



## DOĞAL OLARAK BULUNAN KIRMIZI PİGMENT LİKOPEN VE SAĞLIĞA FAYDALI ETKİLERİ ÜZERİNE SİSTEMATİK BİR YOLCULUK

Güney AKINOĞLU<sup>1\*</sup>, Arzu ERDAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs University, Faculty of Agriculture, Department of Soil Science and Plant Nutrition, 55139, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, 55139, Samsun, Türkiye

**Özet:** Likopen, başta domates ve domates türevi gıdalar olmak üzere bazı sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan, karotenoidler grubuna ait kırmızı renkli bir pigmenttir. Likopen pigmenti, güçlü bir antioksidan ve pro-vitamin A aktivitesi göstermeyen bir karotenoid olarak kabul edilir. Likopen, spesifik biyolojik özelliklere katkıda bulunabilecek benzersiz yapısal ve kimyasal özelliklere sahiptir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, cilt ve kemik rahatsızlıkları, nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde likopenin çok çeşitli yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Deney hayvanlarında ve insanlarda likopenin biyoyararlanımı, dokularda dağılımı, metabolizması, atılımı ve biyolojik etkileri ile ilgili bilgiler literatürde birikmeye başlasa da bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu derleme, likopenin özellikleri, likopen kaynakları, alınımı ve biyoyararlanımı ile birlikte insan sağlığındaki olası rolü hakkındaki mevcut bilgi durumunu özetlemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Likopen, Karotenoid, Domates, Antioksidan, İnsan sağlığı

### A Systematic Journey on the Naturally-Occurring Red Pigment Lycopene and Its Beneficial Effects on Health

**Abstract:** Lycopene is a red pigment that belongs to the carotenoid group and occurs naturally in some vegetables and fruits, especially tomatoes and tomato-derived foods. The lycopene pigment is considered a powerful antioxidant and a carotenoid that has no pro-vitamin A activity. Lycopene has unique structural and chemical properties that can contribute to specific biological properties. Lycopene is thought to have a variety of beneficial effects in the prevention and treatment of various diseases such as diabetes, cardiovascular disease, cancer, skin and bone disorders, and neurological disorders. Although information is gradually accumulating in the literature on the bioavailability, tissue distribution, metabolism, excretion, and biological effects of lycopene in experimental animals and humans, further research is needed. This review summarizes the current state of knowledge on the properties, sources, absorption and bioavailability of lycopene and its potential role in human health.

**Keywords:** Lycopene, Carotenoid, Tomato, Antioxidant, Human health

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Ondokuz Mayıs University, Faculty of Agriculture, Department of Soil Science and Plant Nutrition, 55139, Samsun, Türkiye

E mail: guney\_akinoglu@gmail.com (G. AKINOĞLU)

Güney AKINOĞLU <https://orcid.org/0000-0003-4624-2876>

Arzu ERDAL <https://orcid.org/0000-0002-4845-6504>

**Gönderi:** 18 Temmuz 2023

**Kabul:** 24 Kasım 2023

**Yayınlanma:** 15 Ocak 2024

**Received:** July 18, 2023

**Accepted:** November 24, 2023

**Published:** January 15, 2024

**Cite as:** Akinoğlu G, Erdal A. 2024. A systematic journey on the naturally-occurring red pigment lycopene and its beneficial effects on health. BSJ Eng Sci, 7(1): 139-154.

### 1. Giriş

Gıda pigmentleri, gıdanın rengini belirleyen veya gıdayı renklendirmek için kullanılabilen maddelerdir (Awolu ve Oladeji, 2021). Gıdanın rengi ve aroması, tüketicinin belirli bir gıdayı kabul etmesini etkilemektedir (Akinoğlu ve Korkmaz, 2016). İlk renklendiriciler, pancar kökünden elde edilen pigmentler gibi doğal maddelerden yapılmıştır (Petropoulos ve ark., 2019), ancak daha sonra yüksek üretim maliyetleri ve elde edilen renkteki farklılıklar nedeniyle bundan vazgeçilmiştir (Awolu ve Oladeji, 2021). Öte yandan, sentetik renklendirici maddelerin kullanımından kaynaklanan çeşitli sağlık sorunları nedeniyle günümüzde doğal kaynaklı renk katkı maddelerine olan ilgi yeniden artış göstermektedir (Dey ve Nagababu, 2022). Gıda yan ürünlerinden elde edilen aktif bileşenlere ilişkin geniş araştırma ve

geliştirmeler, sürdürülebilir bir çevre doğrultusunda döngüsel ekonomi paradigması altında gerçekleştirilmektedir (Faria-Silva ve ark., 2020). Doğal kaynaklı pigmentlerin doza bağlı ve bileşiğe özgü bir şekilde genel antioksidan kapasiteye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (McGill, 2009; Agcam ve ark., 2017; Petropoulos ve ark., 2019). Doğal pigmentlerdeki önemli bileşikler bazı polifenoller, karotenoidler, klorofiller ve betalainlerdir (Shoji, 2007; Aberoumand, 2011; Pan ve ark., 2018; Hossain ve ark., 2019; Orgeron ve ark., 2019). Karotenoidler; karotenler ve ksantofiller olmak üzere iki başlıca gruba ayrılır.  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\beta$ , $\psi$ karoten ( $\gamma$  karoten) ve likopen gibi karotenler hidrokarbonlardır. Öte yandan, ksantofiller ( $\beta$ -kriptoksantin, lutein, zeaksantin, astaksantin, fukoksantin ve peridin) ise hidroksi, karbonil, aldehit, karboksilik, epoksit ve furanoksit grupları gibi oksijen atomları içeren



karotenoidlerdir (Jaswir ve ark., 2011).

Likopen; domates, papaya, pembe greyfurt, pembe guava ve karpuz gibi kırmızı renkli meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan bir pigmenttir. Bu kırmızı renkli pigment ilk olarak 1876 yılında Fransız kimyager Millardet tarafından domateste keşfedilmiştir. Daha sonra Schunck (1903), domatesten izole edilen kırmızı renk maddesinin görünüş, kristal form, çözünürlük ve absorpsiyon spektrumu bakımından karotenden ayırt edilebilirliğini bildirmiş ve likopeni, domatesin (*Solanum lycopersicum*) bilimsel adından gelen "lycopin" olarak adlandırmıştır.

Likopen bir karotenoid hidrokarbondur (karoten olarak da adlandırılır). Bu bileşiklerin uzatılmış konjuge çift bağ sistemi, karotenoidlerin cezbedici renklerinden sorumlu önemli bir özelliktir, çünkü ışık emici kromoforu oluşturur (Rodriguez-Amaya ve Kimura, 2004). Bu bileşiklerde görünür rengin varlığı, en az yedi konjuge çift bağ gerektirir. Konjuge çift bağların sayısı arttıkça, maksimum absorpsiyon için daha yüksek dalga boyu değeri gözlenir (Rodriguez-Amaya, 2001; Kong ve ark., 2010).

Likopen, gıda endüstrisi tarafından bir gıda katkı maddesi olarak ve aynı zamanda sağlığa yararlı etkileri bakımından oldukça rağbet gören pigmentlerden biridir (Rao ve Argawal, 1999). Daha önce yürütülmüş olan in vitro ve in vivo çalışmalarda, likopenin kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, kanser ve nörodejeneratif bozukluklar gibi kronik hastalıkları önlemede yararlı bir rol üstlendiği rapor edilmiştir (Kong ve ark., 2010).

Bu derleme, likopenin özelliklerine genel bir bakış sunmakla birlikte likopen alımı, biyoyararlanımı, dağılımı ve insan sağlığına etkileri hakkında bilgiler de içermektedir.

## 2. Likopenin Fiziksel ve Biyokimyasal Özellikleri

Karotenoidler, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunur. İnsanlar tarafından tüketilen bitkisel ürünlerde, başta cis-trans izomerleri olmak üzere 600'den fazla karotenoid karakterize edilmiştir (Crupi ve ark., 2023). Kimyasal olarak, karotenoidler iki ana sınıfa ayrılabilir (Maoka, 2020). Birinci sınıftaki karotenoid türleri; likopen,  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\gamma$ -karoten ve  $\xi$ -karoten gibi büyük ölçüde doymamış hidrokarbon karotenoidlerdir. Bunlar oksijen içermez ve genellikle turuncu ve kırmızı renktedirler. İkinci sınıftaki karotenoid türleri ise oksijenli türevler olan ve uç halkalar üzerinde belirli yerlerde bir veya daha fazla oksijenli grup ikame edicisi içeren ksantofillerdir (örneğin,  $\beta$ -kriptoksantin, lutein ve zeaksantin). İki karotenoid sınıfı, poliizoprenoid yapı ve bir dizi merkezi olarak yerleşmiş konjuge çift bağ gibi ortak yapısal özellikleri paylaşmaktadır. Domates meyvesinde karotenoid sınıfına ait olan 21'den fazla pigment tanımlanmış ve nicelleştirilmiştir (Shi ve Le Maguer, 2010). Likopen, domates meyvesindeki başlıca hidrokarbon karotenoiddir. Bununla birlikte, domates

meyvesi az miktarda  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten,  $\gamma$ -karoten,  $\xi$ -karoten, fitoen, fitofluen, nörosporen ve lutein de içerir (Gould, 1992). Domates meyvesindeki ana karotenoid türlerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Karotenoid türlerinin domates meyvesine katkıları (Gross, 1987)

Başlıca karotenoidler	Bileşim, %	Konjuge çift bağ sayısı
Likopen	80-90	11
$\alpha$ -karoten	0,03	9
$\beta$ -karoten	3-5	9
$\gamma$ -karoten	1-1,3	7
$\xi$ -karoten	1-2	7
Fitoen	5,6-10	3
Fitofluen	2,5-3,0	5
Neurosporen	7-9	9
Lutein	0,011-1,1	10

### 2.1. Likopenin Fiziksel Özellikleri

Likopenin fiziksel özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Likopen, olgun domates meyvelerinin tipik parlak kırmızı renginden sorumlu olan uzun, iğne benzeri kristaller şeklinde bir yapıdır. Kloroform, benzen ve diğer organik çözücülerde likopenin çözünürlüğü sudan daha fazladır (Shi ve Le Maguer, 2010).

**Tablo 2.** Likopenin fiziksel özellikleri (Shi ve ark., 2002)

Moleküler formülü	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub>
Moleküler ağırlığı	536,85 Dalton (Da)
Erime noktası	172–175°C
Kristal form	Uzun, kırmızı, iğne yapılı
Toz formu	Koyu kırmızısı- kahverengi
Çözünürlüğü	Kloroform, heksan, benzen, karbon disülfid, aseton, petrol eteri içinde çözünür
Duyarlılık	Işık, oksijen, yüksek sıcaklık, asitler

### 2.2. Likopenin Biyokimyasal Özellikleri

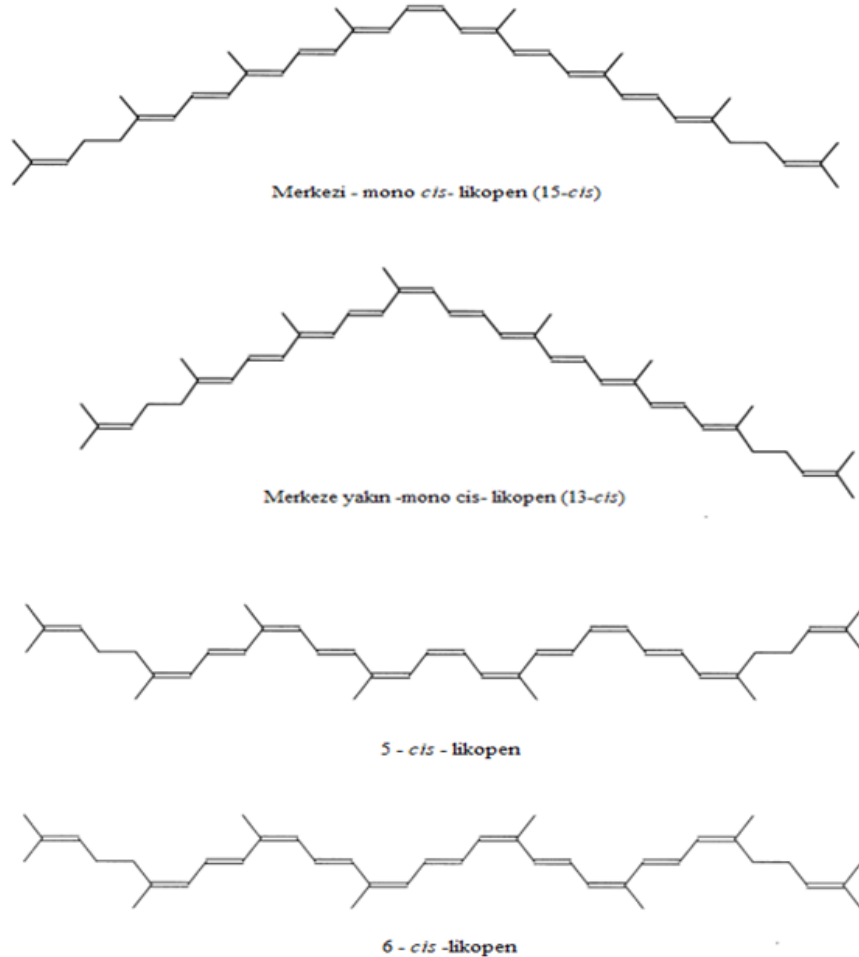
Asiklik yapısı, geniş konjuge çift bağ dizisi ve aşırı hidrofobikliği ile likopen, antioksidan da dâhil olmak üzere birçok benzersiz ve değişik biyolojik özellik sergiler. Likopen, en etkili singlet oksijen söndürücüler arasındadır (Di Mascio ve ark., 1989; Conn ve ark., 1991). Çeşitli karotenoid türleri için söndürme hızı sabitelerinde (K<sub>q</sub>) önemli farklılıklar söz konusudur (Tablo 3). Likopen ve diğer karotenoidlerin antioksidan aktiviteleri, singlet oksijen söndürme özellikleri ve peroksil radikallerini yakalama yetenekleri ile ön plana çıkar (Foote ve Denny, 1968; Burton ve Ingold, 1984).

**Tablo 3.** Karotenoidlerin antioksidan aktivitelerinin karşılaştırılması (Di Mascio ve ark., 1991; Conn ve ark., 1992; Miller ve ark., 1996).

Likopen	
Singlet oksijen söndürme, $10^9 \times Kq (m^{-1} s^{-1})$	31
Radikal temizleme (Trolox eşdeğerleri)	2,9
Karotenoid radikal anyonlarının $O_2$ ile reaksiyonu, $10^8 \times k (m^{-1} s^{-1})$	2
Diğer karotenoidlerin singlet oksijen söndürmesi ( $10^9 \times Kq (m^{-1} sn^{-1})$ )	
$\gamma$ -karoten	25
$\alpha$ -karoten	19
$\beta$ -karoten	14
Lutein	8
Astaksantin	24
Biksin	14
Kantaksantin	21
Zeaksantin	10

Karotenoid türlerinin söndürme aktivitesi, konjuge çift bağların sayısına bağlı olup, karotenoid uç gruplarından veya siklik uç grupları içeren karotenoidlerdeki süstitüentlerin doğasından daha az etkilenirler (Foote

ve Denny, 1968; Stahl ve ark., 1993). Likopenin all-trans, mono-cis ve poly-cis formları dâhil olmak üzere çeşitli geometrik izomerlerde var olduğu bilinmektedir. Likopenin all-trans izomeri, taze domateslerde en baskın geometrik izomerdir ve termodinamik olarak en kararlı formdur. Yine de, likopen, domates işleme ve depolama sırasında trans-cis izomerizasyona uğrayabilir. Domates türevli çeşitli gıdalarda all-trans izomer, toplam likopenin %35 ila %96'sını oluşturur (Schierle ve ark., 1996). Likopenin 5-cis, 9-cis ve 15-cis izomerleri, domates türevi gıdalarda ve insan dokularında Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi ile tanımlanmıştır (Zumbrunn ve ark., 1985). Domates bazı gıdalarda 5-cis-izomer oranı, % 4 ila %27 arasında olmakla birlikte, diğer izomerlerden de oldukça daha düşük düzeydedir (Schierle ve ark., 1996). Likopenin cis-izomerleri, insan serumu ve dokusundaki toplam likopenin %50'den fazlasına katkıda bulunur (Krinsky ve ark., 1990). Likopenin bazı cis-izomerlerinin yapıları Şekil 1'de gösterilmiştir. Genel olarak, cis-izomerler, all-trans muadillerinden daha polardır ve kıvrımlı formları nedeniyle kristalleşmeye daha az eğilimlidir. Cis-izomerler ayrıca yağ ve hidrokarbon çözücülerde all-trans izomerlerden daha fazla çözünür. Cis-izomerlerin biyoaktivite potansiyeli, değişen yapısal formlar nedeniyle, tüm trans-izomerlere kıyasla değişiklik gösterir (Shi ve Le Maguer, 2010).

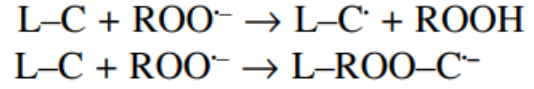


**Şekil 1.** Likopenin cis-izomerlerinin kimyasal yapıları.

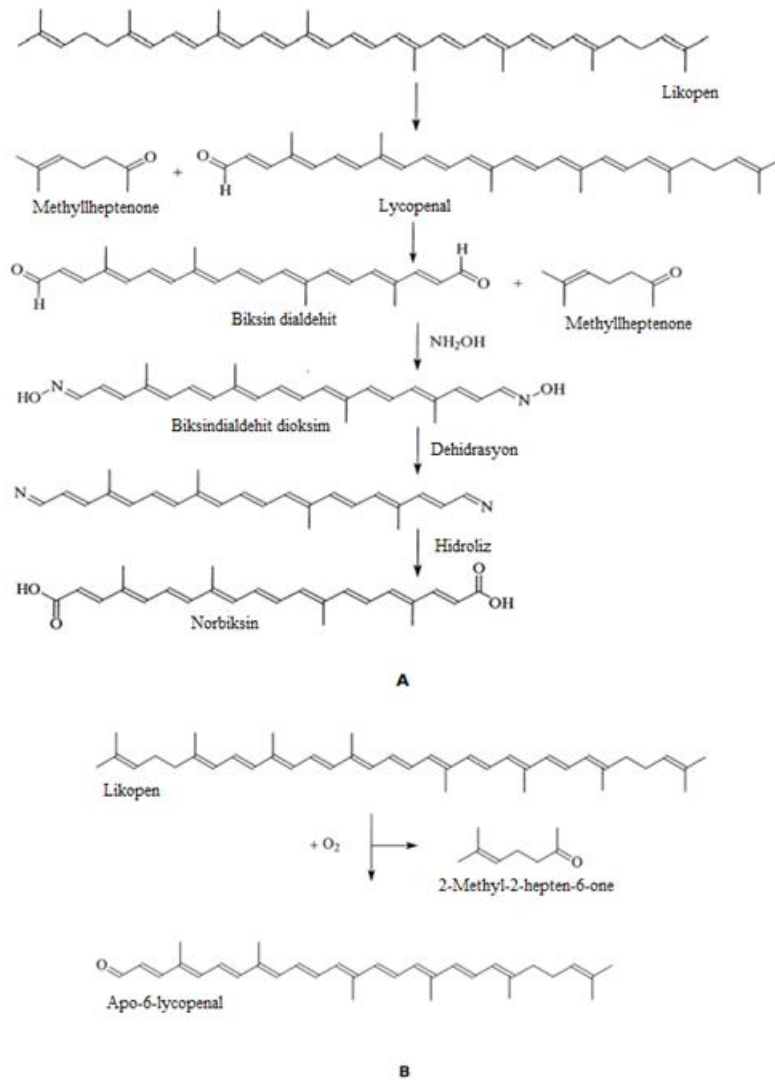
Gıda sistemlerinde likopen ile ilgili stabilite çalışmalarının çoğu bozunma ile ilgilidir. Likopen, işlenmiş domates ürünlerinde metalik iyonlar ( $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$ , vb.) veya oksijen varlığında ısıtılarak kısmen yok edilebilir. Konjuge bir polien olarak likopenin, domates işleme, izomerizasyon ve oksidasyon sırasında en az iki değişikliğe uğraması beklenebilir. Likopen izomerizasyonunun domates ürünlerinde olduğu kadar saf likopen formlarında da olduğu bildirilmiştir. Likopen izomerizasyonu, işlem görme aşamasında da meydana gelebilir. Öte yandan, cis-izomerin trans-forma dönüştürülmesi, ürünün depolanması sırasında meydana gelebilecek başka bir reaksiyondur. Cis-izomerler kararsız durumdayken; trans-izomerler kararlı temel durumdadır (Shi ve Le Maguer, 2010).

Etkili bir antioksidan olarak likopen, oldukça reaktif tekli

oksijeni ( $\text{O}_2^-$ ) söndürür ve peroksil radikallerini ( $\text{ROO}\cdot$ ) yakalar. Likopen-oksijen radikali etkileşimleri, ikinci dereceden hızlı reaksiyonlar olarak kabul edilebilir. Bu etkileşimde likopen daha az etkili olmakla birlikte, her iki yönde de elektron transferi gözlenir (Conn ve ark., 1992). Potansiyel indirgeme, süperoksit radikali bir iyon olan ( $\text{O}_2^-$ )'nin oluşumu ile ilgilidir (Palozza, 1998).



Bir prooksidan olarak hareket edebilen ve otooksidasyona uğrayan peroksil radikali oluşturmak da mümkündür. Önerilen likopen bozunma yolu Şekil 2A, B'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Likopen bozunması için önerilen reaksiyon yollarının şematik görünümü.

(A) Önerilen likopen bozunma yolları (Karrer ve Jucker, 1950'den uyarlanmıştır), (B) Işığa duyarlılık sırasında likopenden apo 6-likopenal ve 2-metil-2-hepten-6-one oluşumu için önerilen yol (Ukai ve ark, 1994'den uyarlanmıştır)

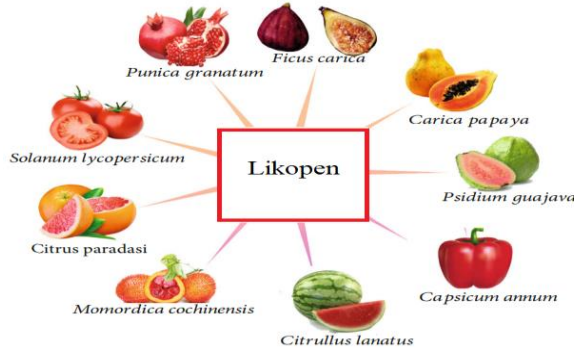
Oksijen fonksiyonları, (1) bir metil veya metilen

grubunun ikamesi, (2) bir karbon-karbon çift bağına ilavesi şeklinde iki ana tip reaksiyonla ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Açıkçası, oksidatif bozunma normal C40-karbon iskeletinin her iki ucunda da meydana gelebilir. Yaygın olarak kabul edilen terminoloji kurallarına göre, orijinal C40 yapısının C20 ve C20' metil gruplarını

tutmayan bozulmuş bir ürün artık bir karotenoid değildir. Likopen bozunması meydana gelirken, elde edilen nihai ürünler, moleküllerin çift bağ bölgelerindeki doğrudan oksidatif parçalanmanın sonuçlarıdır (Shi ve Le Maguer, 2010).

### 3. Besinlerde Likopen

Likopen, 11 doğrusal konjuge ve iki konjuge olmayan çift bağa sahip doymamış asiklik bir karotenoiddir. A vitamininin temel yapısında bulunan terminal  $\beta$ -iyonik halkadan yoksun olduğu için A vitamininin öncüsü değildir (Kong ve ark., 2010). Domates, pembe greylift, kırmızı üzüm, karpuz ve kırmızı guava gibi bazı meyve ve sebzelerin kırmızı rengi, likopenin varlığından kaynaklanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Likopen içeren bazı besinler (Arain ve ark., 2018; Khan ve ark., 2021).

Diyetle alınan likopenin en az % 85'i domates ve domates ürünü kaynaklıdır (Sabbağ ve Sürücüoğlu, 2011; Kurt, 2003). Bazı meyve ve sebzelerdeki likopen miktarları Tablo 4'te verilmiştir. Meyve ve sebze türlerine bağlı olarak likopen miktarında önemli değişiklikler görülebilmektedir (Zengin ve Kurt, 2018).

Tablo 4. Meyve ve sebzelerdeki likopen miktarları (Kurzeja ve ark., 2009; Yılmaz, 2011; İzgi, 2012; Zengin ve Kurt, 2018)

Likopen içeren besinler	Likopen içeriği (ppm)
Karpuz	23,0 - 42,0
Guava	52,3 - 55,0
Greyfurt	3,5 - 33,6
Papaya	1,1 - 53,0
Kuşburnu	6,8 - 7,1
Kabak	3,8 - 4,6
Tatlı patates	0,2 - 1,1
Elma pulpu	1,1 - 1,8
Taze kayısı	0,05
Konserve kayısı	0,65
Kurutulmuş kayısı	8,6
İşlenmiş kırmızı biber	10,8 - 26,2

Likopen, karotenoidler grubundaki en etkili singlet oksijen söndürücü olarak rapor edilmiştir. Söndürme

yeteneği esas olarak konjuge çift bağ sayısına bağlıdır ve sıklık veya asiklik uç grupların varlığından daha az etkilenir (Stah ve Sies, 1996). Ek olarak, geniş ölçüde konjuge bir polien sistemine sahip zincir yapısı, oksidatif bozunmaya duyarlılık gibi biyolojik özellikleri açısından önemlidir (Shi ve ark., 2002).

#### 3.1. Domates Meyvesinde Likopen

Likopen, olgun domateslerde en çok bulunan karotenoid olmakla birlikte, mevcut pigmentlerin yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Taze domates meyvelerindeki likopen içeriği; domates çeşidine, olgunluğuna ve meyvenin yetiştiği çevre koşullarına göre değişiklik gösterebilmektedir. Genel olarak, domates meyvesi 100 g taze ağırlık başına yaklaşık 3-5 mg arasında likopen içerir (Hart ve Scott, 1995). Bazı domates çeşitleri ise daha yüksek miktarlarda likopen içermektedir. Tonucci ve ark. (1995), domates meyvesinin 100 gramında 9,27 mg değerinin üzerinde likopen içerdiğini bildirmiştir. Bazı koyu kırmızı renge sahip domates çeşitlerinde yapılan araştırmada 100 gram meyvenin 15 mg'dan fazla likopen içerirken; sarı çeşitleri 100 gramında sadece 0,5 mg likopen içerdiği rapor edilmiştir (Hart ve Scott, 1995). Domates olgunlaştıkça likopen kapsamı artış gösterir (Shi ve Le Maguer, 2010). Heinonen ve ark. (1989), domateslerdeki likopen konsantrasyonunun haziran ayından-ağustos ayına kadar daha yüksek; ekim ayından-mart ayına kadar ise daha düşük olduğunu bildirmiştir. Diğer yandan, Lurie ve ark. (1996), nispeten yüksek sıcaklıkların (38°C) likopen üretimini engellediğini; düşük sıcaklıkların ise hem meyve olgunlaşmasını hem de likopen üretimini engellediğini bildirmişlerdir.

Domates meyveleri etilen ile muamele edildiğinde, meyvedeki likopen oluşumunun yaklaşık 2 gün daha erken meydana geldiği belirtilmiştir (Jeffery ve ark., 1984). Rin mutantındaki likopen sentezinin, 10 mg·kg<sup>-1</sup> etilen varlığında yüksek O<sub>2</sub> seviyesi koşullarında arttığı bildirilmiştir (Frenkel ve Garrison, 1976). Öte yandan, etanolün domateste olgunlaşmayı ve likopen sentezini engellediği bildirilmiştir (Saltveit ve Mencarelli, 1988). Ek olarak, Sheehy ve ark. (1988), poligalakturonazdaki bir azalmanın likopen sentezini etkilemediğini tespit etmişlerdir.

Domates meyvelerindeki likopen içeriğinin; gübre, hasat zamanı ve çeşit seçiminde geliştirilmiş tekniklerle artırılacağı rapor edilmiştir (Lampe ve Watada, 1971; Mohr, 1979). Al-Wandawi ve ark. (1985), yaş ağırlık bazında 100 g domates kabuğunun 12 mg likopen içerdiğini; buna karşın, 100 g olgun bir domatesin yalnızca 3,4 mg likopen içerdiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, domates kabuğundaki likopen konsantrasyonu, bütün olgun domateslerdekinden yaklaşık üç kat daha fazladır (Shi ve Le Maguer, 2010). Bununla birlikte, D'Souza ve ark. (1992) domates meyvelerinin kabuğunun ve perikarpının likopen açısından zengin olduğunu bildirmişlerdir. Sharma ve Le Maguer (1996), domatesin kabuk kısmının likopen içeriğinin (53,9 mg/100 g), meyve etinin likopen içeriğinden (11 mg /100 g) yaklaşık beş kat daha fazla likopen içerdiğini tespit etmişlerdir.

Böylece, domates kabuklarının zengin bir likopen kaynağı olduğunu sonucuna varılabilir.

#### 4. Bitki Hücrelerinde Likopen Biosentezi

Hücresel düzeyde, likopen domates meyvelerinin kloroplastlarında lokalizedir ve fotosentetik pigment-protein kompleksindeki thylakoid membranlar arasında bulunabilir (Bouvier ve ark., 1998; Akhtar ve ark., 1999). Domates bitkisinde meyve olgunlaşmasının erken aşamalarında, kloroplastlardaki baskın pigment yeşil renkli klorofildir. Klorofil bozunmaya uğradıkça renk yeşilden beyaza dönüşür. Kloroplastlardaki klorofil azaldığında, likopen biosentezlenir ve meyvenin yapısındaki eş zamanlı değişikliklerle beyazdan kırmızıya doğru renk değişimi meydana gelir (Harris, 1970; Khudairi, 1972; Matienço ve Yedalty, 1973). Kromoplast gelişiminin son aşaması, kromoplastın büyük bir bölümünü kaplayan likopen kristallerinin oluşumudur ve kromoplastlarda hacimli kırmızı katmanlar olarak görünür (Laval-Martin, 1974). En fazla likopen konsantrasyonları perikarpta bulunur (Simpson ve ark., 1977). Domateslerdeki likopen ve diğer karotenoidlerin biosentezi, 14C izleyicileri kullanılarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Porter ve Anderson, 1967; Buggy ve ark., 1969). Bir öncü olduğuna inanılan mevalonik asit, likopen üretimi için her basamakta hidrojen kaybıyla peyderpey dönüştürülür. Dehidrojenasyon büyük olasılıkla her basamakta yer alır. Böylece, likopen, küçük kürecikler halinde domates pulpunda asılı duran kromoplastlarda bulunur. Likopen katı mikro kristaller olarak görünür ve bu nedenle onlardan yansıyan ışık domatese tipik parlak kırmızı rengini vermektedir (Shi ve Le Maguer, 2010).

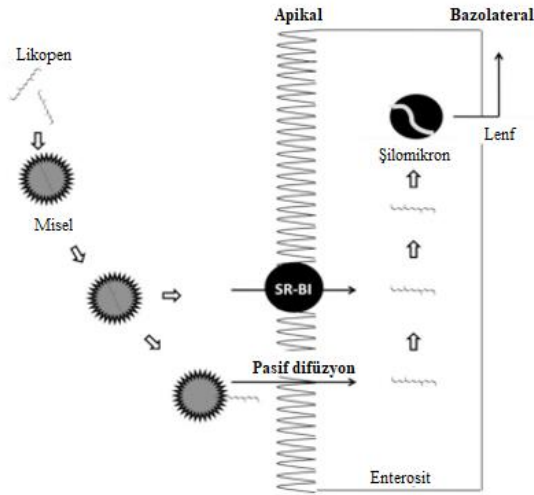
#### 5. Likopenin Alınımı, Biyoyararlanımı ve Dağılımı

ABD'deki diyet likopen alımının %80'inden fazlası ketçap, domates suyu, spagetti sosu ve pizza sosu gibi işlenmiş domates ürünlerinden elde edilmektedir (Clinton, 1998). Gıdaların işlem görmesi, genellikle su kaybı yoluyla konsantrasyon artışına sebebiyet verir. Dolayısıyla, işlenmiş gıdalarda bulunan likopen miktarı, taze gıdalarda bulunanlardan genellikle çok daha yüksek değerlerdedir. Örneğin, ketçap 100 gram ağırlık başına 9,9-13,44 mg likopen içerirken; taze domates 100 gram yaş ağırlık başına 0,88-7,74 mg likopen içerir (Rao ve ark., 1998, Nguyen ve Schwartz, 1998). Diyetle likopen alımı, çalışılan popülasyona bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Ortalama bir İtalyan birey, günde 14,3 mg toplam karotenoid tüketir (Lucarini ve ark., 2006). Likopen, günde ortalama 7,4 mg'lık bir alım ile İtalyan diyetindeki karotenoidlerin en büyük oranını oluşturur (Lucarini ve ark., 2006). Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama günlük likopen alımı erkekler için 6,6-10,5 mg arasında belirlenirken; kadınlar için bu değer, 5,7-10,4 mg arasında değişmektedir (Porrini ve Riso, 2005). Diğer ülkeler için bildirilen ortalama likopen alımı Birleşik

Krallık'ta 1,1 mg/gün, İspanya'da 1,6 mg/gün, Avustralya'da 3,8 mg/gün, Fransa'da 4,8 mg/gün ve Hollanda'da 4,9 mg/gün'dür (Porrini ve Riso, 2005).

Likopen biyoyararlanımı, gıda işleme ve diyet bileşimi gibi bir dizi faktörden etkilenebilir. Likopen, taze bitkisel mahsullerin kloroplastlardaki karotenoid-protein komplekslerine bağlı bir şekilde veya kromoplastların içinde kristal bir formda bulunabilir (Parada ve Aguilera, 2007). İşleme ve depolamanın likopen yapısı üzerindeki etkileri ve stabilitesi birkaç nedenden dolayı ilgi çekici bir vaziyet almıştır. Uygun olmayan işleme ve depolama (yani, ışığa ve oksijene maruz kalma), likopen izomerlerinin oranını değiştirebilir veya likopeni tamamen bozabilir. Bu da, bu gıda ürünlerini tüketici için daha az arzu edilir bir hale getirir (Xianquan ve ark., 2005). Geleneksel ticari işleme yöntemlerinin, likopen seviyeleri veya cis/trans izomerizasyonu üzerinde önemli bir etkisi yoktur (Nguyen ve Schwartz, 1998). Aslında, ısıl işlem, likopenin doku matrisinden salınmasına izin veren hücresel zarları bozarak likopen biyoyararlanımını genel olarak geliştirir (Nguyen ve ark., 2001). Birçok çalışma, ısıl işlem görmüş domates ürünlerinden elde edilen likopenin, taze domateslerden elde edilen likopeninden daha fazla biyoyararlı olduğunu göstermiştir (Stahl ve Sies, 1992; Gärnter ve ark., 1997; Allen ve ark., 2002). Absorbe edilen mutlak likopen miktarı dozla önemli ölçüde değişmez. Erkekler üzerinde likopen emilimine yönelik yapılan bir araştırmada, bireylerin bir porsiyon domates suyu tükettikten sonra likopen emilimi araştırılmıştır (Diwadkar-Navsariwala ve ark., 2003). Bu araştırmada bireylere 10 mg ila 120 mg likopen vermek için sabit bir yağ yüzdesi ile farklı hacimlerde domates suyunu tüketmeleri sağlanmıştır. Araştırma bulgularında absorbe edilen mutlak likopen miktarının dozla büyük ölçüde değiştiği görülmüştür. Dozdan bağımsız olarak emilen likopen aralığı 1,8 mg ile 14,3 mg arasında olup, ortalama 4,7 mg olarak belirlenmiştir. 120 mg likopen içeren domates suyunu tüketen erkeklerin absorbe ettiği likopen miktarı, 10 mg likopen içeren domates suyunu tüketen erkeklerin absorbe ettiği miktardan önemli ölçüde farklılık göstermediği rapor edilmiştir. Araştırmacılar, emilen likopen miktarı üzerindeki en büyük etkinin dozdan ziyade, bireyler arası farklılıklardan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (Diwadkar-Navsariwala ve ark., 2003). Likopen biyoyararlanımı, diyet bileşiminden büyük ölçüde etkilenir (Xianquan ve ark., 2005). Likopen yağda çözünen bir bileşik olduğu için yağ ile birlikte tüketilmesi biyoyararlanımını artırır (Bacanlı ve ark., 2017). Örneğin, tam yağlı soslu salataları tüketmenin, az yağlı soslu salataları yemekten daha yüksek kan karotenoid seviyelerine yol açtığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, salatalar yağsız tüketildiğinde ölçülebilir bir likopen alımının olmadığı da belirtilmiştir (Brown ve ark., 2004). Unlu ve ark. (2005) ise benzer bir sonucu yaptıkları çalışma ile bildirmişlerdir. Bu çalışmada, avokadolu (bir lipid kaynağı olarak) domates sosu tüketiminin, avokadosuz sos tüketimine kıyasla likopen emiliminde

4,4 kat artışa neden olmuştur. Likopen sindirimi ve emiliminin bir şeması Şekil 4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.** İnce bağırsakta likopenin sindirimi ve emilimi (During ve Harrison, 2004; During ve ark., 2005).

Likopen, yutulduktan sonra karışık misellere dâhil edilmeden önce gıda matrisinden salınmalıdır. Miseller öğünden gelen safra tuzları, kolesterol ve yağ asitlerini içerir. Misel yapısının amfililik doğası, sulu sindirimde çözünür lipofilik besinlerin tutulmasına yardımcı olur. Miseller, bağırsak hücrelerinin (enterositler) apikal tarafındaki karıştırılmamış su tabakasına yaklaşır ve likopen pasif olarak apikal membran boyunca yayılır (During ve Harrison 2004). Tarihsel olarak, araştırmacılar likopenin diyet lipitleriyle aynı yolla, yani pasif difüzyonla emildiğini düşünüyorlardı (Furr ve Clark, 1997). Bunun ise kısmen doğru olduğu hâlâ düşünülmektedir. Bununla birlikte, araştırmacılar, likopen emiliminin, temizleyici reseptör sınıf B tip I (SR-BI) olarak bilinen bir kolesterol membran taşıyıcısı tarafından kolaylaştırılabileceğini keşfettiler (During ve ark., 2005; Moussa ve ark., 2008). Araştırma ayrıca likopen emiliminin diğer taşıyıcılar tarafından kolaylaştırılabileceğini ileri sürmüştür, ancak bu henüz doğrulanmamıştır (During ve ark., 2005, Moussa ve ark., 2008). Likopen enterosit içine girdikten sonra diğer diyet lipitleriyle birlikte şilomikronlara paketlenir (During ve Harrison, 2004). Şilomikronlar daha sonra bazolateral zar boyunca taşınır ve sonunda şilomikronları kana salan lenfatik sisteme girerler.

Diğer karotenoidler veya kolesterol ile rekabet de likopen emilimini etkileyebilir. İnsanlar üzerinde tokluk sonrası yapılan bir araştırmada, domates püresi + ıspanak luteini (30 mg) veya kapsüllü luteini (30 mg) birlikte tüketmenin, tek başına domates püresi (30 mg) tüketiminden sonra gözlemlenen likopen seviyelerine kıyasla şilomikron likopen düzeylerini sırasıyla %70 ve %61 azalttığını göstermiştir (Tyssandier ve ark., 2002). Bununla birlikte, deneklerin bu gıdaları üç hafta boyunca her gün bir önceki dozun (15 mg likopen + 15 mg lutein) yarısında tükettiğinde, likopenin kararlı durum plazma

seviyelerinde herhangi bir fark gözlenmediği de bildirilmiştir (Tyssandier ve ark., 2002). Johnson ve ark. (1997) tarafından insanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, yağdaki  $\beta$ -karoten kristallerinin (60 mg) yağdaki likopen kristalleri (60 mg) ile birlikte uygulanmasının, tek başına likopen uygulamasına kıyasla 24 saatlik postprandial serum likopen eğrisinin altındaki alanını (EAA) dört kat arttırdığı gözlemlenmiştir. Bir gıda ürününün parçası olarak likopen emiliminin,  $\beta$ -karoten içeren gıda ürünleri ile birlikte tüketilmesi durumunda artıp artmayacağı açık değildir. Likopenin kolesterol taşıyıcı SR-BI tarafından taşındığını gösteren son araştırmalar göz önüne alındığında, SR-BI ifadesindeki genetik farklılıkların da likopen emilimini etkilemesi muhtemeldir (Story ve ark., 2010). Ek olarak, likopen emilimi, probiyotikler ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) gibi diğer faktörlerden etkilenebilir (Story ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada, probiyotik içeren yoğurdu toplam 4 hafta boyunca tüketen 17 kadından oluşan bir grubun kanlarındaki likopen düzeyleri, normal yoğurt tüketenlerinkine kıyasla düşük bulunmuştur (Fabian ve Emaldfa, 2007). Bu çalışma sonuçları, probiyotiklerin likopen biyoyararlanımını veya metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (Fabian ve Emaldfa, 2007). Öte yandan, Borel ve ark. (2007), insan kanındaki karotenoid düzeylerinin, lipid taşınmasıyla ilişkili apolipoprotein A-IV ve B'deki SNP'lerden etkilendiğini bildirmiştir.

İşlenmiş domates ürünlerinde bulunan likopenin %90'dan fazlası all-trans yapısındadır (Nguyen ve Schwartz, 1998, Nguyen ve ark., 2001; Boileau ve ark., 2002). İn vivo çalışmalar, likopenin cis-izomerlerinin, all-trans izomerinden daha fazla biyoyararlı görüldüğünü göstermektedir (Stahl ve Sies, 1992; Unlu ve ark., 2007). Diğer yandan, in vitro deneyler ise likopen cis-izomerlerinin biyoyararlanımının artmasının, en azından kısmen, all-trans likopen ile karşılaştırıldığında artan miselizasyon ve enterosit tarafından artan alıma bağlı olduğu sonucunu desteklemektedir (Failla ve ark., 2008). Likopenin dokular arasındaki dağılımı oldukça seçicidir (Kaur ve ark., 2017). Absorbe edilen likopen, dolaşım sistemi yoluyla vücutta dağılır (Kaur ve ark., 2017). Likopen, yaklaşık 2-3 günlük yarı ömrü ile insan plazmasındaki en baskın karotenoiddir (Stahl ve Sies, 1996). Likopen konsantrasyonu 0,2–21,4 nmol/g doku aralığında değişmektedir (Clinton ve ark., 1996). Plazma lipoproteinleri, insan vücudunda karotenoidlerin ve likopenin başlıca dağıtım araçlarıdır (Dias ve ark., 2014). Bu nedenle, likopen doku seviyelerindeki farklılıkların, lipoprotein reseptörlerinin ve kolesterol taşıyıcılarının doku ekspresyonundaki varyasyonla ilişkili olması kuvvetle muhtemeldir (Kaur ve ark., 2017). İnsan organları likopeni değişen seviyelerde biriktirir (Tablo 5). Likopen; testisler, adrenal bezler ve karaciğerde en yüksek konsantrasyonlarda bulunurken; böbrek, yumurtalık ve akciğerde ise daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (Kun ve ark., 2006). Dışkı ve idrar yoluyla likopen atılımı da rapor edilmiştir (Kaur ve

ark., 2017). İnsanda, toplam serum karotenoidleri yaklaşık 1-2  $\mu\text{M}$  seviyelerindedir ve likopen insan serumunda bulunan başlıca karotenoidlerden biridir (Su ve ark., 2002). Plazma likopen seviyesi, farklı ülkelerde yaşayan insanlar arasında değişkenlik gösterebilmektedir (Kaur ve ark., 2017).

**Tablo 5.** İnsan organlarındaki likopen seviyeleri (Clinton ve ark., 1996)

Organ/Doku	Likopen (nmol / g yaş ağırlık)
Adipoz doku	0,2-1,3
Deri	0,4
Beyin sapı	Tespit edilemedi
Karaciğer	1,3-5,7
Akciğer	0,2-0,6
Adrenal bezler	1,9-21,6
Mide	0,2
Kalın bağırsak	0,3
Göğüs	0,8
Testis	4,3-21,4
Yumurta	0,3
Prostat	0,8

## 6. Hastalık Bağlamında Likopenin Etkisi

Artan kanıtlar, likopen açısından zengin bir diyetin kardiyovasküler hastalık (CVD) ve bazı kanser riskini önleyebileceğini veya azaltabileceğini göstermektedir (Selgas ve ark., 2009; Zuorro ve ark., 2012). Bazı bilim insanları günlük 5-7 mg likopen alımının bu besin maddesinin faydalarını elde etmek için yeterli olabileceğini öne sürmektedir (Campos ve ark., 2017). Kanser veya kardiyovasküler hastalıkların varlığında, daha yüksek konsantrasyonlarda likopen alımı (35-75 mg/gün) önerilebilir (Elvira-Torales ve ark., 2019; Grabowska ve ark., 2019).

### 6.1. Kanser

Prostat, mesane, özofagus, pankreas, kolon (veya sindirim sistemi), akciğer, meme kanseri, servikal kanser, lösemi, oral ve rektal kanserler gibi bazı kanserleri önlemede ve ayrıca tümörlerin büyümesini geciktirmede ve tümörogenezi inhibe etmede likopen etkilidir (Şahin ve ark., 2019). Buna ek olarak, bazı araştırmalar likopenin yararlı etkisinin belirli organlara özgü olabileceğine değinmektedir (Kong ve ark., 2010). Epidemiyolojik çalışmalar, diyetle alınan likopen ile belirli kanser türlerinin riski arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Kelkel ve ark., 2011). Prostat kanseri hastalarında likopen açısından zengin bir diyet ile beslenmenin, oksidatif stresi azalttığı ve sonuç olarak plazma lipoproteinlerine, serum proteinlerine ve lenfosit DNA'sına verilen hasarı hafiflettiği rapor edilmiştir. Bu sayede, likopen kanser gelişimini engellemekte ve prostat tümörlerinin saldırganlığını azaltmaktadır (Kelkel ve ark., 2011). Buna karşılık, bazı çalışmalar likopen alımının olumlu etkilerini göstermemiştir; ancak bu çalışmaların bir kısmı sadece

gıda alım sıklığı anketine dayanan zayıf bir çalışma tasarımıyla yürütülmüş olan çalışmalardır (Kong ve ark., 2010). Bazı araştırmacılar, likopen ile bazı ilerlemiş hastalık riski arasında ters bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (Kong ve ark., 2010). Tablo 6, likopenin çeşitli kanser türleri üzerindeki etkisine ilişkin farklı çalışmaları özetlemektedir.

### 6.2. İnflamatuar Hastalıklar

Likopen, antioksidan genlerin ekspresyonunu aktive etme ve inflamatuvar mediatörlerin indüklenmesinden sorumlu sinyal yollarını düzenleme kapasitesi nedeniyle inflamasyon ve redoks dengesizliği üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Böylece likopen, Nrf2'nin nükleer translokasyonundan sorumlu olan antioksidan genlerin ekspresyonunu aktive eder (Campos ve ark., 2017). Likopen ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  salınımını inhibe eder ve interlökin (IL)-10 üretimini uyarır (Ascenso, 2012). Likopenin çeşitli anti-inflamatuar etkileri: a) siklooksijenaz ve lipooksijenaz ekspresyonunun modülasyonu; b) indüklenebilir nitrik oksit sentazın düzenlenmesi; c) NF-kB'nin yanı sıra aktivatör protein-1 (AP-1) ve MAPK sinyali ile etkileşim şeklinde özetlenebilir (Kelkel ve ark., 2011). Erkek fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, likopenin, intraperitoneal lipopolisakarit enjeksiyonundan sonra plazma interlökin (IL)-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın yukarı regülasyonunu önemli ölçüde azaltabileceği ve 6 saat sonunda beyin dokusunda inflamatuvar hasarı önleyebileceği sonucuna varılmıştır (Zhang ve ark., 2016).

İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin patogenezinin, interlökin (IL)-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu gösterildiğinden, bu hastalıkların inflamasyonla yakından bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Zeng ve ark., 2017). Yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerle yapılan bir araştırmada, likopenin IL -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve C-reaktif proteindeki artışları önleyerek inflamasyonu iyileştirdiği rapor edilmiştir (Zeng ve ark., 2017). Bu sonuçlar doğrultusunda likopenin insülin direncini, inflamasyonu ve lipid birikimini önlediği söylenebilir (Zeng ve ark., 2017).

### 6.3. Cilt Hastalıkları

Likopen, hücre zarlarının prostaglandin ve fosfolipid bileşenlerinin sentezi nedeniyle cilt koruma mekanizmalarını arttırabilmektedir (Ascenso, 2012). Bu nedenle, likopenin topikal uygulaması inflamatuvar infiltratı azaltabilir (Ascenso, 2012). Deney hayvanlarıyla yürütülmüş olan bir araştırmada, farelerin kulaklarındaki antralin kaynaklı ödem ve eritemin giderilmesinde, %0,05 likopenin epikütan uygulamasının 1 mg/g betametazon solüsyonu ile yapılan tedaviye benzer şekilde etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Ascenso ve ark., 2013).

Bazı yazarlar, bireyin yaşam koşullarının insan derisindeki karotenoid konsantrasyonunu etkilediğini öne sürmektedir (Lademann ve ark., 2011). Nitelikli kutanöz likopen konsantrasyonu sigara içenlerde daha



düşükken, vejeteryanlarda daha yüksektir (Lademann ve ark., 2011).

Likopen, epidermal ornitin dekarboksilazı inhibe ederek, enflamatuvar tepkileri azaltarak, normal hücre proliferasyonunu koruyarak ve DNA hasarını önleyerek akut ultraviyole (UV) B kaynaklı fotohasara karşı koruyucu ve önleyici etki oluşturur (Lopes ve Reed, 2009; Ascenso, 2012). Gerçekten de, nontümörjenik insan immortalize keratinositleri (HaCaT) hücre dizisi kullanılarak yapılan bir çalışma, likopenin ışık hasarının derecesine bağlı olarak ışınlanmış hücrelerde düzeltici bir işleve sahip olabileceğini göstermiştir (Ascenso ve

ark., 2016). Başka bir çalışmada ise, likopenin plazma izomerlerindeki bir artışın, nükleer hormon reseptörü sinyal yollarının aktivasyonunu değiştirebileceğini, dolayısıyla da atopik dermatit (AD) fenotipinden nispeten sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Lucas ve ark., 2018). Ayrıca, HR-1 tüsüz farelerle yapılan bir çalışmada, likopenin oral uygulanmasından sonra görsel görünüm, cildin nem seviyeleri, dermisteki enflamatuvar hücreler ve cilt kalınlığı gibi AD semptomlarını iyileştirebileceğini ortaya konulmuştur (Hiragun ve ark., 2016).

**Tablo 6.** Likopenin bazı kanser türlerinde bildirilen etkileri (Caserio ve ark., 2020)

Kanser tipi	Çalışma tipi	Likopenin etkisi	Referans
Kolonorektal kanser	Prospektif kohort çalışması	Serum likopen seviyelerinden sorumlu olan yeşil-sarı renkli sebzelerin fazla miktarda tüketimi, kırsal kesimde yaşayan Japon bireylerin kolorektal kanser ölüm riskini azaltabilir.	(Ito ve ark., 2005; Story ve ark., 2010)
	Vaka-kontrol çalışması	Likopen ile kolorektal kanser riski arasında bir ilişki yoktur.	(Kune ve Watson, 2006; Story ve ark., 2010)
Akciğer kanseri	Kohort çalışması	Likopenin içeren gıdaların fazla tüketimi ile akciğer kanserine yakınma riski azalır.	(Holick ve ark., 2002; Sahin ve ark., 2019)
Yumurtalık kanseri	Vaka kontrol çalışması	Özellikle premenopozal kadınlarda yumurtalık kanseri riski ile likopen tüketimi arasında ters orantılı bir ilişki vardır.	(Cramer ve ark., 2001; Sahin ve ark., 2018)
Pankreas kanseri	Vaka kontrol çalışması	Likopen içeriği yüksek olan domates ve domates bazlı ürünlerin tüketimi pankreas kanserinin azalmasına yardımcı olabilir.	(Nkondjock ve ark., 2005; Sahin ve ark., 2019)
	Meta analiz	Likopen veya likopen içeren gıdaların tüketimi prostat kanserine yakalanma riskini azaltır.	(Aydemir ve ark., 2013; Etminan ve ark., 2004)
Prostat kanseri	Prospektif gözlemsel çalışma	Likopen alımı prostat kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir.	(Giovannucci ve ark., 2002; Kong ve ark., 2010)
	Prospektif kohort çalışması	Yiyecek veya takviye olarak daha yüksek likopen alımı, erkeklerde iyi huylu prostat hiperplazisi riskini (%18) azaltır.	(Kristal ve ark., 2008; Story ve ark., 2010)

Ciltte doğal olarak bulunan potansiyel antioksidanların çeşitliliğine bakılmaksızın, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi genellikle cildin antioksidan yeteneğini aşar (Ascenso ve ark., 2016). Bu nedenle, fotoproteksiyon karotenoidlerin topikal veya sistemik olarak uygulanmasıyla artırılabilir (Alda ve ark., 2009). Antioksidan mikro besinler ile oral fotokoruma kavramı giderek daha önemli hale gelmektedir (Groten ve ark., 2019). Aslında, likopen içeren antioksidan mikrobesein takviyesinden sonra cilt pürüzlülüğünün (Lademann ve ark., 2011), cilt yaşlanmasının ve çizgi ve kırışıklık oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (B. Lopes ve ark., 2010). Bununla birlikte, besin takviyesi sonucu plazma likopen seviyelerinde bir artış, her zaman önemli bir fotokoruma ile ilişkili değildir (Groten ve ark., 2019). Güneş kremi formülasyonlarının kullanımıyla

karşılaştırılmayacak olsa da, diyetle alınan likopen ultraviyole (UV) radyasyona karşı bazal bir koruma sağlayabilir (Narciso Tomé, 2014). Diğer yandan, bazı yazarlar likopenin foto-koruyucu özellikler sergilemediğini, hatta aksine likopenin güneşe maruz kalma altındaki kararsızlığının pro-oksidan etkiler yaratması nedeniyle UV radyasyonunun neden olduğu daha kötü DNA hasarını teşvik ettiğini öne sürmektedir (Narciso Tomé, 2014). Yapılan bir çalışmada, daha öncesinde UV radyasyonuna maruz kalmış farelere likopen ve/veya deksametazon içeren topikal formülasyonlar uygulanmıştır (Shah ve Mahajan, 2014). Morfolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler dikkate alındığında, likopen jeli fotoyaşlanmaya karşı daha yüksek koruma sağlarken, deksametazon jeli muhtemelen oksidatif stres oluşturma kapasitesi

nedeniyle başarısız bulunmuştur (Shah ve Mahajan, 2014). Ne yazık ki likopen diğer karotenoidlere göre UV radyasyonuna daha duyarlıdır (Moran ve ark., 2013). Deride, likopenin tüketildiği UV maruziyeti sırasında radikal söndürme gerçekleşir (Kong ve ark., 2010). Aslında, likopen seviyeleri ışınlamadan sonraki ilk 30 dakika içinde çok hızlı bir şekilde azalır (Lademann ve ark., 2011). Likopenin fotodegradasyonu, çözünmüş oksijen tüketimini önlemek için sistemin oksijensizleştirilmesiyle önlenebilir (Nishino ve ark., 2011).

### 6.4. Diğer Hastalıklar

Likopenin kolesterolü düşürdüğü (Jaswir ve ark., 2011) ve aterosklerotik plakları azaltarak kardiyovasküler hastalığı iyileştirmeye yardımcı olduğu çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür (Durairajanayagam ve ark., 2014).

7-ketokolesterol (7-KC) aterosklerozda önemli bir role sahip gibi görünmektedir (Palozza ve ark., 2010). Bazı yazarlar likopenin insan makrofajlarında hem oksidatif stresi hem de apoptozu azaltarak 7-KC'nin zararlı etkilerini önleyebileceğini öne sürmektedir (Palozza ve ark., 2010). Görünen odur ki, iskemik hastalıklarda nakledilen ve likopen ile ön işleme tabi tutulmuş mezenkimal kök hücreler, belirli doku yaralanmalarının tedavisinde kullanılabilir, çünkü likopen, apoptozla ilişkili sinyal yolunu baskılayarak ve antioksidan proteini güçlendirerek iskemik hasarı önleyebilmektedir (Kim ve ark., 2015).

Yüksek serum likopen seviyeleri, yaşa bağlı makula dejenerasyonu riskinin daha düşük olmasıyla da ilişkilendirilebilir. Bunun nedeni, likopenin gözde bulunan singlet oksijeni söndürme yeteneğinin yanı sıra makulayı dolaylı olarak etkileyen aterojenik süreçler üzerindeki etkisidir (Mares-Perlman ve ark., 1995; Kelkel ve ark., 2011; Martínez ve Melendez-Martínez, 2016).

Likopen, mikroorganizmalara karşı yeterli bir savunma sağlayarak adaptif bağışıklık tepkisini aktive edebilir (Campos ve ark., 2017). Böylece bakteriyel enfeksiyon ve radyasyona karşı koruma sağlar (Ascenso, 2012).

Ayrıca, serum likopeni; plazma glikozu ve açlık insülin konsantrasyonları ile ters ilişkilidir (Kong ve ark., 2010). Kesitsel bir çalışma, diyetle alınan likopenin, açlık kan şekerindeki düşüğe bağlı olarak gestasyonel diabetes mellitus riskini azaltabileceğini desteklemektedir (Gao ve ark., 2019). Aslında, likopen tüketiminde 1 mg'lık bir artışın, açlık kan şekerini 0,005 mmol/L düşürerek gestasyonel diyabet riskini %5 azalttığı bildirilmiştir (Gao ve ark., 2019).

Oksidatif stres sperm canlılığını, hareketliliğini ve DNA hasarını etkileyebilir, bu da esas olarak idiyopatik erkek faktörüne bağlı infertilitenin önemli bir nedenidir (Durairajanayagam ve ark., 2014). Likopen; katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidanları artırarak bağışıklığı güçlendirmenin yanı sıra spermatozoanın lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını azaltabilmektedir (Durairajanayagam ve ark., 2014). Nitekim, bir çalışmada likopenin Beltsville sulandırıcılarında horoz sperminin

kriyoprezervasyonu üzerindeki etkisi incelenmiş ve dondurucu sulandırıcının likopen veya likopen nanolipozomları ile desteklenmesinin, muhtemelen redoks dengesinin, hücresel enerji metabolizmasının ve membran korumasının iyileştirilmesi nedeniyle sperm kalitesini, özellikle de hareketliliği ve mitokondriyal aktiviteyi iyileştirdiği tespit edilmiştir (Najafi ve ark., 2018).

Kolşisin ile tedavi edilen sıçanlarla yapılan bir çalışma, likopenin beyin antioksidan savunma mekanizmalarının hızlanması ve nitrik oksit yollarının aşağı regülasyonu nedeniyle nörolojik defisitleri tersine çevirebileceğini ve bilişi geliştirebileceğini öne sürmektedir (Prakash ve Kumar, 2013).

Alzheimer hastalığı, başta  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> ( $A\beta_{1-42}$ ) olmak üzere beyinde  $\beta$ -amiloid birikimi ile kendini gösterir (Sachdeva ve Chopra, 2015).  $A\beta_{1-42}$  peptitleri enjekte edilen sıçanlarda yapılan bir çalışma, likopen tedavisinin  $A\beta_{1-42}$  ile indüklenen mitokondriyal disfonksiyonu, NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- $\beta$  gibi enflamatuar sitokin araçlarını ve beyindeki kaspaz-3 aktivitesini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir (Sachdeva ve Chopra, 2015).

Oksidatif stres, Parkinson hastalığının patogeneğinde önemli bir role sahip olabilir (Kaur ve ark., 2011). Rotenonla tedavi edilen sıçanlarda yapılan bir çalışma, likopenin sadece antioksidanlarda rotenona bağlı değişiklikleri değil, aynı zamanda indüklenen oksidatif stresi ve nörodavranışsal eksiklikleri de önleyebileceğini göstermiştir (Kaur ve ark., 2011). Bu nedenle, likopen takviyesi, oksidatif stresin arttığı nörodejeneratif hastalıklarda uygulanabilir (Kaur ve ark., 2011).

### 7. Likopenin Önerilen Dozu

Günlük likopen tüketimi için ideal bir doz olmadığı unutulmamalıdır. Önceki çalışmalar sadece farklı seviyelerde likopen alımı hakkında fikir vermesi bakımından yararlı olacaktır. Örneğin, bir in vivo çalışma likopenin (6,5 mg/gün) erkeklerde kansere karşı etkili olduğunu ortaya koymuştur (Giovannucci ve ark., 1995). Ancak, ilerlemiş PCa durumunda likopen dozu 10,0 mg/gün'e kadar arttırılmalıdır. Başka bir çalışmada, yaşlı bir popülasyonda likopen takviyesi (15 mg/gün, 12 hafta boyunca) doğal öldürücü hücre aktivitesini %28 oranında arttırarak bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmiştir (Corridan ve ark., 1998). Bu nedenle, çeşitli sağlık amaçları için farklı likopen dozları ve takviye sürelerinin önerilebileceği görülmektedir. Son olarak, farklı epidemiyolojik çalışmalara göre, günlük likopen alımının günde 2 ila 20 mg olması önerilebilir (Saini ve ark., 2020).

### 8. Likopenin Güvenilirlik ve Toksikite Seviyesi

Tıbbi bitkiler ve bitki türevi fitokimyasallar konusunda güvenlik takibi önemli bir konu olarak ele alınmalıdır (Khiveh ve ark., 2017; Shakeri ve ark., 2018). Likopenin

olası toksisitesine ilişkin çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, likopenin (10,0 µM'a kadar) sıçanın serebellar granül nöron hücre kültürlerinde, hücre canlılığı üzerinde toksisitesi olmadığı bildirilmiştir (Qu ve ark., 2013). Sıçan hipokampal nöron hücre kültürleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise bu hücrelere uygulandığında likopenin önemli bir toksik etkisi olmadığını göstermiştir (Qu ve ark., 2011). Ancak karotenoidlerin yüksek doku konsantrasyonlarında bazı özel durumlarda pro-oksidan etki gösterebileceği görülmektedir (Wang, 2004). Sıçanlar üzerinde yapılan bir toksikolojik çalışma, incelenen en yüksek dozda (diyet %1,0 seviyesinde) hiçbir yan etkinin gözlemlenmediğini göstermiştir (Jonker ve ark., 2003). Farklı likopen formlarının (yani domatesten elde edilen likopen, sentetik likopen ve kristalize özütü) değişik gıda ürünlerinde kullanıldığında genellikle güvenli olarak kabul edildiği unutulmamalıdır (Trumbo, 2005). Normal ve sıradan dozlarda likopen kullanımından kaynaklanan herhangi bir yan etki bildirimi yoktur (Krinsky ve ark., 2000). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, likopen için gözlemlenmeyen yan etki düzeyinin günde 3,0 g/kg vücut ağırlığı olduğunu ileri sürmüştür. Günlük likopen alımının bu seviyenin önemli ölçüde altında olduğu tahmin edilmektedir. Alımı için 99. persentil bile günde 123 mg düzeyindedir (Trumbo ve ark., 2001). Sitokrom P450 2E1 ekspresyonunun yüksek dozlarda likopen ve alkol tarafından indüklenebileceği görülmektedir. Bu nedenle, yüksek dozda eş zamanlı kullanımlarından kaçınılmalıdır (Veeramachaneni ve ark., 2008). Ayrıca, likopenin güçlü antioksidan etkisi nedeniyle, kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda önlemler alınmalıdır (Cassileth, 2010). Bir vaka raporunda, birkaç yıl boyunca her gün yaklaşık 2 litre domates suyu içen bir kadın bireyde likopenemi tanımlanmıştır. Likopenemiye bağlı olarak bireyin karaciğerinde likopen birikintileri (hepatik disfonksiyon kanıtı olmaksızın) ve ciltte koyu turuncu renk değişikliği gözlenmiştir. Aynı birey domates suyu tüketimini bıraktıktan 3 hafta sonra likopenodermi gözden kaybolmuştur (Reich ve ark., 1960).

### 9. Likopen Düzeyini Belirleme Yöntemleri

Gıda ve biyolojik numunelerdeki likopen içeriğini ölçmek ve analiz etmek için çeşitli analitik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında ultraviyole-görünür (UV-VIS) spektrofotometri (Davis ve ark., 2003), sıvı kromatografisi (LC), ince tabaka kromatografisi (TLC) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) bulunmaktadır (Lee ve Chen, 2002; Ishida ve Chapman, 2004; Xu ve ark., 2006). Diğer birçok yüksek hızlı karşı akım kromatografisi (Baldermann ve ark., 2008), fiber optik görünür yansıma spektroskopisi (Choudhary ve ark., 2009) ve kızılötesi spektroskopisi (De Nardo ve ark., 2009) de geliştirilmiştir. Bununla birlikte, all-E-likopenin Z izomerleri ile ayrılmasını sağlamak için çok fazla zaman (genellikle >20 dakika) ve çözücü tüketirler. UV-VIS spektrofotometresi HPLC analizinden daha kullanışlı,

daha hızlı ve daha ucuzdur ve çok sayıda numune nispeten kısa sürede işlenebilir. Bununla birlikte, UV-VIS spektrofotometresi çok küçük miktarlardaki likopeni (1,0 µg'dan az) tespit edemezken, HPLC 1,0 ng kadar küçük miktarları tespit edebilir (Hyman ve ark., 2004).

### 10. Sonuçlar

Meyve ve sebzeler, hayati fitokimyasallar ve biyoaktif moleküllerin varlığı nedeniyle beslenme alanında büyük önem kazanmaktadır. Besinlerin içerisindeki bu bileşikler vücut metabolizmasını tetikleyip, değiştirmenin yanı sıra detoksifikasyon mekanizmasını da modüle eder.

Likopen, başta domates olmak üzere bazı meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bir kırmızı renkli bir pigmenttir. Likopen güçlü antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar ve antidiyabetik potansiyele sahiptir. Aynı zamanda, bu pigment insanları kalp, karaciğer, kemik, deri, sinir ve üreme sistemi hastalıklarına karşı koruyan bir nutrasötiktir. Bununla birlikte, gen ekspresyonu çalışmalarına özel bir vurgu yaparak, alta yatan etki mekanizmalarını ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ek olarak, bu fonksiyonel gıdanın önerilen ve etkili dozlarının daha fazla araştırılması gerekmektedir. Genotoksitesisi, maternal toksisitesi ve teratojenik etkileri ile ilgili güvenlik endişeleri de sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak, doğal olarak oluşan karotenoid bakımından zengin meyve ve sebzelerin yanı sıra likopen içeren işlenmiş domates ürünlerinin insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde olumlu etkileri sebebiyle tüketilmelerinin teşvik edilmesi sağlanmalıdır.

### Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	G.A.	A.E.
K	50	50
T	60	40
Y	50	50
KT	60	40
YZ	100	
KI	50	50
GR	100	

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

### Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

### Kaynaklar

- Aberoumand A. 2011. A review article on edible pigments properties and sources as natural biocolourants in foodstuff and food industry. World J Dairy Food Sci, 6: 71-78.
- Agcam E, Akyıldız A, Balasubramaniam VM. 2017. Optimization of anthocyanins extraction from black carrot pomace with thermosonication. Food Chem, 237: 461-470.

- Akhtar MS, Goldschmidt EE, John I, Rodoni S, Matile P, Grieson D. 1999. Altered patterns of senescence and ripening in gf, a stay-green mutant of tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill.). *J Exp Bot*, 50: 1115-1122.
- Akinoğlu G, Korkmaz A. 2016. Topraksız tarımda farklı substrat miktarı ve besin çözeltisi uygulamalarının domateste beslenme ve verim kriterlerine etkisi. *Toprak Bilimi ve Bitki Besleme Dergisi*, 4: 49-56.
- Alda LM, Gogoşă L, Bordean D-M, Gergen I, Alda S, Moldovan C, Niță L. 2009. Lycopene content of tomatoes and tomato products. *J Agroalimment Process Technol*, 15: 540-2.
- Allen CM, Smith AM, Clinton SK, Schwartz SJ. 2002. Tomato consumption increases lycopene isomer concentrations in breast milk and plasma of lactating women. *J Am Diet Assoc*, 102: 1257-62.
- Al-Wandawi H, Abdul-Rahman M, AlShaikhly K. 1985. Tomato processing waste as essential raw materials source. *J Agric Food Chem*, 33: 804-807.
- Araın MA, Mei Z, Hassan FU, Saeed M, Alagawany M, Shar AH, Rajput IR. 2018. Lycopene: a natural antioxidant for prevention of heat-induced oxidative stress in poultry. *Worlds Poult Sci J*, 74: 89-100.
- Ascenso A, Pedrosa T, Pinho S, Pinho F, de Oliveira JM, Cabral Marques H, Oliveira H, Simões S, Santos C. 2016. The effect of lycopene preexposure on UV-B-irradiated human keratinocytes. *Oxid Med Cell Longev*, 2016: 8214631.
- Ascenso A, Pinho S, Eleutério C, Praça F, Lopes Badra Bentley MV, Oliveira H, Santos C, Simões S. 2013. Lycopene from tomatoes: Vesicular nanocarrier formulations for dermal delivery. *J Agric Food Chem*, 61: 7284-7293.
- Ascenso A. 2012. Carrier-mediated dermal delivery for prevention or treatment of skin disorders.
- Awolu OO, Oladeji OA. 2021. Natural plant pigments and derivatives in functional foods developments. *EJFST*, 5: 25-40.
- Aydemir G, Kasiri Y, Birta E, Béke G, Garcia AL, Bartók EM, Rühl R. 2013. Lycopene-derived bioactive retinoic acid receptors/retinoid-X receptors-activating metabolites may be relevant for lycopene's anti-cancer potential. *Mol Nutr Food Res*, 57: 739-747.
- Bacanli M, Başaran N, Başaran AA. 2017. Lycopene: Is it beneficial to human health as an antioxidant? *Turk J Pharm Sci*, 14: 311-318
- Baldermann S, Ropeter K, Kohler N, Fleischmann P. 2008. Isolation of all-trans lycopene by high-speed counter-current chromatography using a temperature-controlled solvent system. *J Chromatogr A*, 1192: 191-193.
- Boileau TWM, Boileau AC, Erdman JW Jr. 2002. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)*, 227: 914-19.
- Borel P, Moussa M, Reboul E, Lyan B, Defoort C, Vincent-Baudry S, Maillot M, Gastaldi M, Darmon M, Portugal H, Planells R, Lairon D. 2007. Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J Nutr*, 137: 2653-2659.
- Bouvier F, Backhaus RA, Camara B. 1998. Induction and control of chromoplastspecific carotenoid genes by oxidative stress. *J Biol Chem*, 273: 30651-30659.
- Brown MJ, Ferruzzi MG, Nguyen ML, Cooper DA, Eldridge AL, Schwartz SJ, White WS. 2004. Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressing as measured with electrochemical detection. *Am J Clin Nutr*, 80: 396-403.
- Buggy MJ, Britton G, Goodwin TW. 1969. Stereo-chemistry of phytoene biosynthesis by isolated chloroplasts. *Biochem J*, 114: 641-643.
- Burton GW, Ingold KU. 1984.  $\beta$ -carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science*, 224: 569-573.
- Campos KKD, Araújo GR, Martins TL, Bandeira ACB, Costa GP, Talvani A, Garcia CCM, Oliveira LAM, Costa DC, Bezerra FS. 2017. The antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene in mice lungs exposed to cigarette smoke. *J Nutr Biochem*, 48: 9-20.
- Caseiro M, Ascenso A, Costa A, Creagh-Flynn J, Johnson M, Simões S. 2020. Lycopene and Human Health. *LWT - Food Sci Technol*, 127: 109323
- Cassileth B. 2010. Lycopene. *Oncology*, 24: 296.
- Choudhary R, Bowser TJ, Weckler P, Maness NO, McGlynn W. 2009. Rapid estimation of lycopene concentration in watermelon and tomato puree by fiber optic visible reflectance spectroscopy. *Postharvest Biol Technol*, 52: 103-109.
- Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moore BJ, Erdman JW Jr. 1996. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5: 823-833.
- Clinton SK. 1998. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev*, 56: 35-51.
- Conn PF, Lambert C, Land EJ, Schalch W, Truscott TG. 1992. Carotene-oxygen radical interactions. *Free Radic Res Commun*, 16: 401-408.
- Conn PF, Schalch W, Truscott TG. 1991. The singlet oxygen and carotenoid interaction. *J Photochem Photobiol B Biol*, 11: 41-47.
- Corridan B, O'Donohue M, Morrissey P. 1998. Proceedings of Proceedings-Nutrition Society of London. Cambridge University Press; Cambridge, UK: Carotenoids and immune response in elderly people; p. 4A.
- Cramer DW, Kuper H, Harlow BL, Titus-Ernstoff L. 2001. Carotenoids, antioxidants and ovarian cancer risk in pre- and postmenopausal women. *Int J Cancer*, 94: 128-134.
- Crupi P, Faienza MF, Naeem MY, Corbo F, Clodoveo ML, Muraglia M. 2023. Overview of the potential beneficial effects of carotenoids on consumer health and well-being. *Antioxidants*, 12: 1069.
- D'Souza MC, Singha S, Ingle M. 1992. Lycopene concentration of tomato fruit can be estimated from chromaticity values. *HortScience*, 27: 465-466.
- Davis AR, Fish WW, Perkins-Veazie P. 2003. A rapid spectrophotometric method for analyzing lycopene content in tomato and tomato products. *Postharvest Biol Technol*, 28: 425-430.
- De Nardo T, Shiroma-Kian C, Halim Y, Francis D, Rodrigues-Saona LE. 2009. Rapid and simultaneous determination of lycopene and  $\beta$ -carotene contents in tomato juice by infrared spectroscopy. *J Agric Food Chem*, 57: 1105-1112.
- Dey S, Bommu Hema Nagababu BH. 2022. Applications of food color and bio-preservatives in the food and its effect on the human health. *Food Chem Adv*, 1: 100019.
- Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. 1989. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*, 274: 532-538.
- Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. 1991. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 53: 194S-200S.
- Dias IHK, Polidori MC, Lietai L. 2014. Plasma levels of HDL and carotenoids are lower in dementia patients with vascular comorbidities. *J Alzheimer's Dis*, 40: 399-408.
- Diwadkar-Navsariwala V, Novotny J, Gustin DM, Sosman JA, Rodvold KA, Crowell JA, Stacewicz-Sapuntzakis M, Bowen PE. 2003. A physiological pharmacokinetic model describing the

- disposition of lycopene in healthy men. *J Lipid Res*, 44: 1927-39
- Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C, Prashast P. 2014. Lycopene and male infertility. *Asian J Androl*, 16: 420-425.
- During A, Dawson HD, Harrison EH. 2005. Carotenoid transport is decreased and expression of the lipid transporters SR-BI, NPC1L1, and ABCA1 is downregulated in caco-2 cells treated with ezetimibe. *J Nutr*, 135: 2305-12.
- During A, Harrison EH. 2004. Intestinal absorption and metabolism of carotenoids: insights from cell culture. *Arch Biochem Biophys*, 430: 77-88.
- Elvira-Torales LI, Garcia-Alonso J, Periago-Castón MJ. 2019. Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: A review. *Antioxidants (Basel)*, 8, 229
- Etmiman M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. 2004. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13: 340-345.
- Fabian E, Elmadfa I. 2007. The effect of daily consumption of probiotic and conventional yoghurt on oxidant and anti-oxidant parameters in plasma of young healthy women. *Int J Vitam Nutr Res*, 77: 79-88.
- Failla ML, Chitchumroonchokchai C, Ishida BK. 2008. In vitro micellarization and intestinal cell uptake of cis isomers of lycopene exceed those of all-trans lycopene. *J Nutr*, 138: 482-86.
- Faria-Silva C, Ascenso A, Costa AM, Marto J, Carvalheiro M, Ribeiro HM, Simões S. 2020. Feeding the skin: A new trend in food and cosmetics convergence. *Trends Food Sci Technol*, 95: 21-32.
- Foote CS, Denny RW. 1968. Chemistry of singlet oxygen. VII. Quenching by  $\beta$ -caotene. *J Am Chem Soc*, 90: 6233-6235.
- Frenkel C, Garrison SA. 1976. Initiation of lycopene synthesis in the tomato mutant rin influenced by oxygen and ethylene interaction. *HortScience*, 11: 20-21.
- Furr HC, Clark RM. 1997. Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *J Nutr Biochem*, 8: 364-77.
- Gao Q, Zhong C, Zhou X, Chen R, Xiong T, Hong M, Li Q, Kong M, Han W, Sun G, Yang X, Yang N, Hao L. 2019. The association between intake of dietary lycopene and other carotenoids and gestational diabetes mellitus risk during mid-trimester: A cross-sectional study. *Br J Nutr*, 121: 1405-1412.
- Gärtner C, Stahl W, Sies H. 1997. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr*, 66: 116-22.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. 1995. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 87: 1767-1776.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. 2002. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 94: 391-398.
- Gould WV. 1992. *Tomato Production, Processing, and Technology*, CTI Publications, Baltimore, USA.
- Grabowska M, Wawrzyniak D, Rolle K, Chomczyński P, Oziewicz S, Jurga S, Barciszewski J. 2019. Let food be your medicine: Nutraceutical properties of lycopene. *Food Funct*, 10: 3090-3102.
- Gross J. 1987. *Pigments in Fruits*, Academic Press, Orlando.
- Groten K, Marini A, Grether-Beck S, Jaenicke T, Ibbotson SH, Moseley H, Ferguson J, Krutmann J. 2019. Tomato phytonutrients balance UV response: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*, 32: 101-108.
- Harris WM. 1970. Chromoplasts of tomato fruits. III. The high-delta tomato. *Bot Gaz*, 131: 163-166.
- Hart DJ, Scott KJ. 1995. Development and evaluation of an HPLC method for the analysis of carotenoids in foods, and the measurement of the carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. *Food Chem*, 54: 101-111.
- Heinonen MI, Ollilainen V, Linkola EK, Varo PT, Koivisto PE. 1989. Carotenoids in Finnish foods, vegetables, fruits, and berries. *J Agric Food Chem*, 37: 655-659.
- Hiragun M, Hiragun T, Oseto I, Uchida K, Yanase Y, Tanaka A, Okame T, Ishikawa S, Mihara S, Hide M. 2016. Oral administration of  $\beta$ -carotene or lycopene prevents atopic dermatitis-like dermatitis in HR-1 mice. *J Dermatol*, 43: 1188-1192.
- Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, Mayne ST, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. 2002. Dietary carotenoids, serum  $\beta$ -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol*, 156: 536-547.
- Hossain B, Kamrul N, Biswas B. 2019. Studies of the compositional characteristics of commercial roasted beet root chips snacks. *J Eng Res Rep*, 4: 1-8.
- Hyman JR, Gaus J, Foolad MR. 2004. A rapid and accurate method for estimating tomato lycopene content by measuring chromaticity values of fruit puree. *J Am Soc Hortic Sci*, 129: 717-723.
- Ishida BK, Chapman MH. 2009. Carotenoid extraction from plants using a novel, environmentally friendly solvent. *J Agric Food Chem*, 57: 1051-1059.
- Ito Y, Kurata M, Hioki R, Suzuki K, Ochiai J, Aoki K. 2005. Cancer mortality and serum levels of carotenoids, retinol, and tocopherol: A population-based followup study of inhabitants of a rural area of Japan. *APJCP*, 6: 10-15.
- İzgi C. 2012. Farklı Kurutma Metotlarının Domatesteki Likopen Miktarına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ, pp: 59.
- Jaswir I, Noviendri D, Hasrini RF, Octavianti F. 2011. Carotenoids: Sources, medicinal properties and their application in food and nutraceutical industry. *J Med Plant Res*, 5: 7119-7131.
- Jeffery D, Smith C, Goodenough P, Prosser I, Grierson D. 1984. Ethyleneindependent and ethylene-dependent biochemical changes in ripening tomatoes. *Plant. Physiol*, 74: 32-38.
- Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. 1997. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr*, 127: 1833-37.
- Jonker D, Kuper CF, Fraile N, Estrella A, Rodríguez Otero C. 2003. Ninety-day oral toxicity study of lycopene from *Blakeslea trispora* in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 37: 396-406.
- Karrer P, Jucker E. 1950. *Carotenoids*. Elsevier, New York, USA, pp: 1950.
- Kaur G, Sandal A, Dhillon NS. 2017. Lycopene and human health-A review. *Agricultural Reviews*, 38: 282-289.
- Kaur H, Chauhan S, Sandhir R. 2011. Protective effect of lycopene on oxidative stress and cognitive decline in rotenone induced model of Parkinson's disease. *Neurochem Res*, 36: 1435-1443.
- Kelkel M, Schumacher M, Dicato M, Diederich M. 2011. Antioxidant and antiproliferative properties of lycopene. *Free Radic Res*, 45: 925-940.
- Khan U.M, Sevindik M, Zarrabi A, Nami M, Ozdemir B, Kaplan DN, Selamoglu Z, Hasan M, Kumar M, Alshehri MM, Sharifi-Rad J. 2021. Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*, 2021: 2713511.
- Khiveh A, Hashempur MH, Shakiba M, Lotfi MH, Shakeri A, Kazemeini S, Mousavi Z, Jabbari M, Kamalinejad M, Emtiazy M.

2017. Effects of rhubarb (*Rheum ribes* L.) syrup on dysenteric diarrhea in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Integr Med*, 15: 365-372.
- Khudairi AK. 1972. The ripening of tomatoes. *Am Sci*, 60: 696-707.
- Kim JY, Lee JS, Han YS, Lee JH, Bae I, Yoon YM, Kwon SM, Lee SH. 2015. Pretreatment with lycopene attenuates oxidative stress-induced apoptosis in human mesenchymal stem cells. *Biomol Ther (Seoul)*, 23: 517-524.
- Kong KW, Khoo HE, Prasad KN, Ismail A, Tan CP, Rajab NF. 2010. Revealing the power of the natural red pigment lycopene. *Molecules*, 15: 959-987.
- Krinsky NI, Beecher G, Burk R, Chan A, Erdman JJ, Jacob R, Jialal I, Kolonel L, Marshall J, Taylor Mayne PR. 2000. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC: The National Academies Press, doi: 10.17226/9810.
- Krinsky NI, Russett MD, Handeman GJ, Snodderly DM. 1990. Structural and geometrical isomers of carotenoids in human plasma. *J Nutr*, 120: 1654-1662.
- Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhaus ML, Goodman P, Penson DF, Thompson IM. 2008. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*, 167: 925-934.
- Kun Y, Lule US, Xiao-Lin D. 2006. Lycopene: its properties and relationship to human health. *Food Rev Intr*, 22: 309-33
- Kune G, Watson L. 2006. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer*, 56: 11-21.
- Kurt H. 2003. Siçanlarda Karbon Tetraklorit'in (CCl<sub>4</sub>) Oluşturduğu Oksidatif Stresin Katesin ve Likopen İle Önlenmesi, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Kurzeja E, Stec M, Kościółek A, Wardas M, Pawłowska-Góral K. 2009. Biological activity of lycopene, *Farm PrzegNauk*, 10: 17-19.
- Lademann J, Meinke MC, Sterry W, Darvin ME. 2011. Carotenoids in human skin. *Exp Dermatol*, 20: 377-382.
- Lampe C, Watada AE. 1971. Postharvest quality of high pigment and crimson tomato fruit. *J. Am Soc Hort Sci*, 96: 534-535.
- Laval-Martin D. 1974. La maturation du fruit de tomate cerise: Mise en évidence, par cryodécapage, de l'évolution des chloroplastes en deux types de chromoplastes. *Protoplasma*, 82: 33-59.
- Lee MT, Chen BH. 2002. Stability of lycopene during heating and illumination in a model system. *Food Chem*, 78: 425-432.
- Lopes LB, Reed R. 2009. A simple and rapid method to assess lycopene in multiple layers of skin samples. *Biomed Chromatogr*, 24: 154-159.
- Lopes LB, VanDewall H, Li HT, Venugopal V, Li HK, Naydin S, Hosmer J, Levendusky M, Zheng H, Bentley MV, Levin R, Hass MA. 2010. Topical delivery of lycopene using microemulsions: Enhanced skin penetration and tissue antioxidant activity. *J Pharm Sci*, 99: 1346-1357.
- Lucarini M, Lanzi S, D'Evoli L, Aguzzi A, Lombardi-Boccia G. 2006. Intake of vitamin A and carotenoids from the Italian population—results of an Italian total diet study. *Int J Vitam Nutr Res*, 76: 103-9.
- Lucas R, Mihály J, Lowe GM, Graham DL, Szklenar M, Szegedi A, Töröcsik D, Rühl R. 2018. Reduced carotenoid and retinoid concentrations and altered lycopene isomer ratio in plasma of atopic dermatitis patients. *Nutrients*, 10: 1390.
- Lurie S, Handros A, Fallik E, Shapira. 1996. Reversible inhibition of tomato fruit gene expression at high temperature. *Plant Physiol*, 110: 1207-1214.
- Maoka T. 2020. Carotenoids as natural functional pigments. *J Nat Med*, 74: 1-16.
- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BEK, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Palta M. 1995. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch of Ophthalmol*, 113: 1518-1523.
- Martínez A, Melendez-Martínez AJ. 2016. Lycopene, oxidative cleavage derivatives and antiradical activity. *Comput Theor Chem*, 1077: 92-98.
- Matienco BT, Yedaly EM. 1973. Ultrastructure of Carotenoidoplasts, Academic Press, New York, NY, USA
- McGill AEJ. 2009. The potential effects of demands for natural and safe foods on global food security. *Trends Food Sci Technol*, 20: 402-406.
- Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. 1996. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett*, 384: 240-242.
- Mohr WP. 1979. Pigment bodies in fruits of crimson and high pigment lines of tomatoes. *Ann Bot*, 44: 427-434.
- Moran NE, Erdman JW, Clinton SK. 2013. Complex interactions between dietary and genetic factors impact lycopene metabolism and distribution. *Arch Biochem Biophys*, 539: 171-80.
- Moussa M, Landrier J, Reboul E, Ghiringhelli O, Comera C, Collet X, Fröhlich K, Böhm V, Borel P. 2008. Lycopene absorption in human intestinal cells and in mice involves scavenger receptor class B type I but not Niemann-Pick C1-like 1. *J Nutr*, 138: 1432-36.
- Najafi A, Taheri RA, Mehdipour M, Farnoosh G, Martínez-Pastor F. 2018. Lycopene-loaded nanoliposomes improve the performance of a modified Beltsville extender broiler breeder roosters. *Anim Reprod Sci*, 195: 168-175.
- Narciso Tomé AM. 2014. O Licopeno na prevenção do envelhecimento cutâneo - Ficção ou realidade. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- Nguyen ML, Francis D, Schwartz SJ. 2001. Thermal isomerisation susceptibility of carotenoids in different tomato varieties. *J Sci Food Agric*, 81: 910-17.
- Nguyen ML, Schwartz SJ. 1998. Lycopene stability during food processing. *Proc Soc Exp Biol Med*, 218: 101-5.
- Nishino M, Miuchi T, Sakata M, Nishida A, Murata Y, Nakamura Y. 2011. Photostability of lycopene dispersed in an aqueous solution. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75: 1389-1391.
- Nkondjock A, Ghadirian P, Johnson KC, Krewski D. 2005. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. *J Nutr*, 135: 592-597.
- Orgeron R II, Pope J, Green V, Erickson D. 2019. Phytonutrient intake and body composition: Considering colors. *FFHD*, 9: 108-122.
- Palozza P, Parrone N, Catalano A, Simone R. 2010. Tomato lycopene and inflammatory cascade: Basic interactions and clinical implications. *Curr Med Chem*, 17: 2547-2563.
- Palozza P. 1998. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. *Nutr Rev*, 56: 257-265.
- Pan WH, Yeh NH, Yang RY, Lin WH, Wu WC, Yeh WT, Sung MK, Lee HS, Chang SJ, Huang CJ, Lin BF, Chiang MT. 2018. Vegetable, fruit, and phytonutrient consumption patterns in Taiwan. *J Food Drug Anal*, 2: 145-153.
- Parada J, Aguilera JM 2007. Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *J Food Sci*, 72: R21-32.
- Petropoulos SA, Sampaio SL, Gioia FD, Tzortzakis N, Roupheal Y, Kyriacou MC, Ferreira I. 2019. Grown to be blue- Antioxidants properties and health effects of coloured vegetables. Part I: Root vegetables. *Antioxidants*, 8: 617.

- Porrini M, Riso P. 2005. What are typical lycopene intakes? *J Nutr*, 135: 2042S-45S.
- Porter JW, Anderson DG. 1967. Biosynthesis of carotenoids. *Ann Rev Plant Physiol*, 18: 197-228.
- Prakash A, Kumar A. 2013. 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.
- Qu M, Nan X, Gao Z, Guo B, Liu B, Chen Z. 2013. Protective effects of lycopene against methylmercury-induced neurotoxicity in cultured rat cerebellar granule neurons. *Brain Res*, 1540: 92-102.
- Qu M, Zhou Z, Chen C, Li M, Pei L, Chu F, Yang J, Wang Y, Li L, Liu C, Zhang L, Zhang G, Yu Z, Wang D. 2011. Lycopene protects against trimethyltin-induced neurotoxicity in primary cultured rat hippocampal neurons by inhibiting the mitochondrial apoptotic pathway. *Neurochem Int*, 59: 1095-1103.
- Rao AV, Argawal S. 1999. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. *Nutr Res*, 19: 305-323.
- Rao AV, Waseem Z, Agarwal S. 1998. Lycopene content of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Food Res Intern*, 31: 737-41.
- Reich P, Shwachman H, Craig JM. 1960. Lycopopenia: A variant of carotenemia. *N Engl J Med*, 262: 263-269.
- Rodriguez-Amaya DB. 2001. A Guide to Carotenoid Analysis in Foods; ILSI Press: Washington, USA, pp: 1-45.
- Rodriguez-Amaya DB, Kimura M. 2004. Carotenoids in foods. In *Harvestplus Handbook for Carotenoid Analysis*; IFPRI and CIAT: Washington, DC, USA, pp: 2-7.
- Sabbağ Ç, Sürücüoğlu MS. 2011. Likopen: İnsan sağlığında vazgeçilmez bir bileşen. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 6: 27-41.
- Sachdeva AK, Chopra K. 2015. Lycopene abrogates A $\beta$ (1-42)-mediated neuroinflammatory cascade in an experimental model of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*, 26: 736-744.
- Sahin K, Orhan C, Sahin N, Küçük O. 2019. Anticancer Properties of Lycopene. In: Méridon JM, Ramawat K. Editors. *Bioactive molecules in food. reference series in phytochemistry*. Springer, London, UK, pp: 935-969.
- Sahin K, Yenice E, Tuzcu M, Orhan C, Mizrak C, Ozercan IH, Sahin N, Yilmaz B, Bilir B, Ozpolat B, Kucuk O. 2018. Lycopene protects against spontaneous ovarian cancer formation in laying hens. *J Cancer Prev*, 23: 25-36.
- Saini RK, Rengasamy KR, Mahomoodally FM, Keum Y-S. 2020. Protective effects of lycopene in cancer, cardiovascular, and neurodegenerative diseases: An update on epidemiological and mechanistic perspectives. *Pharmacol Res*, 155: 104730.
- Saltveit ME, Mencarelli F. 1988. Inhibition of ethylene synthesis and action in ripening tomato fruit by ethanol vapors. *J Am Soc Hort Sci*, 113: 572-576.
- Schierle J, Bretzel W, Buhler I, Faccin N, Hess D, Steiner K, Schuep W. 1996. Content and isomeric ratio of lycopene in food and human blood plasma. *Food Chem*, 59: 459-465.
- Schunck CA. 1903. The xanthophyll group of yellow colouring matters. *Proc R Soc London*, 72: 165-176.
- Selgas MD, Garcva ML, Calvo MM. 2009. Effects of irradiation and storage on the physico-chemical and sensory properties of hamburgers enriched with lycopene. *International J Food Sci Technol*, 44: 1983-1989.
- Shah H, Mahajan SR. 2014. Screening of topical gel containing lycopene and dexamethasone against UV radiation induced photoaging in mice. *Biomed Aging Pathol*, 4: 303-308.
- Shakeri A, Hashempur MH, Mojibian M, Aliasl F, Bioos S, Nejatbakhsh F. 2018. A comparative study of ranitidine and quince (*Cydonia oblonga* Mill) sauce on gastroesophageal reflux disease (GERD) in pregnancy: A randomised, open-label, active-controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol*, 38: 899-905.
- Sharma SK, Le Maguer M. 1996. Lycopene in tomatoes and tomato pulp fractions. *Ital J Food Sci*, 2: 107-113.
- Sheehy RE, Kramer M, Hiatt W. 1988. Reduction of polygalacturonase activity in tomato fruit by antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 8805-8809.
- Shi J, Le Maguer M. 2010. Lycopene in Tomatoes: Chemical and Physical. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 40: 1-42.
- Shi, J, Le Maguer M, Bryan M. 2002. Lycopene from tomatoes. In Shi J, Mazza G, Le Maguer M, editors. *Functional foods-biochemical and processing aspects*. CRC Press, New York, USA, pp: 135-168.
- Shoji T. 2007. Polyphenols as natural food pigments: changes during food processing. *Am J Food Technol*, 2: 570-581.
- Simpson DJ, Baqar MR, Lee TH. 1977. Chemical regulation of plastid development. III. Effect of light and CPTA on chromoplast ultrastructure and carotenoids of *Capsicum annum*. *Z Pflanzenphysiol*, 82: 189-209
- Stah W, Sies H. 1996. Lycopene: A biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys*, 336: 1-9.
- Stahl W, Sies H. 1992. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr*, 122: 2161-66.
- Stahl W, Sundquist AR, Hamusch M, Schwarz W, Sies H. 1993. Separation of  $\beta$ -catonene geometrical isomers in biological samples. *Clin Chem*, 39: 810-814.
- Story EN, Kopec RE, Schwartz SJ, Harris, GK. 2010. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol*, 1: 189-210.
- Su Q, Rowley KG, Balazs NDH. 2002. Carotenoids: Separation methods applicable to biological samples, *J Chromatogr B*, 781: 393-418
- Tonucci LH, Holden JM, Beecher GR, Khachik F, Davis C.S, Mulokon G. 1995. Carotenoid content in thermally processed tomato-based food products. *J Agric Food Chem*, 43: 579-586.
- Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. 2001. Dietary reference intakes: Vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Acad Nutr Diet*, 101: 294.
- Trumbo PR. 2005. Are there adverse effects of lycopene exposure? *J Nutr*, 135: 2060s-2061s.
- Tyssandier V, Cardinault N, Caris-Veyrat C, Amiot MJ, Grolier P, Bouteloup C, Azais-Braesco V, Borel P. 2002. Vegetable-borne lutein, lycopene, and beta-carotene compete for incorporation into chylomicrons, with no adverse effect on the medium-term (3-wk) plasma status of carotenoids in humans. *Am J Clin Nutr*, 75: 526-34.
- Ukai N, Lu Y, Etoh H, Yagi A, Ina K, Oshima S, Ojima F, Sakamoto H, Ishiguro Y. 1994. Photosensitized oxygenation of lycopene. *Biosci Biotechnol Biochem*, 58: 1718-1719.
- Unlu NZ, Bohn T, Clinton SK, Schwartz SJ. 2005. Carotenoid absorption from salad and salsa by humans is enhanced by the addition of avocado or avocado oil. *J Nutr*, 135: 431-36.
- Unlu NZ, Bohn T, Francis D, Clinton SK, Schwartz SJ. 2007. Carotenoid absorption in humans consuming tomato sauces obtained from tangerine or high- $\beta$ -carotene varieties of tomatoes. *J Agric Food Chem*, 55: 1597-1603.
- Veeramachaneni S, Ausman LM, Choi SW, Russell RM, Wang XD. 2008. High dose lycopene supplementation increases hepatic cytochrome P4502E1 protein and inflammation in alcohol-fed rats. *J Nutr*, 138: 1329-1335.
- Wang X-D. 2004. Carotenoid Oxidative/Degradative Products

- and Their Biological Activities. Marcel Dekker; New York, NY, USA.
- Xianquan S, Shi J, Kakuda Y, Yueming J. 2005. Stability of lycopene during food processing and storage. *J Med Food*, 8: 413-22
- Xu F, Yuan QP, Dong HR. 2006. Determination of lycopene and beta-carotene by high-performance liquid chromatography using sudan I as internal standard. *J Chromatogr B*, 838: 44-49.
- Yılmaz T. 2011. Domates İşleme Atıklarından Ultrason Destekli Likopen Ekstraksiyonu İşleminin Optimizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, pp: 128.
- Zeng Z, He W, Jia Z, Hao S. 2017. Lycopene improves insulin sensitivity through inhibition of STAT3/Srebp-1c-mediated lipid accumulation and inflammation in mice fed a high-fat diet. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125: 610-617.
- Zengin F, Kurt Ş. 2018. Likopen ve likopenin insan sağlığı açısından önemi. *ADYÜTAYAM*, 6: 30-45.
- Zhang F, Fu Y, Zhou X, Pan W, Shi Y, Wang M, Zhang X, Qi D, Li L, Ma K, Tang R, Zheng K, Song Y. 2016. Depression-like behaviors and heme oxygenase-1 are regulated by lycopene in lipopolysaccharideinduced neuroinflammation. *J Neuroimmunol*, 298: 1-8.
- Zumbrunn A, Uebelhart P, Eugster CH. 1985. HPLC of carotenes with  $\gamma$ -end groups and (Z)-configuration at terminal conjugated double bonds, isolation of (5Z)-lycopene from tomatoes. *Helv Chim Acta*, 68: 1540-1542.
- Zuorro A, Lavecchia R, Medici F, Piga L. 2012. Enzyme-assisted production of tomato seed oil enriched with lycopene from tomato pomace. *Food Bioproc Technol*, 6: 3499-3509.