

Alfa Lipoik Asit Ve Metabolik Etkileri

Alpha Lipoic Acid and Metabolic Effects

Erdi ERGENE¹

¹İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZ

Alfa lipoik asit vücutta sentezlenmesinin yanı sıra çeşitli yiyeceklerde de bulunur. 1950'li yıllarda karaciğerden saflaştırıldıktan sonra moleküler yapısı 1,2 ditiyolen-3 pentanoik asit veya 6,8 tiotik asit olarak tanımlanmıştır. Vücutta enerji metabolizmasında kofaktör olarak görev almanın yanı sıra serbest radikal yakalama, metallerle şelat oluşturma, diğer antioksidanları rejenere etme vb. fonksiyonlara sahiptir. Okside ve redükte olmak üzere 2 formu bulunmaktadır, her iki formu da organizmada aktivite gösterir. Redükte lipoik asit dihidrolipoik asit olarak da bilinmektedir. Sentez yeri mitokondri olan alfa lipoik asit oktanoik asit ve sülfür kaynağından sentezlenir. Gerek yağda gerek suda çözünebilir tek antioksidan olmasından dolayı evrensel antioksidan olarak da adlandırılmaktadır. Alfa lipoik asit vücuda alındıktan sonra ince bağırsaktan emilir ve karaciğerde dönüşüme uğrar. 1,2 ditiyolen halkası indirgenerek dihidrolipoik asit formuna dönüşür. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, insülin direnci, diyabetik polinöropati, nörodejeneratif bozukluklar ve AIDS tedavisinde alfa lipoik asidin yararlı bir etkisinin olduğunu göstermesine rağmen, hepatik hastalıklarda alfa lipoik asidin etkinliği tartışmalıdır. Alfa lipoik asit, oksidatif strese bağlı oluşabilen hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisindeki terapötik etkisinden dolayı son yıllarda etkili bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır. Diyet kaynakları arasında kırmızı et, organ etleri, ıspanak, brokoli, patates, yer elması, havuç, pancar ve maya bulunur. Diyet takviyesi olarak kullanılan ticari formlarında 50-600 mg arasında alfa lipoik asit bulunur. İnsanlarda 600-2400 mg/gün dozun güvenilir olduğu bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alfa lipoik asit, antioksidan, kofaktör

ABSTRACT

Alpha lipoic acid is found in various foods as well as synthesized in the body. After being purified from the liver in the 1950s, its molecular structure was defined as 1,2 dithiolene-3 pentanoic acid. Besides acts as a cofactor in energy metabolism in the body, that scavenges free radical, chelating with metals, regeneration of other antioxidants. There are two different forms of alpha-lipoic acid, oxidized and reduced lipoic acid, both forms of activity in the organism. Reduced lipoic acid is also known as dihydrolipoic acid. Alpha lipoic acid, the synthesis site of mitochondria, is synthesized from octanoic acid and sulfur source. It is also called universal antioxidant because it is the only antioxidant that soluble both in oil and in water. Alpha lipoic acid is absorbed in the small intestine after it is taken in the body and that is transformed in liver. The 1,2 dithiolan ring is reduced to the dihydrolipoic acid form. Although the experimental and clinical studies performed are thought to show a beneficial effect of insulin resistance, treatment of diabetic polyneuropathy, neurodegenerative disorders, AIDS alpha lipoic acid activity should be discussed in hepatic and hepatic-related diseases. Alpha lipoic acid is defined as an effective antioxidant in recent years due to its therapeutic effect in the prevention and/or treatment of oxidative stress-related diseases. Dietary sources include red meat, organ meats, spinach, broccoli, potatoes, yams, carrots, beets, and yeast. In commercial forms used as dietary supplements, between 50-600 mg of Alpha lipoic acid is present. In humans, 600-2400 mg/day dose has been reported to be reliable.

Key words: Alpha lipoic acid, antioxidant, cofactor

1. GİRİŞ

Alfa-lipoik asit (ALA), insanlar tarafından çok az miktarda karaciğerde doğal olarak sentezlenebilir bir moleküldür (1,2). İlk olarak 1930'lu yıllarda tanımlanıp 1950'li yıllarda

Sorumlu Yazar: Erdi ERGENE

İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE
erdiergene@esenyurt.edu.tr

Geliş Tarihi: 29.06.2018 – Kabul Tarihi: 16.10.2018

karaciğerden saflaştırılmasının ardından molekül yapısı 1,2 ditiyolen-3 pentanoik asit olarak tanımlanmıştır (2). Yapılan çalışmalar, ALA'nın, mitokondriyal enzimler için bir kofaktör olarak çalıştığını, piruvat, alfa-ketoglutarat ve dallanmış zincirli alfa-keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunu katalize ettiğini göstermektedir (3). Endojen ALA proteinlere kovalent olarak bağlıdır ve mitokondriyadaki enerji metabolizmasında temel role sahiptir (1). Ayrıca yağda ve suda çözünebilen tek antioksidan olmasından dolayı evrensel antioksidan olarak adlandırılmaktadır (4).

Alfa Lipoik Asidin Tarihçesi ve Yapısı

İlk olarak 1930'lu yıllarda tanımlanıp 1950'li yıllarda karaciğerden saflaştırılmasının ardından molekül yapısı 1,2 ditiyolen-3 pentanoik asit olarak tanımlanmıştır (2). Molekül formülü $C_8H_{14}O_2S_2$, mol ağırlığı ise 206.328 g/mol'dür. (5,6). ALA ditiyolen halka yapısına sahip 2 sülfür atomunun yanı sıra 8 karbon içeren bir bileşiktir (6).

Okside ve redükte olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Redükte lipoik asit dihidrolipoik asit (DHLA) olarak da adlandırılmaktadır (7). Okside lipoik asidin 6. ve 8. pozisyonlarında yer alan kükürtler kapalı bir halka oluştururken redükte formunda açık zincir şeklinde olup 6. ve 8. pozisyonda yer alan kükürtler sülfidril grubu halinde yer almaktadır (4). Hem okside hem de redükte formu organizmada aktivite gösterir ancak DHLA, daha küçük boyutta olması ve lipofilik özelliğinden dolayı biyolojik olarak daha aktiftir (8).

ALA'nın R- α -lipoik asit ve S- α -lipoik asit olmak üzere iki ayrı enantiyomeri vardır. Bu iki form aynı sayı ve pozisyonda atom içermesine karşın moleküllerinde atomlarının farklı düzenlemelerine sahiptirler. R-enantiyomer S-enantiyomerden 28 kat daha hızlıdır (4). Doğal form olan R-enantiyomer, farklı mitokondriyal proteinlerin lizin kalıntılarının ϵ -amino gruplarına kovalent bağ ile bağlanır (2).

Mitokondriyal kompleksleri yoğun olan bitki ve hayvan dokularında bol oranda bulunur (4). Diyet kaynakları arasında kırmızı et, kalp, böbrek, karaciğer, ıspanak, brokoli, patates, yer elması, havuç, pancar ve maya bulunmaktadır (9,10).

ALA oral yoldan verildiğinde %93'den fazlası ince bağırsaktan emilmektedir (7). Kan beyin bariyerini herhangi bir ciddi yan etki olmadan geçebilmektedir (11). İncebağırsakta hızlı bir şekilde emilerek karaciğere gelen ALA hücre içinde DHLA'ye indirgenir. Bu dönüşümde NADH veya NADPH'nin yanı sıra, dihidrolipoil dehidrogenaz ve GSH-redüktaz enzim aktiviteleri de etkilidir (12). Her iki formu da S- metilasyona ve β - oksidasyona uğrayabilir. Alınan ALA'nın yaklaşık olarak %80'i idrarla atılır (2). Ancak gıdalarla birlikte alındığında biyoyararlanımı azalmaktadır bu nedenle yemeklerden 30 dk önce tüketilmesi önerilmektedir (13).

Alfa Lipoik Asidin Sentezlenmesi ve Görevi

ALA mikroorganizmalardan insana kadar olan bütün canlılarda sentezlenmektedir. Ökaryot organizmalarda biyosentez yolu mitokondride bulunurken bitkilerde biyosentez yolunun plastidlerde de bulunduğu hipotezi öne sürülmüştür (4). ALA oktanoik asit ve bir sülfür kaynağından mitokondride sentezlenen doğal bir ditiyol bileşiğidir (4,14). Sekiz karbon birimi oktanoik asitten elde edilmektedir (4). Aynı zamanda diyet kaynaklarından da emilebilir ve birçok dokuda geçici olarak depolanabilir (5,15).

İzole edildiği ilk dönemlerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır (6). İnsanlarda, enerji oluşumunda yer alan ALA çeşitli multienzim komplekslerinin lizin kalıntılarına bağlanan bir kofaktör olarak işlev görür. Açıl gruplarını bağlar ve bunları enzim kompleksinin bir kısmından diğerine aktarır. Bu işlemde ALA, daha sonra NADH oluşumu altında lipoamid dehidrojenaz (Lip-DH) ile yeniden oksitlenen DHLA'ye indirgenir. ALA ve DHLA, redoks çifti olarak hareket ederek, dehidrojenazın substratından NAD⁺ 'ya elektronlar taşır (16).

ALA, piruvat dehidrojenaz, α -ketoglutarat dehidrojenaz, dallı zincirli α -keto asit dehidrojenaz gibi çeşitli mitokondriyal enzimlerde prostetik grup olarak temel bir rol oynar (17). ALA'nın işlevleri arasında indirgenmiş glutatyon, C ve E vitaminlerinin rejenerasyonu, serbest radikalleri uzaklaştırma, lipit peroksidasyonuna karşı koruma, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktivitesini artırma, metal şelasyonu, gen ekspresyonu, kolin asetiltransferaz aktivasyonu ile asetilkolin üretimini arttırmak, moleküler hasar onarımı sayılabilir (7,18-20). Ayrıca, hücre içi sinyal iletim yollarını etkileyerek anti-inflamatuar özellik gösterir (21).

Toksik Etkileri ve Kullanım Dozu

Diyet takviyesi olarak tüketilen ticari ürünlerde 50-600 mg düzeylerinde ALA bulunmaktadır. İnsanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada 600-2400 mg/gün dozun güvenilir olduğu belirtilmiştir (2). R-lipoik asit vücut tarafından daha etkili bir şekilde emildiği ve kullanıldığı için, R-ALA'nın düşük dozlarda eşit derecede etki gösterebileceği belirtilmiştir (22).

LD50, köpeklerde oral dozajdan 400-500 mg / kg olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, şiddetli tiamin eksikliği olan sıçanlara intraperitoneal olarak verilen daha düşük dozların (20 mg/kg) ölümcül olduğu kanıtlanmıştır. Yan etkiler tiamin ile ALA uygulandığında önlenmiştir. (22). Fuke ve ark. (1972) erkek ve dişi ratlarda LD50 dozunun sırasıyla 1320 mg/kg ve 1330 mg/kg olduğunu belirtmişlerdir (23).

ALA kaynaklı zehirlenmelere çok nadir rastlanmaktadır. Rapor edilen 4 çocuk zehirlenmesinin yanı sıra sadece 1 yetişkinin zehirlenme vakası rapor edilmiştir (23). Diyabetik hastalara 1800 mg/gün dozun 7 ay süresince kullanılması herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır (2). Minör yan etkiler olarak deri reaksiyonları, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal etkiler gözlenmiştir (5).

Alfa Lipoik Asidin Metabolizmadaki Etkileri

ALA'nın antioksidan fonksiyonu 1959 yılında Rosenberg ve Culik tarafından önerilmiştir. Bir bileşiğin antioksidan olarak değerlendirilmesinde baz alınan kriterlere göre hem ALA hem de DHLA ideal bir antioksidan olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle ALA/DHLA çifti evrensel antioksidan olarak adlandırılmaktadır (24).

ALA esas olarak karaciğerde mitokondriyal β -oksidasyon yoluyla metabolize edilir. Bir erkek gönüllüye tek dozda 1 g R-LA dozunun oral yoldan verilmesinin ardından, plazmasında, 3-ketolipoik asit ve dimetillenmiş ürünler tespit edilmiştir (25).

Son 5 yıl içinde yüksek dozda ALA (insanlarda 600 mg) kullanılarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, insülin direnci ve diyabetik polinöropatinin tedavisinde terapötik rolü için yeni ve tutarlı kanıtlar elde edildiği belirtilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, nörodejeneratif bozukluklar, AIDS ve diyabet tedavisinde ALA'nın yararlı bir etki gösterdiği düşünülmektedir.

rağmen, hepatik ve hepatik ile ilişkili hastalıklarda etkinliği tartışmalıdır. ALA, oksidatif strese bağlı oluşabilen hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisindeki terapötik etkisinden dolayı son yıllarda etkili bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır (26). Diyabetik sıçanlara ALA verilmesinin böbrek, sinir ve retina gibi çeşitli organlarda oksidatif stres parametrelerini inhibe ettiği belirlenmiştir (27).

ALA, hidroksil radikali ve hipokloröz asit üzerinde etkili olmasına karşın, süperoksit ve peroksil radikallerine karşı zayıf etkilidir. DHLA ise GSH'den daha güçlü bir indirgendir hipokloröz asit, peroksil ve hidroksil radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu önlemektedir (12).

Hem ALA hem de DHLA çözelti içinde geçiş metalleri ile stabil kompleks oluşturarak biyolojik sistemlerde ağır metalleri bağlar veya elimine eder. ALA, Mn⁺², Cu⁺², Zn⁺², Pb⁺² metalleri ile şelat oluştururken, DHLA, Ni⁺², Pb⁺², Cu⁺², Co⁺², Zn⁺², Hg⁺², Fe⁺³ metalleri ile şelat oluşturur. ALA ve DHLA'nın şelatlama yeteneği komşu moleküllerdeki sülfür atomları ve karboksilik grubun varlığından dolayıdır (28).

Omurilik yaralanmalarından sonra serbest radikal oluşumu ikincil yaralanmalarda önemli rol oynar. Metilprednizolon sodyum süksinat (MPSS) omurilik yaralanmalarından sonra nörolojik sorunları azaltmak amacıyla yüksek dozlarda kullanılan bir antioksidandır. Sayın ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda 50-150 mg/kg ALA'nın omurilik yaralanmalarından sonra nöron hücrelerini MPSS (30mg/kg) kadar etkili koruduğunu bildirmişlerdir (29). Loy ve ark. ikincil derece multipl skleroz hastalarında ALA takviyesinin yürüme performansını koruduğunu belirtmişlerdir (30).

Metotreksat (MTX) kanser tedavisinde kullanılan, serbest radikaller ve reaktifler ile karaciğer hasarını indükleyen bir antimetabolittir. ALA'nın MTX kaynaklı karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif etkiye sahip olduğu bu etkiyi ise oksidatif stresin zayıflatılması, antienflamatuar ve antiapoptotik özellikleri kullanarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir (31).

Hiller ve ark. (2015) ALA'nın mitokondriyal antioksidan kapasitesini, mitokondriyal enzim aktivitesini ve sepsis sırasında artan nitrik oksit üretimine karşı ATP verimini arttırdığını, ayrıca mitokondriyal oksidatif fosforilasyon rezervi kapasitesini ve ATP üretimini kısmen onardığını belirtmişlerdir (32).

ALA tüketiminin kilo verme ve beden kütle indeksini düşürmede etkili olduğunu ve bunun için güvenli dozun 1200 mg/gün olduğu belirtilmektedir. ALA bu etkiyi diyet enerjisi alımı ve lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak, enerji harcaması, lipoliz ve insülin duyarlılığını arttırarak ayrıca lipogenezi inhibe etme vb. yollar ile sağlamaktadır (33).

Tip 2 diyabet hastalarına 10 gün boyunca 50 mg/gün ALA intravenöz olarak verildiğinde açlık kan şekeri veya insülin düzeylerinde bir değişim olmaksızın glikoz kullanımında ortalama %30 yükseldiği belirlenmiştir (6). Başka bir çalışma sonuçlarına göre ise tip 2 diyabet hastalarında, özellikle miyokard üzerindeki kardiyovasküler sistemde anjiyogenik faktörler üzerinde ALA'nın potansiyel yararlı etkileri olduğu açıklanmıştır (34).

Na ve ark. yaptıkları çalışmada (2009) ALA'nın meme kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuca göre ALA'nın, meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini ve meme kanserine karşı koruma potansiyeli olduğunu belirtmişlerdir (35).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hem redükte hem de okside formunun antioksidan etki göstermesi, diğer antioksidanları rejeneretmesi, suda ve yağda çözünebilir olması, metallere şelat oluşturma yeteneği, oksidatif strese bağlı hastalıkları önlemesi ve/veya ilerlemesini engellemesi gibi özellikleri göz önüne alındığında ALA'nın diyetteki önemi ortaya çıkmaktadır. Yetişkinler üzerindeki olumlu birçok etkisi ortaya konmuş olmasına rağmen çocuklar ve gebeler üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle çocukların ve gebelerin kullanımı sakıncalı görülmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 600-2400 mg/gün dozun güvenilir olduğu belirtilmektedir. Birçok olumlu etkisi bulunmasına rağmen aşırı tüketim sonucu prooksidan etki gösterdiği yapılan bazı çalışmalarda ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

1. Vidovic, B., Milovanovic, S., Dordevic, B., Kotur-Stevuljevic, J., Stefanovic, A., Ivanišević, J., et al. (2014). Effect Of Alpha-Lipoic Acid Supplementation On Oxidative Stress Markers And Antioxidative Defense In Patients With Schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 26(3), 205–213.
2. Yürük, A.A. ve Ayaz, A. (2014). Alfa Lipoik Asidin Sağlık Üzerine Etkileri, *H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(1),11-23.
3. Li, G., Fu, J., Zhao, Y., Ji, K., Luan, T., Zang, B. (2015). Alpha-Lipoic Acid Exerts Anti-Inflammatory Effects on Lipopolysaccharide-Stimulated Rat Mesangial Cells via Inhibition of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) Signaling Pathway. *Inflammation*, 38(2), 510-519.
4. Karaca, E.G. (2008). Lipoik Asit: Evrensel Antioksidan. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1), 231-246.
5. Tetikçok, R., Özçetin, M., Çeltek, N.Y., Oktay, Ünlü, U., Şengül, M. Lipoik Asit. (2015). *Çağdaş Tıp Dergisi*, 5(3), 206-209.
6. Billgren, E.S., Cicchillo, R.M., Nesbitt, N.M., Booker, S.J. (2010). Lipoic Acid Biosynthesis and Enzymology, Mander, L., Liu, H.W. Comprehensive natural products 11: chemistry and biology. 9th ed. (ss. 181-212). New York, A.B.D.
7. Karaca, E.G., Sözbilir, N.B. (2007). Dietilnitrozamin Verilen Ratlarda Alfa Lipoik Asidin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 7, 11-17.
8. Othman, A.I., El-Missiry, M.A., Koriem, K.M., El-Sayed, A.A. (2012). Alfa-Lipoic Acid Protects Testosterone Secretion Pathway And Sperm Quality Against 4-Tert-Octyl Phenol Induced Reproductive Toxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 81, 76–83.
9. Rossoni, G., Stankov, B.M. (2010). Alpha-Lipoic Acid And Docosahexaenoic Acid A Positive Interaction On The Carrageenan Inflammatory Response In Rats. *Nutra Foods*, 9(3), 21-25.
10. 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. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790, 1149–1160.
11. Ansar, H., Mazloom, Z., Kazemi, F., Hejazi, N. (2011). Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance, and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*, 32(6), 584-588.
12. Atmaca, G. (2003). Sarmısağın ve Tiol İçeren Bazı Bileşiklerin Antioksidatif Etkileri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(1-3), 54-60.

13. Packer, L., Kraemer, K., Rimbach, G. (2001). Molecular Aspects of Lipoic Acid in the Prevention of Diabetes Complications. *Nutrition*, 17(10), 888-895.
14. Qiu, X., Liu, K., Xiao, L., Jin, S., Dong, J., Teng, X., et al. (2018). Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1864, 3723–3738.
15. Fratantonio, D., Speciale, A., Molonia, M.S., Bashllari, R., Palumbo, M., Saija, A., et al. (2018). Alpha-lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF- α induced endothelium dysfunction. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 655, 18–25.
16. Biewenga, G.P., Haenen, G.R.M.M. Bast, A. (1997). The Pharmacology of the Antioxidant Lipoic Acid. *Gen. Pharmac.*, 29(3), 315-331.
17. Tripathy, J., Tripathy, A., Thangaraju, M., Suar, M., Elangovan, S. (2018). α -Lipoic acid inhibits the migration and invasion of breast cancer cells through inhibition of TGF β signaling. *Life Sciences*, 207, 15–22.
18. El-kossi, A.E.A., Abdellah, M.M., Rashad, A.M., Hamed, S.A. (2011). The Effectiveness Of Evening Primrose Oil And Alpha Lipoic Acid In Recovery Of Nerve Function In Diabetic Rats. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 2(3), 245-253.
19. Selvakumar, E. and Hsieh, T. (2008). Regulation of cell cycle transition and induction of apoptosis in HL-60 leukemia cells by lipoic acid: role in cancer prevention and therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 1:4.
20. Holmquist, L., Stuchbury, G., Berbaum, K., Muscat, S., Young, S., Hager, K., et al. (2007). Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacology & Therapeutics*, 113, 154–164.
21. Saboori, S., Falahi, E., Eslampour, E., Khosroshahi, M.Z., Rad, E.Y. (2018). Effects of alpha-lipoic acid supplementation on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 28, 779-786.
22. Monograph. (2006). Alpha Lipoic Acid. *Alternative Medicine Review*, 11(3), 232-237.
23. Emir, D.F., Özturan, İ.U., Yılmaz, S. (2018). Alpha lipoic acid intoxication: An adult case report and literature review, *American Journal of Emergency Medicine*, 1-3.
24. Packer, L., Witt, E.H., Tritschler, H.Y. (1995). Alpha-Lipoic Acid As A Biological Antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine*, 19(2), 227-250.
25. Goraca, A., Halina Huk-Kolega, H.H., Piechota, A., Kleniewska, P., Ciejka, E., Skibska, B. (2011). Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacological Reports*, 63, 849-858.
26. Bustamante, J., Lodge, J.K., Marcocci, L., Tritschler, H.Y., Packer, L., Rihn, B.H. (1998). α - Lipoic Acid In Liver Metabolism And Disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 24(6), 1023–1039.
27. Kowluru, R.A., and Odenbach, S. (2004). Effect of Long-Term Administration of α -Lipoic Acid on Retinal Capillary Cell Death and the Development of Retinopathy in Diabetic Rats. *Diabetes*, 53, 3233-3238.
28. Navari-Izzo, F., Quartacci, M.F., Sgherri, C. (2002). Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem*, 40, 463–470.
29. Sayın, M., Temiz, P., Var, A., Temiz, C. (2013). The Dose-Dependent Neuroprotective Effect Of Alpha-Lipoic Acid In Experimental Spinal Cord Injury. *Neurologia*, 47(4), 345-351.
30. Bryan D. Loy, Brett W. Fling, Fay B. Horak, Dennis N. Bourdette, Rebecca I. Spain. (2018). Effects of lipoic acid on walking performance, gait, and balance in secondary progressive multiple sclerosis. *Complementary Therapies in Medicine*, 41, 169–174.

31. Fayez, A.M., Zakaria, S., Moustafa, D. (2018). Alpha Lipoic Acid Exerts Antioxidant Effect Via Nrf2/HO-1 Pathway Activation And Suppresses Hepatic Stellate Cells Activation Induced By Methotrexate In Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 428–433.
32. Hiller, S., DeKroon, R., Hamlett, E.D., Xu, L., Osoriod, C., Robinette, J. Ce et. (2016). Alpha-Lipoic Acid Supplementation Protects Enzymes From Damage By Nitrosative And Oxidative Stress, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1860, 36–45.
33. Namazi, N., Larijani, B., Azadbakht, L. (2018). Alpha-Lipoic Acid Supplement In Obesity Treatment: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Clinical Trials. *Clinical Nutrition*, 37, 419-428.
34. Dworacka, M., Chukanova, G., Iskakova, S., Kurmambayev, Y., Wesołowska, A., Frycz, B., ve et. (2018). New Arguments For Beneficial Effects Of Alpha-Lipoic Acid On The Cardiovascular System In The Course Of Type 2 Diabetes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 41–47.
35. Na, M.H., Seo, E.Y., Kim, W.K. (2009). Effects of α -lipoic acid on cell proliferation and apoptosis in MDA-MB-231 human breast cells. *Nutrition Research and Practice*, 3(4), 265-271.