



Thymus kotschyanus'ta Glutasyon ve Glutasyon S-transferaz Enzim Aktiviteleri ile Malondialdehit Düzeyi'nin Belirlenmesi

Determination of Glutathione and Glutathione S-transferase Enzyme Activities and Malondialdehyde Level in Thymus kotschyanus Plant

Derya ÇAY DEMİR¹ , İbrahim Hakkı YÖRÜK² 

ÖZ

Hücrelerde ya da dokularda oluşan radikal oksijen türlerinin konsantrasyonundaki artışın antioksidan kapasiteden fazla olması durumunda oksidatif stres oluşur. Oluşan bu oksidatif stresin başta kanser olmak üzere kardiyovasküler hastalık, diyabet, parkinson, alzheimer gibi birçok hastalığa yol açtığı yapılan çok sayıda çalışma ile ortaya koyulmuştur. Organizmalar serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif hasara karşı organizmayı koruyan antioksidan savunma mekanizmalarına sahiptir.

Lamiaceae familyasındaki birçok bitkiden, antioksidan özellikleri dolayısıyla, geleneksel tıpta yaygın olarak faydalanılmaktadır. Bunun yanında farmakoloji, kozmetik ve aromaterapi gibi alanlarda da bu bitkiler önemli bir rol oynamaktadır. Lamiaceae familyasındaki thymus türleri üzerine ise çok sayıda çalışma yapılmış ve sıklıkla antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri üzerinde durulmuştur.

Bu çalışmanın amacı kekik (Thymus kotschyanus) bitkisinin oksidatif stres düzeyini ve bazı antioksidan aktivitelerini belirlemek ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırmaktır. Bu bağlamda Hakkari yöresinden toplanan kekik (Thymus kotschyanus) bitkisinin glutasyon ve glutasyon-S-transferaz aktivitesi ile malondialdehit düzeyi belirlenmiştir. Elde edilen veriler ise literatürdeki diğer verilerle karşılaştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Thymus kotschyanus*, Malondialdehit, Glutasyon, Glutasyon S-transferaz

ABSTRACT

Oxidative stress occurs when the increase in the concentration of radical oxygen species in cells or tissues is greater than the antioxidant capacity. Numerous studies have shown that this oxidative stress causes many diseases such as cancer, Parkinson's, Alzheimer's, cardiovascular disease and diabetes. Organisms have antioxidant defense mechanisms that protect the organism against oxidative damage caused by free oxygen radicals.

Many plants in the Lamiaceae family are widely used in traditional medicine due to their antioxidant properties. In addition, these plants play an important role in fields such as pharmacology, cosmetics and aromatherapy. There have been studies on many properties of thymus species from the Lamiaceae family, especially antioxidant and antimicrobial.

The aim of this study is to determine the oxidative stress level and some antioxidant activities of thyme (Thymus kotschyanus) plant and to compare it with other studies in the literature. In this context, oxidative stress level (Malondialdehyde) and some antioxidant enzyme activities (Glutathione and Glutathione S-transferase) of thyme (Thymus kotschyanus) plant collected from Hakkari region were determined. The obtained data were compared with other data in the literature.

Keywords: *Thymus kotschyanus*, Malondialdehyde, Glutathione, Glutathione S-transferase

8. Uluslararası Hipokrat Tıp Ve Sağlık Bilimleri Kongresi'nde online olarak sunulmuştur (4-5 Mart 2022)

¹ Derya ÇAY DEMİR, Biyokimya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, imgesl_yasam@hotmail.com, ORCID No: 0000-0001-7271-9581

² Prof. Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK, Biyokimya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, ibrahimyoruk@yyu.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-0525-0346

İletişim/Corresponding Author:

Derya ÇAY DEMİR

Geliş Tarihi/Received : 10.08.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 19.12.2022

E-posta/E-mail:

imgesel_yasam@hotmail.com

Yayın Tarihi/Published: 31.12.2022

GİRİŞ

Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapıda olup, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, oldukça kararsız ve kısa ömürlü, düşük molekül ağırlığına sahip ve çok reaktif metabolitlerdir (1, 2). Reaktif oksijen türleri (ROS), normal aerobik metabolizmada bir yan ürün olarak üretilir ve kararlı hale gelebilmek için başka moleküllerle etkileşime girme yoluyla dış yörüngedeki elektronunu eşler (3). Oksidatif strese neden olan ROS, “süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (HO^\cdot), singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$), Hipoklorid ($HOCl$), peroksil radikali (ROO^\cdot), organik peroksit radikali ($RCOO^\cdot$), perhidroksil radikali (HO_2^\cdot), alkoksil radikali (RO^\cdot)” şeklinde sıralanabilir (4). Oksidatif stres, metabolizmada oluşan serbest radikaller ile bunlara karşı metabolizmayı savunan antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması sonucu oluşur (5). Mitokondriyal elektron transport zincirinden veya NADPH'nin uyarılmasından kaynaklanan ROS'nin aşırı üretilmesi sonucu oluşan oksidatif stres, DNA, protein, lipid ve membranlar gibi birçok hücreyel yapıda hasara neden olur (6, 7). Oksidatif stres, oluşturduğu hasarlar sonucu, başta kanser olmak üzere hipertansiyon, ürolithiasis, obezite, arteroskleroz, pulmoner fibrosis, miyokardiyal enfeksiyon, dislipidemi, astım, katarakt, alzheimer, parkinson, sistemik lupus eritromatozu ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde sorumludur (8, 9, 10).

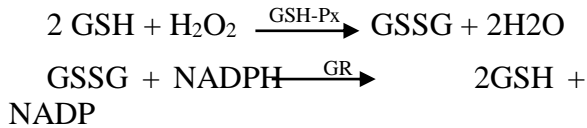
Organizmalar serbest radikallerin hasarlarından vücudu korumak ve ROS seviyesini düşürmek için çeşitli antioksidan savunmalar geliştirmişlerdir (11). Antioksidan savunma, ROS oluşumunun engellenmesi yani oksijenin, katalitik metal iyonlarının ve başlatıcı reaktif ürünlerin uzaklaştırılması ya da bunların konsantrasyonunun engellenmesi veya azaltılması şeklinde gerçekleşir. ROS'ların inaktif hale getirilmesini sağlayan

antioksidan savunma dört prensiple çalışır: toplayıcı (reaktif oksijen türlerine bağlanarak onları yakalar veya kararlı duruma getirerek zayıf ve tesirsiz yeni bir moleküle çevirir), baskılayıcı (ROS ile reaksiyona giren antioksidanlar, hidrojen vererek bunların zararlı etkilerini azaltabilir, yok edebilir ya da reaksiyon hızını azaltabilir), onarıcı (ROS'ların lipid, protein ve DNA gibi yapılarda oluşturdukları tahribat onarılır) ve zincir kırıcı (antioksidanlar, ROS'ları kendilerine bağlayıp zincirlerini kırar bunun sonucunda ROS üreten reaksiyon durdurulmuş oksiradikallerin işlevi engellenmiş olur). Bu dört prensibin dışında hücreyel kinaz kayıplarını engelleyip oksidasyon reaksiyonlarını durdurmak ve SOD benzeri antioksidan enzimler ile nonenzimatik antioksidanların sentezini artırmak gibi fonksiyonları da vardır (12). Antioksidan savunma endojen ve eksojen olarak gerçekleşir. Endojen savunma enzimatik ve non-enzimatik olarak sınıflandırılır. Enzimatik antioksidanlar; katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyonS-Transferazlar (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) şeklinde sıralanabilir (13).

Reaktif oksijen türleri, lipid, protein ve nükleik asitler ile etkileşime girerek hücrede hasar oluştururlar. Lipit peroksidasyonu, reaktif oksijen radikalleri tarafından, hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerinin aldehit, alkol, hidroksi yağ asitleri, pentan, etan ve benzeri ürünlere yıkılması reaksiyonudur. MDA (malondialdehit), metabolizmada radikallerin lipid oksidasyonu sonucunda oluşmaktadır. MDA, doymamış yağ asitlerinin non-enzimatik peroksidasyonu nedeniyle oluşmakla birlikte, eikazonoidlerin enzimatik metabolizması, prostaglandin biyosentezi, trombositlerde araşidonik asit katabolizması nedeniyle de oluşabilmektedir (14). MDA'nın dokulardaki seviyeleri, uzun ömürlü ve yüksek reaktiviteye sahip olması sebebiyle, 1960'lı yıllardan itibaren peroksidasyonun şiddetini belirlemek için

kullanılmaktadır (15, 16). Plazmada konsantrasyonu artan MDA'nın, nükleik asitlere, proteinlerin amino gruplarına ya da fosfolipitlere bağlanması yoluyla toksik etkiye yol açması kanser başta olmak üzere diyabet, akciğer, karaciğer ve parkinson gibi birçok hastalığın patogenezinin neden olur (17, 18).

Glutasyon (GSH), temel görevi hücrenin işlevsel ve önemli proteinlerini serbest radikallere karşı korumak olan, organizmada pek çok hücrede bulunan, kofaktör olarak izomerasyon reaksiyonlarına katılan ayrıca da sistein için depo görevi yapan bir tripeptittir (γ -glutamil-L-sistein-glisin). GSH, ROS'a karşı hücreyi koruyan savunma sistemi için çok önemlidir. GSH, glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin katalizlediği peroksidazların indirgenmesi reaksiyonlarında elektron vericisi olmasının yanında nonenzimatik reaksiyonlarda 2 radikalle reaksiyona girer. İlk işlevi serbest radikalleri temizlemek ve H_2O_2 'yi azaltmaktır. Oksidatif stres ürünü olan H_2O_2 'yi, glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi ile suya dönüştürür. Bu sırada GSH (redükte glutasyon), GSSG'ye (okside glutasyon) dönüşür. GSSG ise glutasyon redüktaz (GR) ile tekrar GSH'a dönüşür (19-21)



Glutasyon S- transferaz (GST) enzimi, hücrelerde oluşan endojen toksinlerin yok ederek veya değişime uğratarak, suda çözünebilen son ürün olan merkapturik asit oluşumunu sağlayan detoksifikasyon metabolizmasının ilk basamağını katalizleyen dolayısıyla homeostasisi düzenleyen Faz II metabolizması enzimlerindenidir. Primer yapısını oluşturan amino asit zincirine göre GST'nin yedi izoenzimi bulunmaktadır. Bu izoenzimler "alfa, mü, pi, sigma, theta, zeta ve omega" şeklindedir (22). GST, yapısında spesifik olmayan hidrofobik grupların varlığı ve çok sayıda izoenzim bulundurması sayesinde GSH ile endojen ve eksojen hidrofobik elektrofillerin bağlanmasını sağlar. Bu

görevini çok sayıda çevresel kirleticileri, kanserojenik bileşikler, ilaçları ve daha pek çok bileşiği substrat olarak kullanarak gerçekleştirir. İki protein alt birimine sahip bir dimer olan GST, hem ksenobiyotik hem de GSH için birer bağlanma bölgesi bulundurmaktadır. Dolayısıyla GST enziminin çalışabilmesi için GSH zorunludur (23). Bu anlamda GST'nin önemli görevlerinden biri ksenobiyotiklerdeki reaktif elektrofilik merkezlerin detoksifiye edilmesi için GSH'm tiyol (-SH) grubuna bağlanmasını sağlayan reaksiyonları katalizlemek, diğer önemli işlevi ise nonsubstrat ligandları (safra tuzu, bilirubin, yağ asiti vb.) GSH ile bağlamak ve prostoglandin izomerizasyonu sağlamaktır (24).

Çalışmamızda kullandığımız *Thymus kotschyanus* (kekik), genel olarak akdeniz bölgesinde yayılış gösteren Lamiaceae familyasından olup, en yaygın thymus türlerinden biridir (25). Lamiaceae familyasının ülkemizde 46 cins ve 586 tür ile çeşitlilik göstermektedir ve bu türlerin 260'ı endemiktir. (26). Lamiaceae familyası ve özellikle de thymus türleri üzerine çokca çalışma yapılmış ve bu çalışmaların çoğunluğu ise antioksidan ve antimikrobiyal çalışmalar olmuştur. Dolayısıyla Thymus türlerinden elde edilen antioksidanlar, başta geleneksel tıp olmak üzere aromaterapi, farmakoloji ve kozmetik alanlarında kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta ve halk arasında kekiğin kullanım alanları, sindirim sürecini iyileştirmek, solunum bozukluklarını tedavi etmek, aromatik bir bileşen olması dolayısıyla baharat veya bitki çayı olarak, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antioksidan olarak, pestisit özellikleri nedeniyle bitkilerin korunmasında, spazm giderici ve sedatif etki şeklinde sıralanabilir (25, 27-29).

Yapısında uçucu yağlar, alkaloidler, kumarinler, flavonoidler, fenoller, saponinler ve tanenler gibi çeşitli biyolojik bileşikler barındırır (30). Esansiyel yağların kimyasal bileşimi çevresel koşullar, ontogenetik, hava ve sıcaklık, hasat öncesi

ve sonrası ve genetik faktörler nedeniyle değişebilir (31).

Bu çalışmada amacımız Thymus kotschyanus bitkisinin yaprak kısmındaki

MDA, GSH, GST düzeylerini belirlemek ve literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bitki Materyali

Thymus kotschyanus (kekik) bitkisi Haziran ayında Hakkari Yüksekova mevkiinden toplanmıştır.

Thymus kotschyanus'un sistematik olarak tanımlanması "Flora of Turkey and The East Aegean Island"a göre belirlenmiştir (32).

MDA Tayin Yöntemi

Lipid peroksidasyonu için bir gösterge olan MDA için düzey belirlemede Heath ve Packer (1968)'in geliştirdiği yöntem çalışılmıştır. Bu yöntemde göre; 0,5 g yaprak dokusu alınıp, % 0,1'lik TCA (trikloroasetik asit) içinde homojenize edildikten sonra santrifüj edilmiş ve örneğin 2 mL'si üzerine 2 mL % 0,5'lik TBA (thiobarbiturik asit) eklenmiştir. Elde edilen karışım 95 °C'de su banyosunda 30 dakika bekletilmiş, daha sonra buz banyosunda hızlı bir şekilde soğutulmuş, ardından 15 dakika

10.000 rpm'de tekrar santrifüj edilmiştir. Son olarak örneklerin absorbanları spektrofotometrede 532 ve 600 nm'de okunmuştur (33).

GSH Tayin Yöntemi

GSH içeriği Akerboom ve Sies'e (1981) göre belirlendi. Toplam GSH içeriği için 420 nm dalga boyunda 1 dakikalık absorban değişimi hesaplandı (34).

GST Tayin Yöntemi

GST aktivitesi tayini için Habig vd. (1974)'e göre hazırlanan reaksiyon karışımına 100 µL ekstrakt ilave edilmek suretiyle reaksiyon ilerleyişi 344 nm'de 1 dakika sürede spektrofotometrede izlenerek sonuçlar kaydedildi (35).

İstatistik

İstatistiksel analizler "ortalama±SD" şeklinde, SPSS (versiyon 25) programında yapılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmamızda her parametre için 8 ölçüm yapıldı. Ölçümler T80+ UV-VIS Spectrometer cihazında yapıldı. Her ölçüm sonrası cihazın kalibrasyonu yapıldı. Ölçümler neticesinde yapılan hesaplamalar sonucu ortalama MDA düzeyi 13,63 nmol/ml, GSH aktivitesi 0,5 U/ml, GST aktivitesi ise 0,34 U/ml bulunmuştur (Tablo 1.)

Tablo 1. Thymus kotschyanus Bitkisinin MDA, GSH ve GST Ortalaması

	MDA (nmol/ml)	GSH (U/ml)	GST (U/ml)
Thymus kotschyanus	13,63 ± 1,17	0,5 ± 0,003	0,34 ± 0,001

Lamiaceae Familyasına ait türler, oldukça geniş yayılım ve tür çeşitliliği gösterir. Özellikle bu çalışmada kullanılan Thymus cinsine ait literatürde oldukça fazla çalışma

var. Antioksidan düzeyi ile ilgili çalışmalar da azımsanamayacak kadar fazladır. Ancak bu çalışmada kullanılan tür olan Thymus kotschyanus'ta, araştırılan MDA, GSH, GST parametrelerine ait direkt ölçümlere rastlanılmamıştır.

Yapılan bir çalışmada kekik yağı ile timolün (kekik yağının temel bileşenlerinden biridir) sıçanlar üzerine antioksidatif etkisi araştırılmış ve kekik yağı ve timolün rasyona katılmasının sıçanların böbrek, karaciğer, kalp ve beyin fosfolipidlerinin yapısındaki çoklu doymamış yağ asitleri düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla arttığı bildirilmiştir (36). Kekik üzerine yapılan başka bir çalışmada kekik ekstresinin yoğurttaki antioksidan kapasiteye etkisi araştırılmış ve kekik konsantrasyonu ile yoğurttaki antioksidan

kapasite arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüş ve artan kekik konsantrasyonu ile ilişkili olarak antioksidan kapasitesinin arttığı belirtilmiştir (37). Yapılan farklı çalışmalarda kekik bitkisinin, içerdiği timol ve karvakrol dolayısıyla güçlü antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (38, 39). Ghasemi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada diğer thymus türlerine göre Thymus kotschyanus'un timol içeriği ve uçucu yağ verimi daha yüksek bulunmuştur (25). Nickavar ve Esbati (2012), 3 thymus türünü antioksidan kapasite bakımından incelenmiş, Thymus kotschyanus'un orta düzeyde bir süpürme kapasitesi olduğunu bildirmiş ve antioksidan aktiviteye katkıda bulunan fenolik bileşikler bakımından ise orta ve alt düzeyde olduğunu bulmuşlardır (40). Siahbalaee ve ark. (2020) Thymus kotschyanus'un da aralarında bulunduğu 4 bitki üzerinde protein oksidasyonu ve antioksidan aktiviteyi araştırmışlar ve sonuçta; yaptıkları çalışmada kullanılan bitkilerden elde edilen tüm uçucu yağların, glikoz oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, protein glikasyonuna karşı güçlü antioksidan aktivite sergilediğini ve amilaz ve glukozidaz aktivitelerine karşı anti-diyabetik etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir (41). Yılmaz yaptığı bir çalışmada sarkaca bitkisinin MDA düzeyini yaprakta 529 nmol/ml, çiçekte 934 nmol/ml, soğanda 629 nmol/ml olarak tespit etmiş, bu çalışmada ise (13,63 nmol/ml) düşük tespit edilmiştir (Tablo. 1) (42). Yapılan bir çalışmada yılan otu bitkisinin GST düzeyi araştırılmış ve Tatvan yöresinden toplanan bitki örneklerinde GST düzeyi en yüksek

(110,72 unit/gr), Bitlis, Mutki ve Adilcevaz yörelerinde ise sırasıyla 68,80 unit/gr, 10,71 unit/gr ve 15,12 unit/gr olarak tespit edilmiştir (43). Bu çalışmada ise GST düzeyi (0,34 unit/ml) yılanotu bitkisine göre düşük bulunmuştur (Tablo. 1). Erez'in (2009) çalışmasında MDA düzeyleri Thymus kotschyanus uygulanan Pisum sativum ve Hordeum vulgare bitkilerindeki sırasıyla 169,948, 212,339; kontrol grubunda ise 59,4978, 107,422; GSH değeri 10,7748, 12,7925; kontrol grubunda ise 16,5262, 16,1490; GST değeri Thymus kotschyanus eklenen bitkilerde 0,648, 0,51; kontrol grubunda ise 0,297, 0,658; GR değeri ise 0,134, 0,729 kontrol grubunda 0,176, 0,434 bulunmuştur (44). Bu çalışmada bulunan GSH (0,5) ve GST (0,34) değerleri bu bitkilere kıyasla düşük bir değerdir (Tablo. 1). Giray Kurt (2007) mısır (Zea Mays) bitkisi üzerine yaptığı bir çalışmada GST aktivitesini (0,04 U/ml) bu çalışmadaki kekik bitkisine göre düşük, GSH aktivitesini (0,66 U/ml) ise yaklaşık olarak benzer bir değerde bulmuştur (45). Özelçi (2020), Morus nigra (karadut) üzerine yaptığı bir çalışmada GST (4,1 U/ml) aktivitesini çalıştığımız kekik bitkisine göre yüksek, GSH (0,3 U/ml) aktivitesini ve MDA (4,86 U/ml) düzeyini ise düşük bulmuştur (46). Demirhan ve ark. (2021) Capsella bursa-postaris (çoban çantası) ve Tribulus terrestris (çoban çökerten) bitkileri üzerine yaptıkları bir çalışmada çoban çökerten (2,31 nmol/ml) ve çoban çantası (3,3 nmol/ml) bitkilerinin MDA düzeylerini kekik bitkisinden daha düşük bulmuşlardır (47).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Canlı organizmaların metabolik faaliyetleri sonucu yaşam boyu oluşturdukları endojen ve eksojen kaynaklı serbest radikaller, metabolizmadaki normal işleyiş neticesinde antioksidan savunma sistemleri ile baskılanır. Normal bir metabolizmada antioksidan savunma sistemi ve serbest radikal oluşum hızı arasındaki denge korunduğu müddetçe bir sorun oluşmaz. Antioksidan savunma ile serbest radikal oluşum hızı arasındaki dengenin

serbest radikal lehine bozulması sonucunda, patolojik problemlere yol açabilen oksidatif stres meydana gelir. Oluşan oksidatif stres, biyolojik makromoleküllerin oksidatif modifikasyonu sonucu klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla gösterilen yaşlanma, kanser ve diğer pek çok hastalığın artmasına neden olur (48). Son yıllarda serbest radikallerin beslenmeyle olan ilişkileri de ortaya çıkınca, konu bilim adamlarınca daha yoğun ve geniş çapta

araştırılmaya başlanmıştır. Antioksidan maddelerin ya da antioksidan yönüyle zengin yiyeceklerin, serbest radikaller ve aktif oksijen tarafından oluşturulan oksidatif hasarı azaltma yönünde yardımcı olarak kullanılabileceği bildirmiştir (49).

Sonuç olarak bu çalışmada kekik (*Thymus kotschyanus*) bitkisinin antioksidan aktivitesi ve oksidatif stres düzeyi araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan kekik (*Thymus kotschyanus*) bitkisinin MDA düzeyi (13.63 nmol/ml), GSH (0,5

U/ml) ve GST (0,34 U/ml) enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Bu değerler bazı bitkilere göre yüksek bazı bitkilere göre düşük bulunmuştur. Sonuçta kekik (*Thymus kotschyanus*) bitkisinin MDA, GSH ve GST değerlerinin doğrudan tayini yapılmış ve literatüre kazandırılmıştır. Kekik (*Thymus kotschyanus*) bitkisinin canlıdaki antioksidan etkisi üzerine hayvan deneyleri gibi daha ileri çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 15(1-2), 91-96
2. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn. Rev.* 4, 118–126. doi: 10.4103/0973-7847.70902.
3. Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W. P. (2018). Nutrients and oxidative stress: friend or foe? *Oxid Med Cell Longev*, Jan 31;2018:9719584. doi: 10.1155/2018/9719584. PMID: 29643982; PMCID: PMC5831951.
4. Ma, Q. (2013). Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 53, 401-26. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320. PMID: 23294312; PMCID: PMC4680839.
5. Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336
6. Gutteridge, J. M. & Halliwell B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899(1), 136-47.
7. Evans, M. D., Dizdaroglu, M. & Cooke, M. S. (2004). Oxidative DNA damage and disease: Induction, repair and significance. *Mutat. Res.* 567:1–61. doi: 10.1016/j.mrrev.2003.11.001.
8. Rahman, T., Hosen, I., Islam, M. T., Shekhar, H. U. (2012). Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3, 997-1019.
9. Mao, X., Gu, C., Chen, D., Yu, B. & He, J. (2017). Oksidatif stres kaynaklı hastalıklar ve çay polifenollerini. *Oncotarget*, 8 :81649-81661.
10. Matsufuji, H., Ochi, H. & Shibamoto, T. (2006). Formation and inhibition of genotoxic malonaldehyde from DNA oxidation controlled with EDTA. *Food Chem Toxicol*, 44, 236-241.
11. Chauhan, S. S., Ojha, S. & Mahmood, A. (2011). Modulation of lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat intestine by subchronic flutide and ethanol administration. *Alcohol*, 45, 663-72.
12. Çelik, S. A., & Ayran, İ. (2020). Antioksidan Kaynağı Olarak Bazı Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13(2), 115-125.
13. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S. & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 5(1), 9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
14. Gönenç, A., Özkan, Y., Torun, M. & Şimşek, B., (2001). Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 26, 2, 141-4.
15. Nordberg, J. & Arner. E. S. J., 2001, Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin. *Free Rad. Biol. And Med.*, 31(11), 1287-1317
16. Chen, Y., Zhu, X., Ye, F., Wang, H., Wan, X., Zhang, T., Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Bai, X., Xiao, Y. & Sun, X. (2022) Malondialdehyde-modified photoreceptor outer segments promote choroidal neovascularization in mice. *Transl Vis Sci Technol.* 3;11(1), 12. doi: 10.1167/tvst.11.1.12.
17. Breusing, N., Grune, T., Andrisic, L., Atalay, M., Bartosz, G., Biasi, F., Borovic, S., Bravo, L., Casals, I., Casillas, R., Dinischiotu, A., Drzewinska, J., Faber, H., Fauzi, N. M., Gajewska, A., Gambini, J., Gradinaru, D., Kokkola, T., Lojek, A., Luczaj, W., Margina, D., Mascia, C., Mateos, R., Meinitzer, A., Mitjavila, M. T., Mrakovcic, L., Munteanu, M. C., Podborska, M., Poli, G., Sicinska, P., Skrzydlewska, E., Vina, J., Wiswedel, I., Zarkovic, N., Zelzer, S. & Spickett, C. M. (2010). An inter laboratory validation of methods of lipid peroxidation measurement in UVA-treated human plasma samples. *Free radical research*, 44(10), 1203-15.
18. Yuan, L., Lan, Y., Han, M., Bao, J., Tu, W. & Dai, Z. (2013). Label-free and facile electrochemical biosensing using carbon nanotubes for malondialdehyde detection. *Analyst*, 138, 11, 3131-4.
19. Valko, M., Leibfritz, D., Moncola, J., Cronin, M. T. D., Mazura, M. & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44–84.
20. Biswas, S. K. & Rahman, I. (2009). Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: The role of glutathione. *Molecular Aspects of Medicine*, 30, 60–76.
21. Zhu, S., Zhao, X., Zhang, W., Liu, Z., Qi, W., Anjum, S. & Xu, G. (2013). Fluorescence detection of glutathione reductase activity based on deoxyribonucleic acid-templated silver nanoclusters. *Analytica Chimica Acta*, 786(5), 111-115
22. Dong, S. C., Sha, H. H., Xu, X. Y., Hu, T. M., Lou, R., Li, H., Wu, J. Z., Dan, C. & Feng, J. (2018). Glutathione S-transferase π : a potential role in antitumor therapy. *Drug Des Devel Ther.* 23(12), 3535-3547. doi: 10.2147/DDDT.S169833. PMID: 30425455; PMCID: PMC6204874.
23. Zhang, J., Grek, C., Ye, Z. W., Manevich, Y., Tew, K. D. & Townsend, D. M. (2014). Pleiotropic functions of glutathione S-transferase P. *Adv Cancer Res.*122, 143-75. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00004-9. PMID: 24974181; PMCID: PMC5079281.
24. Liu, Y., Moural, T., Koirala, B. K. S., Hernandez, J., Shen, Z., Alyokhin, A., & Zhu F. Structural and functional characterization of one unclassified glutathione s-transferase in xenobiotic adaptation of leptinotarsa decemlineata. *Int J Mol Sci.* 3;22(21), 11921. doi: 10.3390/ijms222111921. PMID: 34769352; PMCID: PMC8584303.
25. Ghasemi, G., Alirezalu, A., Ghosta, Y., Jarrahi, A., Safavi, S. A., Abbas-Mohammadi, M., Barba, F. J., Muneke, P. E. S., Domínguez, R. & Lorenzo, J. M. (2020). Composition, antifungal, phytotoxic, and insecticidal activities of thymus kotschyanus essential oil. *Molecules.* 4;25(5), 1152. doi: 10.3390/molecules25051152.
26. Tuncay, E. (2019). Kekik Olarak Kullanılan Thymus Fallax Ve Thymus Kotschyanus Var. Kotschyanus Bitkilerinin Kimyasal İçerikleri, Antimikrobiyal, Antioksidan Ve Antialzheimer Aktivitelerinin Belirlenmesi (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi) Türkiye Cumhuriyeti Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
27. Babaei, M., Abarghoei, M. E., Ansari, R., Vafaei, A. A., Taherian, A. A., Akhavan, M. M., Toussy, G. & Mousavi, S. (2008). Antispasmodic effect of hydroalcoholic extract of Thymus vulgaris on the guinea-pig ileum. *Nat. Prod. Res.* 22, 1143–50.
28. Kılıçgun, H. & Korkmaz, M. (2016). Dose-dependent medicinal effects of Thymus haussknechtii velen grown wild in Turkey. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016;29, 179–83.
29. Komaki, A., Hoseini, F., Shahidi, S. & Baharlouei, N. Study of the effect of extract of Thymus vulgaris on anxiety in male rats. *J. Tradit. Complement. Med.* 6, 257–61.

30. Miguel, M. G. (2010). Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: A short review. *Molecules*, 15, 9252–9287.
31. Chou, S. T., Lai, C. C., Lai, C. P. & Chao, W.W. (2018). Chemical composition, antioxidant, anti-melanogenic and anti-inflammatory activities of *Glechoma hederacea* (Lamiaceae) essential oil. *Ind. Crops Prod.* 122, 675–685.
32. Davis, P. H. (1970). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh: *Edinburgh University Press*, 3, 328-369
33. Heath, R. L. & Packer, L. (1968). Photoperoxidation in isolated chloroplasts: I. Kinetics and stoichiometry of fatty acid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 125, 189–198.
34. Akerboom, T. P. M. & Sies, H. (1981). Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfide in biological samples, in W.B. Jakoby (Ed.), *Methods in Enzymology*, Academic Press, New York, 77, 373–382.
35. Habig, W. H., Pabst, M. J. & Jakoby, W.B. (1974). The first enzymatic step in mercapturic acid formation Glutathion Stransferases. *Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130–7139.
36. Youdim, K. A. & Deans, S. G., (2000). Effect of thyme oil and thymol dietary supplementation on the antioxidant status and fatty acid composition of the ageing rat brain. *Br. J. Nutr.* 83(1), 87-93.
37. Sağdıç, O., Tellğ, R., Akkaya, L. & Yetim, H., (2008). Kekik ekstresinin köftede antimikrobiyal, antioksidan ve duyuusal etkileri. *Türkiye 10. Gıda Kongresi*, 21-23 Mayıs, Erzurum, s.547
38. Yanıshlieva, N. V. & Marnova, E. M., (2001). Stabilisation of edible oils with natural antioxidants. *Eur. Jurnal Lipid Science Technol*, 103, 752-767.
39. Botsoglou, N. A., Fletouris, D. J., Florou-Paneri, P., Christaki, E. & Spais, A. B. (2003). Inhibition of lipid oxidation on long-term frozen stored chicken meat by dietary oregano essential oil and tocopherol acetate supplementation. *Food Research International*, 36, 207-213.
40. Nickavar, B. & Esbati, N. (2012). Evaluation of the antioxidant capacity and phenolic content of three thymus species. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 5(3), 119-125
41. Siahbalaee, R., Kavooosi, G. & Şakeri, R. (2020). In vitro antioxidant and antidiabetic activity of essential oils encapsulated in gelatin-pectin particles against sugar, lipid and protein oxidation and amylase and glucosidase activity. *Food Sci Nutr.* 8, 6457–6466
42. Yılmaz, E. (2019). Sakarca (*Ornithogalum Umbellatum*) Bitkisinin Farklı Dokularına Ait Özütlere Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi. T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi), Rize
43. Akbalık, C., Kireççi, O. A., Fırat, M., Şahin, İ., & Çelikezen, F. Ç. (2021). Bitlis yöresinde yetişen *Plantago lanceolata* (Yılan Otu) bitkisinin antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 10(2), 287-295.
44. Erez, M. E. (2009). *Lepidium draba* L., *Acroptilon repens* (L.) DC., *Thymus kotchyanus* Boiss&Hohen. var. *kotchyanus*, *Inula peacockiana* (Aitch. &Hemsl.) Koravin, *Salvia kronenburgei* Rech. f. ve *Phlomis armeniaca* Wild. bitkilerinin allelopatik potansiyellerinin araştırılması (Yayımlanmamış Doktora Tezi). T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Van.
45. Giray Kurt, A. (2007). Callisto Herbisitinin *Zea mays* L.(Mısır)'ın Martha F1 Kültür formunda total glutatyon, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz ve pigment içeriği üzerine etkileri (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). T.C. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
46. Özelçi, D. (2020). In vitro ortamda kuraklık stresine maruz bırakılan *Morus nigra* L.(karadut)'da melatoninin etkisinin biyokimyasal ve fizyolojik cevaplarla değerlendirilmesi (Yayımlanmamış Doktora tezi). T.C. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
47. Demirhan, İ., Güngör, M., Kurutas, E. B., & Özyurt, M. (2021). Çoban çökerten (*Tribulus terrestris*) ve Çoban çantası (*Capsella bursa-pastoris*) bitkilerinde in vitro antioksidan enzim kapasitesi ve oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 24(6), 1154-1160.
48. Sies, H. (2015) Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 4,180-3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002. Epub 2015 Jan 3. PMID: 25588755; PMCID: PMC4309861.
49. Mau, J. L., Chao, G. R. & Wu, K. T. (2001). Antioxidant properties of methanolic extracts from several mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 5461-5467.