

Diyabetik Sıçanlarda Taurinin Paraoksonaz, Arilesteraz ve Laktonaz Aktivitelerine Etkileri

Effects of Taurine on Paraoxonase, Arylesterase and Lactonase Activities in Diabetic Rats

Gülben Sayılan Özgün* Eray Özgün* Sevgi Eskiocak* Selma Süer Gökmen*
Necdet Süt** Mehmet Akıncı*

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Başvuru Tarihi: 14 Ekim 2016

Kabul Tarihi: 16 Kasım 2015

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabette taurinin plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Vücut ağırlıkları 204 ± 11 g olan otuz altı adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan, kontrol, taurin, diyabet ve diyabet+taurin olmak üzere rastgele ve eşit sayıda dört gruba ayrıldı. Diyabet oluşturmak için diyabet grubuna ve diyabet+taurin grubuna streptozotosin (40 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edildi. Taurin (%1), taurin grubu ve diyabet+taurin grubunun içme suyuna 21 gün boyunca eklendi. Plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri, malondialdehit ve HDL kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet grubunda plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri ve HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak azalırken malondialdehit düzeyleri anlamlı olarak arttı. Taurin tedavisi, streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerinde anlamlı bir artışa ve plazma malondialdehit düzeylerinde anlamlı bir azalmaya yol açtı.

Sonuç: Çalışmamız taurinin, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerini arttırıcı etkiye sahip olduğunu gösterdi. Taurin, diyabetin aterosklerotik komplikasyonlarının önlenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Streptozotosin ile oluşturulan diyabet; taurin; paraoksonaz; arilesteraz; laktonaz

ABSTRACT

Purpose: The aim of the present study was to investigate the effects of taurine on plasma paraoxonase, arylesterase and lactonase activities in streptozotocin-induced experimental diabetes.

Materials and Methods: Thirty-six Sprague-Dawley female rats, which have 204 ± 11 g body weight, were divided into four groups randomly and equally: control, taurine, diabetes and diabetes+taurine. To

induce diabetes streptozotocin (40 mg/kg) was injected intraperitoneally to diabetes group and diabetes+taurine group. Taurine (1%) was added to drinking water of taurine group and diabetes+taurine group for 21 days. Plasma paraoxonase, arylesterase and lactonase activities, malondialdehyde and HDL cholesterol levels were measured.

Results: Plasma paraoxonase, arylesterase and lactonase activities and HDL cholesterol levels were significantly decreased whereas plasma malondialdehyde levels were significantly increased in diabetes group when compared with control group. Taurine treatment caused a significant increase on plasma paraoxonase, arylesterase and lactonase activities and a significant decrease on plasma malondialdehyde levels in streptozotocin-induced diabetic rats.

Conclusion: Our study showed that taurine has an increasing effect on plasma paraoxonase, arylesterase and lactonase activities in streptozotocin-induced experimental diabetes. Taurine may be useful for preventing the atherosclerotic complications of diabetes.

Key words: Streptozotocin-induced diabetes; taurine; paraoxonase; arylesterase; lactonase

GİRİŞ

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalık olup insanların yaşam tarzındaki değişiklik nedeniyle tüm dünyada insidansı giderek artmaktadır [1]. Diyabette görülen nefropati, retinopati, nöropati, serebrovasküler hastalıklar ve ateroskleroz gibi komplikasyonlar yaşam kalitesini ve süresini azaltmaktadır [1,2]. Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanabilir ve diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynar [3]. Oksidatif stresin artması protein, lipid ve DNA gibi önemli biyolojik moleküllerde hasar meydana getirir [4]. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve en önemli belirteçlerinden biridir [5].

Paraoksonaz (PON) enzim ailesi; başlıca karaciğerde sentez edilen PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç enzimden oluşur. Dolaşımında HDL'ye bağlı olarak taşınan PON1 ve PON3 enzimleri, antioksidan ve aterosklerozun gelişmesini önleyici özelliğe sahiptir [6,7]. PON enzimlerinin en sık bilinen aktiviteleri; arilesteraz aktivitesi ve enzim ailesine adını veren paraoksonaz aktivitesi olmasına rağmen tüm PON enzimlerinin temelde birer laktonaz olduğu ve esas aktivitelerinin laktonaz aktivitesi olduğu gösterilmiştir [8]. PON1 dışındaki PON enzimlerinin, paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ya yoktur ya da çok düşük düzeydedir [7].

Taurin (2-aminoetan sülfonik asid), vücuttaki sentez kapasitesi çok düşük olmakla birlikte esas olarak karaciğerde metiyonin ve sisteinden sentezlenen serbest bir aminoasittir. Vücutta, osmoregulasyon, nörotransmitter düzenlenmesi ve safra asidi konjugasyonu gibi birçok farklı biyolojik süreçte görev alır [9].

Literatürde taurinin deneysel diyabette plazma paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır [10,11] ancak laktonaz aktivitesini ölçen çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmanın amacı; deneysel diyabette taurinin plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmamız deneysel diyabette taurinin laktonaz aktivitesine etkisini araştırılması açısından ilki teşkil etmektedir.

Daha önceki çalışmamız, deneysel diyabetin, serum paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerini ve serum PON1 ve PON3 protein düzeylerini azalttığını oysa antioksidan etkili lipoik asit tedavisinin ise bu enzimlerin aktivitelerinde ve protein düzeylerinde bir artışa yol açtığını gösterdi [12]. PON1 ve PON3 enzimlerinin her ikisi de laktonaz aktivitesine sahip olduğundan, bu çalışmada, taurinin, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin yanısıra laktonaz aktivitesine etkisinin de araştırılması planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Kimyasallar

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar uygun analitik saflıkta olup Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, ABD)'dan veya Merck (Darmstadt, Almanya)'den temin edilmiştir.

DeneySEL protokol

Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır (Tarih: 30.03.2012, no: TÜHDYEK-2012/28).

Standart koşullarda yetiştirilen erişkin dişi Sprague-Dawley sıçanlar Trakya Üniversitesi Deneysel Hayvanları Birimi'nden temin edilerek bazal diyet ile beslendiler. $22 \pm 2^\circ\text{C}$ oda ısısı, %55 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritim sağlandı. Çalışmada vücut ağırlıkları 204 ± 11 g olan 36 adet sıçan; kontrol (n=9), taurin (n=9), diyabet (n=9) ve diyabet+taurin (n=9) grupları olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı.

Diyabet oluşturmak için, taze olarak pH 4.5 sitrat tamponu ile hazırlanan STZ (40 mg/kg) kullanıldı. Diyabet ve diyabet+taurin gruplarına tek doz STZ, kontrol ve taurin gruplarına ise eş zamanlı olarak pH 4.5 sitrat tamponu intraperitoneal olarak verildi. STZ uygulandıktan 72 saat sonra, sıçanların kuyruk veninden kan glukoz düzeyleri Accu-Chek Active marka glukometre cihazı (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) ile ölçüldü. STZ uygulanan tüm sıçanların kan glukoz düzeyi 200 mg/dL'nin üzerindeydi ve bu sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi [12,13]. Diyabet+taurin grubunun ve taurin grubunun içme suyuna 21 gün boyunca her gün taze olarak hazırlanan %1 (ağırlık/hacim) taurin eklendi [14]. Deney sonunda sıçanların kuyruk veninden alınan kanda glukoz düzeyleri ölçüldü. Ksilazin (10 mg/kg) ve ketamin (50 mg/kg) anestetikleri uygulanan sıçanların batin ön duvarı insizyonla açılıp diyaframdan kalbe ulaşıldı ve ponksiyonla kanları alınarak sakrifiye edildi. Heparinli tam kan örnekleri $3000g$ 4°C 'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri analiz gününe kadar -80°C 'de saklandı.

Plazma HDL kolesterol (HDL-C) ölçümü

Plazma HDL-C düzeyleri, Siemens Advia 1800 (Siemens Healthcare diagnostics, Tokyo, Japonya) marka otoanalizör ile orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

Plazma MDA ölçümü:

Plazma MDA düzeyleri ölçümünde Ohkawa metodu kullanıldı [15]. Sonuçlar nmol/mL olarak ifade edildi.

Plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri ölçümü

Diyabette arttığı ve paraoksonaz ölçümünde interferansa yol açtığı gösterilen bütirilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu için plazma örnekleri Abbott ve ark. [16] tarafından tanımlandığı şekilde 5×10^{-6} mol/L eserin ile 25°C 'de 10 dakika inkübe edildi.

Plazma paraoksonaz aktivitesi Gan ve ark. [17] metodu ile çalışıldı. Paraoksonaz aktivitesi, 1 mM CaCl_2 ve 1 mM paraokson çözeltisi içeren Tris-HCl (50mM, pH:8) kullanılarak 25°C 'de 412 nm'de kinetik olarak ölçüldü. Oluşan p-nitrofenol miktarının hesaplanması için molar ekstinksiyon katsayısı olarak $17000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ kullanıldı. Enzim ünitesi, 1 dakikada 1 μmol p-nitrofenol oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi. Paraoksonaz aktivitesi U/L olarak verildi [17].

Plazma arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri sırasıyla, Gan ve ark. [17] ve Draganov ve ark. [18] metodları ile çalışıldı. Arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri, 1 mM CaCl_2 ve sırasıyla 1 mM fenilasetat ve dihidrokumarin çözeltisi içeren Tris-HCl (50mM, pH:8) kullanılarak 25°C 'de 270 nm'de kinetik olarak ölçüldü. Arilesteraz ve laktonaz enzim aktivitelerinin hesaplanması için molar ekstinksiyon katsayısı olarak sırasıyla, $1310 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [17] ve $1295 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [18] kullanıldı. Enzim ünitesi, 1 dakikada 1 mmol ürün oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi. Arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri U/L olarak verildi.

Gruplara ait plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerinin kontrol grubuna göre yüzde değerleri: (Grubun enzim aktivitesi ortalaması/ Kontrol grubunun enzim

aktivitesi ortalaması)*100 formülü ile hesaplanmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Tüm gruplardaki değişkenler normal dağılıma uyduğu için gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemede Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi kullanıldı, anlamlı farklılık saptandığında bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede; HDL-C değişkenine ilişkin grup varyansları homojen olduğundan Tukey, HDL-C haricindeki diğer değişkenlere ilişkin grup varyansları homojen olmadığından Tamhane post-hoc testleri kullanıldı. Plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz enzim aktiviteleri ile HDL-C düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tüm parametreler ortalama±standart sapma (Ort.±SD) olarak ifade edildi ve $p<0.05$ 'in altındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Deney başlangıcında grupların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Deney sonunda STZ ile diyabet oluşturulan (diyabet ve diyabet+taurin) gruplardaki sıçanların vücut ağırlığı, kontrol ve taurin gruplarına göre anlamlı derecede azalmıştı (tümü için $p<0.05$) (Tablo 1).

STZ ile diyabet oluşturulan grupların 72. saat ve deney sonu kan glukoz düzeyleri, hem kontrol hem de taurin gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti (tümü için $p<0.05$). Diyabet grubu ile diyabet+taurin grubu arasında 72. saat ve deney sonu kan glukoz değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1).

STZ ile diyabet oluşturulan grupların plazma MDA düzeyleri kontrol ve taurin gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti (tümü için $p<0.05$). Diyabet+taurin grubunun plazma MDA düzeyi ise diyabet grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 2)

Tablo 1. Grupların vücut ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri
Table 1. Body weights and blood glucose levels of groups

Grup (n)	Vücut ağırlığı (g)		Kan glukozu (mg/dL)	
	Deney başlangıcı	Deney sonu	72. saat	Deney sonu
Kontrol (9)	203.11±7.72	209.89±10.68	109.56±10.45	109.44±9.13
Taurin (9)	203.33±14.40	210.67±17.10	110.22±5.56	114.11±7.93
Diyabet (9)	204.00±12.00	163.56±14.14 ^{ab}	453.11±43.30 ^{ab}	463.44±64.27 ^{ab}
Diyabet+taurin (9)	206.22±12.08	170.00±14.76 ^{ab}	440.33±71.28 ^{ab}	437.89±70.77 ^{ab}

İstatistiksel analiz Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi ile yapıldı.

a: $p<0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırma yapıldı.

b: $p<0.05$ taurin grubuna göre karşılaştırma yapıldı.

Tablo 2. Grupların plazma MDA ve HDL-C düzeyleri ve enzim aktiviteleri

Table 2. Plasma MDA and HDL-C levels and enzyme activities of groups

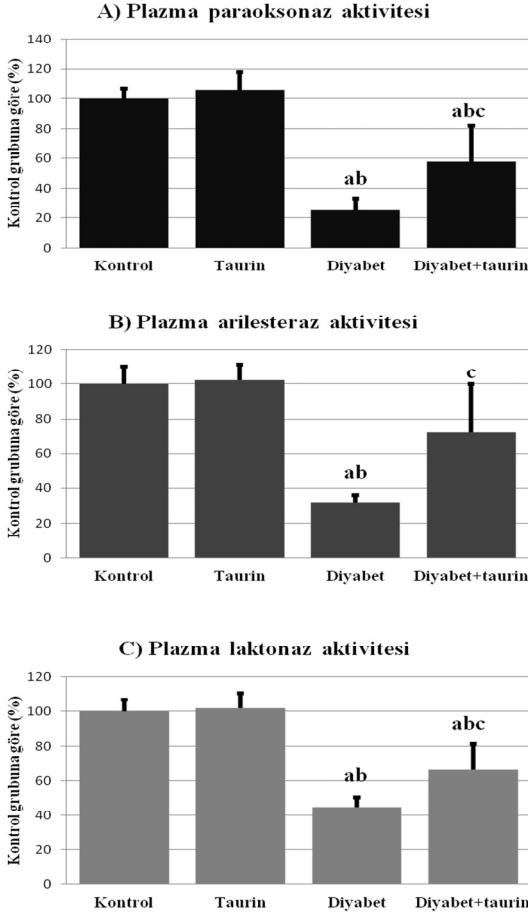
Grup (n)	MDA (nmol/mL)	HDL-C (mg/dL)	Paraoksonaz (U/L)	Arilesteraz (U/L)	Laktonaz (U/L)
Kontrol (9)	4.35±0.17	17.84±2.56	174.61±12.11	77.04±7.72	26.58±1.83
Taurin (9)	4.07±0.33	16.39±1.58	185.41±20.47	78.80±6.98	27.10±2.30
Diyabet (9)	7.37±0.79 ^{ab}	13.46±2.78 ^a	43.84±14.31 ^{ab}	24.42±3.26 ^{ab}	11.93±1.52 ^{ab}
Diyabet+taurin (9)	5.51±0.65 ^{abc}	15.78±2.08	100.89±42.48 ^{abc}	55.53±21.45 ^c	17.62±4.07 ^{abc}

İstatistiksel analiz Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi ile yapıldı.

a: $p<0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırma yapıldı.

b: $p<0.05$ taurin grubuna göre karşılaştırma yapıldı.

c: $p<0.05$ diyabet grubuna göre karşılaştırma yapıldı.



Şekil 1. Grupların plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelemi kontrol grubuna göre yüzdeleri (%)

Figure 1. Plasma paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of groups according to control group percentages (%)

Şekil 1 açıklaması: Şekilde gruplara ait plazma A) paraoksonaz, B) arilesteraz ve C) laktonaz aktivitelemi görülmektedir. Herbir aktivite için, kontrol grubuna göre Yüzde değeri: (Grupun enzim aktivitelemi ortalaması/ Kontrol grubunun enzim aktivitelemi ortalaması)*100 formülü ile hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz Tek Yönlü Varyans Analizi yöntemi ile yapıldı.

- a: $p < 0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırma yapıldı.
 b: $p < 0.05$ taurin grubuna göre karşılaştırma yapıldı.
 c: $p < 0.05$ diyabet grubuna göre karşılaştırma yapıldı.

Diyabet grubunun plazma HDL-C düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Diyabet+ taurin grubu ile diyabet

grubu arasında plazma HDL-C düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Grupların plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelemi Tablo 2'de bu aktivitelemi kontrol grubuna göre yüzdeleri ise Şekil 1'de gösterilmektedir. Kontrol grubuna göre plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelemi yüzdeleri sırasıyla taurin grubunda: %106, %102 ve %102; diyabet grubunda: %25, %32 ve %45; diyabet+taurin grubunda: %58, %72 ve %66 idi. Diyabet grubunun plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelemi kontrol ve taurin gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (tümü için $p < 0.05$). Diyabet+taurin grubunun plazma paraoksonaz ve laktonaz aktivitelemi kontrol ve taurin gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (her ikisi için $p < 0.05$). Bununla beraber diyabet+taurin grubunun plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelemi diyabet grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (tümü için $p < 0.05$) (Tablo 2) (Şekil 1).

Plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelemi ile HDL-C düzeyleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde hiçbir grupta anlamlı ilişki bulunamadı ($P > 0,05$).

TARTIŞMA

Diabetes mellitusta hiperglisemiye bağılı olarak artan reaktif oksijen türleri, oksidatif stresin ve aterosklerotik hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır [19]. PON1 ve PON3 enzimleri HDL'nin yapısında bulunan antioksidan enzimlerdir [6]. PON1, LDL'yi oksidasyondan koruyup makrofaj köpük hücre oluşumunu azaltarak, aterosklerozun gelişmesini önler [20]. Tip 2 diyabetlilerde aterosklerotik riskin belirlenmesinde PON1'in HDL'den daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir [21]. PON3 enzimi, PON1 kadar iyi bilinmemesine rağmen PON1'e benzer şekilde aterosklerozun önlenmesinde rol oynar [6,22]. Taurin vücutta en fazla miktarda bulunan serbest aminoasittir ve vücuttaki temel kaynağı diyetdir. Taurinin diyabetin ön-

lenmesinde etkili olabileceğine dair klinik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır [23].

Bu çalışmada STZ ile oluşturulan deneysel diyabette taurinin plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine etkilerini araştırmayı amaçladık. PON1 ve PON3 enzimlerinin her ikisinin de laktonaz aktivitesine sahip olması nedeniyle çalışmamızda, taurinin, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin yanısıra laktonaz aktivitesine etkisini de araştırdık.

STZ, pankreas beta hücrelerine direkt toksik olması nedeniyle deneysel diyabet oluşturmada yaygın olarak kullanılmaktadır [24]. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak [12, 25,26], STZ uygulanan sıçanlarda hiperglisemi ve vücut ağırlığında azalma görüldü. Bu bulgularımız STZ uygulanan sıçanlarda deneysel diyabet modelinin oluştuğunu kanıtlamaktadır. Literatürde, taurinin diyabetik sıçanlarda kan glukoz düzeyleri ve vücut ağırlıklarına etkisi ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Ağca ve ark. [25] 8 hafta süreyle %2 oranında içme suyuna eklenen taurinin, Tappia ve ark. [26] ise 8 hafta süreyle oral yoldan 400 mg/kg/gün taurinin diyabetik sıçanlarda kan glukoz düzeylerini ve vücut ağırlıklarını değiştirmediklerini bildirmişlerdir. Diğer yandan Tas ve ark. [11], 5 hafta süreyle %1 oranında içme suyuna uygulanan taurinin diyabetik sıçanlarda kan glukoz düzeylerini azaltıp vücut ağırlıklarını arttırdığını bildirirken, Ikubo ve ark. [27] ise 4 hafta süreyle 500 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanan taurinin diyabetik sıçanlarda kan glukoz düzeylerini değiştirmeyip vücut ağırlıklarını anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda taurin uygulanan diyabetik sıçanların kan glukoz düzeylerinde ve vücut ağırlıklarında diyabetik gruba göre anlamlı fark görülmedi. Bulgularımız ışığında 3 hafta süreyle %1 oranında içme suyuna eklenen taurinin diyabetik sıçanların kan glukoz düzeylerine ve vücut ağırlığına anlamlı bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Diyabetik sıçanlarda plazma MDA düzeylerinin arttığını, taurin uygulamasının ise plazma MDA düzeylerindeki artışı önlediğini bulduk.

Sonuçlarımız daha önceki çalışmalar [11,25] ile uyumlu olup taurinin deneysel diyabette lipid peroksidasyonundaki artışı önlediğini göstermektedir.

STZ ile oluşturulan deneysel diyabette plazma/serum HDL-C düzeylerinin azaldığı [28-30] ya da değişmediği [12,31,32] bildirilmiştir. Diyabetik sıçanların plazma HDL-C düzeyleri anlamlı olarak azaldı. Diyabetik sıçanlara taurin verilmesi plazma HDL-C düzeylerini artırmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Oysa literatürde daha uzun süreli taurin tedavisinin HDL-C düzeylerini artırdığı bildirilmiştir [28,29]. Çalışmamızda diyabet grubu ile diyabet+taurin grubu arasında plazma HDL-C bakımından istatistiksel fark bulunmaması taurin uygulama süresinin daha kısa olmasından kaynaklanmış olabilir.

Diyabette serum/plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerinin azaldığı, hem diyabetik bireylerde [33-35] hem de deneysel çalışmalarda [10,11] gösterilmiştir. Çalışmamız önceki çalışmalarını destekler biçimde, deneysel diyabet oluşturulan sıçanların plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerinin anlamlı olarak azaldığını gösterdi. PON1 ve PON3, dolaşımda HDL'ye bağlı taşındığından [6], diyabetik sıçanların plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerindeki azalmada, plazma HDL-C düzeyindeki azalmanın rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yapılan korelasyon analizinde bu enzim aktiviteleri ile HDL-C düzeyleri arasında hiçbir grupta anlamlı ilişki bulunmadı. Diyabetik sıçanların plazma HDL-C düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmasına rağmen bu enzim aktivitelerinin azaldığını gösterdiğimiz önceki çalışmamız da bu bulgumuzu destekler niteliktedir [12]. PON1 ve PON3 enzimlerinin oksidatif strese karşı tampon olarak rol oynamaları ve oksidatif stresin artması ile inaktive olmaları nedeniyle [6,22,36], plazma paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerindeki azalmadan lipid peroksidasyonundaki artış da sorumlu olabilir.

5. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
6. Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):20–36.
7. She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(6):597–632.
8. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res*. 2005;46(6):1239–47.
9. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*. 2012;42(5):1529–39.
10. Gavrovskaja LK, Ryzhova OV, Safonova AF, Aleksandrova Ila, Saponov NS. Effect of taurine and thiocitacide on carbohydrate metabolism and the antioxidant system in rats with experimental diabetes. *Eksp Klin Farmakol*. 2008;71(3):34–5.
11. Tas S, Sarandol E, Ayvalik SZ, Serdar Z, Dirican M. Vanadyl sulfate, taurine, and combined vanadyl sulfate and taurine treatments in diabetic rats: effects on the oxidative and antioxidative systems. *Arch Med Res*. 2007;38(3):276–83.
12. Ozgun E, Ozgun GS, Gokmen SS, Eskioçak S, Sut N, Akıncı M, et al. Effect of lipoic acid on serum paraoxonase-1 and paraoxonase-3 protein levels and activities in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; doi: 10.1055/s-0042-101164.
13. Ozgun GS, Ozgun E, Eskioçak S, Sut N. The effect of L-carnitine on nitric oxide metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turk J Biochem*. 2014;39(4):416–21.
14. Winiarska K, Szymanski K, Gorniak P, Dudziak M, Bryla J. Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits. *Biochimie*. 2009;91(2):261–70.
15. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95(2):351–8.
16. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(11):1812–8.
17. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos*. 1991;19(1):100–6.
18. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33435–42.
19. Bashan N, Kovsan J, Kachko I, Ovadia H, Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev*. 2009;89(1):27–71.
20. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med*. 2004;37(9):1304–16.
21. Patra SK, Singh K, Singh R. Paraoxonase 1: A better atherosclerotic risk predictor than HDL in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):108–11.
22. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopadhyay A, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(4):542–7.
23. Imae M, Asano T, Murakami S. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome. *Amino Acids*. 2014;46(1):81–8.
24. Bell RH Jr, Hye RJ. Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. *J Surg Res*. 1983;35(5):433–60.
25. Agca CA, Tuzcu M, Hayirli A, Sahin K. Taurine ameliorates neuropathy via regulating NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling cascades in diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2014;71:116–21.
26. Tappia PS, Xu YJ, Rodriguez-Leyva D, Aroutiounova N, Dhalla NS. Cardioprotective effects of cysteine alone or in combination with taurine in diabetes. *Physiol Res*. 2013;62(2):171–8.
27. Ikubo N, Saito M, Tsounapi P, Dimitriadis F, Ohmasa F, Inoue S, et al. Protective effect of taurine on diabetic rat endothelial dysfunction. *Biomed Res*. 2011;32(3):187–93.
28. Lin S, Yang J, Wu G, Liu M, Luan X, Lv Q, et al. Preventive effect of taurine on experimental type II diabetic nephropathy. *J Biomed Sci*. 2010;17(Suppl 1):S46.
29. Wang GG, Li W, Lu XH, Zhao X, Xu L. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats. *Croat Med J*. 2013;54(2):171–9.
30. Li W, Wang G, Lu X, Jiang Y, Xu L, Zhao X. Lycopene ameliorates renal function in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(8):5008–15.
31. Tappia PS, Thliveris J, Xu YJ, Aroutiounova N, Dhalla NS. Effects of amino acid supplementation on myocardial cell damage and cardiac function in diabetes. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(3):e17–22.

32. Xu J, Lee ES, Baek SH, Ahn SY, Kim S, Na KY, et al. Effect of bilirubin on triglyceride synthesis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Korean Med Sci.* 2014;29(Suppl 2):S155-63.
33. Nair SP, Shah NC, Taggarsi A, Nayak U. PON1 and its association with oxidative stress in type I and type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2011;5(3):126-9.
34. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: relevance to diabetes. *Atherosclerosis.* 2006;187(1):74-81.
35. Savu O, Serafinceanu C, Grajdeanu IV, Iosif L, Gaman L, Stoian I. Paraoxonase lactonase activity, inflammation and antioxidant status in plasma of patients with type I diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2014;42(2):523-9.
36. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CL, et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1999;26(7-8):892-904.

Yazışma adresi:

Gülben Sayılan Özgün

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

Edirne, Türkiye

E-mail: gulben_syln@hotmail.com
