

# Ehrlich Asit Solid Tümör Modeli Oluşturulmuş Farelerde Thymus sipyleus ve Taurinin Karaciğer MDA, GSH, AOPP Düzeylerine ve SOD Aktivitesine Etkileri

## Effects of Thymus sipyleus and Taurine on Hepatic MDA, GSH, AOPP Levels and SOD Activity in Ehrlich Acide Solid Tumor Model Generated Mice

Gamze TURNA,<sup>a</sup>  
Nedret KILIÇ,<sup>a</sup>  
Zuhal YILDIRIM,<sup>a</sup>  
Salih SARI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyokimya AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.04.2011

*Bu çalışma 34<sup>th</sup> FEBS Kongresinde,  
4-9 Temmuz 2009, Prague,  
CZECH REPUBLIC sunulmuştur.  
Bu çalışma Gazi Üniversitesi  
Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri  
no:11/2004-06 projesi ile desteklenmiştir.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nedret KILIÇ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nedretk@gazi.edu.tr

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada taurin (200 mg/kg/gün) ve Thymus sipyleus Boiss. subspecies sipyleus variety sipyleus (kekik) metanol özütü (1.5 g/kg/gün) uygulamasının Swiss albino farelerin karaciğer dokusunda ileri düzey oksidasyon protein ürünleri (AOPP), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzeyleri ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi üzerindeki etkileri araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Denekler sağlıklı kontrol, tümör kontrol, kekik koruma, kekik tedavi, taurin koruma ve taurin tedavi olmak üzere altı gruba ayrıldı (n= 6). Koruma gruplarına tümör enjeksiyonundan sonra 11. günden itibaren yedi gün süreyle madde verildi. **Bulgular:** Tümör kontrol ve taurin tedavi grupları karşılaştırıldığında taurin tedavi grubunun AOPP düzeyinin anlamlı olarak azaldığı belirlendi (p< 0.05). Tümör kontrol ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında tümör kontrol grubunun AOPP düzeyinin arttığı gözlemlendi; fakat bu artış anlamlı bulunmadı (p> 0.05). Tümör kontrol ve taurin koruma grupları karşılaştırıldığında taurin koruma grubunun MDA düzeyinin anlamlı olarak azaldığı belirlendi (p< 0.05). Tümör kontrol ve taurin koruma grupları karşılaştırıldığında taurin koruma grubunun GSH düzeylerinin arttığı gözlemlendi; fakat bu artış anlamlı bulunmadı (p> 0.05). Tümör kontrol ve kekik tedavi grupları karşılaştırıldığında kekik tedavi grubunun SOD aktivitesinin anlamlı olarak arttığı belirlendi (p< 0.05). **Sonuç:** Sonuç olarak taurin uygulaması oksidatif streste artan MDA ve AOPP düzeylerini azaltırken GSH düzeylerini ve SOD aktivitesini anlamlı olarak etkilemedi. Thymus sipyleus metanol özütü ise SOD aktivitesini artırırken MDA, AOPP ve GSH düzeylerini anlamlı olarak etkilemedi.

**Anahtar Kelimeler:** Karsinom, ehrlich tümörü; taurin; oksidatif stres; kekik

**ABSTRACT Objective:** In this study, effects of taurine (200 mg/kg/day) and Thymus sipyleus Boiss. subspecies sipyleus variety sipyleus (thyme) methanol extract (1.5 g/kg/day) administration on advanced oxidation protein products (AOPPs), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) levels and superoxide dismutase (SOD) activity in liver tissue of Swiss albino mice were investigated. **Material and Methods:** Test subjects were divided into six groups as healthy control, tumor control, thyme protection, thyme treatment, taurine protection and taurine treatment (n= 6). Substance was given to protection groups for 17 days beginning from the first day following tumor injection. Substance was given to treatment groups for seven days beginning from eleventh day following tumor injection. **Results:** When tumor control and taurine treatment groups were compared, AOPP level of taurine treatment group was found to decrease significantly (p< 0.05). When tumor control and healthy control groups were compared, AOPP level of tumor control group was seen to increase, however this increase was not found to be significant (p> 0.05). When tumor control and taurine protection groups were compared, MDA level of taurine protection group was found to decrease significantly (p< 0.05). When tumor control and taurine protection groups were compared, GSH level of taurine protection group was found to increase, however this increase was not found significant (p> 0.05). When tumor control and thyme treatment groups were compared, SOD activity of thyme treatment group was found to increase significantly (p< 0.05). **Conclusion:** In conclusion, while taurine administration decreased MDA and AOPP levels that increased with oxidative stress, it did not significantly affect GSH levels and SOD activity. While thymus sipyleus methanol extract increased SOD activity, it did not affect MDA, AOPP and GSH levels significantly.

**Key Words:** Carcinoma, ehrlich tumor; taurine; oxidative stress; thyme

doi:10.5336/medsci.2010-21062

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(5):1153-9

**C**anlılarda oksidatif stresin artmasıyla birlikte serbest radikal üretiminin de arttığı bilinmektedir. Serbest radikaller başta kanser olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynar.<sup>1</sup> Son yıllarda serbest radikallerin kanser gelişiminde ve ilerlemesindeki fonksiyonları ile antioksidan moleküllerin bu fonksiyonlar üzerine etkileri sıklıkla araştırılmaktadır.

Antioksidanlar serbest radikallerin inhibe edilmesi ve süpürülmesinde önemli rol oynayarak insanları enfeksiyon ve dejeneratif hastalıklara karşı korumaktadır.<sup>2</sup> İnsan vücudunda oksidatif strese karşı endojen antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Bunlar çeşitli peroksidazlar, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler veya glutatyon (GSH) gibi antioksidan etkinliği bulunan bazı moleküllerdir. Varolan endojen savunma vücudu oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı tam olarak koruyamaz, bu nedenle destek olarak eksojen doğal antioksidanların alınması gerekmektedir.<sup>3</sup>

Doğal antioksidanların oksidatif hasar sonucu oluşan hastalıkların tedavisinde önemli bir kaynak olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup> Thymus sipyleus Boiss. subspecies sipyleus variety sipyleus endemik bir kekik türü olup Lamiaceae (Labiatae) familyasına aittir. Literatürde Lamiaceae familyasına ait bitkilerin zengin esansiyel yağlara ve antioksidatif fenolik bileşiklere sahip oldukları belirtilmektedir.<sup>5</sup> Ayrıca bitki özütlerinin fenolik içerikleriyle antioksidan aktivite arasında doğrudan bir ilişki olduğu da ifade edilmektedir.<sup>6</sup>

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada doğal antioksidanların antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, antitümör, antimitojenik, antikarsinojenik, antibakteriyel veya antiviral etkilerinin bulunduğu belirtilmektedir.<sup>1,2</sup> Diyet desteğiyle kekik yağı alınmasının SOD, glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerini ve total antioksidan durumu artırdığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>7,8</sup>

Taurin, sülfür içeren ve protein yapısına katılmayan, uyarılabilme yeteneği olan dokularda, sinir dokusunda, kalp, karaciğer, böbrek ve retina hücrelerinde bulunan serbest bir amino asittir.<sup>9,10</sup> Taurin hipolipidemik ve antiaterosklerotik etkilere sahip ol-

makla birlikte karaciğer ve hücre koruyucu ajan olarak da davranmaktadır.<sup>11,12</sup> Ayrıca taurin reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu inhibe ederek, ROS'u temizleyerek ya da içerdiği sülfonik grubuyla Fe<sup>+2</sup>, Cu<sup>+2</sup> ve oksidan metalloproteinleri bağlayarak lipit peroksidasyonunu azaltabilmektedir.<sup>9,13</sup>

Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu çalışmada, Ehrlich ascites solid tümör modeli oluşturulan Swiss albino farelerin karaciğer dokularında Thymus sipyleus metanol özütü ve taurin uygulamasının, ileri düzey oksidasyon protein ürünleri (AOPP), malondialdehit (MDA), GSH düzeylerine ve SOD aktivitesine nasıl etki ettiği değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 12.12.2006 tarih ve G.Ü. ET-06.075 no'lu etik kurul onayı ile Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezinde ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada ağırlıkları 39.23 ± 4.35 olan 2.5-3 aylık 36 adet Swiss albino erkek fare kullanıldı. Deneklerin serbest olarak standart fare yemi ve normal çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

Donör farenin periton boşluğundan Ehrlich asit (ascites) tümör hücreleri bulunan asit sıvısı alındı ve deney gruplarındaki farelere subkutan olarak 0.5 ml (~ 1.5 x 10<sup>5</sup> tümör hücresi) enjekte edilerek katı tümör oluşumu sağlandı.<sup>14</sup>

Kekik türünün saptanması Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde yapıldı. Thymus sipyleus metanol özütü Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognosi Laboratuvarında Soxhlet aparatı özütlemesi (sıcakta) ile hazırlandı. Hazırlanan özütün metanolü evaporatör ile uçuruldu.

Fareler altı eşit gruba ayrıldı (n= 6):

**Grup 1 (sağlıklı kontrol):** Tümör oluşturulmayan grup. Farelere birinci günden itibaren 17 gün süreyle 0.5 ml serum fizyolojik (SF) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 2 (tümör kontrol):** Ehrlich asit tümör hücresi enjeksiyonundan sonraki birinci günden itibaren 17 gün süreyle 0.5 ml SF intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 3 (kekik koruma):** Ehrlich asit tümör hücresi enjeksiyonundan sonraki birinci günden itibaren 17 gün süreyle 1.5 g/kg/gün kekik özütü 0.5 ml SF içinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 4 (kekik tedavi):** Ehrlich asit tümör hücresi enjeksiyonundan sonraki 11. günden itibaren yedi gün süreyle 1.5 g/kg/gün kekik özütü 0.5 ml SF içinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 5 (taurin koruma):** Ehrlich asit tümör hücresi enjeksiyonundan sonraki 1. günden itibaren 17 gün süreyle 200 mg/kg/gün taurin 0.5 ml SF içinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 6 (taurin tedavi):** Ehrlich asit tümör hücresi enjeksiyonundan sonraki 11. günden itibaren yedi gün süreyle 200 mg/kg/gün taurin 0.5 ml SF içinde çözülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Kekik özütü ve taurin uygulamaları günde tek doz olarak yapıldı. Son uygulamadan 24 saat (18. gün) sonra denekler ketamin anestezisi altında fedda edildi. Karaciğer dokuları SF ile yıkandıktan sonra sıvı azotta donduruldu ve biyokimyasal analizlerin yapılacağı güne kadar -70°C'de saklandı.

#### KARACİĞER DOKUSU AOPP DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Karaciğer dokusunda AOPP düzeyi Witko-Sarsat ve ark. spektrofotometrik yöntemiyle ölçüldü.<sup>15</sup> 20 mM Tris-HCl (pH 7.4) ile % 20 (w/v) homojenize edilen dokular +4°C'de 5.000 xg'de 10 dakika santrifüjlendi ve süpernatantlar alındı. 200 µl süpernatant fosfat tamponu (PBS) ile 1:5 oranında seyreltildi. Daha sonra üzerine 10 µl potasyum iyodür (KI) ve 20 µl asetik asit eklenerek vortekslendi ve 340 nm'de PBS'ye karşı ölçüm yapıldı. 0-100 µM kloramin-T standartları numuneye paralel çalışıldı. Sığır serum albumin (BSA)'in standart olarak kullanıldığı Lowry yöntemi<sup>16</sup> ile süpernatanda protein ölçümü yapılarak, AOPP düzeyi nmol/mg protein olarak hesaplandı.

#### KARACİĞER DOKUSU MDA DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Karaciğer dokusunda MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama'nın tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemi esas alınarak spektrofotometrik olarak saptandı.<sup>17</sup> Yöntemin prensibi, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın TBA ile tepkimeye girerek 532

nm'de maksimum absorban veren renkli bir bileşik oluşturmasıdır. Sonuçlar nmol MDA/g doku olarak hesaplandı.

#### KARACİĞER DOKUSU GSH DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Karaciğer dokusunda GSH düzeyi spektrofotometrik Ellman yöntemiyle ölçüldü.<sup>18</sup> Yöntemin prensibi, hafif alkali ortamda 5.5 ditiyobis 2-nitrobenzoik asidin (DTNB, Ellman reaktifi), dokuda bulunan alifatik tiyol bileşikleriyle tepkimeye girmesi sonucunda her molekül tiyol başına oluşan p-nitrofenol anyonunun miktarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. GSH miktarı µmol GSH/mg protein olarak hesaplandı.

#### KARACİĞER DOKUSU SOD AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜMÜ

Karaciğer dokusunda SOD aktivitesi Sun ve ark. yöntemiyle ölçülmüştür.<sup>19</sup> Bu yöntemin prensibi ksantin, ksantin oksidaz ile tepkimeye girerek süperoksit oluşturması, oluşan süperoksitin nitroblue tetrazolium (NBT)'u indirgeyerek renkli bir bileşik meydana getirmesi ve bu rengin şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesidir. SOD aktivitesi ünite/mg protein olarak ifade edildi.

#### İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 11.5, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov Smirnov yapılmıştır. Tüm değişkenler normal dağılıma uymadığı için non parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arasındaki fark Kruskal Wallis Varyans analizi ile incelendi. Değerlendirmede ikili gruplar arasındaki karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U-testi ile yapıldı. p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

#### KARACİĞER DOKUSU AOPP BULGULARI

Sağlıklı kontrol ve tümör kontrol gruplarının AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında tümör kontrol grubunun AOPP düzeyinde anlamlı olmayan bir artış görüldü (p> 0.05). Taurin tedavi grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında taurin tedavi grubunun AOPP düzeyinde anlamlı bir azalma

bulundu ( $p < 0.05$ ). Kekik koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise kekik koruma grubunun AOPP düzeyinde anlamlı olmayan bir azalma saptandı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

### KARACİĞER DOKUSU MDA BULGULARI

Tümör kontrol grubuna göre kekik koruma, kekik tedavi ve taurin tedavi gruplarının MDA düzeylerinde anlamlı olmayan bir azalma saptandı ( $p > 0.05$ ). Taurin koruma grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında taurin koruma grubunun karaciğer MDA düzeyinde anlamlı bir azalma bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

### KARACİĞER DOKUSU GSH BULGULARI

Taurin koruma grubu tümör kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, taurin koruma grubunun karaciğer GSH düzeyinde anlamlı olmayan bir artış saptandı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

### KARACİĞER DOKUSU SOD BULGULARI

Kekik tedavi grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında, kekik tedavi grubunun karaciğer SOD aktivitesinde anlamlı bir artış bulundu ( $p < 0.05$ ). Kekik koruma grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında, kekik koruma grubunun karaciğer SOD aktivitesinde anlamlı olmayan bir artış görüldü ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Oksidatif stres ROS ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oluşumunu artırarak hücrelere zarar vermektedir. ROS devamlı olarak in vivo şartlarda

üretilmekte ve nükleik asitler, lipidler, proteinler ve hücre zar bileşenlerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir.<sup>20</sup> ROS ve diğer serbest radikallerin mutajenik olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Son zamanlarda bu radikallerin bazı fenotipik ve genotipik değişimleri etkileyen mediyatörler olduğu belirlenmiştir.<sup>21</sup>

Zararlı oksidanların etkileri SOD, GPx ve GSH gibi antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Bazı çalışmalar bu antioksidanların düzeylerinin karsinogenezli vakalarda azaldığını göstermiştir.<sup>22</sup> GSH nonenzimatik bir antioksidan olup detoksifikasyon işlemlerinde kilit role sahiptir.<sup>3,23</sup> MDA lipid peroksidasyon işlemlerinin başlıca yıkım ürünüdür. Oksidatif stres dolaylı olarak MDA düzeyinin ölçümü ile değerlendirilebilir. MDA düzeyi membran lipid peroksidasyonunun şiddetini ve hücresel hasarı göstermektedir.<sup>24</sup>

Oksidatif stresi kanıtlamada lipid peroksidasyon ürünlerinin yerine belirteç olarak protein oksidasyon ürünlerinin kullanılması gittikçe artmaktadır. AOPP ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanır. AOPP miktarı serbest radikal oluşumu ve protein oksidasyonunun derecesini yansıtmaktadır.<sup>25</sup>

ROS'un karsinogenezin başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.<sup>22</sup> Günümüzde kanser dünyadaki insan ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir. Yeni kemoterapi yaklaşımları malignite kontrolünde etkiyici alternatifler sunmaktadır. Son yıllarda yapılan kemoterapi araştırmalarının başlıca odak

**TABLO 1:** Tüm gruplara ait ileri düzey oksidasyon protein ürünleri, malondialdehit ve glutatyon düzeyleri, süperoksit dismutaz aktivitesi (Ortalama  $\pm$  SS)

Gruplar	AOPP (nmol/mg protein)	MDA (nmol/g doku)	GSH ( $\mu$ mol/mg protein)	SOD (U/mg protein)
Sağlıklı kontrol (n= 6)	173.45 $\pm$ 45.68	40.33 $\pm$ 13.18	0.014 $\pm$ 0.007	9.57 $\pm$ 1.65
Tümör kontrol (n= 6)	218.38 $\pm$ 32.51 <sup>a</sup>	41.83 $\pm$ 23.35 <sup>b</sup>	0.018 $\pm$ 0.008	10.67 $\pm$ 2.66 <sup>c</sup>
Kekik koruma (n= 6)	196.97 $\pm$ 47.66	34.00 $\pm$ 21.29	0.013 $\pm$ 0.003	12.79 $\pm$ 2.32
Kekik tedavi (n= 6)	252.83 $\pm$ 47.22	30.00 $\pm$ 2.12	0.016 $\pm$ 0.009	14.79 $\pm$ 1.89 <sup>c</sup>
Taurin koruma (n= 6)	221.85 $\pm$ 22.77	22.50 $\pm$ 9.95 <sup>b</sup>	0.020 $\pm$ 0.007	8.81 $\pm$ 2.17
Taurin tedavi (n= 6)	169.77 $\pm$ 6.09 <sup>a</sup>	31.40 $\pm$ 12.85	0.015 $\pm$ 0.003	7.49 $\pm$ 0.90

<sup>a</sup> Taurin tedavi grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında taurin tedavi grubunun karaciğer AOPP düzeylerinde anlamlı bir azalma bulundu ( $p < 0.05$ ).

<sup>b</sup> Taurin koruma grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında taurin koruma grubunun karaciğer MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma bulundu ( $p < 0.05$ ).

<sup>c</sup> Kekik tedavi grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında kekik tedavi grubunun karaciğer SOD aktivite düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu ( $p < 0.05$ ).

AOPP: İleri düzey oksidasyon protein ürünleri, MDA: Malondialdehit, GSH: Glutatyon, SOD: Süperoksit dismutaz.

noktası yeni ve güvenli kanser kemopreventif ajanlarının tespiti, tanımlanması ve gelişimini içermektedir. Bitkiler etkili antikanser ajanların kaynağı olarak önemli bir role sahiptir. Bitkilerde bulunan flavanoitler, terpenoitler ve steroidler gibi doğal bileşenlerin antioksidan ve antitümör etkilerinin olduğu literatürde belirtilmiştir.<sup>2</sup>

Cai ve ark. 50 bitki ailesinden 112 çeşit şifalı bitkiyle yaptıkları çalışmada antioksidan aktiviteyle bitkilerin fenolik içerikleri arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir.<sup>1</sup> Başka bir çalışmada Ali ve ark. bitki türlerinin metanol ve sulu özütlerinin toplam fenolik madde içeriklerinin antioksidan aktiviteyle doğru orantılı olduğunu saptamışlardır.<sup>26</sup>

Soares ve ark. ise Thymus zygis türünün metanol özütünün süperoksit ve peroksil radikallerinin süpürülmesinde yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.<sup>27</sup> Birçok veri SOD aktivitesiyle kanser gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Örneğin yapılan çalışmalarda prostat kansinomunda normal prostat epiteline oranla SOD ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir.<sup>28,29</sup>

Raj Kapoor ve ark. Ehrlich asit tümör modeli oluşturdukları farelerin karaciğer dokularında sağlıklı kontrol grubuna göre SOD aktivitesinde düşüş, lipid peroksidasyonunda ise artış saptamışlardır.<sup>2</sup>

Haraguchi ve ark. Thymus vulgarisin yapraklarından izole ettikleri antioksidatif bileşiklerin, ksantin/ksantin oksidaz sistemindeki süperoksit anyonu üretimini ve mitokondriyal ve mikrozomal lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir.<sup>30</sup>

Yukarıdaki bilgilere paralel olarak bu çalışmada tümör kontrol ve kekik tedavi grupları karşılaştırıldığında kekik tedavi grubunun karaciğer SOD aktivite düzeyinde anlamlı bir artış bulundu. Kekik koruma grubunun karaciğer SOD aktivite düzeyinde ise anlamlı olmayan bir artış saptandı. Ayrıca tümör kontrol grubuna göre kekik tedavi ve kekik koruma gruplarının MDA ve kekik koruma grubunun AOPP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı. Elde edilen bu sonuçlar, Thymus sipyleus metanol özütünde bu-

lunan antioksidatif bileşiklerin süperoksit ve peroksil radikallerinin süpürülmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Taurin hücre koruyucu özelliklere sahiptir. Taurin antioksidan etkisini biyolojik zararları stabilize ederek, ROS'u ortamdaki süpürerek ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA üretimini azaltarak göstermektedir.<sup>31</sup>

MDA'nın, bakteri ve memeli hücreleriyle yapılan deneylerde mutajenik, sıçanlarda ise karsinogenik etkisinin olduğu saptanmıştır.<sup>32</sup>

Doğru-Abbasoğlu ve ark. tiyoasetamitle hepatotoksisite oluşturdukları sıçanların karaciğer dokularında MDA, GSH düzeylerinde ve SOD aktivitesinde artış, tiyoasetamit+taurin uygulaması yaptıkları grupta MDA düzeyinde azalma, GSH düzeyinde ve SOD aktivitesinde ise bir fark saptamışlardır.<sup>33</sup>

Yildirim ve ark. yaptıkları çalışmada genç ve orta yaşlı sıçanlara yedi gün süreyle 200 mg/kg/gün dozunda taurin uygulaması yapmış ve bunun sonucunda genç ve orta yaşlı sıçanların karaciğer dokularında MDA düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.<sup>34</sup>

Tabassum ve ark. tamoksifen (TAM) uygulaması yapılan farelerin karaciğer dokularında GSH düzeyinin ve SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığını, lipid peroksidasyonun ise arttığını bildirmişlerdir. Taurin + TAM uygulanan grup ile yalnız TAM uygulanan grubu karşılaştırdıklarında ise taurin+TAM uygulanan grubun karaciğer dokusunda GSH düzeyinde ve SOD aktivitesinde anlamlı bir artış, lipid peroksidasyon düzeyinde ise anlamlı bir azalma saptamışlardır.<sup>35</sup>

Kilic ve Yıldırım yedi gün süreyle taurin uygulaması yaptıkları orta yaşlı sıçanların karaciğer dokularının AOPP düzeyinde anlamlı olmayan bir azalma saptamışlardır.<sup>36</sup>

Bir başka çalışmada Balkan ve ark. kronik etanol uygulamasına tabi tuttıkları sıçanlarda, taurin tedavisinin karaciğer dokusu üzerine etkisini araştırmışlardır. Kronik etanol uygulamasından sonra kontrol grubuna göre MDA düzeylerinin arttığını, GSH düzeylerinin azaldığını ve SOD aktivitesinin



değişmediğini gözlemlemişlerdir. Taurin uygulaması yapılan sıçanların karaciğer dokularında ise MDA düzeyinin azaldığını, GSH düzeyinin arttığını ve SOD aktivitesinin ise değişmediğini saptamışlardır.<sup>11</sup>

Bu çalışmada taurin koruma grubunun MDA düzeyi tümör kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Taurin tedavi grubunun MDA düzeyinde de anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi. Ayrıca AOPP düzeyinin taurin tedavi grubunda tümör kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Tüm deney gruplarının GSH düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Taurin uygulamasının verilen süre ve doza bağımlı olarak prooksidan özellik gösterip taurin koruma grubunda tümör kontrol grubuna göre AOPP düzeylerinde anlamlı olmayan bir artışa neden olduğunu saptadık. SOD enzim aktivitesi tümör kontrol grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir artış göstermiştir. SOD enziminin tümör kontrol grubundaki bu artış tümör oluşumu-

na bağlı olarak antioksidan savunmanın daha fazla çalışmasını düşündürebilir. Taurin koruma ve taurin tedavi gruplarındaki SOD enzim aktivitesindeki anlamlı olmayan azalmanın nedeninin, taurin uygulamasının verilen süre ve doza bağımlı olarak prooksidan özellik göstermesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak tüm veriler göz önüne alındığında karaciğer dokusunda taurin ve Thymus sipy-leus metanol özütünün GSH düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını, bununla birlikte taurin uygulamasının MDA ve AOPP düzeyleri üzerine antioksidan etkisinin olduğunu, Thymus sipy-leus metanol özütünün de SOD aktivitesini artırıcı etkisinin bulunduğunu söylemek mümkündür.

### Teşekkür

*Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 11/2004-06 projesi ile desteklenmiştir.*

## KAYNAKLAR

- Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci* 2004;74(17):2157-84.
- Rajkapoor B, Sankari M, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath M, et al. Antitumor and cytotoxic effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich ascites carcinoma and human cancer cell lines. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007;71(9):2177-83.
- Rana P, Soni G. Antioxidant potential of thyme extract: alleviation of N-nitrosodiethylamine-induced oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 2008;27(3):215-21.
- Lee KG, Shibamoto T. Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices. *J Agric Food Chem* 2002;50(17):4947-52.
- Chizzola R, Michitsch H, Franz C. Antioxidative properties of *Thymus vulgaris* leaves: comparison of different extracts and essential oil chemotypes. *J Agric Food Chem* 2008;56(16):6897-904.
- Aqil F, Ahmad I, Mehmood Z. Antioxidant and free radical scavenging properties of twelve traditionally used Indian Medicinal Plants. *Turk J Biol* 2006;30(3):177-83.
- Youdim KA, Deans SG. Dietary supplementation of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil during the lifetime of the rat: its effects on the antioxidant status in liver, kidney and heart tissues. *Mech Ageing Dev* 1999;109(3): 163-75.
- Youdim KA, Deans SG. Effect of thyme oil and thymol dietary supplementation on the antioxidant status and fatty acid composition of the ageing rat brain. *Br J Nutr* 2000;83(1):87-93.
- Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Ravichandran MK, Anuradha CV. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J* 2005;46(2):82-7.
- Nandhini AT, Anuradha CV. Hoe 140 abolishes the blood pressure lowering effect of taurine in high fructose-fed rats. *Amino Acids* 2004;26(3):299-303.
- Balkan J, Kanbağlı O, Aykaç-Toker G, Uysal M. Taurine treatment reduces hepatic lipids and oxidative stress in chronically ethanol-treated rats. *Biol Pharm Bull* 2002;25(9):1231-3.
- Oliveira MW, Minotto JB, de Oliveira MR, Zanotto-Filho A, Behr GA, Rocha RF, et al. Scavenging and antioxidant potential of physiological taurine concentrations against different reactive oxygen/nitrogen species. *Pharmacol Rep* 2010;62(1):185-93.
- Vahabzade Z, Abolfathi A, Ansari KM, Safayan A. Effect of dietary taurine on lipid profile and oxidative stress in tissues of homocystein-treated rats. *Res J Biol Sci* 2008;3(11): 1271-75.
- Osman A el-M, Ahmed MM, Khayyal MT, el-Merzabani MM. Hyperthermic potentiation of cisplatin cytotoxicity on solid Ehrlich carcinoma. *Tumori* 1993;79(4):268-72.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49(5):1304-13.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-75.
- Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1): 271-8.
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82(1):70-7.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34(3):497-500.

20. Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, Tuteja R, Tuteja N. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit* 2009; 15(10):RA209-219.
21. Guyton KZ, Kensler TW. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. *Br Med Bull* 1993; 49(3):523-44.
22. Srivastava S, Natu SM, Gupta A, Pal KA, Singh U, Agarwal GG, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in different stages of cervical cancer: Prognostic significance. *Indian J Cancer* 2009;46(4):297-302.
23. Eşrefoğlu M. [Cell injury and death: oxidative stress and antioxidant defense system: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(6): 1660-76.
24. Yuan HD, Jin GZ, Piao GC. Protective effects of the supernatant of ethanol eluate from *artemisia sacrorum* ledeb. against acetaminophen-induced liver injury in mice [corrected]. *Biol Pharm Bull* 2009;32(10):1683-8.
25. Zuwała-Jagiełło J, Pazgan-Simon M, Simon K, Warwas M. Elevated advanced oxidation protein products levels in patients with liver cirrhosis. *Acta Biochim Pol* 2009;56(4):679-85.
26. Alali FQ, Tawaha K, El-Elimat T, Syouf M, El-Fayad M, Abulaila K, et al. Antioxidant activity and total phenolic content of aqueous and methanolic extracts of Jordanian plants: an ICBG project. *Nat Prod Res* 2007;21(12): 1121-31.
27. Soares JR, Dinis TC, Cunha AP, Almeida LM. Antioxidant activities of some extracts of *Thymus zygis*. *Free Radic Res* 1997;26(5):469-78.
28. Smirnova LP, Kondakova IV, Rogozin EA. Antioxidant enzyme activities in the cells of solid and ascitic ehrlich carcinomas. *Exp Oncol* 2003;25(1):60-3.
29. Bostwick DG, Alexander EE, Singh R, Shan A, Qian J, Santella RM, et al. Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *Cancer* 2000;89(1):123-34.
30. Haraguchi H, Saito T, Ishikawa H, Date H, Kataoka S, Tamura Y, et al. Antiperoxidative components in *Thymus vulgaris*. *Planta Med* 1996;62(3):217-21.
31. Mahalakshmi K, Pushpakiran G, Anuradha CV. Taurine prevents acrylonitrile-induced oxidative stress in rat brain. *Pol J Pharmacol* 2003;55(6):1037-43.
32. Niedernhofer LJ, Daniels JS, Rouzer CA, Greene RE, Marnett LJ. Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells. *J Biol Chem* 2003;278(33): 31426-33.
33. Doğru-Abbasoğlu S, Kanbağlı O, Balkan J, Cevikbaş U, Aykaç-Toker G, Uysal M. The protective effect of taurine against thioacetamide hepatotoxicity of rats. *Hum Exp Toxicol* 2001;20(1):23-7.
34. Yildirim Z, Kiliç N, Ozer C, Babul A, Take G, Erdogan D. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100:553-61.
35. Tabassum H, Rehman H, Banerjee BD, Raisuddin S, Parvez S. Attenuation of tamoxifen-induced hepatotoxicity by taurine in mice. *Clin Chim Acta* 2006;370(1-2):129-36.
36. Kiliç N, Yildirim Z. [Effects of taurine and age on liver antioxidant status and protein oxidation]. *Türk J Bioch* 2008;33(4):169-74.