

## Diyabetik Ratların Böbrek Dokusuna Likopenin Oksidan ve Antioksidan Etkisi

Deniz KÖK İLHAN<sup>1\*</sup>, Yeter DEĞER<sup>1</sup>, Sema USLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Van, Türkiye.

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Van, Türkiye.

Geliş Tarih: 26.01.2014

Kabul Tarihi: 18.04.2014

**Özet:** Bu çalışma, deneysel diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda oluşabilecek oksidatif hasarı ve bu hasara karşı likopenin önleyici ve koruyucu etkisini belirlemek amacıyla yapıldı. 28 rat 4 gruba ayrıldı. 1. Grup normal ratlar (kontrol grubu), 2. grup diyabetik ratlar, 3. grup likopen verilen ratlar ve 4. Grup likopen verilmiş diyabetik ratlar. 3. Grup ve 4. Gruptaki ratlara 4 hafta boyunca her gün kg başına 10 mg likopen verildi. Dört hafta sonra grupların böbrek dokularında MDA ve GSH seviyeleri ve SOD, GP-x ve CAT enzim aktiviteleri ölçüldü. Kontrol grubuna göre, diyabet grubunda MDA seviyesi ve CAT enzim aktivitesinin artmış, fakat SOD enzim aktivitesi ise azalmıştır (  $p<0,05$ ). Diyabet+likopen grubunda MDA seviyesi ve CAT enzim aktivitesi düşmüş, fakat SOD enzim aktivitesi ise yükselmiştir. Fakat bu değişikliklerin diğer gruplara göre istatistiksel önemi olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). GP-x enzim aktiviteleri, GSH düzeyleri ve böbrek dokularının histolojik muayenesinde, gruplar arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, diyabetik ratların böbrek dokusunda, oksidan ve antioksidan parametrelerinde değişimler görülmüştür. Ayrıca likopenin bu değişikliklere etki ettiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, böbrek, diabetes mellitus, oksidan, rat

### The Oxidant and Antioxidant Effects of Lycopene in Kidney Tissue of Diabetic Rats

**Abstract:** The present study was done to investigate that oxidative damage could be take form in kidney tissue of rats that was done diabetic as experimental and the prevent and protect effect of lycopene, against to these damages. 28 rats were divided into four groups: group 1 normal rats (control group), group 2 diabetic rats, group 3 rats were given lycopene, and group 4 diabetic rats were given lycopene. Lycopene was given rats as 10 mg for per kg every day for 4 weeks in group 3 and group 4. After four weeks the levels of MDA and GSA and enzyme activities of SOD, GP-x and CAT were measured. In diabetic groups, the MDA levels and CAT enzyme activity increased but SOD enzyme activity decreased according to normal (control) group (  $p<0,05$ ). In diabetic rats that were given lycopene, MDA level and CAT decreased but SOD enzyme activity increased. But it is seen that these variations were no statistical significance according to the other groups ( $p>0,05$ ). It is determined that there were no differences between the groups of GSH levels, GP-x enzyme activity and hystologic examinations of renal paranchyme. In conclusion, the changes in oxidative and antioxidative parameters of in kidney tissue of diabetic rats were seen. In addition, it is determined that lycopene could affect these changes.

**Keywords:** Antioxidant, diabetes mellitus, kidney, oxidant, rat

### Giriş

Diyabetes mellitus (DM), insülinin yetersiz salgılanması, etki mekanizması veya her ikisinde meydana gelen bozukluk neticesinde meydana gelen, genetik olan kronik bir metabolizma hastalığıdır (Baydas ve ark., 2002; Walter ve ark., 1991). Diyabetin nedeni ne olursa olsun hiperglisemik tablo diyabetin belirgin sonucudur. Hiperglisemi, glikoz oksidasyonuna, proteinlerin nonenzimatik glikasyonuna ve bu proteinlerin oksidatif yıkımına neden olur. Serbest radikallerin varlığı diyabetes mellitusta oksidatif stresin oluşmasına neden olabilmektedir (Kuyvenhoven ve Meinders, 1999; West, 2000). Oksidatif stresin artması, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini arttırmaktadır (Ayan, 2007). DM'un hasar oluşturduğu hedef organlar arasında böbrekler önemli yer tutmaktadır. Diyabetes mellitusta kolay oluşan idrar yolu ve renal enfeksiyonlar ve makrovasküler bozulmalar nefropati gelişimine zemin hazırlamaktadır (King ve ark., 1998). Dokuları ve hücreleri oksidatif

hasardan, antioksidan etkisi gösteren enzimatik olan ve olmayan antioksidan sistemler korur. Antioksidanların hücresel düzeyleri birçok fizyolojik, patolojik ve besinsel faktörlerden etkilenir (Ji, 1995).

Serbest radikallerin artmış üretiminin veya bozulmuş antioksidan savunma mekanizmasının diyabette etkin olması, indirekt olarak bu hastalığın gelişim sebeplerini önlemede ve tedavisinde antioksidan vitaminlerin ve maddelerin kullanılabileceği düşüncesinin var olmasına neden olmuştur (Ayan, 2007).

Karotenoid ailesinin bir üyesi olan likopen, uzun zincir şeklindeki asiklik, hidrofobik yapısı ve içerdiği konjuje çift bağ nedeniyle, yüksek kapasitede antioksidan etkiye sahiptir. Likopen oksijen radikallerini yok ederek antioksidan özellik gösterir (Şahin ve ark., 2006). Likopen *in vitro* ortamlarda güçlü bir antioksidan özellik gösterirken *in vivo* DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonuna karşı koruyucudur (Matos ve ark; 2000). Bu

çalışma, deneysel diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusu oksidan ve antioksidan parametreleri üzerinde likopenin koruyucu ve/veya düzeltici etkisini ortaya koymak amacıyla yapıldı.

## Materyal ve Metot

### Hayvan materyali:

Çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Laboratuvarı'ndan temin edilen, 8-10 haftalık, 28 adet 200-250 g ağırlığında wistar-albino erkek rat kullanıldı. Denekler rastgele her biri yedi rattan oluşan; kontrol (K), diyabet oluşturulan (D), diyabet oluşturulup likopen verilen (DL) ve likopen verilen grup (L) olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Ratlar dört haftalık deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlatma uygulanmış, sıcaklığı  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı. Bu çalışmalar Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu denetiminde etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Etik kurul onayı 20.04.2012 tarihinde alındı.

### Deneme gruplarının oluşturulması:

Tüm hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Diyabet oluşturulacak D ve DL grup ratlara 45 mg/kg tek doz streptozosin (STZ) (Sigma) sitrat tamponu (pH:4,5) içinde çözündürülüp, intraperitoneal (i.p) yoldan uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik enjekte edildi. D ve DL gruplarından, STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, biosensor şeker ölçüm cihazı (PlusMED Accuro) ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 270 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. Likopen ve DL grubundaki ratlara likopen (DNS), mısırözü yağında çözündürülerek 10 mg/kg/gün olarak 28 gün boyunca oral uygulandı. Dört haftalık deneme süresinden sonra eter anestezi altında hayvanların kalplerinin sol ventrikülünden 10 cc'lik vakumlu ve antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı. Daha sonra, hayvanların böbrekleri çıkarılıp, histolojik muayene için kesit alındı.

### Biyokimyasal analizler:

Doku örnekleri Vardı ve ark. (2006)' na göre MDA, GSH, GP-x, CAT, SOD analizleri için hazırlandı. Elde edilen süpernatantlarda MDA tayini, Sushil ve ark. (1989)'nin, CAT enzim aktivite ölçümü Aebi (1984)'nin metoduna göre, SOD ve GP-x enzim

aktivite ölçümleri ise ticari kit (Randox) kullanılarak yapıldı. GSH için dokunun hazırlanması Ball (1966) ve Fernandez ve ark. (1981) metoduna göre yapıldı.

### Histolojik analiz:

Her gruptan alınan böbrek doku örnekleri, % 10'luk formaldehit içerisinde 24 saat süreyle tespit edildi. Daha sonra rutin histolojik doku takibinin ardından 6µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin (HxE) boyamasına tabi tutuldu (Bancroft ve Cook, 1984). Hazırlanan preparat örneklerinin ışık mikroskopunda incelenmesi sonucu gerekli alanlar resimlendi (Nikonoptiphot II Japan).

### İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak belirlendi. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Duncan's testi ile belirlendi. Gruplar arası farklılıkların önemi  $p < 0.05$  şeklinde değerlendirildi.

## Bulgular

### Biyokimyasal bulgular:

Böbrek dokusu oksidan bakımından incelendiğinde, kontrol grubuna göre, MDA seviyesinin diyabet oluşturulan grupta istatistiksel açıdan önem gösterecek oranda yüksek olduğu ( $p < 0,05$ ), diyabet oluşturulan ve likopen verilen grupta ise, diyabet grubuna göre MDA seviyesinin sayısal olarak düştüğü ve diğer gruplar ile arasında fark göstermediği ( $p > 0,05$ ) saptandı. Tablo 1. antioksidan parametreler açısından incelendiği zaman, diyabet oluşturulan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önem gösterecek oranda, böbrek dokusu SOD enzim aktivitesinin düşerken ve CAT enzim aktivitesinin arttığı ( $P < 0,05$ ), diyabet oluşturulan ve likopen verilen grupta, diyabet grubuna göre SOD enzim aktivitesinde istatistiki önemde olmayan yükselme ve CAT enzim aktivitesinde sayısal bir azalma olduğu ve diğer gruplar ile de CAT aktivitesi yönünden anlamlı bir fark göstermediği ( $p > 0,05$ ) saptandı. Gruplar arasında GP-x enzim aktivitesi ve GSH seviyesi yönünden fark olmadığı tespit edildi ( $p > 0,05$ ).

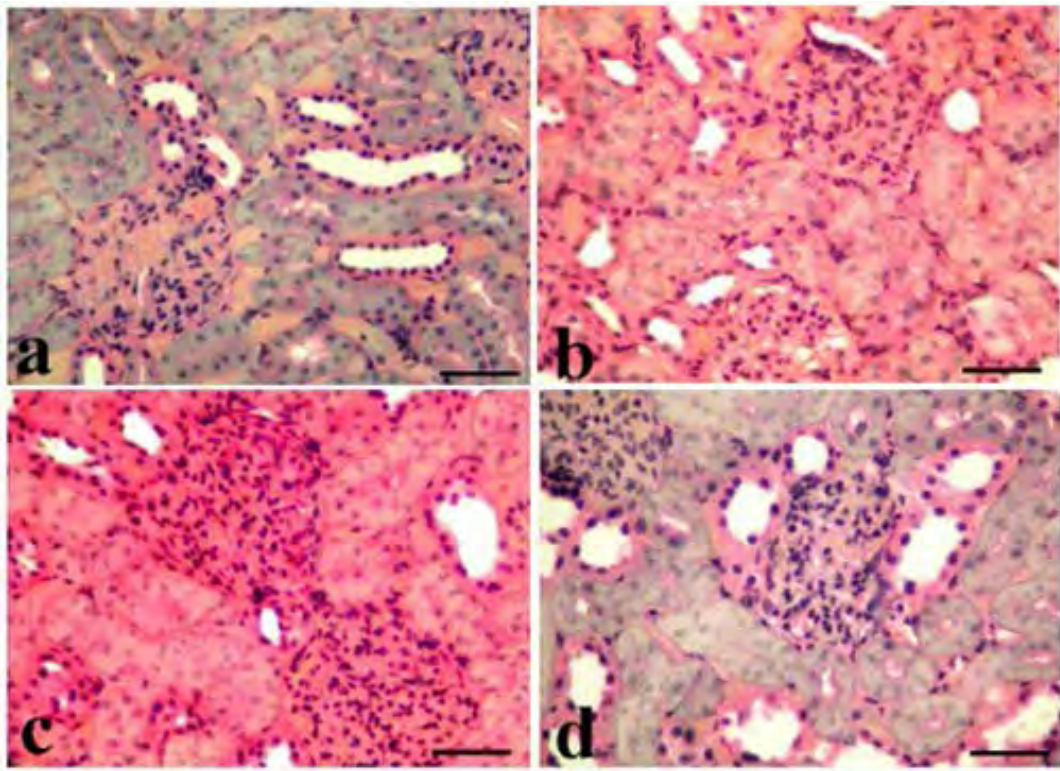
### Histolojik bulgular:

Çalışmada kullanılan ratların böbreklerinden hazırlanan histopatolojik preparatların incelenmesinde tüm deney gruplarında korteks ve medullada herhangi bir mikroskobik lezyona rastlanmadı.

**Tablo 1.** Kontrol ve deneme grupları böbrek dokusu MDA, GSH düzeyleri ile SOD, CAT ve GP-x enzim aktiviteleri.

Parametreler	Kontrol (X±SE)		Diyabet (X±SE)		Diyabet+Likopen Grup (X±SE)		Likopen (X±SE)	
MDA (nmol/g)	123.13	± 2.52a	137.08	± 7.65b,c	126.95	± 5.23a,b	117.19	± 5.04a
GSH (µmol/g)	0.23	± 0.01	0.22	± 0.02	0.22	± 0.01	0.23	± 0.01
CAT (U/kg)	0.34	± 0.01a	0.48	± 0.03b	0.46	± 0.03a,b	0.37	± 0.02a
SOD (U/mg)	275.40	± 20.00a	133.68	± 3.78b	143.18	± 7.29b	260.68	± 16.71a
GP-x (U/mg)	183.18	± 6.13	197.20	± 7.85	187.97	± 6.77	188.48	± 3.94
n	7		7		7		7	

<sup>a,b,c</sup> P<0,05 Kontrol ve deneme grupları arasındaki önemli değişimler farklı harflerle gösterilmiştir.



**Şekil 1:** Böbrek dokusu histopatolojik preparatların ışık mikroskopundan görünümü. a: Kontrol grup b: Diyabet grup c: Likopen grup d: Diyabet + Likopen grup. HE, bar =18 µm.

## Tartışma ve Sonuç

Diyabetik hastalarda ve deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda serbest oksijen radikallerinin, lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı ve hipergliseminin indüklediği uzamış oksidatif stresin ve antioksidan kapasitede görülen değişikliklerin diyabetin uzun dönemli komplikasyonlarının oluşmasıyla ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (Ayan, 2007). Diyabetes Mellitus'ta böbrek dokusunda veya idrarda artmış oksidan hasar ürünlerinin saptanması ve serbest oksijen radikalleri inhibitörleri verilmesi ile

koruyuculuğun deneysel olarak kanıtlanması ile serbest oksijen radikallerinin nefropatinin patogeneğinde bir etken olduğu belirtilmiştir (Ichikiawa ve Kiyama, 1994).

Son zamanlarda hem kimyasal, hem de bitkisel tedavi yöntemleri diyabet ve komplikasyonları için alternatif çalışmalar olarak ortaya konulmaktadır. Düzgüner ve ark. (2008), streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan ratlarda, likopen ilavesinin, hiperglisemiyi düzelttiği, lipidperoksidasyonu ve serbest

radikallerden kaynaklanan diyabetik komplikasyonları engellediğini belirtmişlerdir. Ayrıca karotenoid bakımından eksik diyetlerin tüketiminin MDA düzeylerinde belirgin bir yüksekliğe neden olduğu bildirilmiştir (Dixon ve ark., 1998).

Yapılan çalışmalarda lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'nın ve diğer lipit peroksidasyon ürün düzeylerinin diyabet oluşturulmuş ratların böbrek dokularında anlamlı derecede arttığı vurgulanmıştır (Öztürk, 2007). Deneysel diyabette *Andrographis paniculata*'nın antihiperglisemik ve anti-oksidatif etkilerinin araştırıldığı çalışmada kontrol grubuna göre diyabetik ratların böbreklerinde tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) seviyesinin arttığı yalnız tedavi ile birlikte azaldığı bulunmuştur (Zhang ve Tan, 2000). Bunun yanı sıra MDA seviyesinin değişmediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Ulus ve ark., 2003; Karaağaç, 2009).

Hiperglisemi sonucu oluşan serbest radikaller, diyabette böbrek antioksidan sistemlerinde artma ve azalma şeklinde değişmelere neden olmaktadır. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda SOD ve CAT aktivitesinin değişmediği (Volkovova ve ark., 1993; Elmalı ve ark., 2004; Dohi ve ark., 1988), bununla birlikte GP-x aktivitesinin (Volkovova ve ark., 1993; Duncan ve ark., 1996; Dohi ve ark., 1988) ve GSH düzeyinin arttığı (Duncan ve ark., 1996) belirtilmiştir.

Diyabetik nefropati oluşturulmuş ratlarda pioglitazonun antioksidan parametrelere ve patolojik süreçlere etkilerinin araştırıldığı çalışmada, kontrol ve diyabetik grupların MDA ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanırken, diyabetik kontrol grup ile pioglitazon grupları arasında MDA ile SOD, CAT ve GSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Kuru, 2009). Gumieniczek (2005) da, kontrol grubuna göre diyabetik ratların böbrek dokusunda protein oksidasyon ürününün (PCA) arttığını, GP-x enzim aktivitesinin değişmediğini, GSH'nun ise azaldığını, antidiyabetik ilaç olan piaglitazonun tedaviden sonra önemli derecede PCG değerini düşürürken, GSH değerini yükselttiğini bildirmiştir. Bir başka çalışmada diyabet grubunda, kontrol grubuna göre böbrek dokusunda MDA değeri artmış, GSH değeri azalırken, SOD ve GP-x aktiviteleri artmıştır. Diyabetik ratlara aspirin verilmesi sonucu MDA değeri artarken, vitamin E verilmesi ile azalmıştır. Aspirin ve vitamin E verilmesi ile diyabet grubuna göre, GSH değerleri, SOD ve GP-x aktiviteleri böbrekte artmıştır (Tekkes, 2006). Jank ve ark (2000) da STZ verilen grupta, böbrek dokusu MDA seviyesinin, SOD ve GP-x enzim aktivitelerinin

önemli oranda arttığını, antioksidan olarak boldini uygulamasından sonra MDA seviyesi ve SOD enzim aktivitesinin azalırken, GP-x enzim aktivitesinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda, kontrol grubuna göre MDA seviyesi ve GP-x aktivitesi anlamlı derecede artarken, CAT ve SOD enzim aktivitesinin düştüğü, E vitamini uygulamasının MDA seviyesine ve SOD aktivitesine etki etmediği saptanmıştır (Avcı, 2001). Başaraner (1999) ise, diyabetik ratlara vitamin E, C ve Se'un birlikte verilmesi sonucu artan LPO ve GSH düzeyinin azaldığını rapor etmiştir. Tiroidektomi yapılan ve diyabet oluşturulan ratların böbrek dokusunda kontrol grubuna göre MDA düzeyi ile GP-x aktivitesinin arttığını ve SOD aktivitesinin değişmediğini, bildiren bir çalışma da mevcuttur (Öztürk, 2007).

Diyabetik ratlarda stobadine (ST) ve vit E'nin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetik hayvanların böbrek dokusu MDA seviyesinin kontrollerle aynı olduğu, antioksidan enzimler açısından, diyabete birlikte böbrek GP-x enzim aktivitesinin artarken, CAT enzim aktivitesinin azaldığı, SOD enzim aktivitesinin değişmediği, yalnız ST ile tedavinin GP-x ve CAT enzim aktivitesinde artış ve azalışları düzeltirken, SOD enzim aktivitesini düşürdüğü, diğer tedavilerin GP-x ve SOD enzim aktivitesine etkisi olmadığı saptanmıştır (Ulus ve ark., 2003). Diyabetik sıçanlarda prooksidan-antioksidan dengenin incelendiği bir diğer çalışmada, sıçanların böbrek dokusunda MDA düzeylerinde bir değişiklik olmadığı, GSH düzeyinin ve GP-x aktivitesinin artarken, SOD aktivitesinde azalış olduğu saptanmıştır (Karaağaç, 2009).

Bir başka çalışmada diyabet oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre böbrek dokusunda lipit peroksidasyon ürünlerinin (TBARS ve HP) önemli derecede arttığı, buna karşın enzimatik antioksidanlar (SOD, CAT, GP-x, GRx) ve non enzimatik antioksidanların (GSH, vit C ve E) azaldığı, rutin 45 gün boyunca oral uygulanması ile diyabetik ratların antioksidan seviyelerinin düzeldiği ve lipit peroksidasyon ürünlerinin azaldığı bildirilmiştir (Kamalakkannan ve Stanely Mainzen Prince, 2006).

Diyabetin erken döneminde böbrek glomeruluslarında serbest radikallerin şekillendiği ve vitamin E'nin bu radikallerin oluşumunu reverse ettiğini belirten bir çalışmada, diyabetik ratların glomeruluslarında mRNA Cu/Zn SOD, GP-x ve CAT enzim aktivitelerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır (Koya ve ark., 2003). Deneysel diyabetik nefropatide irbesartan ve antioksidan (lipoik asit, karnitin) tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmada da, renal dokuda SOD, GSH, GP-x

değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Dönmez, 2008).

Yapılan bu çalışmada böbrek dokusu MDA, GSH, SOD, CAT, GP-x değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde, kontrol grubuna göre diyabet oluşturulan grupta MDA seviyesi ile CAT enzim aktivitesi artarken, SOD enzim aktivitesinin azaldığı ( $p < 0.005$ ), diyabet oluşturulduktan sonra likopen verilen grupta MDA seviyesinin ve CAT enzim aktivitesinin düştüğü, SOD enzim aktivitesinin yükseldiği fakat bu değişikliklerin diğer gruplar ile fark göstermediği ( $p > 0.005$ ) ve GSH seviyesi ve GP-x enzim aktivitesi açısından da gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi.

Bazı araştırmacılar, diyabetik nefropatinin erken döneminde; glomerul ve tübüllerde hipertrofi, tübüler vakuolizasyon, glomerul ve tübül bazal membranlarında kalınlaşma, glomerullerde mezangial matriks ve hücre artışı gibi histopatolojik değişiklikler gösterdiğini bildirmektedir (Cortes ve ark., 1987; Tucker ve ark., 1991). Sunulan bu çalışmada histolojik bulgular değerlendirildiğinde; diyabet gruplarının böbrek dokusunun normal histolojik görünümde olduğu, korteks ve medullada herhangi bir mikroskopik lezyonun olmadığı belirlendi.

Sonuç olarak, diyabetik böbrek dokusunda oksidan ve antioksidan parametrelerde bazı değişiklikler olduğu, likopen verilmesi ile birlikte bu değişikliklerin düzelmeye başladığı, bununla birlikte böbrek dokusunda diyabete bağlı belirgin bir bozukluğun oluşmadığı tespit edildi.

### Teşekkür

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2010-SBE-YL091 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

### Kaynaklar

Aebi H, 1984 :Catalase in vitro. *Enzymol*, 105, 121-126.  
 Avcı A, 2001: Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Böbrek Antioksidan Savunma Sistemi ve E Vitaminin Etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara.  
 Ayan NN, 2007: Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Rat Karaciğer Dokusunda Oksidatif Stres, Paraoksonaz-1 Aktivitesi ve Stobadin'in Koruyucu Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara.  
 Ball CR, 1966: Estimation and identification of thiols in rat spleen after cysteine or glutathione treatment, pelevance to protection against nitrojen mustards. *Biochem Pharmacol*, 15, 809-816.  
 Bancroft JD, 1984: Cook HC. *Manuel of Histological Techniques*. Churchill Livingstone, London.

Başaraner H, 1999: Streptozotosin ile Deneysel Diabet Oluşturulmuş Sıçanların Çeşitli Doku Antioksidan Sistemlerine Vitamin E, Vitamin C ve Selenyumun Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, İstanbul.  
 Baydas G, Canatan H, Turkoglu A, 2002: Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res*, 32(4), 225-230.  
 Beutler E, Duron O, Kelly BM, 1963: Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 61,882-888.  
 Cortes P, Dumler F, Goldman J, Levin NW, 1987: Relationship between renal function and metabolic alterations in early streptozocin-induced diabetes in rats. *Diabetes*, 36, 80-87.  
 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.  
 Dohi T, Kawamura K, Morita K, Okamoto H, Tsujimoto A, 1988: Alterations of the plasma selenium concentrations and the activities of tissue peroxide metabolism enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Horm Metab Res*, 20 (11), 671-675.  
 Dönmez S, 2008: Deneysel Diyabetik Nefropatide İrbesartan ve Antioksidan Tedavilerin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi İç Hastalıklar ABD, Edirne.  
 Duncan H, Mak F, Siu P, Pui CL, Michael KT ,Poon KM, 1996: Alterations in tissue glutathione antioxidant system in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 162, 153-158.  
 Düzgüner V, Küçükgül A, Erdoğan S, Çelik S, Şahin K, 2008: Effect of lycopene administration on plasma glucose, oxidative stress and body weight in streptozotocin diabetic rats. *J App An Res*, 33, 17-20.  
 Elmalı E, Altan N, Bukan, 2004: Effect of the sulphonylurea glibenclamide on liver and kidney antioxidant enzymes in streptozocin-induced diabetic rats. *Drugs RD*, 5(4), 203-208.  
 Fernandez V, Videla LA, 1981: Effect of acute and chronic ethanol ingestion on the content of reduced glutathione of varios tissues of rat. *Experientia*, 37, 392-394.  
 Gumieniczek A, 2005: Effects of pioglitazone on hyperglycemia-induced alterations in antioxidative system in tissues of alloxan-treated diabetic animals. *Exp Toxicol Pathol*, 56, 321-326.  
 Ichikiawa I, Kiyama S, 1994: Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int*, 45(1), 1-9.  
 Jang YY, Song JH, Shin YK, Han ES, Lee CS, 2000: Protective effect of bolding on oxaditive mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharma Res*, 42(4), 361-371.  
 Ji LL, 1995: Exercise and oxidative stress: Role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sports Sci Rev*, 23, 135-166.

- Kamalakkannan NP, Stanely Maizen Prince P, 2006: Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Mol Cell Biochem*, 293, 211-219.
- Karaağaç NK, 2009: Diyabetik Sıçanlarda Çeşitli Dokularda Prooksidan-Antioksidan Dengenin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- King H, Aubert R, Herman W, 1998: Global burden of diabetes 1995-2025. Prevalance numerical estimates and projections. *Diabetes Care*, 21, 1414-1431.
- Koya D, Hayashi K, Kitada M, 2003: Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats. *J. Am. Soc. Nephrol*, 14(3), 250-253.
- Kuru M, 2009: Diyabetik Nefropati Oluşturulmuş Ratlarda Pioglitazonun Antioksidan Parametrelere ve Patolojik Süreçlere Etkileri. Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Aydın.
- Kuyvenhoven JP, Meinders A E, 1999: Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long term complications. *Eur J Intern Med*, 10, 9-19.
- Matos HR, Di Mascio P, Medeiros MH, 2000: Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. *Arch Biochem Biophys*, 1, 56-59.
- Öztürk SÇ, 2007: Diabetes Mellitusta İnsülin ile Tiroid Hormonlarının Antioksidan Enzimler ve Lipid Peroxidasyon Ürünleri Üzerine Etkileri. Uzmanlık tezi, Gazi üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Sushil JK, Mcvie R, Duett J, Herbst JJ, 1989: Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, 38, 1539-1543.
- Şahin K, Önderci M, Sahin N, Gürsu MF, Khachik F, Küçük O, 2006: Effects of lycopene supplementation on antioxidant status, oxidative stress, performance and carcass characteristics in heat-stressed Japanese quail. *J. Thermal Biology*, 31, 307-312.
- Tekkes Y, 2006: Streptozotocin ile Diabet Oluşturulmuş Farelerde Aspirin ve E Vitaminin Dokularda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sisteme Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Tucker BJ, Collins RC, Ziegler MG, Blantz RC, 1991: Disassociation between glomerular hyperfiltration and extracellular volume in diabetic rats. *Kidney Int*, 39, 1176-1183.
- Ulus NN, Sahilli M, Avcı A, Canbolat O, Ozansoy G, Ari N, Bali M, Stefek M, Stolc S, Gajdosik A, Karasu Ç, 2003: Pentose phosphate pathway, glutathione dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of stobadine and vitamin E. *Neurochem Res*, 28, 815-823.
- Vardı N, Iraz M, Gül M, Öztürk F, Uçar M, Otlu A, 2006: Diyabetin böbreklerde neden olduğu histolojik değişiklikler üzerine aminoguanidinin iyileştirici etkileri. *T Klin J Med Sci*, 26, 599-606.
- Volkovova, K, Chorvathova V, Jurcovicova M, Koszeghyova L, Bobek P, 1993: Antioxidative state of the myocardium and kidneys in acute diabetic rats. *Physiol Res*, 42, 251-255.
- Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, 1991: Copper, zinc, manganese, magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 14, 1050-1056.
- West IC, 2000: Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*, 17, 171-180.
- Zhang XF, Tan BK, 2000: Antihyperglycaemic and antioxidant properties of andrographis paniculata in normal and diabetic rats. *Clin Exp Pharma Phy*, 27(5-6), 358-363.

\*Yazışma Adresi: Deniz KÖK İLHAN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Biyokimya AD, Van, Türkiye

e-mail: deniz-ilhan2010@hotmail.com