

**T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**DİYABETİK RATLARDA  
FURANIN KARDİYOTOKSİK ETKİSİ VE  
LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ**

**Gencay SARAÇOĞLU**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**Yozgat 2016**



**T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**DIYABETİK RATLARDA  
FURANIN KARDİYOTOKSİK ETKİSİ VE  
LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ**

**Gencay SARAÇOĞLU**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6601-FBE/16-5 kodu ile desteklenmiştir.**

**Yozgat 2016**

T.C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Biyoloji Anabilim Dalı 70110312004 numaralı öğrencisi **Gencay SARAÇOĞLU**'nun hazırladığı “**Diyabetik Ratlarda Furanın Kardiyotoksik Etkisi ve Likopenin Koruyucu Rolü**” başlıklı Yüksek Lisans tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca 25/10/2016 Salı günü saat 11:00’de yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Yrd. Doç. Dr. Sedat PER



Üye : Prof. Dr. Dilek PANDIR (Danışman)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Fahriye ERCAN



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...10/...11.../2016. tarih ve 35. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...10/...11.../2016.  
  
Doç. Dr. Fuat KÖKSAL  
Müdür

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>1</b>
1.1. Furan Maddesi.....	1
1.2. Likopen .....	2
1.3. Diyabetes Mellitus .....	3
1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar.....	4
1.5. Kalp Yapısı.....	6
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>7</b>
2.1. Deney Hayvanları.....	7
2.2. Kimyasallar .....	7
2.3. Çalışma Planı .....	7
2.3.1 Kontrol Grupları.....	8
2.3.2 Furan Uygulanan Grup.....	8
2.3.3 Likopen Uygulanan Grup.....	8
2.3.4 Furan+Likopen Uygulanan Grup .....	8
2.4. Diyabet Oluşturulması .....	9
2.5. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi.....	9
2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	10
2.6.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	10
2.6.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	10
2.6.3. Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	10
2.6.4. Glutatyon-S-transferaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	11
2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	11
2.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	11

<b>3.BULGULAR.....</b>	<b>12</b>
3.1. Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	12
3.2. MDA Miktarının Değerlendirilmesi.....	14
3.3. Histolojik Bulgular.....	15
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>20</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>23</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>31</b>



# **DİYABETİK RATLARDA FURANIN KARDİYOTOKSİK ETKİSİ VE LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ**

**Gencay SARAÇOĞLU**

**Bozok Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**2016; Sayfa: 31**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek PANDIR**

## **ÖZET**

Bu çalışmanın amacı diyabetik sıçanların kalbi üzerine furanın olumsuz etkilerini ve likopenin koruyucu etkisini antioksidan enzimlerin aktivitelerini, Malondialdehit (MDA) düzeylerini ve ayrıca ışık mikroskop görüntülerini analiz etmektir. Diyabet, hiperglisemi ile karakterize olup nüfusun yaklaşık % 5'ini etkilemektedir. Yaygın olarak artan sabit yaşam tarzı ve obezite nedeniyle hastalık yaygınlaşmıştır. Karsinogen olarak sınıflandırılan furan ısıtılmış işlem geçirmiş gıdalarda tespit edilmiştir. Likopen dokularda en çok üretilen karotenoiddir. Antioksidan savunma mekanizmasının teşvik etmesiyle aktivite kazanır. İlk grup olarak kontrol, ikinci olarak diyabetik kontrol, STZ ile indüklenmiş diyabetik grup ile likopen (4 mg/kg), furan (40 mg/kg vücut ağırlığı), likopen (4 mg/kg) + furan (40 mg/kg vücut ağırlığı) olmak üzere beş grup (her biri 7 hayvan) oluşturulmuştur. Sıçanlar 28 gün sonra kesildi ve disekte edildi. Kalp dokuları deneysel çalışma için alındı. MDA seviyesinde, antioksidan enzim aktivitesinde ve kalbin histopatolojik yapısındaki değişimler değerlendirildi. Diyabet, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli olarak MDA seviyesinde artış ve antioksidan enzim aktivitesinde azalma sağlar. Furanla muameleli sıçanlarda MDA seviyesinde artış olurken GST, CAT, SOD ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalma görülmüştür. Likopen verilmesi tüm antioksidan enzim aktivitesinde artışa ve MDA miktarında azalmaya sebep olmuştur. Patolojik çalışmalar doğrultusunda, diyabetik kontrol olan sıçanlarda değişiklikler görülmüştür. Histolojik zararlar diyabetik furan gruplarında çok daha ciddidir. Likopen uygulaması furanın sebebiyet verdiği histopatolojik değişimlere karşı koruyucudur. Fakat tam bir koruma sağlamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Furan, Likopen, Diyabet, Kalp, Oksidatif stres

**FURAN INDUCED  
CARDIOTOXICITY IN DIABETIC RATS AND  
PROTECTIVE ROLE OF LYCOPENE**

**Gencay SARAÇOĞLU**

**Bozok University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology  
Master of Science Thesis**

**2016; Page: 31**

**Thesis Supervisor: Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**ABSTRACT**

The object of this work was to search the adverse effects of furan and preventive effect of lycopene on heart of diabetic rats by analyzing activities of antioxidant enzymes, MDA levels and also light microscopic examination. Diabetes is characterized by hyperglycaemia, and affects nearly 5% of the population. It is increasingly common, because of increases in the prevalence of a sedentary lifestyle and obesity. Furan which is classified as a possible carcinogen was detected in foods that had undergone thermal treatment. Lycopene is the most generous carotenoid in tissues. It may show activation via promoting to the antioxidative defense mechanism. Five groups (7 animals in each) were formed where the first was served as a control, second was served as a diabetic control, whereas the remaining STZ induced diabetic groups were treated with lycopene (4 mg/kg b.w.), furan (40 mg/kg b.w.) and a combination of lycopene and furan. The rats were sacrificed and dissected after 28 days. The heart tissues were taken for examinations. Changes in malondialdehyde levels, activities of antioxidant enzymes and histopathology of heart were evaluated. Diabetes increased the level of MDA and decreased enzyme activities compared with control significantly. Animals treated with furan showed a significant increase in MDA levels, whereas, GST, CAT, SOD and GPx activities were found to decrease significantly. Lycopene supplementation caused increases in all antioxidant enzyme activities and decreases in MDA contents. As for the pathological studies, diabetic control rats have proven changes. Histological damages were more severe in diabetic furan group. Lycopene supplementation was protective against furan caused histopathological changes. But it not protect completely.

**Key Words:** Furan, Lycopene, Diabetes, Heart, Oxidative stress



## TEŞEKKÜR

Tez alıőmam boyunca yardımlarını ve emeğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilek PANDIR'a;

Laboratuvar çalışmalarında yaptığı katkılarıyla Sayın Yrd. Doç. Dr. Hatice BAŞ'a;

Tüm alıőma boyunca maddi ve manevi yönden desteklerini esirgemeyen aileme teőekkürü borç bilirim.



## TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

**Tablo 1.** Deneyde Oluşturulan Gruplar ve Uygulanan Madde Miktarları..... 8



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 1.</b> Kontrol Grupları ve Uygulama Gruplarının Kalp SOD Aktiviteleri.....	12
<b>Şekil 2.</b> Kontrol Grupları ve Uygulama Gruplarının Kalp CAT Aktiviteleri.....	13
<b>Şekil 3.</b> Kontrol Grupları ve Uygulama Gruplarının Kalp GPx Aktiviteleri.....	13
<b>Şekil 4.</b> Kontrol Grupları ve Uygulama Gruplarının Kalp GST Aktiviteleri .....	14
<b>Şekil 5.</b> Kontrol Grupları ve Uygulama Gruplarının Kalp MDA Seviyeleri.....	15
<b>Şekil 6.</b> Kontrol Grubu Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	16
<b>Şekil 7.</b> Diyabetik Kontrol Grubu Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı. ...	16
<b>Şekil 8.</b> Likopen Uygulanmış Diyabetik Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	17
<b>Şekil 9.</b> Furan Uygulanmış Diyabetik Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	17
<b>Şekil 10.</b> Furan Uygulanmış Diyabetik Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	18
<b>Şekil 11.</b> Furan Uygulanmış Diyabetik Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	18
<b>Şekil 12.</b> Furan+Likopen Uygulanmış Diyabetik Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	19
<b>Şekil 13.</b> Furan+Likopen Uygulanmış Diyabetik Ratların Kalp Dokusunun Histolojik Yapısı.....	19

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CDNB</b>	: 1-chloro-2,4-dinitrobenzen
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EFSA</b>	: Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
<b>GPx</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>GST</b>	: Glutasyon S-Transferaz
<b>İ.M.</b>	: İnamuskular
<b>İ.P</b>	: İnaperitonal
<b>LPO</b>	: Lipid Peroksidasyonu
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>MDA-LDL</b>	: Malondialdehit- Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SOD</b>	: Süperoksid Dismutaz
<b>STZ</b>	: Streptozotosin

## 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Besinler ısıya maruz kaldıklarında çok fazla miktarda madde açığa çıkmakta ve pek çok toksik bileşik oluşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ısı sonucu açığa çıkan bazı bileşiklerin hayvan modellerinde ya da hücre mutajenite testlerinde karsinogen olarak tanımlanan toksik özellikte yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir [1].

Son yıllarda benzilpirenler gibi poliaromatik hidrokarbonları da içeren çeşitli bileşiklerin var olduğu tanımlanmıştır. İsveçli araştırmacılar tarafından yine son yıllarda çok sayıda pişmiş besinde (120 °C üzerinde kızarmış, fırınlanmış besinler) akrilamid varlığı tespit edilmiştir [1].

Besinlerde genelde, ısıyla indüklenen toksik maddelerin oluşumu pişirme süresine, sıcaklığa ve tekniğe göre değişiklik göstermektedir. Genellikle kızarmış ve ızgarada pişen besin maddelerinin kaynatılanlara göre daha yüksek miktarda toksik bileşik oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklere insan maruziyeti oldukça fazladır ve miktarları nanogramdan grama kadar değişiklik gösterebilmektedir. Heterosiklik aminler, nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve akrilamid, haklarında bilgi sahibi olunan ve yaygın olarak bulunan bileşiklerden iken; furan ve 5-hidroksimetilfurfural gibi bazı bileşikler toksikolojik bilgisi sınırlı olan bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerden bazılarının muhtemelen beslenmeyle ilişkili kanserlere neden olabileceği bildirilmesine rağmen kesin toksikolojik değerlendirme için bekleyen pek çok bilinmeyen maddenin de bulunduğu düşünülmektedir [2, 3].

### 1.1 Furan Maddesi

Furan maddesi birçok besinlerde oluşan kimyasallar gibi ısı etkisiyle oluşan bir madde olup konserveleme ve kavanozlama gibi işlemler sonucunda da oluşabilmektedir. Aşağıda çeşitli kimyasal özellikleri verilmiştir.

Renk : Renksiz

Koku : Eterik

Kaynama noktası	: 32°C
Donma noktası	: -85,6 °C
Grubu	: Siklik ve dietil eter
Moleküler formülü	: C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O
MA	: 68,07 g/mol molekül [4]

Birçok sanayi alanında da kullanılan furan özellikle plastik, herbisitler ve ilaçlar gibi bazı organik bileşiklerin oluşturulmasında kullanılmaktadır. Furan ve türevleri kahve, konserve etler, süt tozu, fındık, hidrolize soya proteini, kolza tohumu proteini, balık gibi yiyeceklerin yanı sıra sisin bileşiminde ve sigara dumanında da yer almaktadır [5, 6].

İlk olarak varlığı kahvede tespit edilen furanın kahve tüketimi yoluyla yüksek miktarlarda alındığı belirlenmiştir [7]. Ayrıca domates, portakal suyu, fındık türünün farklı sıcaklıklarda ve zamanlarda ısıtılmasıyla, bebek mamalarının konserve ve kavanozlarında yüksek miktarlarda furan olduğu belirlenmiştir [8-10].

Yapılan araştırma sonuçlarına göre furanın toksik etkisi ile ilgili olarak EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu) tarafından bir değerlendirime yapılmıştır. Buna göre deney hayvanlarında uygulanan doza bağlı olarak genotoksik mekanizma inhibe edilerek çok sayıda organda kanser oluşumu görülebilir [10]. Bu maddenin canlılarda kanserojen olması insanlar için de kanserojen olabileceğini göstermektedir [11].

Yapılan bir çalışmada furanın artan dozlarının (1.0, 2.0, 4.0 ve 8.0 mg/kg) fare karaciğer dokusunda hepatoselüler adenoma ve karsinomaya neden olduğu görülmüştür [12]. Başka bir çalışmada ise hepatik ve renal nekroz olduğu gözlenmiştir [13].

## **1.2. Likopen**

Likopen en fazla domates (*Lycopersicon esculentum*)'de olmak üzere karpuz (*Citrillus lanatus*), pembe greyfurt (*Citrus paradisi*) gibi meyvelerde bulunan ve bu meyvelere kırmızı rengini veren bitkisel kaynaklı bir karatenoiddir [14].

Düz zincirli alifatik yapıda olan bir hidrokarbon olan likopen tetraterpen ( $C_{40}H_{64}$ ) yapıda olup, 8 tane izopren ( $C_5H_8$ ) ünitesinin birleşmesinden meydana gelmektedir [15].

$\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten ve  $\beta$ -kriptoksantin A-vitamini öncüsü olup bitkisel besinlerle alınan karotenoidlerdir ve insan sağlığı için önemli bileşiklerdir. Özellikle  $\beta$ -karoten moleküler yapısı nedeniyle özellikle singlet oksijen olmak üzere serbest radikalleri nötralize eder ve lipit antioksidanı olarak görev yapar [16]. Bu özellikleri nedeniyle kalp rahatsızlıkları, kanser, dejeneratif göz hastalıkları gibi hastalıklarda koruyucu olabileceği belirlenmiştir [17-19].

Karotenoidler grubundan olan likopen domates ve ürünlerinde çok fazla olup işlenmiş ürünlerdeki likopenin biyoyararlılığın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [20]. Yapısında yer alan siklik halkanın açılmış olması nedeniyle serbest radikalleri daha yüksek kapasitede temizlemekte ve hücreler arasındaki bağları güçlendirmektedir. Hücre metabolizmasını düzenlemesinden dolayı, kolesterol düşürücü, göğüs, rahim, karaciğer, prostat kanserlerinden koruyucu, kalp damar hastalıkları ve yaşlanma sürecini yavaşlatmaktadır [21-23]. Likopen *in vitro* ortamlarda güçlü bir antioksidan özellik gösterirken *in vivo* DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonuna karşı koruyucudur [24].

### **1.3. Diyabetes Mellitus (DM)**

Diyabetes mellitus (DM), insülinin yetersiz salgılanması veya etki mekanizmasında meydana gelen bozukluk neticesinde, oluşan kronik bir metabolizma hastalığıdır [25] ve kan glikoz seviyesindeki bozukluklara neden olur. Bu hastalık hiperglisemi ile karakterizedir [26]. Uzun yıllardır görülen metabolik bir hastalık olup 2025 yılında 350 milyona ulaşacağına inanılmaktadır [27].

DM, akut metabolik komplikasyonların yanı sıra, uzun dönemde vasküler, böbrek, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbitide ve erken mortalite riski yüksek bir hastalıktır [28]. Diyabetik hastalarda kan glukoz seviyesini kontrol etmek,

kalpte oluşacak zararlarında önüne geçilebilecektir [29]. Diyabetle ömür uzunluğu arasında bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Bundan dolayı kardiyak zararlar ve kardiyovasküler bozuklukların diyabet ile oluşumu ölüm oranlarıyla yüksek derecede ilişkilendirilmiştir [30].

Çeşitli risk faktörlerinin biyolojik süreçler içinde oluşturdukları oksidatif stres, kardiyovasküler bozukluklar ile diyabetin meydana getirdiği komplikasyonlar ortak olabilir. Hatta bu süreçlerin oluşumu diyabetin gelişimine katkı sağlayabilir [31, 32] ve diyabetin patogeneğinde önemli olarak kabul edilirler.

Diyabet ile karotenoid miktarı ile ilişkili olarak meydana gelebilecek hastalıklardan biri de retinopatidir. Karotenoid eksikliğinden oluşan diyabetik retinopatide karotenoidlerin dolaşımdaki düzeyleri diyetle alınan miktarına büyük ölçüde bağlıdır ve prooksidasyon/antioksidan dengesi üzerine etkilidir. Likopenin, total antioksidan düzeyini artırarak, MDA-LDL (Malondialdehit- Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) yapımını inhibe edip T hücre-bağımlı adaptif (pro-aterojenik) immün cevabını hafifletmiş olması muhtemeldir. Bu arada likopen, makrofaj ve köpük hücre oluşumu, ox-LDL alımını, doğal bağışıklığın artırılması ve dolayısıyla önlenmesi ile özellikle kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere uzun vadeli diyabetik komplikasyonların önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir [33, 34].

#### **1.4. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar**

Serbest radikallerin hücrede artmasıyla oksidatif stres oluşur. Bir atom veya molekülden bir elektron azalması veya eklenmesi sonucu serbest halde dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron meydana gelir. Bu yapı hücredeki organik moleküller için tehlikeli olup reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir [35].

Antioksidan bileşikler, özellikle reaktif oksijen türlerini (ROT) temizleyen radikal temizleyiciler olarak bilinirler. Antioksidanlar biyolojik zararları oksidantlara karşı korurlar [36]. ROT (Reaktif Oksijen Türleri)'lara karşı savunma mekanizmaları antioksidan enzimler ve karotenoidler gibi serbest radikallerin temizleyicilerini



içeren besinlerden oluşmaktadır. Ancak bu dengedeki değişim DNA, lipid ve proteinlere zarar verebilir [37]. Neyse ki, serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan takviyesi yoluyla iyileştirilebilir [38]. Özellikle domates ve pembe greyfurtta bulunduğu tespit edilen likopen serbest radikalleri kovucu özelliğinden dolayı tavsiye edilen besinler arasındadır [39]. Bundan dolayı likopen oksidatif strese bağlı bozukluklar ve kanser için önemli bir rol oynayabilir.

Serbest radikallerin asıl hedefi hücre zarlarındaki doymamış yağ asitleridir. Bunun yanı sıra zar proteinlerine, hücresel proteinlerin amino grubu, fosfolipidler ve nükleik asitlere de zarar vermektedir [40, 41]. Lipid peroksidasyonun sonucu oluşan aldehid türevi olan malondialdehit (MDA) üç ya da daha fazla çift bağ içerir [42-44]. MDA, membranda bulunan bileşiklerin, çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olmaktadır. Zar yapısındaki bu değişiklikler zar fizyolojisini bozmaktadır. Bu durum membranın yapısında, iyon geçişlerinde ve enzim aktivitelerinde değişikliklere neden olarak mutajenite, genotoksisite ve karsinojenite oluşumlarını başlatır [45- 46].

Enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin oluşturduğu istenmeyen molekülleri yok etmeye çalışır [47]. SOD (Süperoksid dismutaz), CAT (Katalaz), GST (Glutasyon-S-transferaz) ve GPx (Glutasyon peroksidaz) enzimatik savunma sistemini oluştururken likopen, glutasyon, membrana bağlanabilen  $\alpha$ - tokoferol ve  $\beta$ -karoten, askorbat, transferrin, seruloplazmin ve bilirubin ise enzimatik olmayan savunma sistemini oluşturmaktadırlar [48-50].

Enzimatik antioksidanlardan olan SOD, hepatositlerin, eritrositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunur. Kararlı bir yapıya sahiptir.  $O_2^{\cdot-}$ 'i  $H_2O_2$ 'ye dönüştüren reaksiyonu katalizler [51, 52].

Yapısında  $Fe^{3+}$  bulduran 4 hem grubundan oluşan CAT karaciğer, eritrosit ve böbrekte yoğundur [53-56]. CAT enzimi hepatositlerin mitokondrisinde ve eritrositlerin stoplazmasında bulunurken, diğer hücrelerin peroksisomlarında yer alır [57].  $H_2O_2 \cdot$ 'yi suya dönüştürür.

GPx enzimi 4 alt birimden oluşur. Redükte glutasyonu yükseltirken H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i de suya çevirir ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif strese karşı korur. E vitamini ile birlikte hücre zarlarını korur. Enzimin yapısında yer alan selenyum eksikliği görülürse GPx yetersizliği oluşur [54].

GST glutasyonun konjugasyonunu sağlarken aynı zamanda toksik maddelerin temizlenmesinde rol alır [58].

### **1.5. Kalp Yapısı**

Kalp, büyük çoğunluğu kas dokusundan (kalp kası) yapılı, ritmik olarak kasılıp gevşeyen kese şeklinde ve dört odacık içeren bir organdır. Üstteki iki odacık atrium, alttaki diğer ikisi ventriküllerdir. Sağ atrium vücuttan gelen venöz kanı toplar. Bu kan, sağ atriumdan, sağ ventriküle geçer ve sağ ventrikül venöz kanı temizlenmek üzere akciğerlere sevk eder. Sol atrium, akciğerlerden gelen arteriyal kanı toplar. Kan, buradan sol ventriküle geçmesini takiben, sol ventrikülden bütün vücuda yayılır. Kalbin duvarı üç esas tabakadan yapılıdır. Bunlar içten dışa doğru; endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyum tabakalarıdır [59].

Kalp, enerji üretimini sağlayan mitokondriyal fonksiyonlar nedeniyle önemli bir organdır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu oksidatif stresin oluşumuna neden olmaktadır bu da hipoksi, iskemi-reperfüzyon ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açar [60].

Şu ana kadar diyabetik sıçanlarda furanın neden olduğu kardiyotoksisite ve likopenin koruyucu etkileri ile ilgili göz önünde bulunduracak herhangi bir bilgi yoktur. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, diyabetik sıçanlarda furanın kardiyotoksisitesi üzerine likopenin koruyucu ve anti-oksidatif rolünü orataya koymaktır. Bunun için, kardiyak zararın oluşumunda gösterge olan GPx, CAT, GST ve SOD aktivitesi, MDA seviyesi ve patolojik değişimler üzerine likopenin potansiyel etkisi tespit edilmeye çalışılmıştır.

## **2. MATERYAL VE YÖNTEM**

### **2.1. Deney Hayvanları**

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışmada madde uygulaması yapılan 35 adet erkek Wistar rat (300-320 gr) Çukurova Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilmiştir. Ratlar özel kafeslere her kafeste 7 rat olacak şekilde rastgele yerleştirilmiştir. Toplamda 5 grup oluşturulmuştur. Standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenen hayvanlara 18-22 °C oda sıcaklığında, aydınlık/karanlık (12 saat/12 saat) fotoperiyodu uygulanmıştır. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmışlardır.

### **2.2. Kimyasallar**

Deneyde ratlara 3 madde uygulanmıştır. Bunlar;

- Streptozotosin (STZ)
- Furan
- Likopen

Uygulanan bu kimyasal maddeler ile deney esnasında kullanılan bütün diğer kimyasallar Sigma'dan temin edilmiştir. Furan [61] ve likopen [62] mısır yağında çözüldükten sonra hayvanlara uygulanmıştır.

### **2.3. Çalışma Planı**

Kimyasallar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara uygulanmıştır. Furan uygulaması likopen uygulamasından 1 saat sonra yapılmıştır. Deney 28 gün sürmüştür ve maddeler ratlara her gün bir defa gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyde oluşturulan gruplar ve gruplardaki hayvanlara uygulanan madde miktarları Çizelge 1'de verilmiştir. Toplamda 5 grup oluşturulmuştur. Bunlar;

1. Grup: Kontrol grubu
2. Grup: Diyabetik Kontrol grubu
3. Grup: Diyabetik Furan uygulanan grup
4. Grup: Diyabetik Likopen uygulanan grup
5. Grup: Diyabetik Furan + Likopen uygulanan grup

Tablo 1. Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları

Grup No	Gruplar	Hayvan sayısı	Uygulanan madde miktarı	Uygulama süresi
1	Kontrol	7	Mısır yağı (1 ml/kg)	28 gün boyunca günde bir kez
2	Diyabetik Kontrol	7	55 mg/kg STZ Mısır yağı (1 ml/kg)	
3	Diyabetik Furan	7	55 mg/kg STZ 40 mg/kg Furan	
4	Diyabetik Likopen	7	55 mg/kg STZ 4 mg/kg Likopen	
5	Diyabetik Furan + Likopen	7	55 mg/kg STZ 40 mg/kg Furan 4 mg/kg Likopen	

### 2.3.1. Kontrol Grupları

Kontrol gruplarında her bir rata günlük 1 ml/kg mısır yağında oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### 2.3.2. Furan Uygulanan Grup

Her bir rata günlük 40 mg/kg furan, mısır yağında içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### 2.3.3. Likopen Uygulanan Grup

Her bir rata günlük 4 mg/kg likopen, mısır yağında içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### 2.3.4. Furan + Likopen Uygulanan Grup

Her bir rata günlük olarak 4 mg/kg likopen ve uygulamasından 1 saat sonra ratlara 40 mg/kg v.a furan hazırlanarak oral gavaj yoluyla verilmiştir.

#### **2.4. Diyabet Oluşturulması**

Her bir rata tek doz halinde 55 mg/kg STZ, 0.1 M sodyum sitrat tamponunda (pH 4.5) dilüe edilerek intraperitoneal (i.p) enjeksiyonla verilmiştir. Enjeksiyondan 2 g¼n sonra STZ uygulanmış hayvanların kuyruklarından kan alınarak glikometre ile glukoz düzeyleri ölç¼lmüřtür. Alınan kanda kan glukoz düzeyi 300 mg/dl üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edilmiştir [63].

28 g¼n sonunda ratlar, ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak bayıltılarak disekte edilmiştir. Daha sonra her bir ratdan histopatolojik incelemeler ve MDA seviyesi ile antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx, GST) aktivitelerini araştırmak için kalp dokusu örnekleri alınmıştır. Işık mikroskobu için alınan doku örnekleri tamponda yıkanmış sonrasında formaldehit fiksatifine alınmıştır. Enzim aktiviteleri ve MDA düzeyinin belirlenmesi için ayrılan kalp dokuları daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de saklanmıştır.

MDA seviyesini ve SOD, CAT, GPx, GST aktivitelerini araştırmak için alınan ve de -80°C'de saklanan doku örnekleri IKA T18 marka homojenizatör ile homojenizasyon tamponunda (pH 7.4) 3 dakika süreyle homojenize edilmiştir. Miktar ve aktivite tespiti, Shimadzu UV-1800 (Shimadzu 1800, UV/VIS Spektrofotometre, Kyoto, Japan) marka spektrofotometre ile örneklerin absorbansı ölç¼lerek yapılmıştır. Lowry ve ark., [64]'nın geliştirdiği metot ile protein içeriği belirlenmiştir. B¼t¼n bu işlemler 4 °C'de yapılmıştır. MDA seviyesi ve enzim aktivite tayini sırasında yapılan santrif¼j işlemleri 4 °C'de soğutmalı santrif¼j ile yapılmıştır (NF 800R, N¼VE).

#### **2.5. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi**

S¼pernatantlar MDA miktarının tayini için 10 dakika 4.000 g'de santrif¼j edilmiştir. Ohkawa ve ark., [65]'nin metodu kullanılarak tiyobarbit¼rik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyon (LPO)'un son ¼r¼n¼ olan MDA miktarı ölç¼lmüřtür. TBA ilave edilmiş olan karışımın spektrofotometrede 532 nm'de absorbansı okunmuştur. MDA miktarı nmol/mg protein olarak verilmiştir.

## **2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi**

### **2.6.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

Süpernatantlar SOD enzim aktivitesinin tayini için 4 °C'de 10 dakika 1000 g'de santrifüj edilmiştir. Aktivite tayini için Marklund ve Marklund'un [66] metodu kullanılmıştır. Öncelikle küvetlere Tris-EDTA tamponu ve farklı hacimlerde süpernatant eklenerek üzerlerine enzim kaynağı ilave edilmiştir. Ardından bu karışımlara pyrogallol konulmuş ve spektrofotometrede 440 nm'de absorbans ölçümü yapılmıştır. Hesaplamalar yapıldıktan sonra aktivite U/mg protein olarak verilmiştir.

### **2.6.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

Süpernatantlar CAT enzim aktivitesinin tayini için 4 °C'de 10 dakika 1000 g'de santrifüj edilmiştir. Aktivite, Aebi [67] tarafından ortaya konulan metot ile tayin edilmiştir. İlk etapta süpernatanta peroksizomlardaki CAT'ı açığa çıkarmak amacı ile Triton X-100 ilave edilmiştir, daha sonra H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenmiş ve absorbans 240 nm'de ölçülmüştür. Hesaplamaların ardından enzim aktivitesi mmol/mg protein birimiyle verilmiştir.

### **2.6.3. Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

Süpernatantlar GPx enzim aktivitesinin tayini için 4 °C'de 20 dakika 16.000 g'de santrifüj edilmiştir. GPx aktivitesinin belirlenmesi için Paglia ve Valentine [68]'nin metodu uygulanmıştır. Bu yöntem, GR'nin 340 nm'de nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) okside etmesi ile oluşan absorbansın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. NADPH'in Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına sebep olur, böylece dolaylı olarak GPx'in aktivitesinin tespitinde kullanılmaktadır. Bu karışımın üzerine H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenerek enzimatik reaksiyon başlatılmış ve 3 dakika boyunca 340 nm'de azalan absorbanslar okunmuştur. Enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak verilmiştir.

#### **2.6.4. Glutasyon-S-transferaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

Süpernatantlar GST enzim aktivitesinin tayini için 4 °C'de 20 dakika 16.000 g'de santrifüj edilmiştir. GST aktivitesinin belirlenmesinde Habig ve ark. [69]'nın metodu kullanılmıştır. Enzim aktivitesi tayini 340 nm'de, GST enzimi tarafından 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB), indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'ın oksidasyonuna bağlı olarak yapılmıştır. Gerekli hesaplamaların sonrasında aktivite  $\mu\text{mol/mg}$  protein olarak verilmiştir.

#### **2.7. Işık Mikroskobu İncelemeleri**

Disekte edilen hayvanlardan alınan kalp dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için formaldehit içine konularak tespit edilmiştir. Fiksasyon aşamasının ardından yıkama ve dehidrasyon işlemleri yapılmıştır. Daha sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanmış olan bloklardan mikrotom (Leica RM2255) ile 6-7  $\mu$  kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitler hematoksilin-eozin ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı Olympus BX 51 (Olympus Corp., Tokyo, Japan) marka mikroskop ile incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

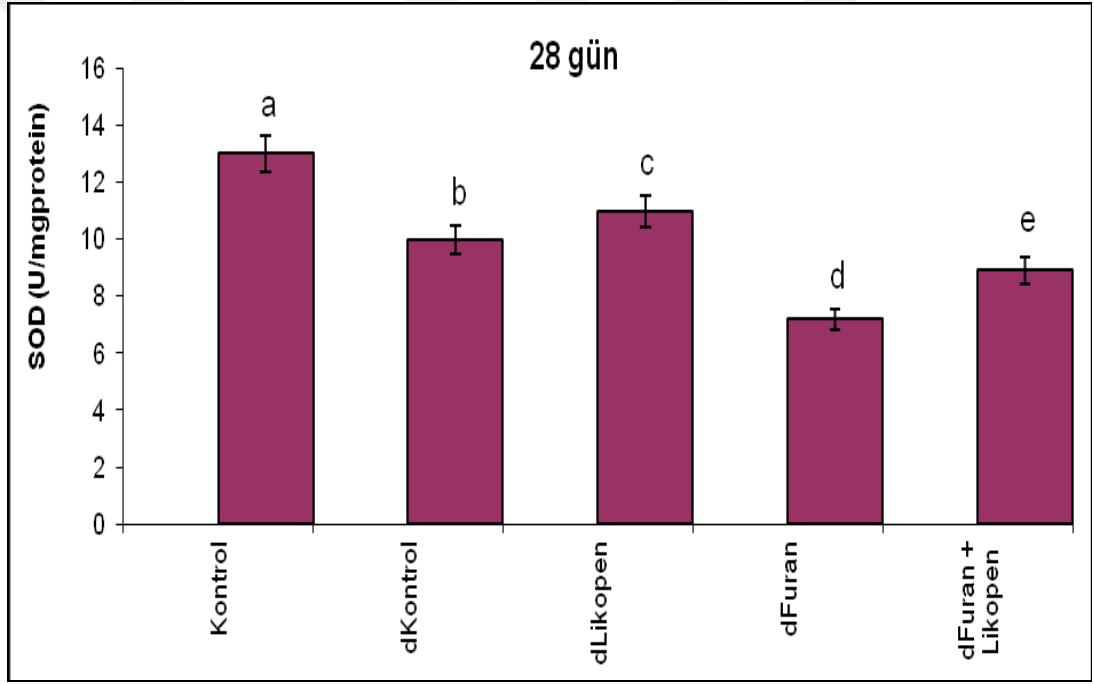
#### **2.8. Verilerin Değerlendirilmesi**

Tezde verilen istatistiksel analizlerin tamamı Windows SPSS 20.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile yapılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

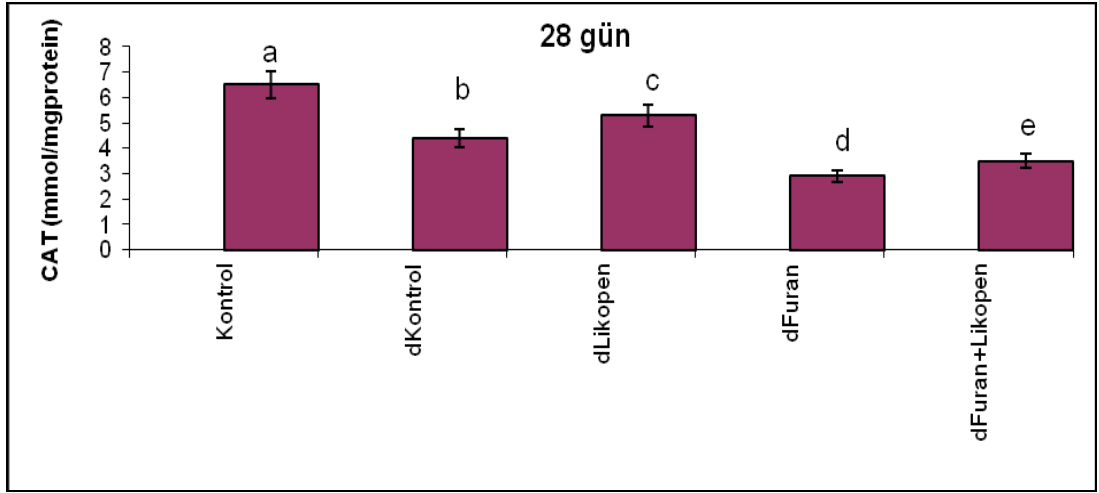
SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri bakımından diyabetik kontrol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında enzim aktivitelerinde azalma gözlenmiştir ( $P < 0.05$ ). Ancak diyabetik likopen grubu diyabetik kontrol ile karşılaştırıldığında enzim aktivitelerinde anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür. Enzim aktiviteleri bakımından en fazla azalma furan uygulanan diyabetik ratlarda ölçülmüştür. Diyabetik furan+likopen grubu diyabetik furan grubu ile kıyaslandığında enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür (Şekil 1- 4).



Şekil 1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının kalp SOD aktiviteleri

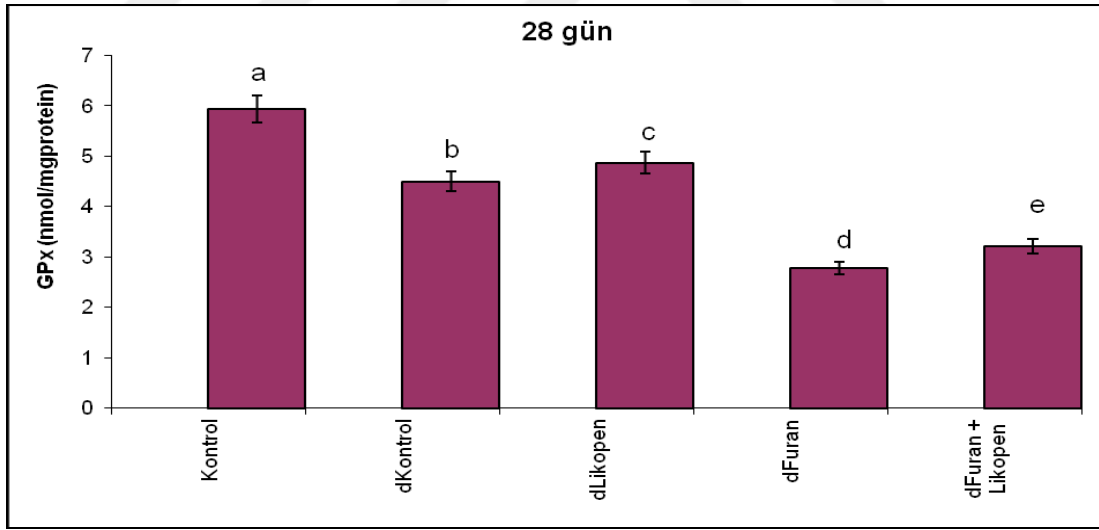
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.





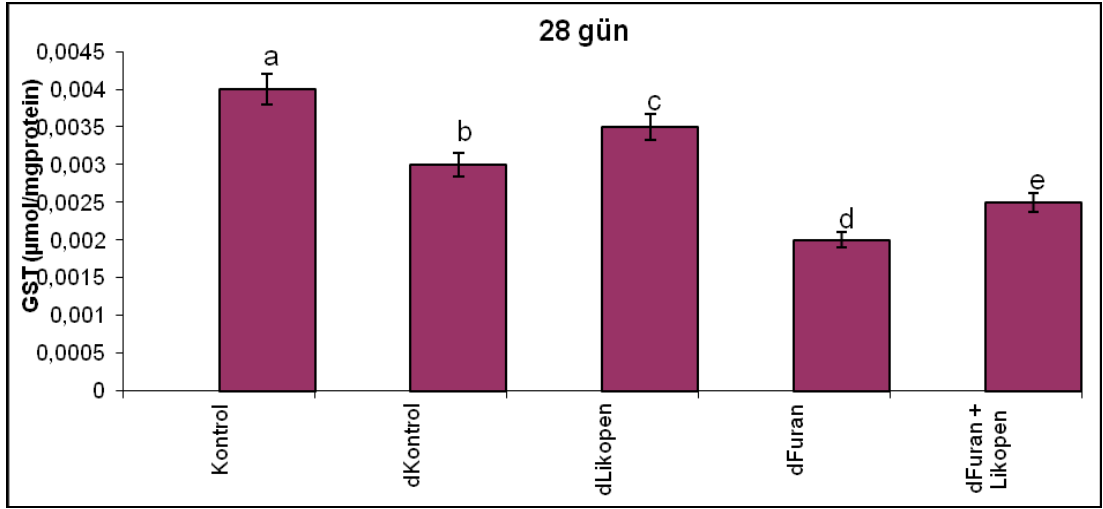
**Şekil 2.** Kontrol grupları ve uygulama gruplarının kalp CAT aktiviteleri

Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.



**Şekil 3.** Kontrol grupları ve uygulama gruplarının kalp GPx aktiviteleri

Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

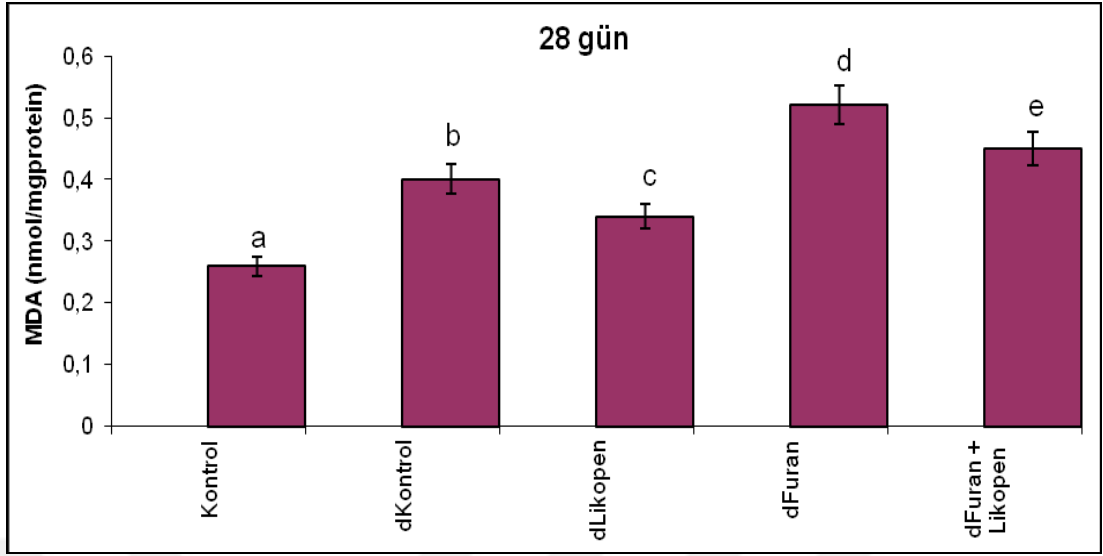


**Şekil 4.** Kontrol grupları ve uygulama gruplarının kalp GST aktiviteleri

Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

### 3.2. MDA Miktarının Değerlendirilmesi

MDA seviyesi bakımından diyabetik kontrol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyesinde artış gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Ancak diyabetik likopen grubu diyabetik kontrol ile karşılaştırıldığında MDA seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür. MDA seviyesi bakımından en fazla artış furan uygulanan diyabetik ratlarda ölçülmüştür. Diyabetik furan+likopen grubu diyabetik furan grubu ile kıyaslandığında MDA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görülmüştür (Şekil 5).

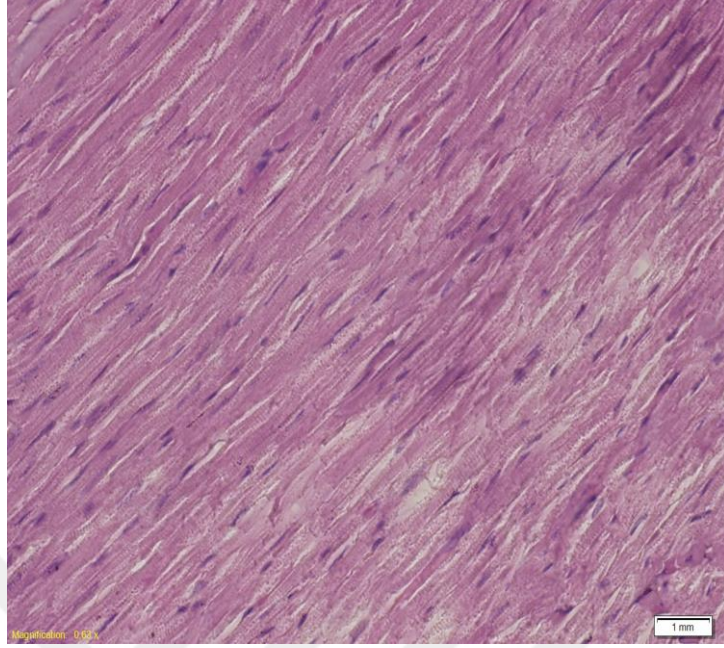


**Şekil 5.** Kontrol grupları ve uygulama gruplarının kalp MDA seviyeleri

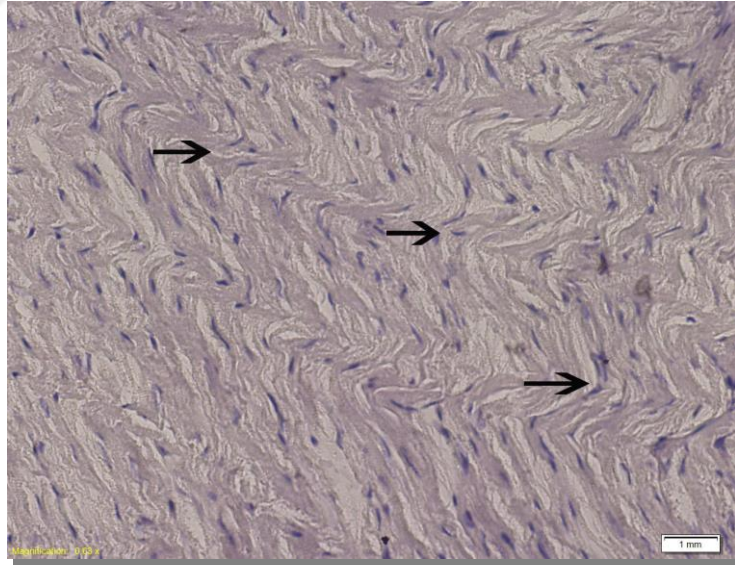
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

### 3.3. Histolojik Bulgular

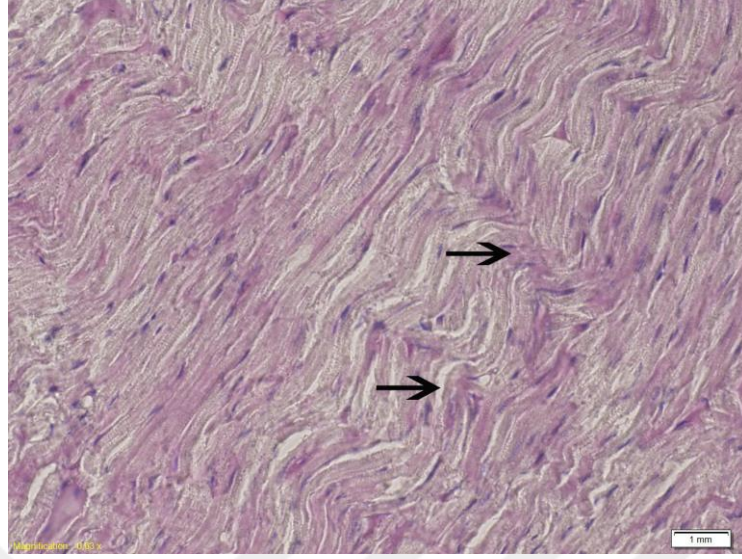
Kontrol grubunda bulunan ratların kalplerine ait histolojik kesitlerde ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kalp hücreleri olan miyositler ve bağ doku normal yapıda görülmektedir (Şekil 6). Diyabetik kontrol (Şekil 7) ve diyabetik likopen (Şekil 8) uygulanan ratların kalplerinde fibrillerde disorganizasyon tespit edilmiştir. Furan verildikten 4 hafta sonra diyabetik ratların kalplerinde bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon, fibrillerde disorganizasyon tespit edilmiştir (Şekiller 9-11). Diyabetik ratlara furan+likopen ile muameleden 4 hafta sonra kalp kası fibrillerinde bağ dokuda daha az ödem ve bazı miyositlerde de dejenerasyon tespit edilmiştir (Şekiller 12, 13).



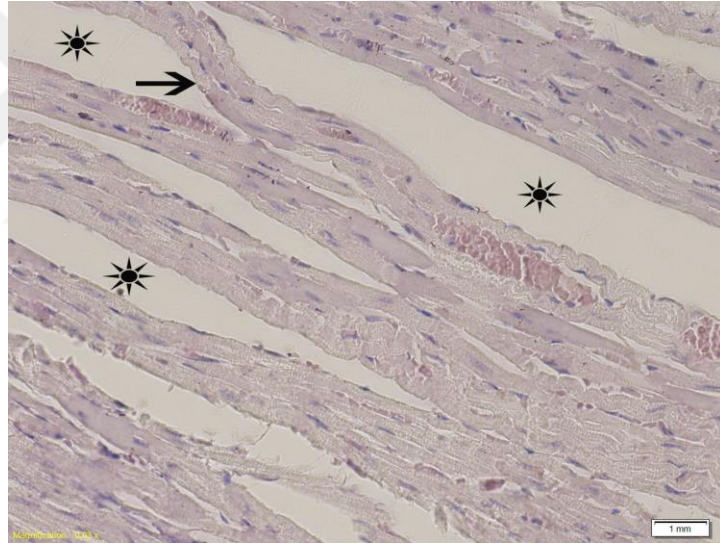
**Şekil 6.** Kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400



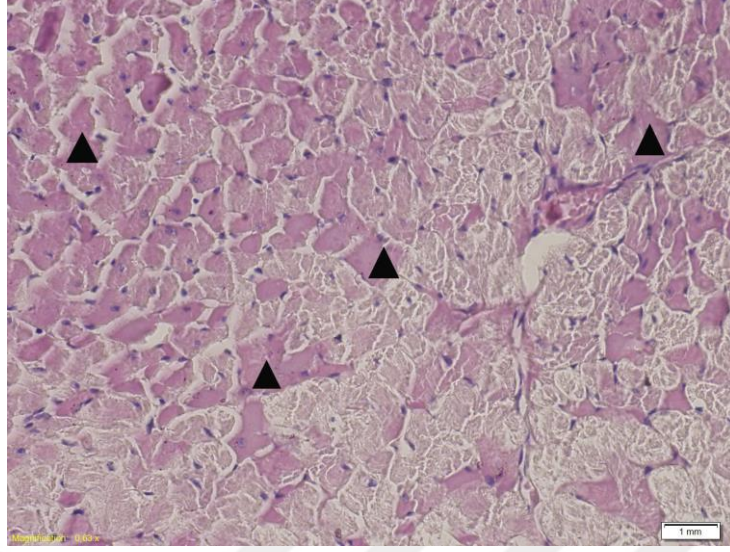
**Şekil 7.** Diyabetik kontrol grubu ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400.  
Fibrillerde disorganizasyon (→).



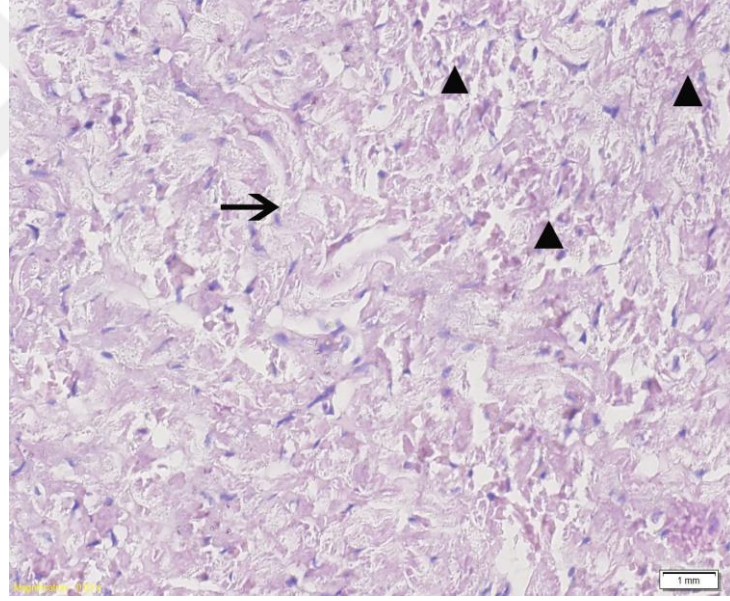
**Şekil 8.** Likopen uygulanmış diyabetik ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400. Fibrillerde disorganizasyon (→).



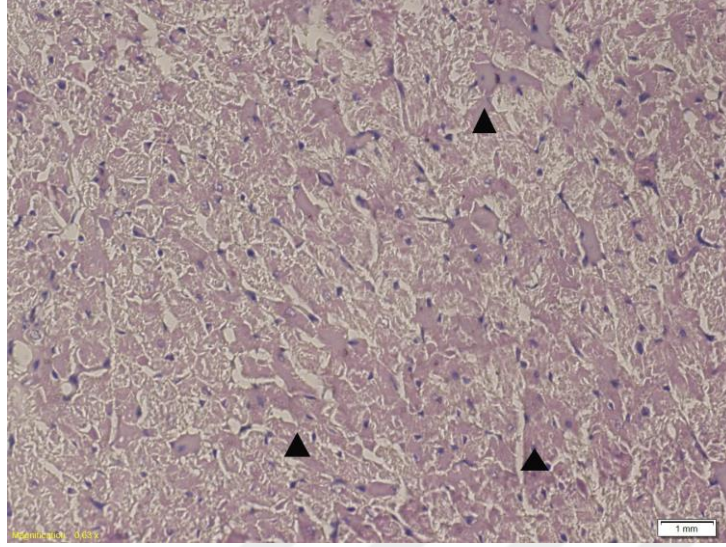
**Şekil 9.** Furan uygulanmış diyabetik ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400. Bağ dokuda ödem (\*), fibrillerde disorganizasyon (→).



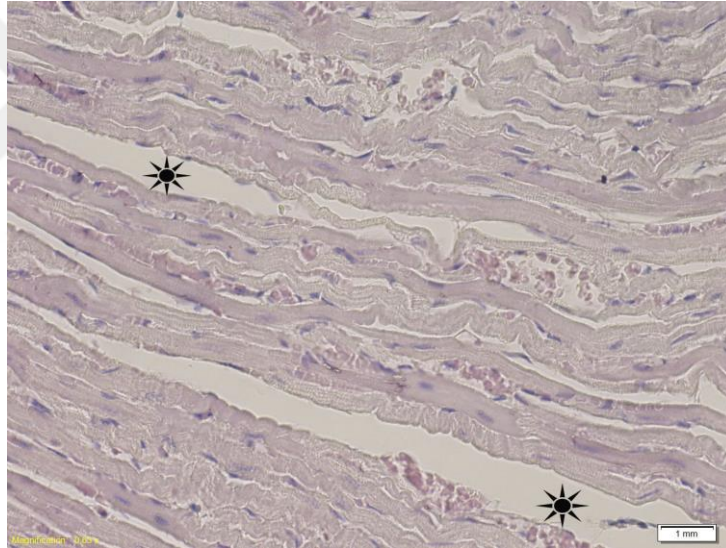
**Şekil 10.** Furan uygulanmış diyabetik ratların kalp dokusunun histolojik yapısı.  
X400. Miyositlerde dejenerasyon (▲).



**Şekil 11.** Furan uygulanmış diyabetik ratların kalp dokusunun histolojik yapısı.  
X400. Miyositlerde dejenerasyon (▲), fibrillerde disorganizasyon (→).



**Şekil 12.** Furan+Likopen uygulanmış diyabetik ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400. miyositlerde dejenerasyon (▲).



**Şekil 13.** Furan+Likopen uygulanmış diyabetik ratların kalp dokusunun histolojik yapısı. X400. Bağ dokuda ödem (\*).

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

DM dünya genelinde insan sağlığını tehdit eden metabolik bir bozukluktur [40]. Bu yüzden tüm canlıları etkileyen diyabet konusunda çalışmalar yapmak oldukça önemlidir. STZ nin sebep olduğu DM hücrelerde oksidatif stres oluşturarak hiperglisemi oluşumunu tetikler. Şeker hastalarında hiperglisemi glikoz ve lipid metabolizmasında ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişimler gözlenmektedir [26]. Oksidatif zarara yol açan kimyasalların belirlenmesinde en yaygın olarak kullanılan enzimler ise şunlardır: SOD, CAT, GST, GPx. Bu çalışmamızda diyabetik kontrol ile kontrol grup karşılaştırdığımızda antioksidan enzim aktivitesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da diyabetin antioksidan enzim aktivitelerinde değişimler meydana getirdiği tespit edilmiştir [70-72].

Çeşitli kimyasalların hücrel antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı ortaya konulmuştur. Birçok çalışmada furana maruz kalan insan ve hayvanlarda biyokimyasal ve fizyolojik bozukluklar olduğu tespit edilmiştir [72, 73]. Bu çalışmada diyabetik furan uygulamalı sıçanlarda SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinde önemli bir azalma oluşmuştur. Selmanoğlu ve ark. [75]'nin yaptıkları benzer bir çalışmada furanla muamele edilen sıçanların antioksidan enzim aktivitelerinde azalma olduğu ortaya konulmuştur. Enzim aktivitelerindeki bu azalma hücrede ROT miktarındaki artıştan kaynaklanmaktadır [75].

Hiperglisemi sonucu oluşan ROS hücreye birçok yolla zarar vermektedir. Diyabette zarar görmüş hücreler ikincil komplikasyonların oluşumuna neden olur. Bu yüzden diyabette meydana gelen oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna büyük bir katkısı olduğu düşünülmektedir [26]. Bu yüzden oksidatif stres bu hastalığa neden olan en büyük sebeplerden biri olarak görülmektedir [75, 76]. Pandır ve ark. ve Kalender ve ark. [77, 78] çalışmalarında MDA artışı ile diyabet arasında bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. MDA lipid peroksidasyon seviyesinin göstergesidir. Oksidatif stres ROT un artmasıyla oluşan LPO aracılığıyla oksidatif zarar oluşturur. Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yüksek miktarda MDA kalp dokusunda aşırı miktarda ROT un üretilmesiyle meydana gelmiştir. Daha önceki çalışmalarda araştırmacılar birçok organda LPO'nun arttığını buna bağlı



olarak MDA miktarının da arttığını göstermişlerdir [70- 72]. Kimyasallar hayvanlarda ve insanda LPO'nu artırır ve hücrelerde oksidatif strese sebep olur. Furan canlılarda istenmeyen etkilere sebep olmuştur [73]. Artan MDA seviyeleri furan toksisitesini araştıran Selmanoğlu ve ark. [74] tarafından da gösterilmiştir. Bu çalışmada, furanla muamele edilmiş sıçanlarda LPO artışı MDA seviyesi kullanılarak değerlendirilmiştir. Furanla ilgili yapılan son çalışmalarla ROT üretiminin LPO' nu tetiklediği ve böylelikle oluşan oksidatif stress aracılığıyla furanın toksik etki gösterdiği ortaya konulmuştur [79, 80].

Birçok dokuda diyabetin histolojik değişimlere sebep olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [70, 81, 82]. Kalp, enerji üretimini sağlayan mitokondriyal fonksiyonlar nedeniyle önemli bir organdır. Oksidatif stres mitokondriyal fonksiyon bozukluğu oluşumuna neden olmaktadır bu da hipoksi, iskemi-reperfüzyon ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açar [83]. Bu çalışmada tek doz STZ uygulanmasının diyabetik kontrol grubunda disorganizasyon olarak adlandırılan histopatolojik değişime sebep olduğu ortaya konulmuştur. Bu bulgular diyabetik bireylerde eozinofilik miyokardiyal fibriller ve bağ dokuda ödem tespit eden Baş ve ark., Chen ve ark. ve de Cong ve ark. [84-86] tarafından yapılan çalışmalarla da uyum içerisindedir. Kimyasallar karaciğer, böbrek ve testisler gibi organlarda histopatolojik değişimlere sebebiyet verebilmektedir. Kimyasalların ratlarda kardiyotoksik etkilere neden olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [83]. Kimyasalların tehdit ettiği organlardan biride kalptir. Bu çalışmada sıçanların kalp dokularına furan verilmesiyle oluşan oksidatif stres aracılığıyla patolojik bulgular artmıştır. Furan uygulamalı diyabetik sıçanlarda disorganizasyon, bağ dokuda ödem, kalp kas hücrelerinde dejeneratif değişimler görülmüştür. Diyabetik kontrol grubundaki sıçanlarda ise sadece disorganizasyon görülmüştür. Bu patolojik değişimler ROT üretiminden ve antioksidan enzim aktivitelerinin azalmasından kaynaklanabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada kardiyotoksitenin patogenezinde ağırlıklı olarak serbest radikallerdeki ve lipid peroksidasyon ürünlerindeki artış, antioksidan enzimlerdeki azalma sorumlu tutulmaktadır [87].

Yeni araştırmalar bitki ekstraktları ve bitkilerden elde edilen bazı kimyasalların doku ve hücrelerdeki istenmeyen değişimleri değiştirebileceğini göstermektedir. Antioksidan maddelerin oksidatif düzenlemede rolleri bulunmaktadır [87]. Çeşitli çalışmalarda likopenin antioksidan potansiyeli araştırılmış olup kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi kronik hastalıklarda koruma sağladığı tespit edilmiştir [87]. Likopenin, kimyasalların sebep olduğu zarara karşı hücre zarlarındaki lipid peroksidasyonuna ve radikallere karşı set oluşturarak hücreleri bu zararlara karşı koruduğu gösterilmiştir [86]. Bu çalışmamızda, likopen uygulamalı diyabetik kontrol grubu diyabetik grup ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinin daha düşük, antioksidan enzim aktivitelerinin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca furandan kaynaklanan artan MDA seviyesi ve azalan enzim aktivitelerinin likopen tarafından düzeltildeği görölmüştür. Ancak likopen uygulamalı diyabetik kontrol ve diyabetik control grupları arasında patolojik sonuçlar bakımından çok önemli değişiklikler bulunmamıştır. Fakat diyabetik furan ve diyabetik furan+likopen uygulamalı sıçanlarda histopatolojik sonuçlara göre furanın sebep olduğu patolojik değişimleri likopen azaltmıştır. Bu çalışmada 28 gün boyunca verilen likopenin diyabetik sıçanlardaki kardiyak toksisiteyi azalttığı görölmüştür. Likopenin bu koruyucu özelliği daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir [38, 75, 77, 87].

Bu çalışmanın sonuçlarına göre diyabet ve furan sıçanlarda kardiyak toksisiteye sebep olmuştur. Likopenin ise bu toksisite üzerinde yararlı etkileri bulunmuştur. 4 mg/kg likopen diyabet ve furanın meydana getirdiği kardiyak hasarları önemli ölçüde inhibe etmiştir. Bundan dolayı kardiyak zararı önlemede likopen içerikli besinler fayda sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. FDA (US Food and Drug Administration), Exploratory data on furan in food. (Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/about~dms/furandat.html>), 2004.
2. Jägerstad, M. and Skog, K., Genotoxicity of heat-processed foods, *Mutat Res*, 574-156, 2005.
3. Durling, L., The effect on chromosomal stability of some dietary constituents, *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Science and Technology*, 446, 2008.
4. NTP, Toxicology and carcinogenesis studies of furan (CAS No. 110-00-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Technical Report No. 402, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, 1993.
5. Maga, J.A. Furans in foods, *Critic Rev Food Sci Nutr*, 355-399, 1979.
6. Sprankle, C.S., Goldsworthy, T.L, Wilson, D.M., Butterworth, B.E., Expression of the hepatocyte growth factor and c-MET genes during furan-induced regenerative cell proliferation in the livers of B6C3F mice and F-344 rats, *Cell Prolif*, 27, 529-539, 1994.
7. Blank, I., Bioactive compound in foods, *Furan in processed foods*, Gilbert J., Senyuva H., Blackwell Publishing, 291-322, 2008.
8. Senyuva , H.Z., Gokmen, V., Analysis of furan in foods. Is headspace sampling a fit-for-purpose technique, *Food Add Contam*, 22(12), 1198-1202, 2005.
9. Senyuva, H.Z., Gokmen, V., Potential of furan formation in hazelnuts during heat treatment, *Food Add Contam*, 1, 136-142, 2007.
10. EFSA, Report of the CONTAM Panel on provisional findings on furan in food, Annexes and corrigendum. Available at: [http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/contam/contam\\_documents/760.Par.0002.File.dat/furan\\_annex1.pdf](http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/contam/contam_documents/760.Par.0002.File.dat/furan_annex1.pdf) 2004.
11. IARC (International Agency for Research on Cancer), Summaries & Evaluations,(Available at <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol63/furan.html> 1995.
12. Moser, G.J., Foley, J., Burnett, M., Goldsworthy, T.L., Maronpot, R., Furan-induced dose-response relationship for liver cytotoxicity, cell proliferation, and

tumorogenicity (furan-induced liver tumorigenicity), *Exp Toxicol Pathol* 61, 101-111, 2009.

13. Kedderis, G.L., Ploch, S.A., The biochemical toxicology of furan, *Chem. Industry Ins Toxicol*, 19 (12), 1-8, 1999.
14. Cadenas, E., Packer, L., *Handbook of Antioksidants*. Marcel Dekker. Inc. New York, 1996.
15. Sevindik, H., Pembe greyfurt suyu ve domates pulpunda likopen ve  $\beta$ - karotenin ısıl stababiliteleri, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 2007.
16. Handelman, G.J., The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition*, 17,818-822, 2001.
17. Kozuki, Y., Miura, Y., Yagasaki, K., Inhibitory effects of carotenoids on the invasion of rat ascites hepatoma cells in culture. *Cancer Letters*, 151,111-115, 2000.
18. Stahl, W., Sies, H., Perspectives in biochemistry and biophysics lycopene; A biological important carotenoid for humans. *Arch Biochem Biophys*, 36(1), 1-9, 1996.
19. Young, A.J., Lowe, G.M., Antioxidant properties of carotenoids. *Arch Biochem Biophys*, 385, 20-27, 2001.
20. Stahl, W., Sies, H., Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 122: 2161-6, 1992.
21. Rousseau, E.J., Davison, A.J., Dunn, B., Protection by beta-carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Free Radic Biol Med*, 13(4), 407-433, 1992.
22. Boileau, T., Clinton, S.K., Zaripheh, S., Monaco, M.H., Donovan, S.M., Erdman, J.W., Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomer concentrations in male F344 rats. *J Nutr*, 131(6), 1746-1752, 2001.
23. Mashima, R., Witting, P.K., Stocker, R., Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 12(4), 411-418, 2001.
24. Matos, H.R., Di Mascio, P., Medeiros, M.H., Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. *Arch Biochem Biophys*, 1, 56-59, 2000.

25. Mcanuff, M., Omoruyia, F., Morrison, E., Asemote, H., Hepatic function enzymes and lipid peroxidation in STZ-induced diabetic rats fed bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) steroidal sapogenin extract. *Diabetol Croat*, 32, 17–23, 2003.
26. Aldahmash, B.A., El-Nagar, D.M., Ibrahim, K.E., Attenuation of hepatotoxicity and oxidative stress in diabetes STZ-induced type 1 by biotin in Swiss albino mice. *Saudi J Biol Sci*, 23, 311–317, 2016.
27. Kowluru, R.A., Chan, P.S., Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Experiment Diabet Restriction*, Article ID 43603, doi:10.1155/2007/4360, 2007.
28. İlokova, H., editör. *Diabetes Mellitus*. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi komisyonu Yayın No:4, İstanbul, 1997.
29. Atkin, M., Laight, D., Cummings, M.H., The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo controlled trial. *J Diabetes Comp*, 30, 723–727, 2016.
30. Campbell, P.T., Newton, C.C., Patel, A.V., Jacobs, E.J., Gapstur, S.M., Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care*, 35, 1835–1844, 2012.
31. Perticone, F., Maio, R., Sciacqua, A., Andreozzi, F., Iemma, G., Perticone, M., Zoccali, C., Sesti, G., Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension. *Diabetes*, 57, 167–171, 2008.
32. Lü, Q., Tong, N., Liu, Y., Li, N., Tang, X., Zhao, J., Cao, H., Li, D., Gou, L., Zhang, Y., Wan, J., Jiang, L., Community-based population data indicates the significant alterations of insulin resistance, chronic inflammation and urine ACR in IFG combined IGT group among prediabetic population. *Diabetes Res Clin Pract*, 84, 319–324, 2009.
33. Neyestani, T.R., Shariatzadeh, N., Gharavi, A., Kalayi, A., Khalaji, N., Physiological döşe of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: a possible role in the prevention of long-term complications. *J Endocrinol Invest*, 30(10), 833-838, 2007.
34. Brazionis, L., Rowley, K., Itsiopoulos, C., O'Dea, K., Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. *Br J Nutr*, 101(2), 270-207, 2009.

35. Baykal, Y., Gök, F., Erikçi, S., Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. Sendrom, 14(1):94-100, 2002.
36. Kalender, S., Apaydın, F.G., Baş, H., Kalender, Y., Protective effects of sodium selenite on lead nitrate-induced hepatotoxicity in diabetic and non-diabetic rat rats. Environ Toxicol Pharmacol, 40, 568-574, 2015.
37. Apaydın, F.G., Bas, H., Kalender, S., Kalender, Y., Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. Environ. Toxicol. Pharmacol, 41, 219-224, 2016.
38. Boyacioglu, M., Kum, C., Sekkin, S., Yalinkilinc, H.S., Avci, H., Epikmen, E.T., Karademir U. The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Clin Nutr, 35, 428-435. 2016.
39. Tapiero, H., Townsend, D.M., Tew, K.D., The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. Biomed Pharmacother, 58, 100-110, 2004.
40. Mcanuff, M., Omoruyia, F., Morrison, E., Asemote, H., Hepatic function enzymes and lipid peroxidation in STZ-induced diabetic rats fed bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) steroidal saponin extract. Diabetol Croat, 32, 17–23, 2003.
41. Gutteridge, J.M.C., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem, 41: 1819-1828, 1995.
42. Niki, E., Antioxidant in relation to lipid peroxidation. Chem Phy Lipids, 44: 227 253, 1987.
43. Placer, C.A., Cushman, L.L., Johnson, B.C., Estimation of product of lipid peroxidation (Malondyaldehyde) in biochemical systems. Anal Biochem, 16: 259-264, 1990.
44. Porter, N.A., Chemistry of lipid peroxidation. Meth Enzymol. 105: 273-283, 1984.
45. Akkuş, İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınevi, s:1-3, 32-37, 46-48, Konya, 1995.
46. Mercan, U., Toksikolojide serbest radikallerin önemi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, s:15: 91-96, Van, 2004.
47. Birrel, A.M., Heffeman, S.J., Ansellin, A.D., Mclennan, S., Church, D.K., Gillin, A.G., Yue, D.K., Functional and structural abnormalities in the nerves of

type 1 diabetic baboons: aminoguanidine treatment does not improve nerve function. *Diabetologia*, 43: 110-116, 2000.

48. Woods, J.R., Canavaugh, J.L., Narkus, E.P., Plessinger, M.A., ve Miller, R.K., The Effect of Labor on Maternal and Fetal Vitamins C and E. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 5-10, 2002.
49. Brezezinska, Slebodzinska, E., Erythrocyte osmotic fragility test as the measure of defence against free radicals in rabbits of different age. *Acta Vet Hung*, 49(4), 413-419, 2001.
50. Koçyigit, A., Erel, Ö. Gür, S., Effects of tobacco smoking on plasma, selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clin Biochem*, 34, 629-633, 2002.
51. Kleczkowski, M., Klucinski, W., Sikora, J., Zdanowicz, M. Dziekan, P., Role of the antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle-nonenzymatic mechanisms. *Pol J Vet Sci*, 6(4), 301-308, 2003.
52. Armstrong, D.A., *Methods in molecular biology*. Volume 108, Toronto, Humana Press, 1998.
53. Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C., Mecocci, C., Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 39: 841-852, 2005.
54. Young, I.S., Woodside, J.V., Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54:176-186, 2001.
55. Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, R.A., Bakan, E., Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 21 (5): 200-204, 2002.
56. Taysi, S., Gul, M., Sari, R.A., Akcay, F., Bakan, N., Oxidant/antioxidant status in serum of 34xpatients with systemic lupuserythematosus. *Clin Chem Lab Med*, 40:684-688, 2002.
57. Memisogullari, R., Taysi, S., Bakan, E., Capoglu , I., Antioxidant status and lipid peroxidation in type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*, 21: 291-296, 2003.
58. İlokova, H., editör. *Diabetes Mellitus*. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi komisyonu Yayın No:4, İstanbul, 1997.
59. Murathanoğlu, O., “Histoloji”, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, İstanbul, 172-173, 1996.

60. Akpınar, M.B., Erdoğan, H., Sahin, S., Ucar, F., İlhan, A., Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on rotenone-induced myocardial oxidative injury, *Pest Biochem Physiol*, 82: 233–239, 2005.
61. Hamadeh, H.K., Jayadev, S., Gaillard, E.T., Huang, Q., Stoll, R., Blanchard, K., Chou, J., Tucker, C.J., Collins, J., Maronpot, R., Bushel, P., Afshari, C., Integration of clinical and gene expression endpoints to explore furan-mediated hepatotoxicity. *Mutat Res*, 549, 169–183, 2004.
62. Ateşşahin, A., Karahan, I., Türk, G., Gür, S., Yılmaz, S., Çeribaşı, A.O., Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol*, 21, 42–47, 2006.
63. Schmatz, R., Mazzanti, C.M., Spanevello, R., Stefanello, N., Gutierrez, J., Corrêa, M., da Rosa, M.M., Rubin, M., Chitolina Schetinger, M.R., Morsch, V.M., Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 610, 42–48, 2009.
64. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J., Protein measurement with the folin reagent, *J Biol Chem*, 19: 265-275, 1951.
65. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Anal Biochem*, 95: 351-358, 1979.
66. Marklund, S., Marklund, G., Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase, *Europ J Biochem*, 47: 469-474, 1974.
67. Aebi, H., Catalase in vitro, *Met in Enzymol*, 105: 121-126, 1984.
68. Paglia, D.E., Valentine, W.N., Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase, *J Lab Med*, 70: 158-165, 1987.
69. Habig, W.H., Pabst, M.J., Jakoby, W.B., Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation, *J Biol Chem*, 249: 7130-7139, 1974.
70. Shanmugam, K.R., Mallikarjuna, K., Nishanth, K., Kuo, C.H., Reddy, K.S., Protective effect of dietary ginger on antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues. *Food Chem*, 124, 1436–1442, 2011.
71. Suresh, S., Prithiviraj, E., Venkata Lakshmi, N., Karthik Ganesh, M., Ganesh, L., Prakash, S., Effect of *Mucuna pruriens* (Linn.) on mitochondrial dysfunction



and DNA damage in epididymal sperm of streptozotocin induced diabetic rat. *J Ethnopharmacol* 145, 32–41, 2013.

72. Ajiboye, T.O., Naibi, A.M., Abdulazeez, I.O., Alege, I.O., Mohammed, A.O., Bello, S.A., Yusuf, I.I., Ibitoye, O.B., Muritala, H.F., Involvement of oxidative stress in bactericidal activity of 2-(2-nitrovinyl) furan against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*, 91, 107-114, 2016.
73. Gill, S., Kavanagh, M., Barker, M., Weld, M., Vavasour, E., Hou, Y., Cooke, G.M., Subchronic oral toxicity study of furan in B6C3F1 Mice. *Toxicol Pathol* 39, 787–794, 2011.
74. Selmanoğlu, G., Karacaoğlu, E., Kılıç, A., Koçkaya, E.A., Akay, M.T., Toxicity of food contaminant furan on liver and kidney of growing male rats. *Environ Toxicol*, 27, 613–622, 2012.
75. Baş, H., Pandir, D., Protective effects of lycopene on furan-treated diabetic and non-diabetic rat lung. *Biomed Environ Sci*, 29(2); 143-147, 2016.
76. Jaganjac, M., Tirosh, O., Cohen, G., Sasson, S., Zarkovic, N., Reactive aldehydes-second messengers of free radicals in diabetes mellitus. *Free Radic Res*, 47, 39-48, 2013.
77. Pandir, D., Unal, B., Bas, H., in press. Lycopene protects the diabetic rat kidney against oxidative stress-mediated oxidative damage induced by furan. *Braz Arch Biol Technol*, 2016.
78. Kalender S. Apaydın FG. Baş H. Kalender Y. Protective effects of sodium selenite on lead nitrate-induced hepatotoxicity in diabetic and non-diabetic rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 40, 568-574, 2015.
79. Hickling, K.C., Hitchcock, J.M., Oreffo, V., Mally, A., Hammond, T.G., Evans, J.G., Chipman, J.K., Evidence of oxidative stress and associated DNA damage, increased proliferative drive, and altered gene expression in rat liver produced by the cholangiocarcinogenic agent furan. *Toxicol Pathol*, 38, 230–243, 2010.
80. Huang, Q., Jin, X., Gaillard, E.T., Knight, B.L., Pack, F.D., Stoltz, J.H., Jayadev, S., Blanchard, K.T., Gene expression profiling reveals multiple toxicity endpoints induced by hepatotoxicants. *Mutat Res*, 549, 147–167, 2004.
81. Arnal, E., Miranda, M., Barcia, J., Bosch-Morell, F., Romero, F.J., Lutein and docosahexaenoic acid prevent cortex lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rat cerebral cortex. *Neuroscience*, 166, 271–278, 2010.

82. Degirmenci, I., Ustuner, M.C., Kalender, Y., Kalender, S., Gunes, H.V., The effects of acarbose and *Rumex patientia* L. on ultrastructural and biochemical changes of pancreatic B cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 97, 555–559, 2005.
83. Baş, H., Kalender, S., Apaydın, F.G., Adverse effects of lead treatment: relationship of histopathological changes and protective role of sodium selenite on non-diabetic and diabetic rat hearts. *GU J Sci*, 27(2), 855-859, 2014.
84. Chen, Y., Shibu, M.A., Fan, M., Chen, M., Viswanadha, V.P., Lin, Y., Lai, C., Lin, K., Ho, T., Kuo, W., Huang, C., Purple rice anthocyanin extract protects cardiac function in STZ-induced diabetes rat hearts by inhibiting cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Nutr Biochem*, 31, 98–105, 2016.
85. Cong, W., Ruan, D., Xuan, Y., Niu, C., Tao, Y., Wang, Y., Zhan, K., Cai, L., Jin, L., Tan, Y., Cardiac-specific overexpression of catalase prevents diabetes-induced pathological changes by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling activation in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 89, 314–325, 2015.
86. Lopez-Jornet, P., Gómez-García, F., Carrillo, N.G., Valle-Rodríguez, E., Xerafin, A., Vicente-Ortega, V., Radioprotective effects of lycopene and curcumin during local irradiation of parotid glands in Sprague Dawley rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54, 275–279, 2016.
87. Camacho-Alonso, F., López-Jornet, P., Tudela-Mulero, M.R., Synergic effect of curcumin or lycopene with irradiation upon oral squamous cell carcinoma cells. *Oral Dis*, 19, 465–472, 2013.

## ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Yozgat'da doğan Gencay SARAÇOĞLU, orta ve lise öğrenimini sırasıyla Erdoğan Akdağ İlköğretim Okulu, Atatürk İlköğretim Okulu ve Sürmeli Lisesi'nde tamamlamıştır. 2007 yılında kazandığı Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü 2012 yılında başarıyla bitirmiştir.

2013 yılında yüksek lisans eğitimine Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Prof. Dr. Dilek PANDIR danışmanlığında başlamıştır.

2012 yılından itibaren Yozgat Devlet Hastanesinde biyolog olarak çalışmaktadır.

### **İletişim Bilgileri:**

**Adres** :Çapanoğlu Mah. Kerkenes Sok. C-13 Kat:4 No:22 Yeni Toki/YOZGAT

**Telefon** : (543) 7783366

**E-posta** : [saracoglugencay@hotmail.com](mailto:saracoglugencay@hotmail.com)