

**TC.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Yüksek Lisans Tezi

**DIYABETİK RATLARDA
FURANIN OVARYUM ÜZERİNE ETKİSİ
VE LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ**

Semra UÇAR

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

Yozgat 2017

**TC.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Yüksek Lisans Tezi

**DIYABETİK RATLARDA
FURANIN OVARYUM ÜZERİNE ETKİSİ
VE LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ**

Semra UÇAR

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

**Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 6601-FBE/16-38 kodu ile desteklenmiştir.**

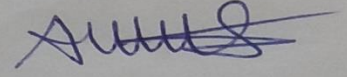
Yozgat 2017

TC.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

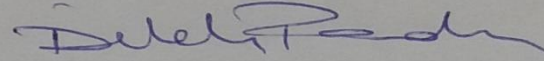
TEZ ONAYI

Enstitümüzün Biyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 70110315004 numaralı öğrencisi Semra UÇAR'ın hazırladığı "Diyabetik Ratlarda Furanın Ovaryum Üzerine Etkisi ve Likopenin Koruyucu Rolü" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 11/08/2017 günü saat 13:00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

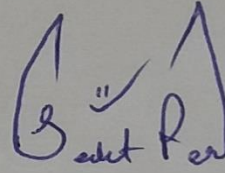
Başkan : Doç. Dr. Ayşe TOLUK



Jüri Üyesi : Prof. Dr. Dilek PANDIR (Danışman)



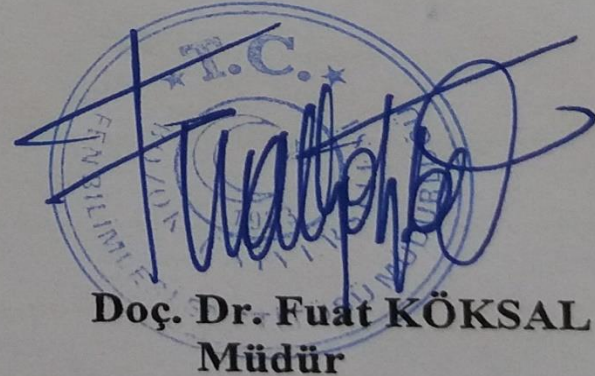
Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Sedat PER



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..15../09../2017 tarih ve .22 sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

..15../09../2017



Doç. Dr. Fuat KÖKSAL
Müdür

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | iv |
| TEŞEKKÜR | v |
| TABLolar LİSTESİ | vi |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | vii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | vii |
| 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER | 1 |
| 1.1. Furan..... | 1 |
| 1.1.1. Furan Toksisiti | 2 |
| 1.2. Likopen..... | 3 |
| 1.2.1. Likopenin Antioksidatif Etkisi | 5 |
| 1.3. Diyabetes Mellitus ve Tipleri | 5 |
| 1.4. Oksidatif Stres..... | 6 |
| 1.5. Antioksidanlar | 7 |
| 1.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) | 7 |
| 1.5.2. Katalaz (CAT) | 7 |
| 1.5.3. Glutatyon Peroksidaz (GP _x) | 8 |
| 1.5.4. Glutatyon S-Transferaz (GST) | 8 |
| 1.6. Ovaryum..... | 8 |
| 2. MATERYAL VE YÖNTEM | 9 |
| 2.1. Hayvanlar..... | 9 |
| 2.2. Kimyasallar | 9 |
| 2.3. Hayvanlara Uygulama Planı | 9 |
| 2.3.1. Kontrol Grupları | 10 |
| 2.3.2. Diyabetik Kontrol Grup..... | 10 |
| 2.3.3. Diyabetik Furan Uygulamalı Grup..... | 10 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3.4. Diyabetik Likopen Uygulamalı Grup..... | 10 |
| 2.3.5. Diyabetik Furan+Likopen Uygulamalı Grup | 10 |
| 2.4. Diyabet Oluşturulması..... | 11 |
| 2.5. Işık Mikroskop İncelemeleri | 11 |
| 2.6. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi | 12 |
| 2.7. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi..... | 12 |
| 2.7.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi | 12 |
| 2.7.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi..... | 12 |
| 2.7.3. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi..... | 12 |
| 2.7.4. Glutasyon S-Transferaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi..... | 13 |
| 2.8. Verilerin Değerlendirilmesi | 13 |
| 3. BULGULAR..... | 14 |
| 3.1. Histolojik Bulgular | 14 |
| 3.2. Biyokimyasal Bulgular..... | 17 |
| 4. TARTIŞMA VE SONUÇ | 21 |
| KAYNAKLAR..... | 25 |
| ÖZGEÇMİŞ | 34 |

**DİYABETİK RATLARDA
FURANIN OVARYUM ÜZERİNE ETKİSİ VE
LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ**

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

2017; Sayfa:34

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek PANDIR

ÖZET

Furan, birçok gıdada kontaminant olan bir organik bileşiktir ve insanlara diyet yolu ile bulaşabilir. Bu çalışmanın amacı, furan ve likopenin diyabetik sıçan ovaryumları üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu nedenle diyabetik dişi sıçanlara gavaj yoluyla furan, likopen ve furan + likopen uygulamaları 28 gün boyunca yapılmıştır. Tüm grupların ovaryum dokusunda histolojik yapıda, malondialdehit seviyesinde, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon-S-transferaz gibi oksidatif stres parametrelerindeki değişimler belirlenmiştir. Diyabetik furan uygulanan gruplarda, istatistiksel açıdan anlamlı değişimlerin olduğu antioksidan enzim aktivitelerinde, malondialdehit seviyelerinde ve histolojik yapıda tespit edilmiştir. Kullanılan deneysel parametrelere göre hem diyabet hem de furan uygulanan gruplara karşı likopenin yararlı bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Diyabetik ve diyabetik furan ile muamele edilen grupların ovaryumlarında bazı histopatolojik değişiklikler görülmesine rağmen likopen bu değişimleri furan+likopen ile muamele edilen gruplarda azaltmıştır. Ayrıca oksidatif stres parametrelerinin değişimi de bu bulguları desteklemektedir. Sonuç olarak, likopen ovaryumlar üzerinde koruyucu etkiye sahip olup sıçan ovaryum dokusunda diyabet ve furan kaynaklı toksisiteyi önemli ölçüde değiştirmiştir.

Anahtar Kelimeler: Furan, Ovaryum, Likopen, Oksidatif stres

**FURAN INDUCED
OVARIAN TOXICITY IN DIABETIC RATS AND
PROTECTIVE ROLE OF LYCOPENE**

Semra UÇAR

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

2017; Page:34

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Dilek PANDIR

ABSTRACT

Furan is an organic compound that is a contaminant in many foods and can be transmitted to people through diet. The aim of this study was to investigate the effects of furan and lycopene on diabetic rat ovaries. For this reason, furan, lycopene and furan + lycopene were applied to diabetic female rats via gavage for 28 days. Changes in histological structure, malondialdehyde level and oxidative stress parameters such as superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathion-S-transferase were determined in the ovary tissue of all groups. A statistically significant changes in antioxidant enzyme activities, malondialdehyde levels and histological structure were found in diabetic furan treated groups. Lycopene was found to have a beneficial effect against the diabetic and furan applied groups used according to the experimental parameters. Lycopene reduced these changes in furan + lycopene treated groups, although some histopathological changes were observed in the ovaries of the diabetic and diabetic furan treated groups. In addition, changes in oxidative stress parameters support these findings. As a result, lycopene has a protective effect on ovaries and significantly altered diabetes and furan-induced toxicity in the rat ovary.

Key words: Furan, Ovarium, Lycopene, Oxidative stress

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana yardımcı olan hocam Sayın Prof. Dr. Dilek PANDIR'a;
Bu tez alıőması, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Maddi desteklerinden dolayı Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne;

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



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları.....10



ŞEKİLLER LİSTESİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Şekil 3.1: Kontrol grubuna ait sıçan ovaryum yapısı | 14 |
| Şekil 3.2: Diyabetik kontrol grubuna ait ovaryum yapısı | 15 |
| Şekil 3.3: Diyabetik likopen grubuna ait ovaryum yapısı..... | 15 |
| Şekil 3.4: Diyabetik furan grubuna ait ovaryum yapısı | 16 |
| Şekil 3.5: Diyabetik furan + likopen grubuna ait ovaryum yapısı..... | 16 |
| Şekil 3.6: Kontrol ve uygulama grupları arasında MDA seviyelerinin karşılaştırılması..... | 17 |
| Şekil 3.7: Kontrol ve uygulama grupları arasında SOD seviyelerinin karşılaştırılması..... | 18 |
| Şekil 3.8: Kontrol ve uygulama grupları arasında CAT seviyelerinin karşılaştırılması..... | 19 |
| Şekil 3.9: Kontrol ve uygulama grupları arasında GPx seviyelerinin karşılaştırılması..... | 20 |
| Şekil 3.10: Kontrol ve uygulama grupları arasında GST seviyelerinin karşılaştırılması..... | 20 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------|--|
| CAT | : Katalaz |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| EFSA | : Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu |
| FDA | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi |
| GSH | : Glutasyon |
| GPx | : Glutasyon Peroksidaz |
| GST | : Glutasyon-S-Transferaz |
| HDL | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein |
| IARC | : Uluslararası Kanseri Araştırma Merkezi |
| LDL | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| LOAEL | : En Düşük Gözlenen Yan Etki Düzeyi |
| MDA | : Malondialdehit |
| NOAEL | : Gözlenebilen Hiçbir Yan Etki Göstermeyen Doz |
| NTP | : Ulusal Toksikoloji Programı |
| ROS | : Reaktif Oksijen Türleri |
| SOD | : Süperoksid Dismutaz |
| STZ | : Streptozotosin |
| VLDL | : Çok Düşük Özgöl Ağırlığa Sahip Lipoprotein |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Furan

Furan, dört CH grubunun beş üyesinden ve bir oksijenden oluşan uçucu asiklik bir bileşiktir. Furan, kimya endüstrisinde kullanılan furan türevlerinin en basit bileşimidir ve yiyecek ürünlerinde oluşmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda yiyeceklerin hazırlanması aşamasında, açığa çıkan bazı bileşiklerin hayvan modellerinde ya da hücre kültürlerinde karsinojen etki yarattığı ortaya konulmuştur [1].

Furan, pirol, tetrahidrofuran ve tiyofenin organik sentezinde kullanılan bir solventtir. Aynı zamanda reçinelerin, cilaların ve zirai kimyasalların üretiminde bir çözücü olarak kullanılır. Endüstri alanında çeşitli kullanımlara sahiptir: Herbisitler, plastikler ve ilaçlar gibi bazı organik bileşiklerin üretiminde [2], lake, rezin ve stabilizatörler gibi organik temelli bileşiklerin sentezinde ve üretiminde ara madde olarak furan kullanılmaktadır [3]. Sigara dumanı ve sisin bileşiminde de furanın bulunduğu tespit edilmiştir [4].

Furan göz, cilt ve mukus zarının tahrişine, yanma hissine ve ciddi durumlarda korozyona neden olabilir. Solunduğunda, furan pulmoner ödem, bronşiyolar nekroz, merkezi sinir sistemi depresyonu oluşturabilir. Furan, nongenotoksik bir hepatokarsinojen olarak düşünülür. Furan karaciğerde *cis*-2-buten-1,4-dial olarak metabolize olur. Bu aktif metabolit karaciğer hücreleri için akut olarak zehirleyicidir ve ortaya çıkan hücre ölümünden sonra doku onarımı ve hücre çoğalması izlenir ve bu da karsinogenez olasılığını artırır [5]. Laboratuvarlarda, yüksek dozda furan bulunan besinler hayvanlara verildiğinde furan yapısındaki maddelerin, 2B kanserojen maddeler grubunun bir üyesi olarak değerlendirilmiştir [1].

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), kavanozlarda satılan ısıyla işlenmiş bebek mamalarında furan bulunduğunu bildirmiştir. Tenekeler, kahve ve diğer ürünler gibi kaplarda meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu ürünlerdeki furan miktarının 2,2-112 µg/kg aralığında olduğu belirlenmiştir [2]. Bu durumda dünya çapında furan ve türevleri için yoğun bir ilginin oluşumuna sebep olmuştur [3].

Furan ilk olarak kahvede tespit edilmiştir [6]. Tahmini günlük alımı ise 2,4 ile 116 µg arasında olduğu belirtilmiştir. Çiğ kahve çekirdeği (4 µg/kg), domates ve portakal suyunda 40 °C 30 dk. sonucunda furan oluştuğu gösterilmiştir [7]. Türkiyede de fındık türlerinde furan oluşturma olayının araştırılması için yapılan bir çalışma sonucunda 5 farklı tür fındığın farklı zamanlarda ve sıcaklıklarda ısıtılmasıyla doymamış yağ asidi, amino asit ve şeker miktarlarına ve çeşidine göre farklı seviyede furan oluşturduğu tespit edilmiştir [8].

1.1.1. Furan Toksisitesi

Hepatik lezyonlar için NOAEL (Gözlenebilen Hiçbir Yan Etki Göstermeyen Doz), model organizma olarak kullanılan sıçanlarda 2 mg/kg/gün, LOAEL (En Düşük Gözlenen Yan Etki Düzeyi) değeri ise 4 mg/kg/gün olarak tespit edilmiştir. Furanın en fazla kullanılabilirliği 1 µg/kg/gündür, 70 kg bir kişi için bu değer 0,1 mg/gün olarak tavsiye edilmektedir [9].

Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA), furan toksisitesini değerlendirme ve analiz etme işlemini gerçekleştirmiş olup yetişkinlerin furan maruziyeti, 0,9 ile 1,17 µg/kg arasında değiştiğini belirlemiştir. Dozu arttırdıkça gen toksisitesini arttırdığı ve karsinogen etki meydana getirdiği görülmüştür [10]. Furan, sıçanlarda ve farelerde karsinogeniktir. Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından insanlar için karsinogen olma olasılığı yüksek olarak sınıflandırılmıştır [11].

Furanın ana öncülleri, amino asitlerdir ve Maillard reaksiyonuna katılan indirgen şekerler ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda oluşmaktadır [6-8] ve ürünlerin içeriğinde GC-MS ile uçucu bileşikler olarak tespit edilmektedir [12].

Furan vücuttan çok çabuk atılma özelliğine sahip olduğu gibi çok çabuk da absorbe edilir [13]. Farelerin katabolizması insanlara göre daha yavaş olduğu için furan bozulma ürünü insanlarda, sıçan ve farelere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [14]. 50 farede, 3 hafta ve 2 yıl boyunca furana maruz kalması sonucu tümör oluşumu gözlemlendiği belirtilmiştir [15]. İntraperitoneal yolla enjeksiyon yoluyla furan verilmesi ratlar üzerinde hepatik nekroz oluşturduğu görülmüştür [16].

Furanın hepatoselüler enerji metabolizması ile ilgili *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Furan, hepatik eşleşmemiş mitokondrial oksidatif fosforilasyonun metabolitlerinin biyoaktivasyonu sonucu geri dönüşümsüz olarak ATP kaybına neden olmaktadır. Bu durum hücre ölümünden önce DNA çift zincir kırıklarını oluşturan endonükleazları da kapsayan sitotoksik enzimleri aktif duruma getirmektedir [17].

Ratlarda, 21 günlük 4, 8 ve 15 mg/kg furan uygulaması sonucu miktara bağlı olarak hepatotoksisitede artış görülmüş ve kısa süreli çalışmalardaki hepatokarsinojenik dozlarda apoptozun hücre ölümüne neden olduğu tespit edilmiştir. Furanla yapılmış çalışmaların çoğunda furanın karaciğer üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir [18].

1.2. Likopen

Likopen 8 izopren birimden meydana gelmiş bir terpendir. Likopenin rengi onun konjüge karbon çift bağlarından kaynaklanır. Her bir çift bağ elektronun üst enerji seviyesine çıkması için gereken enerjiyi azaltır, böylece molekül daha büyük dalga boylarında görünür ve ışık soğurabilmesini sağlar. Likopenin kırmızı görünmesinin sebebi görünen spektromun büyük bir kısmını soğurmasıdır [19].

Domates çeşitli şekillerde işlenerek ısıya maruz bırakıldığında vücut tarafından daha kolay alınıp kullanılabilir. Buna göre işlenmiş ya da pişirilmiş domates ürünlerindeki likopenin metabolizmaya yararı, işlenmemiş domates ürünlerinden daha fazla olduğu görülmüştür [20].

Likopen, domatesin içindeki matrikste bulunan protein ve liften meydana gelmektedir. Domatesin ısıtılması sonucu hücre duvarı parçalanmakta ve likopen serbest kalmaktadır. Bu nedenle domates ürünlerinde likopen konsantrasyonu, taze domatese oranla daha yüksektir [21].

Genelde, gıdaların işlenmesi sırasında besin kalitesinin düştüğü düşünülür [22]. Fakat işleme sırasında likopenin, biyoyararlılığı ve besin kalitesi artmaktadır [23]. Likopenin biyoyararlılığı besin yoluyla alınan diğer karotenoidler, vitaminler ve minerallerden de etkilenir [23]. Gıdaların küçülmesine neden olan, doğrama ve püre haline getirme gibi işlemler de likopenin biyoyararlılığını arttırlar [24].

Likopen, insan serumunda bulunan birincil karotenoiddir. Kanser ve tümör önleme, kardiyovasküler koruma, antiproliferatif ve antioksidan aktiviteler gibi insan sağlığına olumlu etkileri nedeniyle büyük bir ilgi uyandırmıştır [25]. Azaltılmış kanser riski, likopen bakımından zengin maddelerin tüketimiyle ilişkilendirilmiştir [26].

Likopenin diyet takviyesinin prostat kanseri tedavisindeki yararlı etkileri gözlemlenmiştir, buna ek olarak likopen tüketimi ile insan vücudundaki toplam kolesterol konsantrasyonunun azaltılması klinik çalışmalarda bildirilmiştir [27].

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar *in vitro* antioksidan potansiyel olarak likopenin rolünü değerlendirmiştir. Matos ve ark. [28] intraperitoneal ferric nitrilotriasetat'a maruz bırakılan sıçanlarda likopen ön muamelesinin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisini araştırmışlar ve beş günlük likopen tedavisi oksidatif hasarını önlediğini tespit etmişlerdir.

Likopen, deri üzerindeki hücreler arasındaki bağları kuvvetlendiren bir maddedir. Ayrıca, zararlı güneş ışınlarına karşı etkin koruma sağlar. Likopen, yüksek kolesterolün etkisini azaltabilir. Günümüzde görülen birçok kanser hastalığına karşı koyan likopen, kalp damar hastalıkları, kemik ve cilt sağlığı açısından koruyucu etki gösterir. Ayrıca yaşlanma sürecini de yavaşlatır [29-31].

Likopenin yarılanma ömrü 2-3 gün olup düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapılarında yer alırken yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) bulunmaz [32].

Düzenli miktarlarda domates tüketilmesi kanser olma olasılıklarını da azaltmaktadır. Yüksek miktarlarda domates ürünleri tüketen kişilerde prostat kanseri riskinin azalmasına neden olan bileşenlerden birisi likopendir [33]. Likopen absorpsiyonunu, gıdaları işleme sırasında içerisinden likopenin salınması, gıda ile alınan lipidlerin varlığı, ısı etkisiyle *trans* formundan *cis* formuna izomerizasyonu gibi birçok faktör etkilemektedir [34].

1.2.1. Likopenin Antioksidatif Etkisi

Likopen, uzun zincir şeklindeki asiklik, hidrofobik yapısı ve içerdiği konjuge çift bağ sebebiyle, yüksek kapasitede antioksidan etkiye sahiptir. Likopen oksijen radikallerini yok ederek antioksidan özellik gösterir [35]. Likopen *in vitro* ortamlarda güçlü bir antioksidan özellik gösterirken *in vivo* DNA, protein ve lipitlerin oksidasyonuna karşı koruyucudur [36].

Likopenin nöroprotektif etkisi bulunmaktadır [37]. Beyin dokusunda, anti-oksidan savunma mekanizmalarını harekete geçirerek [38], 3-nitropropionik asit kaynaklı koruyucu etki sergiler, mitokondriyal işlev bozukluklarının ve oksidatif stresin toksik etkilerini hafifletir [39]. Monosodyum glutamat'ı inhibe ederek lipid peroksidasyonunu azaltır [40].

Epidemiyolojik çalışmalar, likopen alımıyla düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini [41], serum total kolesterolünü [42], sistolik kan basıncını [43] önemli ölçüde azalttığını ve kognitif bozukluğu önlediğini ileri sürmektedir. Bu yararlı etkileri antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır [44].

1.3. Diyabetes Mellitus ve Tipleri

Diabetes mellitus (DM), dünyada en yaygın olarak görülen endokrin bozukluk olup, küresel prevalans % 2 ila 17 arasında değişmektedir [45].

Birçok tip DM tipi bulunmakla birlikte en önemlileri şöyledir; Tip I Diyabet (insüline bağımlı diyabet-1DDM), Tip II Diyabet (insüline bağımlı olmayan diyabet-NIDDM), malnutrisyon diyabeti ve gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet).

İnsüline bağımlı diyabet veya juvenil başlangıç diyabet olarak adlandırılan Tip I diyabet, pankreasta bulunan beta-hücrelerinin hücresel aracılı bir otoimmün yıkımından meydana gelir.

Tip II diyabet, insülinin periferik etkisinde bozukluklarla seyreden ve toplumda sık rastlanan DM tipidir. Tip II diyabete orta ve ileri yaş erişkinlerde daha sık rastlanır ve genellikle bireyler kiloludur. Tüm diyabet vakalarının % 80'ini oluşturan Tip II diyabet'in toplumdaki sıklığı % 2-5 arasındadır.

Malnutrisyon diyabeti, beslenme ile ilgili ve pankreasda kalsifikasyon ve organik bozukluklara bağlı olarak gelişen, diyet dışında bir tedavi gerektirmeyen, insülin sekresyonunun varolduğu bir DM tipidir.

Gebelik diyabeti (Gestasyonel Diyabet), gebelik esnasında meydana gelen ve ilk defa gebelik esnasında tanısı koyulan değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı için kullanılan DM tipidir. Artmış insülin direnci, insülin yapımının yetersizliği ve bu iki etkinin birleşimi sonucu gestasyonel diyabet oluşur [45].

1.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres serbest radikallerin ve diğer oksidanların oluşumundaki bir artışın sonucu ya da düşük molekül ağırlıklı antioksidanların konsantrasyonunun azalması ya da antioksidatif enzimlerin aktivitesinin değişiminin bir sonucudur. Bu nedenle, oksidatif stresin çok sayıda patolojiye sebep olması nedeniyle, antioksidanlar çok sayıda patolojik durumu önlemek veya tedavi etmek için popüler bir umut kaynağı haline gelmiştir [46]. Oksidatif stresin diyabetin etiyolojisinde rol oynadığı ve diyabetin ilerlemesine yol açtığı, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda ve diyabeti bulunan olgularda serbest oksijen radikalleri ile lipid peroksidasyonunu arttığı tespit edilmiştir [47].

Oksidatif stresin kalp, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi birçok sistemde organ yaralanmasına katkıda bulunduğu yönünde çok sayıda kanıt vardır [48-50]. Oksijen serbest radikalleri ayrıca iskemi-reperfüzyon, böbrek yetmezliği ve akut toksin kaynaklı nefropati ile ilişkilendirilmiştir [51-53].

Reaktif oksijen türleri (ROS) insan vücudunda sürekli olarak oluşur ve bir antioksidan savunma sistemi ile uzaklaştırılır. Sağlıklı bireylerde, ROS üretimi yaklaşık olarak antioksidan savunma ile dengelidir. ROS ve antioksidan savunmaları arasında oluşan dengesizlik, oksidatif stres olarak tanımlanmıştır. Bazı insan hastalıklarında artmış oksidatif stres, hastalık patolojisine önemli katkıda bulunabilir [54, 55].

ROS, hüresel bileşenlere neden olabilecek oksidatif hasar nedeniyle genellikle sitotoksiktir. Bununla birlikte, düşük konsantrasyonlarda, ROS, hüresel tepkinin

fizyolojik aracılığı olarak işlev görebilir. Örneğin, hidrojen peroksit, insülinin, adipositlerdeki glikoz taşınması ve lipid sentezi üzerindeki uyarıcı etkilerini taklit eder [56].

Lipid peroksitlerin oluşumu ile ilişkili olan oksidatif stresin yaşlanma ve diyabet, ateroskleroz ve katarakt gibi birçok hastalığın patolojik süreçlerine katkıda bulunduğu söylenmektedir [57].

Serbest radikal oluşumunun artması sonucunda oksidatif stresin artışı diyabette vasküler hasara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [58-60].

1.5. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu engelleyen veya azaltan maddeler olarak tanımlanmışlardır [61]. Antioksidan savunma sistemi enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ikiye ayrılır.

Enzimatik savunma sistemine örnekler; SOD, CAT, GST ve GPx'tir. Enzimatik olmayan savunma sistemine örnekler; likopen, glutatyon, membrana bağlanabilen α tokoferol ve β karoten, askorbat, transferin, seruloplazmin ve bilirubindir [62-65].

1.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Normal hücrel metabolizma, reaktif oksijen türlerinin üretimini içerir. Bir elektronlu oksijen azalmasından üretilen süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) için spontan veya enzim katalizörlü dismütasyona uğrayabilir veya zehirli ürün peroksinitriti oluşturmak için nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girebilir. Antioksidan enzimlerden olan SOD, hepatositlerin, eritrositlerin ve beyin hücrelerinin mitokondri matriksinde bulunur [66].

1.5.2. Katalaz (CAT)

Hidrojen peroksidin su ve oksijene metabolize edilmesini sağlayan katalaz, hidrojen peroksit çıkartarak hücrel oksidan hasarını önler. Katalaz yokluğunda hidrojen peroksit, glutatyon peroksidaz (GPx) gibi diğer antioksidan enzimler tarafından metabolize edilebilir [67].

1.5.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz (GPx) geniş yüzey alanına sahip sekiz glutasyon peroksidaz ailesi arasında önemlidir; bunun nedeni, lipid peroksidasyonundan hücreyi koruyan bir fosfolipidhidroperoksidaz olarak işlev görmesidir [68]. Ayrıca, GPx, son zamanlarda, lipid hidroperoksitlerin yüksek seviyelerde oluşumu ile karakterize edilir ve apoptotik olmayan hücre ölümünün yeni bir demir bağımlı formunu kontrol ettiği açıklanmıştır [69-71].

1.5.4. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Glutasyon-S-transferaz, glutasyonun farklı elektrofilik bileşik çeşitlerinin konjugasyonunu katalize ettiği bilinmektedir. GST hücrenin detoksifikasyonunun parçasıdır. GST proteini ökaryotik ve prokaryotik canlılarda sitoplazmada, mikrozomalarda ve mitokondride bulunur [72, 73].

1.6. Ovaryum

Yumurtalıklar, rahimin her iki yanında birer adet olmak üzere, karın boşluğunda yer alırlar. Yumurtalıklar, fallop borularının altındadırlar. Yumurtalığın dış bölümünde, bağ dokusundan yapılmış bir kabuk (korteks) bulunur. Bu kabuk, yaş ilerledikçe kalınlaşır ve sertleşir. Kabuğun olgunluk döneminde normalden kalın ve sert oluşu olgunlaşan yumurta hücresinin dışarı atılmasını, yani yumurtlamayı engeller. Kız çocukları doğduğunda, 200 bin kadar olgunlaşmamış yumurta hücresi vardır. Olgunluk döneminde yumurtalardan bir tanesi tam olgunluğa erişerek, karın boşluğuna atılır. Bu olaya "ovulasyon" (yumurtlama) adı verilir [74].

Likopen tüketimi, DM ile ilgili komplikasyonları azalttığı görülmüştür. Furanın toksik etkisinin ilerlemesini yavaşlattığı, karaciğeri, akciğerleri ve böbrekleri zararlı etkilere karşı koruduğu ancak yumurtalık üzerindeki etkileri konusunda yeterli çalışma bulunmadığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada, deneysel diyabetik sıçanlarda furan ve likopenin yumurtalık üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle, furanın diyabetik dişi farelerin yumurtalıklarındaki toksik etkileri ve bu etkilerin likopen ile düzeltilip düzeltilmeyeceği oksidatif stres parametreleri ve doku hasarı bakımından incelenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışmada madde uygulaması yapılan 35 adet dişi Wistar sıçan (300-320 gr) Çukurova Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilmiştir. Sıçanlar özel kafeslere her kafeste 7 sıçan olacak şekilde rastgele konulmuştur. 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. Sıçanlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmışlardır.

2.2. Kimyasallar

Deneyde sıçanlara 3 madde uygulanmıştır. Bunlar;

- Streptozotosin (STZ)
- Furan
- Likopen

Uygulanan bu kimyasal maddeler ile deney esnasında kullanılan bütün diğer kimyasallar Sigma'dan temin edilmiştir. Furan [75] ve likopen [76] mısır yağında çözüldükten sonra hayvanlara uygulanmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Kimyasallar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan sıçanlara uygulanmıştır. Furan uygulaması likopen uygulamasından 1 saat sonra yapılmıştır. Deney 28 gün sürmüştür ve maddeler sıçanlara her gün bir defa gavaj yoluyla verilmiştir. Deneyde oluşturulan gruplar ve de gruplardaki hayvanlara uygulanan madde miktarları Tablo 2. 1'de verilmiştir. Deneyde oluşturulan 5 grup;

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

| 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 v.a. STZ Mısır yağı (1 ml/kg) | |
| 3 | Diyabetik Furan | 7 | 55 mg/kg v.a. STZ 40 mg/kg v.a. Furan | |
| 4 | Diyabetik Likopen | 7 | 55 mg/kg v.a. STZ 4 mg/kg v.a. Likopen | |
| 5 | Diyabetik Furan + Likopen | 7 | 55 mg/kg v.a. STZ 40 mg/kg v.a. Furan 4 mg/kg v.a. Likopen | |

Tablo 2. 1. Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları

2.3.1. Kontrol Grupları

Kontrol gruplarında her bir sıçana günlük 1 ml/kg mısır yağı gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Diyabetik Kontrol Grup

Her bir sıçana diyabetik olması için 55 mg/kg v.a. (vücut ağırlığı) STZ intraperitoneal olarak verilmiştir.

2.3.3. Diyabetik Furan Uygulamalı Grup

Her bir diyabetik sıçana günlük 40 mg/kg v.a furan, mısır yağında çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Diyabetik Likopen Uygulamalı Grup

Her bir diyabetik sıçana günlük 4 mg/kg v.a likopen, mısır yağı içerisinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Diyabetik Furan + Likopen Uygulamalı Grup

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

2.4. Diyabet Oluşturulması

Her bir sıçan tek doz halinde 55 mg/kg v.a. 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 d¼zeyleri ölç¼lm¼řtir. Alınan kanda kan glukoz d¼zeyi 300 mg/dl üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir [77].

28 g¼n sonunda sıçanlar, ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak bayıltılarak disekte edilmiştir ve her bir sıçandan histopatolojik incelemeler ve MDA seviyesi ile antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx, GST) aktivitelerini araştırmak için ovaryum dokusu örnekleri alınmıştır. Işık mikroskobu için alınan doku örnekleri tamponda yıkanmış sonrasında formaldehit fiksatifine içine alınmıştır. Enzim aktiviteleri ve MDA d¼zeyinin belirlenmesi için ayrılan ovaryum dokuları daha sonra çalışılmak üzere -80 °C'de saklanmaya alınmıştır.

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. [78]'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 sođutmal¼ santrif¼j ile yapılmıştır (NF 800R, N¼VE).

2.5. Işık Mikroskop İncelemeleri

Disekte edilen hayvanlardan alınan ovaryum dokuları işık mikroskobu incelemeleri için formaldehit fiksatifine 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 µm 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.

2.6. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi

MDA seviyesi, Ohkawa ve ark. [79] tarafından belirlenen yönteme göre belirlendi. Bu yöntem için tiyobarbitürik asit (TBA) testi kullanıldı. MDA ve TBA birbirleriyle renklendirilmiş bir kompleks oluşturmak üzere birleştirildi ve bu reaksiyonlar, MDA seviyelerini ölçmek için spektrofotometrik olarak 532 nm'de hesaplandı. Spesifik aktivite mg protein başına nmol olarak tanımlandı.

2.7. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.7.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Ovaryum dokusundaki SOD aktivitesinin belirlenmesi için Marklund ve Marklund [80] yöntemi kullanılmıştır. Bu yönteme göre pirogallolün otomatik oksidasyonunun engellenmesi, SOD aktivitesini gösterir. Aktivite, 180 saniye için 440 nm'de hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar nmol/mg protein olarak verildi.

2.7.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

4 °C'de 10 dakika 1000 g'de santrifüj yapılarak süpernatantlar elde edilmiştir. CAT aktivitesi Aebi [81]'nin yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntem 60 saniye boyunca 240 nm'de bozulan hidrojen peroksit (H₂O₂)'in miktarına göre CAT enzim aktivitesi ovaryum dokusu için belirlenmiştir. Birimi µmol/mg protein olarak ifade edilmiştir.

2.7.3. Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

GPx aktivitesinin belirlenmesi için Paglia ve Valentine [82] yöntemi kullanılmıştır ve spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bu yöntem, GR'nin 340 nm'de nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) okside etmesi ile oluşan absorbansın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Reaksiyonun başlangıcında H₂O₂ ilave edildi ve GPx aktivitesi, 340 nm'de absorbans değişikliğine göre belirlendi. Sonuçlar nmol/mg protein olarak verildi.

2.7.4. Glutasyon-S-Transferaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Süpernatantlar GST enzim aktivitesinin tayini için 4 °C'de 20 dakika 16.000 g'de santrifüj edilmiştir. Ovaryumun GST enzim aktiviteleri, glutasyon ve 1-kloro-2,4-dinitrobenzen konjüгатının oluşumunun belirlenmesi ile analiz edilmiştir [83]. Absorbans artışları 340 nm'de belirlenmiştir. Enzim, miligram protein başına dakikada oluşan glutasyon 1-kloro-2,4-dinitrobenzen konjüгатının nanomol olarak hesaplanmasıyla oluşturulmuştur.

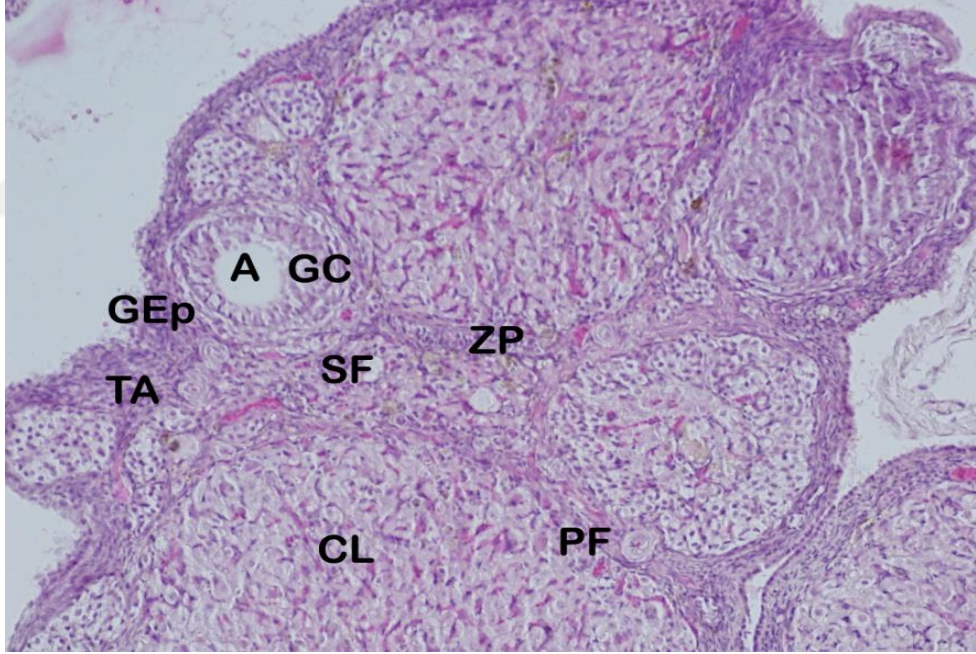
2.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin hesaplanması Windows SPSS 20.0 kullanılarak yapılmıştır. Deney gruplarının karşılaştırılması için ANOVA ve Tukey kullanılmıştır. $p < 0.05$ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar için ortalama standart hatası (S.E.M) kullanılmıştır.

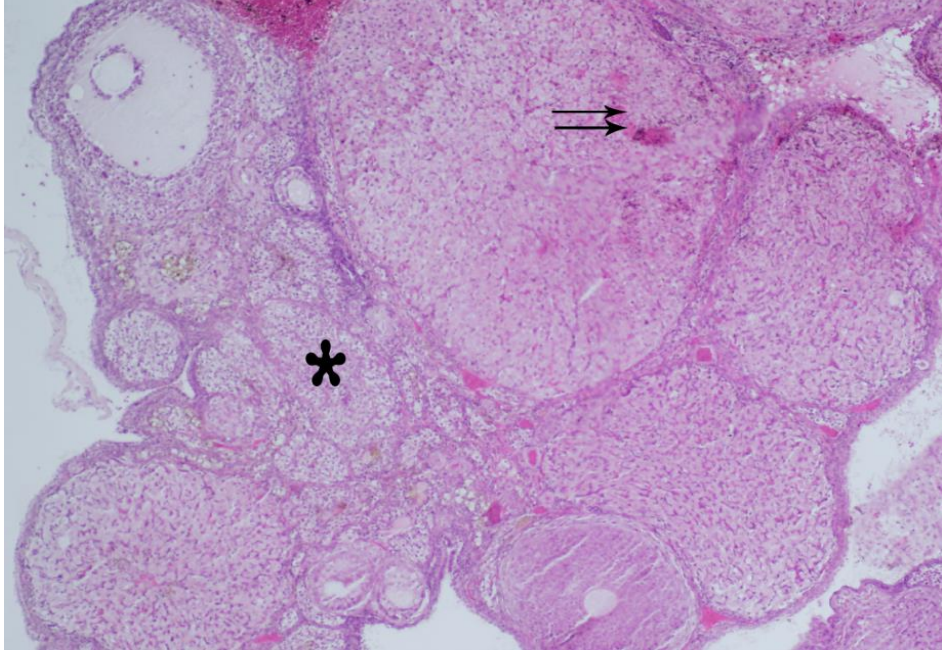
3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

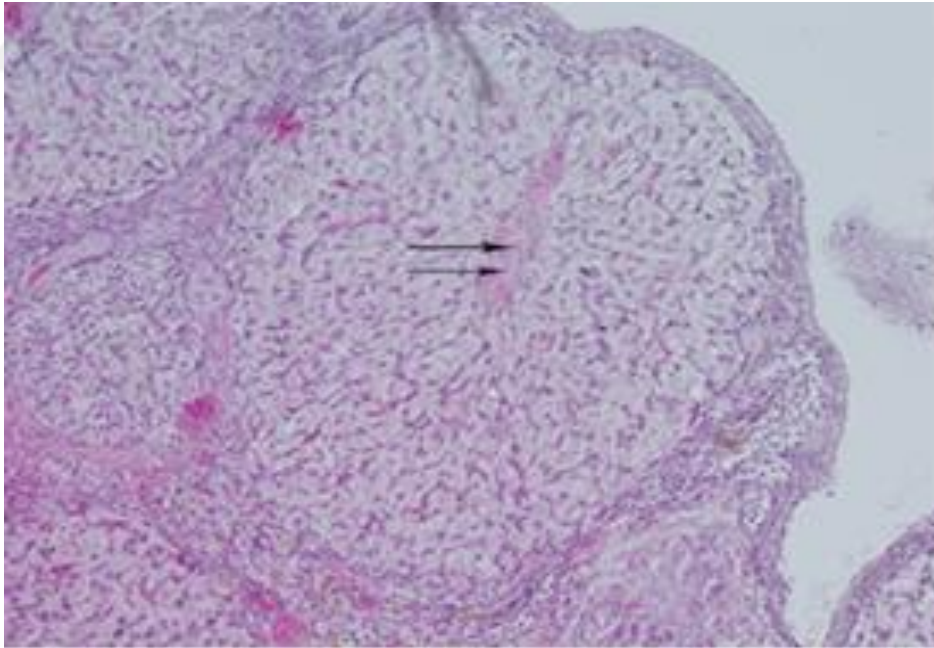
Kontrol grubuna ait bireylerin hematoksilin-eozin boyası ile boyanan ovaryumlarında, primer ve sekonder foliküllerin bulunduğu normal yumurtalık yapısı bulunurken (Şekil 3.1), deneysel diyabet oluşturulan bireylerin ovaryumlarında oldukça belirgin ödem ve hemoraji meydana geldiği tespit edilmiştir (Şekil 3.2). Diyabetik likopen uygulamalı gruplarda sadece hemoraji tespit edilmiştir (Şekil 3.3). Diyabetik furan uygulamalı gruplarda şiddetli hemoraji, vasküler tıkanıklık, ödem, foliküler dejenerasyon ve lökosit infiltrasyonu gibi patolojik değişiklikler görülürken (Şekil 3.4), diyabetik furan + likopen uygulamalı gruplarda hemoraji, vasküler tıkanma ve ödem tespit edilmiştir (Şekil 3.5).



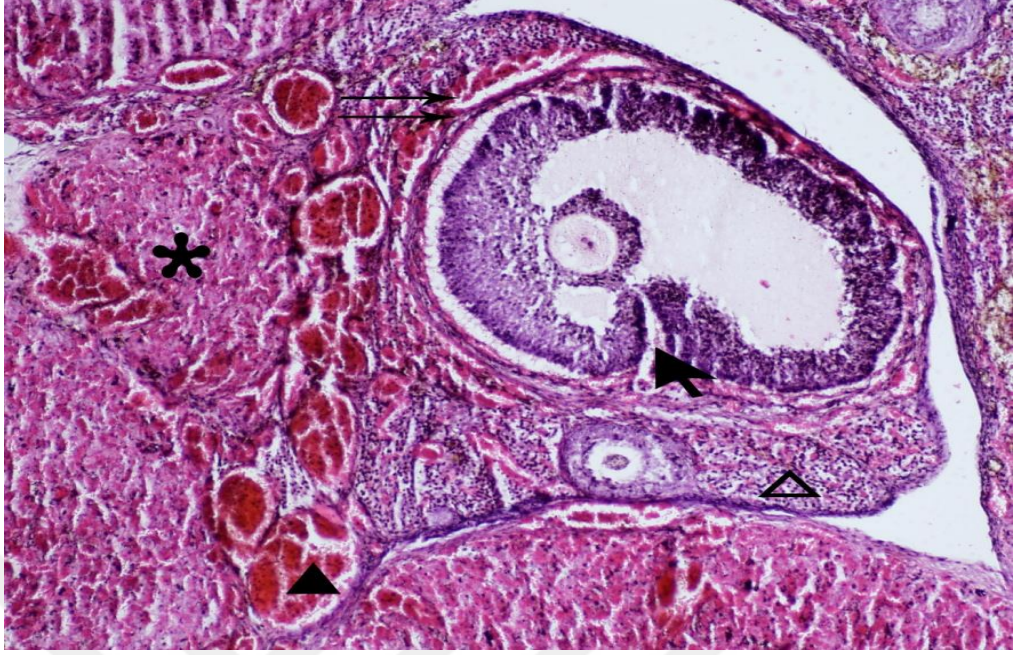
Şekil 3.1. Kontrol grubuna ait sıçan ovaryum yapısı. A: Antrum, GC: Granular Cell, PF: Primer folikül, ZP: Zona Pellusida, GEp: Germinal epitel, TA: Tunika albuginea, CL: Corpus Luteum, SF: Sekonder folikül, ×200.



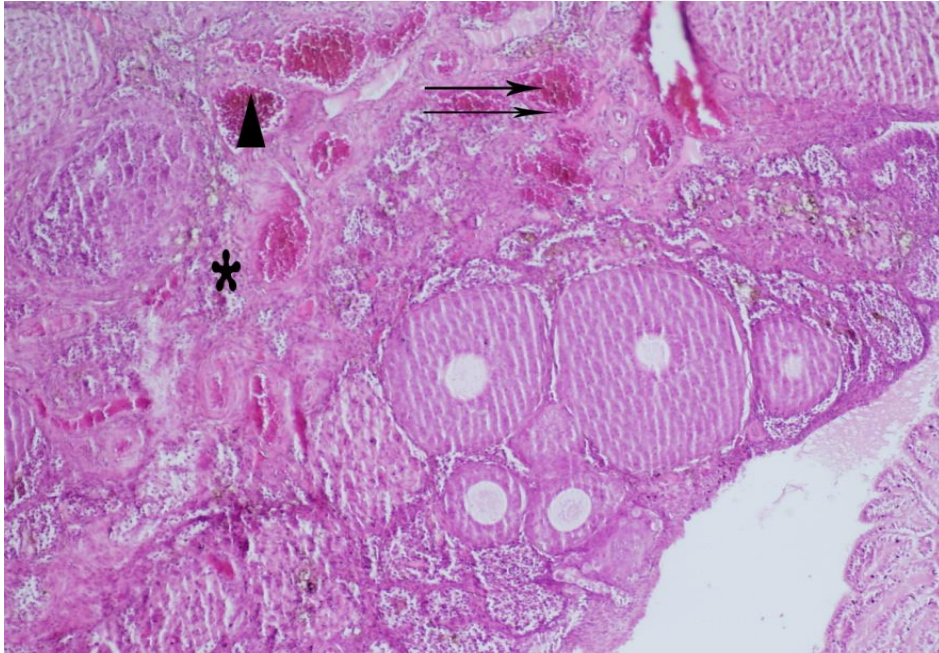
Şekil 3.2. Diyabetik kontrol grubuna ait ovaryum yapısı. *: ödem, ↑↑: hemoraji ×200.



Şekil 3.3. Diyabetik lipopen grubuna ait ovaryum yapısı. ↑↑: hemoraji ×200.



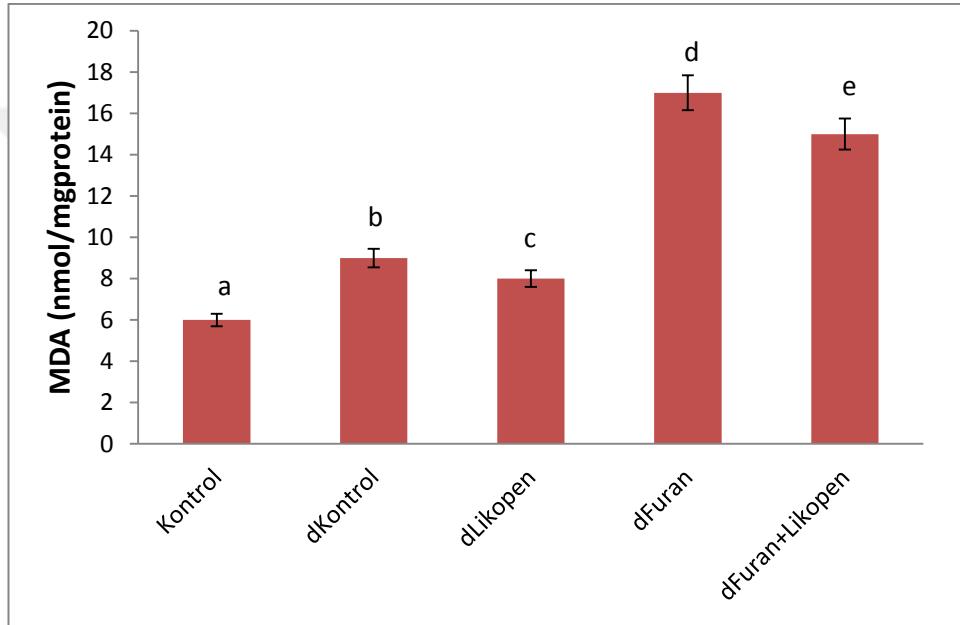
Şekil 3.4. Diyabetik furan grubuna ait ovaryum yapısı. *: ödem, ↑↑: hemoraji, ►: vasküler tıkanıklık, ▷: lökosit infiltrasyonu, ↑: foliküler dejenerasyon, ×200



Şekil 3.5. Diyabetik furan + likopen grubuna ait ovaryum yapısı. *: ödem, ↑↑: hemoraji, ► vasküler tıkanıklık, × 200.

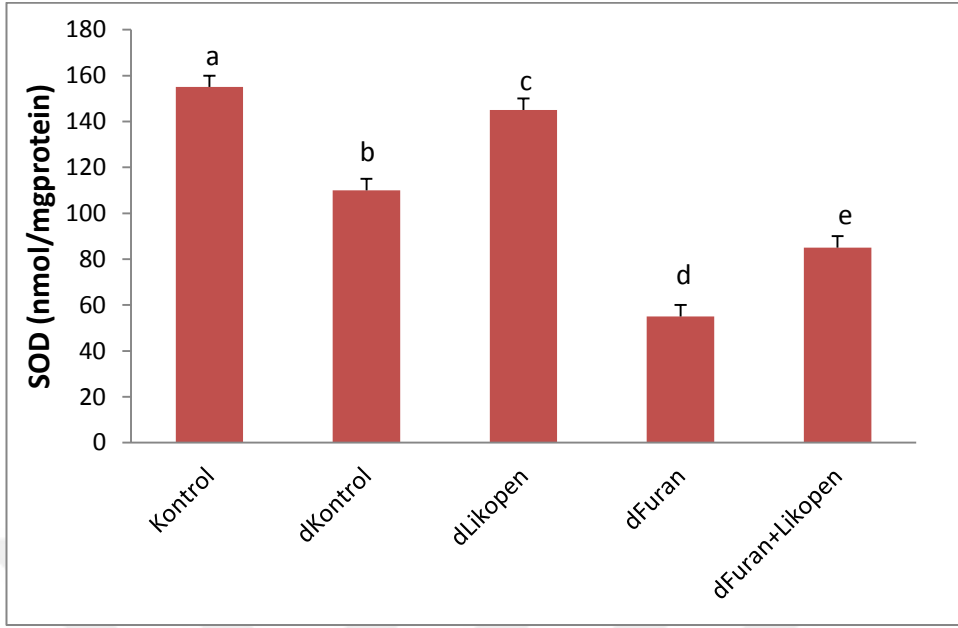
3.2. Biyokimyasal Bulgular

MDA seviyesi, diyabetik kontrol grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Diyabetik likopen grubu, diyabetik kontrol grubuna göre MDA seviyesinde azalma gösterirken, diyabetik furan grubu diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı derecede MDA seviyesinde artış göstermiştir. Diyabetik furan+likopen grubunda diyabetik furana göre MDA seviyesi istatistiksel olarak azalmıştır ($P < 0.05$), (Şekil 3.6).



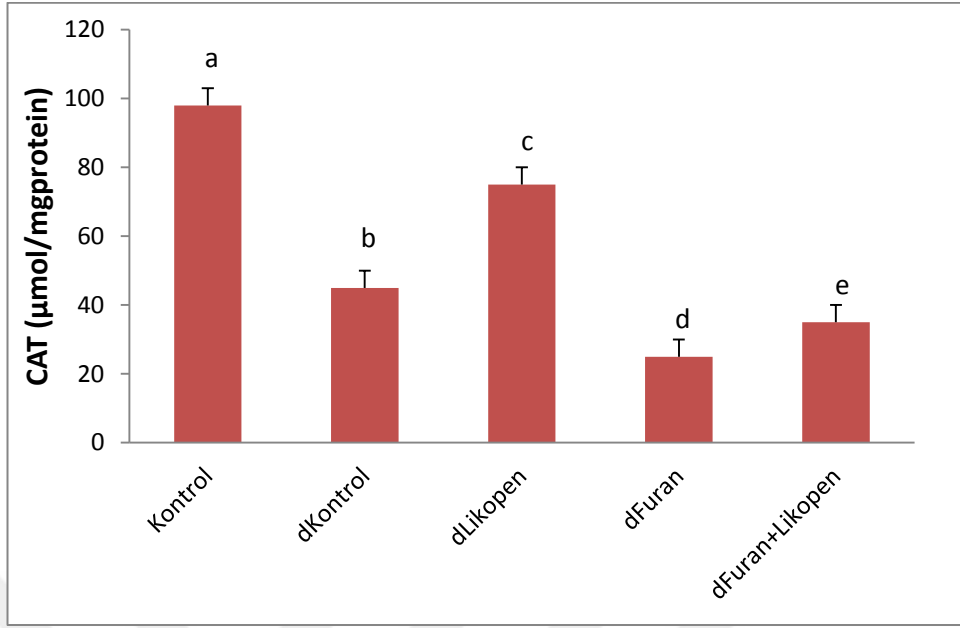
Şekil 3.6. Kontrol ve uygulama grupları arasında MDA seviyelerinin karşılaştırılması. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir.

SOD enzim aktivitesi diyabetik kontrol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Diyabetik likopen grubunda SOD enzim aktivitesinde diyabetik kontrol grubuna göre önemli bir artış belirlenmiştir. Diyabetik furan grubunda diyabetik kontrol grubuna göre önemli azalma meydana gelirken diyabetik furan+likopen grubunda ise diyabetik furan grubuna göre SOD enzim aktivitesinde önemli artış belirlenmiştir ($P < 0.05$), (Şekil 3.7).



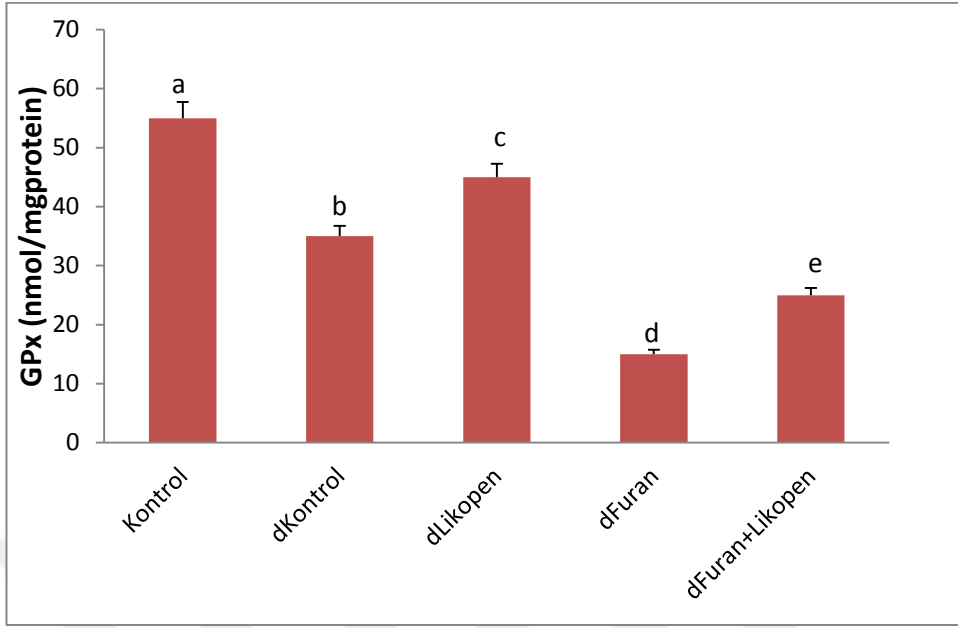
Şekil 3.7. Kontrol ve uygulama grupları arasında SOD enzim aktivitelerinin karşılaştırılması. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir.

CAT enzim aktivitesi diyabetik kontrol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Diyabetik likopen grubunda CAT enzim aktivitesinde diyabetik kontrol grubuna göre önemli bir artış belirlenmiştir. Diyabetik furan grubunda diyabetik kontrol grubuna göre önemli azalma meydana gelirken diyabetik furan+likopen grubunda ise diyabetik furan grubuna göre CAT enzim aktivitesinde önemli artış belirlenmiştir ($P < 0.05$), (Şekil 3.8).



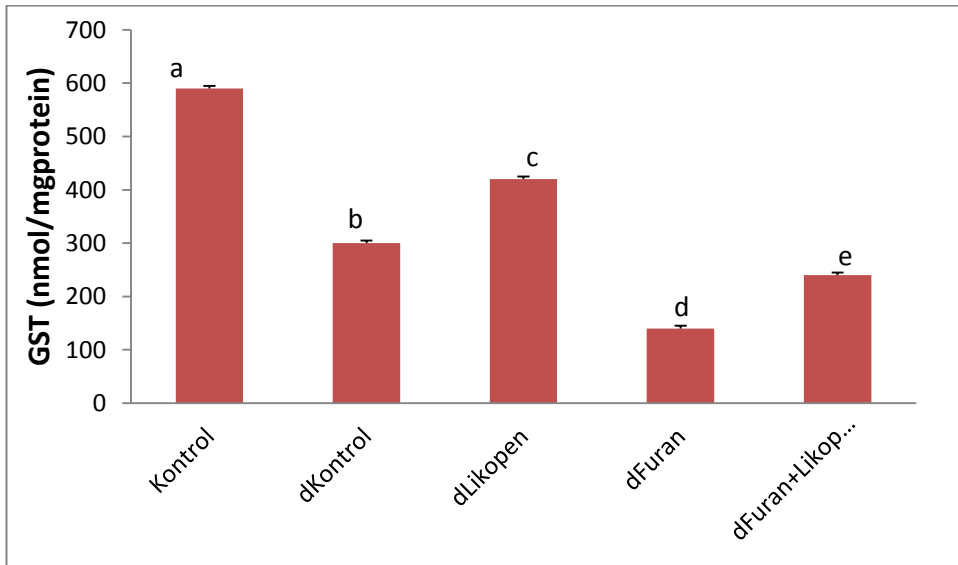
Şekil 3.8. Kontrol ve uygulama grupları arasında CAT enzim aktivitelerinin karşılaştırılması. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir.

GPx enzim aktivitesi diyabetik kontrol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Diyabetik likopen grubunda GPx enzim aktivitesinde diyabetik kontrol grubuna göre önemli bir artış olduğu belirlenmiştir. Diyabetik furan grubunda diyabetik kontrol grubuna göre önemli azalma meydana gelirken diyabetik furan+likopen grubunda ise diyabetik furan grubuna göre GPx enzim aktivitesinde önemli artış belirlenmiştir ($P < 0.05$), (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Kontrol ve uygulama grupları arasında GPx aktivitelerinin karşılaştırılması. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir.

GST enzim aktivitesi diyabetik kontrol grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken diyabetik likopen grubunda diyabetik kontrol grubuna göre önemli bir artış olduğu belirlenmiştir. Diyabetik furan grubunda diyabetik kontrol grubuna göre önemli azalma meydana gelirken diyabetik furan+likopen grubunda ise diyabetik furan grubuna göre GST aktivitesinde önemli artış belirlenmiştir ($P < 0.05$), (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Kontrol ve uygulama grupları arasında GST aktivitelerinin karşılaştırılması. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

DM, dünyada hızla yayılmakta olan ve yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan birçok çalışmada deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda ve diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet gelişiminde rolü olduğu kanıtlanmıştır [84].

Diyabetin tedavisi için yüksek miktarlarda harcamalar yapılmakta ekonomik açıdan da diyabetin dünyada ve ülkemizde neden olduğu problemin büyüklüğü farkedilmektedir. Bundan dolayı diyabetin tedavisi için birçok araştırma yapılmıştır. Farklı ilaçlar kullanılmış ayrıca ameliyat çeşitleri ortaya çıkmıştır. Kimyasal ve bitkisel yöntemler başta olmak üzere diyabet tedavisi için değişik çalışmalar literatürde yer almıştır [85, 86].

STZ, geniş spektrumlu bir antibiyotik olduğundan, pankreasın β -hücrelerinde harabiyet yaparak deney hayvanlarında diyabet meydana getirmektedir [87, 88]. Bu diyabet modeli deney hayvanlarında hiperglisemi, glikozüri, plazma insülin düzeylerinde azalma ile kendini göstermektedir. Hipergliseminin ağırlığı ve hiperglisemik sürecin uzunluğuna bağlı olarak tüm dokular bu duruma maruz kaldığında, karaciğer, kalp, böbrek, beyin ve testis gibi dokularda yapısal ve fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır [89, 90]. Yapılan bu çalışmada da STZ uygulanarak ratlarda diyabet oluşturulmuştur. Günlük kandaki glikoz miktarı 300 mg/L'ye ulaştığında sıçanlar diyabet olarak kabul edilmiştir.

Baş ve Pandır [91], furan ile muamele edilen diyabetik akciğer sıçanlarında patolojik değişikliklerin şiddetinde artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda, diyabetik furan grubunda alveolar septumda amfizematöz değişiklikler, kanama, alveolar bölümdeki bağ dokuda değişimler, ödem ve terminal bronşiol epitelyal yapısında değişimler tespit edilmiştir. Likopen ile yapılan muamele bu değişikliklerin azaltmasına sebep olmuştur. Diyabetik furan likopen grubunda kanamada azalma ve amfizematöz değişiklikler tespit edilmiştir. Ünal ve ark. [92], böbrek hasarının diyabetik furan grubunda şiddetli olduğunu, özellikle de yaygın olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glomerüler lobülasyon, glomerüler atrofi, tübüler dejenerasyon,

kanama ve Bowmann boşluğunda artış olduğunu göstermişlerdir. Likopen takviyesi furan kaynaklı histopatolojik değişikliklere karşı bu çalışmada da koruyucu olmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada furan uygulamasının testis dokusu üzerindeki olası etkileri histolojik olarak incelenmiş, bunun sonucunda sertoli hücre vakuolizasyonu, ayrıca tübül içindeki spermatojenik hücrelerin düzensiz dağılımı, tübül dejenerasyonu, tübüler atrofi, çok çekirdekli dev hücre ve ödem tespit edilmiştir [93].

Üreme sistemi dokularından bir diğeri olan prostat, seröz ve renksiz bir salgı üreten bir bez olup testosteron bağımlı olarak çalışmaktadır. Furan uygulaması sonucunda prostat dokusunda histolojik olarak bazı değişiklikler görülmüştür. Furan uygulaması yapılan her grupta mononükleer hücre infiltrasyonunun yanı sıra tübüler atrofi görülmüştür [94]. Bu çalışmada furanın sıçanlara verilmesi, yumurtalık dokusunda ödem, vasküler tıkanıklık, kanama ve foliküler dejenerasyon oluşturmuştur. Bununla birlikte, furan + likopen uygulamalı gruplarda patolojik yapılarda azalma meydana gelmiştir. Bu nedenle, likopenin sıçan yumurtalık dokularında furan kaynaklı toksisiteyi iyileştirdiği ancak tam korumadığı görülmüştür.

Aşırı miktarda domates tüketilmesiyle antioksidan düzeyi yüksek seviyelere ulaşır ve böylece yağ, DNA ve proteinlerin oksidasyonunda azalmaya sebep olur [95]. Serbest radikallere karşı likopen antioksidan özelliğe sahip olduğu için hücresel yapıların, lipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın iç oksidasyonuna karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ve bazı hastalıkların önlenmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir [96]. Düzgüner ve ark. [97], STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda, likopen ilavesinin, hiperglisemiye düzelttiği, lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerden kaynaklanan diyabetik komplikasyonları engellediğini belirtmişlerdir. Ayrıca karotenoid bakımından eksik diyetlerin tüketiminin MDA düzeylerinde belirgin bir artışa neden olduğu bildirilmiştir [98]. Likopen ilavesinin antioksidan enzim aktivitelerini anlamlı biçimde arttırdığını bildiren çalışmaların [99-101] yanında; Briviba ve ark [102]'nin sağlıklı insanlarda likopenin ve diğer karotenoidlerin oksidatif strese ve LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etkilerinin olmadığını ve antioksidan enzimlerde değişiklik gözlenmediğini bildirmişlerdir. Düzgüner ve ark. [97]'nin yaptıkları deneysel diyabet çalışmasında, antioksidan enzimler ve GSH (Glutatyon) düzeyindeki anlamlı azalışın, diyabette görülen hipergliseminin neden olduğu

glükolizasyon sonucunda oluşan serbest radikaller ve lipid peroksidlerin, antioksidan enzimleri inaktif hale getirmesinden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Gupta ve ark. [103], likopen ile kataraktın önlenmesi üzerine yaptıkları bir çalışmada, azalan GSH düzeylerinin likopen uygulanmasıyla normal seviyeye geldiğini göstermişlerdir. Atessahin ve ark. [104] tarafından yapılan başka bir çalışmada, sisplatin ve gentamisin tarafından oluşturulan nefrotoksite ve oksidatif strese bağlı olarak böbreklerde azalmış olan GSH seviyelerinin likopen uygulanmasıyla normal seviyelere yükseldiği bildirilmiştir. Serbest radikal kaynaklı doku hasarı, pankreatik β -hücre disfonksiyonuna neden olmakta ve insülin sekresyonunu azaltarak çevresel dokularda glukoz kullanımını engellemektedir [105, 106]. Likopen, antioksidan özelliği ile serbest radikalleri yakalayarak oksidatif stres ve lipid, proteinler ve DNA gibi hücrel bileşenlerin hasarını azaltmaktadır [107].

MDA, lipid peroksidasyonu sırasında oluşur ve doku hasarının bir işaretidir. Oksidatif stresle artar [108]. Selmanoğlu ve ark. [109] artan MDA seviyesine furanın neden olduğunu bildirmişlerdir. Diyabet grubunda yapılan çalışmada SOD aktivitesinin kalp ve beyin dokusu homojenatlarında değişmediğini fakat böbrek dokusu homojenatlarında düştüğü, CAT enzim aktivitesinin, kalp ve beyinde artarken böbrekte azaldığı, GPx aktivitesinin diyabet grubunda kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir [110]. Hücrel membranlardaki bu enzimatik sistemler, yaralanmalara karşı dokuyu korumak için en önemli işlemlerdir [111-113]. Fakat hücreler aşırı oksidatif strese maruz kaldığında, antioksidan mekanizma hasar görebilir ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma ve bunların gen ifadelerinde de azalmaya neden olabilir [115]. Bu çalışmada, furan kaynaklı ovaryum hasarında SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde belirgin bir azalma, MDA düzeylerinde belirgin bir yükselme olduğu tespit edilmiştir. Likopen uygulanan gruplarda ise sıçan ovaryumunda furan kaynaklı toksisite nedeniyle azalan enzimatik aktivite likopen ile artış göstermiştir ve MDA düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada furan uygulaması ovaryum dokusunda histolojik ve oksidatif stres parametreleri açısından hasar vermiştir. Bu durum diyabetik koşullarda daha da artmıştır. Hem diyabet hem de furan+likopen uygulanan gruplarda likopen, furan ve diyabet hasarına bağlı olarak histopatolojik değişiklikleri,

MDA düzeylerini ve SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktivitelerini ovarium dokusunda tersine çevirmiştir. Sonuçlarımız, likopenin furan kaynaklı yumurtalık toksisitesi üzerindeki koruyucu etkisini göstermesine rağmen daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Furanın toksik etkisi yüksek derecede olduğu için besinlerde değeri oldukça azaltılmalıdır. Aynı zamanda besinlerin ısınma s resinde değişiklikler yapılmalıdır. Diyetle likopen ierikli besinlere yer verilmelidir.



KAYNAKLAR

1. IARC (International Agency for Research on Cancer) 1995a. Dry cleaning, some chlorinated solvents, and other industrial chemicals. 3407, 3194.
2. Locas, C.P., Yaylayan, V.A., Origin and mechanistic pathways of formation of the parent furan a food toxicant, J. Agric. Food. Chem., 52 (22), 6830-6836, 2004.
3. IARC (International Agency for Research on Cancer) 1995b. Dry cleaning, furan, in: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans some chlorinated solvents and other. Inc. 63, 393-407.
4. Limacher, A., ve ark., Formation of furan and methylfuran from ascorbic acid in model systems and food, Food Addit Contam., 24, 22-35, 2007.
5. Kellert, M., ve ark., Tests for genotoxicity and mutagenicity of furan and its metabolite cis-2-butene-1,4-dial in L5178Y tk+/- Mouse lymphoma cells, Mutat. Res., 657, 127-132, 2008.
6. Blank, I., Bioactive Compound in Foods, Furan in Processed Foods, Gilbert J., Şenyuva H., Blackwell Publishing, 291-322, 2008.
7. Senyuva, H.Z., Gokmen, V., Analysis of furan in foods. Is headspace sampling a fit-for-purpose technique, Food Addit. Contam., 22 (12), 1198-1202, 2005.
8. Senyuva, H.Z., Gokmen, V., Potential of furan formation in hazelnuts during heat treatment, Food Addit. Contam., 24, 136-142, 2007.
9. EPA, Integrated Risk Information System, Furan (CASRN 110-00-9), Available at: <http://www.epa.gov/iris/subst/0056.html>, 1989.
10. EFSA, Report of the CONTAM Panel on provisional findings on furan in food, Annexe corrigendum. Available at: 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,<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol63/furan.html>, 1995.
12. Gıdalarda FDA'nın Furan Tayini; Mevcut: <Http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsEltulasyon/> Kimyasal kontaminantlar / Franca /UCM078400.

13. Burka, L.T., ve ark., Dispositon of [14C] furan in the male F344 rat, *J. Toxicol. Env. Health*, 34 (2), 245-257, 1991.
14. Jun, H., ve ark., Correlation of urinary furan with plasma γ -glutamyltranspeptidase levels in healthy men and women, *Food Chem. Toxicol.*, 46, 1753-1759, 2008.
15. Moser, G.J., ve ark., Furan-induced dose-response relationship for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity), *Exp. Toxicol. Pathol.* 61, 101-111, 2009.
16. Kedderis, G.L., Ploch, S.A., The biochemical toxicology of furan, *CIIT*, 19 (12), 1-8, 1999.
17. Mugford C.A., ve ark., Furan-mediated uncoupling of hepatic phosphorylation in Fisher-344 rats: an early event in cell death, *Toxicol. Appl. Pharm.*, 144, 1-11, 1997.
18. Fransson-Steen, R., ve ark., Furan induced liver cell proliferation and apoptosis in female B6C3F1 mice, *Toxicology*, 118, 195-204, 1997.
19. Di Mascio, P., ve ark., Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher, *Arch. Biochem. Biophys.*, 274 (2), 532-538, 1989.
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. Hakala, S.H., Heinonen, I.M., Chromatographic purification of natural lycopene, *J. Agric. Food Chem.*, 42, 1314-1316, 1994.
22. Hadley, C.W., ve ark., Tomatoes, lycopene, and prostat cancer: progress and promise, *Exp. Biol. Med.*, 227 (10), 869-880, 2002.
23. Toma, R.B., ve ark., Lycopene content in raw tomato varieties and tomato products. *Food Nutr. Divisio.*, California State University, Amerika, 2002.
24. Anonymous, Sample Prep CR&D Davis, Lycopene by Spectrophotometry, james_brooks@campellsoup.com 2000.
25. Wang, L., ve ark., Plasma lycopene, other carotenoids, and the risk of type 2 diabetes in women, *Am. J. Epidemiol.*, 164 (6), 576-585, 2006.

26. Feofilova, ve ark., Developmental change of the composition and content of the chitin-glucan complex in the fungus *Aspergillus niger*, *Appl. Biochem. Micro.*, 42 (6), 545-549, 2006.
27. Young, A.J., Lowe, G.M., Antioxidant properties of carotenoids, *Arch. Biochem. Biophys.*, 385, 20-27, 2001.
28. Matos, H.R., ve ark., Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate, *Arch. Biochem. Biophys.*, 396 (2), 171-177, 2001.
29. Rousseau, E.J., ve ark., 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.
30. Boileau, T., ve ark., Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomer concentrations in male F344 rats, *J. Nutr.*, 131 (6), 1746-1752, 2001.
31. Mashima, R., ve ark., Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*, 12 (4), 411-418, 2001.
32. Stahl, W., Sies, H., Lycopene: a biologically important carotenoid for humans, *Arch. Biochem. Biophys.*, 336, 1-9, 1996.
33. Djuric, Z., Powell, L.C., Antioxidant capacity of lycopene containing foods, *Int. J. Food Scis. Nutr.*, 52, 143-149, 2001.
34. Tawfik, E.M., Lycopene content in raw tomato varieties and tomato products, FND, California State University, Amerika, 2002.
35. Şahin, K., ve ark., Effects of lycopene supplementation on antioxidant status, oxidative stress, performance and carcass characteristics in heat-stressed Japanese quail, *J. Therm. Biol.*, 31, 307-312, 2006.
36. Matos, H.R., ve ark., Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture, *Arch Biochem. Biophys.*, 1, 56-59, 2000.
37. Hsiao, G., ve ark., A potent antioxidant, lycopene, affords neuroprotection against microglia activation and focal cerebral ischemia in rats, *In Vivo*, 18, 351-356, 2004.

38. Prakash, A., Kumar, A., Lycopene protects against memory impairment and mito-oxidative damage induced by colchicine in rats: An evidence of nitric oxide signaling, *Eur. J. Pharmacol.*, 721, 373-381, 2013.
39. Sandhir, R., ve ark., Lycopene prevents 3-nitropropionic acid-induced mitochondrial oxidative stress and dysfunctions in nervous system, *Neurochem. Int.*, 57, 579-587, 2010.
40. Sadek, K., ve ark., Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model, *J. Physiol. Pharmacol.*, 94 (4), 394-401, 2015.
41. Lorenz, M., ve ark., Effects of lycopene on the initial state of atherosclerosis in New Zealand White (NZW) rabbits, *Plos One*, 25, 2012.
42. Vandevijvere, S., ve ark., Dietary intake of lycopene by the Belgian adult population, *Public Health Nutr.*, 17, 248-255, 2014.
43. Li, X., Xu, J., Lycopene supplement and blood pressure: an updated meta-analysis of intervention trials, *Nutrients.*, 5 (9), 3696-3712, 2013.
44. Akbaraly, N.T., ve ark., Plasma carotenoid levels and cognitive performance in an elderly population: results of the EVA study, *J. Gerontol. Biol. Sci.*, 62, 308-316, 2007.
45. Wang, C., The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases, *J. Dia. Res.*, 24, 1-9, 2013.
46. Azzi, A., ve ark., Free radical biology – terminology and critical thinking, *FEBS Lett.*, 558, 3-6, 2004.
47. Pitkanen, O.M., ve ark., Free radical activity during development of insulin-dependent diabetes mellitus in the rat, *Life Sci*, 50, 335-339, 1992.
48. Janero D.R., Therapeutic potential of vitamin E against myocardial ischemic-reperfusion injury, *Free Radical Bio. Med.*, 10 (5), 315-324, 1991.
49. Marubayashi, K., ve ark., Changes in the levels of lipid peroxides in regenerating rat liver and the effect of pretreatment with CoQ10, *Surgical*, 89 (3), 381-387, 1988.
50. Soko, R.J., ve ark., α -Tocopherol ameliorates oxidant injury in isolated Copper-Overloaded rat hepatocytes, *Pediatr. Res.*, 39, 259-263, 1996.

51. Iwasa, K., ve ark., Protective effect of vitamin E on spinal cord injury by compression and concurrent lipid peroxidation, *Free Radical Biol. Med.*, 6, 599-606, 1989.
52. Paller, M.S., ve ark., Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat, *J. Clin. Invest.*, 74, 1156-1164, 1984.
53. Bird, J.E., ve ark., Ischemic acute renal failure and antioxidant therapy in the rat. The relation between glomerular and tubular dysfunction, *J. Clin. Invest.*, 81, 1630-1638, 1988.
54. Halliwell, B., The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system, *Haemostasis*, 23, 118-126, 1993.
55. Gutteridge, J.M.C., Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, *Clin. Chem.*, 41, 1819-1828, 1995.
56. Bae, Y.S., Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation, *J. Biol. Chem.*, 272, 217-221, 1997.
57. Jianj, Z.Y., ve ark., Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein, *Anal. Biochem.*, 202, 384-389, 1992.
58. Gallou, G., ve ark., Plasma malondialdehyde in type 1 and type 2 diabetic patients, *Clin. Chim. Acta*, 214, 227-234, 1993.
59. Jennings, P.E., ve ark., Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy, *Diabet. Med.*, 4, 452-456, 1987.
60. Lyons, T.J., Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes?, *Diabet. Med.*, 8, 411-419, 1991.
61. Powell, S.R., The antioxidant properties of zinc, *J. Nutr.*, 130, 1447-1454, 2000.
62. Woods, J.R., ve ark., The effect of labor on maternal and fetal vitamins C and E, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 185, 5-10, 2002.
63. 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.

64. Koçyigit, A., ve ark., Effects of Tobacco Smoking on Plasma, Selenium, Zinc, Copper and Iron concentrations and related Antioxidative Enzyme Activities, *Clin. Biochem.*, 34, 629-633, 2002.
65. Kleczkowski, M., ve ark., Role of the antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle-nonenzymatic mechanisms (Part 2), *Pol. J. Vet. Sci.*, 6 (4), 301-308, 2003.
66. McCord, J.M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance, *Clin. Biochem.*, 26, 351-357, 1993.
67. Lubos, E., ve ark., Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities, *Antioxid. Redox. Signal.*, 15 (7), 1957-1997, 2011.
68. Labunskyy, V.M., ve ark., Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles, *Physiol. Rev.*, 94, 739-777, 2014.
69. Yang, W.S., ve ark., Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4, *Cell*, 156, 317-311, 2014.
70. Dixon, S.J., ve ark., Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death, *Cell*, 149, 1060-1072, 2012.
71. Conrad, M., ve ark., Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 15 (5), 348-366, 2016.
72. Laughlin, L.T., ve ark., Mechanistic imperative for the evolution of a metalloglutathione transferase of the vicinal oxygen chelate superfamily, *Chem. Biol. Interact.*, 111-112, 41-50, 1998.
73. Pemble, S.E., ve ark., Glutathione S-transferase class Kappa: characterization by the cloning of rat mitochondrial GST and identification of a human homologue, *Biochem. J.*, 319, 749-754, 1996.
74. Yumurtalık (Ovaryum), <http://www.saglik.im/yumurtalik-ovaryum>
75. Hamadeh, H.K., ve ark., Integration of clinical and gene expression endpoints to explore furan-mediated hepatotoxicity, *Mutat. Res.*, 549, 169-183, 2004.
76. Ateşşahin, A., ve ark., Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats, *Reprod. Toxicol.*, 21, 42-47, 2006.

77. Schmatz, R., ve ark., Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 610, 42-48, 2009.
78. Lowry, O.H., ve ark., Protein measurement with the folin reagent, *J. Bio. Chem.*, 19, 265-275, 1951.
79. Ohkawa, H., ve ark., Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Anal. Biochem.*, 95, 351-358, 1979.
80. Marklund, S., ve ark., Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase, *Eur. J. Biochem.*, 47, 469-474, 1974.
81. Aebi, H., Catalase in vitro, *Method. Enzymol.*, 105, 121-126, 1984.
82. Paglia, D.E., Valentine, W.N., Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase, *J. Lab. Med.*, 70, 158-165, 1987.
83. Habig, W.H., ve ark., Glutathione-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation, *J. Biol.Chem.*, 249, 7130-7139, 1974.
84. Nilhan, N.A., Streptozotocin ile diyabet oluşturulan rat karaciğer dokusunda oksidatif stres, Paraoksonaz-1 aktivitesi ve stobadin'in koruyucu etkisinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2007.
85. Farzami, B., ve ark., Induction of insulin secretion by component of urtica dioica leave extract in perfused islets of langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats, *J. Ethnopharm.*, 89, 47-53, 2003.
86. Eddouks, M., ve ark., Caraway and caper: potential antihyperglycaemic plants in diabetic rats, *J. Ethnopharm.*, 94, 143-148, 2004.
87. Altan, N., ve ark., Diabetes Mellitus ve Oksidatif stres. *T. Biyo. Derg.*, 31, 51-56, 2006.
88. Van Dam, P.S., ve ark., The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications, *Diabetes. Metab. Rev.*, 11 (3), 181-192, 1995.
89. Seçkin, Ş., ve ark., Lipid peroxide and glutathione levels in the liver and its subcellular fractions of alloxan diabetic rats, *Horm. Metab. Res.*, 25, 444-445, 1993.
90. Simmons, R.A., Development origins of diabetes: The role of oxidative stres, *Free Radic. Biol. Med.*, 40, 917-922, 2006.

91. Bas, H., Pandır, D., Protective effects of lycopene on furan treated diabetic and non-diabetic rat lung, *Biomed. Environ. Sci.*, 29 (2), 143-147, 2016.
92. Ünal, B., ve ark., Lycopene protects the diabetic rat kidney against oxidative stress-mediated oxidative damage induced by furan. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 59, e-16150794, January-December 1-12.
93. Cho, N.H., Park, C., Effects of dimethyl methylphosphonate (DMMP) and trimethylphosphate (TMP) on spermatogenesis of rat testis, *Yonsei Med. J.*, 35 (2), 198-208, 1994.
94. 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.
95. Kaya, S., Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits, *Free Radic. Biol. Med.*, 42(10), 1481-1486, 2007.
96. Gupta, S.K., ve ark., Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: An in vitro and in vivo study, *Nutrition*, 19, 794-799, 2003.
97. Düzgüner, V., ve ark., Effect of lycopene administration on plasma glucose, oxidative stress and body weight in streptozotocin diabetic rats, *J. App. An. Res.*, 33, 17-20, 2008.
98. Bramley, P.M., Is lycopene beneficial to human health, *Phyt. Rev.*, 54 (3), 233-236, 2000.
99. Suat, T., Oleik Asit ile oluşturulan akut akciğer hasarı modelinde likopenin etkileri, Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ, 2008.
100. Dixon, Z.R., ve ark., 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, 1998.
101. Rao, A.V., Agarwal, S., Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review, *Nutr. Res.*, 19, 199-203, 1999.

- 102.** Briviba, K., ve ark., 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, 2004.
- 103.** Gupta, R.K., ve ark., Methoxychlor causes mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the mouse ovary, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 216, 436-445, 2006.
- 104.** Atessahin, A., ve ark., Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats, *Toxicol.*, 212, 116-123, 2005.
- 106.** Evans, J.L., ve ark., Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction, *Diabetes*, 52, 1-8, 2003.
- 107.** Ceriello, A., Motz, E., Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease the common soil hypothesis revisited, *Arterioscl. Thromb. Vas.*, 24, 816-823, 2004.
- 108.** Agarwal, S., Rao, A.V., Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases, *CMAJ*, 163, 739-744, 2000.
- 109.** Celik, I., Suzek, H., Effects of subacute exposure of dichlorvos at sublethal dosages on erythrocyte and tissue antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 72, 905-958, 2009.
- 110.** Selmanoğlu, G., ve ark., Toxicity of food contaminant furan on liver and kidney of growing male rats, *Environ. Toxicol.*, 27, 613-622, 2012.
- 111.** Ulusu, N.N., ve ark., 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, 2003.
- 112.** Kara M., ve ark., The effect of edaravone on ischemia-reperfusion injury in rat ovary, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 162, 197-202, 2012.
- 113.** Sasaki, M., Joh, T., Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidant, protective agents, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 40, 1-12, 2007.
- 114.** Rodriguez, C., ve ark., Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin, *J. Pineal. Res.*, 36, 1-9, 2004.

ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Ardahan’da doğan Semra UÇAR, orta ve lise öğrenimini sırasıyla Nenehatun İlköğretim Okulu ve Darıca Lisesinde tamamlamıştır. 2010 yılında kazandığı Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü 2014 yılında başarıyla bitirmiştir.

2014 yılında Bozok Üniversitesi Eğitim Fakültesi’nden formasyon olarak başarıyla tamamlamıştır.

2015 yılında yüksek lisans eğitimine Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında başlamıştır. Prof.Dr. Dilek PANDIR danışmanlığında hazırladığı “ DİYABETİK RATLARDA FURANIN OVARYUM ÜZERİNE ETKİSİ VE LİKOPENİN KORUYUCU ROLÜ ” başlıklı teziyle 2017 yılında mezun olmuştur.

2016 yılında katıldığı ulusal bir kongrede, Pandır D, **Demirbaş S.** 2016. Carcinogen food contaminant furan induced ovarian damage in rat and protective effects of lycopene. **2nd International Congress of Forensic Toxicology** isimli bildirisi yayınlanmıştır (26-30 Mayıs, Ankara, 2016).

2016 yılında katıldığı ulusal bir kongrede, Ucar S. **Pandır D.** 2017. Furan induced ovarian damage in non-diabetic and diabetic rats and cellular protective role of lycopene. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (accepted) isimli makalesi yayınlanmıştır.

2016 yılında evlenen Semra UÇAR şu anda çalışmamaktadır.

İletişim Bilgileri

Adres : Bozok Üniversitesi FEF Biyoloji Bölümü Divanlı Yolu 10. km.

Tel: 0507 088 03 47

66100 YOZGAT

E-posta: semrademirbass@hotmail.com