

## EFEKAT LEČENJA METILPREDNIZOLONOM I VITAMINOM C NA KONCENTRACIJU MALONDIALDEHIDA KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM LUPUS ERITEMATODESOM

Zoran Bojanić<sup>1</sup>, Jelena Vujović<sup>2</sup>, Vladmila Bojanić<sup>3</sup>, Dragana Stokanović<sup>1</sup>, Novica Bojanić<sup>4</sup>,  
Dijana Mušović<sup>3</sup> i Nataša Đinđić<sup>4</sup>

Naši rezultati ukazuju da oksidativni produkti lipidne peroksidacije imaju značajnu ulogu u nastanku i hroničnom toku sistemskog lupus eritematodesa. Čelijsko oštećenje izazvano kiseoničnim radikalima nastalim zbog intenzivne lipidne peroksidacije i smanjene antioksidantne zaštite može biti zaustavljeno kortikosteroidnim lekom. Terapija kortikosteroidom je jedna od mogućnosti za bolesnike koji imaju zapaljensku autoimunu bolest. Na taj način se omogućava velikom broju bolesnika da izbegnu nastanak najtežih štetnih efekata tih autoimunih bolesti (bubrežna insuficijencija, ankiloza, prevremena ateroskleroza). Primena vitamina C ne pojačava efekat smanjenja koncentracije MDA kod bolesnika sa SLE koji se leče metilprednizolonom. *Acta Medica Medianae* 2010;49(4):10-15.

**Ključne reči:** malondialdehid, oksidativni stres, metilprednizolon, vitamin C, lupus eritematodes

Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Nišu<sup>1</sup>  
Institut za reumatologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu<sup>2</sup>  
Institut za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu<sup>3</sup>  
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu<sup>4</sup>

**Kontakt:** Zoran Bojanić  
Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Nišu  
Bulevar dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš  
E-mail: bojaniczoran@gmail.com

### Uvod

Sistemski lupus eritematodes (SLE) je hronična autoimuna multisistemna bolest nepoznate etiologije.

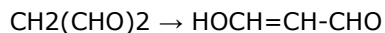
Učestalost SLE je 52 na 100 000 ljudi (1). Češće se javlja kod žena u generativnom periodu, pri čemu je odnos žene:muškarci od 7:1 do 11:1 (2). Rasa, etnička pripadnost i mesto življenja takođe utiču na pojavu te bolesti. Od SLE češće obolevaju osobe crne nego bele rase i stanovnici urbanizovanih i industrijski razvijenih sredina u odnosu na stanovnike ruralnih sredina.

Patogeneza SLE nije potpuno razjašnjena. Kao i kod ostalih autoimunih bolesti mehanizam nastanka se temelji na tri osnovna poremećaja:

1. delovanje autoantitela na nepromenjenu ili promenjenu strukturu čelijske površine;
2. nastanak cirkulišućih imunih kompleksa autoantigena i autoantitela odgovornih za oštećenje tkiva i
3. delovanje senzibilisanih T-limfocita koji oslobađaju destruktivne citokine ili citokine koje privlače druge inflamatorne ćelije na mestu oštećenja (3).

Smatra se da je glavni uzrok deficit klirensa apoptotičnih ćelija (4), koji prouzrokuje sekundarnu nekrozu sa oslobađanjem čelijskog sadržaja i inflamatornih medijatora. Patogena autoantitela koja se stvaraju tom prilikom su uzrok tkivnog oštećenja kod bolesnika sa lupusom (5). Upravo taj inflamatorni imuni odgovor je osnovna karakteristika SLE. Citokini, kao međućelijski signali, modulišu zapaljenje i imunost regulišući rast, pokretljivost i diferencijaciju leukocita i drugih ćelija koje izazivaju stvaranje različitih oksidativnih materija.

Malondialdehid (MDA) je organsko jedinjenje sa formulom CH<sub>2</sub>(CHO)<sub>2</sub> i molekulskom masom 72,063g/mol. Uglavnom je prisutan u enolnom obliku:



U organskim rastvaračima dominira cis izomer, a u vodenim rastvaračima trans izomer malondialdehida.

Reaktivni metaboliti kiseonika deluju na polinezasićene lipide pri čemu nastaje MDA. On je reaktivni aldehid i jedan je od mnogih reaktivnih elektrofilnih vrsta koje izazivaju oštećenje ćelija. MDA je jedan od najviše određivanih završnih proizvoda enzimskih i neenzimskih lipidnih peroksidacionih reakcija. Određivanje koncentracije tog aldehida koristi se kao biomarker za merenje nivoa oksidativnog stresa u organizmu, jer je njegova koncentracija u krvi i tkivu direktno proporcionalna čelijskom oštećenju izazvanom slobodnim radikalima (6).

U hemijskim reakcijama MDA može funkcionisati kao nukleofilno ili kao elektrofilno jedinjenje. Zbog svoje izuzetne reaktivnosti, u uzorcima se nalazi najčešće nespecifično i kovalentno je vezan za razne biološke molekule (proteine, nukleinske kiseline, fosfolipide, itd.) (7). MDA je u plazmi prisutan u proteinskoj, a ne u lipoproteinskoj frakciji. Osim toga, molekuli MDA učestvuju i u reakcijama samokondenzacije, pri čemu nastaju polimeri različite molekulske mase i polarnosti.

Malondialdehid se može određivati direktno u plazmi pomoću HPLC (eng. High Pressure Liquid Chromatography – tačna hromatografija pod visokim pritiskom) metode, korišćenjem njegove osobine da apsorbuje UV svetlost talasne dužine 245nm (8). Međutim, mnogi istraživači nisu uspeli da izmere signifikantne količine direktnog MDA u biološkom materijalu (9). Ovo je i razumljivo, zato što formirani MDA, već pri vrlo niskim koncentracijama, brzo reaguje sa amino i tiol grupama (10) i takođe se može metabolisati u tkivima pod uticajem aldehid-dehidrogenaze (11). Malondialdehid se izlučuje urinom (12).

Zbog teškoća u određivanju MDA direktnim metodama, još sedamdesetih godina su uvedene indirektno metode. Sato i saradnici (13) su za merenje MDA kao indeksa lipidne peroksidacije uveli upotrebu tiobarbiturnog esejja. Kasnije studije su pokazale da kolorno polje kod esejja tiobarbiturne kiseline (eng. thiobarbituric acid assay – TBA assay) nastaje kao rezultat brojnih produkata lipidne peroksidacije zajedno sa MDA (7). Zbog toga se danas za taj esej koristi naziv TBARS (TBA Reactive Substances).

Konjugovane ili polimerizovane forme MDA mogu hidrolizovati u kiseloj sredini i termolabilne su. Zato je neophodno da se hidroliza tih jedinjenja odvija direktno u prisustvu reagensa kao što je tiobarbiturna kiselina (TBA). Određivanje koncentracije reaktanata sa tiobarbiturnom kiselinom može se izvesti nakon precipitacije proteina (14) ili direktno u plazmi (15). Konjugat TBA:MDA može se odrediti spektrofotometrijski ili nakon separacije, korišćenjem HPLC ili gasne hromatografije.

Veoma je važno da se prilikom određivanja koncentracije reaktanata sa tiobarbiturnom kiselinom ograniči fenomen peroksidacije u in vitro uslovima za vreme zagrevanja inkubacione mešavine. Ova pojava se može kontrolisati korišćenjem reagenasa i materijala koji ne sadrže merljive količine gvožđa. Za sprečavanje peroksidacije u uslovima in vitro najbolje je koristiti antioksidanse, kao što je butilirani hidrositoluen.

Nespecifičnost reakcije kondenzacije se takođe mora uzeti u obzir, zato što i drugi aldehidi, koji su terminalni produkti lipidne peroksidacije (2-alkenali; 2, 4-alkadienali), kao i hidroperoksidi, koji nastaju u toku razlaganja lipidnih peroksida, mogu učestvovati u reakcijama konjugacije sa tiobarbiturnom kiselinom (16). Sva ta jedinjenja

su obojena, ali nisu fluorescentna i zato je fluorimetrijsko određivanje koncentracije MDA manje osetljiva metoda od spektrofotometrije. Specifičniji postupak za određivanje koncentracije MDA je korišćenje HPLC, koji zadovoljava kriterijume sigurnosti, specifičnosti i osetljivosti. Ta metoda smatra se metodom izbora u praćenju oksidativnog stresa (7).

### Cilj rada

Cilj ovog rada bio je da se odredi:

- koncentracija MDA kao pokazatelja oksidativnog stresa kod bolesnika sa sistemskim lupus eritematodesom,
- koncentracija MDA kao mogućeg indikatora uspešnosti farmakoterapijskog postupka kod bolesnika sa sistemskim lupus eritematodesom posle tronedeljne terapije prednizolonom,
- koncentracija MDA kao mogućeg indikatora uspešnosti farmakoterapijskog postupka kod bolesnika sa sistemskim lupus eritematodesom posle tronedeljne terapije prednizolonom i vitaminom C.

### Materijal i metode

Bolesnici su za studiju bili konsektivno primani u Institut za reumatologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. U studiju su uljučeni bolesnici muškog pola sa SLE koji nisu bolovali od neke druge hronične bolesti (bolesti jetre, kostiju i endokrinih žlezdi), nepušači i oni koji ne konzumiraju alkohol.

Grupu I i grupu II sačinjavali su oni bolesnici koji su ispunjavali najmanje četiri od jedanaest kriterijuma American College of Rheumatology (17). Studija je obuhvatila 25 bolesnika muškog pola prosečne starosti  $36,5 \pm 9,2$  godina (granice starosti 27-50 godina), koji su SLE imali  $5,4 \pm 2,7$  godina. Nisu postojale statistički značajne razlike u uzrastu i dužini trajanja SLE između bolesnika gupe I i grupe II.

U grupi I bilo je ukupno 12 bolesnika koji su lečeni samo metilprednizolonom (20mg jednom dnevno u 08.00 ujutro), a posle tri nedelje određivana im je koncentracija MDA.

U grupi II bilo je 13 bolesnika koji su lečeni metilprednizolonom (20mg jednom dnevno u 08.00 ujutro) i vitaminom C (500mg u 08.00 ujutro), a posle tri nedelje određivana im je koncentracija MDA.

Kao uzorak za analizu korišćeni su serumi bolesnika dobijeni obradom uzoraka venske krvi uzetih našte nakon 12-časovnog gladovanja, a prilikom dolaska bolesnika na redovnu kontrolu. Periferna krv je uzimana za analizu venepunkcijom i zatim je serum odvojen centrifugiranjem na sobnoj temperaturi na 3500 obrtaja/min. u trajanju od 15min. Tako dobijeni uzorci seruma su alikvotirani, zamrznuti i do analize čuvani na  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Za pripremu reagenasa korišćeni su rastvori i hemikalije pro analysi čistoće. Svi reagensi su

pripremani neposredno pred analizu. U epruvete sa 0,2ml uzorka dodato je po 0,8ml reagensa I (50 mmol/l tris-HCl pH 7,4: odmeri se 1,21g TRIS-a, rastvori u destilovanoj vodi i na pH-metru podese pH do 7,4, prvo koncentrovanom HCl do pH 7,5, a zatim pomoću HCl koncentracije 1 mol/l do pH vrednosti 7,4. Rastvor se ostavi da odstoji preko noći i sutra dan se još jednom proveriti i po potrebi dodatno koriguje pH vrednost) i 2ml reagensa II (tiobarbiturna kiselina: 0,180g TBA i zatim se doda 15ml 50% TCA. Posle spajanja hemikalija posuda se stavi na mešalicu dok se TBA potpuno ne rastvori u TCA i zatim se doda 1,05ml koncentrovane HCl da bi se reakcija odvijala u kiseloj sredini i potom dopuni do 50ml destilovanom vodom). Epruvete su potom zatvorene staklenim klikerima i ostavljene u ključalo vodeno kupatilo na 100°C tokom 15 minuta. U preostale dve epruvete (slepa proba) odmereni su reagens I i reagens II, a umesto uzorka, u epruvete je dodato po 0,2ml destilovane vode. Nakon inkubacije, epruvete su ohlađene pod mlazom vode, a zatim centrifugirane na 3000 obrtaja/min u trajanju od 10 minuta. Posle centrifugiranja treba voditi računa da ne dođe do mešanja dobijenog supernatanta i taloga, pa je potrebno da se epruvete veoma pažljivo izvade iz centrifuge da bi se sprečilo njihovo mešanje. Iz svake epruvete je pomoću mikropipeta uzimano po 200 $\mu$ L supernatanta u epruvete za mikrocentrifugiranje. Epruvete sa slepom probom nisu inkubirane na 100°C.

Uzorak iz epruveta je analiziran u biohemijskom analizatoru („Evolution 3000“, Italy). Kako konjugat MDA:TBA pokazuje maksimum apsorpcije na 536nm, aparat je baždaren prema slepoj probi i automatskim postupkom očitavana

apsorbanca na 536nm. Metoda je zasnovana na principu da tiobarbiturna kiselina (TBA) reaguje sa malondialdehidom (MDA) iz uzorka, koji je jedan od krajnjih proizvoda lipidne peroksidacije (18). U uslovima visoke temperature i u kiseloj sredini MDA učestvuje u reakciji nukleofilne adicije sa TBA, pri čemu nastaje konjugat crvene boje (u odnosu 1 MDA:2 TBA), koji ima maksimum apsorpcije monohromatske svetlosti na talasnoj dužini od 536nm. Molarni apsorpcioni koeficijent za konjugat MDA-TBA iznosi  $1,56 \times 10^5$  l/mol cm.

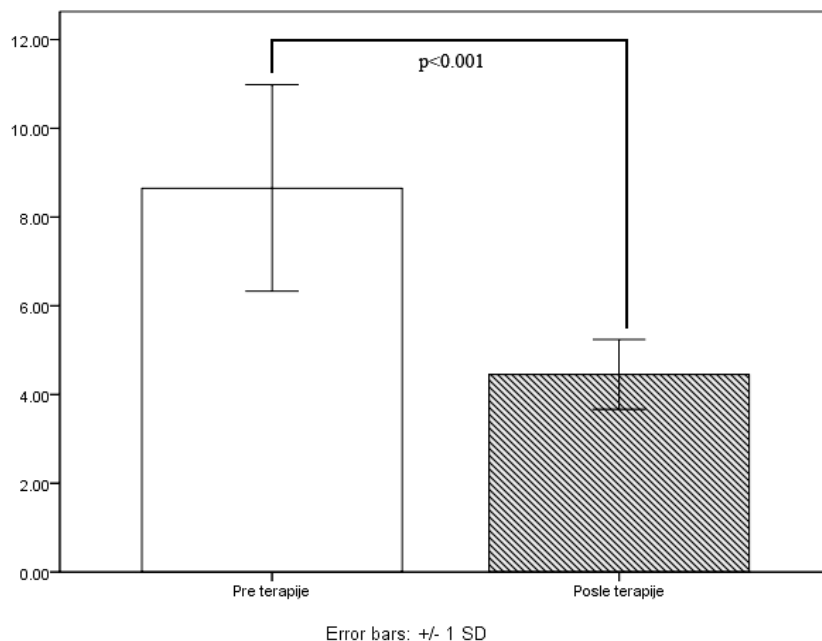
Određivanje koncentracije malondialdehida rađeno je u duplikatu i za izračunavanje je korišćena srednja vrednost koncentracije MDA.

Statistička značajnost razlika ispitana je poređenjem srednjih vrednosti Studentovim t-testom za zavisne uzorke. Testiranje normalnosti određivano je Shapiro-Wilkovim testom. Analizirani podaci su prikazani box plotovima. Statistička signifikantnost je određivana na nivou  $p < 0,05$ , statističkim paketom SPSS (verzija 18).

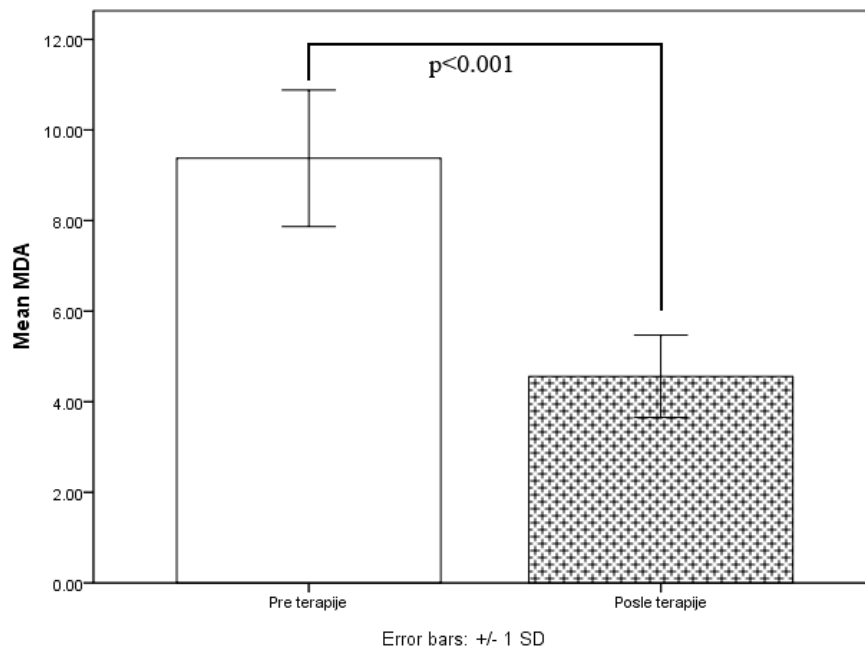
## Rezultati

U ovom istraživanju korišćeni su serumi bolesnika sa Instituta za reumatologiju KCS koji su oboleli od sistemskog eritemskog lupusa. Određivanje koncentracije malondialdehida je određivano pre početka terapije (kontrola), kao i nakon tronedeljne primene metilprednizolona (eksperimentalna grupa I) i metilprednizolona+ vitamin C (eksperimentalna grupa II).

Prosečna vrednost MDA pre terapije metilprednizolonom iznosila je  $9,06 \pm 1,93$  (x+SD). Nakon terapije metilprednizolonom prosečna vrednost se statistički signifikantno smanjila i iznosila je  $4,42 \pm 0,75$  (x+SD) ( $t=8,54$ ;  $p < 0,001$ ) (Grafikon 1)



Grafikon 1. Prosečne vrednosti MDA, pre i posle terapije metilprednizolonom



Grafikon 2. Prosečne vrednosti MDA, pre i posle terapije sa metilprednizolonom i vitaminom C

Posle terapije sa metilprednizolonom i vitaminom C registruje se statistički signifikantno smanjenje MDA. Inicijalna vrednost bila je  $9,2 \pm 1,51$  (x+SD) i posle terapije se smanjila na  $4,56 \pm 0,95$  (x+SD) ( $t=11,793$ ;  $p<0,001$ ) (Grafikon 2).

Poređenjem vrednosti MDA posle terapije metilprednizolonom (Grupa I) i metilprednizolonom i vitaminom C (Grupa II) ne registruje se statistički signifikantna razlika ( $4,42$  vs  $4,56$ ;  $p>0,05$ ).

## Diskusija

Biološka oksidacija podrazumeva oduzimanje elektrona od date materije koja podleže katalitičkim promenama u organizmu i uvek je praćena redukcijom neke druge supstance. Oksidativni procesi su temelj nekih od osnovnih biohemijskih procesa u ćeliji kao što su oksidativna fosforilacija u mitohondrijama, oksidativna fosforilacija u mikrozomima, fagocitoza, lipidna peroksidacija nezasićenih masnih kiselina itd. Tokom tih procesa, u malim količinama se stvaraju i tzv. slobodni radikali (SR). To su atomi, molekuli ili joni sa jednim ili više nesparenih elektrona, zbog čega su izuzetno nestabilni i reaktivni. Pored pobrojanih endogenih reakcija SR mogu nastati i kao rezultat metabolisanja etanola i apsorpcijom jonizujućeg, ultravioletnog i toplotnog zračenja, kao i iz azotnih oksida.

Mehanizam oksidativnog oštećenja tkiva ogleda se u: 1. stvaranju slobodnih radikala; 2. nastali radikali iniciraju stvaranje još reaktivnijih oksidanasa i 3. oksidansi oštećuju i inaktiviraju makromolekule (19,20,21). Sem posedovanja izuzetne reaktivnosti, SR učestvuju u pokretanju procesa lipidne peroksidacije na ćelijskim membranama, koja dalje teče kao autokatalitički mehanizam sa lančanim stvaranjem novih SR i završava se

ireverzibilnim oštećenjem funkcije i strukture same ćelije zbog nagomilavanja velike količine polinezasićenih masnih kiselina (22). Reaktivni metaboliti kiseonika razgrađuju polinezasićene masne kiseline stvarajući malonildialdehid (MDA).

MDA je fiziološki ketoaldehid koji nastaje peroksidativnim razlaganjem nezasićenih lipida kao sekundarni proizvod arahidonatnog metabolizma. Povišenje koncentracije MDA nastaje kao rezultat oštećenja tkiva pri različitim bolestima organizma. Koncentracije MDA u plazmi kod zdravih osoba zavise od primenjene tehnike i kreću se od  $0,28$  do  $6,00$  nmol/ml (23). Koncentracija MDA u plazmi zavisi od pola i povećava se u toku starenja (24) i trudnoće (25).

MDA je povišen kod bolesnika sa SLE (26, 27) i pozitivno korelira sa indeksom koji ukazuje na aktivnost bolesti (26). Visoke vrednosti MDA kod bolesnika sa SLE imaju važnu ulogu u nastanku te bolesti, jer ukazuju na stepen oksidativnog oštećenja. Primena kortikosteroida (metilprednizolon) u ovom istraživanju kod bolesnika sa SLE prouzrokuje visoko signifikantno smanjenje vrednosti MDA ( $p<0,001$ ). Kod naših bolesnika sa SLE uočljivo je da imaju visoke vrednosti MDA, koje pod dejstvom primenjene terapije (kortikosteroid) bivaju signifikantno smanjene. Metilprednizolon poseduje supresivni efekat na lipidnu peroksidaciju, ali on to ne radi direktno kao scavenger radikala ili preventivno antioksidativno, već je uključen u supresiju lipidnih reakcija na lancu masnih kiselina onemogućavajući stvaranje superoksidnih anjona (28).

Kliničko poboljšanje koje je registrovano kod bolesnika sa SLE posle tronedeljne terapije kortikosteroidima i konsekvatno smanjenje koncentracije MDA na indirektni način upućuju na veliki patogenetski značaj prisustva slobodnih radikala u toj bolesti.

Interesantno je da primena vitamina C kao antioksidansa ne utiče značajno na smanjenje koncentracije MDA kod naših ispitivanih bolesnika koji već primaju kortikosteroidnu terapiju. Ipak, pojedini autori su utvrdili da dodavanje vitamina C utiče na povoljniji tok i prognozu SLE i smanjenje koncentracije MDA (29).

### Zaključak

Naši rezultati ukazuju da oksidativni produkti lipidne peroksidacije imaju značajnu ulogu u nastanku i hroničnom toku sistemskog lupus

eritematodesa. Ćelijsko oštećenje izazvano kiseoničnim radikalima nastalim zbog intenzivne lipidne peroksidacije i smanjene antioksidantne zaštite može biti zaustavljeno kortikosteroidnim lekom. Terapija kortikosteroidom je jedna od mogućnosti za bolesnike koji imaju zapaljenjsku autoimunu bolest. Na taj način, omogućuje se velikom broju bolesnika da izbegnu nastanak najtežih štetnih efekata tih autoimunih bolesti (bubrežna insuficijencija, ankiloza, prevremena ateroskleroza). Primena vitamina C ne pojačava efekt smanjenja koncentracije MDA kod bolesnika sa SLE koji se leče metilprednizolonom.

### Literatura

- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15: 308-18.
- Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Am J Manag Care* Oct 2001; 7(16 Suppl): S474-9.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematoses. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-90.
- Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1101-7.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
- Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *TIBS* 1990; 15(4): 129-35.
- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 515-40.
- Csallany A S, Der Guan M, Manwaring J D, Addis P B. Free malonaldehyde determination in tissues by high-performance liquid chromatography. *Analytical biochemistry* 1984;142(2):277-83.
- Largillière C, Mélancon SB. Free malondialdehyde determination in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1988; 170: 123-6.
- Nair V, Cooper CS, Vietti DE, Turner GA. The chemistry of lipid peroxidation metabolites: crosslinking reactions of malondialdehyde. *Lipids* 1986; 21: 6-10.
- Siu GM, Draper HH. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. *Lipids* 1982; 17: 349-55.
- Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde derivatives in urine. *Basic Life Sci* 1988; 49: 199-202.
- Sato Y, Hotta N, Sakamoto N, Matsuoka S, Oshini N, Yagi K. Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients. *Biochemistry* 1979; 21: 104-7.
- Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 1976; 15: 212-6.
- Dousset JC, Trouilh M, Foglietti MJ. Plasma malonaldehyde levels during myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1983; 129(3): 319-22.
- Kosugi H, Kikugawa K. Potential thiobarbituric acid-reactive substances in peroxidized lipids. *Free Radic Biol Med* 1989; 7: 205-7.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
- Slater TF, Sawyer BC. The stimulatory effects of carbon tetrachloride and other halogenoalkanes on peroxidative reactions in rat liver fractions in vitro. *General features of the systems used. Biochem J* 1971; 123: 805-14.
- Hangaishi M, Taguchi J, Miyata T, Ikari Y, Togo M, Hashimoto Y, et al. Increased aggregation of human platelets produced by advanced glycation end products in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248(2): 285-92.
- Buczynski A, Wachowicz B, Kedziora-Kornatowska K, Tkaczewski W, Kedziora J. Changes in antioxidant enzymes activities, aggregability and malonyldialdehyde concentration in blood platelets from patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1993; 100: 223-8.
- Bianciardi P, Rignano A, Vandone PL, Marengi MC, La Penna A, Giorgetti PL. Vascular pathology. A study of some blood parameters indicative of leukocyte activation and platelet dysfunction. *Minerva Cardioangi* 1998; 46: 133-9.
- van Rensburg SJ, Daniels WM, van Zyl J, Potocnik FC, van der Walt BJ, Taljaard JJ. Lipid peroxidation and platelet membrane fluidity – implications for Alzheimer's disease? *Neuroreport* 1994; 5: 2221-4.
- Knight JA, Smith SE, Kinder VE, Anstall HB. Reference intervals for plasma lipoperoxides: age-, sex-, and specimen-related variations. *Clin Chem* 1987; 33: 2289-91.
- Poubelle P, Chaintreuil J, Bensadoun J, Blotman F, Simon L, Crastes de Paulet A. Plasma lipoperoxides and aging. Critical assessment of the thiobarbituric acid method for the measurement of lipoperoxides and malondialdehyde. *Biomed Pharmacother* 1982; 36: 164-6.
- Ishihara M. Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and of patients with toxemia of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1978; 84: 1-9.
- Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N. Serum oxidant/antioxidant status of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 684-8.
- Kurien BT, Scofield RH. Free radical mediated peroxidative damage in systemic lupus erythematosus. *Life Sci* 2003; 73: 1655-66.
- Kouno T, Egashira T, Takayama F, Kudo Y, Yamanaka Y. Effect of methylprednisolone on plasma lipid peroxidation induced by lipopolysaccharide. *Jpn J Pharmacol* 1994; 64: 163-9.
- Tosson Z, Al Mokadem S, Attwa E, Nofal I, El Sayed MM and Gaber OA. The relation of malondialdehyde and superoxide dismutase to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and effect of antioxidants on the disease activity. *Egyptian Dermatology Online Journal* 2006; 2(2): 10.

## **EFFECTS OF METHYLPREDNISOLONE AND VITAMIN C THERAPY ON MALONDIALDEHYDE LEVEL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES**

*Zoran Bojanić, Jelena Vujović, Vladmila Bojanić, Dragana Stokanović, Novica Bojanić, Dijana Mušović and Nataša Đinđić*

Our results suggest that oxidative products of lipid peroxidation have a significant role in the onset and chronic course of systemic lupus erythematoses (SLE). Cellular damage, caused by reactive oxygen species generated due to intensive lipid peroxidation and lowered antioxidative defenses, may be attenuated by corticosteroid drugs. Corticosteroid therapy is one of the possible therapeutic choices for the patients with an inflammatory autoimmune disease. Such an approach enables a large number of patients to avoid the development of the most serious complications of autoimmune diseases (renal failure, ankylosis, premature atherosclerosis). Vitamin C supplementation does not enhance the malondialdehyde concentration lowering effect of methylprednisolone in patients with SLE. *Acta Medica Medianae 2010;49(4):10-15.*

**Key words:** *malondialdehyde, oxidative stress, methylprednisolone, vitamin C, lupus erythematoses*