

Santral Sinir Sisteminde Taurinin Rolü ve Dozun Önemi

Role of Taurine in the Central Nervous System and Important of Dose

Sibel Dinçer, Nida Aslan Karakelle

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Taurin; 2-aminoetansülfonik asit, santral sinir sisteminde bulunan önemli bir endojen aminoasittir. Vücudumuzda santral sinir sistemi gelişimi, termoregülasyon, anti-inflamatuar etkiler, antioksidasyon, osmoregülasyon, kalsiyum homeostazi gibi pek çok fizyolojik mekanizmada rol oynar. Bu yararlı etkileri sebebi ile taurin son zamanlarda giderek popüler olmaktadır. Taurin günlük yaşantımızda kullandığımız birçok üründe bulunmaktadır. Ancak yapılan son araştırmalara göre tamamen tehlikesiz olduğu saptanamamıştır. Taurin kullanımının artması sebebi ile incelenmesi oldukça önem kazanmaktadır. Bu nedenle yaptığımız çalışmalardan ve literatürdeki diğer çalışmalardan yola çıkarak; taurinin yararlı ve zararlı etkilerini, uygun doz miktarını ve nörodejeneratif süreçteki rolünü bu derlemede incelemeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: Taurin, santral sinir sistemi, doz, aminoasit, antioksidan, nörodejeneratif hastalıklar

Geliş Tarihi: 05.03.2019

Kabul Tarihi: 22.03.2019

ABSTRACT

Taurine, 2-aminoethanesulfonic acid is an important endogenous amino acid found in the central nervous system. In our body, it plays a role in many physiological mechanisms such as central nervous system development, thermoregulation, anti-inflammatory effects, antioxidation, osmoregulation, calcium homeostasis. Due to these beneficial effects, taurine has become popular recently. Taurine is found in many products we use in our daily life. However, according to recent research, it was not found to be completely safe. It is very important to examine the use of taurine due to increased use. Therefore, based on our studies and other studies in the literature; we tried to examine the beneficial and harmful effects of taurine, the appropriate dose amount and its role in the neurodegenerative process in this review.

Key Words: Taurine, central nervous system, dose, amino acid, antioxidant, neurodegenerative diseases

Received: 03.05.2019

Accepted: 03.22.2019

Taurin Nedir?

Taurin ilk olarak 1827 yılında Avusturyalı bilim adamları Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelon tarafından boğa safra sırasından elde edilmiştir. İsmi Latince'deki Taurus'tan yani boğadan alır. Yarı esansiyel metiyonin ve sisteinden türetilen sülfür türevi bir aminoasittir (1-3). Taurinin esansiyel (temel) aminoasitlerden farkı "şartlı" bir aminoasit olmasıdır. Genellikle aminoasit olarak adlandırılır, fakat karboksil grubu içermez. Temel aminoasitler vücut tarafından üretilemez ve gıdalar yoluyla alınmaları gerekir. Ancak taurin vücutta doğal olarak bulunur, vücudumuz taurin üretme yetisine sahiptir (4). Safranın ana bir bileşenidir ve kalın bağırsakta bulunur. İnsan vücudunun toplam ağırlığının yaklaşık % 0,1'ini oluşturur (1, 5).

Vücutta beyin ve karaciğer taurin sentezinden sorumlu en önemli iki organdır. Hayvan dokularının çoğunda, özellikle kaslarda konsantrasyonun yüksek olduğu görülmektedir. Taurinin dokulardaki konsantrasyonu iki kaynaktan gelir: biyosentez ve diyet. Yumurta, süt ürünleri, kırmızı et, balık, kalamar ve istiridye gibi besinler taurin içerir (7). Anne sütünde de bir miktar taurin vardır (4). Günümüzde taurin kullanımı oldukça popüler bir yere sahiptir. Günlük yaşamımızda kullandığımız birçok ürün taurin içermektedir. Bebek mamaları, kedi mamaları, enerji içecekleri, saç bakım ürünleri, diğ macunları gibi birçok ürün bir miktar taurin içermektedir.

Taurinin Organizmadaki Fonksiyonları

İn vivo ve in vitro çalışmalar; taurinin, vücutta birçok fonksiyonun gerçekleşmesinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Taurin hücre zarını güçlendirir. Maddelerin hücre zarından geçişlerine yardımcı olur. Kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum seviyelerini düzenler (1). Kasların fonksiyonel olarak çalışması için taurin gereklidir. Kalıtsal ve edinilmiş çeşitli kas hastalıklarında terapötik bir ajan olarak anahtar rol oynamaktadır. Hücre bazındaki koruyucu özelliklerinden dolayı vücudun her türlü egzersize karşı direncini artırır (6). Taurinin konjestif kalp yetmezliğine karşı da etkili olduğu saptanmıştır (8) ve Japonya'da konjestif kalp yetmezliği için taurin tedavi edici bir ajan olarak kabul edilmiştir (3).

Sinir sistemini düzenlemeye yardımcı eder. Serbest radikal hasarının önlenmesinde elzemdir (9). Serbest radikallere karşı koruma sağlar ve bu da taurini yaşlanmayla mücadelede birinci sınıf bir antioksidan haline getirir (10). Taurinin anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (11-16).

Taurinin retinadaki nöronal yapı üzerinde olumlu etkileri vardır. Retinadaki sinaptik iletiyi düzenleyen bir nöromodülatör olarak görev yapar (17). Mavi ışığın neden olduğu retinadaki nöronal hücre apoptozisini önemli ölçüde baskılar. Ayrıca mavi ışığa karşı hücre direncini artırır ve hücre sağ kalımında önemli bir role sahiptir (18). Kronik taurin takviyesinin (4-12 hafta) diyabetik retinopatiyi iyileştirici etkileri gösterilmiştir (19). Epilepsiyi tedavi edici etkisi vardır Çünkü epilepsi hastalarında taurin eksikliği olduğu gösterilmiştir (20). Otizmin etyolojisinde en önemli neden genetik faktörlerdir. Ancak çalışmalar bu hastalıkta oksidatif stres ve inflamasyonun da rolünü göstermektedir. Bu nedenle, iyi bilinen bir antioksidan ve antiinflamatuar olan taurin, otizm tedavisini için ön plana çıkmaktadır (21).

Taurin enerji metabolizması ile de yakından ilgilidir. Taurin istirahatta enerji tüketim potansiyelini uyarak obezitenin önlenmesine katkıda bulunur (22). Taurin takviyesi, hem tip 1 ve tip 2 diyabetin komplikasyonlarının önlenmesinde hem de tedavisinde önemli rol oynar (2). Taurin takviyesi tip 2 diyabette kan glukozunu azaltır ve insülin duyarlılığının geri kazanılmasına yardımcı olur; ancak tip 1 diyabette, hücre fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak glukoz stabilitesi üzerinde olumsuz etkiler gösterebilir (23).

Taurinin çeşitli toksik ajanların yarattığı doku hasarında da koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin sıçanlarda lipopolisakkarit (LPS) endotoksemisine bağlı karaciğer hasarını önlemektedir (24). Biz de sıçanlarda karbontetraklorüre bağlı karaciğer hasarı üzerine sistemik taurin uygulamasının etkisini incelediğimiz bir çalışmamızda, taurinin hepatoselüler nekroz ve atrofisinin önlenmesi konusunda belirgin bir koruyucu etki yarattığını gözlemledik (14). Yine sıçanlarda yaptığımız bir diğ çalışmada ana safra ligasyonu ile safra birikimine bağlı karaciğer hasarında taurinin oksidan hasarı ve hücre hasarını önlediğini gösterdik (25). Ayrıca taurinin yüksek kolesterol diyetinden kaynaklanan plazma ve karaciğer kolesterol seviyelerini azalttığı da bilinmektedir (26).

Çeşitli konsantrasyonlarda taurin içeren formülasyonlar, cilt (12, 27) ve kolon anastomoz yara iyileşmesini (28) artırır, ayrıca diğ eti (29), maksiller mukoza (30) ve periodontal dokuda (5, 31) iyileşme sağlar. Taurin normal hücre farklılaşması ve immün olgunlaşma için de gereklidir (5, 10, 32).

Taurinin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Taurin vücuttaki birçok sistem üzerine etki eder. Ancak santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini ayrı bir başlık altında incelemek yararlı olabilir. Taurinin santral sinir sisteminde önemli bir antioksidan ve tedavi edici bir ajan olduğu literatürdeki çok sayıda çalışmayı irdeleyen derlemelerde belirtilmiştir (3, 33).

Taurin, bir nörotransmitter olarak, santral sinir sisteminin gelişiminde nörotrofik faktördür. Zarin yapısal bütünlüğünün korunmasında bir nöroprotektan olarak işlev görür (34). Taurin, gelişmekte olan beyin dentat girusundaki ve hipokampal progenitor hücrelerindeki hücre proliferasyonunu düzenler. Sinaps gelişimiyle ilişkili protein seviyelerini etkiler. Nöron gelişimi üzerinde etkilidir (35). Taurin uygulamasının, prenatal strese maruz kalmış genç sıçanlarda bilişsel işlevleri önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (36). Beyin hasarından sonra taurin takviyesi, beyin hücrelerinde oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyona karşı etkili olur; bunun nedeni taurinin nöronlarda koruyucu ve uyarıcı etkilere sahip olmasıdır (16).

Taurin kalsiyum taşınmasında ve homeostazın düzenlenmesinde osmoregülatör ve nöromodülatör olarak çoklu hücre fonksiyonlar göstermektedir (37, 38). Taurin nöroprotektif fonksiyonlarını glutamatin neden olduğu ekzitotoksisteye karşı, hücre içi kalsiyum seviyesindeki artışı ve endoplazmik retikulumdaki stresi azaltarak gösterir. İnhibitör G proteinleri yoluyla fosfolipaz C (PLC) sinyal yoluna negatif olarak bağlanmış olan metabotropik taurin reseptörlerinin varlığı yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur (9, 39).

Santral sinir sisteminde nöromodülatör rolü olan taurinin nöronları çeşitli ajanların (hipoksi, hipoglisemi, iskemik, oksidatif stres, metabolik toksinler vb.) yarattığı hasardan koruduğu bilinmektedir (1, 16, 36, 40-42). Taurinin, farelerde travmatik omurilik yaralanmasından sonra interlekin-6 (IL-6) ve miyeloperoksidaz (MPO) seviyelerini doza bağlı olarak anlamlı şekilde düşürdüğü ve subaraknoid boşluklarda nötrofil birikimini azalttığı gösterilmiştir (43).

Yapılan bir çalışmada taurin ve iki yakın homologu aminometansülfonik asitin ve homotaurinin, tip 2 diabetes mellituslu sıçanların beyinde gelişen oksidatif stres üzerindeki akut etkileri incelenmiştir. Diyabetik sıçanların beyinde oksidatif strese işaret eden biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklere karşı taurinin koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (44). Biz de 2012 yılında yaptığımız bir çalışmada; taurinin, LPS uygulamasına bağlı olarak sıçan beyinde indüklenen oksidatif stres ve lipid peroksidasyona karşı koruyucu etki gösterdiğini gözlemledik. Taurin, LPS uygulanan gruplarda özellikle hipokampus, frontal korteks, temporal korteks, parietal korteks, bazal ön beyin, serebellum ve beyin sapında lipid peroksidasyon seviyelerini belirgin şekilde azaltmıştır (45).

Taurinin birçok demans formuna karşı nöroprotektif özellikler sergilediği yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (15). Özellikle Alzheimer hastalığı üzerine etkileri dikkat çekicidir ve bu çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği derlemeler mevcuttur (46).

Taurin seviyelerindeki azalma, birçok dokuda yaşlanma sürecine eşlik eder. Beyin taurin seviyelerinin azalması bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilir ve kronik taurin uygulanmasının yaşa bağlı hafıza kayıplarını hafiflettiği ortaya konulmuştur. Serebellum ve striatum, yaşlanma sürecinde taurin azalmasının gösterildiği en tutarlı beyin bölgeleridir (47-49). Bununla birlikte yapılan bir çalışma hipokampüsteki taurin düzeylerinin yaşlanma ile değişmediğini vurgulamaktadır. Taurin takviyesi ile elde edilen hafıza üzerindeki yararlı etkilerin, hücre depolarının dışında, başka moleküler mekanizmalardan kaynaklanabileceğine dikkat çekilmektedir (49). Biz de halen devam eden bir çalışmamızda oral taurin takviyesinin çok yaşlı sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerindeki etkisini bazı moleküler mekanizmalar üzerinden açıklamaya çalışacağız (G.Ü.-BAP-01/2017-30-'Sıçanlarda İntraserebroventriküler Aβ1-42 Uygulamasının Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi: Taurinin ve Peroksidazların Rolü').

Taurin Kullanımında Dozun Önemi

Yapılan birçok çalışma ile taurinin yararlı etkileri ortaya konulmuştur. Doza bağlı olarak taurinin yararlı etkileri yerini zararlı etkilere bırakabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar taurinin etkilerinin doz bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca taurinin doz ayarlamasının yaşa bağlı olarak yapılması gerekmektedir. Yaşlı veya hastalıklı beyin için taurin takviyesi faydalı olmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar ergenlerin takviyeden faydalanma olasılıklarının olmadığını ve yüksek dozda kronik taurin alımının olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (50).

Curran ve arkadaşlarının birçok çalışmanın sonucundan yola çıkarak yazdıkları derlemede "optimal dozda ve doğru koşullarda uygulanan" taurinin nöroprotektif etki sağlayabileceği vurgulanmaktadır (51).

Enerji içeceklerinin artan tüketimi nedeniyle taurin ve kafeinin etkilerini inceleyen çalışmalar literatürde artmaktadır. Enerji içeceği içen bireylerde ekstra taurinin, kan basıncını ve kalp atış hızını artırdığı ve aritmiye neden olabileceği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (52). Fazla taurin böbrekler tarafından süzülüp vücuttan atıldığı için aşırı enerji içeceği tüketmenin ilk zararı böbrekler üzerindedir. Aşırı enerji içeceği tüketmenin zararlı etkilerini ortaya koymak için yapılan çalışmalarda, yüksek dozda taurin ve kafeinin (10ml/kg enerji içeceği kullanımı, ayrıca 40 mg/kg taurinin alkol ve kafein ile etkileşimi), sıçanların böbreklerinde kanamaya sebep olduğu gösterilmiştir (53).

Literatürde deney hayvanları üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada da taurinin farklı doz ve uygulama yolları ile kullanıldığı görülmektedir. Nakajima ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; farelere 25, 80, 250 ve 800 mg/kg dozlarında taurini periton içine enjekte etmiş ve travmatik omurilik yaralanmasındaki rolünü incelemişlerdir. Sonuç olarak taurinin 250 ve 800 mg/kg dozlarının nöroprotektif olduğunu ortaya koymuşlardır (43). Yaptığımız bir çalışmada farelerde 5 gün süreyle 50 mM/gün dozda taurinin intraperitoneal uygulamasının plazma ve çeşitli dokulardaki C vitamini düzeyleri üzerindeki etkisini araştırdık; uyguladığımız dozun plazma ve beyindeki C vitamini düzeylerine etkisinin olmadığını, fakat karaciğer ve böbreklerde anlamlı artışa yol açtığını gösterdik (54). Yapılan bir diğer çalışmada ise farelerde taurin uygulamasının (intraperitoneal, 150 mg/kg) serbest radikal aracı ve endotoksin kaynaklı organ (dalak, karaciğer ve böbrek) hasarının zararlı etkilerini engellemediği ve histopatolojik hasarı hafifletmediği bulunmuştur (55).

Yapılan bir çalışmada sıçanlar için uygun ve etkili dozun oral olarak 2000 mg/kg/gün olduğu, 30 günlük uygulama sonunda gösterilmiştir (36). Sıçanlarda 16 hafta boyunca gavaj ile verilen 50 mg/kg/gün dozunda taurinin oksidatif stres ve bilişsel fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olduğu ifade edilmiştir (41). Sıçanlarda 100 ve 200 mg/kg/gün dozunda taurinin içme suyu ile 45 gün boyunca uygulanmasının da nöroprotektif etki yaptığı ortaya konulmuştur (56). Arkuat nükleus lezyonu olan sıçanlarda 5 haftalık intraperitoneal 0,1-0,2 g/kg/gün taurin uygulamasının enerji harcanması üzerinde etkili olduğu ve obeziteye karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (22).

Literatürde taurinin çok daha kısa süreli, hatta tek dozda sistemik uygulamalarının kullanıldığı ve etkili olduğu çalışmalar da vardır. Nitekim yapılan bir çalışmada intraperitoneal olarak sıçanlara tatbik edilen farklı taurin dozlarının (50, 125, 250, 500 ve 1000 mg/kg) taurin düzeylerine etkileri hem plazma hem de hipokampal mikrodiyalizat içeriğinde incelenmiştir. Taurin konsantrasyonunda doza bağlı bir artış gözlenmiştir. Taurinin sıçanlara 500 mg/kg dozda intraperitoneal uygulamasından bir saat sonra hipokampüste 2,4 mM'lük taurin konsantrasyonu saptanmıştır (57). Taurin ve iki yakın homoloğu aminometansülfonik asit ve homotaurinin tip 2 diabetli sıçanların beyinde gelişen oksidatif stres üzerindeki akut etkileri incelenmiştir. Streptozotosin uygulamasından 45 ve 75 dakika önce iki eşit dozda (her biri 1,2 mM/kg) intraperitoneal uygulanan taurinin, diyabetik sıçanların beyindeki oksidatif strese karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (44).

Taurinin 1000-2000 mg/kg/gün uygulandığı çalışmalarda bu doz aralığının sıçanlar için normal sınırlar içinde ve etkili olduğu ifade edilmiştir (15, 36, 57). Dozaj olarak in vivo çalışmalarda medyan ölümcül dozun sıçanlarda 7000 mg/kg üzerinde olduğu ortaya konulmuştur (58).

Literatürde yer alan bazı çalışmalar taurinin yüksek olmayan dozlarının da bazen olumsuz etkiler yapabileceğini göstermektedir. Ozona maruz kalan sıçanların öğrenme ve bellek performansları azalmaktadır. Ozona maruziyetten sonra yapılan taurin uygulaması (intraperitoneal 43 mg/kg) kısa süreli bellek performansını düzeltmekte, fakat ozon uygulamasından önce yapılan taurin uygulaması öğrenme ve bellek performansındaki bozukluğu daha da şiddetli kılmaktadır. Taurin ozondan sonra uygulandığında lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Fakat taurin genç sıçanlarda ozona maruziyetten önce uygulandığında lipid peroksidasyonunu artırmaktadır. Bu da taurinin hem anti-oksidan hem de pro-oksidan olarak davranabildiğini göstermektedir (13, 40, 59). Biz de yaptığımız bir çalışmada taurinin sıçanlara 500 mg/kg dozda intraperitoneal uygulamasının öğrenme performansını bozduğunu, ancak aynı dozda taurinin LPS ile birlikte uygulandığında LPS'ye bağlı öğrenme bozukluğunu düzeltildiğini gösterdik (60). Ancak kobaylara taurinin tek başına veya LPS ile uygulandığı başka bir çalışmada; taurin herhangi bir antioksidan etki göstermemiş ve hatta oksidatif hasara katkıda bulunmuştur (61).

Sonuç olarak; yapılan bu çalışmalar ışığında şunu söylemek mümkündür; taurinin insanlarda ve deney hayvanlarında kullanımının olumlu etkileri olduğu çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. Bununla birlikte taurinin olumlu etkileri için optimal doz aralığı; yaşa (ve belki cinsiyete), uygulama yoluna, kullanılan süreye, deney hayvanının türüne, çalışmanın koşullarına göre değişiklik gösterebilir. İnsanlarda taurin takviyesi konusunda mutlaka bir uzmana danışılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bidsall TC. Therapeutic Applications of Taurine. *Altern Med Rev.* 1998; 3:128-36.
2. De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA, Botella-Carretero JI, Zamarrón I, Vázquez C. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp.* 2010; 25:910-919.
3. Schaffer S, Kim HW. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther.* 2018; 26: 225-41.
4. Lourenço R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp.* 2002; 17: 262270.
5. Chaudhry S, Tandon B, Gupta A, Gupta S. Taurine: A potential mediator for periodontal therapy. *Indian J Dent Res.* 2018; 29-6: 808-11.
6. De Luca A, Pierno S, Camerino DC. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders. *J Transl Med.* 2015; 25:13:243.
7. Spitz AR, Wong DL, Rogers QR, Fascetti AJ. Taurine concentrations in animal feed ingredients; cooking influences taurine content. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2003; 87:251-62.
8. Azuma J, Takihara K, Awata N, Ohta H, Sawamura A, Harada H, Kishimoto S. Beneficial effect of taurine on congestive heart failure induced by chronic aortic regurgitation in rabbits. *Res Commun Chem Path Pharm.* 1984; 45:261-70.
9. Wu JY, Prentice H. Role of taurine in the central nervous system. *J Biomed Sci.* 2010; 17 Suppl 1:S1.
10. Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev.* 1992; 72:101-63.
11. Banks MA, Porter DW, Martin WG, Castranova V. Taurine Protects Against Oxidant Injury To Rat Alveolar Pneumocytes. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 315:341-54.
12. Dinçer S, Babül A, Erdoğan D, Ozoğul C, Dinçer SL. Effect of Taurine on Wound Healing. *Amino Acids.* 1996; 10:59-71.
13. Rivas-Arancibia S, Dorado-Martínez C, Borgonio-Pérez G, Hiriart-Urdanivia M, Verdugo-Díaz L, Durán-Vázquez A, et al. Effects of Taurine on Ozon-Induced Memory Deficits and Lipid Peroxidation Levels in Brains of Young, Mature, and Old Rats. *Environ Res.* 2000; 82:7-17.
14. Dincer S, Özenirler S, Öz E, Akyol G, Özoğul C. The protective effect of taurine pretreatment on carbon tetrachloride-induced hepatic damage—a light and electron microscopic study. *Amino Acids.* 2002; 22:417-26.
15. Kim HY, Kim HV, Yoon JH, Kang BR, Cho SM, Lee S, et al. Taurine in drinking water recovers learning and memory in the adult APP/ PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2014; 12:4:7467.
16. Niu X, Zheng S, Liu H, Li S. Protective effects of taurine against inflammation, apoptosis, and oxidative stress in brain injury. *Mol Med Rep.* 2018; 18:4516-4522.
17. Jiang Z, Bulley S, Guzzone J, Ripps H, Shen W. The modulatory role of taurine in retinal ganglion cells. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 775:53-68.
18. Dayang W, Dongbo P. Taurine reduces blue light-induced retinal neuronal cell apoptosis in vitro. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018; 37:240-244.
19. Yu X, Xu Z, Mi M, Xu H, Zhu J, Wei N, et al. Dietary taurine supplementation ameliorates diabetic retinopathy via anti-excitotoxicity of glutamate in streptozotocin-induced Sprague-Dawley rats. *Neurochem Res.* 2008; 33:500-7.
20. Oja SS, Saransaari P. Taurine and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013; 104:187-94.
21. Park E, Cohen I, Gonzalez M, Castellano MR, Flory M, Jenkins EC, et al. Is Taurine a Bi-omarker in Autistic Spectrum Disorder? 2017; *Adv Exp Med Biol.* 2017; 975 Pt 1:3-16.

22. Cao PJ, Jin YJ, Li M, Zhou R, Yang M. PGC-1 α may associated with the anti-obesity effect of taurine on rats induced by arcuate nucleus lesion. *Nutri Neurosci*. 2016; 19:2, 86-93.
23. Bessho M, Murase-Mishiba Y, Imagawa A, Terasaki J, Hanafusa T. Possible Contribution of Taurine to Distorted Glucagon Secretion in Intra-Islet Insulin Deficiency: A Metabolome Analysis Using a Novel α -Cell Model of Insulin-Deficient Diabetes. *PLoS One*. 2014; 9:e113254.
24. Kim SK, Kim YC. Attenuation of Bacterial Lipopolysaccharide-Induced Hepatotoxicity by Betaine or Taurine in Rats. *Food Chem Toxicol*. 2002; 40:545-9.
25. Göktaş T, Dinçer S. Deneysel olarak kolestaz oluşturulan sıçanlarda taurinin karaciğer dokusu SOD ve MPO enzim düzeyi ile katalaz enzim aktivitesi üzerine etkileri. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 35. Ulusal Fizyoloji Kongresi*; 30 Eylül-3 Ekim 2009; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara; 2009. P 068.
26. Wen C, Li F, Zhang L, Duan Y, Guo Q, Wang W, et al. Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver. *Mol Nutr Food Res*. 2019; 63:e1800536.
27. Degim Z, Çelebi N, Sayan H, Babül A, Erdoğan D, Take G. An investigation on skin wound healing in mice with a taurine-chitosan gel formulation. *Amino Acids*. 2002; 22:187-98.
28. Dinçer S, Bostanoğlu S, Dursun A. The effect of taurine on healing of experimental colonic anastomosis. *FABAD J Pharm Sci*. 1997; 22:147-52.
29. Gültekin SE, Sengüven B, Sofuoğlu A, Taner L, Koch M. Effect of the Topical Use of the Antioxidant Taurine on the Two Basement Membrane Proteins of Regenerating Oral Gingival Epithelium. *J of Periodontology*. 2012; 83:127-34.
30. Özmeriç N, Özcan G, Haytaç CM, Alaaddinoğlu EE, Sargon MF, Senel S, et al. Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestration defects. *J Biomed Mater Res*. 2000; 51:500-3.
31. Sofuoğlu A, Sofuoğlu IP, Uc D, Tozum TF, Kılinc T, Taner L. Evaluation of initial periodontal treatment with taurine gel application in periodontally diseased patients. *J Hacettepe Fac Dent*. 2007; 31:9-15.
32. Pasantes-Morales H, Quesada O, Morán J. Taurine: An osmolyte in mammalian tissues. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 442:209-17.
33. Kilb W, Fukuda A. Taurine as an Essential Neuromodulator during Perinatal Cortical Development. *Front Cell Neurosci*. 2017; 24:328.
34. Ripps H, Shen W. Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Mol Vis*. 2012; 18:2673-86.
35. Shivaraj MC, Marcy G, Low G, Ryu JR, Zhao X, Rosales FJ, Goh EL. Taurine Induces Proliferation of Neural Stem Cells and Synapse Development in the Developing Mouse Brain. *PLoS One*. 2012; 7:e42935.
36. Jia N, Sun Q, Su Q, Dang S, Chen G. Taurine promotes cognitive function in prenatally stressed juvenile rats via activating the Akt-CREB-PGC1 α pathway. *Redox Biol*. 2016; 10:179190.
37. Lazarewicz JW, Noremborg K, Lehmann A, Hamberger A. Effects of taurine on calcium binding and accumulation in rabbit hippocampal and cortical synaptosomes. *Neurochem Int*. 1985; 7:421-8.
38. Solia JM, Herranz AS, Herreras O, Lerma J, Del Río RM. Does taurine act as an osmoregulatory substance in the rat brain. *Neurosci Lett*. 1988; 91:53-8.
39. Kaupmann K, Huggel K, Heid J, Flor PJ, Bischoff S, Mickel SJ, et al. Expression cloning of GABAB receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature*. 1997; 386:239-46.
40. Dawson R Jr. Taurine in Aging and Models of Neurodegeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 526:537-45.
41. Akande MG, Aliu YO, Ambali SF, Ayo JO. Taurine mitigates cognitive impairment induced by chronic co-exposure of male Wistar rats to chlorpyrifos and lead acetate. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014; 37:315-25.
42. Liu XZ, Wang FC, Wang Y, Zhang JX. Efficacy of a combination of taurine and stenosis re-moving on cognitive impairment induced by carotid artery stenosis in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21:1884-90.
43. Nakajima Y, Osuka K, Seki Y, Gupta RC, Hara M, Takayasu M, Wakabayashi T. Taurine reduces inflammatory responses after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2010; 27:403-10.
44. Patel SN, Lau-Cam CA. The Effect of Taurine and Its Immediate Homologs on Diabetes-Induced Oxidative Stress in the Brain and Spinal Cord of Rats. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 975 Pt 1:337-351.
45. Cetin F, Dinçer S, Ay R, Guney S. Systemic taurine prevents brain from lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in rats. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012; 6:1099-105.
46. Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N, Nappi G, Scapagnini G, Trabucchi M. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24:580-7.
47. Eppler B, Dawson R Jr. The effects of aging on taurine content and biosynthesis in different strains of rats. *Adv Exp Med Biol*. 1998; 442:55-61.
48. Dawson R Jr, Pellemounter MA, Cullen MJ, Gollub M, Liu S. An age-related decline in striatal taurine is correlated with a loss of dopaminergic markers. *Brain Res Bull*. 1999b; 48:319-24.
49. Suárez LM, Muñoz MD, Martín Del Río R, Solís JM. Taurine content in different brain structures during ageing: effect on hippocampal synaptic plasticity. *Amino Acids*. 2016; 48:1199-208.
50. Weimer J, Brown J, Ludwig CP, Curran CP. High-taurine consumption during adolescence alters biogenic amines in a sex-dependent manner in C57BL/6J mice. *Tox Sci Supp*. 2016; 150:42.
51. Curran CP, Marczyński CA. Caffeine, and Energy Drinks: Reviewing the Risks to the Adolescent Brain. *Birth Defects Res*. 2017; 109:1640-8.
52. Baum M, Weiss M. The influence of a taurine containing drink on cardiac parameters before and after exercise measured by echocardiography. *Amino Acids*. 2001; 20:75-82.
53. Costa-Valle MT, Tonieto BD, Altknecht L, Cunha CD, Fão N, Cestonaro LV. Energy drink and alcohol combination leads to kidney and liver alterations in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018; 355:138-46.
54. Kaplan B, Dinçer S, Babül A, Duyar I. The effect of taurine administration on vitamin C levels of several tissues in mice. *Amino Acids*. 2004; 27:225-8.
55. Erdem A, Sevgili AM, Akbiyik F, Atilla P, Cakar N, Balkanci ZD, et al. The effect of taurine on mesenteric blood flow and organ injury in sepsis. *Amino Acids*. 2008; 35:403-10.
56. Adedara IA, Abolaji AO, Idris UF, Olabiyi BF, Onibiyo EM, Ojuade TD, et al. Neuroprotective influence of taurine on fluoride-induced biochemical and behavioral deficits in rats. *Chemico-Biological Interactions* 2017; 261: 1-10.
57. Lallemand F, De Witte P. Taurine Concentration in the Brain and In the Plasma Following Intraperitoneal Injection. *Amino Acids*. 2004; 26:111-6.
58. Taranukhin AG, Saransaari P, Oja SS. Effect of the Topical Use of the Antioxidant Taurine on the Two Basement Membrane Proteins of Regenerating Oral Gingival Epithelium. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 776:29-38.
59. Malcangio M, Bartolini A, Ghelardini C, Bennardini F, MalMBERG-Aiello P, Franconi F, et al. Effect Of Icv Taurine On The Impairment Of Learning, Convulsions And Death Caused By Hypoxia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989; 98:316-20.
60. Ay R, Dinçer S, Çetin F. Effect of taurine on lipopolysaccharide-induced spatial learning deficits. 4th national Congress of Neuroscience; 2005 March 29-April 2; Mersin, Turkey. *Neuroanatomy Abstract Book*; 2005. Volume 4, Supp 1, p. 25.
61. Ozan G, Turkozkan N, Bircan FS, Balabanli B. Effect of Taurine on Brain 8-hydroxydeoxyguanosine and 3-nitrotyrosine Levels in Endotoxemia. *Inflammation*. 2012; Vol. 35, No. 2.