



## Metotreksat Kaynaklı Hasarlarda Alfa Lipoik Asit'in Koruyucu Etkisi

### Protective Effect of Alpha Lipoic Acid on Methotrexate Damage

Ayşe Gül Uygur<sup>1</sup> , Ergin Şingirik<sup>2</sup> , Ahmet Hilmi Yücel<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

1950 Methotrexate (MTX) contains aminopterin as a carcinogen, based on antifolate therapy. MTX is a folic acid antagonist and an antineoplastic drug that inhibits DNA formation by inhibiting thymidylate synthetase at high doses. Basically, antimetabolite is a special antiinflammatory, antiproliferative, immunosuppressive, antipsychotic and clinically available indication. Unfortunately, with hepatotoxicity and nephrotoxicity, depending on the side effects, the drug is limited or the drug is discontinued. Studies have shown that oxidative damage caused by reactive oxygen radicals is responsible for the side effects of the drug as well as hepatotoxicity. This is a preferred solution that has emerged as a problem. The aim of the work is to compile protection against the disease. The aim of this paper was to emphasize the benefit of compiling studies investigating the protective effect of alfalipoic acid on MTX-induced damages.

**Keywords:** Alfa lipoic acid, lipoic acid, methotrexate.

#### ÖZET

1950'li yıllarda Metotreksat (MTX), antifolat terapinin temeli olarak birçok kanser türünün tedavisinde aminopterinin yerini almıştır. MTX, folik asit antagonistidir ve yüksek dozlarda timidilat sentetazı inhibe ederek DNA oluşumunu engelleyen bir antineoplastik ilaçtır. Temelde antimetabolit özelliğinden başka antiinflatuvar, antiproliferatif, immünosupresif, antipsöriatik etkinlikleri de bulunmakta ve klinikte halen bu endikasyonlarda kullanılmaktadır. Ancak ilaç kullanımını takiben başta hepatotoksisite ve nefrotoksisite olmak üzere meydana gelen yan etkiler, ilacın kullanımını sınırlandırmaya veya ilacın kesilmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar, ilacın başta hepatotoksisite olmak üzere gelişen yan etkilerinde, çoğunlukla reaktif oksijen radikallerinin meydana getirdiği oksidatif hasarı sorumlu tutmuştur. Oksidatif hasarın sorumlu olduğu gösterilen bu yan etkileri önleme konusunda, potent bir antioksidan olan Alfa lipoik asitin alternatif bir profilaktik seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın amacı, MTX kaynaklı hasarlarda alfa lipoik asitin koruyucu etkisini araştıran çalışmaları derleyerek yararını vurgulamaktır.

**Anahtar kelimeler:** Alfa lipoik asit, lipoik asit, metotreksat.

#### Giriş

Metotreksat (MTX), folik asit antagonistidir ve yaygın kullanılan antineoplastik bir ilaçtır<sup>1</sup>. Ayrıca antiinflatuvar, antiproliferatif, immünosupresif, antipsöriatik etkinlikleri de bulunmakta ve klinikte halen bu endikasyonlarda kullanılmaktadır<sup>2-4</sup>. İlaç kullanımını takiben başta hepatotoksisite ve nefrotoksisite olmak üzere uzun süreli yan etkiler, ilacın kullanımını sonlandırmaya veya ilacın dozunun azaltılmasına neden olmaktadır. Literatürde, çoğunlukla bu yan etkileri reaktif oksijen radikallerinin meydana getirdiği oksidatif hasarın oluşturduğu bildirilmektedir<sup>5,6</sup>. Yapılan çalışmalarda oksidatif hasarın sorumlu olduğu gösterilen bu yan etkileri önleme konusunda, potent bir antioksidan olan Alfa lipoik asitin alternatif bir profilaktik seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın amacı, MTX kaynaklı hasarlarda alfa lipoik asitin koruyucu etkisini araştıran çalışmaları derleyip alfa lipoik asitin önemini ve gerekliliğini vurgulamaktır. Bu sayede, uzun süreli ve yüksek dozda kullanılan MTX'in neden olduğu oksidatif hasarlar nedeniyle tedavinin sonlandırılması ya da kullanılması gereken dozun azaltılarak tedavi sürecinin uzamasının önüne geçmeyi de amaçlamaktayız. Ayrıca alfa lipoik asit'in hücrel antioksidanları rejenere edip yeniden kullanılabilmesini sağlamasıyla önemli bir antioksidan olduğunu vurgulamak da çalışmamızın bir diğer amaçlarından. Bu doğrultuda 2008-2018 yılları arasında "alfa lipoik asit, lipoik asit ve metotreksat" anahtar sözcükleriyle veri tabanlarında yaptığımız tarama sonucunda on adet çalışmaya ulaştık (Tablo 1).



## Alfa Lipoik Asit'in Antioksidan Etkisi

Gıda antioksidanları; "İnsanlarda fizyolojik şartlarda oluşan serbest oksijen radikalleri veya serbest nitrojen radikallerinden birinin ya da her ikisinin de olumsuz etkilerini azaltabilen maddelerdir" şeklinde tanımlanabilir. Yani oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge olması yaşam için esastır<sup>7,8</sup>. Bazı gıda antioksidanlarının oksidasyonu engelleyerek, arteroskleroz, malarya, romatoid artrit ve diyabette faydalı olabileceği yapılan çalışmalarla belirlenmiştir<sup>9-14</sup>.

Antioksidanlar, enzimatik ve non-enzimatik olarak incelenirler: Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz birinci derece enzimatlere, glutatyon redüktaz ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz ikinci derece enzimatlere örnek gösterilmektedir. Non-enzimatik olanlar ise; mineral, vitamin (A, C, K ve E), karotenoidler ( $\beta$ -karoten, likopen, lutein, zeaksantin), organosülfür bileşikleri (allium, allil sülfid, indoller), düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar, antioksidan ko-faktörler (ko-enzim Q10) ve polifenoller şeklinde incelenmektedir. Ayrıca antioksidanlar; eksojen (karoten, C, A ve E vitamini), endojen, protein (melatonin), vitamin (C vitamini) gibi kompleks bileşik, hidrofilik (askorbik asit, ürat, flavonoidler), hidrofobik ( $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -tokoferol), direkt etkili, indirekt etkili (vitamin E) olanlar şeklinde gruplandırılabilir gibi, membran (vitamin A ve E,  $\beta$ -karoten), dolaşım (vitamin C, aminoasitler ve polifenoller), sitosol (ko-enzim Q10) ve sistem antioksidanları şeklinde de sınıflandırılmaktadır<sup>15-17</sup>.

Antioksidan ikamelerinin, enzimler kadar membranlardan geçememeleri, kısa yarılanma ömürlü olmaları, mobil olmaları gibi zayıf biyofarmasötik sorunları vardır. Bu sorunların giderilmesinde lipozomal antioksidan kavramı ele alınmıştır. Lipozomal antioksidan; "Yağda veya suda çözünebilir kimyasal ve/veya enzimatik antioksidan ya da antioksidan kombinasyonlar"ı ifade eder<sup>7</sup>. Hem yağda hem de suda çözünebilen tek antioksidan lipoik asittir.

## Alfa Lipoik Asit

Önemli bir antioksidan olarak tanımlanan lipoik asit birçok klinikte kullanılmaktadır. Lipoik asit diğer ismiyle thioctic asit 1980'lerin sonlarında keşfedilen güçlü bir antioksidandır. Bitkiler, hayvanlar ve insanlarda düşük miktarlarda sentezlenmektedir. Lipoik asitin hem indirgenmiş formu hem de okside formu antioksidan etki göstermektedir. Ancak indirgenmiş form en iyi antioksidan olarak kabul edilirken okside formu orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. Mangan, bakır, çinko, kurşun gibi geçişli metallere stabil kompleksler yaparak biyolojik sistemlerdeki ağır metalleri yok etmektedirler. Bazı antioksidanların rejenerasyonunda, detoksifikasyonda rol oynayan ve önemli bir antioksidan olan glutatyon sentezinin artırılmasında, insülin sinyallerinin artırılmasında, diğer hücrel sinyal moleküllerinin ve transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu anlamda C ve E vitamini, koenzim Q gibi iyi bilinen antioksidanların radikal veya okside formlarını indirgeyerek yenileyebilmektedir<sup>18-25</sup>. Alfa lipoik asit'in vücutta iki şekilde fonksiyon yaptığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki, metabolic süreçlerde koenzim olarak görev alması; ikincisi ise beslenme desteği olarak kullanıldığında ulaşılan dozlarda antioksidan özellikler göstermesidir. Alfa lipoik asit karaciğeri zararlı hücre değişimlerinden korumaya ve toksinleri vücuttan temizlemeye yardımcı olur. Bilimsel araştırmalarda ve klinik kullanımlarda otuz yılı aşkın bir zaman boyunca lipoik asit kullanılmasıyla ilgili ciddi yan etkilere rastlanılmamıştır<sup>18</sup>.

Serbest oksijen radikalleri fizyolojik sistemlerde hücrel metabolizma sonucu üretilirler. Bu radikallerin yararlı etkilerinin yanı sıra zararlı etkileri de vardır. Bakteri, virüs ve kanser hücrelerinin öldürülmesine katkıda bulunurlar. Bununla birlikte organizmanın normal hücrelerini de etkileyerek hücre hasarına, ölümüne ve kanser hücrelerinin açığa çıkmasına neden olabilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda antioksidan moleküllerin tedavi amaçlı kullanımı artmıştır. Alfa lipoik asit lipid ve sulu ortamda çözünür. Bağırsaklardan kolaylıkla emilir, hücrelerde dihidrolipoik asite indirgenir<sup>19</sup>.

Okside lipoik asit ve redükte lipoik asit olarak iki formu bulunmaktadır. Lipoik asit ve onun redükte formu dokularda serbest halde bulunur. Böylece okside antioksidanları rejenere edebilir. Hem redükte hem de okside formlar biyolojik aktivite göstermesine rağmen dihidrolipoik asit biyolojik olarak daha aktif form olarak kabul edilmektedir. Amerika ve Avrupa'daki araştırmacılar sentetik lipoik asit ile çalışırlar çünkü doğal lipoik asiti elde etmek çok zordur. Sentetik lipoik asit bu iki enantiyomerin yarı yarıya karışımından oluşur<sup>20</sup>.

Alfa lipoik asitin her iki formu vücuda verildiği zaman redükte formunun daha aktif olduğu bulunmuştur<sup>22</sup>.

Hem yağda hem de suda çözünebilen tek antioksidan olan alfa lipoik asit bütün bu etkileri gösterdiği için evrensel antioksidan olarak adlandırılabilir<sup>20</sup>. Lipoik asit oral alındığında veya intravenöz kullanıldığında hızla absorbe edilir ve hücre içine girerek burada daha aktif formu olan dihidrolipoik asite indirgenir<sup>20</sup>. Etki mekanizması, son yıllarda yapılan çalışmalarda lipoik asitin serbest radikal hasarını uzaklaştıran vitamin E ve vitamin C'yi rejenere ettiğini göstermişlerdir. Antioksidan döngüsünün ana bileşenlerinden biri vitamin E'dir. Bu vitamin membranlar ve yağ dokusundaki yüksek serbest radikal reaktivasyonunu durdurmak için çalışır.

Vitamin E ve Vitamin C'yi rejenere eden lipoik asit glutasyon ile birbirlerini etkileyip membranları korur. Diyabet, iskemik reperfüzyon hasarı, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, sinir dejenerasyonu ve radyasyon hasarı gibi oksidatif stres modellerinin bir kısmında lipoik asit verilmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Lipoik asit antioksidan moleküller arasında tektir çünkü hem redükte hem de okside formlarında koruyucu etkilere sahiptir<sup>23</sup>. Packer ve arkadaşlarına göre bir maddenin antioksidan potansiyelini değerlendirirken şu kriterler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Serbest radikalleri uzaklaştırmadaki spesifikliğı,
- Diğer antioksidanlarla etkileşimi,
- Metal şalazyon aktivitesi,
- Gen ekspresyonundaki etkileri,
- Biyoyararlanımı,
- Lokalizasyonu,
- Oksidatif hasarı tamir edebilmesi.

İdeal bir antioksidan bu kriterlerin hepsini yerine getirmelidir. Lipoik asit bütün bu kriterleri yerine getirdiği için ideal bir antioksidandır<sup>20-23</sup>.

**Lipoik Asit'in Bulunduğu Besin Maddeleri;**

Alfa lipoik asit bazı yiyeceklerde bulunan ve aynı zamanda vücutta sentezlenen doğal bir maddedir. Mitokondriyal kompleksleri bol olan hayvan ve bitki dokularında bol miktarda bulunur. Bitkiler içinde en fazla lipoik asit içerenler sırasıyla ıspanak, brokoli ve domatesdir. Hayvan dokuları içerisinde en fazla böbrek, kalp ve karaciğerde bulunur<sup>26</sup>. Çeşitli besinlerde bulunan lipoik asit miktarına ( $\mu\text{g/g}$ ) örnek verilecek olursa; bezelye  $0.39\pm 0.07$ , brüksel lahanası  $0.39\pm 0.21$ , pirinç  $0.16\pm 0.02$ , yumurta  $0.05\pm 0.07$ , bira mayası  $0.27\pm 0.05$ , böbrek  $2.64\pm 1.23$ , kalp  $1.51\pm 0.75$ , karaciğer  $0.86\pm 0.33$ , dalak  $0.36\pm 0.08$ , beyin  $0.27\pm 0.08$ , pankreas  $0.12\pm 0.05$ , akciğer  $0.12\pm 0.08$ , ıspanak  $3.15\pm 1.11$ , brokoli  $0.94\pm 0.25$ , domates  $0.56\pm 0.23$  miktarları belirtilmiştir<sup>27</sup>.

### **Metotreksat Kaynaklı Hasarlar**

MTX'in etkinliğı ile ilgili veriler bugünkü metodolojik standartların olmadığı 1960-1970'li yıllarda yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır ama MTX la olan klinik deneyimler çalışmalardan daha fazladır. Deri lezyonlarında %50-70 oranında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. MTX biyolojik ajanlar ve fototerapi ile kombine edildiğinde etkinliğı artmaktadır<sup>28</sup>.

### **Etki mekanizması**

Bir folik asit analogu olan MTX dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, pürin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltır. Aynı zamanda 5 aminoimidiazole 4 carboxamide ribonükleotide transformilaz gibi folat bağımlı diğer enzimleri de inhibe ederek adenozin birikimi ile lenfosit proliferasyonu, enflamatuvar sitokinlerin salınımı, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumunu da sağlamaktadır<sup>28</sup>. MTX bir antineoplastik ilaç grubu olan antimetabolitler grubundandır. Folik asit antimetaboliti olarak etki gösterir. Dihidrofolat redüktaz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Dihidrofolatın tetrahidrofolata

dönüşümünü engeller böylece folat antagonisti gibi davranır. Tetrahidrofolat inhibisyonu pirimidin timidilat ve pürin nükleotidlerinin biyosentezinin durmasına yol açar. Bu yapıtaşlarının üretilmemesi hücre çoğalması için gerekli olan DNA ve RNA'nın sentezini enerji için gerekli olan ATP yapımını da inhibe eder. Böylece MTX hastalarda antineoplastik ve immünsüpresif olarak kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda antineoplastik olarak kullanılırken düşük dozlarda immünsüpresif ve antiinflamatuvar olarak kullanılır. Antikanser ilaçlarla yapılan son zamanlardaki toksisite çalışmalarında oksidatif stress üzerinde durulmaktadır. MTX bu geniş kullanım endikasyonlarına karşılık özellikle nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi yan etkilerle karşımıza çıkar. Bu yan etkiler reaktif oksijen türlerinin meydana getirdiği oksidatif hasar sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle MTX toksisitesinden korunmak için antioksidanlarla birlikte kullanılması gerektiği sonucu ortaya çıkıyor. MTX hücre içinde poliglutamam formunda tutulur. MTX kullanımı ile hücre içindeki poliglutamam formunun miktarı artar ve folik asit seviyeleri düşer. Bu da hepatosit nekrozuna neden olur. Bazı araştırmacılar ise hepatotoksisitenin nedeni olarak nikotinamid adenine dinükleotid fosfat azalmasının oksidatif strese karşı hepatositlerde hassasiyet geliştirmesi ya da MTX'in hepatositlerde uzun vadede birikimi sonucu oluşan MTX poliglutamam formlarının oluşması olarak açıklamışlardır <sup>5,6,28-38</sup>.

#### Metotreksat Endikasyonları;

MTX'in romatizmal hastalıklardan kanser metastazına kadar oldukça geniş kullanım endikasyonları bulunmaktadır<sup>30</sup>. Çocuklarda gelişen ALL tedavisinde önemli bir ilaçtır. Hem remisyon indüksiyonunda hemde konsolidasyon sırasında yüksek dozda intramusküler kullanılır. Meningeal karsinomatozis tedavisinde, meningeal lösemi ve lenfomanın profilaksi ve tedavisinde intratekal olarak kullanılır <sup>39</sup>.

#### Sık karşılaşılan yan etkileri;

- Gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkı),
- Stomatit veya ağızda yara,
- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda yükselme,
- Ekstremitelerde maküler punktat döküntü,
- Santral sinir sistemi semptomları,
- Alopesi, ateş,
- Hematolojik değişiklikler (makrositoz, kemik iliği süpresyonu) <sup>28</sup>.

#### Ciddi yan etkileri;

- Hepatotoksisite (hepatik steatoz, fibrozis, siroz)
- Pulmoner değişiklikler,
- Enfeksiyon,
- Kemik iliği supresyonu,
- Lenfoproliferatif hastalıklar,
- Nefrotoksisite <sup>28</sup>.

#### Metotreksat'ın Kullanım Şekli;

MTX oral ya da intravenöz (iv) yollarla kullanılır. Düşük dozlarda oral yolla gastrointestinal sistemden tama yakın absorbe olurken, yüksek dozlarda gastrointestinal sistem absorpsiyonu azalacağından iv yol tercih edilir. MTX'in oral ve iv uygulanması santral sinir sistemi hariç iyi doku dağılımı sağlar. Sülfanomidler ve salisilatlar bu ilaçla birlikte verilirse bağlanma oranını azaltırlar ve MTX'in toksisitesini arttırabilir <sup>38</sup>.

## Literatür Değerlendirmesi

Hapatotoksosite'yi önlemek amaçlı da alfa lipoik asit etkinliğini içeren literatüre çalışmamızda yer vermemizin ve oluşan hasara karşı etken madde olarak alfa lipoik asitin kullanıldığı çalışmaları seçmemizin nedeni hem yağda hemde suda çözünebilen bir antioksidan olmasındandır. Literatürde lipoik asit ve MTX'in bir arada olduğu çalışmaları incelediğimizde on adet çalışmaya ulaşılmıştır (Tablo 1). Alfa lipoik asit'in MTX hasarları üzerine önleyici etkisi Tablo 1'deki çalışmaların ayrıntılı analizi ile açıklanmıştır.

**Tablo 1: "Alfa lipoik asit, Lipoik asit ve Metotreksat" anahtar sözcükleri ile yapılan literatür taraması sonucunda bulunan çalışmalar**

Kaynak No	Kullanılan Model	Değerlendirilen Yapı	Değerlendirme Parametreleri
40	Rat	Akciğer	TNF- $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , MDA, MPO, GSH, Na+, K+ ATPaz, histolojik inceleme.
41	Rat	Ağız mukozası.	MDA, GSH, CAT, SOD, histolojik inceleme.
42	Rat	Over	TNF- $\alpha$ , MDA, CAT, AMH, TAS, TOS, OSI, histolojik inceleme.
43	Rat	Karaciğer ve Böbrek	GGT, D Bil, BUN, Üre, GSH-PX, SOD, CAT, MDA, NO, XO ve histolojik inceleme.
44	Rat	Karaciğer	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MDA, MPO, GSH, Na+, K+ ATPaz, histolojik inceleme.
45	Rat	Böbrek	TNF- $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , MDA, MPO, GSH, Na+, K+ ATPaz, histolojik inceleme.
46	Fare ve 80 yaşındaki vaka	Tümör volümü	Ağrlık, N/L, LDH, CEA, GGT.
47	Tavşan	İnce Bağırsak	GPX, SOD, MDA, İntestinal doku hasarı indeksi.
48	Rat	İnce bağırsak	GSH, MDA, ALP, diyare kontrolü, histolojik inceleme.
49	Fare	Karaciğer	GSH, GSSG, T-SH, SOD, GPX,

TNF- $\alpha$ ; Tümör nekrozis faktör-alfa, IL- 1 $\beta$ ; Interlökin-1-beta, MDA; Malondialdehide, MPO; Myeloperoxidase, GSH; Glutathione, SOD; Superoxide Dismutase, CAT; Catalase, AMH; Anti Mullerian Hormone, TAS; Serum total antioksidant status, TOS; Total oksidant status, OSI; Oxidative stress index, GGT; Gamma glutamyl transferase, D Bil; Direk Bilirubin, BUN; Blood urea nitrogen, GSH-PX; Glutathione peroxidase, NO; Nitric oxide, XO; Xanthine oxidase, N/L; Nötrofil/ lökosit, LDH; Lactate dehydrogenase, CEA; Carcino embroynic antigen, GGT; gamma glutamyl transpeptidase, GPX; Glutathione peroxidase, GSSG; Glutathione, T-SH.

Arpag ve arkadaşlarının<sup>40</sup> 21 adet Wistar Rat kullanarak akciğer dokusun üzerinde yaptığı çalışmada, ratları yedişerli üç gruba ayırmışlardır (Grup 1; kontrol, Grup 2; MTX (20mg/kg/tek doz), Grup 3; MTX (20mg/kg/tek doz)+alfa lipoik asit (60mg/kg/5 gün)). Uygulamalar intraperitoneal yapılmış olup ikinci gruba tek doz, üçüncü gruba ise beş gün boyunca aynı doz uygulamışlardır. MTX verilen ikinci grupta, MDA değeri; 48.2 $\pm$ 7.3 nmol/g, MPO değeri; 42.1 $\pm$ 9.6 U/g, TNF- $\alpha$ ; 35.6 $\pm$ 4.1pg/mL, IL-1 $\beta$ ; 29.8 $\pm$ 2.7 pg/mL kontrol grubunda MDA değeri; 28.8 $\pm$ 4.8 nmol/g, MPO değeri; 18.1 $\pm$ 4.6 U/g, TNF- $\alpha$ ; 9.4 $\pm$ 1.1 pg/mL, IL-1 $\beta$ ; 10.1 $\pm$ 1.8 pg/mL, üçüncü grupta ise MDA; 28.9 $\pm$ 6.3 nmol/g, MPO; 21.9 $\pm$ 8.2 U/g, TNF- $\alpha$ ; 11.8 $\pm$ 2.3pg/mL, IL-1 $\beta$ ; 13.3 $\pm$ 2.4 pg/mL olarak kaydedilmiş. MTX verilen birinci grupta biyokimyasal parametreler diğer iki gruba göre anlamlı drecede yüksek bulunmuş. GSH, Na+, K+ ATPaz değerleri ise sırasıyla Grup 1'de; 2.86 $\pm$ 0.5 $\mu$ mol/g, 4.12 $\pm$ 1.1  $\mu$ mol/g, Grup 2'de; 1.75 $\pm$ 0.1  $\mu$ mol/g, 1.32 $\pm$ 0.1  $\mu$ mol/g, Grup 3'de; 2.78 $\pm$ 0.9  $\mu$ mol/g, 3.87 $\pm$ 0.7  $\mu$ mol/g olarak bulunmuş. Bu biyokimyasal değerler MTX alan Grup 2'de diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiş <sup>40</sup>. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  biyokimyasal plazma değerlerinin MTX alan grupta MTX+alfa lipoik asit alan gruba kıyasla yüksek bulunması alfa lipoik asitin tedavi edici özellikte olduğunu göstermektedir. Histopatolojik incelemelerde ise MTX+alfa lipoik asit alan

grupta akciğer dokusundaki dejeneratif değişiklikler MTX alan gruba kıyasla daha az olduğu gözlenmiş<sup>40</sup>. Bu sonuç da alfa lipoik asitin MTX'in dejeneratif yan etkisini azalttığını göstermektedir.

Ahmed ve arkadaşlarının<sup>41</sup> 30 adet Wistar rat ağız ve dil mukozasında yaptığı çalışmada, ratları onarlı üç gruba ayırmışlardır (Grup 1; kontrol, Grup 2; MTX (20mg/kg), Grup 3; tek doz MTX (20mg/kg)'dan sonra 5 hafta alfa lipoik asit (10 mg/kg)). Uygulamalar intraperitoneal yapılmış. Ağız mukozasında MDA (nmol/mg), GSH (µmol/mg), Katalaz (U/mol) ve SOD (U/mol) biyokimyasal değerleri sırasıyla Grup 1; 3.04±0.19, 114.6±9.16, 94.05±6.87, 62.7±3.85, Grup 2; 8.82±0.25, 61.17±3.29, 46.17±3.14, 28.7±3.19, Grup 3; 3.82±0.23, 98.48±5.3, 84.91±4.75, 56.81±3.29 olarak kaydedilmiş. Dil mukozasında ise MDA (nmol/mg), GSH (µmol/mg), Katalaz (U/mol) ve SOD (U/mol) değerleri sırasıyla Grup 1; 2.92±0.24, 104.5±4.67, 91.01±3.73, 59.47±3.21, Grup 2; 10.36±0.66, 54.19±9.34, 42.6±6.99, 26.31±3.09, Grup 3; 4.33±0.31, 81.46±5.26, 82.13±4.51, 50.74±3.27 olarak değerlendirilmiş. Ağız mukozasında MDA değeri MTX alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuş, GSH, Katalaz ve SOD değerleri ise MTX alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Dil mukozasında da aynı şekilde MTX alan grupta MDA değeri anlamlı derecede yüksek, GSH, Katalaz ve SOD değerleri ise anlamlı derecede düşük bulunmuş<sup>41</sup>. Oksidatif hasar göstergeleri olan bütün bu plazma protein değerlerinden MDA'nın MTX alan grupta yüksek, GSH, Katalaz ve SOD değerlerinin ise düşük çıkması alfa lipoik asitin oksidatif hasarı önlediğinin ispatıdır. Ağız ve dil mukozasının histopatolojik incelemeleri sonucunda ise MTX verilen ratların ağız epitelinde diğer gruplara göre belirgin derecede kalınlaşma görülmüş ayrıca bazal hücreler ve bağ dokusunda hasar tespit edilmiş. Ağız ve dil mukozası epitelinde MTX kullanan grupta histopatolojik hasarların diğer gruplara göre fazla görülmesi alfa lipoik asitin oksidatif hasarı önlediğinin göstergesidir.

Karapınar ve arkadaşlarının<sup>42</sup> 32 dişi Wistar Albino Rat kullanarak overler üzerinde yaptığı çalışmada, ratları sekizer dört gruba ayırmışlardır (Grup 1; kontrol, Grup 2; alfa lipoik asit (100 mg/kg/10 gün), Grup 3; MTX (1mg/kg/1, 3, 5, 7 günler), Grup 4; MTX (1mg/kg/1, 3, 5, 7 günler)+Alfa lipoik asit (100 mg/kg/10 gün). Uygulamalar intraperitoneal yapılmış. İntrakardiyak aspirasyon sonucu elde edilen kanın analizi sonucunda MDA (nmol/mg), Katalaz (U/mol), GSH-Px (µ/g), TNF-a (pg/ml) biyokimyasal değerleri tüm gruplarda sırasıyla, Grup 1; 0.53±0.02, 0.09±0.00, 0.43±0.01, 0.15±0.00, Grup 2; 1.00±0.05, 0.03±0.00, 0.26±0.00, 0.28±0.04, Grup 3; 0.66±0.03, 0.08±0.00, 0.46±0.02, 0.21±0.02, Grup 4; 0.71±0.02, 0.04±0.00, 0.35±0.01, 0.26±0.10 olarak bulunmuş<sup>42</sup>. Over ve follikül rezervi göstergesi olan TAS (µ/mmol), TOS (µ/mmol), OSI, AMH (ng/ml), Total Follikül değerleri sırasıyla tüm gruplarda, Grup 1; 0.91±0.02, 28.54±4.29, 3.13±0.48, 11.81±0.54, 17.60±1.43, Grup 2; 0.65±0.07, 21.49±3.37, 3.41±0.44, 6.83±0.49, 9.60±1.02, Grup 3; 0.71±0.01, 16.30±1.62, 2.32±0.32, 10.60±0.58, 14.83±2.68, Grup 4; 0.72±0.10, 12.31±1.41, 1.43±0.19, 9.41±0.36, 17.80±1.46 olarak bulunmuş<sup>42</sup>. TAS seviyesi MTX alan grupta anlamlı şekilde düşük bulunmuş (p=0.045), diğer gruplarda benzer bulunmuş. Bu da MTX kullanımının belirgin derecede antioksidan seviyesini yükselttiğinin göstergesidir. TOS seviyesinin alfa lipoik asit alan gruplarda belirgin derecede düşük, MTX alan grupta ise kontrol grubuna göre daha yüksek çıkması beklenmeyen bir durum olup OSI seviyesinin değerlendirilmesi gerektiğini gösterir. OSI seviyesi MTX alan grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunması ve alfa lipoik asit alan gruplarda ise kontrol grubu ve MTX alan gruplarda anlamlı derecede düşük bulunması alfa lipoik asitin koruyucu etkisini göstermektedir. Tüm bu over ve follikül rezerv göstergelerindeki değişimler MTX ile indüklenen over dokusu üzerine alfa lipoik asitin koruyucu etkisini gösterir. Böylece MTX'in infertilite ve over dokusu üzerinde hasara yönelik yan etkileri alfa lipoik asit kullanımıyla önlenabilir.

Armağan ve arkadaşları<sup>43</sup> 38 erkek Sprague-Dawley rat üzerinde çalışmışlar ve MTX 'in karaciğer ve böbrek dokusuna etkisini incelemek amacıyla dört grup oluşturmuşlardır (Grup 1; kontrol grubu, Grup 2; MTX (20mg/kg/gün), Grup 3; MTX(20 mg/kg/gün) + Pentoksifilin (PTX) (50mg/kg/gün) Grup 4; MTX (20mg/kg/gün)+ALA (100mg/kg/gün)). Uygulamalar intraperitoneal yapılmış. Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla, GGT (U/L), DBil (mg/dL), BUN (mg/dL), Üre (mg/dL) parametrelerine bakılmış olup sırasıyla tüm gruplarda, Grup 1; 1.87 ± 0.52, 0.07 ± 0.02, 22.08 ± 2.15, 46.66 ± 3.98, Grup 2; 1.33 ± 0.50, 0.06 ± 0.02, 27.00 ± 3.72, 53.50 ± 7.16, Grup 3; 1.53 ± 0.52, 0.07 ± 0.01, 19.83 ± 5.43, 42.43 ± 11.66, Grup 4; 1.60 ± 0.58, 0.08 ± 0.01, 18.63 ± 5.74, 39.86 ± 12.30 olarak bulunmuş<sup>43</sup>. Alfa lipoik asit ve pentoksifilin'in MTX kaynaklı böbrek ve karaciğer hasarını önlemeye yönelik etkinliğini değerlendirmek için oksidatif stres parametreleri olan GSH-Px (U/gr), SOD (U/gr), CAT (kg/gr), MDA (nmol/gr), NO

(mol/gr), XO (U/gr) değerlerine bakılmış. Tüm gruplarda böbrek için değerlendirme sonuçları sırasıyla, Grup 1;  $0.060 \pm 0.02$ ,  $224.28 \pm 26.68$ ,  $2.15 \pm 0.38$ ,  $8.10 \pm 1.26$ ,  $0.08 \pm 0.01$ ,  $1.13 \pm 0.36$ , Grup 2;  $0.045 \pm 0.02$ ,  $205.12 \pm 32.98$ ,  $2.64 \pm 1.05$ ,  $10.44 \pm 0.63$ ,  $0.10 \pm 0.03$ ,  $1.37 \pm 0.31$ , Grup 3;  $0.062 \pm 0.01$ ,  $227.17 \pm 38.19$ ,  $2.63 \pm 0.41$ ,  $8.99 \pm 0.91$ ,  $0.09 \pm 0.02$ ,  $1.23 \pm 0.20$ , Grup 4;  $0.061 \pm 0.02$ ,  $229.25 \pm 27.80$ ,  $2.23 \pm 0.63$ ,  $9.53 \pm 1.12$ ,  $0.09 \pm 0.02$ ,  $1.12 \pm 0.21$  olarak bulunmuş<sup>43</sup>. Aynı parametrelerin değerlendirme sonuçları karaciğer için sırasıyla, Grup 1;  $0.037 \pm 0.01$ ,  $252.52 \pm 24.35$ ,  $1.79 \pm 0.83$ ,  $5.82 \pm 1.07$ ,  $0.12 \pm 0.01$ ,  $1.66 \pm 0.37$ , Grup 2;  $0.055 \pm 0.01$ ,  $276.44 \pm 40.73$ ,  $2.59 \pm 1.18$ ,  $9.87 \pm 1.50$ ,  $0.15 \pm 0.03$ ,  $2.04 \pm 0.41$ , Grup 3;  $0.066 \pm 0.01$ ,  $255.08 \pm 14.85$ ,  $2.36 \pm 0.52$ ,  $7.70 \pm 1.51$ ,  $0.13 \pm 0.01$ ,  $1.57 \pm 0.57$ , Grup 4;  $0.063 \pm 0.01$ ,  $249.61 \pm 71.44$ ,  $2.09 \pm 0.54$ ,  $6.94 \pm 1.73$ ,  $0.12 \pm 0.01$ ,  $1.89 \pm 0.44$  olarak bulunmuş<sup>43</sup>. Serum GGT değeri MTX verilen grupta kontrol grubu ve tedavi gruplarına kıyasla düşük olup anlamlı fark bulunamamış. MTX alan grupta serum DBil, BUN ve üre değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı fark elde edilmemiş olup, diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Karaciğer dokusunda SOD ve CAT değerleri sadece MTX verilen grupta diğer gruplara oranla yüksek bulunmuş. Böbrek dokusunda ise sadece MTX verilen grupta CAT aktivitesi yüksek, SOD aktivitesi ise düşük bulunmuş. MDA, NO, XO değerleri sadece MTX verilen grupta yüksek bulunmuş. Histopatolojik incelemede sadece MTX alan grupta karaciğer hücresinde hepatositlerde dejenerasyon, portal alanda hücrel infiltrasyon, küçük derecede vasküler dejenerasyon, sinüzoidal dilatasyon gözlemlenmiş olup tüm bu bulgular MTX'in hepatotoksit etkisini göstermektedir. Böbrek dokusunda da sadece MTX verilen grupta belirgin histopatolojik değişimler görülmüş. Proksimal, distal tübüllerde, perivasküler ve intertübüller alanlarda epitelyal infiltrasyon, vasküler, glomeruler konjesyon, tubuler dilatasyon ve dejenerasyon izlenmiş. Parametrelerdeki tüm bu değişimler MTX 'in oksidatif strese neden olduğunun göstergesidir. Alfa lipoik asit verilen gruplarda karaciğer ve böbrek dokusundaki patolojik değişimlerin olmaması, alfa lipoik asitin oksidatif hasarları önlediğinin kanıtıdır.

Çakır ve arkadaşları<sup>44</sup> 32 Wistar albino ratı MTX 'in karaciğer dokusuna etkisini incelemek amacıyla sekizerli dört gruba ayırmışlardır (Grup 1; kontrol grubu, Grup 2; alfa lipoik asit grubu (60 mmol/kg), Grup 3; MTX grubu (20 mg/ kg), Grup 4; MTX (20 mg/ kg)+Alfa lipoik asit (60 mmol/kg)). Uygulamalar intraperitoneal yapılmış. Karaciğer dokusuna MTX'in etkisini değerlendirmek amacıyla, TNF- $\alpha$  (pg/ml), IL-1 $\beta$  (pg/ml), GSH( $\mu$ mol/mg), MDA (nmol/gr), Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz ( $\mu$ mol/mg) değerleri incelenmiş. TNF- $\alpha$  (pg/ml) ve IL-1 $\beta$  (pg/ml) değerleri bütün gruplarda sırasıyla, Grup 1;  $9.7 \pm 1.3$ ,  $10.5 \pm 1.3$ , Grup 2;  $33.1 \pm 3.5$ ,  $31.6 \pm 3.1$ , Grup 3;  $13.9 \pm 2.8$ ,  $16.3 \pm 2.7$  olarak bulunmuş. En önemli hücrel antioksidan göstergesi olan GSH seviyesi sadece MTX verilen grupta belirgin derecede düşük ( $p < 0.001$ ), alfa lipoik asit verilen grupta ise yüksek olduğu gözlemlenmiş. Bu sonuç karaciğer dokusunda alfa lipoik asitin onarıcı etkisinin göstergesidir. Majör dejenerasyon göstergesi olan MDA seviyesinin, MTX verilen dokularda yüksek, alfa lipoik asit ve MTX'in birlikte verildiği dokularda düşük olduğu görülmüş, MPO seviyesi ise MTX verilen grupta yüksek bulunurken alfa lipoik asit ve MTX'in birlikte verildiği grupta düşük bulunmuş. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz seviyesi sadece MTX verilen grupta belirgin derecede düşük iken MTX ve alfa lipoik asit'in birlikte verildiği grupta yüksek olduğu görülmüş. Bütün bu sonuçlar MTX'in karaciğer dokusunda hasara sebep olduğunun ve alfa lipoik asitin ise bu hasarı önlediği veya azalttığına göstergesidir. Yine Çakır ve arkadaşları<sup>45</sup> 32 Wistar albino ratı dört gruba ayırmışlar (Grup 1; kontrol grubu, Grup 2; alfa lipoik asit grubu (60 mmol/kg), Grup 3; MTX grubu (20 mg/ kg), Grup 4; MTX (20 mg/ kg)+Alfa lipoik asit (60 mmol/kg)) ve böbrekler üzerinde yaptıkları bu çalışmada, TNF- $\alpha$  (pg/ml), IL-1 $\beta$  (pg/ml), GSH( $\mu$ mol/mg), MDA (nmol/gr), Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz ( $\mu$ mol/mg) parametrelerini incelemişler. TNF- $\alpha$  (pg/ml) ve IL-1 $\beta$  (pg/ml) değerleri bütün gruplarda sırasıyla, Grup 1;  $9.4 \pm 1.1$ ,  $10.1 \pm 1.8$ , Grup 2;  $35.6 \pm 4.1$ ,  $29.8 \pm 2.7$ , Grup 3;  $11.8 \pm 2.3$ ,  $13.3 \pm 2.4$  olarak bulunmuş. Sadece MTX alan grupta MDA seviyesi yüksek bulunurken, GSH ve Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz seviyesi ise düşük bulunmuş. Alfa lipoik asit ve MTX alan grupta MDA seviyesi düşük, GSH ve Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz seviyesi ise yüksek bulunmuş. Bu da alfa lipoik asitin MTX ile indüklenen böbrek dokusu hasarına karşı olumlu etkisi olduğunun ispatıdır.

Guais ve arkadaşlarının<sup>45</sup> alfa lipoik asit ve hydroxycitrate ilaçlarının kombine şekilde kanser tedavisi üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, MTX kullanımı ile oluşan oksidatif hasarın alfa lipoik asit ile önlendiğini vurgulamışlardır. Karaciğer karsinomunun pankreasa metastaz yaptığı 80 yaşındaki bir hastanın dahil edildiği bu çalışmada, vücut ağırlığı (kg), N/L, LDH (IU/ml), CEA (ng/ml), GGT (IU/ml) değerleri incelenmiş.

Yirmişer gün arayla 19 kez bu parametrelerin değerlerine bakılmış. İlk analizde sonuçlar sırasıyla; 37, 1.1, 525, 13.1, 210 olarak kaydedilmişken son analiz sonuçları ise sırasıyla; 40, 2.5, 211, 21.2, 52 olarak bulunmuş <sup>46</sup>. Kanser markerlarındaki azalma alfa lipoic asit ve hydroxycitrate kombine tedavisinin iyileşmeye katkı sağladığının bir göstergesidir.

Somi ve arkadaşları<sup>47</sup> 31 erkek tavşanı, MTX 'ın ince bağırsak dokusuna etkisini incelemek amacıyla üç gruba ayırmışlardır (Grup 1; kontrol grubu, Grup 2; MTX (20 mg/kg), Grup 3; MTX (20 mg/kg)+Alfa lipoik asit (75 mg/kg)). İlaçlar oral yolla verilmiştir. İnce bağırsak dokusuna MTX'in etkisini değerlendirmek amacıyla, GPx (U/mg), SOD (U/mg), MDA (U/mg) ve intestinal doku hasarı indeksi parametrelerine bakılmış olup sırasıyla tüm gruplarda, Grup 1; 1.69, 1.93, 0.95, 1.0, Grup 2; 0.80, 1.10, 3.70, 10.0, Grup 3; 1.30, 1.50, 2.20, 7.0 olarak bulunmuş <sup>47</sup>. Sadece MTX alan grupta GPx ve MDA değerleri yüksek, SOD değeri düşük bulunmuştur. Buda MTX'in ince bağırsak dokusunda oksidatif strese neden olduğunu gösteriyorken, alfa lipoik asit ve MTX alan grupta GPx ve MDA değerlerinin düşük, SOD değerinin yüksek bulunması ise alfa lipoik asitin oksidatif stresi önlediğini göstermektedir. Dadhania ve arkadaşlarının <sup>48</sup> erkek Sprague–Dawley ratlarla yaptığı diğer bir ince bağırsak çalışmasında ise MTX'in neden olduğu oksidatif stres üzerine alfa lipoik asitin etkisini incelemişlerdir. Değerlendirme parametreleri GSH, MDA, ALP olup, diyare kontrolü de yapmışlardır. İnce bağırsak mikrovilluslarındaki enzim parametresi olan ALP sadece MTX verilen grupta anlamlı derecede düşük bulunmuş, alfa lipoik asit ve MTX verilen grupta ise fark anlamlı çıkmamış. Oksidatif stres parametreleri olan GSH ve MDA değerleri ise MTX verilen grupta belirgin derecede artış göstermiş, aynı parametreler alfa lipoik asit ve MTX verilen grupta ise anlamlı derecede düşük bulunmuş. Bu da alfa lipoik asitin MTX kaynaklı oksidatif stresi baskılamasının bir göstergesidir. Diyare kontrolünde ise lipoik asitin diyare oluşumunu azalttığı sonucuna varılmış. Ayrıca bu çalışma sonucunda MTX'in bağırsak dokusunda DNA hasarına neden olduğu ve lipoik asitin bu hasarı önlediği sonucuna da varılmış.

Tabassum ve arkadaşları <sup>44</sup> MTX 'ın karaciğer mitokondrisi üzerine etkisini incelemek amacıyla her grupta 6-8 rat olacak şekilde dört gruba ayırmışlardır (Grup 1; kontrol grubu, Grup 2; MTX (20 mg/kg), Grup 3; Alfa lipoik asit (35 mg/kg), Grup 4; MTX (20 mg/kg)+Alfa lipoik asit (35 mg/kg)). MTX uygulaması intraperitoneal, alfa lipoik asit ise oral yolla uygulanmış. Karaciğer mitokondrisine MTX'in etkisini değerlendirmek amacıyla, GSH (nmol/mg), GSSG (nmol/mg), T-SH (nmol/mg) parametreleri incelenmiş olup, bütün gruplarda sırasıyla, Grup 1; 6.4±0.5, 0.27±0.05, 151±12.1, Grup 2; 4.2±0.4, 0.41±0.1, 124±10.1, Grup 3; 6.7±0.5, 0.23±0.06, 173±17, Grup 4; 6±0.97, 0.32±0.81, 157±17.1 olarak bulunmuş. Bu sonuçlar doğrultusunda MTX'in karaciğer mitokondrisi üzerindeki nonenzimatik etkisi incelenmiştir. Enzimatik antioksidan etki ise SOD ve GPx değerlerine bakılarak incelenmiş olup tüm gruplarda sırasıyla, Grup 1; 3.7±0.3, 0.2±0.02, Grup 2; 2.6±0.3, 0.12±0.01, Grup 3; 3.9±0.2, 0.22±0.03, Grup 4; 3.4±0.25, 0.17±0.01 olarak bulunmuş. Tüm bu sonuçlar incelendiğinde alfa lipoik asitin karaciğer mitokondrisi üzerine olumlu etkisi ile birlikte mitokondrial enzimlerin salınmasını sağladığı sonucu da ortaya çıkmaktadır.

On adet yayın incelendiğinde, MTX verilen gruplarda dokularda GSH, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz, katalaz, SOD, TOS, OSI, CAT, MDA, NO, XO, GSH-Px ve Dbil seviyelerinde azalma, MPO, plazma IL-1 beta, TNF-alfa, TAS, GSH-Px, AMH, CAT, GGT, BUN ve üre değerlerinde belirgin artış görülmüş<sup>40-49</sup>. Histolojik incelemeler sonucunda ise, akciğer dokusunda <sup>40</sup>, dil ve ağız mukozasında<sup>41</sup>, overlerde<sup>42</sup>, ince bağırsak dokusunda<sup>47,48</sup>, karaciğer ve böbrekte<sup>43,45</sup> MTX'in neden olduğu mitokondriyal hasarın önlenmesinde de lipoik asitin olumlu etkisi vurgulanmıştır <sup>49</sup>. Ayrıca östrojenin negatif biyolojik etkilerinin önlenmesinde alfa lipoik asitin önemli bir antioksidan olduğu sonucuna ulaşan çalışmalarda mevcuttur<sup>50</sup>.

## Sonuç

Metoreksat bazı kanser hastalarının vazgeçilmez ilacıdır. Fakat MTX'in oluşturduğu yan etkiler doz kısıtlamasına veya tedavinin sonlandırılmasına neden olabilir ve bu da hastaların hayatta kalma süresini kısaltabilir. Yapılan birçok çalışma ile MTX'in sebep olduğu yan etkilerden genellikle reaktif oksijen türlerinin meydana getirdiği oksidatif hasar sorumlu tutulmuştur<sup>5,28-32,34,36-38</sup>. Bu sebeple MTX'in yan etkilerinin önlenmesi gerekmektedir, bunun içinde bu yan etkilerin asıl nedeni olan oksidatif hasarın oluşum



mekanizmasının bilinmesi ve buna karşı önlemlerin alınması hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle oluşabilecek bu yan etkilerden korunmak için MTX'in antioksidan ajanlarla birlikte kullanılması gerekliliği ön plana çıkmıştır. Biz de çalışmamızda MTX'in yan etkilerinin önlenmesinde alfa lipoik asitin etkinliğini araştıran çalışmaları derledik. Yapılan bütün çalışmalarda da alfa lipoik asitin MTX'in yan etkilerini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca mitokondriyal dehidrogenaz reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan lipoik asit son zamanlarda önemli bir antioksidan olarak dikkat çekmektedir<sup>23</sup>. Bu nedenle MTX'in antioksidanlarla birlikte kullanılmasını, antioksidan olarak da alfa lipoik asitin kullanılmasını önermekteyiz.

## Kaynaklar

1. Martin SA, McCarthy A, Barber LJ, Burgess DJ, Parry S, Lord CJ et al. Methotrexate induces oxidative DNA damage and is selectively lethal to tumour cells with defects in the DNA mismatch repair gene MSH2. *EMBO Mol Med.* 2009;1:323-37.
2. Fiehn C. Methotrexate in rheumatology. *Z Rheumatol.* 2009;68:747-56.
3. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4:317-27.
4. Salim A, Tan E, Ilchysyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154:1169-74.
5. Jahovic N, Cevik H, Sehirli Ao, Yeğen BC, Sener G. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. *J Pineal Res.* 2003;34:282-7.
6. Kolli VK, Abraham P, Isaac B, Selvakumar D. Neutrophil infiltration and oxidative stress may play a critical role in methotrexate-induced renal damage. *Chemotherapy.* 2009;55:83-90.
7. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27:175-94.
8. Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2010;17:143-53.
9. Giacco R, Clemente G, Cipriano D, Luongo D, Viscovo D, Patti L et al. Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:186-94.
10. Dündar Y, Aslan R. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2000.*
11. Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the comet assay. *Mutat Res.* 2009;681:51-67.
12. Hassimotto NMA, Pinto MDS, Lajolo FM. Antioxidant status in humans after consumption of blackberry (*Rubus fruticosus* L.) juices with and without defatted milk. *J Agric Food Chem.* 2008;56:11727-33.
13. Moure A, Cruz JM, Franco JD, Dominguez JM, Sineiro J, Dominguez H et al. Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem.* 2001;72:145-71.
14. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MN. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. *J Control Release.* 2006;113:189-207.
15. Yavaşer R. Doğal ve Sentetik Antioksidan Bileşiklerin Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın. 2011.
16. Karabulut H, Gülay ŞH. Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Veteriner Fakültesi Dergisi.* 2016;1:65-76.
17. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997;3:92-5.
18. Tetikçok R, Özçetin M, Çeltek NY, Oktay G, Ünlü U, Şengül M. Lipoik Asit. 2015;5:206-9.
19. Yapar SB, Eskioçak S. Alfa lipoik asidin rat karaciğer homojenatlarında hidrojen peroksit ile indüklenmiş lipid peroksidasyonuna etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi.* 2014;39:317-27.
20. Karaca EG. Lipoik asit evrensel antioksidan. *Afyon Kocatepe Fen Bilimleri Dergisi.* 2008;8:231-46.
21. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.*1995;41:1819-28.
22. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E. Dihidrolipoik asit-a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem pharmacol.*1992;44:1637-49.
23. Packer L, Witt E, Tritschler HJ. Alfa lipoik asit as a biological antioxidant. *Science Direct Free Radical Biology Medicine.* 1995;19:227-50.
24. Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Lipoik asit: a therapeutic metal chelating antioksidan? *Biochem Pharmacol.* 1995;50:123-6.
25. Jacop S, Henriksen EJ, Tritschler HJ, Augustin HJ, Dietze GJ. Improvement of insülin stimulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104: 284-8.
26. Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmac.*1997;29: 315-31.
27. Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria. *Biochem J.* 1937;31:1789-99.
28. Şentürk N. Metotreksat. *Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50:18-21.
29. Savran M. Ratlarda Metotreksat Kaynaklı Karaciğer ve Böbrek Hasarında C Vitamininin Koruyucu Etkisinin Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta. 2011.
30. Aşçı H. Metotreksat Kaynaklı Karaciğer ve Böbrek Hasarında Misoprostolün Koruyucu Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta. 2010.
31. Vardı N, Parlakpınar H, Çetin A, Erdoğan A, Öztürk İÇ. Protective effect of beta carotene on methotrexate induced oxidative liver damage. *Toxicologic Pathology.* 2010;38:592-7.
32. Akbulut S, Elbe H, Eris C, Doğan Z, Toprak G, Otan E et al. Cytoprotective effect of amifostine ascorbic acid and n-acetylcysteine against methotrexate induced hepatotoxicity in rats. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20:10158-65.
33. Kose E, Sapmaz HI, Sarihan E, Vardı N, Turkoz Y, Ekinci N. Beneficial effects of montelukast against methotrexate induced liver toxicity: a biochemical and histological study. *Scientific World Journal.* 2012:1-6.

34. Soliman ME. Evaluation of the possible protective role of folic acid on the liver toxicity induced experimentally by methotrexate in adult male albino rats. *Egypt J Histol.* 2009;32:118-28.
35. Cetin A, Kaynar L, Eser B, Karada C, Saraymen B, Öztürk A. Beneficial effects of propolis on methotrexate-induced liver injury in rats. *Acta Oncologica Turcica.* 2011;44:18-23.
36. Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Kantarceken B. N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. *Med Sci Monit.* 2006;12:274-8.
37. Kahraman H, Kurutas E, Tokur M, Bozkurt S, Cıralık H, Kabakçı B. Protective effects of erythropoietin and n-acetylcysteine on methotrexate-induced lung injury in rats. *Balkan Med J.* 2013;30:99-104.
38. Armağan İ. Metotreksat'ın karaciğerde ve böbrekte neden olduğu hasarda oksidatif stresin rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2015;22:152-5.
39. Brunton LL. Tedavinin Farmakolojik Temeli. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009:1315-405.
40. Arpag H, Gül M, Aydemir Y, Atilla N, Yiğitcan B, Çakır T et al. Protective effects of alpha-lipoic acid on methotrexate-induced oxidative lung injury in rats. *Journal of Investigative Surgery.* 2018;31:107-13.
41. Ahmed AAM, Selim MAA, Elsayad NM. Alfa-Lipoic acid ameliorates oral mucositis and oxidative stress induced by methotrexate in rats. *Histological and immunohistochemical study. Life Sciences.* 2017;171:51-9.
42. Karapınar OS, Pınar N, Özcan O, Özgür T, Dolapçıoğlu K. Protective effect of alpha lipoic acid in methotrexate induced ovarian oxidative injury and decreased ovarian reserve in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33:653-9.
43. Armağan I, Bayram D, Candan IA, Yiğit A, Çelik E, Armağan HH, et al. Effects of pentoxifylline and alpha lipoic acid on methotrexate-induced damage in liver and kidney of rats. *Environmental Toxicology And Pharmacology.* 2015;39:1122-31.
44. Çakır T, Baştürk A, Polat C, Aslaner A, Durgut H, Şehirli AÖ, et al. Does alfa lipoic acid prevent liver from methotrexate induced oxidative injury in rats? *Acta Cirurgica Brasileira.* 2015;30:247-54.
45. Çakır T, Polat C, Baştürk A, Gül M, Aslaner A, Durgut H, et al. The effect of alpha lipoic acid on rat kidneys in methotrexate induced oxidative injury. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015;19:2132-9.
46. Guais A, Baronzio GF, Sanders E, Champion F, Mainini C, Fiorentini G, et al. Adding a combination of hydroxycitrate and lipoic acid (METABLOC™) to chemotherapy improves effectiveness against tumor development: experimental results and case report. *Invest New Drugs.* 2012;30:200-11.
47. Somi MH, Hajipour B, Abad GDA, Hemmati MR, Ghabili K, Khodadadi A et al. Protective role of lipoic acid on methotrexate induced intestinal damage in rabbit model. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2011;30:38-40.
48. Dadhania VP, Tripathi DN, Vikram A, Ramarao P, Jena GB. Intervention of lipoic acid ameliorates methotrexate-induced oxidative stress and genotoxicity: a study in rat intestine. *Chemico Biological Interactions.* 2010;183: 85-97.
49. Tabassum H, Parvez S, Pasha ST, Banerjee BD, Raisuddin S. Protective effect of lipoic acid against methotrexate induced oxidative stress in liver mitochondria. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published For The British Industrial Biological Research Association.* 2010;48:1973-9.
50. Thibodeau PA, Bedard SK, Courteau J, Niyonsenga T, Paquette B. Thiols can either enhance or suppress DNA damage induction by catecholestrogens. *Free Radical Biology Medicine.* 2001;30: 62-73.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ayşe Gül Uygur  
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Anatomi Anabilim Dalı,  
 Adana, Turkey  
 e-mail: aysegulll-88@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 13.06.2018

**Kabul tarihi/ Accepted:** 10.07.2018