

# Farelerde Ehrlich Asit Tümöründe Taurinin Böbrek Antioksidan Durumu ve Oksidatif Strese Etkisi

[The Effects of Taurine on Kidney Antioxidant Status and Oxidative Stress in Ehrlich Ascites Solid Tumor in Mice]

Salih Sarı,  
Nedret Kılıç,  
Zuhal Yıldırım

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya  
Anabilim Dalı, 06500 Beşevler, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi  
[Correspondence Address]

Prof. Dr. Nedret Kılıç

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya  
Anabilim Dalı 06500 Beşevler, Ankara, Türkiye  
Tel: 312-202 6934  
Faks: 312-220 3238  
E-Mail: [nedretk@gazi.edu.tr](mailto:nedretk@gazi.edu.tr)

Kayıt tarihi : 25 Şubat 2009 ; Kabul tarihi : 8 Ekim 2009

[Registered: 25 February 2009; Accepted: 8 October 2009]

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada taurinin, Ehrlich asit solid tümör oluşturulmuş fare gruplarında, böbrek malondialdehit, süperoksit dismutaz, glutatyon ve oksidatif protein hasarı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Yöntem:** Çalışma için, 2.5-3 aylık Swiss albino erkek fareler 4 gruba ayrıldı (herbir grupta n=6). Grup 1; sağlıklı kontrol, grup 2; tümör kontrol, grup 3; taurin koruma, grup 4; taurin tedavi grubu olarak ayrılmıştır.

**Bulgular:** Taurin koruma grubu ile tümör kontrol grubu karşılaştırıldığında, böbrek malondialdehit düzeylerinde anlamlı bir azalış bulundu ( $p<0.05$ ). Buna karşın bütün grupların glutatyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Taurin koruma ve tedavi grupları tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, böbrek süperoksit dismutaz aktivite düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu ( $p<0.05$ ). Sağlıklı kontrol ve tümör kontrol gruplarının ileri düzey oksidasyon protein ürünleri düzeyleri karşılaştırıldığında tümör kontrol grubunda anlamlı olmayan bir artış ( $p>0.05$ ) ve taurin koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı olmayan bir azalma saptandı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Eksojen olarak taurin verilmesi böbrek dokusunda serbest radikal artışını önlerken, antioksidan savunmayı da artırmıştır.

**Anahtar kelimeler:** tümör, taurin, serbest radikaller, antioksidanlar, böbrek

## ABSTRACT

**Purpose:** The aim of the present study was to investigate the effects of taurine on kidney malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione and advanced oxidation protein products in tumor injected mice for the purpose of protection and treatment.

**Materials and Methods:** This study was conducted in 2.5-3 months old Swiss albino male mice. Animals were divided into 4 groups (n=6 in each group): Group 1 as the healthy control group, group 2 as the tumor control group, group 3 as the taurine protective group, group 4 as the taurine treatment group.

**Results:** The kidney malondialdehyde levels were significantly decreased in the taurine protective group when compared to the tumor control group ( $p<0.05$ ). However, there was not any significant difference between glutathione levels among all the groups ( $p>0.05$ ). The kidney superoxide dismutase activity was significantly increased in the taurine treatment group and the taurine protective group when compared to the tumor control group ( $p<0.05$ ). The advanced oxidation protein product levels did not show any significant decrease in the taurine protective group ( $p>0.05$ ) when compared to the tumor control group whereas tumor control group level was insignificantly increased in comparison with the healthy control group ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, the exogenously administered taurine inhibited free radical increase in kidney, therefore it reinforced antioxidant defenses.

**Key Words:** tumor, taurine, free radicals, antioxidants, kidney

## Giriş

Kanser nedenleri arasında lipit peroksidasyonunun düşünölmeye başlanması; çalışmaları çeşitli besinsel antioksidanların kanser oluşumu üzerine etkilerini araştırmaya yönlendirmiştir (1). Antioksidanların karsinogenezin başlama ve gelişme dönemini inhibe ettikleri, hücre ölümü ve transformasyonunu önledikleri bulunmuştur (2).

Deneyisel çalışmalar gibi klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda da singlet oksijen, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen metabolitlerinin kanser etiolojisinindeki rolünü desteklediği gösterilmiştir. Reaktif oksijen türleri (ROS)'nin mutajenez, sitotoksitesite ve gen ifadenmesindeki değişiklikler ile sonuçlanacak çok miktarda hücrenel ve moleküler etkileri vardır (3).

Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile tepkimeye girmesinden ortaya çıkan malondialdehit (MDA), lipitler, proteinler ve nükleik asitler ile çapraz bağlanmaya neden olmaktadır (3). Lipit peroksidasyonu; kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, inflamasyon, reperfüzyon hasarı, diabetes mellitus ve lupus gibi bir grup hastalığın oluşumuna sebep olur (4).

Doğal bulunan bazı antioksidanlar, antioksidan enzimleri etkiler ve serbest radikallerin neden olduğu zarara karşı koruma sağlar. Taurin, intraselöler önemli bir serbest  $\beta$ -amino asittir ve bir antioksidan ve bir zar-stabilize ajanı olarak bilinir. Taurinin memeli hücrelerinin, özellikle beyincik, retina ve böbrek hücrelerinin gelişimi ve hayatta kalması için gerekli olduğu görölmüştür (5, 6). Taurinin, ilaçların neden olduğu zararlara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu, nefrotoksikliğe neden olan antikanser ilaçlarını hafiflettiği ve renal tübüler hücreleri tübüler atropi ve apoptozdan koruduğu bildirilmiştir (7, 8).

Literatürde taurinin in vivo ve/veya in vitro şartlarda antioksidan olarak davrandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9, 10). Örneğin,  $CCl_4$  ile indüklenmiş karaciğer ve karaciğer mikrozomlarında taurinin MDA yapımını azalttığı, pnömotoksik maddelere bağlı sekonder olarak akciğerde gelişen lipit peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (10). Ayrıca taurin, doksorubisin gibi antikanser ilaçların kalpte lipit peroksidasyonunu artırıcı etkilerini önlemektedir (11). Bu amino asidin, serbest radikal temizleyici özelliği nedeniyle, koroner arter greftlerinde reperfüzyon sırasında hücre hasarını ve lipit peroksidasyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (12).

Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu çalışmada, Swiss albino farelerde, Ehrlich ascites solid tümöründe taurinin böbrek dokusunda meydana getirdiği antioksidan durumu değerlendirildi.

## Materyal ve Yöntem

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında, 12.12.2006 tarih ve G.Ü ET-06.075 nolu kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra

gerçekleştirilmiş ve Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 11/2004-06 projesi ile desteklenmiştir. Çalışmada ağırlıkları  $39.23 \pm 4.35$  g arasında değişen, 24 adet 2.5-3 aylık Swiss albino erkek fare kullanıldı. Fareler özel kafeslerde üç veya dörtlü gruplar halinde bir arada olacak şekilde standart fare yemi ve normal musluk suyu ile serbest olarak beslendiler.

Enjektör yardımıyla döner farenin periton boşluğundan, Ehrlich asit (ascites) tümörü hücrelerinin bulunduğu asit sıvısı alınarak, deney grubu farelerine subkutan yolla 0.5 ml ( $\sim 1.5 \times 10^5$  tümör hücresi) enjekte edildi ve katı tümör oluşumu sağlandı (13).

Fareler dört gruba ayrıldı.

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

**Grup 2 (tümör kontrol grubu):** Farelere 0.5 ml Ehrlich asit tümör hücresi subkutan olarak enjekte edildi ve 1. günden itibaren 17 gün süreyle 0.5 ml SF intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 3 (taurin koruma grubu):** Farelere 0.5 ml Ehrlich asit tümör hücresi subkutan olarak enjekte edildi ve 1. günden itibaren 17 gün süreyle 200 mg/kg/gün taurin intraperitoneal olarak enjekte edildi.

**Grup 4 (taurin tedavi grubu):** Farelere 0.5 ml Ehrlich asit tümör hücresi subkutan olarak enjekte edildi ve tümör gelişimiyle birlikte 11. günden itibaren 7 gün süreyle 200 mg/kg/gün taurin intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Tüm denekler son enjeksiyondan 24 saat sonra (18. gün) ketamin anestezisi altında feda edildi. Dokular bekletilmeden soğutulmuş izotonik çözelti ile yıkandı. Kan ürünlerinden temizlenen böbrek dokusu örnekleri sıvı azotta dondurularak, biyokimyasal analizlerin yapılacağı zamana kadar  $-70^\circ C$ 'de saklandı.

Böbrek dokusu MDA, ileri düzey oksidasyon protein ürünleri (AOPP), glutatyon (GSH) düzeyleri ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi Shimadzu UV 1601 Spectrophotometer, Shimadzu, Tokyo, Japan spektrofotometre ile ölçüldü.

## Böbrek dokusu malondialdehit düzeyinin ölçümü

Böbrek dokusunda MDA düzeyi % 1.15'lik KCl çözeltisi ile % 10 (w/v)'luk hazırlanan homojenatlarda Mihara ve Uchiyama'nın tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemi ile spektrofotometrik olarak çalışıldı (14). Yağ asidi peroksidasyonunun bir son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbans veren renkli bir bileşik oluşturur. Bu bileşiğin miktarı MDA ile doğru orantılıdır. Sonuçlar nmol MDA/g doku olarak hesaplandı.

## Böbrek dokusu süperoksit dismutaz aktivitesi ölçümü

Böbrek dokusunda SOD aktivitesi distile su ile % 10

(w/v)'luk hazırlanan homojenatlarda Sun ve arkadaşlarının modifiye ettiği spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (15). Bu yöntemde nitroblue tetrazolium (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından indirgenmektedir. SOD aktivitesi ünite/mg doku proteini olarak ifade edildi.

Doku protein düzeyleri siğir serum albumini (BSA)'nın standart olarak kullanıldığı Lowry yöntemiyle ölçüldü (16).

### **Böbrek dokusu glutatyon düzeyinin ölçümü**

Böbrek dokusunda GSH düzeyi 0.5 M'lık metafosforik asit ile % 20 (w/v)'luk hazırlanan homojenatlarda Ellman'ın metoduyla spektrofotometrik olarak ölçüldü (17). Bu yöntemde, hafif alkali ortamda, 5,5' ditiyobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB, Ellman reaktifi), dokudaki alifatik tiyol bileşikleriyle tepkimeye girer. Herbir molekül tiyol başına oluşan, p-nitrofenol anyonunun miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür. GSH miktarı  $\mu\text{mol}$  GSH/ mg doku proteini olarak hesaplandı.

### **Böbrek dokusu ileri düzey oksidasyon protein ürünleri düzeyinin ölçümü**

Böbrek dokusunda AOPP düzeyi Witko-Sarsat ve arkadaşlarının tanımladığı spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (18).

20 mM Tris-HCl (pH 7.4) ile % 20 (w/v) homojenize edilen dokular 5.000xg'de 10 dakika +4°C'de santrifüj edilip süpernatantlar alındı. 200  $\mu\text{l}$  süpernatant 1:5 oranında fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile seyreltildi. Üzerine 10  $\mu\text{l}$  KI ve 20  $\mu\text{l}$  asetik asit eklenerek numuneler vortekslenildi ve 340 nm absorbandsda PBS'ye karşı spektrofotometrik ölçüm yapıldı. 0-100  $\mu\text{M}$  kloramin-T standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak, süpernatandan da Lowry (16) yöntemi ile protein tayini yapılarak AOPP düzeyi nmol/mg protein olarak verildi.

### **İstatistik Analiz**

Veriler, *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, version 11.5, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark Kruskal Wallis Varyans analizi ile incelendi, ikişerli karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U-testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **Bulgular**

**Böbrek dokusu malondialdehit bulguları:** Sağlıklı ve tümör kontrol grupları MDA düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). Taurin koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbrek MDA düzeyleri arasında anlamlı bir azalma bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

**Böbrek dokusu süperoksit dismutaz bulguları:** Sağlıklı ve tümör kontrol grupları SOD aktiviteleri karşılaştırıldığında, tümör kontrol grubunun SOD aktivitesinin, anlamlı olmasa da sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır ( $p > 0.05$ ). Taurin koruma ve tedavi grupları tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, böbrek SOD aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir artış bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

**Böbrek dokusu glutatyon bulguları:** Sağlıklı kontrol ve tümör kontrol gruplarının GSH düzeyleri karşılaştırıldığında tümör kontrol grubu GSH düzeyinde anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür ( $p > 0.05$ ). Tüm deney grupları, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında GSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

**Böbrek dokusu ileri düzey oksidasyon protein ürünleri bulguları:** Sağlıklı kontrol ve tümör kontrol gruplarının AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında tümör kontrol grubu AOPP düzeyinde anlamlı olmayan bir artış görüldü ( $p > 0.05$ ). Taurin koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı olmayan bir azalma saptandı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

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

	Sağlıklı kontrol (n=6)	Tümör kontrol (n=6)	Taurin koruma (n=6)	Taurin tedavi (n=6)
MDA (nmol/g doku)	35.50 $\pm$ 11.41 (23-56)	34.17 $\pm$ 13.09 <sup>a</sup> (18-54)	16.17 $\pm$ 5.91 <sup>a</sup> (11-27)	36.20 $\pm$ 21.97 (9-68)
SOD (Ü/mg protein)	10.59 $\pm$ 0.93 (9.90-12.31)	8.82 $\pm$ 1.75 <sup>b,c</sup> (5.95-10.91)	19.12 $\pm$ 2.11 <sup>b</sup> (15.48-21.39)	59.43 $\pm$ 10.90 <sup>c</sup> (42.96-69.57)
GSH ( $\mu\text{mol}$ /mg protein)	0.01 $\pm$ 0.00 (0.00 $\pm$ 0.01)	0.01 $\pm$ 0.00 (0.00 $\pm$ 0.01)	0.01 $\pm$ 0.00 (0.00 $\pm$ 0.02)	0.01 $\pm$ 0.00 (0.00 $\pm$ 0.01)
AOPP (nmol/mg protein)	187.67 $\pm$ 28.81 (159.91-234.88)	203.05 $\pm$ 25.98 (180.79-252.97)	181.73 $\pm$ 37.25 (125.43-223.60)	245.15 $\pm$ 33.84 (200.20-279.32)

<sup>a</sup> Taurin koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbrek MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma bulundu ( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup> Taurin koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbrek SOD aktivite düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu ( $p < 0.05$ )

<sup>c</sup> Taurin tedavi grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbrek SOD aktivite düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu ( $p < 0.05$ )

## Tartışma

Kanser, içerisinde bulunduğumuz modern çağın en ciddi hastalığı olup, insan ölümlerine yol açan nedenler arasında önemli bir yere sahiptir. Gelişmiş toplumlar da kanserden kaynaklanan ölümler ilk sırada yer alırken gelişmekte olan ülkelerde ise giderek artmaktadır. Günümüzde kanser ile mücadelede çok ciddi çabalar ve yüksek miktarlarda bütçeler harcanmaktadır. Buna rağmen kanser, insan sağlığını tehdit eden ilk faktör olma özelliğini korumaktadır (19).

Bugün kanseri önlemede en umut verici strateji, kemoterapidir. Kemoterapi, insanda kanser gelişimini önleyici sentetik veya doğal maddelerin (yalnız başına veya birlikte) kullanımı olarak tarif edilir. Halk tarafından kullanılan bitkiler, sebzeler ve şifalı otlar, kanser kemoterapisinin keşfedilmesinin ve gelişiminin ana kaynağı olmuştur (20).

Taurin; organizmada metiyonin, sistein gibi sülfür içeren amino asitlerin metabolizmasından açığa çıkar. Organizmadaki taurin havuzu diyetle alınan kükürtlü amino asitlerin endojen metabolizması ile belirlenir. Taurin esas olarak beyin ve karaciğerde sentezlenmektedir. Bugün taurinin pek çok önemli işlevlerinin olduğu saptanmıştır. Safra asidi sentezinde sınırlayıcı, ozmoregülatör, enerji verici ve santral sinir sisteminde nöroinhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (21, 22).

Portakal ve ark. (23) yaptıkları çalışmada meme kanserli dokunun MDA düzeylerini, çevre normal dokuya göre yüksek olarak bulmuşlar ve bu yüksekliğin de nekroz varlığında yetersiz kanlanma sonucunda ortaya çıktığını düşünmüşlerdir.

Taurinin peroksidatif hasara maruz kalan dokularda antioksidan özellik gösterip, lipid peroksidasyonunu azalttığı bilinmektedir (24). Taurin eksikliğinde belirgin MDA artışı meydana geldiği gösterilmiştir (11). Yıldırım ve ark. 200 mg/kg/gün dozunda 7 gün süre ile yapılan taurin uygulaması sonrasında genç ve orta yaşlı sıçanların karaciğer MDA düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (25). Çalışmamızda sağlıklı ve tümör kontrol grupları MDA düzeyleri karşılaştırıldığında belirgin bir değişiklik görülmedi. Taurin koruma grubu tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbrek MDA düzeyleri arasında anlamlı bir azalma bulundu. Tabassum ve ark. (26) göğüs kanseri tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Tamoxifen (TAM)'in nefrotoksik etkisi sonucu, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların tüketilmesine karşı, taurinin hafifletici etkisini araştırmışlardır. TAM tedavisinin, kontrol grubuna kıyasla böbrek doku MDA'larında belirgin bir artışa neden olduğunu, ayrıca taurin öncü-tedavisinin, TAM verilen grupla kıyaslandığında, böbreklerde MDA düzeylerinde belirgin bir azalma yaptığını saptamışlardır. Taurin-öncü tedavisinin böbrek MDA düzeylerindeki azalmaya etkisi çalışmamızdaki sonucu desteklemektedir.

Böbrek dokusu, aşırı oksijen metabolitlerin oluşturduğu hasarı önleyen antioksidanlara sahiptir. Bu antioksidan-

lar, hem peroksitleri ayrıştırma ile hem de serbest radikalleri yakalama ile harekete geçer. (27, 28). Mn-SOD mitokondri matriksinde lokalizedir. Mn-SOD, hücre metabolizmanın ürünü olan ve yüksek reaktif bir oksidatif ürün olan süperoksidin hücre metabolizmasının düzenlenmesinde ve oksidatif hücre hasarına karşı korunmada rol alır. Birçok tümör hücresinde Mn-SOD ifadenmesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Mn-SOD'un insan melanoma hücrelerinde, meme kanser hücrelerinde ve glioma hücrelerindeki aşırı ifadenmesi, tümör oluşumunu baskılayan gen olabileceğini düşündürmüştür (29). Kilic ve Yıldırım orta yaşlı sıçanlarda 200 mg/kg/gün dozunda 7 gün süre ile yapılan taurin uygulaması sonrasında karaciğer SOD aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir (30). Çalışmamızda sağlıklı ve tümör kontrol grupları SOD aktiviteleri karşılaştırıldığında, tümör kontrol grubunun SOD aktivitesinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir düşüklüğü olduğu belirlendi. Taurin koruma ve tedavi grupları, tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, böbrek SOD aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir artış bulundu. Tabassum ve ark. (26) yaptıkları çalışmada TAM'in, fare böbreğinde SOD'un aşırı kullanımına neden olan oksijen radikalini çok geniş miktarlarda üreterek, mitokondri zararını etkilediğini göstermişlerdir. Hücre içindeki ROS (süperoksit ve hidrojen peroksit radikali)'un aşırı hızlı dönüşümü, oluşan radikal türlerini tespit etmeyi zorlaştırabilmektedir. Mitokondri solunum zinciri, süperoksit radikallerinin üretimi için esas yerdur (31). TAM tedavili hayvanlarda renal dokuda azalmış SOD ve katalaz (CAT) aktivitesinin nedeni olarak, artmış olan oksidatif strese karşı, bu enzimlerin aşırı tüketimi gösterilebilir.

Taurinin glutatyon peroksidaz (GPx) ve SOD'u indükleyerek lipid peroksidasyonunu inhibe edebildiği bilinmektedir (32). Dolayısıyla bu amino asit glutatyon redüktaz aktivitesindeki eksilmeyi önleyerek dokuların GSH havuzunu koruyabilir (32). Pushpakiran ve ark. sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, taurinin etanol ile artan oksidatif strese karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir. 28 gün boyunca verilen taurinin plazma, böbrek, karaciğer, beyin ve kalp dokusunda tiyobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) düzeylerini düşürdüğünü ve kontrol değerlerine yaklaştırdığını saptamışlardır. Buna karşılık etanole bağlı olarak azalan antioksidan SOD, CAT ve GPx aktivitelerini ise artırdığını saptamışlardır (33).

GSH, hücrelerde en çok bulunan enzimatik olmayan antioksidandır ki, hücre yaralanmasının neden olduğu oksidatif strese karşı savunmada kritik bir rol oynar. GSH seviyesinin azalması, hastalık gelişimine etki edebilir. (34). Tüm deney grupları, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında GSH düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Tabassum ve ark. (26) yaptıkları çalışmada, TAM tedavisinin, böbrekteki GSH ve total tiyol grupları (T-SH) içeriğinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu saptamışlardır. Taurin+TAM tedavili grubu, TAM tedavili grupla karşılaştırdıklarında, böbrekteki GSH ve

T-SH aktivitelerinde belirgin bir artış bulmuşlardır. Taurin tedavili grupta, kontrol grubuna göre, enzimatik olmayan antioksidanların değerlerinde belirgin bir fark bulunmamıştır. Taurin+TAM tedavili grubu, TAM tedavili grupla karşılaştırdıklarında böbrekteki glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR), GPx aktivitelerinde belirgin bir artış saptamışlardır. Azaltılmış taurin ile öncü-tedavi uygulanması ve PC (protein karbonil) içeriği, tükenmiş enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları onarır. Bu sonuçlar açıkça oksidatif stresin rolünü gösterir ve farede TAM'ın neden olduğu nefrotoksikliğe karşı taurinin koruyucu bir etkisini gösterir (26).

Çalışmamızda tümör kontrol grubunda beklendiği gibi, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla AOPP seviyesi artmış bulundu. Diğer tüm deney gruplarında anlamlı bir sonuç bulunmadı. Kilic ve Yıldırım orta yaşlı sıçanlarda 200 mg/kg/gün dozunda 7 gün süre ile yapılan taurin uygulaması sonrasında karaciğer AOPP düzeylerinde bir azalma saptamış ancak bu azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (30). Bizim çalışmamızın bulgularına göre taurin böbrek dokusundaki protein peroksidasyonunu önlemede yeterli derecede etkili olmamıştır. Tabassum ve ark. (26) TAM'ın kontrol grubuna göre farelerin böbreğindeki PC içeriğini belirgin bir şekilde artırdığını tespit etmişlerdir. Taurin (100 mg/kg) tedavisinin, kontrol grubu ile kıyaslandığında PC içeriğini değiştirmedeği görülmüştür. Taurin ile beraber TAM verilmiş farelerde, PC içeriğini sadece TAM verilmiş farelere göre belirgin bir şekilde daha düşük tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Ehrlich asit tümörünün oluşturduğu protein oksidasyonuna taurinin etkinliği görülmedi. Tabassum ve ark. (26) yaptığı çalışmada TAM'ın meydana getirdiği protein hasarına karşı taurin tedavisi anlamlı olarak protein hasarını azaltıcı yönde etki etmiştir. Çünkü TAM, belirgin bir şekilde protein oksidasyonunu azaltmıştır ve taurin etkisi anlamlı bulunmuştur. Taurin verilerek, oksidatif zararın hafifletilmesi, böbrekte hücrel proteinlerin yıkımını ve zar geçirgenlik kaybını önler (26).

Sonuç olarak; çalışmamızda eksojen taurin uygulamasının böbrek dokusunda antioksidan kapasitenin artışına neden olduğu ve lipid peroksidasyonu azaltarak organı koruduğu gösterilmiştir.

## Kaynaklar

- [1] Byers T, Perry G. (1992) Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annu Rev Nutr.* 12:139–159.
- [2] İşcan M, Çoban T. (1998) Normal ve neoplastik meme dokusunda antioksidan enzimler. *Klinik Gelişim.* 11:392–395.
- [3] Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, Husain SA. (2000) Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 59(2):163–170.
- [4] Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. (2001) Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther.* 26(2):141–144.
- [5] Han X, Budreau AM, Chesney RW. (2000) The taurine transporter gene and its role in renal development. *Amino Acids.* 19(3-4):499–507.
- [6] Heller-Stilb B, van Roeyen C, Rascher K, Hartwig HG, Huth A, Seeliger MW, Warskulat U, Haussinger D. (2002) Disruption of the taurine transporter gene (taut) leads to retinal degeneration in mice. *FASEB J.* 16(2):231–233.
- [7] Timbrell JA, Seabra V, Waterfield CJ. (1995) The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmacol.* 26(3):453–462.
- [8] Han X, Chesney RW. (2005) Regulation of TauT by cisplatin in LLC-PK1 renal cells. *Pediatr Nephrol.* 20(8):1067–1072.
- [9] Grisham MB, Granger DN. (1989) Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. *Clin Chest Med.* 10(1):71–81.
- [10] Huxtable RJ. (1992) Physiological actions of taurine. *Physiol Rev.* 72(1):101–163.
- [11] Harada H, Cusack BJ, Olson RD, Strow W, Azuma J, Hamaguchi T, Schaffer SW. (1990) Taurine deficiency and doxorubicin: interaction with the cardiac sarcolemmal calcium pump. *Biochem Pharmacol.* 39(4):745–751.
- [12] Milei J, Ferreira R, Llesuy S, Forcada P, Covarrubias J, Boveris A. (1992) Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization. *Am Heart J.* 123(2):339–345.
- [13] Osman A el-M, Ahmed MM, Khayyal MT, el-Merzabani MM. (1993) Hyperthermic potentiation of cisplatin cytotoxicity on solid Ehrlich carcinoma. *Tumori.* 79(4):268–272.
- [14] Mihara M, Uchiyama M. (1978) Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Ann Biochem.* 86(1):271–278.
- [15] Sun Y, Oberley LW, Li Y. (1988) A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 34(3):497–500.
- [16] Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951) Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193(1):265–275.
- [17] Ellman GL. (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 82(1):70–77.
- [18] Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. (1996) Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 49(5):1304–1313.
- [19] Hulka BS, Stark AT. (1995) Breast cancer: cause and prevention. *Lancet.* 346:883–887.
- [20] Abdullaev FI. (2001) Plant-derived agents against cancer. In: *Pharmacology and therapeutics in the new millennium* (Editors: Gupta SK), s. 345–354, Narosa Publising House, New Delhi.
- [21] Eppler B, Dawson R Jr. (2001) Dietary taurine manipulations in aged male Fischer 344 rat tissue: taurine concentration, taurine biosynthesis, and oxidative markers. *Biochem Pharmacol.* 62(1):29–39.
- [22] Lallemand F, De Witte P. (2004) Taurine concentration in the brain and in the plasma following intraperitoneal injections. *Amino Acids.* 26(2):111–116.
- [23] Portakal O, Ozkaya O, Erden Inal M, Bozan B, Kosan M, Sayek I. (2000) Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem.* 33(4):279–284.
- [24] Ohta H, Azuma J, Awata N, Hamaguchi T, Tanaka Y, Sawamura A, Kishimoto S, Sperelakis N. (1988) Mechanism of the protective action of taurine against isoprenaline induced myocardial damage. *Cardiovasc Res.* 22(6):407–413.

- [25] Yildirim Z, Kiliç N, Özer Ç, Babul A, Take G, Erdogan D. (2007) Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver. *Ann NY Acad Sci.* 1100:553-561.
- [26] Tabassum H, Parvez S, Rehman H, Dev Banerjee B, Siemen D, Raisuddin S. (2007) Nephrotoxicity and its prevention by taurine in tamoxifen induced oxidative stress in mice. *Hum Exp Toxicol.* 26(6):509–518.
- [27] Fadilloğlu E, Erdoğan H, Söğüt S, Kuku I. (2003) Protective effects of erdosteine against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *J Appl Toxicol.* 23(1):71–74.
- [28] Yilmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I, Ozcelik N. (2004) Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxicol.* 18(4):234–238.
- [29] Mukhopadhyay S, Das SK, Mukherjee S. (2004) Expression of Mn-superoxide dismutase gene in nontumorigenic and tumorigenic human mammary epithelial cells. *J Biomed Biotechnol.* 2004(4): 195–202.
- [30] Kiliç N, Yildirim Z. (2008) Effects of taurine and age on liver antioxidant status and protein oxidation. *Turk J Biochem.* 33(4):169-174.
- [31] Nicholls DG, Budd SL. (2000) Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev.* 80(1):315–360.
- [32] Nandhini AT, Thirunavukkarasu V, Ravichandran MK, Anuradha CV. (2005) Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats. *Singapore Med J.* 46(2): 82-87.
- [33] Pushpakiran G, Mahalakshmi K, Anuradha CV. (2004) Taurine restores ethanol-induced depletion of antioxidants and attenuates oxidative stress in rat tissues. *Amino Acids.* 27(1):91-96.
- [34] Brittebo EB, Darnerud PO, Eriksson C, Brandt I. (1993) Nephrotoxicity and covalent binding of 1,1- dichloroethylene in buthionine sulphoximine-treated mice. *Arch Toxicol.* 67(9):605–612.