

# Ultraviyole Radyasyona Maruz Kalan Tavşan Lenslerinde Alfa Lipoik Asit ve Oktreotidin Oksidatif Hasara Karşı Koruyucu Etkisi

Ülkü DEMİR\*, Tamer DEMİR\*\*, Nevin İLHAN\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Ultraviyole A+Psoralen tedavisi alan deneklerin lenslerinde alfa lipoik asit ve oktreotidin oksidatif hasara karşı koruyucu etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Denekler 2500-3000 gram ağırlığında tavşandan oluşturulup, her grupta 5'er adet olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Deneklere 90 gün boyunca hergün 12 saat 320-405 nm 2J/cm<sup>2</sup>/sa ultraviyole A uygulanmıştır. Bu süre boyunca 1. gruba (kontrol grubu-G1) herhangi bir işlem yapılmamıştır. İkinci gruba (UV A grubu-G2) sadece ultraviyole A uygulanmıştır. Üçüncü gruba (PUVA grubu-G3) 8-methoxypsoralen (8-MOP)+ultraviyole A uygulanmıştır. Dördüncü gruba (Alfa lipoik asit grubu-G4) 8-MOP +ultraviyole A+alfa lipoik asit uygulanmıştır. Beşinci gruba (Oktreotid grubu-G5) 8-MOP+ultraviyole A+oktreotid uygulanmıştır. Denekler 90. günün sonunda dekapitasyon ile öldürüldükten sonra gözleri enükle edilip, lensleri ayrıştırılarak biyokimyasal incelemeye alınmıştır. Biyokimyasal incelemede lens malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-PX) düzeyleri ölçülmüştür.

**Bulgular:** Lens MDA düzeyi UV A grubu ile Alfa lipoik asit ve Oktreotid grupları karşılaştırıldığında ( $p<0.01$ ), PUVA grubu ile Alfa lipoik asit ve Oktreotid grupları karşılaştırıldığında ( $p<0.001$ ) ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Lens SOD ( $p<0.01$ ) ve GSH-PX ( $p<0.001$ ) düzeyleri ise UV A ve PUVA grupları ile Alfa lipoik asit ve Oktreotid grupları karşılaştırıldığında ilaç gruplarında yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile ilaç grupları karşılaştırıldığında, SOD ve MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken, GSH-PX düzeyinde anlamlı farklılık görülmüştür ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu ile UV A ve PUVA grupları karşılaştırıldığında ise, SOD ve GSH-PX düzeyleri kontrol grubunda yüksek bulunurken ( $p<0.01$ ), MDA düzeyi kontrol grubunda UV A ve PUVA gruplarına göre düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ).

**Sonuç:** PUVA tedavisi ile fototoksik hasara maruz kalan gözlerde antioksidan savunma sistemlerini artırıcı potansiyele sahip alfa lipoik asit ve oksijen radikal metabolizmasında düzenleyici rol oynayan oktreotidin koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ultraviyole A, Alfa Lipoik Asit, Oktreotid, PUVA, Antioksidanlar

## The Protective Effect of Alpha Lipoic Acid and Octreotide Against Oxidative Damage in Rabbit Lenses Exposed to Ultraviolet Radiation

### SUMMARY

**Purpose:** To determine the protective effect of alpha lipoic acid and octreotide against oxygen radicals in rabbit lens.

**Materials and Method:** Rabbits weighing 2500-3000g were used and we divided them into 5 groups with randomly selected 5 rabbits. Rabbits exposed to 2J/cm<sup>2</sup>/h of ultraviolet A (UV A) radiation in the range 320-405 nm for 12 hr per day within 90 days. At this time group 1 (control group-G1) was not applied any procedure. Group 2 (UV A group-G2) only exposed to UV A radiation. Group 3 (PUVA group-G3) was applied 8-methoxypsoralen and UV A Group 4 (Alpha lipoic acid group-G4) was applied 8-methoxypsoralen+UV A+alpha lipoic acid. Group 5 (Octreotide group-G5) was applied 8-methoxypsoralen+UV A+octreotide. At the end of 90 days the rabbits were killed by decapitation and then eyes were enucleated. Both eyes of each rabbit were used for biochemical evaluation. Lens malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX), superoxide dismutase (SOD) levels were measured at biochemical analysis.

**Key Words:** Ultraviolet A, Alpha lipoic acid, Octreotide, PUVA, Antioxidants

**Results:** Biochemical analysis of each group indicated that lens MDA levels were lower in alpha lipoic acid group and octreotide group compared with UV A group ( $P<0.01$ ) and PUVA group ( $p<0.001$ ). Both lens SOD levels ( $p<0.01$ ) and lens GSH-PX levels ( $p<0.001$ ) were higher in alpha lipoic acid group and octreotide group compared with UV A group and PUVA group. SOD and MDA levels did not show statistical difference between control group and medical groups but there was statistical difference for GSH-PX levels ( $p<0.01$ ). Lens SOD and GSH-PX levels were higher in control group compared with UVA and PUVA groups ( $p<0.01$ ), and MDA levels were lower in control group compared with the same groups ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ , respectively).

**Conclusion:** We conclude that alfa lipoic acid and octreotid which are considered as free radical scavengers protect the eye from the damaging effect of UV exposure.

## Giriş

Ultraviyole (UV) radyasyon, tüm hayatımız boyunca devamlı olarak maruz kaldığımız bir tür görünmez iyonize olmayan radyasyon şeklidir. UV, solar radyasyonun düşük yoğunluklu bir bileşenidir. Yeryüzüne ulaşan güneş ışınlarının büyük çoğunluğu UV A' dan oluşmaktadır. UV A (320-400 nm) yeryüzüne ulaşan ışıktaki en yaygın spektrumdur. Derideki pigmentlerin oksidasyonunu sağlayarak hızlı pigmentasyona sebep olur, ancak bu çabuk kaybolan geçici pigmentasyondur. UV A deri hastalıklarının tedavisi amacı ile de (PUVA tedavisi) kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup> Ultraviyole ışınları lenste oksijen radikallerini indükleyerek, lens epitel hücrelerindeki nükleik asitlere, lens membranlarına hasar vererek ve lens proteinlerinin yapısını değiştirerek katarakt oluşturabilir. Lens epitelyal DNA'sının hasarı hücre ölümüne ve anormal protein sentezine neden olur. Fotokimyasal reaksiyonlarla membran hasarı lipid peroksidasyonuna, intrinsek membran proteinlerinin fotopolimerizasyonuna ve transport sistemlerinde değişikliğe neden olur. Yapısal proteinlerin fotooksidasyonu lensi oksidatif hasara karşı koruyan anahtar enzim proteinlerinde inaktivasyon oluşturur. Tüm bu değişiklikler katarakt oluşumu ile sonuçlanır.<sup>3</sup>

PUVA, psoralenle uzun dalga boylu UV ışığı olan UV A'nın kombinasyonu olup, dermatolojide önemli terapötik yeri olan bir tedavi yöntemidir. PUVA tedavisine bağlı olarak kornea ve konjonktivada toksik etki, lenste katarakt oluşumu gözlenebilir.<sup>4</sup>

Oktreotid somatostatinin metabolik yıkıma dirençli sentetik bir analogudur. Somatostatin ve oktreotid santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak büyüme hormonunun salınımını ve nöro hormon olarak tiotropin salınımını engeller. Gastrointestinal sistem ve pankreasta, endokrin ve sinir hücreleri tarafından sentezlenip salgılandığında somatostatin nörokrin, parakrin ve otokrin yollarla; glandüler salgılamayı, sinir iletimini, düz kas kontraktilesini ve besinlerin emilimini engellemektedir.<sup>5</sup> Ayrıca lokal veya sistemik olarak kullanıldığında yara iyileşmesini, yeni damar oluşumunu ve fibrozişi engellemektedir.<sup>6</sup>

Alfa lipoik asit (1, 2-dithiolan-3-pentonoik asit) oktanoik asidin disülfid derivativesidir. Lipoik asit reaktif oksijen ürünlerinin bastırılması, metal şelasyonu, askorbat ve vitamin E gibi diğer antioksidanların rejenerasyonunu sağlar. Protein thiol gruplarını regüle eder. Gen ekspresyonu ve apoptozis üzerine etkisi mevcuttur. Glutatyon redüktaz substrat olarak lipoik asidi kullanır. Alfa lipoik asitin indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit (DHHLA) oksidize glutatyon için güçlü bir indirgeyicidir.<sup>7</sup> Alfa lipoik asit ve DHHLA güçlü

bir hipoklorik asit (HOCL) temizleyicisidir, alfa-1 antiproteinazın HOCL ile inaktivasyonuna karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bunun yanında hidroksil radikallerinin belirgin çöpcüsüdür. Demire bağlı hidroksil üretimini inhibe etmektedir. Mitokondrial dehidrogenaz reaksiyonlarında temel bir rol oynayan alfa lipoik asit, süperoksit radikali, hidroksil radikali, hipoklorik asit ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen ürünleri ile reaksiyona girer. Ayrıca membranları vitamin C ve glutatyon ile etkileşime karşı korur. Alfa lipoik asit diabetes mellitusta katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, nörodejenerasyon ve radyasyon hasarı gibi oksidatif stres modellerinde yaygın kullanım alanı bulmuştur.<sup>8</sup> Kagan ve ark. alfa lipoik asidin serbest radikal toksisitesine ve membran hasarına karşı koruyucu bir faktör olduğunu bildirmişlerdir.<sup>9</sup>

Bu çalışmanın amacı, PUVA tedavisi ile fotosensitize gözlerde alfa lipoik asit ve oktreotidin fototoksisiteye karşı koruyucu etkisinin biyokimyasal olarak araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Elazığ Hayvan Araştırmaları Enstitüsünden elde edilen 2500-3000 gram ağırlığında 25 adet sağlıklı pigmentli tavşanda yapılmıştır. Denekler her grupta 5'er adet olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır.

Grup 1 (G1): Bu gruba herhangi bir işlem yapılmamış olup, sadece normal değerlerin saptanması amaçlanmıştır.

Grup 2 (G2): Bu gruba sadece ultraviyole A verilmiştir.

Grup 3 (G3): Bu gruba ultraviyole A ile birlikte psoralen verilmiştir.

Grup 4 (G4): Bu gruba ultraviyole A, psoralen ve alfa lipoik asit verilmiştir.

Grup 5 (G5): Bu gruba ultraviyole A, psoralen ve oktreotid verilmiştir.

Deneklere UVF 450W Flood Lamp (Tangen Industries Inc.) ile 90 gün süreyle her gün 12 saat boyunca 320-405 nm dalga boyunda 2J/cm<sup>2</sup> /sa ultraviyole A uygulanmıştır.<sup>10-12</sup> Bu süre boyunca birinci gruba herhangi bir işlem yapılmadı. İkinci gruba sadece ultraviyole A uygulandı. Üçüncü gruba 0.6 mg/kg/gün 8-metoksipsoralen (Geroxalen, Liba, Türkiye) ultraviyole A verilmeden 2 saat önce oral verildi.<sup>10-12</sup> Dördüncü grup 0.6 mg/kg/gün 8 metoksipsoralen oral verildikten 2 saat sonra ultraviyole A'ya maruz bırakıldı ve 100 mg/kg/gün intraperitoneal alfa lipoik asit (Verla Lipon, Asta medica, Almanya) verildi.<sup>13,14</sup> Beşinci grup 0.6 mg/kg/gün 8-metoksipsoralen oral verildikten 2 saat sonra ultraviyole A'ya maruz bırakıldı ve 3x10 mg/kg/gün intraperitoneal oktreotid (Sandostatin, No-

vartis, Türkiye) uygulandı.<sup>6</sup> Denekler 90. günün sonunda dekapitasyon ile öldürülüp gözler enükle edildi. Her bir denneğin enükle edilen gözleri biyokimyasal incelemeye alındı. Gözler enükleasyon sonrası buz kabı üzerine konup, bistüri yardımıyla lensleri ayrıştırıldı ve tüplere konuldu. Bu tüpler derin dondurucuda -80°C de biyokimyasal inceleme gününe kadar bekletildi.

### Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal incelemede, lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) ve antioksidan ajanlar olan glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve süperoksit dismutaz (SOD) ölçülmüştür.

Doku örnekleri serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 1/10 soğuk Tris-HCl tamponunda (0.1 mM and pH: 7.5) 8000 g'de beş dakika boyunca homojenize edildi. Homojenatlar 4000-4500 g'de 50 dk boyunca santrifüj edildikten sonra üste kalan süpernatant kısmından SOD, GSH-Px ve malondialdehit tayini yapıldı. Doku, Bakır, Çinko-SOD düzeyleri Sun ve ark. tarafından tanımlanan nitroblue tetrazoliumun inhibisyonunu baz alan metotla çalışıldı.<sup>15</sup> Bu yöntem, ksantin-ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikalleri ile reaksiyon sonucu açığa çıkan pembe-kırmızı renkli formazon boyasının 560 nm. de verdiği optik dansitenin okunması esasına dayanmaktadır. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) tayini Ohkawa<sup>16</sup> tarafından belirlenen yöntem ile spektrofotometrik olarak yapıldı. Lipid peroksidasyonunun tayini pH'nın 3.5 olduğu ve aerobik şartlar altında, %0.8 lik tiyobarbitürik asit (TBA) ile doku homojenatının kaynar su banyosunda 1 saat inkübasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanmaktadır. Ölçümlerde standart olarak 1.1.3.3 tetraetoksipropan kullanıldı. Örneklerin absorbansları 4.4 nmollük standarda göre hesaplandı. Sonuçlar nmol/g protein olarak verildi. Doku, GSH-PX aktiviteleri Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışılmıştır.<sup>17</sup> GSH-PX aktivitesi, NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunması ile hesaplanmıştır. Protein konsantrasyonları Lowry metodu ile tayin edilmiştir.<sup>18</sup>

### İstatistiksel Analizler

Lense ait süperoksit dismutaz, malondialdehit, glutatyon peroksidaz'ın gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, gruplar arası ikili karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

## Bulgular

Lens malondialdehit düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırmalarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Kontrol grubu ile G4 ve G5 grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmezken ( $p>0.05$ ), G3 grubunda G2 grubuna göre MDA düzeyi yüksek ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. Kontrol grubu G2 ve G3 grupları ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda MDA düzeyi düşük ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ) tespit edilmiştir. G2 grubu ile G4, G5 ve G3 grubu ile G4, G5 grupları karşılaştırıldığında ise G4 ve G5 gruplarında G2 ve G3 gruplarına göre lens MDA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ) olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Lens süperoksit dismutaz düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırmalarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.01$ ). G1 grubu ile G4 ve G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken ( $p>0.05$ ), G2 ve G3 grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). G2 ve G3 grupları, G4 ve G5 grupları ile karşılaştırıldığında ise SOD düzeyinin G4 ve G5 gruplarında G2 ve G3 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek ( $p<0.01$ ) olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Lens glutatyon peroksidaz düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırmalarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.001$ ). GSH-PX düzeyi kontrol grubunda G4 ve G5 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük ( $p<0.01$ ), G2 ve G3 gruplarına göre yüksek ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. G2 ve G3 grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). G2 ve G3 grupları ile G4 ve G5 grupları karşılaştırıldığında GSH-PX düzeyinin G4 ve G5 gruplarında G2 ve G3 gruplarına göre istatistiksel olarak önemli oranda yüksek ( $p<0.001$ ) olduğu görülmüştür (Tablo 1).

## Tartışma

Ultraviyole dokuda fotokimyasal reaksiyonlar oluşturan iyonizan olmayan radyasyondur. Lenste daha çok epitel ve dış kortikal fiber hücreleri etkiler. Lenste subsellüler düzeyde ise primer hedefi DNA ve mitokondridir. UV A lens çekirdeğindeki proteinlerin aktin, a ve b tubulin ve vimentin kaybına neden olur. Hücre içinde reaktif oksijen ürünleri oluşturur. Hücre içi mikrotübül ve mikrofilamentleri hasara uğratar.<sup>19</sup> UV ışınlarının indüklediği süperoksit radikali, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünleri lokal inflamasyonun indüksiyonuna, epidermal hiperplaziye, DNA hasarına, sitozolik protein kinaz enziminin aktivasyonuna ve araşidonik asit metabolizmasının stimülasyonuna yol açar.<sup>20</sup> Reaktif oksijen ürünleri hücre membranlarındaki yüzey lipitlerini peroksideder. Lipid peroksitleri geçiş metalleri hidrolizi ile yıkıldığında çoğu zararlı olan aldehitler oluşur. Oluşan aldehitlerden biri olan malondialdehit ölçümü ile lipid peroksidasyonu yapılmaktadır.<sup>21</sup> Çalışmamızda lens malondialdehit düzeyinde beş grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ultraviyole ve ultraviyole+psoralen verilen gruplarda malondialdehit düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Antioksidan savunmanın ilk basamağını süperoksitin dismutasyonunu katalizleyen süperoksit dismutaz oluşturur.<sup>22</sup> Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin detoksifikasyonundan glutatyon peroksidaz sorumluyken redukte olması sırasında meydana gelen okside glutatyon, glutatyon reduktazın katalizlediği reaksiyonla tekrar redukte hale dönüşür.<sup>23</sup> Çalışmamızda lens süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinde beş grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ultraviyole ve ultraviyole+psoralen verilen gruplarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Anwar ve ark. ratlarda yaptıkları bir çalışmada UV' ye maruz kalan lenslerde süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinde düşme lipid peroksidasyonunda yükselme görülmüştür. Ratlara ultraviyoleye maruz kaldıktan sonra antioksidan olarak melatonin enjekte edilmiş ve lenslerin süperoksit dismutaz ve glutatyon

*Tablo 1. Lense ait süperoksit dismutaz, malondialdehit, glutatyon peroksidaz ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar.*

| Gruplar               | Süperoksit dismutaz |                           | Malondialdehit     |      | Glutatyon peroksidaz   |       |
|-----------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|------|------------------------|-------|
|                       | x(mU/grprot)        | ±Sx                       | x (nmol/prot)      | ± Sx | X (IU/prot)            | ± Sx  |
| Kontrol (G1)          | 6.41                | 0.85                      | 1.55               | 0.19 | 73.46                  | 13.58 |
| Ultraviyole A (G2)    | 5.41                | 0.57                      | 2.31               | 0.28 | 59.74                  | 10.36 |
| Psoralen (G3)         | 5.24                | 0.90                      | 3.16               | 0.91 | 54.53                  | 6.73  |
| Alfa lipoik asit (G4) | 6.16                | 2.45                      | 1.41               | 0.47 | 95.75                  | 19.50 |
| Oktreotid (G5)        | 6.13                | 2.34                      | 1.29               | 0.94 | 90.13                  | 13.87 |
| p                     |                     | G2, G3-G1, G4, G5: p<0.01 | G1-G2: p<0.05      |      | G1-G2, G3: p<0.01      |       |
|                       |                     |                           | G1-G3: p<0.01      |      | G1-G4, G5: p<0.01      |       |
|                       |                     |                           | G2-G3: p<0.01      |      | G2, G3-G4, G5: p<0.001 |       |
|                       |                     |                           | G2-G4, G5: p<0.01  |      |                        |       |
|                       |                     |                           | G3-G4, G5: p<0.001 |      |                        |       |

p: Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda önemlilik (Mann-Whitney U)

peroksidaz düzeylerinde yükselme, lipid peroksidasyonunda düşme görülmüştür. Katarakt patogenezinde etkili oksidatif strese karşı melatoninin koruyucu olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Çalışmamızda lenste ultraviyole A ve ultraviyole A+psoralen verilen gruplarda malondialdehit düzeyi yüksek bulunurken, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyi düşük saptanmıştır. UV A radyasyonun lenste süperoksit dismutaz, glutatyon reduktaz, glutatyon peroksidaz, gliseralehidit 3-fosfat dehidrogenaz enzimlerini inhibe ettiği deneysel bir çalışmada gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Alfa lipoik asit karaciğerde siroz, ateroskleroz, diabetes mellitusun oluşturduğu polinörit gibi oksidatif stresin rol oynadığı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon reduktaz lensin temel antioksidan enzimleridir. Katarakt oluşumu katalaz inhibisyonu ile birliktelik göstermektedir. Lipoik asit katalaz aktivitesini stabilize eder. Ayrıca lensin oksidatif savunmasını artırarak katarakt oluşumunu önler. Askorbat, tokoferolün ve glutatyonun seviyesinin yüksek kalmasını sağlayarak hücrenin antioksidan durumunu sürdürür.<sup>26</sup> İrina ve ark. diabetik rat retinasında alfa lipoik asidin antioksidan etkisini göstermiştir. Retinal süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri diabetik ratlarda azalmıştır. Alfa lipoik asit verilen grupta ise arttığı izlenmiştir. Aynı çalışmada lipid peroksidasyonundaki artışın alfa lipoik asit tarafından önlendiği gösterilmiştir. Glukoz ve sorbitol birikimini engelleyici etkisinin olduğu da belirtilmiştir.<sup>13</sup> Çalışmamızda lenste alfa lipoik asit uygulanan gruplarda malondialdehit düzeyi düşük bulunurken, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada alfa lipoik asitin glutatyon düzeyini artırarak katarakt oluşumuna karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>26</sup>

Oktreotidin lökosit fonksiyonlarına direkt inhibitör etkilerinin olduğu, monositlerden süperoksit anyon salınımını azalttığı, serbest oksijen radikal metabolizmasına regülatuar etkilerinin olduğu ve nötrofillerden enzim salınımı ile degranülasyonunu potent olarak inhibe ederek, hücre koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca

polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu direkt olarak azalttığı böylece bu hücrelerin ortama serbest radikal salmalarını dolaylı olarak azalttığı bildirilmiştir. Oktreotidin antioksidan özelliğinin, içerdiği bir çift serbest sülfhidril grubunun serbest radikal tutucu etkisi ile olduğu, ayrıca diğer serbest radikal tutucu sistemleri de aktive ettiği iddia edilmiştir.<sup>27</sup> Çalışmamızda lenste oktreotid uygulanan gruplarda malondialdehit düzeyi düşük bulunurken, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Psoralen ile birlikte uzun dalga boylu ultraviyole (PUVA) tedavisi başta psoriasis olmak üzere birçok hiperproliferatif ve otoimmün dermatozun tedavisinde uygulanmaktadır. Psoralen, UV A varlığında DNA ya bağlanmaktadır. DNA sentezini önlemekte ve hücre ölümüne neden olmaktadır.<sup>4</sup> Araştırmacılar PUVA tedavisinin katarakta yol açmadığını sadece tedavi döneminde koruyucu gözlüklerini kullanmayan hastalarda akut kornea ve konjonktiva toksisitesi gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>28</sup> PUVA tedavisiyle erken dönemde katarakt gelişmediği bildirilse de yapılan deneysel çalışmalar lenste bozulmuş polipeptid zincirlerinin artması yanında protein miktarının azaldığını ortaya koymuştur.<sup>29</sup> PUVA tedavisi esnasında korunmak için UV A bloke edici gözlüklerin ilaç alındıktan sonraki 24 saat boyunca uyuyana kadar takılması önerilmektedir. PUVA tedavisi alan ancak gözlerinin korunmasına müsaade etmeyen hastalarda katarakt gelişimi görülmüştür.<sup>4</sup> Barker ve ark. ratlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada PUVA ya 13 hafta maruz bırakılan ratlarda korneada opasite geliştiği gözlenmiştir. Psoralenin korneaya humor aköz ve göz yaşı ile ulaştığı belirtilmiştir. Çalışmada aynı zamanda lenste opasite geliştiği tespit edilmiştir.<sup>10</sup>

Sonuç olarak uzun süreli PUVA tedavisine ihtiyaç gösteren kronik hastalarda fototoksik hasar çoğunlukla kaçınılmazdır. Fototoksik hasarın önlenmesi gözde oluşabilecek birçok sorunun önlenmesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle PUVA ile fotosensitize edilerek fototoksik hasara maruz kalan hastalarda antioksidan savunma sistemlerini artırıcı potansiyele sahip alfa lipoik asit ve oksijen radikal metabolizmasında düzenleyici rol oynayan oktreotidin koruyucu etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

- Gül Ü. Güneş ve deri. T.C. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Eğitim Şubesi Yayınları Yayın No: 005 Ankara 2001:1-16.
- Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 1994:806-7.
- Dillon J. Photochemical mechanisms in the lens. In: Maisel H, (ed). The ocular lens. New York, Marcel Dekker 1985:349.
- Gupta AK, Anderson TF, Arbor. Psoralen photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 1987; 17:703-34.

5. Marbach P, Briner U, Lemaire M, Schweitzer A, Terasaki T. From somatostatin to sandostatin: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Digestion* 1993; 54 (suppl 1):9-13.
6. Demir T, Çeliker UO, Kukner A, Mogulkoc R, Çelebi S, Çeliker H. Effect of octreotide on experimental neovascularization. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:386-90.
7. Alvarez S, Boveris A. Antioxidant adaptive response of human mononuclear cells to UV-B: effect of lipoic acid. *J Photochem Photobiol* 2000; 55:113-9.
8. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic-Biol Med* 1995; 19:227-50.
9. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, et al. Dihydrolipoic acid-A universal antioxidant both in the membrane and aqueous phase: reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:1637-49.
10. Barker FM, Dayhaw-Barker P, Forbes PD, Davies RE. Ocular effects of treatment with various psoralen derivatives and ultraviolet A (UV A) radiation in HRA/Skh hairless mice. *Acta Ophthalmologica* 1986; 64:471-8.
11. Boutros G, Koch HR, Jansen R, Jacob TJ, Duncan G. Effects of 8-methoxypsoralen on rat lens cations, membrane potential and protein levels. *Exp Eye Res* 1984; 38:509-13.
12. Dunnick JK, Forbes PD, Eustis SL, Hardisty JF, Goodman DG. Tumors of the skin in the HRA/Skh mouse after treatment with 8-methoxypsoralen and UV A radiation. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 16:92-102.
13. Obrosova IG, Fathallah L, Greene DA. Early changes in lipid peroxidation and antioxidative defense in diabetic rat retina: effect of DL-a- lipoic acid. *Eur J Pharmacol* 2000; 398:139-46.
14. Block F, Schwarz M. Effects of antioxidants on ischemic retinal dysfunction. *Exp Eye Res* 1997; 64:559-64.
15. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34:497-500.
16. Ohkawa, H. Ohishi N, Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry* 1979; 95:351-8.
17. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70:158-69.
18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-75.
19. Giblin FJ, Leverenz VR, Padgaonkar VA, et al. UV A light in vivo reaches the nucleus of the guinea pigs lens and produces deleterious, oxidative effects. *Exp Eye Res* 2002; 75:445-58.
20. Wang ZY, Huang MT, Ferraro T, et al. Inhibitory effect of green tea in the drinking water on tumorigenesis by ultraviolet light and 12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate in the skin of SKH-1 mice. *Cancer Res* 1992; 52:1162-70.
21. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91:14-22.
22. Moroney MA, Alcaraz MJ, Forder RA, Carey F, Hoult JR. Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glycoside and related aglycone flavonoids. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40:787-92.
23. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186:1-85.
24. Anwar MM, Moustafa MA. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C. Toxicol Pharmacol* 2001; 129:57-63.
25. Linetsky M, Chemoganskiy VG, Hu F, Ortwerth BJ. Effect of UV A light on the activity of several aged human lens enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:264-74.
26. Maitra I, Serbinova E, Trischler H, Packer L. A lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Free Radical Biology & Medicine* 1995; 18:823-9.
27. Kusterer K, Blochle C, Konrad T, Palitzsch KD, Usadel KH. Rat liver injury induced by hypoxic ischemia and reperfusion. Protective action by somatostatin and two derivatives. *Regulatory Peptides* 1993; 44:251-6.
28. Stern RS. Ocular lens findings in patients treated with PUVA. *Photochemotherapy Follow-up-study. J Invest Dermatol* 1994; 103:534-8.
29. Sa e Melo T, Cirne de Castro J, Ribeiro L, et al. Degradation of crystallins from a psoriatic patient undergoing PUVA therapy. *FEBS Lett* 1990; 268:72-4.

## Kimlik

Geliş Tarihi: 02.11.2004

Kabul Tarihi: 23.12.2004

\*Uzm.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

\*\*Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

\*\*\*Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ

## Özür ve Düzeltme

MN Oftalmoloji Dergimizin 12. Cilt, 2. Sayı 128. Sayfasında yer alan, Uzm.Dr. Nilüfer YALÇINDAĞ, Prof.Dr. İlhan GÜNALP ve Doç.Dr. Kaan GÜNDÜZ'e ait "Koroid Melanomunda Diod Laserle Transpupiller Termoterapi" başlıklı yazının kimlik bölümünde hastane ve klinik isimleri yanlışlıkla "Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır" olarak yazılmıştır. Yukarıda isimleri verilen hocalarımız "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara'da" görev yapmaktadırlar.

Bu yanlışlıktan dolayı yazarlarımızdan ve okurlarımızdan özür dileriz.