**Deneysel Osteonekroz Modelinde Alfa-Lipoik Asitin TGFβ-1 Düzeyleri Üzerine Etkisi**

İrfan KOCA1, Recep DOKUYUCU2

*1Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Fizyoclinic özel muayenehane, Gaziantep,*

*irfan.koca17@gmail.com*

*2 Fizyoloji Anabilim Dalı,Tıpta Uzmanlık Eğitim Merkezi (TUSMER), Ankara, Türkiye &*

*Fizyoclinic özel muayenehane, Gaziantep,* *drfizyoloji@gmail.com*

**Özet**

**Amaç:** Osteonekroz (ON), yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen önemli bir tıbbi sorundur. Bu çalışmada glukokortikoidlerin ON gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmak için bir sıçan modeli kullandık. Alfa-lipoik asidin TGFβ-1 serum seviyelerini ve yağ dejenerasyonu ve osteosit ölümüyle ilişkili histolojik değişiklikleri nasıl etkilediğini özellikle inceledik.

**Yöntemler:** 32 adet erkek Wistar albino sıçanın dahil edildiği bir çalışmada hayvanlar dört gruba ayrıldı: kontrol, metilprednizolon asetat (MPA), alfa-lipoik asit (ALA) ve MPA ile ALA kombinasyonu. MPA grubuna 2 hafta süreyle 15 mg/kg/hafta subkutan enjeksiyon yapılırken, ALA grubuna 4 hafta süreyle 100 mg/kg/gün intraperitoneal ALA enjeksiyonu yapıldı. Kombine grup her iki tedaviyi de aynı dozajlarda aldı. Osteonekrozun varlığı ve şiddeti doğrulandı ve histolojik olarak derecelendirildi. Ek olarak sıçanların kemiklerindeki lipid peroksidasyon ve DNA hasarı düzeyleri immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda ALA enjeksiyonunun femur başı bölgesindeki hem 8-OHdG hem de 4-HNE-pozitif hücrelerin sayısını azaltarak oksidatif stres düzeylerini azalttığı gözlendi (P<0.05). Ayrıca, MPA enjekte edilen hayvanlarda ALA tedavisinden sonra TGFβ-1'in protein seviyeleri önemli ölçüde düştü (P < 0.01).

**Sonuç:** Bu araştırma, ALA'nın sıçanlarda glukokortikoid kaynaklı osteonekroz üzerindeki terapötik faydalarının yanı sıra TGFβ-1 proteinlerinin ekspresyon seviyeleri arasındaki güçlü ilişkiyi gösterme açısından benzersizdir. Bu nedenle ALA potansiyel olarak osteonekroz hastalarının tedavisinde terapötik bir ajan olarak hizmet edebilir.

**Anahtar kelimeler:** Osteonekroz, Alfa-Lipoik Asit, TGFβ-1

**Tablo 1.** Histopatoloji ve immünohistokimya puanları

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Kontrol (n=7) | MPA (n=8) | ALA (n=7) | MPA+ALA (n=8) |
| **Fatty degeneration** | 0.00 ± 0.00 | 1.44 ± 0.1 | 0.50 ±0.2 | 0.66 ±0.3b\* |
| **Osteonecrosis** | 0.00 ± 0.00 | 2.30 ± 0.39 | 0.00±0.00 | 1.52±0.25 b\* |
| **4-HNE** | 1.18 ± 0.47 | 2.58 ± 0.12 a\* | 1.49±0.20 | 1.59±0.18 b\* |
| **8-OHdG** | 1.47 ± 0.39 | 2.70 ± 0.25 a\* | 1.65±0.12 | 1.60±0.32 b\* |

MPA: metilprednizolon asetat; ALA: Alfa-Lipoik Asit; 4 –HNE: 4-hydroxy-2-nonenal; 8-OHdG: anti-8-hydroxy-2′-deoxyguanosine. a MPA vs kontrol; b MPA+ALA vs MPA; \*: p < 0.05.



**Şekil 1.** ELISA ile ölçülen TGF-β1 (A) protein seviyeleri. Her grup için farklı motiflerle gösterilen çubuk grafikler, kontrol, ALA, MPA ve MPA+ALA gruplarındaki TGF-β1'in (pg/ml) protein miktarlarını temsil eder. MPA: Metilprednizolon asetat; ALA: Alfa lipoik asit. \*: p<0,05; \*\*: p<0,01; \*\*\*: p<0,0001.

**The Effect of Alpha-Lipoic Acid on TGFβ-1 Levels in an Experimental Osteonecrosis Model**

**Abstract**

**Objectives:** Osteonecrosis (ON) is a significant medical issue that greatly impacts life quality. In this study, we used a rat model to investigate the effects of glucocorticoids (GCs) on ON development. We specifically examined how alpha-lipoic acid affected TGFβ-1 serum levels and histological changes related to fatty degeneration and osteocyte death.

**Methods:** In a study involving 32 male Wistar albino rats, the animals were divided into four groups: control, methylprednisolone acetate (MPA), alpha-lipoic acid (ALA), and a combination of MPA and ALA. The MPA group received a subcutaneous injection of 15 mg/kg/week for 2 weeks, while the ALA group was given an intraperitoneal injection of 100 mg/kg/day ALA for 4 weeks. The combined group received both treatments at the same dosages. The presence and severity of osteonecrosis were confirmed and graded histologically. Additionally, levels of lipid peroxidation and DNA damage in the rats’ bones were assessed immunohistochemically.

**Results:** Following the histopathological evaluations, it was observed that the injection of ALA mitigated the levels of oxidative stress by decreasing the number of both 8-OHdG and 4-HNE-positive cells in the region of the femoral head (P < 0.05). Furthermore, the protein levels of TGFβ-1 significantly dropped after the ALA treatment in animals that were injected with MPA (P < 0.01).

**Conclusion:** This research is unique in demonstrating the therapeutic benefits of ALA on glucocorticoid-induced osteonecrosis in rats, as well as the strong association between the expression levels of TGFβ-1 proteins. Therefore, ALA could potentially serve as a therapeutic agent in the management of osteonecrosis patients.

**Key words:**Osteonecrosis, Alpha-Lipoic Acid, TGFβ-1

**Table 1.** The scores of histopathology and immunohistochemistry

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Control (n=7) | MPA (n=8) | ALA (n=7) | MPA+ALA (n=8) |
| **Fatty degeneration** | 0.00 ± 0.00 | 1.44 ± 0.1 | 0.50 ±0.2 | 0.66 ±0.3b\* |
| **Osteonecrosis** | 0.00 ± 0.00 | 2.30 ± 0.39 | 0.00±0.00 | 1.52±0.25 b\* |
| **4-HNE** | 1.18 ± 0.47 | 2.58 ± 0.12 a\* | 1.49±0.20 | 1.59±0.18 b\* |
| **8-OHdG** | 1.47 ± 0.39 | 2.70 ± 0.25 a\* | 1.65±0.12 | 1.60±0.32 b\* |

MPA: methylprednisolone acetate; ALA: alpha lipoic acid; 4 –HNE: 4-hydroxy-2-nonenal; 8-OHdG: anti-8-hydroxy-2′-deoxyguanosine. a MPA vs control; b MPA+ALA vs MPA; \*: p < 0.05.

****

**Figure 1.** The protein levels of TGF-β1 (A) measured with ELISA. Bar graphs, designated with different motifs for each group, represent the protein amounts of TGF-β1 (pg/ml) in control, ALA, MPA and MPA+ALA groups. MPA: methylprednisolone acetate; ALA: alpha lipoic acid. \*: p<0.05; \*\*: p<0.01; \*\*\*: p<0.0001.

**Sunumu yapan yazarın bilgileri:**

 **Adı-Soyadı:** Doç. Dr. Recep DOKUYUCU,

**Adres:** Fizyoloji Anabilim Dalı,Tıpta Uzmanlık Eğitim Merkezi (TUSMER), Ankara, Türkiye &

Fizyoclinic özel muayenehane, Gaziantep

**Telefon:** +90 543 3010184

**E-mail:** drfizyoloji@gmail.com

**ORCID ID:** [https://orcid.org/ 0000-0001-6837-3477](https://orcid.org/0000-0002-0252-8760)