

Deneyisel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Prooksidan / Total Antioksidan Durumu ve Vitamin Düzeyleri Üzerine Likopenin Etkisi*

Ethem YÜZTAŞ¹ Yeter DEĞER² İbrahim Hakkı YÖRÜK³

¹ Sağlık Bakanlığı, Kurtalan Devlet Hastanesi, Siirt, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Van, Türkiye

³ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya AD, Van, Türkiye

Geliş tarihi: 03.06.2014

Kabul Tarihi: 07.07.2014

ÖZET

Bu çalışma, deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda antioksidan olarak koruyuculuğu bilinen likopen uygulanmasının TBARS, TAS ve vitamin (α -tokoferol, retinol, D3) seviyeleri üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla planlandı. Diyabet oluşturmak için D ve D+L grubundaki ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Kan şekerleri 270 mg/dL ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. L ve D+L grubundaki ratlara likopen ayçiçeği yağında çözülürülerek 10 mg/kg/gün olarak uygulandı. Dört haftalık deneme süresinden sonra, kontrol ve likopen gruplarına göre diyabet grubunda TBARS, HbA1c ve glukoz seviyesinin arttığı, buna karşın TAS, retinol ve α -tokoferol düzeylerinin azaldığı tespit edildi ($P<0.001$). Diyabet grubuna göre diyabet oluşturulup likopen verilen grupta istatistiksel açıdan önem arz etmeyecek şekilde ($P>0.05$) TBARS seviyesinin düştüğü, TAS ve α -tokoferol seviyesinin yükseldiği, HbA1c ve glukoz seviyesinin ise istatistiksel olarak önem gösterecek şekilde düştüğü ($P<0.001$) yine de kontrol grubundan yüksek olduğu, retinol seviyesinin kontrol grubu ile aynı olduğu bulundu. Vitamin D3 seviyeleri açısından gruplar arasında fark olmadığı saptandı ($P>0.05$). Elde edilen sonuçlar diyabetik kişilerin diyetlerinde likopen ihtiva eden gıdaları tüketmelerinin, diyabetin neden olduğu hücre hasarının önlenmesinde görev alan antioksidan sistemleri güçlendirebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler

Diabetes Mellitus, Prooksidan, Antioksidan, Vitamin, Likopen

The Effects of Lycopene on Prooksidant/Total Antioksidant Status and Vitamin Levels in Experimental Diabetic Rats

SUMMARY

The aim of this study, lycopene known as antioxidant was applied to rats with experimental diabetes to determine the effects of TBARS, TAS and vitamins (α -tocopherol, retinol, D3) levels. In order to induce diabetes in the rats D and D+L groups were given 45 mg/kg single dose streptozotocin (STZ) intraperitoneally (i.p.); lycopene dissolved in sunflower oil was administered (10 mg/kg/day) to the rats in the L and D+L groups. Blood glucose rise 270 mg/dl those with diabetes can be considered to be enrolled in the study. After the four-week experiment, there was increase in the TBARS, HbA1c and glucose levels while in decrease TAS, retinol an α -tocopherol levels in diabetic group were significantly different compared to the control and lycopene groups ($P<0.001$). According to diabetic group, in the lycopene+diabetic group the decrease in TBARS level and an increase in TAS and α -tocopherol levels were seen, these alternations were not sufficient to constitute a statistical importance, retinol levels in the lycopene+diabetic group were similar to control group. According to diabetic group, HbA1c glucose levels were decreased in the lycopene+diabetic group ($P<0.001$), but these levels were higher than control group. The results suggest that consuming food include lycopene in diets of diabetic humans may serve to reinforce the antioxidant systems, thus having a protective effect against cell damage by diabetes.

Key Words

Diabetes Mellitus, Prooksidant, Antioksidant, Vitamin, Lycopene

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanması ya da insülinin etkisindeki tam ya da kısmi yetersizliğiyle ilgili olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklar yada bu bozuklukları takip eden ileri dönemde ortaya çıkan çeşitli komplikasyonlarla (nöropati, nefropati ve retinopati gibi) karakterize bir sendromdur (Rajurkar ve Pardeshi 1997).

Serbest radikallerin en belirgin etkileri, lipid

peroksidasyonuna neden olarak, diyabetin de aralarında bulunduğu birçok hastalığın komplikasyonlarının ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Tüm büyük biyomoleküller serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat en hassas olanlar lipitlerdir (Yanbeyi 1999).

Diabetes mellitus'ta serbest radikallerin oluşması oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır (Kuyvenhoven ve Meinders 1999; West 2000). Oksidatif stres prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması sonucu oluşur (Yu 1994). Enzimatik (katalaz,

glutasyon peroksidaz, sorbitol dehidrogenaz v.b) olan ve olmayan (glutasyon, vitamin vb) antioksidanlar dokuları ve hücreleri oksidatif hasardan korurlar (Yu 1994; Maxwell 1995).

Dünya genelinde çok sayıda ticari bitki diyabetin tedavisi ve/veya komplikasyonlarını önlemek için kullanılmaktadır. Kullanılan bitkisel ilaçların çoğu saponinler, alkaloidler, taninler ve quinovik asit gibi etken maddeleri barındırmaktadır (Wang ve Ng 1999; Sheweita ve ark. 2002). Likopen, renksiz karotenoidlerin bir dizi reaksiyonlarla doymuş formunun doymamış forma dönüşmesi sonucu, yüksek yapılı bitkilerin plastidlerinde sentezlenmektedir (Bramley 2000). Likopen; retinol, α -tokoferol ve karotenoidler gibi antioksidan özellik gösterip, oksijen radikallerini yok eder (Rafi ve ark. 2007).

Hayvan türlerinde diyabet üzerine birçok antioksidan maddelerin koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar (Uchiyama ve Yamaguchi, 2005; Maritim ve ark., 2003) bulunmasına rağmen, likopenin etkisine ait araştırmalar sınırlıdır (Aydın, 2008; Mellert ve ark., 2002). Bu nedenle bu çalışma, kimyasal etkisini serbest radikal yoluyla gösteren streptozotosin (STZ) kullanarak deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, likopen uygulamasının, tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS), total antioksidan (TAS) ve vitamin (α -tokoferol, retinol ve D3) düzeyleri üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan materyali

Çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Biriminden temin edilen, 28 adet 200–250 g ağırlığında Wistar-Albino erkek rat kullanıldı. Denekler her biri yedi rattan oluşan; kontrol (K), diyabet (D), diyabet oluşturulup likopen verilen (DL) ve likopen verilen (L) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ratlar dört haftalık deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlatma, sıcaklığı $22 \pm 2^\circ\text{C}$ olarak ayarlanmış odalarda önlere sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı. Bu çalışmalar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu denetiminde etik kurallar altında ve uygun olarak gerçekleştirildi. Etik kurul onayı 01.07.2011 tarih ve 2011/06/17 sayılı kararı ile kabul edildi.

Deneme gruplarının hazırlanması

Diyabet oluşturulacak Diyabet (D) ve Diyabet + Likopen (DL) grubundaki ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin

(STZ) sitrat tamponu (pH:4.5) içinde çözündürülüp, intraperitoneal (i.p.) yoldan uygulandı (Vardı ve ark. 2005). Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik enjekte edildi. D ve DL gruplardan, STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 270 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. L ve DL grubundaki ratlara ayçiçeği yağında çözündürülen likopen (DNS) çözeltisi 10 mg/kg/gün oral yolla uygulandı.

Biyokimyasal analizler

Dört haftalık deneme süresi sonrası eter anestezi altında hayvanların kalplerinin sol ventrikülünden 10 cc'lik vakumlu ve EDTA (Etilendiamin Tetraasetik Asit)'li tüplere kan örnekleri alındı. Ratlardan alınan vakumlu tüplerdeki kan örnekleri 3000 devirde $+4^\circ\text{C}$ 'de 5 dk. santrifüj edildikten sonra serumları çıkarıldı. Kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri ölçüldü. Tüm kanda aynı gün ise % HbA1c düzeyleri ticari kit (Roche, İsviçre) kullanılarak oto analizörde (Hitachi-911, Japonya) ölçüldü.

Serumlarda lipit peroksidasyon ürünü olan **tiobarbitürik asit reaktif madde (TBARS)** düzeyi (TBARS'ın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek, 535 nm (525-545)'de maksimum absorpsiyona veren pembe renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanır) spektrofotometrede, total antioksidan (TAS) düzeyi ELISA cihazında (Grifols triturus, İspanya) ticari kit (Randox, İngiltere) kullanılarak, vitamin (α -tokoferol, retinol ve D3) analizleri HPLC cihazı ile gerçekleştirildi (Kenneth ve Chung 1985; Stewart ve Judd 1984; Beverly ve Sarı 1983).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler Duncan's Multiple Range testi ile istatistiksel olarak yorumlandı. Tüm veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

BULGULAR

Kontrol ve L grupları ile karşılaştırıldığında, D grubunda TBARS, HbA1c ve glukoz düzeylerinin arttığı, buna karşın TAS, retinol ve α -tokoferol düzeylerinin azaldığı ve bu değişikliklerinin istatistiksel olarak önem gösterdiği tespit edildi ($P < 0.001$).

Tablo 1. Kontrol ve deneme grupları TBARS, TAS, vitamin D3, retinol, α -tokoferol, HbA1c, glukoz ve ağırlık düzeyleri.

Table 1. Control and trial groups TBARS, TAS, vitamin D3, retinol, α -tokoferol, HbA1c, glucose and weight values

Parametreler	Kontrol Grup	Diyabet Grup	Diyabet+Likopen Grup	Likopen grup
TBARS (nmol/mL)	1.367 \pm 0.05 ^a	1.609 \pm 0.07 ^b	1.585 \pm 0.12 ^b	1.324 \pm 0.03 ^a
TAS (mmol/L)	1.284 \pm 107 ^a	0.510 \pm 0.04 ^b	0.740 \pm 161 ^b	1.513 \pm 0.19 ^a
Vitamin D3 ($\mu\text{g/mL}$)	0.023 \pm 0.00 ^a	0.021 \pm 0.00 ^a	0.019 \pm 0.00 ^a	0.019 \pm 0.00 ^a
Retinol ($\mu\text{g/mL}$)	0.281 \pm 0.03 ^a	0.210 \pm 0.16 ^b	0.277 \pm 0.20 ^a	0.269 \pm 0.09 ^a
α -Tokoferol ($\mu\text{g/mL}$)	5.782 \pm 0.77 ^a	2.667 \pm 0.76 ^b	4.8407 \pm 0.78 ^b	5.507 \pm 0.587 ^a
HbA1c (%)	5.227 \pm 0.03 ^a	7.783 \pm 0.35 ^b	6.696 \pm 0.21 ^c	4.957 \pm 0.13 ^a
Glukoz (mg/dL)	150.571 \pm 6.48 ^a	554.571 \pm 18.99 ^b	410.000 \pm 76.57 ^c	161.143 \pm 4.89 ^a
Ağırlık (gr)	311.14 \pm 6.73 ^a	183.44 \pm 10.14 ^b	168.29 \pm 24.26 ^c	329.57 \pm 6.94 ^a
n	7	7	7	7

^{a,b,c} :Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasında fark önemlidir $P < 0.001$ ve $P > 0.05$

Diyabet oluşturulup likopen verilen grupta TBARS seviyesinin düştüğü, TAS ve α -tokoferol seviyesinin yükseldiği fakat bu değişikliklerin D grubuna göre istatistiksel açıdan önem göstermediği saptandı ($P>0.05$). HbA1c ve glukoz seviyesinin D grubuna göre istatistiksel olarak önem gösterecek düzeyde düştüğü ($P<0.001$), yinede kontrol grubundan yüksek olduğu, retinol seviyesinin ise kontrol grubu ile aynı olduğu saptandı. Vitamin D3 seviyesi açısından gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi ($P>0.05$).

Denemeye başlamadan önce ratların canlı ağırlıklarının ortalamasına (298.86 ± 56.17) bakıldığında, D ve D+L gruplarındaki ratların canlı ağırlıklarının istatistiksel olarak önem gösterecek şekilde düştüğü belirlendi ($P<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogenezinde önemli görev alır. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler ve hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi artıran mekanizmalardır (Akkus 1995; Halifeoğlu ve ark. 2005). Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilceği düşüncesinin oluşmasına sebep olmuştur (Cengiz ve Cengiz 2000; Halifeoğlu ve ark. 2005).

Likopenin hücre membranlarında lokalize olarak, membran lipitlerinde meydana gelen oksidatif stresi önlemede önemli role sahip olduğu (Dixon ve ark. 1998), LDL oksidasyonunu ve lipit peroksidasyonunun (LP) inhibe ettiği (Steinberg ve Chait 1998; Agarwal ve Rao 1998; Bub ve ark. 2000), karotenoid bakımından eksik diyetlerin tüketilmesinin lipit peroksidasyonunu son ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu (Dixon ve ark. 1998), likopen ilavesinin antioksidan enzim aktivitelerini anlamlı biçimde arttırdığı bildirilmiştir (Breinholt ve ark. 2000; Chandra Mohan ve Nagini 2003; Briviba ve ark. 2004).

Diyabetik hastalarda yapılan birçok çalışmada diyabete bağlı olarak gelişen oksidatif stresin göstergesi olan lipit peroksidasyon ürün düzeylerinin arttığı açıkça ortaya konulmuştur (Uzel ve ark. 1987; Gallou ve ark. 1993; Faure ve ark. 1993; Sundaram ve ark. 1996; Jain ve ark. 1999; Vantighem ve ark. 2000; Şekeroğlu ve ark. 2000; Anderson ve ark. 2001; Seghrouchni ve ark. 2002; Halifeoğlu ve ark. 2005).

Deneyel olarak diyabet oluşturulan hayvanlarda da LP'nun (Jain ve ark. 1990; Çelik ve Yılmaz 2003) ve MDA seviyesinin (Sindhu ve ark. 2004; Tas ve ark. 2006; Duzguner ve Kaya 2007; Fidan 2007) arttığı tespit edilmiştir. Oksidatif hasarın önlenmesinde likopenin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, plazma MDA seviyesinin diyabete bağlı olarak arttığı ve likopen uygulamasının bu artışı düşürmediği belirtilmiştir (Aydın 2008). Sunulan çalışmada, kontrol grubuna göre D grubunda TBARS seviyesinde yükselme olduğu, likopen uygulanması ile birlikte bu yükselmenin istatistiksel açıdan önem gösterecek seviyede düştüğü tespit edilmiştir ($P<0.001$).

Diyabetik insanlarda ve deneysel diyabet çalışmalarında, hiperglisemi ile oluşan serbest radikallerin antioksidan seviyelerine etki etmediği, azalttığı ve/veya arttırdığı şeklinde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Maxwell ve ark.

(1997) diyabetik kişilerde TAS ve vitamin C seviyesinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Total antioksidan kapasite'nin bakılan herhangi bir antioksidandan daha önemli bir parametre olduğunu vurgulayan Ceriolla ve ark. (1997), diyabetik hastalarda TAS ve vitamin A seviyelerinin düşerken, vitamin E'nin arttığını, vitamin C'nin ise değişmediğini saptamışlardır. Tip 1 diyabetli (Valabhji ve ark. 2001) ve diyabetik ketoasidozisli (Vantighem ve ark. 2000) hastalarda TAS düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir. Merzouk ve ark. (2003), diyabetli hastalarda α -tokoferol ve vitamin A düzeylerinin düştüğünü, vitamin C düzeylerinin değişmediğini saptamışlardır. Bir başka çalışmada, diyabetiklerde tedavi sonrası katalaz (CAT), superoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitelerinde ve vitamin A düzeyinde anlamlı bir artış görülürken, glutatyon peroksidaz (GP-x) enzim aktivitesinde, vitamin C ve likopen seviyelerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır (Halifeoğlu ve ark. 2005). Tip 2 diyabetli hastalarda teşhis konulmasının 2. yılında SOD, CAT, GP-x enzim aktivitelerinin ve glutatyon (GSH), vitamin (C, E) seviyelerinin önem gösterecek şekilde azaldığı, bu değişikliklerin hastalığın süresi ile ilişkili olduğu ve komplikasyonların gelişmesi ile birlikte farkın daha da arttığı belirtilmiştir (Sundaram ve ark. 1996).

İnsülin resistansı olan hastalarda artan plazma lipit hidroperoksidlerinin konsantrasyonlarının düşük plazma tokoferol ve karotenoidler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Facchini ve ark. 2000). Basu ve Basualdo (1999), tip I diyabetli hastalarda düşen vitamin A miktarının, insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda değişmediğini tespit etmişlerdir. Vitamin E'nin vücutta düşük düzeyde bulunma durumunun Tip I diyabet için potansiyel bir risk faktörü oluşturduğu ileri sürülmüştür (Knekt ve ark. 1999). Yapılan çalışmalarla (Knekt ve ark. 1999; Salonen ve ark. 1995) vitamin E'nin periferik doku ve hücreleri serbest radikallerin yol açtığı hasara karşı koruyarak, insülin etki ve salgılanmasının düzenli bir şekilde gerçekleştirilmesini sağladığı gösterilmiştir (Tajiri ve Grill 1999). Diyabetli hastalarda α -tokoferol (Salonen ve ark. 1995), 25-OH D₃ (Scragg ve ark. 1995; Pozzilli ve ark. 2005) ve 1,25-(OH)₂ D₃ (Pozzilli ve ark. 2005) vitamin seviyelerinin belirgin düzeyde azaldığı belirtilmiştir. Vitamin D₃'ün tip I diyabet için önemli bir patojenik faktör olabileceği, bunun yanında vitamin D₃ ilavesinin β hücrelerini koruyabileceği bildirilmiştir (Pozzilli ve ark. 2005).

Deneyel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre, TAS ve vitamin E seviyeleri ile SOD enzim aktivitesi açısından gruplar arasında fark olmadığı (Tas ve ark. 2006), yapılan diğer çalışmada ise diyabetli grupta TAS seviyesinin yükseldiği (Fidan 2007), başka bir çalışmada ise düştüğü (Gumieniczek ve ark. 2002) belirtilmiştir.

Bu çalışmada, kontrol grubuna göre diyabet grubunda, antioksidan direncin göstergesi olması açısından ölçülen TAS, retinol ve α -tokoferol düzeylerinin istatistiksel olarak önem gösterecek şekilde azaldığı ($P<0.001$), likopen verilen diyabet grubunda ise, TAS ve α -tokoferol seviyesinin istatistiksel açıdan önem arz etmeyen bir yükselme ($P>0.05$) gösterdiği ve retinol seviyesinin kontrol grubu ile aynı olduğu tespit edilmiştir.

Diyabette hücrelerin ihtiyaç duyduğu glikozun elde edilebilmesi için meydana gelen lipolizis ve glikoneogenezis vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır (Quinn 2002; Sindhu ve ark. 2004). Diyabetle meydana gelen canlı ağırlıktaki azalmaya, Mellert ve ark. (2002) ve Aydın (2008) likopen kullanımının etki

etmediğini tespit etmelerine rağmen, Uchiyama ve Yamaguchi (2005) ve Maritim ve ark. (2003) diyabetle birlikte, farklı karotenoid uyguladıkları hayvanlarda canlı ağırlıklarında anlamlı artışlar tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, diyabete bağlı olarak oluşan kilo kaybına likopen uygulamasının etkili olmadığı belirlendi.

Diyabetik gruplardan elde edilen açlık kan şekeri verileri, doğal olarak diyabetin bir göstergesi olan artmış kan glikoz düzeylerini ortaya koymaktadır. STZ ile diyabet oluşturularak koruyucu olarak likopen (Aydın 2008) ve karotenoid-β kriptoksantin (Uchiyama ve Yamaguchi 2005) verilen ratlarda kan glikoz düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, D grupta yüksek olan HbA1c ve açlık kan şekeri seviyesinin, DL grubunda istatistiksel önem gösterecek şekilde düştüğü, yine de kontrollerden yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgular likopenin diyabetik hiperglisemiye karşı koruyucu etkisini göstermektedir.

Sonuç olarak, diyabet ile birlikte oluşan oksidatif strese bağlı olarak prooksidan/antioksidan ve vitamin seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin likopen verilmesi ile birlikte düzelmeye göstermesi, diyabetik kişilerin diyetlerinde likopen ihtiva eden gıdaları tüketmelerinin, diyabetin neden olduğu hücre hasarının önlenmesinde görev alan antioksidan sistemleri güçlendireceği kanısına varıldı.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı 2010-SBE-YL065 nolu proje ile destekleyen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Agarwal S, Rao AV (1998).** Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation, a human dietary intervention study. *Lipids*, 33, 981-984.
- Akkuş İ (1995).** Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları. Konya, 38.
- Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheu JM, Kerkeni A (2001).** Potential antioxidant effect of zinc and chromium supplementation in people with type II diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*, 20(3), 212-218.
- Aydın M (2008).** Ratlarda diyabetik nöropatide rol oynayan oksidatif hasarın önlenmesinde likopenin etkinliği. MKÜ, Biyokimya AD, Yüksek Lisans Tezi.
- Basu TK, Basualdo C (1999).** Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus. *J Nutr*, 15, 156.
- Beverly JZ, Sarı C (1983).** Determination of alpha-tocopherol in tissues and plasma by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem*, 130, 146-150.
- Bramley P M (2000).** Lycopene beneficial to human health. *Phyt*, 54, 233-256.
- Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J (2000).** Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *J Canc Lett*, 154(2), 201-210.
- Briviba K, Schna K, Rechkemmer G, Bub A (2004).** Supplementation of a diet low in carotenoids with tomato or carrot juice does not affect lipid peroxidation in plasma and feces of healthy men. *J Nutr*, 134, 1081-1083.
- Bub A, Watzl B, Abrahamse L ve ark. (2000).** Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable products reduces lipid peroxidation in men. *J Nutr*, 130, 2200-2206.
- Cengiz M, Cengiz S (2000).** Tip 2 diyabetli hastalarda C vitamini uygulamasının eritrosit glutatyon ve HbA1c düzeyleri üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Derg*, 31, 211-215.
- Ceriolla A, Bortolotti N, Pirisi M (1997).** Total plasma antioxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 20, 1589-1593.
- Chandra Mohan KVP, Nagini S (2003).** Dose-response effects of tomato lycopene on lipid peroxidation and enzymic antioxidants in the hamster buccal pouch carcinogenesis model. *J Nutr res*, 23(10), 1403-1416.

- Çelik S, Yılmaz Ö (2003).** Diyabetik ratlarda vitamin E'nin serum lipitleri ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi. *Türk J Biology*, 23, 39-46.
- Dixon ZR, Shie FS, Warden BA, Burri BJ, Neidlinger TR (1998).** The effect of a low carotenoid diet on malondialdehyde-thiobarbituric acid (MDA-TBA) concentrations in women: a placebo-controlled double-blind study. *Am J Coll Nutr*, 17, 54-58.
- Duzguner V, Kaya S (2007).** Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits. *Free Radic Biology Med*, 42(10), 1481-1486.
- Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM (2000).** Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr*, 72, 776-779.
- Faure P, Corticelli P, Richard MJ ve ark. (1993).** Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem*, 39, 789-793.
- Fidan AF (2007).** Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda diyet katılan farklı yapılarıdaki saponin içerikli bitkilerin DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipit peroksidasyonu ile bazı biyokimyasal parametrelere etkilerinin araştırılması. AKÜ. Biyokimya AD, Doktora Tezi.
- Gallou G, Ruelland A, Legras B, Maugendre D (1993).** Plasma malondialdehyde in type 1 and type 2 diabetic patients. *Clin Chim Acta*, 214(2), 227-234.
- Gumieniczek A, Hopkala H, Wojtowicz Z, Nikolajuk J (2002).** Changes in antioxidant status of heart muscle tissue in experimental diabetes in rabbits. *Acta Biochimica Polonica*, 49(2), 529-535.
- Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S (2005).** Tip II diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Derg*, 10(3), 117-122.
- Jain SK, Levine SN, Duett J, Hallier B (1990).** Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin treated diabetic rats. *Metabolism*, 39, 971-975.
- Jain SK, McVie R, Duett J, Herbst JJ (1999).** Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, 38(12), 1539-1543.
- Kenneth WM, Chung SY (1985).** An isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α-tocopherol and various carotenoids. *Anal Biochem*, 145, 21-26.
- Knekt P, Reunanen A, Marniemi J, Leino A, Aromaa A (1999).** Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*, 245(1), 99-102.
- Kuyvenhoven JP, Meinders AE (1999).** Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long term complications. *Eur Intern Med*, 10, 9-19.
- Maritim A, Dene BA, Sanders RA (2003).** Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(3), 193-199.
- Maxwell S R (1995).** Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drug*, 49, 345-361.
- Maxwell SR, Thomason H, Sandler D (1997).** Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin dependent and non insulin diabetes mellitus. *Eur Clin Inv*, 27, 484-490.
- Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Schulte S, Van Ravenzwaay B, Slesinski RS (2002).** Thirteen-week oral toxicity study of synthetic lycopene products in rats. *Food Chem Toxicol*, 40, 1581-1588.
- Merzouk S, Hichami A, Madani S, Merzouk H, Berrouguet AY (2003).** Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with multiple complications. *Gen Physiol Biophys*, 22(1), 15-27.
- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C (2005).** Low levels of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with newly diagnosed type I diabetes. *Horm Metab Res*, 37(11), 680-683.
- Quinn L (2002).** Mechanism in the development of type II diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*, 16(2), 1-16.
- Rafi MM, Yadav PN, Reyes M (2007).** Lycopene inhibits LPS-induced proinflammatory mediator inducible nitric oxide synthase in mouse macrophage cells. *J Food Sci*, 72 (1), 69- 74.
- Rajurkar NS, Pardeshi M (1997).** Analysis of some herbal plants from India used in the control of diabetes mellitus by NAA and AAS techniques. *Appl Radiat Isot*, 48(4), 1059-1062.
- Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP (1995).** Increased risk of non insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations, a four year follow up study in men. *Br Mes*, 311, 1124-1127.

- Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J (1995).** Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *DRCP*, 27(3), 181-188.
- Seghrouchni I, Draï J, Bannier E ve ark. (2002).** Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus, insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*, 321, 89-96.
- Sheweita SA, Newairy AA, Mansour HA, Yousef MI (2002).** Effect of some hypoglycemic herbs on the activity of phase I and II drug-metabolizing enzymes in alloxaninduced diabetic rats. *Toxicol*, 174(2), 131-139.
- Sindhu RK, Koo JR, Roberts CK, Vaziri ND (2004).** Dysregulation of hepatic SOD, CAT and GPx in diabetes, response to insulin and antioxidant therapy. *Clin Exp Hypertens*, 26(1), 43-53.
- Steinberg FM, Chait A (1998).** Antioxidant vitamin supplementation and lipid peroxidation in smoker. *Am J Clin Nutr*, 68, 319-327.
- Stewart LR, Judd HJ (1984).** Rapid procedure for the determination of vitamins A and D in fortified skimmed milk powder using high-performance liquid chromatography. *T Analyst*, 109, 489-492.
- Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, Viswanathan M, Mohan R, Shanmugasundaram KR (1996).** Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci*, 90, 255-260.
- Şekeroğlu MR, Sahin H, Dülger H, Algün E (2000).** The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*, 33, 669-674.
- Tajiri Y, Grill VE (1999).** Interactions between vitamin E and glucose on β -cell functions in the rat, an in vivo and invitro study. *Pancreas*, 18, 274-281.
- Tas S, Sarandol E, Ziyank-Ayvalik S (2006).** Vanadyl sulfate treatment improves oxidative stress and increases serum paraoxonase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr Res*, 26, 670-676.
- Uchiyama S, Yamaguchi M (2005).** Oral administration of β -cryptoxanthin prevents bone loss in streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Biol Pharmacol Bull*, 28, 1766-1769.
- Uzel N, Sivas A, Uysal M (1987).** Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metabol Res*, 19, 89-90.
- Valabhji J, McColl AJ, Richmond W (2001).** Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 24, 1608-1613.
- Vantyghem MC, Balduyck M, Zerimech F ve ark. (2000).** Oxidative markers in diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Invest*, 23, 732-736.
- Vardı N, Iraz M, Öztürk F ve ark. (2005).** Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *İÜ Tıp Fak Derg*, 12, 45-152.
- Wang HX, Ng TB (1999).** Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. *Life Sci*, 65(25), 2663-2677.
- West I (2000).** Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*, 17, 171-180.
- Yanbeyi S (1999).** Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. OMÜ, Biyoloji AD, Doktora Tezi.
- Yu BP (1994).** Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 74, 139-162.