayarak da antioksidan özellik göstermektedir (22). Diabetes mellitus (DM)'lu hastalarda ALA, iskelet kası ve adipositlerde tirozin ve serin/tironin kinazları uyarak dokulara glikoz girişini artırır ve bu yolla kan şekeri regülasyonunda görev alır (24,25). Bu etki 600 mg/gün'lük dozda maksimum iken daha yüksek dozlarda fazladan olumlu etki gözlenmemiştir (26). ALA'nın antioksidan özelliği ile diyabetik komplikasyonları

azaltılabileceği düşünülmektedir (27,28,29). ALA'nın bir başka etkisi ise hipokampüsteki nöron dejenerasyonunu azaltarak bilişsel fonksiyonu iyileştirmesidir (30). Ratlara düzenli verilen ALA desteği sonrası bilişsel fonksiyonlarında gelişme gözlenmiştir (31). Ayrıca akut alerjik ensefalomyelitli ve multiple sklerozlu ratlarda ALA monositlerin göç kapasitesini değiştirerek ve kan beyin bariyerini stabil hale getirerek ensefalomyelit oluşumuna karşı koruyucu etki göstermiştir (32). Düzenli ALA verilen hepatit C'li hastalarda, ileri evre kanserlerde periferik kan mononükleer hücrelerinin fonksiyon bozukluklarında iyileşme belirlenmiştir (33).

#### E. Alfa Lipoik Asit (ALA) Toksik Etkileri ve Dozu

Ticari formları genellikle 50-600 mg arasında ALA içermektedir. ALA'nın etkilerini incelemek için genellikle 100-800 mg arasındaki dozlar tercih edilmiş olup, 7 ay diyabetik hastalarda 1800 mg/gün kullanılması sonrası yan etki gözlenmemiştir (34,35). İnsanlarda yapılan çalışmada güvenilir günlük dozun 600-2400 mg arası olduğu gözlenmiştir (36). LD50 dozunun ratlarda intravenöz olarak 400-500 mg/kg, köpeklerde oral olarak 400-500 mg/kg olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer enzim seviyesi baz alınarak köpeklerde yapılan bir çalışmada en düşük yan etki dozunun 121mg/kg/gün olduğu saptanmıştır (19). 10 aylık çocukta ALA tablet kullanımının intoksikasyona neden olduğu bildirilmiştir (37). Çok yüksek dozlarda ALA kullanımının deri reaksiyonları ve hipoglisemi gibi yan etkiler doğurabileceği rapor edilmiştir (19). İlaç etkileşimi açısından tiroid tedavisi, insulin, oral antidiyabetik kullanan hastalarda dikkat edilmelidir (34). Gebelik ve laktasyon döneminde yeterli kanıt olmadığı için kullanımı önerilmemektedir.

## II. SONUÇ

ALA ve DHLA serbest radikal yakalama, metallerle şelat oluşturma, diğer antioksidanların yeniden kullanılabilirliğini artırma ve oksidatif hasarı onarma mekanizmaları gibi antioksidan özellikleriyle oksidatif stresin azaltılmasında yardımcı olmakla birlikte ağır metallerle şelat oluşturarak toksik etkilerini azaltabilmektedir. İnsülinin sinyal yollarını etkileyerek hücre içine glikoz girişini artırarak kan glikozu dengesinin sağlanmasına yardımcı olur. Bu etkileri nedeniyle diyabetik komplikasyonların ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu ve/veya ilerlemesini önleyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda diğer antioksidanların rejenerasyonunu sağlama özelliğinden dolayı karnitin, CoQ, C ve E vitaminleri ile sinerjistik etki göstermekte olup bu etkileri ile ALA **'antioksidanların antioksidanı'** ismini hak etmektedir

## REFERENCES

- 1-Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telsler, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 39: 44-84.
- 2-Oldham, K.M., Bowen, P.E. 1998. Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial?. *J Am Diet Assoc.*, 98: 1001-8.
- 3-Aslan, R., Şekeroğlu, M.R., Bayroğlu, F. 1995. Serbest radikal türlerin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücre sel antioksidan savunma. *Sağlık Bil. Derg.*, 2: 137-142. M. Shell. (2002) IEEEtran homepage on CTAN. [Online]. Available: <http://www.ctan.org/text-archive/macros/latex/contrib/supported/IEEEtran/>
- 4-Byung, P.Y. 1994. Cellular defenses against damage from reactive species. *Aphysiological Reviews*, 74(1): 139-172.
- 5-Dündar, Y., Aslan, R. 2000. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, Ankara; Yayın No: 29 (1): 5,6,9-11,30,52.*

- 6-Bullock, M.W., Brockamann, J.A., Patterson, E.L., Pierce, J.V., Macchi, M.E. 1954. Proposed structures for protogen-A and protogen-B. *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 1827-1828.
- 7-Gutteridge, J.M. 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.*, 41(12): 1819-1828
- 8-Morris, T. W., Reed, K. E., Cronan, J. E., Jr. 1995. Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: the lplA and lplB genes define redundant pathways for ligation of lipoyl groups to apoprotein. *J Bacteriol.*, 177(1): 1-10
- 9-Biewenga, G.P., Haenen, G.R. 1997. Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, 29: 315-31.
- 10-Bilska, A., Wlodek, L. 2005. Lipoic acid - the drug of the future? *Pharmacol Rep.*, 57: 570-77
- 11-Szelag, M., Mikulski, D., Molski, M. 2012. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of alpha-lipoic acid and its metabolites. *J Mol Model*, 18(7): 2907-2916. doi: 10.1007/s00894-011-1306-y
- 12-Streeper, R.S., Henriksen, E.J., Jacob, S., Hokama, J.Y., Donovan, L.F., Tritschler, H.J. 1997. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am. J. Physiol*, 273: E185-E191.
- 13-Gözükar, E.M. 1989. *Biyokimya. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Malatya: 55,56,705,845-848.*
- 14-Peinado, J., Sies, H., Akerboom, T.P. 1989. Hepatic lipoate uptake. *Arch. Biochem. Biophys.*, 273: 389-395.
- 15-Gomes, M.B., Negrato, C.A. 2014. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr.*, 6(1), 80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80
- 16-Moini, H., Packer, L., Saris, N.E. 2002. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 182(1), 84-90.
- 17-Packer, L., Witt, E.H., Tritschler, H.J. 1995. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med.*, 19(2): 227-250.
- 18-Biewenga, G.P., Haenen, G.R., Bast, A. 1997. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, 29(3): 315-331.
- 19-Packer, L., Kraemer, K., Rimbach, G. 2001. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 17(10): 888-895.
- 20-Scott, B.C., Aruoma, O.I., Evans, P.J., O'Neill, C., Van der Vliet, A., Cross, C.E., Halliwell, B. 1994. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res.*, 20(2), 119-133.
- 21-Shay, K.P., Moreau, R.F., Smith, E.J., Smith, A.R., Hagen, T.M. 2009. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10): 1149-1160. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026
- 22-Frizzell, N., Baynes, J.W. 2013. Chelation therapy: overlooked in the treatment and prevention of diabetes complications? *Future Med Chem.*, 5(10): 1075- 1078. doi: 10.4155/fmc.13.73
- 23-Ira Wolinsky, J.D. 2004. *Nutritional ergogenic aids (1. ed.)*. United States of America: CRC Press.
- 24-Haugaard, N., & Haugaard, E.S. 1970. Stimulation of glucose utilization by thioctic acid in rat diaphragm incubated in vitro. *Biochim Biophys Acta*, 222(3): 583- 586.
- 25-Yaworsky, K., Somwar, R., Ramlal, T., Tritschler, H. J., Klip, A. 2000. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*, 43(3): 294-303.
- 26-Jacob, S., Ruus, P., Hermann, R., Tritschler, H. J., Maerker, E., Renn, W., Rett, K. 1999. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med.*, 27(3-4): 309-314.
- 27-Borcea, V., Nourooz-Zadeh, J., Wolff, S.P., Klevesath, M., Hofmann, M., Ulrich, H., Nawroth, P.P. 1999. alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med.*, 26(11-12): 1495-1500.
- 28- Nourooz-Zadeh, J., Rahimi, A., Tajaddini-Sarmadi, J., Tritschler, H., Rosen, P., Halliwell, B., Betteridge, D.J. 1997. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia*, 40(6): 647-653. doi: 10.1007/s001250050729
- 29-Oberley, L.W. 1988. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med.*, 5(2): 113-124.
- 30-Cui, X., Zuo, P., Zhang, Q., Li, X., Hu, Y., Long, J., Liu, J. 2006. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res.*, 83(8): 1584- 1590. doi: 10.1002/jnr.20845
- 31-Farr, S.A., Poon, H.F., Dogrukul-Ak, D., Drake, J., Banks, W.A., Eyerman, E., Morley, J.E. 2003. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J Neurochem.*, 84(5): 1173-1183.
- 32-Schreibelt, G., Musters, R.J., Reijkerker, A., de Groot, L.R., van der Pol, S.M., Hendriks, E.M., de Vries, H.E. 2006. Lipoic acid affects cellular

- migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J Immunol.*, 177(4): 2630-2637.
- 33-Berkson, B.M. 1999. A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories. *Med Klin (Munich)*, 94 Suppl. 3: 84-89.
- 34-Allison Sarubin Fragakis, C.T. 2007. *Popular dietary supplements* (3. ed.). United States of America: Diana Faulhaber.
- 35-Ziegler, D., Hanefeld, M., Ruhnau, K.J., Hasche, H., Lobisch, M., Schutte, K., Malessa, R. 1999. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care*, 22(8): 1296-1301.
- 36-Reljanovic, M., Reichel, G., Rett, K., Lobisch, M., Schuette, K., Moller, W., Mehnert, H. 1999. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebocontrolled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res.*, 31(3): 171-179.
- 37- Özçetin, M., Yılmaz, R., Tetikçok, R., Karaaslan, E., Dürer, Z., Narin, B. 2012. On aylık çocukta alfa lipoik asit intoksikasyonu; olgu sunumu. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 6(1): 66-67.