



Deneysel Diyabet Oluşturulan ve Likopen Uygulanan Ratların Karaciğer Dokusunda Paraoksonaz Aktivitesinin İncelenmesi*

İhsan Nuri ÇİFTÇİ¹, Fatmagül YUR², Sevim ÇİFTÇİ-YEGİN³

¹Erciş Belediyesi, Van TR- TÜRKİYE,

²Muđla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muđla TR- TÜRKİYE,

³Giresun Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Giresun TÜRKİYE

*Bu makale ilk yazarın yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

Geliş Tarihi / Received
21.02.2017

Kabul Tarihi / Accepted
28.05.2017

Yayın Tarihi / Published
28.07.2017

Özet : Paraoksonaz, Aldrige sınıflama sistemine göre A gurubu arildialkilfosfataz sınıfı kalsiyum bağımlı hidrolaz enzimidir. PON1'in antioksidan etkisi vardır. Bu çalışmada deneysel diyabet oluşturulan ratların karaciğer dokusunda PON1 düzeyi ve likopenin önleyici ve koruyucu etkisini belirlemeyi amaçladık. Bu amaçla diyabet ve diyabet + likopen gruba 45 mg/kg tek doz Streptozotosin (STZ) intraperitoneal (i.p) uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum enjekte edildi. Kan şekerleri 270 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi. Likopen ve likopen+diyabet gurubundaki ratlara likopen yağda çözdürülerek 10 mg/kg/gün olarak 28 gün uygulandı. Dört haftalık deneme süreci sonunda anestezi altında karaciğer dokusu alındı. Dokularda PON1 enzim aktivitesi ölçüldü. Diyabetli ve diyabet+likopen uygulanan gruplarda PON1 enzim aktivitesi, kontrol ve likopen gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (P<0.001). Diyabetli grupta diyabet+likopen grubuna göre PON1 aktiviteside önemli derecede düşük (P<0.001) olarak tespit edildi. Sonuç olarak karaciğer dokusunda diyabette oksidatif hasar oluştuğu görülmektedir. Diyabette karaciğer dokusundaki düşük PON1 aktivitesi oksidatif hasar artışını ve likopen uygulanan gruplarda PON1 aktivitesinin daha yüksek bulunması likopenin koruyucu etkisini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, Karaciğer, Likopen, Paraoksonaz

The Effect of Lycopene Application on The Paraoxonase Activity of Liver Tissue of Rats Established Experimental Diabetes

Abstract: This study was planned to be introduced the oxidative damage that may occur in the liver tissue of experimental diabetic rats and whether lycopene has preventive or protective effect against this damage. Single dose Streptozotocine (STZ), 45 mg/kg, was administered intraperitoneally (i.p.) for diabetic and diabetic + lycopene group rats in order to create diabetes. The same amount of saline was injected to the control group. Blood glucose 270 mg/dL and above are considered to be diabetic and those who were included in the study. Lycopene was dissolved in fat and it was administered 10 mg/kg/day to the rats in groups Lycopene and Diabet + Lycopene. At the end of the four-week trial period from the liver tissues collected under the ether anesthesia. PON activity were measured in tissues. According to the control group and lycopene groups, paraoxonase

activity statistically significant decreased in diabetic and diabetic + lycopene group ($P<0.001$). As a result, low PON activity indicates an increase of the oxidative damage on DM.

Key words: Diabetes mellitus, Liver, Lycopene, Paraoxonase

Sorumlu yazar: Sevim ÇİFTÇİ-YEGİN

Adres: Giresun Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Giresun TÜRKİYE

e-mail: sevimbio@gmail.com

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus, mutlak veya kısmi insulin eksikliği ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Diabette hastalığın şekline ve seyrine göre karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmadaki bozuklukların şiddetine bağlı olarak da çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir (1).

Glikozillenmiş hemoglobin olarak bilinen HbA1c, hemoglobinin glikozla oluşturduğu ve glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak miktarı değişen bir bileşiktir (1). HbA1c diyabetli hastalarda retrospektif olarak uzun vadeli glikoz kontrolü için gereklidir. Bu nedenle yaygın kullanımı vardır (2). Diyabetli hastalarda uzun vadeli glikoz düzeyinin gösterilmesinde temel index HbA1c düzeyidir (3).

Paraoksonaz, Aldrige sınıflama sistemine göre A grubu arildialkifosfataz sınıfı ester hidrolaz enzimidir. Önceleri organofosfat bileşiklerini hidrolize etme özelliği nedeni ile toksikoloji alanında çalışılmış son yıllarda ise antioksidan etkileri nedeni ile KAH riskinden korunabileceği düşünülerek güncellik kazanmıştır (4). Likopen, sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan karotenoid (*carotenoid*) ailesine ait bir pigmenttir (5).

Karotenoidlerin özellikleri ve fonksiyonları onların kimyasal yapısına bağlıdır. Fotosentezde olduğu gibi enerji transfer reaksiyonlarında en önemli faktörün özellikle tekli ve konjuge çift bağlı bir sistemle 40 C'luk ünitenin (C=C) kuyruk kuyruğa bağlanması ile şekillenen tetraterpen yapısında uzamalarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (6).

Kuvvetli bir antioksidan olan likopen, aynı zamanda yangı giderici ve antikanserojen özelliklere sahip bir vitamindir (7). Hücreleri serbest radikal hasarından korumasının yanı sıra, hücreler arasındaki bağları güçlendirmekte ve hücre metabolizmasını geliştirmektedir (6).

Bu çalışma ile likopen uygulanmış diyabetik ve diyabetik olmayan ratların karaciğer paraoksonaz enzim aktivitesini belirleyerek bu parametrelerin diyabetteki önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu' nun 28/01/2010 tarihli Karar No:2010/01-05 sayılı onayıyla yürütülmüştür.

Materyal: Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Laboratuvarı'ndan temin edilen 7-8 haftalık 28 adet 200-250 g ağırlığında erkek rat kullanıldı. Denekler rastgele her biri yedi rattan oluşan; kontrol (K), diyabet oluşturulup likopen verilmeyen (D), diyabet oluşturulup likopen verilen (DL) ve likopen verilen grup (L) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ratlara dört haftalık deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlatma uygulandı, sıcaklığı $22\pm 2^\circ\text{C}$ olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı.

Gruplar aşağıda belirtilen şekilde oluşturuldu;

1) Kontrol grubu (K), Yedi adet 200-250 g ağırlığında erkek rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. İntraperitoneal (i.p)

yoldan 45 mg/kg tek doz serum fizyolojik enjekte edildi.

2) Diyabet grubu (D), Yedi adet 200-250 g ağırlığında erkek rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürölüp, intraperitoneal (i.p.) yoldan uygulandı (8). 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 250 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi (9).

3) Diyabet oluşturulup likopen verilen grup (DL), Yedi adet 200-250 g ağırlığında erkek rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Ratlara 45 mg/kg tek doz streptozosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4.5 olan soğuk sitrat tamponu içinde çözdürölüp, intraperitoneal (i.p.) yoldan uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. (9).

Kan şeker düzeyleri 250 mg/dl ve üzerinde olan ratlara mısır özü yağında çözdürölün likopen çözültisi 10 mg/kg/gün olarak 28 gün boyunca ağız yolundan (gavaj yöntemi ile) uygulandı.

4) Likopen verilen grup (L), Yedi adet 200-250 g ağırlığında erkek rattan oluşan hayvanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Likopen mısır özü yağında çözdürölerek 10 mg/kg/gün olarak 28 gün süresince ağız yoluyla uygulandı.

Süpernatant Serumların Hazırlanması: Karaciğer Doku Homojenatı hazırlamak için, 1 gr taze doku alındı üzerine 9 ml Working (5 mmol'lik pH:7.40 Fosfat tamponu) solution eklendi. Mekanik homojenizatör ile ezildi, 3000 rpm de 5 dk santrifuge edildi, süpernatant alındı. Süpernatant serumlar 3000 devirde +4 °C'de 10 dakika süreyle

santrifüje edildi. Elde edilen üst fazdaki sıvı Ependorf tüplere alındı.

Hemoglobin A1c Tayini: Ratların kalbinden EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde HbA1c miktarları tayinleri tüm kanda aynı gün yapıldı. %HbA1c düzeyleri Roche (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany) firmasının ticari kiti kullanılarak otoanalizör ile tayin edildi. Kullanılan yöntem immunotürbidimetrik olup (Tina-quant), spesifik olarak sonuçlar elde edilmektedir. Bu yöntem ile %HbA1c düzeyi 4.8-6,0 arasında normal kabul edilmekte ve 6.0'dan yukarısı patolojik olarak değerlendirilmektedir (10).

Paraoksonaz Enzim Aktivite Tayini

Prensip: Tamamen otomatize edilmiş pon aktivite ölçüm metodu iki farklı sekans reagent içerir. Birinci reagent Tris Bufferdır ve kalsiyum iyonu içerir, ki bu PON 1 enziminin kofaktörüdür. İkinci reagent yeni geliştirilmiş stabil substrat solüsyonudur. Örnekler reagent 1 ile karıştırılır ve substrat solüsyon eklenir. Paraoksonazdan üretilen p-nitrofenol absorbansının linear artışı kinetik ölçüm metodunu takip eder.

Paraoksonazın enzimatik olmayan hidrolizi, hidrolizin total oranından substrakte edildi. P-nitrofenolün molar absortivitesi 18,290 M ve paraoksonaz aktivitesinin 1 ünitesi 37 derecede her litresinde her dakika da hidroliz olan paraoksonazın 1 mikromolüne eşittir.

Ayrıçlar

Kit Reagent 1: Buffer solution

Kit Reagent 2: Substrate solution

Deneyin Yapılışı

Paraoksonaz enzim aktivitesi, Rel Assay Diagnostics enzim kitleri ile tespit edildi. Spektrofotometrede (uv) 412 nm dalga boyunda 30 sn' de ilk okuma, 150. sn' de ikinci okuma yapıldı. Analiz materyali olarak, derin dondurucuda muhafaza edilen serumları kullanıldı.

Reagent 1 : 500 µl

Örnek Serum : 25 µl

Reagent 2 : 25 µl

Analiz için önce Reagent 1'den 500 µl mikropipete alındı, sonra üzerine serum örneğinden 25 µl alındı ve son olarak Reagent 2'den 25 µl alınarak bir defa alt üst edildi. Spektrofotometrede (uv) 412 nm dalga boyunda okuma gerçekleşti.

Hesaplama

A1: 30. sn. deki okuma

A2: 150. sn. deki okuma

$$\{(A2-A1 \cdot 2) \cdot 22\} \cdot 18290 \cdot 10^6 = \text{SONUÇ}$$

İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS programında Anova testi ile istatistiksel olarak yorumlandı.

3. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada kontrol ve deney gruplarındaki PON aktivite düzeyleri Tablo 1' de, kontrol ve deneme gruplarındaki HbA1c düzeyleri Tablo 2' de gösterilmektedir.

Diyabet ve diyabet+likopen grubunun paraoksonaz aktivitesinin diğer iki grup ile arasında istatistikî olarak önemli ($P<0.001$) oranda fark olduğu ve aktivite değerlerinin diğer gruplara göre düşük olduğu saptandı. Diyabet+likopen grubunun PON aktivitesinin hem kontrol hem de likopen grupları ile arasında istatistiki olarak önemli bir fark olduğu gözlemlendi.

Tablo 1: Kontrol ve deney gruplarındaki PON aktivite düzeyleri ($X \pm SD$).

Table 1: PON activity levels in control and experimental groups ($X \pm SD$).

Gruplar	n	PON (U/L)
Kontrol	7	25.95±3.94c
Diyabet	7	8.33±1.67a
Diyabet+Likopen	7	15.64±2.12b
Likopen	7	32.31±3.46c

Farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir (a,b: $P<0.001$)

Tablo 2. Kontrol ve deneme gruplarındaki HbA1c düzeyleri

Table 2. HbA1c levels in control and experiment groups.

Gruplar	n	HbA1c (%)
Kontrol	7	1.52±0.04b
Diyabet	7	6.04±0.25a
Diyabet+Likopen	7	2.11±0.23b
Likopen	7	4.34±0.13c

Farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir (a,b,c: $P<0.05$)

Hba1c düzeylerinin diyabetli grupta en yüksek ($P<0.05$) olduğu, diyabet+ likopen uygulanan grupta değer kontrolle yakın olduğu ve istatistiki olarak önemli fark olmadığı gözlemlendi. Likopen uygulanan grupta ise bu değer kontrolle ve diyabet+ likopen uygulanan gruba göre önemli oranda yükseldiği görüldü ($P<0.05$).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus kanda glukoz seviyesinin artması ve glukozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Günümüzde en sık görülen ve komplikasyonları oldukça yüksek olan hastalıklardan birisidir. Sebebi endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliğidir. Bunun sonucu olarak hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis oluşur. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir (11).

Karaciğer glikoz metabolizmasında önemli görevler üstlenmektedir. Karaciğer hastalıklarında hepatik karbonhidrat metabolizması bozulmaktadır. Bu durumu ilk kez 1906 yılında Nauny tarafından 'Hepatojenik Diyabet' olarak tanımlamıştır (12). Diabetes mellitus yağlı

karaciğere yol açan en önemli etiyolojik faktörlerden birisidir. Diyabetik hastaların karaciğer biopsisinde genellikle mevcut olan bulgular, artmış glikojen depolanması, yağ infiltrasyonu ve intrasellüler hiyalen depolanmasıdır (13). Bu histopatolojik bulgular diyabetteki metabolik düzensizliğe bağlanmaktadır. Genellikle asemptomatik ve ılımlı transaminaz yüksekliliği ile seyreder.

PON1 enzimi, özellikle aterogeneizde major rol oynadığı kabul edilen lipid peroksitlerin oksidasyonunu önlediğinden antioksidan savunma sistemi içinde yer almaktadır. Aynı zamanda likopen kuvvetli bir antioksidan yangı giderici ve antikanserojen özelliklere sahip bir vitamindir. Hücreleri serbest radikal hasarından korumasının yanı sıra, hücreler arasındaki bağları güçlendirmekte ve hücre metabolizmasını geliştirmektedir. Likopen aynı zamanda kolesterol düşürücü özelliğe de sahiptir. Yaptığımız çalışmada da likopen uygulanan ve diyabet+ likopen grubunda PON aktivitesi değerleri diyabet grubuna göre daha yüksek tespit edildi ve bu gruplardaki değerler kontrol gurubuna yakın bulundu.

Li ve ark. (14), diyabetik hastalarda serum likopen düzeylerini araştırdıkları çalışmada, diyabetik grupta likopen düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, korelasyon analizinde HbA1c ve serum likopen düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu bildirdiler. Diyabetik hastalarda, özellikle ilerlemiş diyabetik retinopatili olanlarda, serum likopen düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu görüldü. Bu verilere dayanarak, likopenin diyabetik retinopatinin tanı, şiddeti ve tedavi değerlendirilmesi için yararlı olabileceği iddiası ortaya konuldu. Wang ve ark. (15) ise, orta yaşlı kadınlarda plazma likopen düzeyleri ve Tip 2 diyabet riski arasında az da olsa bir ilişki olabileceğini ve bu durumun ve nedenlerinin daha ileri çalışmalarda kanıtlanması

gerektiğini gösterdiler. Tip 2 diyabet hastalarında domates suyunun kullanılmasıyla plazma likopen seviyesinde gözlenen belirgin artışa bağlı olarak, kötü huylu kolesterolün oksitlenerek damarlar için zararlı ürünlere dönüşümünün belirgin bir biçimde azaltılabildiği görüldü. Aralarında likopenin de bulunduğu serum karotenoidleri, Tip 2 diyabet ile yakından ilgilidir. Glukoz metabolizması ve serum karotenoid düzeylerinin, glukoz tolerans anormalliklerine bağlı olarak lineer bir azalma gösterdiği bildirilmektedir (16).

Shidfar ve ark. (17), Tip 2 diyabetli hastalarda domates tüketiminin, serum glikoz, Apo B, Apo A-I ve kan basıncı üzerinde etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, elde edilen değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırarak, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı düşüşler ve Apo A-I'de önemli bir artış olduğunu saptadılar. Buna göre, diyabetik hastalarda, kardiyovasküler komplikasyon riskinin azaltılmasında likopenden zengin domates tüketiminin faydalı olabileceğini ileri sürdüler.

Abbot ve ark. (18), Tip 1 diyabetli 78 hasta, Tip 2 diyabetli 92 hasta ve 82 diyabetik olmayan kontrol grubunda serum paraoksonaz aktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında, paraoksonaz aktivitesini kontrol gruplarına göre daha düşük seviyede tespit etmişlerdir. Paraoksonaz aktivitesinin periferel nöropatili hastalarda en düşük olduğu, bunun da paraoksonazın nöropati ile ilişkisinden kaynaklanmış olabileceğini söylemektedirler. Diyabette lipit peroksitleri detoks kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen periferel nöropati, düşen paraoksonaz aktivitesi arterosklerozaya artmış duyarlılık ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda serum PON1 enzim aktivitesinin diyabetli grupta kontrol grubu, likopen grubu ve likopen+diyabet grubuna göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Mackness ve

ark. (19), Abbot ve ark. (18) ile Öztürk (11)' ün çalışmalarında bu çalışmayı destekler şekilde diyabetli hastalardaki PON1 değeri kontrole göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Azalmış PON1 aktivitesinin, azalmış spesifik aktivite veya artan oksidan maddelerden dolayı glikasyon veya dolaşımdaki bir inhibitör nedeniyle serum konsantrasyonunun azalması sonucu meydana gelebileceği önceki çalışmalarda da belirtilmiştir (20,21,11).

Paraoksonaz (PON1) apolipoprotein A-I içeren HDL alt grupları ile ilişkili kalsiyum bağımlı bir esterazdır. HDL'nin LDL oksidasyonunu önleyebildiği ve okside fosfolipidlerin serum PON1 için fizyolojik bir substrat olduğu son çalışmalarla belirtilmiştir. PON1'in antioksidan etkisi vardır. Dislipidemi, diabetes mellitus ve ileri yaş gibi oksidatif stresin arttığı olaylarda PON1 düzeyi düşük bulunmuştur.

PON1 enzimi üzerine yapılan çalışmalarda enzimin LDL ve HDL partiküllerinin oksidasyonunu önleyerek ve diğer mekanizmalarla ateroskleroza engellediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ateroskleroz ve diyabet gibi serbest radikallerin patogeneizde rol oynadığı hastalıklarda PON enziminin önemini ortaya çıkarmıştır (22).

PON1 enzimi üzerine yapılan çalışmalar enzimin LDL ve HDL partiküllerinin oksidasyonunu önleyerek ve diğer mekanizmalarla aterosklerotik oluşumu engellediği ya da yavaşlattığını göstermiştir. Bu çalışmalar, ateroskleroz ve diyabet gibi serbest radikallerin patogeneizde rol oynadığı hastalıklarda PON1 enziminin önemini ortaya çıkarmıştır (22).

Yapılan bir çalışmada, Diabetes Mellitus'lu hastalarda PON1 aktivitesi sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($P<0.05$). AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($P<0.000$). Sonuç olarak

Diabetes Mellitus ile PON1 aktivitesi ve AOPP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Düşük PON1 aktivitesi DM'de oksidatif hasar artışını göstermektedir. AOPP artışı da hiperglisemi ve hiperlipidemiye bağlı protein oksidasyonundaki artışı göstermektedir (11).

Tip II diyabetli sıçanların karaciğer homojenatlarında MDA, SOD, CAT, NOS ve GPx düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada diyabetik grup ve kontrol grubu arasında NOS ve CAT aktiviteleri arasında herhangi bir fark görülmemiş, ilaveten diyabetik kontrol grubunda SOD ve GPx aktivitelerinin önemli derecede azalmıştır. Aynı grupta MDA düzeylerinde artış bulunmuştur (23). MDA düzeyindeki artış lipid peroksidasyonundaki artışı göstermektedir.

Süleyman ve ark., sağlıklı kontrol grubuna göre kronik hepatitli hastalarda PON1 aktivitesinin düşük olduğunu gözlemlemişler ve kronik hepatitte PON düşüklüğüne sebep olarak hepatositlerin hasara bağlı PON ekspresyonunu kaybetmeleri ve HDL dinamiklerinin değişimi şeklinde iki olası hipotez ileri sürmüşlerdir (24). NASH, önemli miktarda alkol almayan kişilerde alkolik karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren kronik hepatit formudur (25). NASH patogenezi tam olarak açık olmamakla birlikte, iki mekanizmaya işaret edilmektedir: Birincisi artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun karaciğerde artmış yağ birikimi ile ilişkisi olması, diğeri ise tümör nekrozis faktör aracılı hasardır (26).

PON1'in HDL'ye bağlanması diyabetik hastalarda sağlıklı insanlarla kıyaslandığında daha düşük olup, değişik çalışmalarda PON1 aktivitesinin azalmış olduğu tespit edilmiştir (27).

Hipergliseminin oksidatif stres ve ateroskleroza zemin hazırladığı düşünülürse, diyabetli olgularda paraoksonazın rolü ortaya çıkar. Diyabetik hastalarda görülen hiperglisemi, hiperinsülinemi,

yüksek serbest yağ asitleri ve dislipidemi; reaktif oksijen türlerinin fazla üretimine bağlı olabileceği gibi, diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi de muhtemelen lipid peroksidasyonuna yatkınlığın artmış olmasından kaynaklanmaktadır (28). Serum PON1 düzeylerini etkileyen çevresel ve genetik faktörler, HDL'nin LDL'yi oksidasyondan (dolayısıyla ateroskle-rozdan) koruma kapasitesini etkiler (29).

Çalışmamızda Diyabetes mellitus'da Karaciğerdeki paraoksonaz aktivitesinin likopen uygulaması ile ilişkisini gözlemeyi amaçladık. Diabetes Mellitus'un karaciğerdeki paraoksonaz ile likopen uygulaması arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu bilgilerin ışığında, paraoksonaz aktivitesinin belirlenmesinin diyabetin erken komplikasyonlarını gösterebileceği ve diyabet hastalığında likopen uygulanmasının komplikasyonları hafifletebileceği düşünülebilir. Bunun için, paraoksonaz ve likopenin birlikte değerlendirildiği, uzun süreli ve materyal sayısı fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Başkal N. (2003):** Diabetes Mellitus Tanım, Klasifikasyon, Tanı, Klinik, Laboratuar ve Patogenez. 'Klinik Endokrinoloji'. Editör, G Erdoğan, 3.Baskı, Baran Ofset, Ankara.
- Carl A. Burtis R. Edward R. Ashwood M.D. (2003):** Tiatz Textbook of Clinical Chemistry. 790-796, Philadelphia.
- Braunwald E.R., Fauci A., Kasper D., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. (2003):** Harrison's Principles of Internal Medicine, 2019-2025, New York.
- Erden M. (1992):** Serbeset Radikaller. *T Klin Tıp Bil Derg*, 12, 201-207.
- Nguyen M.L., Schwartz S.J. (1999):** Lycopene, chemical and biological properties. *Food Technol*, 53, 38-45.

6. Aydın M. (2008): Ratlarda diyabetik nöropatide rol oynayan oksidatif hasarın önlenmesinde likopenin etkinliği. Mustafa Kemal Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Hatay.

7. Rao A.V., Agarwal S. (1999): Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr res*, 19, 199-203.

8. Vardı N., Iraz M., Öztürk F., Uçar M., Gül M., Eşrefoğlu M., Otlu A. (2005): Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *İ Ü Tıp Fak Derg*, 12, 45-52.

9. Öntürk H., Özbek H. (2007): Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin Ölçülmesi. *Genel Tıp Derg*, 17(4), 231-236.

10. Fairbanks V.F., Klee G.G. (1994): Biochemical Aspects of Hematology, in Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Second edition, WB Saunders Company, 1974-2072, Philadelphia.

11. Öztürk H. (2008): Diabetes Mellitus'ta Paraoksanaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, İstanbul.

12. Cavvallo-Perin P., Cassader M., Bozzo C. (1985): Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *J Clin Invest*, 75, 1659-1665.

13. Nagore N., Scheuer P.J. (1988): The pathology of diabetic hepatitis. *J Pathol*, 78, 155-160.

14. Li Z.Z., Lu X.Z., Ma C.C., Chen L. (2010): Serum lycopene levels in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*, 20(4), 719-723.

15. Wang L., Liu S., Pradhan A.D., Manson J.E., Buring J.E., Gaziano J.M., Sesso H.D. (2006): Plasma lycopene, other carotenoids, and the risk of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol*, 164(6), 576-585.

16. Coyne T., Ibiebele T.I., Baade P.D., Dobson A., McClintock C., Dunn S., Leonard D., Shaw J. (2005): Diabetes mellitus and serum carotenoids:

Findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr*, 82(3), 685-693.

17. Shidfar F., Froghifar N., Vafa M., Rajab A., Hosseini S., Shidfar S., Gohari M. (2010): The effects of tomato consumption on serum glucose, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, homocysteine and blood pressure in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr*, 62(3), 289-294.

18. Abbot C.A., Mackness M.I., Kumar S., Boulton A.J., Durrington P.N. (1995): Serum paraoxonase activity, concentrations and phenotype distribution in diabetes mellitus its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 15, 1812-1818.

19. Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N. (2002): Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis Supplements*, 3, 49- 55.

20. Valabhji J., McColl A.J., Schachter M., Dhanjil S., Hanjil W.R., Elkeles R. (2001): High-density lipoprotein composition and paraoxonase activity in Type I diabetes. *Clin Sci*, 101, 659-670.

21. Gürsu M.F., Özdin M. (2002): Lipoprotein (A) düzeyleri ile PON1 aktivitelerinin komplikasyonlu ve komplikasyonsuz Tip 2 diabetik hastalarda araştırılması. *Fırat Tıp Derg*, 7(2), 720-726.

22. Balcı Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. (2004): Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35 (2), 78-82.

23. Özbayer C., Değirmenci Kurt H., Özden H., Çivi K., Başaran A., Güneş H.V. (2011): Antioxidant and Free Radical-Scavenging Properties of Stevia rebaudiana (Bertoni) Extracts and L-NNA in Streptozotocine- Nicotinamide Induced Diabetic Rat Liver. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 31(1), 51-60.

24. Kilic S.S., Aydin S., Kilic N., Erman F., Aydin S., Celik I. (2005): Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic

hepatitis. *World J Gastroenterol*; 11(4&), 7351-7354.

25. Alba L.M., Lindor K. (2003): Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 17(8), 977-986.

26. Angulo P. (2002): Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 346(16), 1221-1231.

27. Ikeda Y., Suehiro T., Inoue M., Nakauchi Y., Morita T., Arii K., Ito H., Kumon Y., Hashimoto K. (1998): Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 47(5), 598-602.

28. Maritim A.C., Sanders R.A., Watkins J.B. (2003): Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1), 24-38.

29. Deakin S.P., James R.W. (2004): Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I. *Clin Sci*, 107(5), 435-447.