

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DİYABETİK RATLARDA ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN
GLİSEMİK, KOLESTEROLEMİK VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

MURAT GÜRBÜZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr.Serdal ÖĞÜT

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 17004
proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2018

KABUL ve ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Murat GÜRBÜZ tarafından hazırlanan “Diyabetik Ratlarda Zeytin Yaprağı Ekstresinin Glisemik, Kolesterolmik ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir

Tez Savunması Tarihi : 22/01/2018

Üye : Doç Dr Serdal ÖĞÜT
(Tez Danışmanı)

Üye : Yrd Doç Dr Mümin POLAT

Üye : Yrd Doç Dr Serap GÖKÇE

Üye (Yedek) : Yrd. Doç Dr Dilek ULUSOY KARATOPUK

Üye (Yedek) : Yrd Doç Dr Duygu BİLECENOĞLU

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

Prof Dr Ahmet CEYLAN

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile gelişim sürecime katkıda bulunan, gerekli yönlendirmeler ile eğitim anlayışıma farklı bir bakış açısı kazandıran, eğitimim süresince her türlü anlayış ve sabrı göstererek yardımlarını esirgemeyen, bana olan güvenini her daim hissettiğim çok değerli ve saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Serdal ÖĞÜT' e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan değerli meslektaşlarım Arş. Gör. Taha Gökmen ÜLGER ve Arş. Gör. Menşure Nur ÇELİK'e candan teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bu günlere gelmemi sağlayan, yüksek tecrübeleri ile hayatımı yönlendirme aşamasında gerekli her türlü fikir desteğini sağlayan ve çocukları olmaktan gurur duyduğum anne ve babama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
Problemin tanımı	1
1.2. Araştırmanın Amacı	1
1.3. Araştırmanın Önemi	2
1.4. Araştırmanın Hipotezleri	3
1.5. Araştırmanın Hipotezleri	3
1.6. Araştırmanın Hipotezleri	3
1.7. Diyabet ile ilgili Literatür Bilgileri.....	4
1.7.1. Diyabetin Tanımı.....	4
1.7.2. Diyabetin Tanımı.....	4
1.7.3. Diyabetin Epidemiyolojisi	5
1.7.4. Diyabette Tanı Kriterleri	6
1.7.5. Diyabette Tanı Kriterleri	6
1.7.6. Diyabette Tanı Kriterleri	6
1.7.6.1. Diyabetin akut komplikasyonları.....	7
1.7.6.2. Diyabetin kronik komplikasyonları.....	8
1.7.7.Diyabetin Önlenmesi ve Kontrol Altına Alınması	9

1.7.8.Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma.....	10
1.7.9.Deneysel Diyabet Modelleri	13
1.8.Zeytin Yaprığı ile İlgili Literatür Bilgileri.....	15
1.8.1.Zeytin Ağacının Özellikleri ve Bilimsel Sınıflandırılması.....	15
1.8.2.Tarihsel Süreç	18
1.8.3.Zeytin Yaprığının Yapısı Ve Özellikleri.....	19
1.8.4.Zeytin Yaprığının Biyolojik Potansiyelleri.....	19
1.8.4.1. Zeytin yaprağının antioksidan etkisi.....	21
1.8.4.2. Zeytin yaprağının hipoglisemik etkisi.....	23
1.8.4.3. Zeytin yaprağının lipid profili üzerine etkisi.....	24
1.8.4.4. Zeytin yaprağının antihipertansif etkisi.....	26
1.8.4.5. Zeytin yaprağının kardiyoprotektif etkisi.....	27
1.8.4.6. Zeytin yaprağının antiinflamatuvar etkisi.....	29
1.8.4.7. Zeytin yaprağının antimikrobiyal etkisi	30
1.8.4.8. Zeytin yaprağının antitrombotik etkisi.....	31
1.9.Oleuropein Metabolizması	32
2.GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	35
2.1. Çalışmanın Tipi	35
2.2. Araştırmanın yeri ve zamanı	35
2.3. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	35
2.4. Deney Bitkileri	35
2.5. Deney Hayvanları.....	36
2.6. Deneyde kullanılan malzemeler	36
2.7. Deneyde kullanılan testler	36
2.8. Streptozotocin.....	38
2.9. Çalışma Planı ve Diyabet İndüksiyonu	39
2.10 Süre ve Olanaklar	41
2.11. İstatiksel Analiz	41

3. BULGULAR.....	42
4. TARTIşMA.....	53
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
KAYNAKÇA.....	62
EKLER.....	77
ÖZGEÇMİş.....	78



SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	: Amerikan Diyabet Federasyonu
CAT	: Katalaz
COX	:Siklooksijenaz
DM	: Diyabetes Mellitus
EPCs	: Endotelyal Hücre Öncülleri
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
L-NAME	: NG-nitro-l-Arjinin Metil Ester
L-NMMA	: L-NG Monometil Arjininin
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik Oksit
Nrf2	: Nukleer Transkripsiyon Faktör Eritroid 2-İlişkili Faktör
OLE	: Zeytin Yapağı Ekstresi
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STZ	: Streptozotocin
TBARS	: Tiyobarbiturik Asit Reaktif Maddeleri
TNF	: Tumor Nekrozis Faktör
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan savunma sisteminin çalışma mekanizması	12
Şekil 2 : Alloksan ve Streptozotocin enjeksiyonundan sonra görülen kan glukoz yanıtı	15
Şekil 3 : Türkiye’de zeytin üretilen bölgelerimiz	17
Şekil 4 : Zeytin üretim istatistikleri	18
Şekil 5 : Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan oleuropesidler ve kimyasal yapıları	20
Şekil 6 : Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan flavonoidler ve kimyasal yapıları	20
Şekil 7 : Hidroksitirozolün antioksidan mekanizması	21
Şekil 8 : Oleuropeinden hidroksitirozol ve elenoik asit oluşumu	24
Şekil 9 : Streptozotocinin kimyasal yapısı	38
Şekil 10 : Çalışma başlangıcı ve sonu gruplar arası vücut ağırlığı karşılaştırması	43
Şekil 11 : Çalışma sonu gruplar arası vücut ağırlığı karşılaştırması	44
Şekil 12 : Çalışma sonu gruplar arası kan glukoz düzeyleri karşılaştırması	44
Şekil 13 : Çalışma sonu gruplar arası hemoglobin A1C düzeyleri karşılaştırması	45
Şekil 14 : Çalışma sonu gruplar arası serum total kolesterol düzeyleri karşılaştırması	46
Şekil 15 : Çalışma sonu gruplar arası serum trigliserid düzeyleri karşılaştırması	46
Şekil 16 : Çalışma sonu gruplar arası serum üre düzeyleri karşılaştırması	47
Şekil 17 : Çalışma sonu gruplar arası serum ürik asit düzeyleri karşılaştırması	48
Şekil 18 : Çalışma sonu gruplar arası serum kreatinin düzeyleri karşılaştırması	48
Şekil 19 : Çalışma sonu gruplar arası serum ALT düzeyleri karşılaştırması	49
Şekil 20 : Çalışma sonu gruplar arası serum AST düzeyleri karşılaştırması	49
Şekil 21 : Çalışma sonu gruplar arası serum native thiol düzeyleri karşılaştırması	50
Şekil 22 : Çalışma sonu gruplar arası serum total thiol düzeyleri karşılaştırması	51
Şekil 23 : Çalışma sonu gruplar arası serum lipid hidroperoksit düzeyleri karşılaştırması	52

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Erişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri	10
Tablo 2 : Zeytin meyvesinin sistematik sınıflandırılmasındaki yeri	16
Tablo 3 : Çalışmanın günlere dağılımının ayrıntılı olarak gösterilmesi	40
Tablo 4 : Çalışmadan elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırması	44



ÖZET

DİYABETİK RATLARDA ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN GLİSEMİK, KOLESTEROLEMİK VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

GÜRBÜZ M. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2017

Literatür dizini diyabetik hastalarda serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı, oksidatif stresin diyabetin etiyolojisinde ve progresyonunda önemli rolü olduğunu bildirmektedir. Son yıllarda, birçok hastalığın temelinde payı olan oksidatif stresi kontrol etmek için, çeşitli bitkiler üzerinde antioksidan potansiyel çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmada da diyabet modeli oluşturulan ratlarda *Olea europaea* var *oleaster*'in toplanmış taze yapraklarından elde edilen sıvı ekstraktının antidiyabetik ve antioksidan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 12-13 haftalık 32 adet Wistar cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar her grupta 8 adet olacak şekilde kontrol grubu (C), diyabetik kontrol grubu (DC), 200 mg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi alan diyabetik grup (D+200) ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi alan diyabetik grup (D+400) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonrasında ratlar anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir. Kalpten alınan kan örnekleri santrifüj edilip elde edilen serumda glukoz, total kolesterol, trigliserid, üre, ürik asit, kreatinin, ALT ve AST düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca tam kan örnekleri ile Hemoglobin A1c analizi yapılmıştır. Antioksidan kapasite ölçümü için ise native thiol, total thiol ve lipid hidroperoksit analizi yapılmıştır. Çalışma sonunda zeytin yaprağı ekstresinin diyabetik ratlarda ağırlık kaybını önlediği, glukoz ve hemoglobin A1c üzerine etkisinin olmadığı, düşük doz verilen ekstrenin total kolesterolü ve üreyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Yine zeytin yaprağı ekstresinin ALT ve AST seviyelerini klinik açıdan anlamlı ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca yüksek doz ekstrenin serum native ve total thiol seviyesini klinik açıdan anlamlı ölçüde arttırdığı gözlenmiştir. Sonuçta, zeytin yaprağı ekstresinin hiperglisemiye önleyemediği ancak diyabete bağlı dislipidemi, oksidatif stres ve organ hasarına karşı koruyucu özellik gösterebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler : Antioksidan ; Hidroksitirozol ; Oleuropein ; Zeytin yaprağı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF GLYCEMIC, CHOLESTEROLEMIC AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF OLIVE LEAF EXTRACT IN DIABETIC RATS

GÜRBÜZ M. Adnan Menderes University Institute of Health Science Nutrition and Dietetics Master's Thesis, AYDIN, 2017

Studies have shown that free radicals and lipid peroxidation increase significantly in diabetic patients, and oxidative stress plays an important role in the etiology and progression of diabetes. In recent years, various studies have been carried out on antioxidant potentials of various plants in order to control oxidative stress, which is a significant contributor to the basis of many diseases. In the study, it was aimed to investigate the antidiabetic and antioxidant effects of the liquid extract obtained from the collected fresh leaves of *Olea europaea* var *oleaster* in the diabetic model rats. Thirty-two Wistar albino rats aged 12-13 weeks were used in the study. The rats were grouped into the control group (C), the diabetic control group (DC), the diabetic group treated with 200 mg olive leaf extract (D + 200) and the diabetic group treated with 400 mg / kg olive leaf extract (D + 400) and there are 8 rats in each group. At the end of the study, all rats were sacrificed by cervical dislocation. Blood samples collected from the heart were centrifuged and glucose, total cholesterol, triglyceride, urea, uric acid, creatinine, ALT and AST levels were determined. Hemoglobin A1C analysis was also performed on complete blood samples. For antioxidant capacity measurement, native and total thiol and lipid hydroperoxide analysis were performed. At the end of the study, it was observed that olive leaf extract prevented weight loss in diabetic rats and had no effect on glucose and hemoglobin A1c levels. It was also observed that low-dose olive leaf extract reduced total cholesterol and urea levels in a statistically significant manner and olive leaf extract decreased serum ALT and AST levels in a clinically significant manner. Moreover, it was observed that high-dose olive leaf extract increased serum native and total thiol levels in a clinically significant manner. As a result, it can be said that olive leaf extract can not protect against hyperglycemia but it may be protective against dyslipidemia, oxidative stress and oxidatif stres related organ damage caused by diabetes.

Key words : Antioxidant ; Hydroxytyrosol ; Oleuropein ; Olive leaf

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu (2014) tanımına göre Diabetes Mellitus (DM); pankreas insülin sekresyonunda tamamen veya kısmi olarak yetersizlik sonucu veya insülinin etkisizliği ya da insülindeki yapısal bozukluklar sonucu meydana gelen, hiperglisemi ile karakterize ve anormal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması ile seyreden heterojen bir sendrom grubudur. Tanımda bir hastalıktan ziyade “heterojen sendrom grubu” ifadesine yer verilmiştir. Hiperglisemi, zamana bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlara sebep olabilir (Kuusisto ve ark, 1994). Diabetes mellitus, yetişkin insanlardaki körlüğün ve amputasyonların en sık nedenlerinden biridir. Ayrıca kalp krizi, inme ve böbrek yetmezliğinin başlıca sebebidir (Champe ve ark, 2007, s.337). Diyabet vakaları çoğunlukla tip 1 ve tip2 diyabet olmak üzere iki gruba ayrılabilir (Rig, 2017). Tip 1 diyabette pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasara bağlı insülin eksikliği söz konusudur. Tip 2 diyabette ise genetik yatkınlıkla birlikte yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur (TEMD, 2017).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada intraperitoneal yolla tek doz streptozotocin kullanılarak diyabetik rat modeli oluşturulduktan sonra gavaj yoluyla verilen *Olea europaea* var. *oleaster*'in toplanmış taze yapraklarından elde edilen sıvı ekstraktının antidiyabetik ve antioksidan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Beslenme ile ilintili hastalıkların dünya genelinde mortalite ve morbiditelerin primer sebeplerinden olduğu açıkça belirtilmektedir. Artık beslenme bilimi öncekinden daha fazla hastalıkları önleyici veya sağlık risklerini azaltıcı beslenme modeline odaklanmak durumundadır. Yeni model beslenme önerileri oluşturulurken, fonksiyonel gıdalar bu modelin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Beslenme bilimi, birey ve toplumların sağlığına ilişkin önerileri oluştururken uyguladığı klinik çalışmalar kadar hayvan çalışmalarını da istihdam edecek kadar zengin bir bilgi birikimine sahiptir. Hipokrat'ın ‘*Kendi hüküm ve yetenek-*

bilgim doğrultusunda hastanın yararına olacak diyet uygulayacağım'' düsturu ile beslenme uzmanları daha etkili çalışmalar yaparak insanlığa çok büyük faydalar sağlayacaktır.

1.3. Araştırmanın Önemi

Diyabet dünya genelinde ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalıkları, inme, alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum yolu kanserlerinden sonra altıncı sırada yerini almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 2017 yılında diyabet olgusu dünyada yaklaşık olarak 424,9 milyondur ve diyabet aynı yıl içerisinde 4 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (2017), diyabet olgularının 2045 yılında tüm dünyada 628,6 milyona ulaşacağını tahmin etmektedir. Ülkemizde ise 2012 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre diyabet olgu sayısı 6,7 milyondur. TURDEP-II sonuçlarına göre ülkemizde diyabet prevalansı %16.5 bulunmuştur (Satman ve ark, 2013). Günümüzde bir epidemi olarak tanımlanan diyabet, gerek bireysel olarak gerek toplumsal olarak insan sağlığını olumsuz etkilemekte, yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmakta ve devletlere ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir.

Diyabetik hastalarda serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı, oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve diyabetin progresyonunda önemli rolü olduğu bildirilmektedir (David ve ark, 2017). İnsan vücudunda reaktif oksijen ve nitrojen türleri sürekli olarak üretilmektedir. Bunlar, enerji üretimi, immün fonksiyonlar, kimyasal sinyal gibi birçok hücrel mekanizma için elzemdir (Karabulut ve Gülay, 2016). Bu reaktif türlerin üretimi süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimler tarafından kontrol edilir. Eğer bu reaktif türlerin oluşumunda bir artış olursa, hücre düzeyinde bir oksidatif hasar meydana gelebilir. Bu hücre zararları, ilerleyen zamanlarda canlının kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıklarla karşılaşmasına sebep olabilir (Devasagayam ve ark, 2004). Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve nötralize etme kabiliyetine sahip bileşiklere antioksidan adı verilmektedir (Sen ve ark, 2010).

Bugün dünyanın farklı yerlerinde bir çok bitki türünde terapötik etkinlik çalışmaları yapılmaktadır. Özellikle son zamanlarda, birçok hastalığın temelinde önemli derecede payı

olan oksidatif stresi kontrol etmek amacıyla, çeşitli bitkiler üzerinde antioksidan potansiyelleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır ve yeni antioksidan kaynakları aranmaktadır. Birçok araştırmacı yüksek antioksidan potansiyele sahip bitkilerin ekstralarını veya esas etken olan biyoaktif bileşenini kullanarak diyabetteki oksidatif stresi baskılamaya çalışmaktadır. Üzerinde çalışılan bu bitkilerden bir tanesi de zeytin ağacının yaprağıdır. Zeytin yaprağının bileşiminde birçok fenolik bileşen bulunmaktadır. Bu fenolik bileşenler dünya çapında bilim insanlarının ilgisini uyandırmakta ve hayvan ve insan deneyleri üzerinde sağlık açısından yararları rapor edilmektedir. Bu sağlık yararı çalışmaları genellikle antioksidan etki, anti-hipertansif etki, hipoglisemik etki, hipokolesterolemik etki, kardiyoprotektif etki, anti-inflamatuar etki ve antimikrobiyal etki üzerine yoğunlaşmıştır.

1.4. Araştırmanın Hipotezleri

H0: Zeytin yaprağı ekstresinin diyabetik ratlarda antidiyabetik ve antioksidan etkisi yoktur.

H1: Zeytin yaprağı ekstresinin diyabetik ratlarda hipoglisemik, hipokolesterolemik ve antioksidan etkisi vardır.

H1: Zeytin yaprağı ekstresinin dozu arttıkça hipoglisemik, hipokolesterolemik ve antioksidan etkisi artar.

1.5. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

İntrapeitoneal streptozotocin uygulamasından 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneğindeki glukoz düzeyinin 300 mg/dL ve üzerinde olması

1.6. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

İntraperitoneal streptozotocin uygulamasından 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneğindeki glukozun 300 mg/dL altında olması

1.7. Diyabet ile ilgili Literatür Bilgileri

1.7.1. Diyabetin Tanımı

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu (2014) tanımına göre Diabetes Mellitus (DM); pankreas insülin sekresyonunda tamamen veya kısmi olarak yetersizlik sonucu veya insülinin etkisizliği ya da insülindeki yapısal bozukluklar sonucu meydana gelen, hiperglisemi ile karakterize ve anormal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması ile seyreden heterojen bir sendrom grubudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2017 yılında yayınladığı atlasta diyabeti, vücuttaki insülinin üretilmemesi veya kullanılamaması durumunda meydana gelen ve kan glukozunun yükselmesi ile teşhis edilen kronik bir durum olarak tanımlamıştır. İncelenen tanımlarda diyabet bir hastalıktan ziyade kompleks bir sorun olarak ifade edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabeti, önümüzdeki bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında kabul etmektedir (Samancıoğlu, 2013).

1.7.2. Diyabetin Tarihçesi

Diyabetin tarihçesi milattan 1500 yıl öncesine dayanmaktadır. Bu dönemde Mısır Ebers Papirüslerinde fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Bozkurt ve Yıldız, 2008).Günümüzde tıp literatüründe kullanılan Diabetes mellitus ifadesi, Yunanca'da akıp gitmek anlamına gelen diyabetes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir (Homafar, 2008). Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da milattan sonra 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus, şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (Bağrıaçık, 1997). M.S 9. yüzyılda İslam hekimi Razi ve 10-11. yüzyıl İslam hekimi İbn-i Sina bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden söz etmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen "Diabetes" kelimesinin yanına, tatlı anlamına gelen "Mellitus" kelimesini eklemiştir (Doğan, 2008). 1813-1878 yılları arasında Claude Bernard bu hastalarda şeker yapımının arttığını ve sinir sisteminde hasarlar oluştuğunu göstermiştir (Bozkurt ve Yıldız, 2008). 1889 yılında Mering ve Minkowski pankreotektomiyi diyabet oluşumunu ortaya koymuş ve bu hastalığın merkez organını tanımlamıştır. 1922 yılında ise Charles Best ve Frederick Banting insülin tedavisi ile yeni bir

dönem başlatmıştır (Bağrıaçık,1997). Frederick Banting sonraki yıllarda doğum günü olan 14 Kasım tarihinin “Dünya Diyabet Günü” olarak belirlenmesi ile onurlandırılmıştır.

1.7.3. Diyabetin Epidemiyolojisi

Günümüzde diyabet, prevalansı ve yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle dünya genelinde önemi giderek artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Bu artışın temel nedenleri nüfus artışı, yaşam süresinin uzaması ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu gelişen obezite ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır. Yaşam tarzındaki yanlışlıklara bağlı olarak son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 diyabet prevalansı giderek artmaktadır (Satman ve ark, 2002).

Diyabet dünya genelinde ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalıkları, inme, alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum yolu kanserlerinden sonra altıncı sırada yerini almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (2017) raporuna göre, diyabet olgusu dünyada yaklaşık olarak 424,9 milyondur ve diyabet aynı yıl içerisinde 4 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur. Diyabet olgularının 2040 yılında tüm dünyada 628,6 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise Türkiye İstatistik Kurumu Türkiye Sağlık Araştırması (2012) verilerine göre diyabet olgu sayısı 6,7 milyondur. TURDEP-II sonuçlarına göre ülkemizde diyabet prevalansı %16.5 bulunmuştur (Satman ve ark, 2013).

Dünya genelinde erkeklerde bayanlara oranla daha fazla diyabet olgusuna rastlanmaktadır. Bölgesel olarak dünya üzerinde en çok diyabet olgusuna Çin Halk Cumhuriyeti’nde rastlanmaktadır. Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri ise diyabet vakalarının en çok ikinci ve üçüncü sırada gözlendiği ülkelerdir. Bu sıralamanın 2040 yılında da değişmeyeceği tahmin edilmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (2017) raporuna göre dünya üzerinde tüm diyabet hastalarının yaklaşık yarısı kadar hastalığından habersiz diyabet olgusu vardır ve teşhis konulmamış diyabet olgularının %69.2’si Afrika bölgesindedir. Uluslar arası Diyabet Federasyonu (2017), dünya genelinde diyabet için yapılan harcamaların tüm sağlık harcamalarının %17’sini oluşturduğunu belirtmektedir. Günümüzde bir epidemi olarak tanımlanan diyabet, gerek bireysel olarak gerek toplumsal olarak insan sağlığını olumsuz etkilemekte, yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmakta ve devletlere ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir (Satman ve ark, 2002).

1.7.4. Diyabette Tanı Kriterleri

1. Hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyinin % 6,50'nin üzerinde olması veya
2. Açlık plazma glukozu (APG) 126 mg/dL ve üzerinde olması veya
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozu 200 mg/dL ve üzerinde olması veya
4. Diyabet semptomlarıyla birlikte rastgele herhangi bir andaki plazma glukoz değerinin 200 mg/dL ve üzerinde olmasıdır.

Amerikan Diyabet Birliği (2017), bariz diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlarda, diyabet tanısının konulabilmesi için yukarıdaki kriterlerden birinin olması ve daha sonraki bir gün tercihen aynı yöntemle tekrardan test edilmesi gerektiğini belirtmiştir.

1.7.5. Diyabetin Sınıflandırılması

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2017), diyabeti klinik olarak Tip 1 DM, Tip 2DM, Gestasyonel DM ve Diğer Spesifik DM türleri olarak 4 gruba ayırır. Bunlardan üçü (Tip 1 DM, Tip 2 DM ve Gestasyonel DM) primer form olarak bilinirken, diğeri (spesifik DM türleri) sekonder form olarak bilinmektedir.

1. Tip 1 DM : Pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasarına bağlı olarak gelişen mutlak insülin eksikliği vardır. Kanda immün hasarın belirteçleri saptanabilir. Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmektedir (Robertson, 2009). Ancak son yıllarda yetişkin yaşlarda saptanan tip 1 diyabet vakaları da artmaktadır. Erişkin yaşta (genellikle 30 yaşından sonra) görülen tip 1 diyabet formu, 'erişkinde latent otoimmün diyabet' (latent autoimmune diabetes in adult, LADA) olarak adlandırılmaktadır. Eksojen insülin uygulaması tedavinin temelini oluşturur (Muazu ve ark, 2016).
2. Tip 2 DM: Başlıca insülinin etkisinde veya sekresyonunda oluşan bir bozukluk sonucu gelişir. Hastalarda giderek artan insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur. Tip 2 diyabet, genellikle obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak daha sık görülmektedir. Yaşlanma ile sıklığı artmaktadır. Hastalar sağlıklı beslenme, yeterli fiziksel aktivite ve oral hipoglisemik ajanlar ile hiperglisemiden korunabilir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kan glukoz seviyeleri kontrol edilemediğinde insülin tedavisi gerekebilir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, 2014).

3. Gestasyonel DM: Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Blumer ve ark, 2013). Genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra insan plasental laktojen hormonunun (hpl) insülinin etkilerini inhibe etmesine bağlı olarak gelişmektedir (Al-Noaemi ve Shalayel, 2011). Gestasyonel diyabette doğumdan sonra glukoz metabolizmasında düzelme görülmekle beraber, bu durumun sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir. Ayrıca ileri yaşlarda tip 2 diyabet geliştirme ihtimalleri fazladır (Kim ve ark, 2002).
4. Spesifik DM türleri: İlk üç diyabet türü dışında, farklı bazı durumlar da diyabete neden olabilir. Bunlar gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) gibi monogenik formlar, lipoatrofik diyabet gibi genetik defektler, pankreatit gibi ekzokrin pankreas hastalıkları, hipertroidizm gibi endokrinopatiler, glukokortikoidler gibi ilaca bağımlı gelişen diyabet formu, enfeksiyonlar, stiff-man sendromu gibi immün kaynaklı diyabet formu ve down sendromu gibi diyabetle ilişkili genetik sendromlardır (TEMD, 2017).

1.7.6. Diyabetin Komplikasyonları

1.7.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları başlıca 4 ana başlıkta incelenebilir (Tüzün, 2015).

Bunlar:

- Diyabetik Ketoasidoz
- Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
- Laktik Asidoz
- Hipoglisemi

Diyabetik Ketoasidozda insülin eksikliği ile birlikte kontr-regülatör hormonların (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) aşırı artışı söz konusudur. Glukagona karşı azalan insülin oranı karaciğerde glukoneogenez, glikojenoliz ve keton

oluşumu artar. Ayrıca kas ve yağ dokudan karaciğere yağ asidi ve aminoasit sevkiyatı artar. Bulantı ve kusma sıklıkla görülmektedir. Diyabetik ketoasidozda durum bilinç bulanıklığı ve komaya kadar gidebilmektedir (Srivastava, 2006).

Diyabetik Ketoasidoz ile oluşum mekanizması yaklaşık olarak aynı olan Hiperglisemik Hiperozmolar Durumda, az da olsa var olan insülin keton oluşumunu engellemektedir. Hiperglisemik Hiperozmolar Durumda dehidratasyon ön plandadır ve daha çok yetişkinlerde ve ilerleyen yaşlarda görülmektedir. Mortalitesi diyabetik ketoasidoza göre 10 kat daha yüksektir (Fayfman ve ark, 2017).

Laktik asidoz, diyabetik hastalarda dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda veya şiddetli hipoksi durumlarında nadir olarak görülebilen bir komplikasyondur (Reddy ve ark, 2015). Metformin kullanımı ile glukoneogenezin baskılanması sonucu hastalığın seyrinin ağırlaşabileceği belirtilmektedir (Kuan ve ark, 2017).

Hipoglisemi ise diyabetin en sık karşılaşılan akut komplikasyonudur. Kan glukoz seviyesinin ani bir şekilde 70 mg/dL altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Soğuk terleme, bulantı, çarpıntı, titreme baş ağrısı, halsizlik, açlık ve konfüzyon gibi klinik belirtiler vermektedir (Seaquist ve ark, 2013). Serebral fonksiyon kaybı nadirdir. Glukoz tedavisi ile semptomlar genellikle düzeltilmektedir (Ünal ve ark, 2015).

1.7.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Hipergliseminin sebep olduğu kronik hasarlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar genel olarak serebrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklardır. Mikrovasküler hastalıklar ise diyabetik retinopati, diyabetik böbrek hastalığı ve nöropatidir (Pradeepa ve Mohan, 2017).

Diyabetik retinopati, retinadaki küçük damarların uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak tahrip olması sonucu gelişen mikrovasküler bir komplikasyondur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde körlüğe en fazla neden olan hastalık olarak ifade edilmektedir. Körlük 20-74 yaş arası yetişkinlerde görülmektedir. Tip 1 diyabet vakalarında görülen körlük Tip 2 diyabet vakalarında görülene oranla daha fazladır. Diyabet prevalansı ve diyabetik bireylerin uzun yaşam beklentileri göz önüne alınarak, diyabetik retinopatinin giderek artacağı tahmin edilmektedir (Olivares ve ark, 2017).

Diyabetik böbrek hastalığı, glomerüler bazal membranın incelmeye, artmış ekstraselüler matriks formasyonu ve podosit kaybı ile karakterize olan sık görülen bir mikrovasküler komplikasyondur. Diyabetik nefropati ile proteinüri ve glomeruler filtrasyon hızında değişiklikler gözlenir. Glomerüler filtrasyon hızı başlarda fazladır ancak giderek azalır. Diyabetik retinopati son dönem böbrek hastalıklarının en başta gelen nedenidir. Prevalansı birçok ülkede artış göstermektedir (Han ve ark, 2017).

Diyabetik nöropati, diyabetin majör mikrovasküler komplikasyonudur. Vücudun duyu-motor sisteminde bozulmalara yol açar ve diyabetin süresine bağlı olarak hastaların yaklaşık yarısını etkilediği bildirilmektedir (Alam ve ark, 2017). Diyabetik nöropati periferik duyu ve motor sinirleri yanında otonom sinir sistemini de etkiler. Kardiyovasküler otonom nöropati, egzersiz intoleransına, ortostatik hipotansiyona ve istirahat taşikardisine sebep olur. Ayrıca bu hastalarda latent miyokard infarktüsü ve aritmiye bağlı mortalite de artmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, 2014).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde diyabetin payı oldukça büyüktür. Diyabete bağlı kardiyovasküler hastalıkların mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, aterosklerotik plak oluşumu ile diyabet arasındaki ilişkinin kuvvetle muhtemel olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde ölümlerin primer nedenidir ve bu hastalıklar diyabetik hastaların sağlık harcamalarının en büyük bölümünü oluşturur. Diyabetli bireylerde koroner ve periferik vasküler sistemde hasar oluştuğunun birçok çalışmada rapor edildiği belirtilmektedir. Aynı şekilde diyabetli bireylerde serebrovasküler hastalık riskinin arttığı ve özellikle tip 2 diyabeti olan bireylerde bu riskin %150-400 oranla daha fazla olduğu ifade edilmektedir (Fowler, 2008).

1.7.7. Diyabetin Önlenmesi ve Kontrol Altına Alınması

Nikotinamid veya verem aşısı gibi ajanlarla yapılan çalışmalara rağmen Tip 1 diyabeti önlemek günümüz itibarıyla mümkün değildir. Ancak yaşam tarzında değişiklikler yaparak Tip 2 diyabetin gelişim riski azaltılabilmektedir (Lindström ve ark 2006). 1991 yılında İsveçte diyabetin yaşam tarzı değişikliği ile ilişkisini gösteren bir çalışma yapılmış ve sonuçta Tip 2 diyabetin önlenmesi veya progresyonunun ertelenmesinde uygun diyet ve egzersiz programının etkili olduğu bildirilmiştir (Eriksson ve Lindgarde, 1991). Diyabetin besin kıtlığı olan bölgelerde fazlaca görülmesiyle birlikte malnutrisyonla ilişkili olabileceği düşüncesi de ilgi çekici bir husustur (Mustaffa,1985 ; Ramachandran ve ark, 1988). Yine başka bir

çalışmada diyet ve egzersizin glukoz tolerasyonu üzerine etkisi araştırılmış, diyet ve egzersizin diyabetin insidansını azaltabileceği belirtilmiştir (Pan ve ark, 1995). Diyabet önleme programı çalışma grubunun ortalama 2.8 yıl boyunca izlediği prediyabetli 3234 kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada ise yaşam tarzı değişikliğinin diyabetik hastalarda metforminden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Knowler ve ark, 2002). Amerikan Diyabet Birliği (2014) prediyabetli hastaların en az yılda bir kez diyabet gelişimi ve kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir.

Diyabetin kontrol altına alınmasında bir başka yöntem insülin ve oral antidiyabetik ajanlardır. Genelde tip 2 diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ajanlar, gerekli durumlarda ise insülin kullanılırken tip 1 diyabette insülin tedavisi şarttır (Champe ve ark, 2007, s. 337-347). Gestasyonel diyabette ise hasta uygun beslenme tedavisi ve egzersiz programları ile izlenir. Glisemik kontrol sağlanamadığında insülin tedavisine başvurulur (Buchanan ve ark, 2012). Erişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (2017) kılavuzunda aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

Tablo 1. Erişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelik
HbA1c	≤%7	%6 - 6.5
Açlık kan şekeri (APG)	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
Öğün sonrası ilk saat APG		< 140 mg/dL
Öğün sonrası ikinci saat APG	<160 mg/dL	< 120 mg/dL

1.7.8. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Oksijenin 2 milyar yıl önce atmosferde önemli miktarlarda bulunmadığı bilinmektedir. Bu durum büyük olasılıkla siyanobakterlerin fotosentez evrimi nedeniyle. Bu evrimsel süreç sonunda siyanobakterler metabolizmalarını sürdürebilmede önemli bir avantaj kazanmış ancak yan ürün olarak atmosfere fazla miktarda oksijen yayılmıştır. Bu oksijenin büyük kısmı bugünkü kayaların metalik oksit çökeltilerinin oluşmasıyla tüketilmiştir. Bu olay büyük

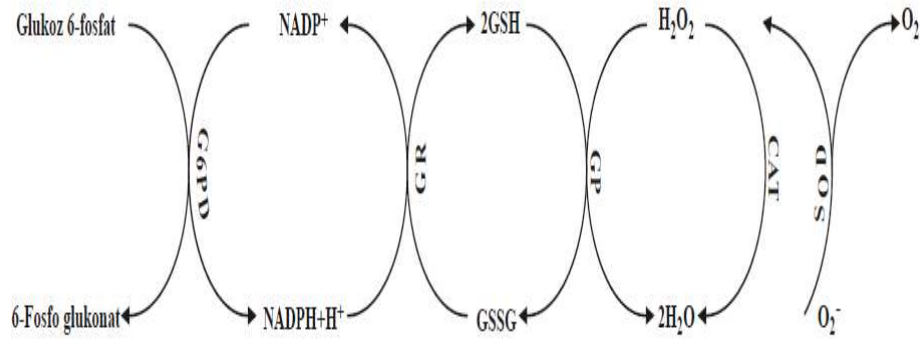
oranda tamamlandıktan sonra atmosferde oksijen birikmiştir. Atmosferde oksijenin artmasının iki büyük avantajı vardır. Bunlardan ilki, canlıların ultraviyole ışıklardan korunmasını sağlayan ozon tabakasının oluşumudur. İkincisi ise suda çözelti halinde bulunan ferröz (Fe^{+2}) demirin sıvı ortamlardan ayrılmasıdır. Bugün nehir ve deniz gibi su birikintileri çözünebilen demiri iz miktarda içermektedir. Demir (Fe^{+2}), hidrojen peroksit ile hızlıca tepkimeye girerek oldukça toksik hidroksil radikalleri oluşturmaktadır ve bu yüzden suyun demirden ayrışması canlılar için bir avantajdır (Lane, 2004). Aynı zamanda oksijenli ortamda yaşayan canlılar oksijenin toksik etkilerinden korunabilmek için antioksidan savunma mekanizması geliştirmiştir (Wiedenheft, 2005).

Serbest radikaller, yapısında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran reaktif karakterdeki atom veya molekülü ifade eder (Mercan, 2004). İnsan vücudunda reaktif oksijen ve nitrojen türleri sürekli olarak üretilmektedir. Bunlar, enerji üretimi, immün fonksiyonlar, kimyasal sinyal gibi birçok hücrel mekanizma için elzemdir (Karabulut ve Gülay, 2016). Reaktif oksijenler elektron alabilmek için lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile tepkimeye girmektedir. Bu oksidan bileşikler ortamda fazla miktarda olduğunda membrandaki lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak geçirgenliğin bozulmasına, sonrasında ise hücre içi iyon dengesizliğine neden olmaktadır (Kellogg ve Fridovich, 1977). Organizmada en çok görülen reaktif oksijen türleri doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojenin çıkmasıyla oluşan lipid radikalleridir. Doymamış yağ asitleri önce oksijenle tepkimeye girerek lipid peroksi radikalini, daha sonra ise lipidlerle zincir reaksiyonu yapmak suretiyle lipid hidroperoksitleri oluşturur (Sezer ve Keskin, 2014). Malondialdehit (MDA) gibi tiyobarbitirik asit reaktifleri (TBARS) lipid peroksitlerin en bilinen aldehit formudur. Araşidonik asitin oksijen ile teması veya çoklu doymamış yağ asitlerinin non-enzimatik oksidatif yıkımı sonucu oluşabilmektedir. Bu nedenle, lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA ölçümü hücrel oksidatif hasarın şiddetini ölçmede kullanılmaktadır (Akagün, 2009).

Oksidatif stres genel olarak prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönüne kayması sonucu oluşan dengesizlik olarak ifade edilebilir. Sigara, viral enfeksiyonlar, inflamasyon, iskemi reperfüzyonu, geçiş metallerinin birikimi, kemoterapi ilaçları ve radyasyon gibi birçok etken oksidatif stresi artırabilir (Sezer ve Keskin, 2014). Birçok hastalığa temel oluşturduğu bilinen oksidatif stres üzerine son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Al-Azzawie ve Alhamdani (2006) oleuropeinin oksidatif stresi azaltarak antidiyabetik etki gösterdiğini belirtmiştir. Oksidatif stresin ateroskleroz oluşumunda da önemli bir etken olduğu bildirilmektedir (Westhuyzen, 1997). Yine miyokard infarktüsünde

de olguların büyük bir bölümünün altında yatan sebep aterosklerozdur (Nazam Ansari ve ark, 2007). Yapılan başka bir çalışmada oksidatif stresin Alzheimer hastalığı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kurian ve ark, 2017).

Canlılar serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için hem hücre içinde hem de hücre membranında etki gösteren koruyucu mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmalar hem radikal üretimini engellemekte hem de oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmakta görevlidir. Canlı organizmaların geliştirdiği bu sisteme antioksidan savunma sistemi denilmektedir. Bu sistemde görev alan maddelere de antioksidanlar adı verilmektedir. Özellikle son 20 yıldır biyolojik sistemde mekanizması daha iyi anlaşılmaya başlandıktan sonra antioksidanların hastalıklara karşı koruyucu etkisi üzerinde birçok çalışma yapılmaya başlanmıştır. Antioksidanlar vücutta sentezlenebildiği gibi gıdalarla dışarıdan da temin edilebilir. Antioksidanları, endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olarak iki gruba ayırabiliriz. Endojen antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) enzimi gibi vücutta üretilen ve mevcut serbest radikallerle reaksiyona girerek onların daha zararlı formlara dönüşmelerini önleyen bileşiklerdir. Eksojen antioksidanlar ise C vitamini, E vitamini, bilirubin ve polifenoller gibi diyetle dışarıdan alınan doğal bileşiklerdir (Naregal ve ark, 2017). Reaktif oksijen türlerine karşı etkili antioksidan savunma sisteminin çalışma mekanizması şekil 1’de gösterilmiştir (Ağgöl, 2012, s. 39).



Şekil 1. Reaktif oksijen türlerine karşı etki antioksidan savunma sisteminin çalışma mekanizması

1.7.9. Deneysel Diyabet Modelleri

Streptozotocin (STZ) ve Alloksan deneysel diyabet modeli oluşturmak için kullanılan ajanlardır. Bu ajanların intravenöz veya intraperitoneal olarak verilmesi ile diyabet modeli oluşturulabilir. Bu ajanlar pankreastaki beta hücrelerini hasara uğratarak insülin salınımının azalmasına ve hiperglisemiye neden olmaktadır (Bell ve Hye, 1983).

Alloksan ilk olarak 1818 yılında Brugnatelli tarafından tanımlanan ve ürik asit oksidasyonu ile sentezlenen antineoplastik bir ajandır. Genellikle monohidrat tuzu şeklinde bulunur. Hidrofiliktir ve nötral pH’da stabil değilken pH 3-4 arasındaki değerlerde stabildir. Nötral pH ve 37°C değerinde yarılanma ömrü yaklaşık olarak 1,5 dakikadır ve sıcaklık azaldıkça yarılanma ömrü uzar. Solüsyonu 4°C değerinin altında saklanmalıdır (Szhudelsky, 2001). Alloksan, yapısal olarak glukozu büyük oranda benzerlik gösterir. Beta hücre membranında bulunan glukoz transport proteini 2 (GLUT2), glukoz gibi alloksanın da beta hücrelerine girişini sağlamaktadır (Lenzen ve Panten 1988). Alloksanın diyabetojenik etkisini gösterirken temel iki etki mekanizmasından bahsedilmektedir. Mekanizmalardan birincisi alloksanın glukokinaz enzimini inhibe ederek glukozun indüklediği insülin sekresyonunu durdurmasıdır (Lenzen, 2008). Diğer mekanizma ise beta hücrelerinde nekroz oluşturmasıdır (Bell ve Hye, 1983).

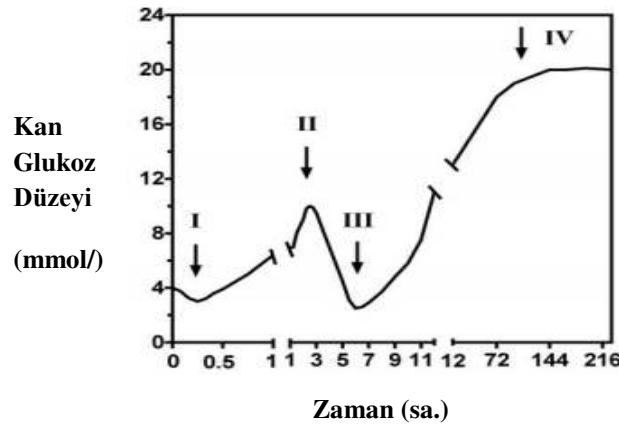
Alloksanın sitrat tampon zltisi içerisinde 3-4,5 pH değeri aralığında, serum fizyolojik veya distile suda hazırlanabileceği bildirilmektedir. Alloksan genellikle tip I diyabet modelinde kullanılmaktadır. Alloksan ile diyabet oluşturmak için intravenöz, intraperitoneal veya subkutan uygulama yapılabilir. Ancak stabilitesinin düşük olması, yarılanma ömrünün kısa olması ve solüsyonunun asidik olmasından dolayı intravenöz kullanımı tercih edilmektedir. Rat ve fare gibi kemirgenlerde kuyruk veninden bolus enjeksiyon olarak uygulanır. Alloksanın diyabetik dozu oldukça dardır. Sıçanlarda intravenöz dozu 65 mg/kg’dır. Fare dozu ise intravenöz 100-200 mg/kg kadardır. İntraperitoneal veya subkutan uygulamada dozaj 2-3 kat daha yüksek tutulmalıdır. İntraperitoneal doz 150 mg/kg altında ise diyabet oluşturulamayabilmektedir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012).

Streptozotocin, streptomycetes achromogenes tarafından sentez edilir (Goud ve ark, 2015). Neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Bell ve Hye, 1983). Streptozotocin pH 4-4.5 aralığında stabildir. Uygulanmadan hemen önce, sitrat tamponu zltisinde çözdürülerek hazırlanmalı, ışıktan korunarak hızlı bir şekilde kullanılmalıdır. Streptozotocin -20 C’de ışıktan korunarak

saklanmalıdır (İrer ve Alper, 2004). Streptozotocin, yapısında glukoz molekülü barındırır ve pankreatik beta hücrelerin içerisine glukoz transport proteini 2 (GLUT2) ile alınır. GLUT2 azalması veya çoklu streptozotocin uygulaması durumlarında diyabetojenik etkinin azaldığı belirtilmektedir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Streptozotocin, DNA zincirinin pankreas adacıklarında kopmasına neden olmakta ve nükleer poli (ADP-riboz) sentetazı uyarmaktadır, böylece hücre içi NAD düzeyini düşürmekte ve proinsülin sentezini inhibe etmektedir (Yamamoto ve ark, 1981).

Streptozotocin tip 1 ve tip 2 diyabet modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Streptozotocinin diyabetojenik doz aralığı alloxan gibi dar değildir. Ratlarda tip 1 diyabet oluşturulurken intravenöz, intraperitoneal ve subkutan uygulama kullanılabilir. Bütün bu uygulamalarda aynı doz değerleri kullanılabilir. Diyabetojenik doz aralığı 40-60 mg/kg olmasına rağmen 35-80 mg/kg gibi daha geniş doz aralıkları da tercih edilebilir. Ancak 40 mg/kg doz değerinin altındaki intraperitoneal uygulamaların ratlarda diyabetojenik etkisi olmadığı belirtilmektedir (Kurçer ve Karaoğlu, 2012). Erişkin ratlarda otoimmün tip 1 diyabet modeli geliştirmek için 5 gün ard arda 40 mg/kg streptozotocin uygulanır. Ratlarda tip 2 diyabet oluşturmak için ise yenidoğan ratlara 1. günde intravenöz veya intraperitoneal streptozotocin uygulanır. 8-10 haftalık olduklarında bu ratlarda orta düzeyde hiperglisemi gelişmektedir (Erbaş, 2015). Zhang ve arkadaşları (2008) 4 hafta boyunca yüksek yağlı diyet sonrası streptozotocinin 30 mg/kg dozda bir hafta ara ile 2 kere intraperitoneal olarak uygulanması ile ratlarda stabil bir tip 2 diyabet modeli oluşturduklarını rapor etmişlerdir. Kumar ve arkadaşları (2014) ise wistar albino cinsi ratlarda 4 haftalık yüksek fruktozlu diyeti takiben 40 mg/kg streptozotocin ile tip 2 diyabet modeli oluşturduklarını rapor etmiştir.

Deneysel diyabet modeli geliştirilirken kimyasal ajan uygulandıktan sonraki saatlerde kan glukoz değerlerindeki dalgalanmalar 4 evrede incelenebilmektedir. Alloxan ve streptozotocin uygulamasından sonra tüm evrelerde görülen kan glukoz yanıtı şekil 2’de gösterilmiştir (Lenzen, 2008).



Şekil 2. Alloksan ve Streptozotocin enjeksiyonundan sonra görülen kan glukoz yanıtı

Birinci evre, alloksan enjeksiyonundan yarım saat sonra başlayan hipoglisemi evresidir. Glukokinaz enziminin inhibisyonu sonucunda enerji eldesinde gerekli olan glukoz fosforilasyonunun baskılanması ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Streptozotocin glukokinaz enzimini inhibe etmediği için bu evre streptozotocin kullanımı ile gerçekleşmez. İkinci evre, alloksan veya streptozotocin enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra meydana gelen kısa süreli hiperglisemi fazıdır. Bu hipergliseminin insülin salgılanmasının inhibisyonuna ve karaciğer hasarına bağlı olarak depo glikojenin ani yıkımına bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Üçüncü evre, enjeksiyondan 4-8 saat sonra gözlenen ikinci bir hipoglisemi evresidir. Bu evrenin pankreas beta hücrelerinin ani yıkımına bağlı olarak içerisindeki insülinlerin dolaşıma salınması sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu evre, diyabetik model oluşturulurken ilk 24 saat içinde gerçekleşen ölümlerin sorumlusudur. Son evre ise kalıcı hiperglisemi evresidir. Son kalıcı hiperglisemi, pankreas beta hücrelerinin ani yıkımı sonucunda dolaşıma katılan insülinin kandan temizlenmesi sonucunda meydana gelmektedir (Lenzen, 2008).

1.8. Zeytin Yaprığı ile İlgili Literatür Bilgileri

1.8.1. Zeytin Ağacının Özellikleri ve Bilimsel Sınıflandırılması

Zeytin Oleaceae familyasından bir bitki olup, adı Latince ‘‘Olea’’ dan gelmektedir. Oleaceae familyası dünyada oldukça geniş yayılım gösteren, 29 cins ve yaklaşık 600 tür

içeren bir familyadır (Zeybek ve ark, 2012). Ülkemizde ise oleaceae familyasından 7 cinse ait türlere rastlanmaktadır. Bunlar; olea, fraxinus, phillyrea, ligustrum, fontanesia, osmanthus ve jasminum türleridir (Erşen Bak, 2006, s. 8). Olea cinsinin ülkemizde tarımı yapılan ve doğal yayılış gösteren tek türü Olea europaea'dır (Bıçakçı ve ark, 2009). Oleaceae familyasının, olea cinsinin 29 türünden biri olan Olea europe'nın iki alt türü bulunmaktadır. Bunlar: Olea europea oleaster (delice zeytin) ve Olea europea sativa (kültür zeytini). Yabani zeytin ya da delice (Olea europaea oleaster) akdeniz havzasında doğal yayılım göstermektedir. Kültür zeytini (Olea europaea L. sativa) ise delicenin aşılınması ile elde edilmektedir. Yabani zeytin(delice) çalı formundadır ve olumsuz çevresel şartlara karşı direnci kültür zeytinine oranla daha yüksektir. Kültür zeytini ise genelde ağaç formunda olup iri meyveli, iri yapraklı ve yüksek oranda yağ kompozisyonuna sahiptir. 1 litre zeytinyağı elde etmek için 4-7 kg kültür zeytini gerekirken, bu miktar yabani zeytinde 20 kg kadardır (Efe ve ark, 2013).

Zeytinin dünya üzerinde 27 türü ve 600 dolaylarında çeşidi vardır. Türkiye'de yetişen zeytin meyvesinin sistematik sınıflandırılmasındaki yeri tablo 2'de verilmiştir (Efe ve ark, 2013).

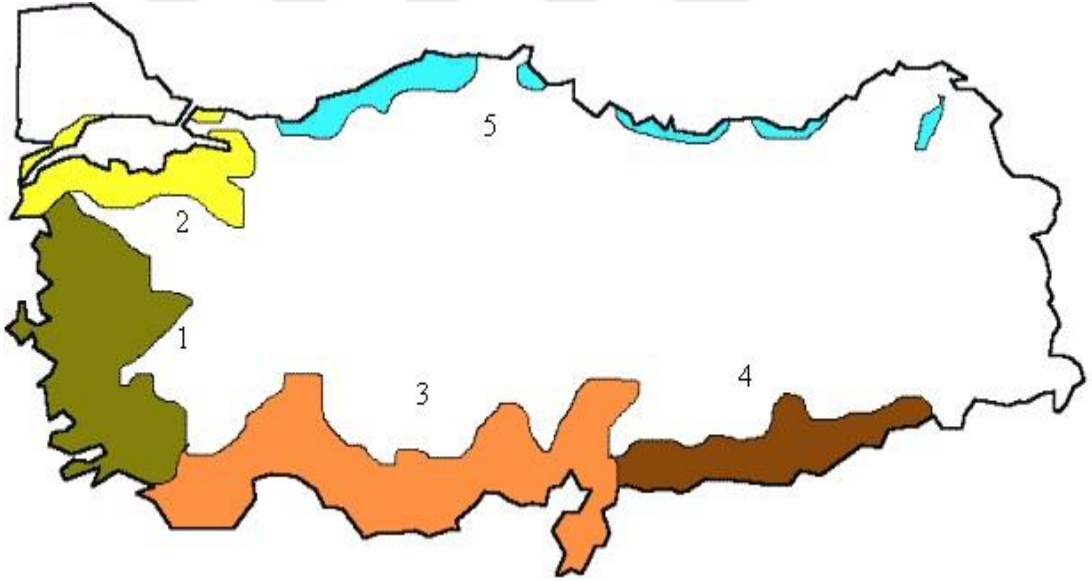
Tablo 2. Ülkemizde yetişen zeytin meyvesinin sistematik sınıflandırılmasındaki yeri

Alem	Bitkiler (plantae)
Bölüm	Kapalı tohumlular (magnoliophyta)
Sınıf	İki çenekliler (magnoliopsida)
Takım	Lamiales
Familya	Oleaceae
Cins	Olea
Tür	Olea europaea
Binominal ad	Olea europaea l.

Zeytin ağacı, yaklaşık olarak 2- 10 metre boyları arasındadır. Genellikle ömürleri 300-400 yıl kadardır ancak 2000 yıl yaşayabilen dayanıklı türleri de vardır. Bitkinin çiçeklenme dönemi mayıs ayına denk gelmektedir. Zeytin ağacının meyveleri önceleri yeşil renktedir. Ekim-Kasım aylarında olgunlaşarak meyveler mor-siyah bir renk almaktadır (Karabina ve ark, 2016). Zeytin, hasattan sonra acı tatta olduğu için taze olarak tüketilememektedir. Öncelikle bu acı tadın giderilmesi ve tüketime uygun hale gelmesi gerekmektedir. Zeytine acı tadı veren bileşik, içeriğine bulunan "Oleuropein"dir (Susamcı ve ark, 2011) .

Oleuropein, glikozid yapıda bir polisakkarittir ve meyvenin ham olduğu dönemde fazla düzeyde bulunurken olgunlaştıkça düzeyi azalmaktadır. Zeytinin meyveleri genellikle salamura edilerek siyah veya yeşil olarak tüketilmekte yada yağı çıkarılarak tüketilmektedir (Eskiyörük, 2016).

Anadolu’da zeytin yetiştiriciliğı yıllardan beri yapılmaktadır. Gümrük ve Ticaret Bakanlığı (2016), ülkemizde zeytin üretiminin Akdeniz ile Ege kıyılarında ve Marmara bölgesinde geniş yayılım alanına sahip olduğunu bildirmiştir. Zeytin üretiminde ağaç varlığı ve üretim kapasitesi ile Ege Bölgesi ilk sıradadır. Daha sonra, Marmara, Akdeniz, Güneydoğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi gelir. Dünya sıralamasında ülkemiz; İspanya, İtalya, Yunanistan ve Tunus’un ardından en fazla zeytin ağacı bulunduran beşinci büyük ülkedir (Özkaya, 2003). Gümrük ve Ticaret Bakanlığının (2016), ülkemizde zeytin üretilen bölgeleri ve zeytin üretim istatistiklerini gösteren verileri şekil 3 ve şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Türkiye’de zeytin üretilen bölgelerimiz

YILLAR	Alan (Ha)	Ağaç Sayısı (Bin adet)	Zeytin Üretimi (Ton)			Zeytinyağı Üretimi (Ton)
			Sofralık	Yağlık	Toplam	
2004-2005	644.000	107.100	400.000	1.200.000	1.600.000	145.000
2005-2006	662.000	113.180	400.000	800.000	1.200.000	115.000
2006-2007	711.842	129.265	556.000	1.211.000	1.767.000	165.000
2007-2008	753.000	139.594	455.385	620.469	1.075.854	72.000
2008-2009	774.370	151.630	512.103	952.145	1.464.248	130.000
2009-2010	778.413	153.723	460.013	830.641	1.290.654	147.000
2010-2011	826.199	157.156	375.000	1.040.000	1.415.000	160.000
2011-2012	798.493	155.427	550.000	1.200.000	1.750.000	191.106
2012-2013	813.765	157.904	480.000	1.340.000	1.820.000	195.000
2013-2014	813.765	167.030	390.000	1.286.000	1.676.000	160.000
2014-2015	826.091	168.997	438.000	1.330.000	1.768.000	190.000
2015-2016*	836.934	171.991	400.000	1.300.000	1.700.000	175.000

Şekil 4. Zeytin üretim istatistikleri

1.8.2. Tarihsel Süreç

Batı Uygarlıklarının dillerinde "olea, olivum, olive" gibi kelimelerle ifade edilen "zeytin" kelimesi Orta Doğu Uygarlıklarının dillerinde "zeyt" olarak ve Arapça'da ise "zeytun" olarak geçtiği bilinmektedir (Küçükkömürler, 2007). Yapılan araştırmalar sonucunda zeytin ağacının anavatanı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bir görüşe göre zeytin ağacının anavatanı Hatay, Gaziantep ve Kahramanmaraş yöresi olarak ifade edilirken (Eskiyörük, 2016) başka bir görüşe göre ise bu coğrafya Suriye'dir (Özdizbay, 2004). Konu hakkında farklı görüşler mevcut olsa bile, zeytini farklı amaçlar için kullanan ve ilk kez bir kültür bitkisi olarak yetiştiren toplumun M.Ö. 4000 yıllarında yaşayan Samiler olduğu kesindir (Kaplan ve Karaöz, 2011).

Akdeniz havzasında geniş yayılım gösteren zeytinin, bu bölgelerde kurulmuş farklı medeniyetler tarafından da üretildiği ve farklı kullanım alanlarına sahip olduğu bilinmektedir. Hitit Uygarlığı'nda zeytin yağının kozmetik bir ürün olarak kullanıldığı, M.Ö. 1600 yıllarında Nil Nehri kıyılarında zeytin üretimi yapıldığı, Antik Yunan'da yapılan olimpiyat oyunlarında zeytin dallarından yapılmış taç takma geleneğinin olması, Eski Girit'te hiyeroglifle yazılmış "zeytin" ifadesinin bulunması zeytinin önemini ortaya koymaktadır. Yine 3 büyük dinde de zeytin kutsal bir meyve kabul edilmektedir (Abalı, 2014).

1.8.3. Zeytin Yapracağının Yapısı Ve Özellikleri

Zeytin ağacı her mevsimde yeşil yapraklıdır. Dökülen yaprağın yerine yeni yapraklar çıktığı için, zeytin ağaçları daima yeşil görünümündedir. Genç ağaçlarda yapraklar daha küçük ve koyu yeşil renktedir. Yaprakların üst kısmı açık yeşil renkte, alt kısımları ise mat yeşil renktedir. Yaprak boyutları ve yaprak şekli zeytinin çeşitlerine göre değişmektedir. Yapraklar sapsız, 8-86 x 4-24 mm boyundadır. Çiçekleri beyaz renkli, hoş kokulu ve 3-4 mm boyundadır (Zeybek ve ark, 2012). Hastalık, aşırı sıcak veya soğuk gibi durumların olmadığı dönemlerde yapraklar, yaklaşık olarak 18–30 ay yaşamaktadır (Efe ve ark, 2013).

1.8.4. Zeytin Yapracağının Biyolojik Potansiyelleri

Zeytin ağacının sadece meyvesi ve meyvesinden elde edilen yağı değil, aynı zamanda yaprağı da insan sağlığı açısından önemlidir. Yüzyıllardan beri yetiştiği coğrafyalarda zeytin yaprağı, ilaç olarak kullanılmaktadır. Günümüzde de zeytin yaprağının sağlık açısından faydalarını gösteren birçok bilimsel çalışma mevcuttur.

Zeytin yaprağının bileşiminde birçok fenolik bileşen bulunmaktadır. Zeytin yaprağının ekstraktlarında tanımlanan en bilinen fenolik bileşikler ; oleuropein, hidroksitirozol, verbaskozid, apigenin 7-glukozid ve luteloin 7-glukozid'tir (Benavente-Garcia ve ark, 2000). Bu fenolik bileşenler dünya çapında bilim insanlarının ilgisini uyandırmakta ve hayvan ve insan deneyleri üzerinde sağlık açısından yararları rapor edilmektedir. Bu sağlık yararı çalışmaları genellikle antioksidan etki, anti-hipertansif etki, hipoglisemik etki, hipokolesterolemik etki, kardiyoprotektif etki, anti-inflamatuvar etki, antiviral-antimikrobiyal etki üzerine yoğunlaşmıştır (Jemai ve ark, 2009; Susalit ve ark, 2011; Khalatbary ve Zarrinjoei, 2012; Kontogianni ve ark, 2013; Nekooeian ve ark, 2014b).

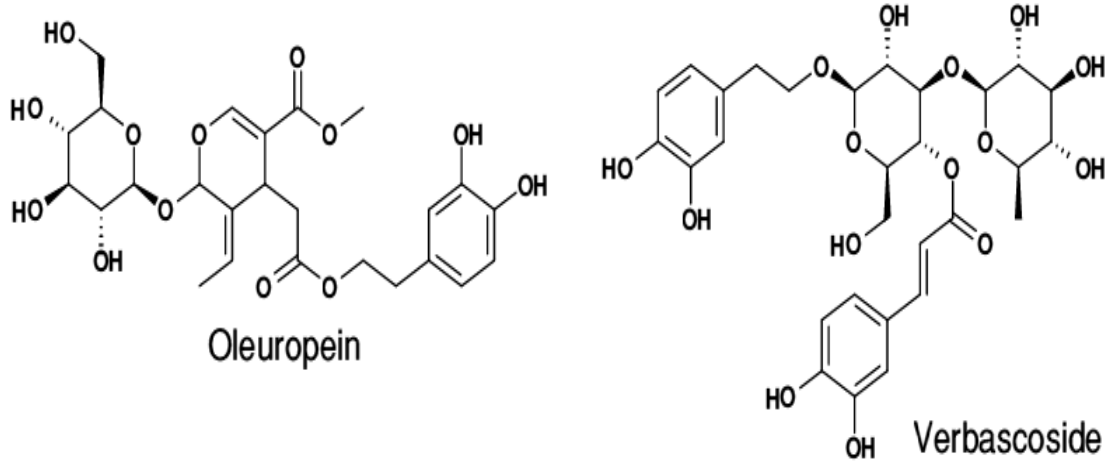
Fenolik bileşenler bitki metabolizmasının sekonder ürünleridir. Bu bileşenler, bitkilerde patojen atak ve böcek saldırıları sırasında üretilir ve bitkiyi zararlı etkenlere karşı korur. Zeytin yaprağında tanımlanan 5 grup fenolik bileşen vardır (Benavente-Garcia ve ark, 2000). Bunlar:

1. Oleuropeosidler (*Oleuropein* ve Verbaskozid)
2. Flavonlar (Luteolin-7-glukozid, Apigenin-7-glukozid, Diosmetin-7-glukozid, Luteolin ve Diosmetin)
3. Flavonoller(Rutin)

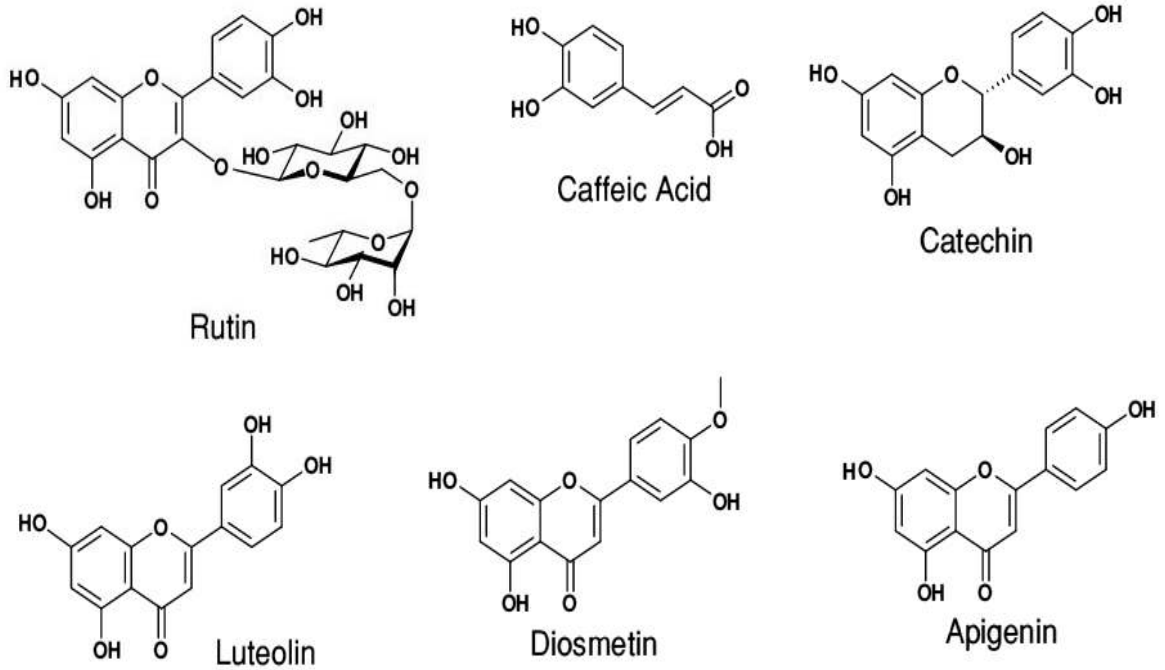
4. Flavan-3-ol ler (Kateşin)

5. İkame Fenoller (Tirozol, Hidroksitirozol, Vanilin, Vanillic asid, Caffeic asid)

Bu fenolik bileşenlerin kimyasal yapıları şekil 5 ve şekil 6’te gösterilmiştir (Armutcu ve ark, 2011).



Şekil 5. Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan oleuropesidler ve kimyasal yapıları



Şekil 6. Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan flavonoidler ve kimyasal yapıları

diğer zeytin ürünlerine göre çok daha fazladır. Beauchamp ve ark (2005)'a atfen, Yıldız ve Uylaşer (2011) zeytin yağındaki oleuropein oranının %0.005-0.12 arasında iken, zeytin yapraklarında bu oranın %1-14 arasında olduğunu belirtmiştir. Yine zeytin yapraklarındaki polifenollerin ve flavonoidlerin total içeriği 100 gramda 2.058 mg gallik asit eşdeğeri ve 858 mg kateşin eşdeğeri olarak bulunmuştur ki bu miktar siyah üzüm ile aynı değerdedir (Makris ve ark, 2007).

Zeytin yaprağında bulunan oleuropein, oleuropein metaboliti olan hidroksitirozolün ve diğer fenolik bileşenlerin antioksidan etkiye sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada oleuropein ve hidroksitirozolün lipid peroksidasyonunu önlemede E vitamini analogu olan trolox'tan daha etkin olduğu gösterilmiştir (Umeno ve ark, 2015).Yapılan başka bir çalışmada, zeytin yapraklarından elde edilen oleuropeinin oksidatif stres, enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar üzerine etkileri alloxan verilmiş diyabetik tavşanlarda araştırılmış ve oleuropeinin diyabet ile gelişen hiperglisemi ve oksidatif stresi inhibe etme potansiyeli olduğunu ve oksidatif stresle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir (Al-Azzawie ve Alhamdani, 2006). Yine bir başka çalışmada Hidroksitirozol ve Oleuropeinin DNA ve lipid oksidasyonu üzerinde doğal ve sentetik antioksidanlardan daha fazla antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (Jalarama Reddy ve ark, 2015).

Benavente-Garcia ve arkadaşları (2000) zeytin yaprağında bulunan flavonoller, flavan-3-oller ve katekol yapılı flavonların; 2,22-azinobis (3-etilbenzotizolin-6-sulfonik asit; ABTS) radikal katyonu için, en etkili fenolik bileşik antioksidanları olduğunu ve bunun sebebinin flavonoid yapısında daha fazla serbest hidroksil grubu bulunmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Ayrıca fenolik madde gruplarının zeytin yaprağında bulunduğu gibi birlikte bulunması durumunda sinerjistik etki gösterdikleri belirlenmiştir. Büyükbalcı ve El (2008), zeytin yapraklarından hazırlanan çayın 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH) ve hidrojen peroksit radikallerine karşı antioksidan etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada ise Balıkesir-Edremit yöresinden toplanan zeytin yapraklarının pankreas beta hücreleri üzerinde etkisi araştırılmış ve beta hücrelerindeki hidrojen peroksit (H₂O₂) toksisitesini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada zeytin yaprağı ekstresi ile sadece oleuropein etkisi karşılaştırılmış ve zeytin yaprağı ekstresinin daha fazla antioksidan etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Cumaoglu ve ark, 2011). Antioksidan kapasite ile ilgili yapılan bir çalışmada zeytin yaprağının kuru yaprak ekstresinin yaş yapraklara oranla daha fazla antioksidan potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Kamran ve ark, 2015).

1.8.4.2. Zeytin yaprağının hipoglisemik etkisi

Zeytin yaprağındaki polifenollerin hipoglisemik etki gösterdiği günümüzde bazı araştırmalarla gösterilmiştir. Bu hipoglisemik etki özellikle oleuropein bileşenine atfedilmektedir. Gonzalez ve arkadaşları (1992) zeytin yaprağının hipoglisemik etkisinin en fazla kışın toplanan yapraklarda olduğunu belirtmiştir. Oleuropein ve diğer fenolik bileşenlerin kan şekerini nasıl düşürdüğünü açıklayan 2 temel teori vardır. Bunlardan birincisi, bu fenolik bileşenlerin glukozu bağımlı insülin sekresyonunu arttırdığı görüşüdür. İkincisi ise bu fenolik bileşenlerin periferik glukoz uptake'ini arttırdığı görüşüdür. İnsülin sekresyonunun kısmi veya mutlak eksikliği durumunda hiperglisemi, ketoasidoz ve hipertrigliserolemi gibi metabolik anomaliler meydana gelmektedir. Bunun nedeni, anormal metabolizma sonucu hepatik glikoz üretiminin artması ve dokulardan glikoz alımının azalmasıdır. Bu durumda vücutta farklı enerji kaynaklarına başvurulacak, artan lipoliz ile birlikte oksidatif stres şiddetlenecektir. Ayrıca kontrol altına alınamayan bu anormal metabolizma, ilerleyen zamanlarda mikrovasküler problemlerin de oluşmasına zemin hazırlayabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda, zeytin yaprağının hipoglisemik etkisi oleuropeinin antioksidan kapasitesine bağlanmaktadır. Jemai ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada diyabetik ratlara 16 mg/kg ve 8 mg/kg oleuropein ve hidroksitirozolün hipoglisemik etkisi araştırılmış ve kan glikozu seviyesi anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca oleuropein ve hidroksitirozolün 16 mg/kg düzeyinde alındığı grupta hipoglisemik etki 8 mg/kg düzeyinde alınan gruba göre daha etkili bulunmuştur. Üstelik bu çalışma, oleuropein ve hidroksitirozol verilen grupta kontrol grubuna göre daha fazla hepatik glikoz konsantrasyonu olduğunu da göstermiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, zeytin yaprağında bulunan majör fenolik bileşenlerden luteolin-4'-O- β -D-glucopyranosidin glikozillenmiş son ürünlerin (AGEs) potansiyel inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada oleuropeinin de glikozillenmiş son ürünleri inhibe ettiği gösterilmiş fakat bunun anlamlı sonuç vermediği gösterilmiştir (Kontogianni ve ark, 2013). Diyabetik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise luteolin ve oleanolik asidin postprandiyal kan glukozunun artmasını önlediği gösterilmiştir (Komaki ve ark, 2003)

Yeni Zelanda'da orta yaşlı aşırı kilolu 46 katılımcı üzerinde yapılan 12 haftalık bir çalışmada zeytin yaprağı ekstresinin insülin sensitivitesini %15 oranında arttırdığı ve pankreatik β hücrelerinin cevabını %28 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca inflamatuvar sitokinler, lipid profili, vücut kompozisyonu, ambulator kan basıncı, karotid

intima-media kalınlığına ve karaciğer fonksiyonlarına bakılmış ve anlamlı herhangi bir etki gözlenmemiştir (Bock ve ark, 2013).

Farklı bir çalışmada 0.5 g/kg düzeyinde zeytin yaprağı ekstresi verilen diyabetik ratlar ile normal ratlar karşılaştırılmış, diyabetik rat grubunda serum glikoz, kolesterol, trigliserid, üre, ürik asit, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) seviyeleri anlamlı ölçüde azalmış fakat bu seviyeler diyabetik olmayan ratlarda değişmemiştir. Ayrıca zeytin yaprağı ekstresi ile bir antidiyabetik ilaç olan glibenclamide karşılaştırılmış ve bu ekstrenin glibenclamide göre daha efektif olduğu bulunmuştur (Eidi ve ark, 2009).

Yine bir başka çalışmada 16 hafta boyunca 20 mg/kg düzeyinde oleuropein desteği verilen alloxan ile indüklenmiş diyabetik tavşanlarda, oleuropein desteği almayan diyabetik tavşanlara göre serum glikoz ile birlikte malonaldehit düzeyine ve enzimatik/non-enzimatik antioksidanlara bakılmış, oleuropein desteği verilen tavşanlarda bu değerlerin diyabet olmayan kontrol grubu tavşanlarla hemen hemen aynı olduğu gösterilmiştir. Oleuropein desteği almayan diyabetik tavşanlarda ise serum glikoz ve malonaldehit seviyesi aynı kalmış, antioksidan sistem parametreleri değişmemiştir (Al-Azzawie ve Alhamdani, 2006).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise, diyabetik ratlara oral olarak 100 mg/kg köri ağacı yaprağı ve 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi verilmiş ve bu ratlarda serum glikoz, kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı ölçüde azalmıştır. Ayrıca bu ekstre antidiyabetik bir ilaç olan metformin ile karşılaştırılmış, metformin serum glikoz seviyesini %62,7 oranında düşürürken bu ekstre serum glikoz seviyesini %55,6-%64,6 oranında düşürmüştür (El-Amin ve ark, 2013).

1.8.4.3. Zeytin yaprağının lipid profili üzerine etkisi

Bugün akdeniz diyetinin temelini oluşturan zeytin yağındaki ve zeytin yaprağındaki fenolik bileşiklerin kardiyovasküler hastalık insidansını azalttığı kabul edilen bir gerçektir. Bazı yayınlarda zeytin yapraklarında bulunan fenolik bileşenlerin, vücuttaki serbest radikallerin zararlı etkisini minimize eden antioksidanlar olarak kardiyovasküler hastalıklardan koruduğu belirtilmektedir (Dell'agli ve ark, 2008; Wang ve ark, 2008; Umeno ve ark, 2015). Bu etkinin sebebi olarak fosfolipaz C aktivasyonu, araşidonik asit metabolizması ve hidrojen peroksidin seviyesinin azalması gösterilmektedir (Singh ve ark, 2008). Zeytin yaprağında bulunan polifenollerin lipid profili üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarla desteklenmektedir.

Somova ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada, 3 farklı zeytin yaprağı ekstresinin antioksidan, hipoglisemik, aterosklerotik, antihipertansif etkileri insülin direnci olan hipertansif sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. İnsülin direnci olan sıçanların total kolesterol oranında %108 artış olduğu, LDL kolesterolde 4 kattan fazla artış olduğu ve erken ateroskleroz geliştirme eğilimi olduğu gözlenmiştir. Zeytin yaprağı ekstreleri ile tedaviden 6 hafta sonra, bu düzeylerin neredeyse tamamen normale döndüğü bildirilmiştir.

Hiperkolesterolemik tavşanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 6 hafta boyunca 10-20 mg/kg oleuropein alımının total kolesterol, trigliserid ve superoksit dismutaz aktivitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada oleuropeinin total kolesterol ve trigliserid düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir ancak superoksit dismutaz aktivitesinin değişmediği belirtilmiştir. Bu çalışmada oleuropeinin 3 veya 6 hafta alımının lipid sirkülasyonunu azaltacağı ve anti-iskemik etki gösterebileceği belirtilmiştir (Andreadou ve ark, 2006).

Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen sıçanlarda aterojenik lipid profilinin izlendiği başka bir çalışmada, tüm gruplara oral olarak günlük 50-100 mg/kg düzeyinde zeytin yaprağı ekstresi verilmiştir. Pozitif kontrol olarak günlük 20 mg/kg düzeyinde Atorvastatin verilmiştir. 8 hafta sonra zeytin yaprağı ekstresi verilen sıçanların serum lipid profiline bakılmış ve total kolesterol ile LDL kolesterol seviyesi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Sonuç olarak zeytin yaprağı ekstresinin aterosklerozda olumlu etkilerinin olabileceği belirtilmiştir (Olmez ve ark, 2015).

Zeytin yaprağının östrojen eksikliğinden kaynaklanan dislipidemi tablosunu iyileştirdiği hipotezi ile overektomili sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 hafta boyunca 200-400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi verilen sıçanlarda alım süresi sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum trigliserid ve VLDL seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiş ancak LDL düzeyinin değişmediği belirtilmiştir. Ayrıca yüksek dozda zeytin yaprağı ekstresi alımının serum östradiol seviyesini anlamlı ölçüde arttırdığı belirtilmiştir (Yoon ve ark, 2015).

Başka bir çalışmada yüksek yağlı diyet verilen ve oleuropein destekli normal diyet verilen tavşanlarda 6 hafta sonucunda serum trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyi ile malonaldehit seviyeleri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda 6 haftanın sonunda aterosklerotik lezyonlar ve intima kalınlığına bakılmıştır. Oleuropein verilen grupta malonaldehit, total kolesterol, serum trigliserid ve LDL düzeyi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ayrıca oleuropein verilen grupta intima kalınlığı anlamlı ölçüde daha az bulunmuştur (Wang ve ark, 2008)

1.8.4.4. Zeytin yaprağının antihipertansif etkisi

Hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler olaylar için en güçlü risk faktörlerinden biridir. Her ne kadar antihipertansif bir diyetle kardiyovasküler hastalık riski azaltılsa da bugün çoğu hipertansiyon hastası normal kan basıncı düzeylerini yakalamak için antihipertansif ilaç kullanmaktadır. Ancak ilaçların yan etkileri ve maliyeti sebebiyle, bu ilaçlara alternatif olabilecek potansiyel bitkisel ilaçlar geliştirmeye ihtiyaç vardır (Romero ve ark, 2016). Yıllardan beri farklı coğrafi bölgelerden insanlar zeytin yaprağını hipertansiyon dahil olmak üzere bir çok hastalıkta kullanmıştır (Bouallagui ve ark, 2011). Zeytin yaprağının antihipertansif potansiyeli gerek geçmiş yıllarda gerekse günümüzde birçok çalışma ile gösterilmektedir.

Sekiz hafta boyunca çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada evre-1 hipertansiyonu olan hastalarda günde iki kez 500 mg zeytin yaprağı ekstresinin sistolik ve diastolik kan basıncı üzerinde günde 2 kez 12.5-25 mg Kaptopril tedavisine benzer şekilde tansiyon düşürücü etki gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda bu ekstrenin lipid profili üzerine de olumlu etki gösterdiği vurgulanmıştır (Susalit ve ark, 2011).

Altı hafta boyunca yaş ortalaması 45 olan 60 prehipertansif erkek katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada bir grup hastaya zeytin yaprağı ekstresi verilmiş, diğer gruptaki hastalara ise polifenol-free diyet uygulanmıştır. Çalışma sonunda zeytin yaprağı ekstresi verilen hastalarda sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada zeytin yaprağı ekstresi verilen grupta lipid profili olumlu yönde ilerlemiştir (Lockyer ve ark, 2016).

Hipertansiyonu olan gönüllü hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 1600 mg oleuropein alımının sistolik ve diastolik kan basıncını azalttığı aynı zamanda nitrik oksit (NO) düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (Cabrera-Vique ve ark, 2015). Hipertansiyon çeşitlerinin bir çoğunda, artmış kan basıncı ile birlikte endotel bağımlı gevşemede bir azalma oluşmaktadır. Nitrik oksit sentezinin nitrik oksit inhibitörleriyle baskılanması sonucunda damar daralması gerçekleştiği ve sonuç olarak kan basıncının arttığı belirtilmiştir (Rodriguez-Rodriguez ve ark, 2009).

Nitrik oksit inhibitörü olan L-NG monometil arjininin (L-NMMA) hipertansiyonu olan ve sağlıklı bireylere enjekte edilmesi sonucunda hipertansif bireylerde sağlıklı bireylere göre basınç artışının daha az olduğu, bununla birlikte, sağlıklı ve hipertansiyonlu bireylere nitrik oksit kaynağı olan nitroprussit verildiğinde her iki grupta da aynı miktarda damar gevşemesi olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, hipertansiyonu olan bireylerde endotel

kaynaklı nitrik oksit üretiminde bir yetersizlik olduğunu ve bu nedenle bazal nitrik oksit salınımının daha düşük düzeylerde bulunduğunu gösterdiği belirtilmiştir (Zarzuelo ve ark, 1991).

Tek yumurta ikizleri üzerinde 8 hafta boyunca yapılan bir çalışmada günlük 500 mg ve 1000 mg dozlarda zeytin yaprağı ekstresinin kan basıncı üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonunda kontrol grubunda ve düşük doz zeytin yaprağı ekstresi alan grupta ortalama kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, yüksek doz zeytin yaprağı ekstresi alan grupta ortalama kan basıncı önemli ölçüde azalmıştır (Perrinjaquet-Moccetti ve ark, 2008).

Yapılan başka bir çalışmada, Tip 2 diyabetli ve renal hipertansiyonu olan sıçanlarda oleuropeinin günlük 20 mg/kg, 40 mg/kg ve 60 mg/kg düzeylerinde alımının kan basıncını düşürdüğü belirtilmiştir (Nekooeian ve ark, 2014a). Oleuropeinin kan basıncını nasıl düşürdüğü konusunda kesin bir bilgi yoktur. Ancak çalışmalar bunu, anjiotensin dönüştürücü enzimi (ACE) baskılayarak ve radikal temizleyici etki göstererek (Sun ve ark, 2017), endotel fonksiyonu restore ederek (Rodriguez-Rodriguez ve ark, 2009), kalsiyum kanalları aktivitesini bloke ederek (Rauwald ve ark, 1994) ve vazodilatör (Hansen ve ark, 1996) etki göstererek gerçekleştirdiğini söylemektedir.

L-NAME(NG-nitro-l-arjinin metil ester) ile hipertansiyon oluşturulmuş ratlar üzerinde 8 hafta boyunca yapılan bir çalışmada ise, oral olarak 100 mg/kg zeytin yaprağı ekstresinin artan kan basıncını tedavi edici özellikte olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca aynı zamanda farklı dozlarda verilen zeytin yaprağı ekstresinin kan basıncı üzerinde farklı etkiler gösterdiği fakat en iyi etkinin 100 mg/kg/gün düzeyinde alınması ile gözlemlendiği rapor edilmiştir (Khayyal ve ark, 2002).

1.8.4.5. Zeytin yaprağının kardiyoprotektif etkisi

Zeytin yaprağındaki aktif bileşiklerin literatürde tanımlanan hipokolesterolemik ve antihipertansif etkisinin yanında diğer kardiyoprotektif etkilere de sahip olduğu rapor edilmektedir. Bu yararlı etkinin sebebi genel olarak zeytin yaprağındaki polifenolik bileşiklerin oksidatif stres ve doku inflamasyonu üzerine olumlu etkilerine bağlanmaktadır (Efentakis ve ark, 2015).

Oleuropeinin miyokardial hasar üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ratlarda iskemi indüksiyonundan önce 20 mg/kg düzeyinde oleuropein alımının kalpte meydana gelen oksidatif stresin önemli bir belirteci olan okside glutatyon ve kardiak

hasarlarda önemli bir belirteç olan kreatin kinaz (CK) salınımını azalttığı gösterilmiştir. Kardiyak doku hasarına sebep olan spesifik moleküler oksidatif değişiklikleri değerlendirmek için fosflipid membranda şiddetli oksidatif değişiklikleri gösteren TBARS konsantrasyonu değerlendirilmiştir. İskemi grubunda TBARS seviyesi 5 kat artarken, oleuropein alan grupta TBARS seviyeleri sham grubuna göre anlamlı ölçüde farklılık göstermemiştir (Manna ve ark, 2004).

Janahmadi ve arkadaşlarının (2015) ratlarda oleuropeinin kardiyoprotektif etkisini değerlendirdiği bir çalışmada, oleuropein ön tedavisinin miyokard infarktüsüne karşı koruyucu olduğu ve miyokard infarktüsüne bağlı olarak gelişen kalp yetmezliği gelişimini önlediği belirtilmiştir. Serum kreatin kinaz-MB, troponin I ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeylerinin ve kardiyak fonksiyonların düzelmesinin sebebi kardiyak hasar ve infarktüs boyutunun azalması olabilir denilmiştir.

Endotelial hücre öncülleri iskemik dokulardaki neovaskülarizasyondan sorumludur. Endotelial hücre öncülleri(EPCs) kemik iliğinde olgunlaşıp, sistemik dolaşıma katılarak vasküler hasarın olduğu bölgelerde yoğunlaşıp hasarın tamir edilmesinde merkezi rol almaktadır. Endotelial hücre öncülleri kemik iliğinden ayrıldıktan sonra bir takım değişiklikler geçirerek olgun endotel hücrelere dönüşebilirler. Böylece endotel hasarın meydana geldiği yerlerde re-endotelizasyon sağlamaktadırlar (Tekeli ve Emerk, 2007). Diğer yandan hipertansiyonla birlikte artan anjiyotensin-II aktivitesi düz kas hücreleri ve endotelde reaktif oksijen türleri meydana getirerek endotel disfonksiyonuna neden olur (Zhang ve ark, 2017). Bir çalışmada oleuropeinin endotelial hücre öncüllerini restore ettiği ve anjiyotensin-II enziminin sebep olduğu endotelial disfonksiyonu önlediği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada oleuropeinin antioksidan etkisinin yanında aynı zamanda hücrenin oksidatif strese adaptif yanıtında merkezi rol oynayan ‘‘nükleer transkripsiyon faktör eritroid 2-ilişkili faktör(Nrf2)’’ ekspresyonunu arttırdığı ve sonuç olarak hem oksijenaz(HO-1) ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Parzonko ve ark, 2013). Hem oksijenaz I enzimi hem karbonmonoksit, demir ve biliverdine dönüştürmesinin yanı sıra aynı zamanda antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan özelliklere sahip olan bir enzimdir (Dulak ve ark, 2008).

Yapılan başka bir çalışmada ise doxorubicin gibi belli bazı ilaçların alınması durumunda oleuropeinin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Doxorubicin ticari adıyla adriamisin olarak bilinen anthrasiklin grubu bir antibiyotiktir. Yüksek düzeyde toksik olduğu için antibiyotik olarak kullanılmamaktadır. DNA ve RNA sentezini inhibe ettikleri için ve replikasyonu önledikleri için daha çok farklı çeşitte kanser türlerinin (rahim kanseri, akciğer

kanseri, lösemi vs.) tedavisinde kullanılmaktadır. Anthrasiklinler dokularda lipid peroksidasyonunun artmasına bağlı olarak serbest radikal oluşumunu arttırabilmektedir. Özellikle kalp kas dokusunda oluşan serbest radikaller kardiyotoksositeye sebep olabilir. Oleuropeinin anthrasiklinler tarafından indüklenen lipid peroksidasyonunu ve kardiyotoksositeyi önlediği bildirilmiştir (Andreadou ve ark, 2007).

1.8.4.6. Zeytin yaprağının antiinflamatuvar etkisi

İnflamasyon, canlı dokuların zedelenmelere karşı gösterdiği bir reaksiyondur. İnflamasyon protektif bir yanıttır ve temel amacı, organizmayı hem hücre zedelenmesinin asıl sorumlusu olan toksinlerden korumak hem de zedelenme sonucunda ortaya çıkan nekrotik hücre ve doku artıklarından temizlemektir (Ferrero-Milani ve ark, 2007). İnflamasyon normal bir fizyolojik yanıttır ancak devam etmesi durumunda dokularda ciddi hasarlar oluşturabilir. Günümüzde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar inflamasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ancak bu ilaçların ülser gibi bazı gastrointestinal problemlere sebep olduğu bildirilmektedir (Laine, 1996).

Yapılan bir çalışmada oleuropeinin metaboliti olan hidroksitirozolün proinflamatuvar sitokinleri, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu doza bağımlı bir şekilde baskıladığı gösterilmiş ve hidroksitirozolün güçlü bir antiinflamatuvar etki oluşturduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark, 2009).

Fakhraei ve arkadaşları (2014) tarafından asetik asit ile indüklenen kronik kolitli ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada 250 mg, 500 mg ve 750 mg dozlarda kuru zeytin yaprağı ekstresinin kolit indüksiyonundan sonraki ardışık 2 gün boyunca oral olarak alınmasıyla kronik intestinal inflamasyonun doza bağımlı olarak azaldığı, ülseratif lezyonların şiddetinin önemli ölçüde azaldığı ve artmış tumor nekrozis faktör-a (TNF-a) ve IL-2 markerlarının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Giner ve arkadaşları (2013) tarafından oleuropeinin kronik kolit hastaları üzerindeki etkisi değerlendirmek için dekstran sulfat sodyum ile indüklenen kronik kolitli farelerde 56 gün boyunca 500 mg/kg oleuropein alımının etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda selüler infiltrasyonda ve hasarlı bölgeye inflamatuvar hücre takviyesinde bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca oleuropein desteği alan grupta İnterlökin-8, interlökin-1β gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı önemli ölçüde azalmıştır. İnterlökin-6 inflamatuvar barsak hastalıklarında akut ve kronik inflamasyonda serum düzeyleri artan bir pro-inflamatuvar sitokindir. İnterlökin-1β'nin artmış seviyeleri ise hastalığın aktivitesi ve aktif lezyon ile

alakalıdır. Bu çalışma oleuropein alımının sodyum dekstran sulfat sodyum ile indüklenen kronik kolit semptomlarını iyileştirmede efektif olduğunu belirtmektedir.

Yapılan başka bir rat çalışmasında, oleuropeinin spinal kord travmasında antiinflamatuvar etkisi değerlendirilmiştir. Ratlar, gruplardan biri spinal kord hasarından hemen sonra 20 mg/kg düzeyinde oleuropein alacak şekilde, diğeri ise hasardan 1 saat sonra oleuropein desteği alacak şekilde 4 gruba ayrılmış ve hasardan sonra 24 saat boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada, oleuropein alan gruplarda zamandan bağımsız olarak TNF- α , interlökin-1 β , nitrotirozin, siklooksijenaz-2 ve peroksizom proliferatör aktive reseptör(PPAR) düzeyleri azalmıştır. TNF- α ve interlökin-1 β spinal kord hasarı sonrasında vasküler geçirgenliğin, inflamatuvar hücrelerin ve iNOS ve COX-2 enzimlerinin artması ile hızlı bir şekilde sentez edilir. Normalde iNOS dokularda bulunmamasına karşın, bazı patolojik durumlarda pro-inflamatuvar uyarıların etkisi ile düzeyi yükselbilmektedir (Khalatbary ve Zarrinjoei, 2012).

1.8.4.7. Zeytin yaprağının antimikrobiyal etkisi

Lee ve Lee (2010) tarafından yapılan bir araştırmada, zeytin yaprağında bulunan oleuropein ve kafeik asidin mikroorganizma üremesini inhibe ettiği ancak zeytin yaprağında bulunan bu fenolik bileşenlerin kombine etkisinin çok daha güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca diğer çalışmalarda bulunan sonuçlara paralel olarak bu kombine etkinin sadece oleuropeinden çok daha güçlü bir antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir.

Oleuropein ve hidroksitirozolün *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio alginolyticus* üzerinde inhibitör özellik gösterdiği belirtilmiştir (Bisignano ve ark, 1999). Oleuropeinin bu etkisinin, yapısında bulunan ortodifenol grubundan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte fenolik bileşiklerin, proteinleri denatürasyona uğratarak hücre zarı permeabilitesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Genel olarak bu bileşikler antimikrobiyal aktivitelerini, hücre membranlarında hasarlar oluşturarak veya hücre peptidoglikanlarını parçalayarak; protein, inorganik fosfat, potasyum veya glutamat gibi sitoplazma bileşenlerinin sızmasına sebep olarak gerçekleştirmektedirler (Sousa ve ark, 2006).

Markin ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada cilt hastalığına sebep olan mantarların % 1.25'lik (ağırlık/hacim) zeytin yaprağı ekstresi ile 3 günlük maruziyet sonunda

üremesinin durduğu, % 1'lik ekstrenin *Candida albicans* üzerinde 24 saat içinde etkili olduğu, % 0.6'lık ekstrenin *Escherichia coli* patojeninin tamamını 3 saatlik sürede yok ettiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre zeytin yaprağının antimikrobiyal etkisinin oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir.

Ma ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan bir çalışmada, *Ligustrum lucidum* (Oleaceae)'dan izole edilen lucidumosid C, oleosid dimetilester, neonuezhenid, oleuropein, ligustrosid ve lucidumosid A olmak üzere toplam 6 çeşit glukozidin Herpes virüs (HSV-1) üzerine etkileri araştırılmış ve çalışma sonucunda oleuropeinin HSV-1 üzerinde inhibe edici özelliği anlamlı ölçüde olumlu bulunurken diğer glukozidlerin etkisi anlamlı ölçüde olumlu bulunmamıştır.

Yapılan bir başka çalışmada, zeytin yaprağının ekstresinden elde edilen fenolik bileşiklerin Anti-HIV etki gösterdiği bildirilmiş, oleuropein ve metaboliti olan hidroksitirozolün ayrı ayrı veya birlikte kullanımı ile virüsün hücreye girişi ve hücreye entegrasyonunun önlendiği belirtilmiştir (Lee-Huang ve ark, 2003).

Micol ve arkadaşları (2005) zeytin yaprağının majör bileşiklerinin antiviral etkisini değerlendirmek için salmonid rhabdovirüs ile bir çalışma yapmış, zeytin yaprağı ekstresi ve oleuropeinin viral enfeksiyonu sırasıyla %10 ve %30 oranında azalttığı saptanmıştır. Ayrıca zeytin yaprağı ekstresi ve oleuropein enfekte olmamış hücrelere salmonid rhabdovirüs girişini inhibe etme özelliği göstermiştir.

1.8.4.8. Zeytin yaprağının antitrombotik etkisi

Son yıllarda tromboembolik hastalıkların insidansı giderek artmaktadır. Tromboembolik hastalıklar dünya genelinde mortalite ve morbiditenin majör kaynaklarından biridir (Goldhaber, 2012). Tromboz tedavisi için kullanılan antitrombotik ilaçlara rağmen tromboembolik hastalıklar dünya genelinde ölümlerin majör nedenleri arasında olmaya devam etmektedir. Bu yüzden daha efektif tedavilere gereksinim duyulmaktadır (Gross ve Weitz, 2008). Akdeniz diyetinin önemli bir parçası olan zeytinin, gerek yağının gerekse yapraklarının hipokolesterolemik, antiinflamatuvar, kardiyoprotektif etkileri günümüzde birçok çalışma ile desteklenmektedir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmalar ile aynı zamanda zeytinyağının ve zeytin yapraklarının antitrombotik etki gösterebileceği de bildirilmektedir.

Son yıllarda ratlar üzerinde yapılan bir deneyde zeytin yapraklarının antitrombotik etkisi 8 hafta boyunca gözlenmiştir. Yapılan çalışmada, zeytin yapraklarının etanolik ekstraktı vena kava ligatürü ve intravenöz doku tromboplastin ile indüklenen ratlara günde 100-200

mg/kg düzeyinde 8 hafta boyunca verilmiştir. Çalışma sonucunda etanolik ekstrakt verilen grupta protrombin zamanı(PT) anlamlı ölçüde uzamıştır. Ancak trombüs ağırlığı ve aktive partiyal tromboplastin zamanı(APPT) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde değişmemiştir. Trombüs ağırlığının değişmemesine karşılık olarak trombüs morfolojisinde iki grup arasında farklılıklar saptanmıştır. Etanolik ekstrakt alan grupta trombüs şerit şeklinde ve damar duvarlarına yapışmazken kontrol grubunda trombüsün daha kalın görünümde olduğu saptanmıştır. Bu sebeplerden dolayı zeytin yaprağı etanolik ekstraktı ekstrinsik koagülasyon mekanizmasını düzenleyebilir denilmiştir (Dub ve Dugani, 2013).

Avusturalyada 18-54 yaş arası sigara içmeyen, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı veya diyabeti bulunmayan sağlıklı ve gönüllü 11 erkek randomize tek kör çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara 7 günlük periyotlarla besin tüketim sıklığı anketi uygulanmış, non-steroid antiinflamatuvar ilaç ve aspirin benzeri kan sulandırıcı ilaç alımı sorgulanmış, besin alımlarının polifenol içerikleri düzenli olarak takip edilmiş, yüksek polifenol içeren diyet tüketenler ve antioksidan besin destekleri alanlar çalışmadan çıkartılmıştır. Bu katılımcılara 5.40 mg/ml oleuropein içeren zeytin yaprağı ekstraktı verilmiştir. Çalışmanın sonunda zeytin yaprağı polifenollerinin muhtemelen araşidonik asit metabolizması boyunca üretilen ve platelet agregasyonuna sebep olan H_2O_2 'yi temizleyici özelliğinden dolayı platelet agregasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (Singh ve ark, 2008).

Erkek wistar albino ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada oral olarak 7 gün boyunca 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarında hidroksitirozolün ratlarda tromboksan sentezini inhibe ederek ve nitrik oksit üretimini arttırarak platelet agregasyonunu engellediği gösterilmiştir (Gonzalez-Correa ve ark, 2008). Yine yapılan bir başka çalışmada sikloolivil ve oleuropeinin platelet agregasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Zbidi ve ark, 2009).

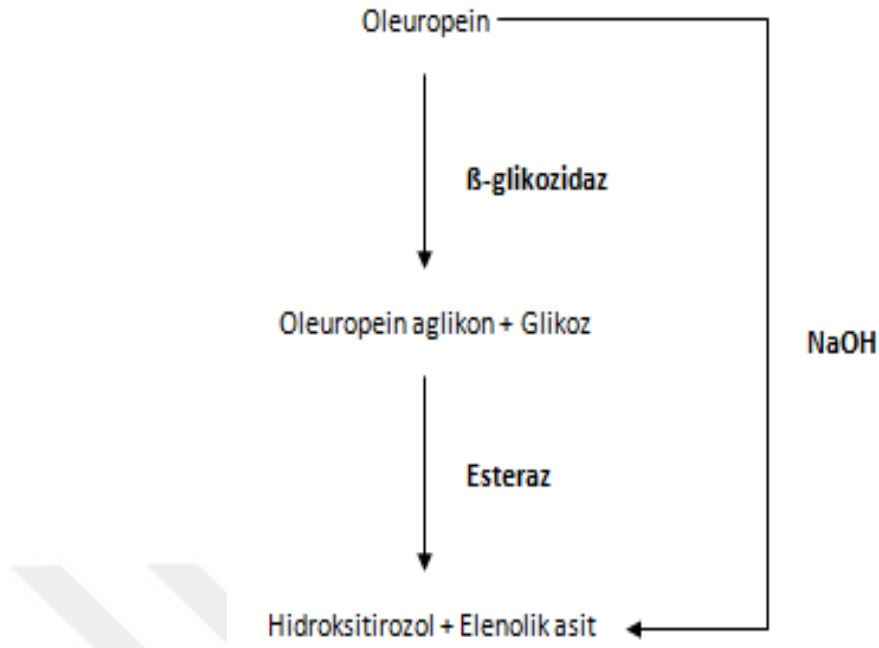
1.9. Oleuropein Metabolizması

Zeytin yaprağı, önemli antioksidan potansiyele sahip fenolik maddelerce zengin olup, bu fenolik bileşenlerin başlıcası Oleuropein'dir (Bouaziz ve ark, 2008). İlk kez 1908 yılında Bourquelot ve Vintilesco tarafından keşfedilen bu bileşiğin yapısı ancak 1960 yılında tanımlanabilmiştir (Şahin ve Bilgin, 2017). Marsillo ve Lanza (1998)'ya atfen, Yıldız ve Uylaşer (2011) oleuropeinin, elenolik asit ve hidroksitirozolün heterozidik esteri olduğunu, oleuropeinin oleuropein β -glikozidaz enzim aktivitesiyle glikoz ve oleuropein aglikona

parçalandığını ve daha sonra da esteraz enziminin etkisiyle hidroksitirozol ve elenolik asit oluşturduğunu belirtmektedir.

Oleuropein, glikozid yapıda bir polisakkarittir ve meyvenin ham olduğu dönemde çok fazla düzeyde bulunurken olgunlaştıkça düzeyi azalmaktadır. Zeytin yapraklarındaki oleuropein ve diğer fenolik bileşenlerin miktarı zeytin ve zeytinyağına oranla çok daha fazladır. Dolayısıyla zeytin yaprağının biyoaktivitesi diğer zeytin ürünlerine göre çok daha fazladır. Beauchamp ve ark (2005)'a atfen, Yıldız ve Uylaşer (2011) zeytin yağındaki oleuropein oranının %0.005-0.12 arasında iken, zeytin yapraklarında bu oranın %1-14 arasında olduğunu belirtmiştir. Yine zeytin yapraklarındaki polifenollerin ve flavonoidlerin total içeriği 100 gramda 2.058 mg gallik asit eşdeğeri ve 858 mg kateşin eşdeğeri olarak bulunmuştur ki bu miktar siyah üzüm ile aynı değerdedir (Makris ve ark, 2007).

Oleuropeinin emilimi ve metabolizması hakkında şimdiye kadar tamamen yeterli diyebileceğimiz bir veri yoktur. Oleuropeinin büyük boyutu ve düzlemsel yapısı nedeniyle bağırsaklardan emiliminin yetersiz olduğu bildirilmektedir (Armutcu ve ark, 2011). Oleuropein; barsaklarda β -glikozidaz ve esteraz enzimleri ile hidroksitirozol, elenolik asit, oleuropein aglikon ve glikoza hidrolize olmaktadır (Mourtzinou ve ark, 2007). Böylece sindirim sisteminde parçalandıktan sonra emilim sağlanabilmektedir. Barsaklarda oleuropeinin tamamen hidroksitirozole ve diğer alt ürünlere metabolize olduğu, insan plazmasında ve dışkıсында bulunmadığı bildirilmiştir (Edgecombe ve ark, 2000). Hidroksitirozolu insan vücudunda hızlı bir şekilde emildiği ve hızlı bir şekilde vücuttan atıldığı, ayrıca doğal bileşen olarak bulunduğu besinlerin alımı ile biyolojik yararının daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir (Bar ve ark, 1988). Ancak bazı çalışmalarda oleuropein için, bir glikozid olduğundan dolayı barsak epitel hücrelerinden sodyum bağımlı glikoz transporter benzeri bir taşıma ile emilebildiği söylenmiştir (Edgecombe ve ark, 2000). Oleuropeinden hidroksitirozol ve elenolik asit oluşumu şekil 8'de gösterilmiştir (Yıldız ve Uylaşer, 2011).



Şekil 8. Oleuropeinden hidroksitirozol ve elenoik asit oluşumu

2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

2.1. Çalışmanın Tipi

Çalışma in-vivo deneysel bir çalışmadır.

2.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda Temmuz-Eylül 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

2.3. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bağımlı değişken: Serum glukoz, Hemoglobin A1c, serum kolesterol, serum trigliserid, serum üre, serum ürik asit, serum kreatinin, serum ALT ve AST, serum native thiol, serum total thiol ve lipid peroksidasyonunun iyileşmesi

Bağımsız değişken: Zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi

2.4. Deney Bitkileri

Bu araştırmada, ülkemizin Ege Bölgesi'nin İzmir yöresinden toplanan ve sıvı ekstre haline getirilen zeytin yaprağı kullanılmıştır. Zeytin yaprağı ekstresi, İzmir Teknoloji Geliştirme Bölgesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Gülbahçe Kampüsünde kurulan DÜAG Tarım Makina Bitkisel ve Mikrobiyolojik Ürünler Araştırma Geliştirme Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi'nden temin edilmiştir.

2.5. Deney Hayvanları

Bu araştırmada kullanılan ratlar Ankara'da bulunan Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Anonim şirketi'nden temin edilmiştir. Araştırmada 12-13 haftalık, ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen toplamda 32 adet Wistar Albino cinsi rat kullanılmıştır. Hayvan gruplarının oluşturulması aşamasında deney esnasında oluşabilecek hayvan kayıp riski göz önüne alınarak her grup 8 rattan oluşturulmuştur. Ratlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık şeklindeki döngü ile ortam sıcaklığı 20-22 °C olan bir ortamda dörderli olarak kafeslerde tutulmuştur. Hayvan deneyleri ve bakımı Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Ratlara standart rat yemi ve çeşme suyu ad libitum olarak verilmiştir. Yemler ve su günlük olarak saat 11:00'de verilmiştir. Kafeslerin temizliği her gün akşam saat 18:00 de yapılmıştır. Çalışmamızın tüm aşamalarının etik kurallara uygun olduğu Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından doğrulanmış ve onaylanmıştır.

2.6. Deney Süresince Kullanılan Malzemeler

32 adet ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen 12-13 haftalık Wistar albino cinsi erkek rat
Sitrat tampon çözeltisinde (pH:4,6) çözdüşülmüş streptozotocin
Taze toplanmış zeytin yaprağından elde edilen sıvı ekstre
Gavaj uygulaması için eğimli gavaj iğnesi
Cerrahi işlemler için kullanılan enjektör, bistüri, mayo makas, penset, portegu, ketamin, ksilazin ve steril eldiven
AccuChek marka glukometre ve stripleri
6 godeli sabit rotorlu santrifüj aleti
Native Thiol, Total Thiol ve Lipid Hidroperoksit ölçümü için kullanılan kitler

2.7. Deneyde Kullanılan Testler

Glisemik Kontrol Değerlendirmesi İçin: Serum glukoz ve hemoglobin A1c seviyelerine bakılmıştır.

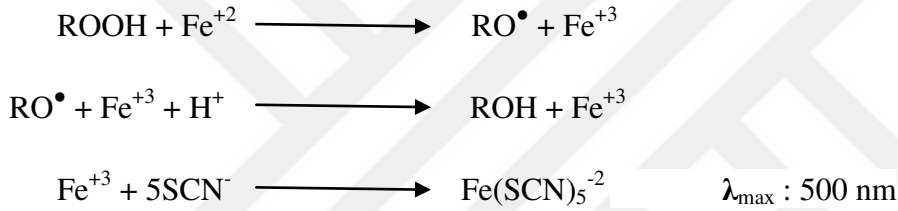
Lipid Profili Değerlendirmesi İçin: Serum total kolesterol ve serum trigliserid seviyelerine bakılmıştır

Karaciğer Hasarı Değerlendirmesi İçin: Serum üre, serum ALT ve serum AST seviyelerine bakılmıştır

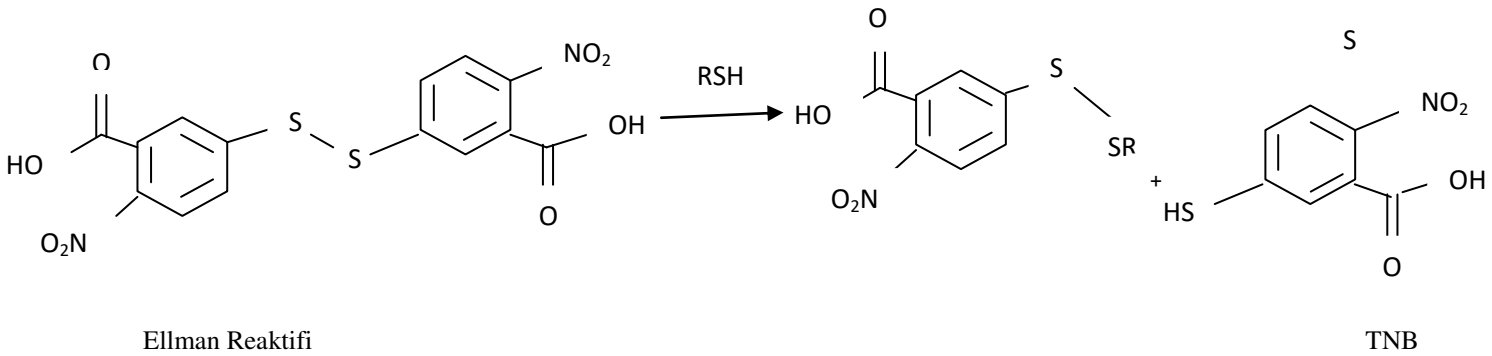
Böbrek Fonksiyon Değerlendirmesi İçin: Serum üre ve serum kreatinin seviyesine bakılmıştır

Antioksidan Etkiyi Değerlendirmek İçin: Serum ürik asit, serum native thiol, serum total thiol ve serum lipid hidroperoksit seviyelerine bakılmıştır.

Lipid Hidroperoksit Ölçümü: Serum lipid hidroperoksit düzeyleri ticari kit kullanılarak, tiyosiyanat iyonu ile ölçülmüştür. Yöntem, asidik bir ortam içerisinde hidroperoksitlerin ferröz iyon (Fe^{+2}) ile ferrik iyon (Fe^{+3}) okside olması ilkesine dayanmaktadır. Oluşan Fe^{+3} , kromojen olan tiyosiyanat ile kompleks oluşturarak 500 nm dalga boyunda belirlenmektedir.



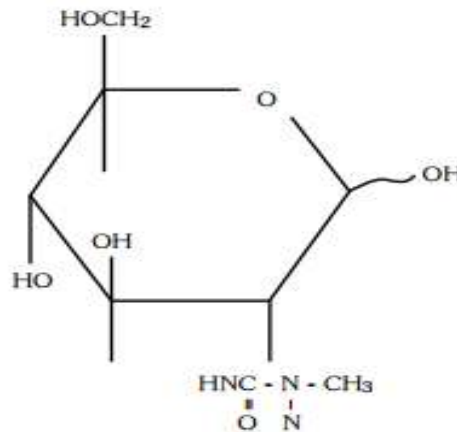
Thiol Ölçümü : Thiol seviyelerinin belirlenmesi, serbest thiol gruplarının DTNB (5,5'-ditiyo-bis (2-nitrobenzoik asit)) ile oksitlenmesi ilkesine dayanmaktadır. Ellman reaktifi olarak da bilinen DTNB (5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asid) çözelti fazında serbest sülfhidril gruplarının kantitatif belirlenmesinde kullanılan suda çözünür bir bileşiktir. DTNB'nin serbest sülfhidril gruplarıyla reaksiyonu sonucunda bir disülfür ve 5-tiyo-2-nitrobenzoik asid (TNB) oluşmaktadır. Oluşan sarı renkli ürün TNB, 412 nm dalga boyunda ışık absorbans özelliğinden yararlanılarak ölçülmektedir.



2.8. Streptozotocin

Ratlarda diyabet indüksiyonu intraperitoneal STZ uygulaması ile sağlanmıştır. Streptozotocin Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Çalışmada diyabet indüksiyonu için sitrat tampon çözeltisinde (pH : 4,6) çözündürülen streptozotocin, intraperitoneal yolla tek doz olarak kullanılmıştır. Diyabet indüksiyonu için kullanılan streptozotocin dozu 50 mg/kg'dır.

Formülü $C_8H_{15}N_3O_7$ ve moleküler ağırlığı 265 g/mol olan streptozocin beyaz ve açık sarı arasında değişen sarı renkli bir tozdur (Herr ve ark, 1967). Anhidre olarak 115 °C'de bozunur. Bu kimyasal madde potansiyel karsinojen, mutajen ve toksik özelliktedir. Donmuş şekilde hava ve nemden korunarak muhafaza edilirse aynı saflık derecesini aylarca koruyabilir (Ağgöl, 2012, s. 67). Streptozotocin; su, alkol ve ketonda çözünür. Çözeltideki çözünenler stabil olmadığından dolayı kullanım sırasında hazırlanmalıdır. Streptozotocinin kimyasal yapısı şekil 9'da gösterilmiştir (Erbaş, 2015).



Şekil 9. Streptozotocinin kimyasal yapısı

*Streptomyces achromonog*es türünden elde edilen bir antibiyotik olan streptozotocin, pankreasın beta hücrelerini irreversibl olarak tahrip etmektedir (Goud ve ark, 2015). Hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Laboratuar çalışmalarında sıklıkla intravenöz veya intraperitoneal uygulama ile verilerek deneysel diyabet modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. İntraperitoneal olarak tek ve yüksek doz streptozotocin 48 saat içerisinde tamamen pankreatik beta hücre nekrozu oluşturmaktadır

(Kolb, 1987). Deneyisel diyabet modeli oluşturmak için kullanılan bir başka kimyasal ajan ise Alloksan'dır. Ancak diyabet çalışmalarında daha iyi bir diyabet profili için ve daha az ketozis ve ölüm gerçekleştiği için streptozotocin daha sık tercih edilmektedir. Ayrıca streptozotocinin güvenli doz aralığı alloksan gibi dar değildir (Goud ve ark, 2015). Deney hayvanlarında streptozotocinin veya alloksanın kullanılması beta hücrelerinin tahribine, insülin üretiminin veya salgılanmasının azalmasına yol açmaktadır (Elias ve ark, 1994). Streptozotocinin diyabetojenik etkisinin erkek ve dişi kemirgenlerde anlamlı lde farklı olduğu, erkek kemirgenlerde streptozotocin duyarlılığının dişi kemirgenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erkek kemirgenlerde streptozotocin indüksiyonu ile dişi kemirgenlere göre çok daha yüksek hiperglisemi gözlendiği bildirilmiştir (Leiter, 1987). Bu farklılığın sebebi, dişi kemirgenlerdeki östradiolün pankreatik beta hücrelerinde oksidatif stres ile indüklenen apoptozise karşı koruyucu etkisine bağlanmıştır (Le May, 2006).

2.9. Çalışma Planı ve Diyabet İndüksiyonu

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Anonim şirketi'nden temin edilen 12-13 haftalık Wistar Albino cinsi erkek ratlar günlük 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngü altında 10 gün boyunca adaptasyon sürecine bırakılmıştır. Ratlara araştırma süresi boyunca standart rat yemi ve musluk suyu verilmiştir (ad-libitum). Ratlarda diyabet indüksiyonu streptozotocin ile sağlanmıştır. Streptozotocin Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Çalışmada diyabet indüksiyonu için tek doz 50 mg/kg streptozotocin kullanılmıştır.

Adaptasyon sürecinden sonra bütün ratların ağırlıkları ölçülmüş ve her grupta 8 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. İlk grup kontrol grubu (C) seçilmiş ve intraperitoneal sitrat tampon zltisi verilmiştir. Diğer ratlar diyabetik kontrol grubu (DC), zeytin yaprağı ekstresi ile düşük doz tedavi alan diyabetik grup (D+200) ve zeytin yaprağı ekstresi ile yüksek doz tedavi alan diyabetik grup (D+400) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik gruplara 18 saat açlıktan sonra intraperitoneal tek doz 50 mg/kg sitrat tampon zltisinde (pH: 4,6) zdrlmş streptozotocin uygulanmıştır. Streptozotocin uygulamasına bağlı ilk 4-8 saat içinde gözlenebilen şiddetli hipoglisemi fazını engellemek için ratlara streptozotocin uygulamasından 2 saat sonra %5'lik glukoz solüsyonu oral olarak verilmiştir. Streptozotocin uygulamasından sonraki 8. Saatte glukoz solüsyonu kesilmiş ve normal musluk suyuna geçilmiştir.

Streptozotocin uygulanan gruplarda 72 saat sonra kuyruk kanından Accu-Check marka glukometre ile kan glukozu tayini yapılmış ve 2 rat dışındaki tüm ratlarda kan glukozu 300 mg/dL üzerinde bulunmuştur. Bu değeri sağlayan tüm ratlar diyabetik kabul edilmiştir. Diyabetik kabul edilmeyen 2 rat çalışma dışı bırakılmıştır. Diyabetik kontrol grubu dışındaki diğer iki diyabetik gruba, DÜAG Tarım Makina Bitkisel ve Mikrobiyolojik Ürünler Araştırma Geliştirme Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi'nden temin edilen sıvı zeytin yaprağı ekstresi 20 gün boyunca her sabah 10:00-11:00 arasında gavaj yoluyla verilmiştir. Çalışma sonunda tüm ratların ağırlıkları ölçülmüş ve sonrasında anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir. Kalpten toplanan kan örnekleri santrifüj edilip elde edilen serumda glukoz, total kolesterol, trigliserid, üre, ürik asit, kreatinin, ALT ve AST düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca alınan tam kan örnekleri ile Hemoglobin A1C analizi yapılmıştır. Bu analizler Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki otoanalizör ile yapılmıştır. Antioksidan kapasite ölçümü için ise native thiol, total thiol ve lipid hidroperoksit analizi yapılmıştır. Analiz kitleri Triogen Biyoteknoloji Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi'nden temin edilmiştir. Analiz esnasında yaşanan bazı teknik aksaklıklardan dolayı çalışma her grupta 6 rat olacak şekilde değerlendirilmiş ve sunulmuştur.

Çalışmanın ayrıntılı içeriğine tablo 3'de yer verilmiştir

Tablo 3. Çalışmanın günlere dağılımının ayrıntılı olarak gösterilmesi

	Çalışmadan 18 saat önce	1. gün	4. gün	24.gün	
Kontrol Grubu (C)	Aç bırakıldı	İntraperitoneal sitrat tampon çözeltisi	Su-yem (Tedavi yok)	Kalpten kan alındı ve Sakrifiye edildi	
Diyabetik Kontrol Grubu (DC)	Aç bırakıldı	İntraperitoneal streptozotocin	Su-yem (Tedavi yok)	Kalpten kan alındı ve Sakrifiye edildi	
200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi alan diyabetik grup (D+200)	Aç bırakıldı	İntraperitoneal streptozotocin	Su-yem + zeytin yaprağı ekstresi tedavisi	Kalpten kan alındı ve Sakrifiye edildi	
400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi alan diyabetik grup (D+400)	Aç bırakıldı	İntraperitoneal streptozotocin	Su-yem + zeytin yaprağı ekstresi tedavisi	Kalpten kan alındı ve Sakrifiye edildi	

2.10. Süre ve Olanaklar

Araştırmanın literatür tarama ve hazırlık aşamaları Haziran-Kasım 2016 tarihleri arasında yapılmış, literatür tarama işlemi araştırmanın tüm aşamaları boyunca süregelmiştir. Araştırma önerisi seminer sunumu 15/01/2017 tarihinde yapılmıştır. 2017-03 sayılı Yüksek Lisans Tezi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı 19/01/2017 tarihinde çıkmış olup, sayılı 2016-182 Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul izni 30/11/2016 tarihinde alınmıştır. Araştırmacı tarafından 30/05/2016 ile 08/06/2016 tarihleri arasında Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası programı katılımı gerçekleşmiştir. Araştırmanın uygulama aşaması 23/07/2017 ile 01/09/2017 tarihleri arasında yürütülmüş, veri analizleri yapılmış ve 10/11/2017 ile 25/11/2017 tarihleri arasında tez raporu yazılmıştır.

2.11. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel farklılıklar ve önem seviyeleri normal dağılıma uygun olan testlerde tek tönü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak, normal dağılıma uygun olmayan testlerde ise tek yönlü varyans analizinin karşılığı olan non-parametrik (Kruskal-Wallis H) analiz kullanılarak ölçülmüştür. Örneklem sayısı 50'den az olduğu için normallik değerlendirmesinde ana test olarak Shapiro-Wilk kullanılmıştır (Ghasemi ve Zahediasl, 2012). Gruplar arası farklılıkların belirlenmesi için varyansların homojenlik durumu dikkate alınmıştır. Varyansların homojen olması durumunda Tukey testi, varyansların eşit olmaması durumunda ise Games Howell testi kullanılmıştır (Kayri, 2009). Sonuçlar, rat gruplarındaki ölçümün ortalaması (ortalama $\pm$ SE) şeklinde gösterilmiştir.

Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

3. BULGULAR

Tablo 4. Çalışmadan elde edilen verilerin gruplar arası karşılaştırması

	C	DC	D+200	D+400	P değeri
	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	
İlk ağırlık	244,33±3,08	247,55±8,86	246,33±1,65	235,50±4,31	0,379
Son Ağırlık (g)	327,00(310,25-332,00)	227,50(187,0-277,75)*	257,0(225,00-279,25)	240,0(213,00-245,25)*	0,005
Glukoz (mg/dL)	101,50(88,00-171,25)	535,5(517,25-594,00)*	546,5(284,50-587,25)*	599,5(510,00-600,00)*	0,003
HbA1c (%)	5,16±0,07	8,93±0,19**	8,41±0,34**	9,14±0,31**	0,000
T. Kolesterol (mg/dL)	63,50±3,00	83,50±7,81*	62,33±2,50 ^Φ	77,00±5,01	0,018
Triglserid (mg/dL)	73,83±8,52	103,33±26,44	76,66±11,05	146,50±20,80*	0,037
Üre (mg/dL)	45,50±1,91	80,50±8,44*	46,83±6,75 ^Φ	48,67±2,06 ^Φ	0,003
Ürik asit (mg/dL)	3,17±0,43	2,83±0,37	3,50±0,30	2,33±0,30	0,151
Kreatinin (mg/dL)	0,58(0,56-0,58)	0,64(0,62-0,69)	0,68(0,54-0,70)	0,69(0,67-0,74)*	0,019
ALT (IU/L)	46,50(39,50-59,50)	115,50(91,75-432,75)*	69,0(56,50-187,0)	69,5(61,50-169,25)	0,007
AST (IU/L)	145,0(101,25-256,50)	391,0(188,75-622,75)	190,50(142,50-433,50)	181,00(134,00-373,00)	0,109
Native Thiol (μmol/L)	347,78±70,57	380,28±88,66	428,61±91,20	680,83±205,96	0,261
Total Thiol (μmol/L)	418,33±93,73	425,83±112,90	454,58±111,90	846,25±213,55	0,125
Lipid Hidroperoksit (μmol/L)	1,07 ± 0,04	1,10 ± 0,03	1,08 ± 0,05	0,99 ± 0,10	0,643

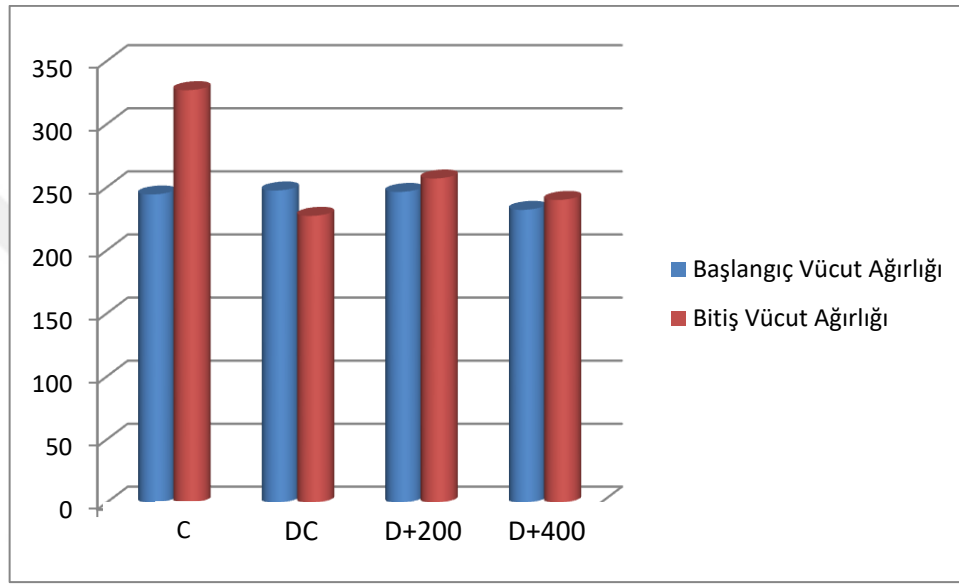
Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık *

Diyabetik kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık ^Φ

p değeri <0,05 ise * veya ^Φ

p değeri <0,001 ise ** veya ^{ΦΦ}

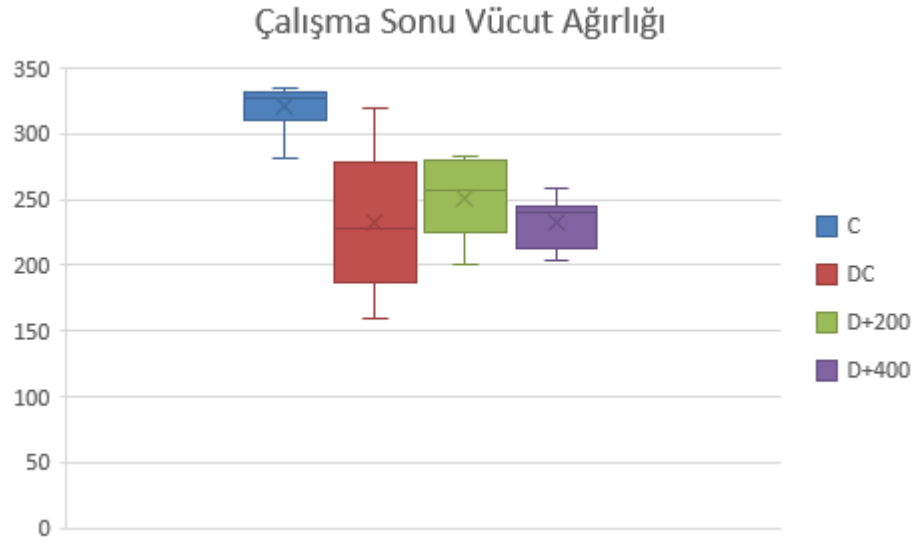
On günlük adaptasyon sürecinden sonra, çalışmaya başlamadan 24 saat önce ratların vücut ağırlıkları hassas terazi kullanılarak ölçülmüş ve her grupta 6 rat olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Gruplar arasında ilk ağırlıklar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Deney başlangıcındaki ilk vücut ağırlıkları sırasıyla kontrol grubunda (C) $244,33 \pm 3,08$ g, diyabetik kontrol grubunda (DC) $247,5 \pm 8,86$ g, 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) $246,33 \pm 1,65$ g ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta (D+400) $232,16 \pm 4,31$ g olarak bulunmuştur (Tablo 4).



Şekil 10. Çalışma başlangıcı ve sonu gruplar vücut ağırlığı karşılaştırması

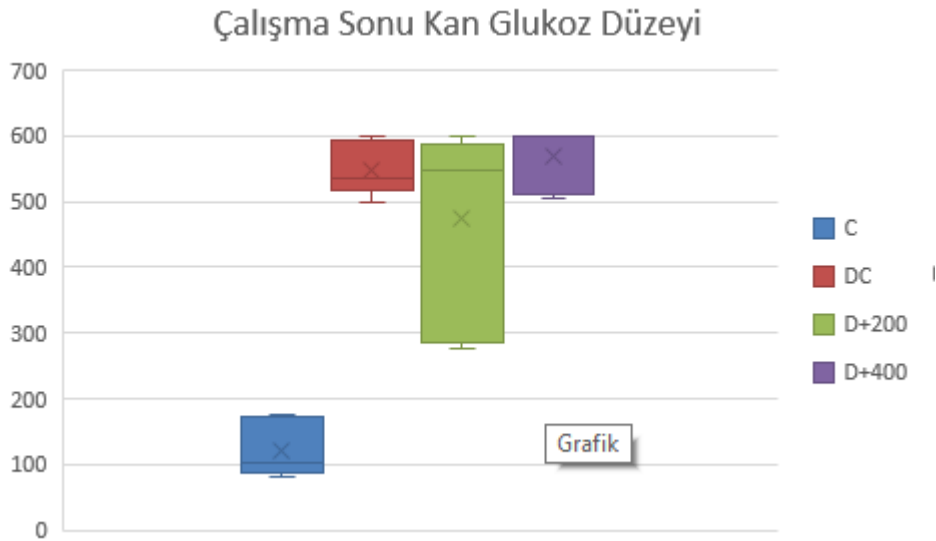
Bütün gruplarda çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlıkları değişimi değerlendirildiğinde, bu değişimin yalnızca kontrol grubunda anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Diyabetik grupların çalışma öncesi ve çalışma sonrası vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Tablo 4).

Ayrıca gruplar arasında çalışma sonu vücut ağırlığı açısından anlamlı ölçüde fark bulunmuştur. Diyabetik gruplardaki ratların vücut ağırlığı kontrol grubuna kıyasla dramatik ölçüde azalmıştır. Ancak diyabetik gruplar arasında vücut ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 11).



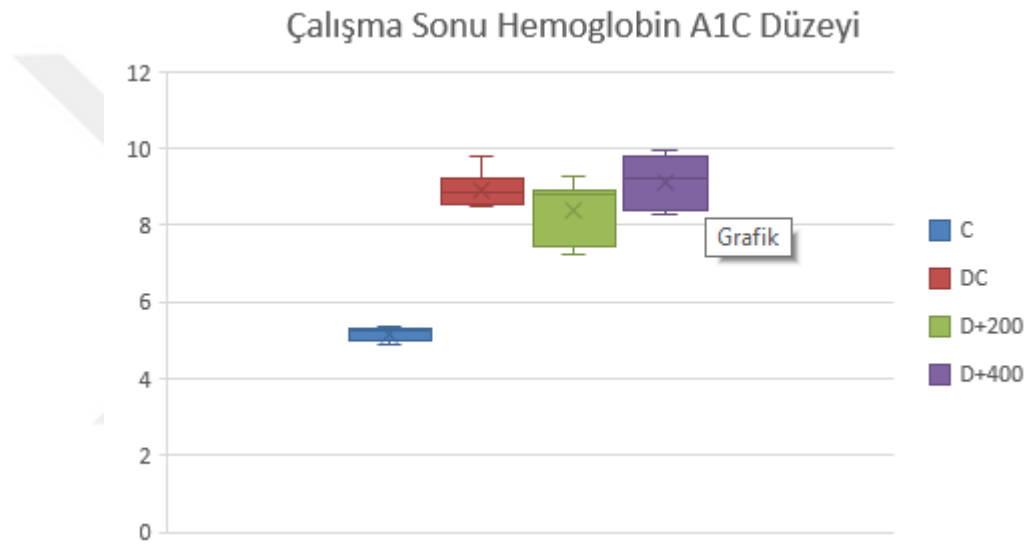
Şekil 11. Çalışma sonu gruplar arası vücut ağırlığı karşılaştırması

Çalışma sonunda ratların kuyruk veninden elde edilen kan örneklerinden glukoz seviyeleri glukometre yardımıyla ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Diyabetik gruplardan elde edilen kan örneklerinde glukoz seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ancak diyabetik gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 12).



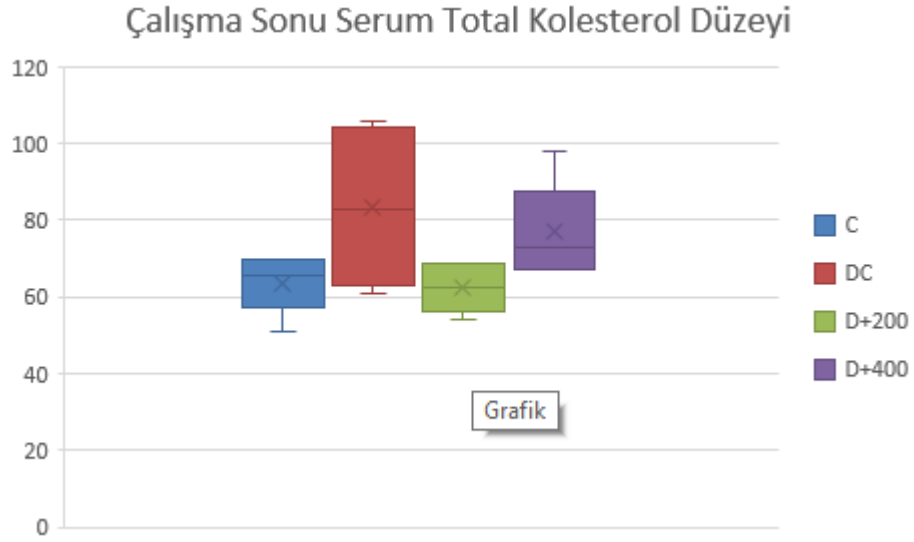
Şekil 12. Çalışma sonu gruplar arası kan glukoz düzeyi karşılaştırması

Gruplar arası hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri karşılaştırıldığında 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta (D+200) ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta (D+400) hemoglobin A1c düzeyleri diyabetik kontrol grubuna (DC) göre daha düşük gözlenmiş ancak bu düşüş anlamlı bulunamamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm diyabetik gruplarda hemoglobin A1c düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda hemoglobin A1c düzeyi $5,16 \pm 0,07$ bulunurken diyabetik kontrol grubunda $8,93 \pm 0,19$, 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta $8,41 \pm 0,34$ ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta $8,48 \pm 0,31$ bulunmuştur (Tablo 4).



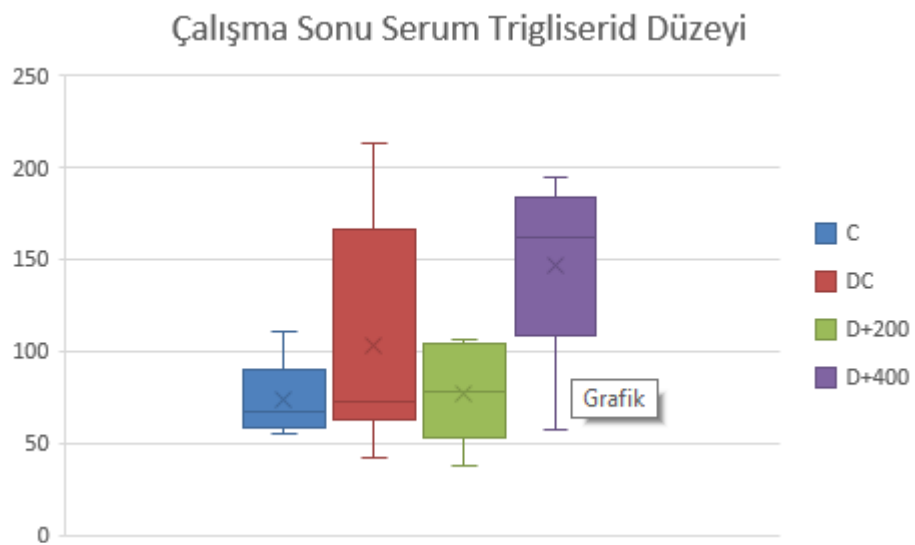
Şekil 13. Çalışma sonu gruplar arası HbA1c düzeyi karşılaştırması

Gruplar arası serum total kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda (C) total kolesterol $63,50 \pm 3,00$ mg/dL bulunurken diyabetik kontrol grubunda (DC) $83,50 \pm 7,81$ mg/dL bulunmuştur. Kontrol grubuna göre diyabetik kontrol grubunun kolesterol değerinde anlamlı ölçüde artış gözlenmiştir. Serum total kolesterol düzeyi 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) $62,33 \pm 2,50$ mg/dL ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+400) $77,00 \pm 5,01$ mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 4). Zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen gruplarda diyabetik kontrol grubuna kıyasla serum total kolesterol düzeyleri daha düşük bulunmuş ancak bu düşüş sadece 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi alan grupta anlamlı bulunmuştur (Şekil 14).



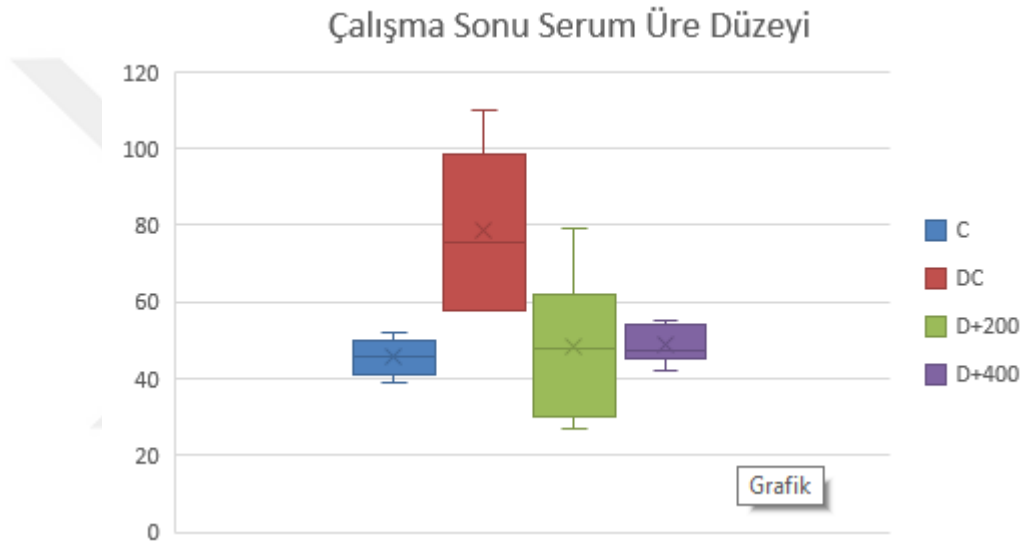
Şekil 14. Çalışma sonu gruplar arası serum total kolesterol düzeyi karşılaştırması

Serum trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında yalnızca kontrol grubu (C) ile 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grup (D+400) arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Kontrol grubunda trigliserid düzeyleri $73,83 \pm 8,52$ mg/dL bulunurken diyabetik kontrol grubunda $103,33 \pm 26,44$ mg/dL, 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) $76,66 \pm 11,05$ mg/dL ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta $146,50 \pm 20,80$ mg/dL bulunmuştur (Tablo 4).



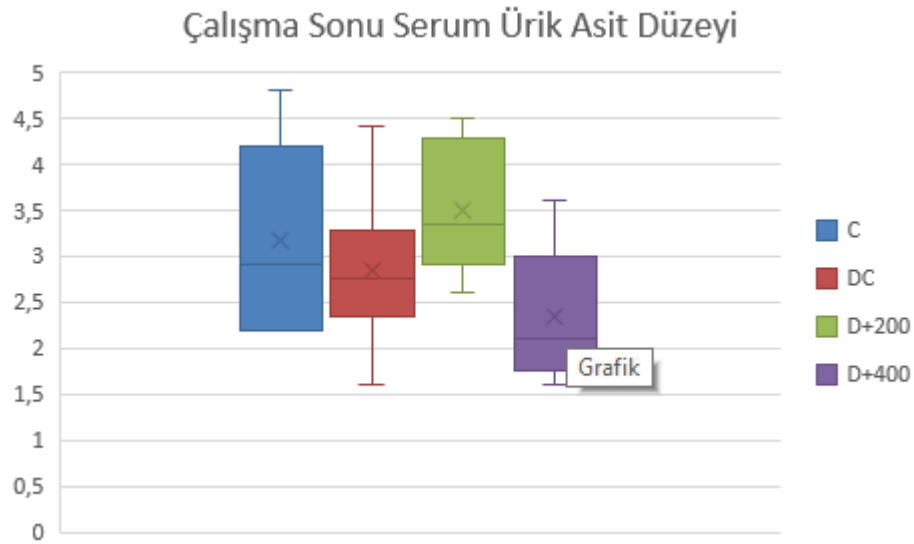
Şekil 15. Çalışma sonu gruplar arası serum trigliserid düzeyi karşılaştırması

Gruplar arası serum üre düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda (C) serum üre düzeyi $45,50 \pm 1,91$ mg/dL bulunurken diyabetik kontrol grubunda (DC) $80,50 \pm 8,44$ mg/dL olarak bulunmuştur. 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) ise bu değer $46,83 \pm 6,75$ mg/dL olarak bulunurken 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+400) $48,67 \pm 2,06$ mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 4). Diyabetik kontrol grubunda kontrol grubuna kıyasla serum üre değerlerinde istatistiksel anlamda önemli bir artış gözlenirken, 200 mg/kg ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen gruplarda diyabetik kontrol grubuna kıyasla önemli bir azalma gözlenmiştir (Şekil 16).



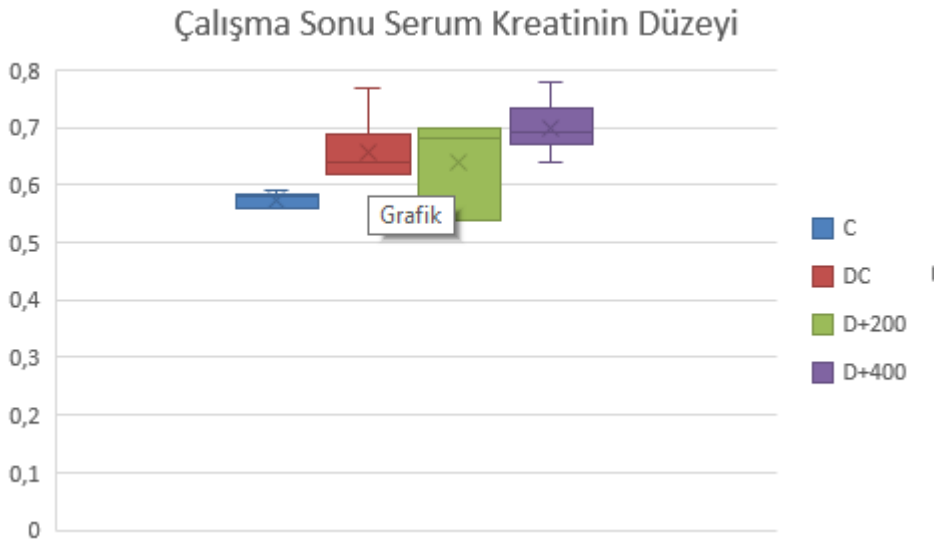
Şekil 16. Çalışma sonu gruplar arası serum üre düzeyi karşılaştırması

Serum ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kontrol grubunda (C) serum ürik asit düzeyi $3,17 \pm 0,43$ mg/dL bulunurken diyabetik kontrol grubunda (DC) $2,83 \pm 0,37$ mg/dL, 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) $3,50 \pm 0,30$ mg/dL ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+400) $2,33 \pm 0,30$ mg/dL bulunmuştur (Tablo 4).



Şekil 17. Çalışma sonu gruplar arası serum ürik asit düzeyi karşılaştırması

Serum kreatinin düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna (C) kıyasla 400 mg/dL zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir. Ancak diyabetik gruplar arasında serum kreatin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 18).

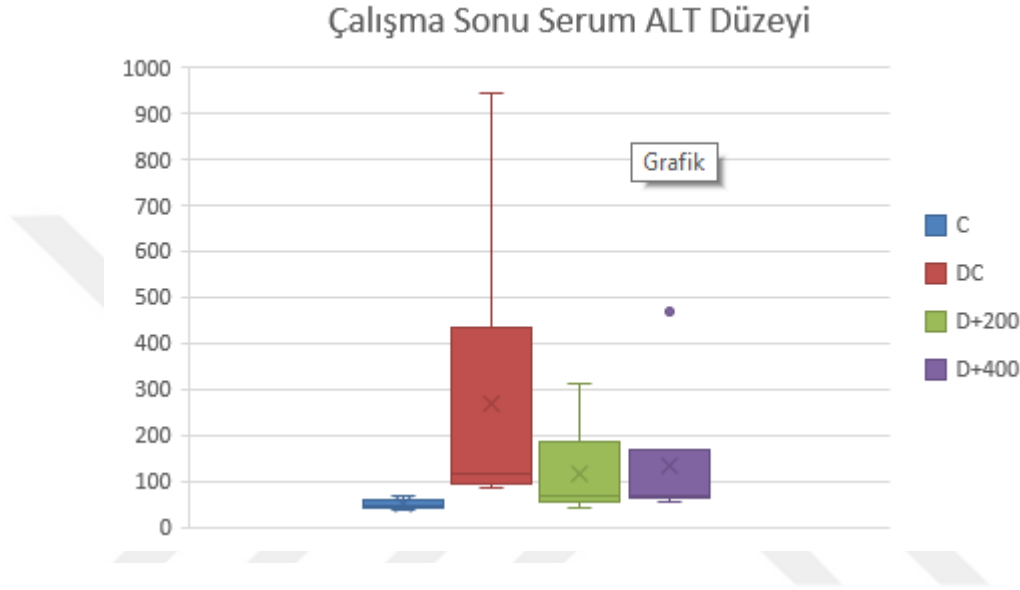


Şekil 18. Çalışma sonu gruplar arası serum kreatinin düzeyi karşılaştırması

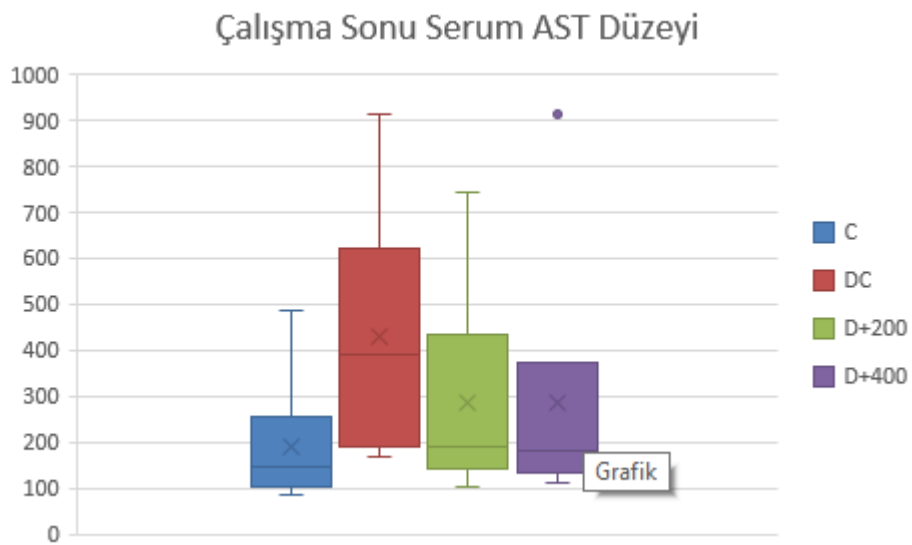
Serum ALT düzeyi kontrol grubuna (C) kıyasla diyabetik kontrol grubunda anlamlı ölçüde artış göstermiştir. Diyabetik kontrol (DC) grubuna kıyasla zeytin yaprağı ekstresi ile

tedavi edilen diyabetik gruplarda serum ALT düzeyleri azalmıştır. Ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlam ifade etmemiştir (Şekil 19).

Serum AST düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tedavi gruplarında diyabetik kontrol grubuna kıyasla serum AST düzeylerinde bir miktar azalma gözlenirse de bu değer istatistiksel açıdan anlam ifade etmemiştir (Şekil 20).

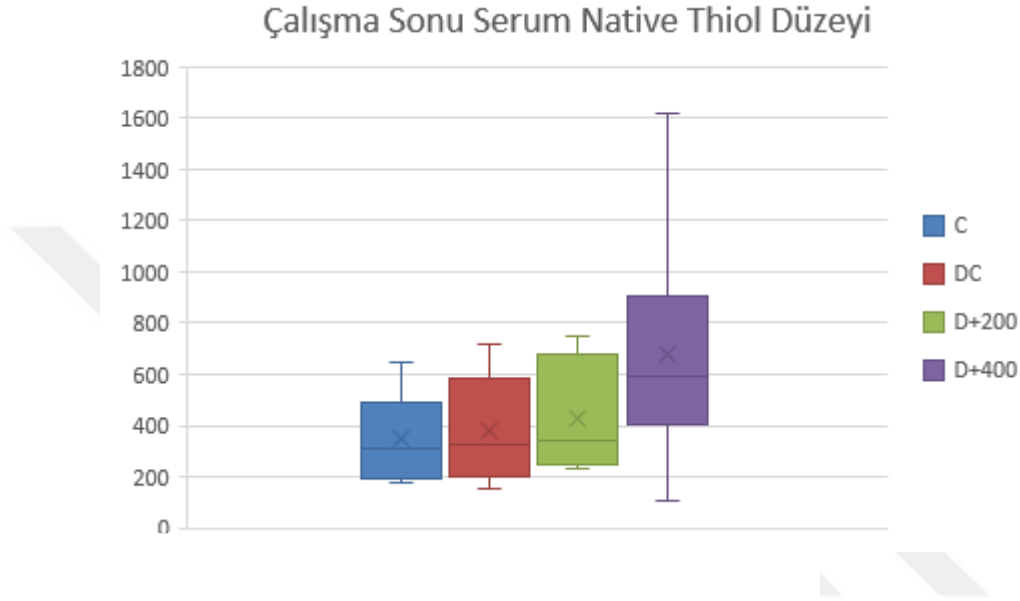


Şekil 19. Çalışma sonu gruplar arası serum ALT düzeyi karşılaştırması



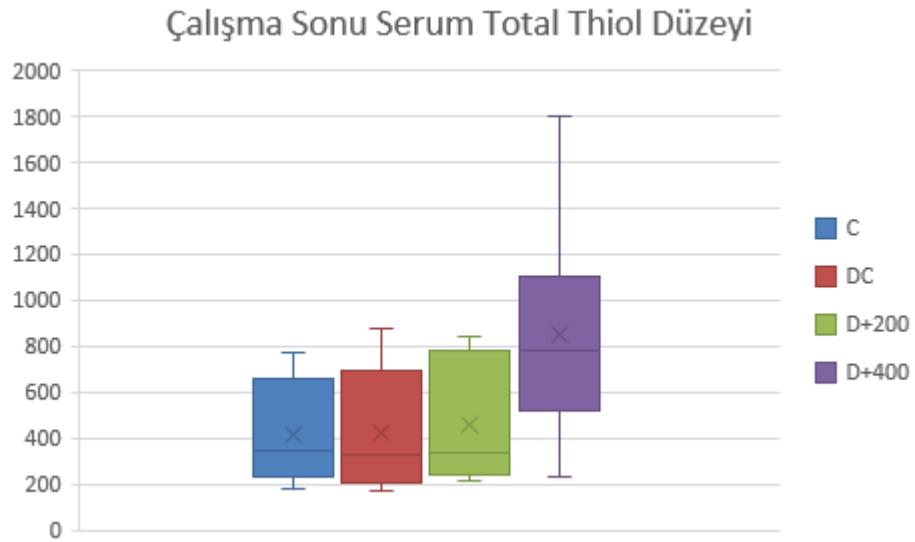
Şekil 20. Çalışma sonu gruplar arası serum AST düzeyi karşılaştırması

Serum native thiol düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında serum native thiol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol grubunda (C) serum native thiol düzeyi $347,78 \pm 70,57$ iken diyabetik kontrol grubunda (DC) $380,28 \pm 88,66$ olarak bulunmuştur. 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) serum native thiol düzeyi $428,61 \pm 91,20$ iken 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+400) $680,83 \pm 205,96$ olarak bulunmuştur (Tablo 4).



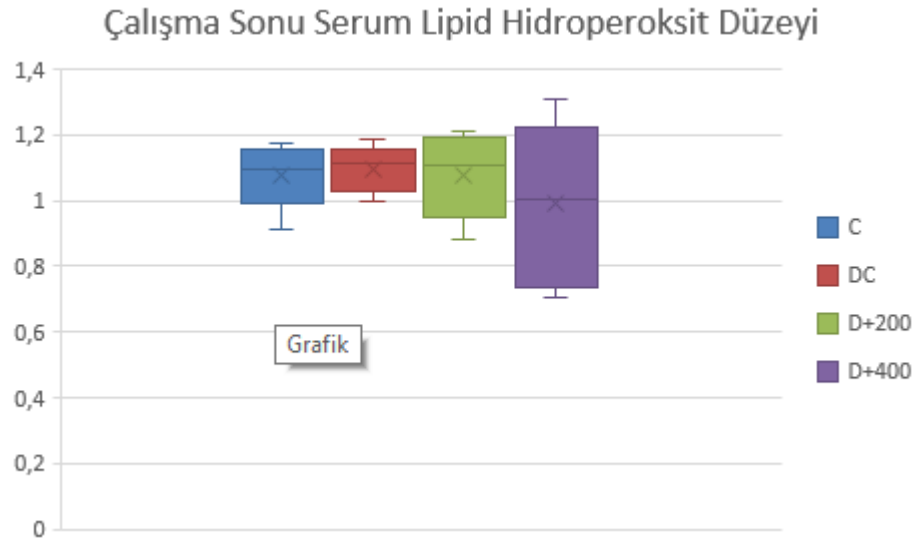
Şekil 21. Çalışma sonu gruplar arası serum native thiol düzeyi karşılaştırması

Serum total thiol düzeyleri karşılaştırıldığında aynı şekilde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol grubunda (C) serum total thiol düzeyi $418,33 \pm 93,73$ iken diyabetik kontrol grubunda (DC) $425,83 \pm 112,90$ olarak bulunmuştur. 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) serum total thiol düzeyi $454,58 \pm 111,90$ iken 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+400) $846,25 \pm 213,55$ olarak bulunmuştur (Tablo 4).



Şekil 22. Çalışma sonu gruplar arası serum total thiol düzeyi karşılaştırması

Serum lipid hidroperoksit düzeyleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemiştir. Kontrol grubunda (C) serum lipid hidroperoksit düzeyi $1,07 \pm 0,04$ iken diyabetik kontrol grubunda (DC) $1,10 \pm 0,03$ olarak bulunmuştur. 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+200) serum lipid hidroperoksit düzeyi $1,08 \pm 0,05$ iken 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen diyabetik grupta (D+400) $0,99 \pm 0,10$ olarak bulunmuştur (Tablo 4). Zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen gruplarda diyabetik kontrol grubuna kıyasla lipid hidroperoksit seviyesi bir miktar azalsa da bu değer istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Şekil 23).



Şekil 23. Çalışma sonu gruplar arası serum lipid hidroperoksit düzeyi karşılaştırması

4. TARTIŞMA

Tip 1 diyabette pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasara bağlı insülin eksikliği söz konusudur. Tip 2 diyabette ise genetik yatkınlıkla birlikte yaşam tarzı ile tetiklenen insülin direnci ve zamanla azalan insülin sekresyonu söz konusudur (TEMD, 2017). Tip 1 diyabet genellikle kilo kaybı ile karakterize iken, tip 2 diyabet genellikle kilo artışı ile karakterizedir (Ağgöl, 2012, s. 8-9). Tip 1 diyabet modeli geliştirilen bu çalışmada da kontrol grubu ve diyabetik gruplar arasında ağırlık açısından anlamlı ölçüde fark tespit edilmiştir. Ayrıca diyabetik gruplardaki ratların başlangıç ağırlıkları ile son ağırlıkları arasında da anlamlı ölçüde farklılıklar gözlenmiştir.

Diyabetik hastalarda serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonunun önemli derecede arttığı bilinmektedir. Oksidatif stresin diyabet etiolojisinde ve diyabetin progresyonunda önemli rolü olduğu belirtilmektedir (David ve ark, 2017). İnsan vücudunda reaktif oksijen ve nitrojen türleri sürekli olarak üretilmektedir. Bunlar enerji üretimi, immün fonksiyonlar, kimyasal sinyal gibi birçok hücrel mekanizma için elzemdir (Karabulut ve Gülay, 2016). Ancak bu reaktif türlerin oluşumunda kontrolsüz bir artış olursa, hücre düzeyinde oksidatif bir hasar oluşturabilir. Bu hücre hasarı, ilerleyen zamanlarda canlının kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi kronik hastalıklara yakalanmasına sebep olabilir (Devasagayam ve ark, 2004).

Bugün dünyanın farklı yerlerinde kronik hastalıklar ve komplikasyonlarına karşı durabilmek için ve bu hastalıkların devletler üzerine yüklediği ekonomik yükü azaltmak için bir çok bitki türü üzerinde terapötik etkinlik çalışmaları yapılmaktadır. Özellikle son yıllarda, birçok hastalığın temelinde önemli derecede payı olan oksidatif stresi kontrol etmek amacıyla, çeşitli bitkiler üzerinde antioksidan potansiyelleriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır ve yeni antioksidan kaynakları aranmaktadır. Üzerinde çalışılan bu bitkilerden bir tanesi de zeytin ağacının yaprağıdır. Zeytin yaprağının bileşiminde birçok fenolik bileşen bulunmaktadır. Bu fenolik bileşenler dünya çapında bilim insanlarının ilgisini uyandırmakta ve hayvan ve insan deneyleri üzerinde sağlık açısından yararları rapor edilmektedir. Bu sağlık yararı çalışmaları genellikle antioksidan etki, anti-hipertansif etki, hipoglisemik etki, hipokolesterolemik etki, kardiyoprotektif etki, anti-inflamatuar etki ve antimikrobiyal etki üzerine yoğunlaşmıştır.

Al-Azzawie ve Alhamdani (2006), zeytin yapraklarından elde edilen oleuropeinin oksidatif stres, enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar üzerine etkilerini incelemek için

alloksan indüksiyonuyla diyabetik tavşan modeli oluşturmuştur. Çalışmada oleuropeinin diyabet ile gelişen hiperglisemi ve oksidatif stresi inhibe etme potansiyeli olduğunu ve oksidatif stresle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde oleuropeinin faydalı olabileceğini göstermiştir. Cumaoglu ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan hücre kültür çalışmasında ise Balıkesir-Edremit yöresinden toplanan zeytin yapraklarından elde edilen etanolik ekstraktın pankreas beta hücreleri üzerinde etkisi araştırılmış ve bu esktrenin beta hücrelerindeki hidrojen peroksit (H_2O_2) toksisitesini azalttığı saptanmıştır. Al-Quraishy ve arkadaşları (2017) tarafından zeytin yaprağının sulu ekstresi ile yapılan başka bir çalışmada ise zeytin yaprağı ekstresinin hidroklorik asit/etanol solüsyonu ile gastrit oluşturulan ratlarda SOD, CAT, GPx ve glutatyon redüktaz (GRd) seviyelerini arttırarak oksidan-antioksidan dengesizliğini azalttığı gösterilmiştir.

Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden olan malondialdehit, oksidan hasarı değerlendirmede sıklıkla kullanılır. Plazma protein karbonil konsantrasyonu ise protein oksidasyonunun en önemli belirteçlerinden biridir. Andreadou ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca 10-20 mg/kg oleuropein alımının malondialdehit, plazma protein karbonil ve superoksit dismutaz aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada oleuropeinin malondialdehit düzeyini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir. Ancak protein karbonil seviyesinin ve superoksit dismutaz aktivitesinin değişmediği belirtilmiştir. Olmez ve arkadaşları (2015) ise yüksek kolesterolü diyet ile beslenen ratlarda zeytin yaprağının antioksidan etkisini değerlendirmek amacıyla ratlara 50 ve 100 mg/kg dozunda zeytin yaprağı ekstresi vermiş ve çalışma sonunda ratlardan kalp dokusu örnekleri toplamıştır. Çalışmada kalp dokusunda antioksidan enzimlerden olan SOD ve GPx ile lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehit seviyesinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Çoban ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan genç ve yaşlı ratların karşılaştırıldığı bir çalışmada günde 500 ve 1000 mg/kg düzeylerinde alınan zeytin yaprağı ekstresinin beyin, kalp ve karaciğer dokularındaki malondialdehit ve protein karbonil seviyelerini azalttığını ancak glutatyon, vitamin E, vitamin C, SOD ve GPx seviyelerinde bir değişiklik meydana getirmediği bildirilmiştir. Dekanski ve arkadaşları (2009) ise ratlarda soğuk ile indüklenen strese bağlı olarak gelişen gastrik mukozal hasarda 40, 80 ve 120 mg/kg dozlarındaki zeytin yaprağı ekstrelerinin aynı ranitidin gibi strese bağlı gastrik lezyonları azalttığını bildirmiştir. Ayrıca 80 mg/kg dozundaki zeytin yaprağı ekstresinin malondialdehit seviyesini azalttığı, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Turkez ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, ratların bir insektisit olan permethrin

verilmesi ile serum toplam oksidan durumunun (TOS) arttığı ve toplam antioksidan kapasitenin azaldığı (TAS) bildirilmiş ve bu ratların 21 günlük zeytin yaprağı ekstresi ile tedavisinden sonra anlamlı ölçüde toplam antioksidan kapasitenin (TAS) arttığı ve toplam oksidan durumun (TOS) azaldığı bildirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada ise, zeytin yaprağı ekstresinin antioksidan özelliğini belirlemek için serum native thiol, total thiol ve lipid hidroperoksit seviyeleri incelenmiştir. Zeytin yaprağı ekstresi alan diyabetik gruplarda kontrol grubuna ve diyabetik kontrol grubuna kıyasla serum native thiol ve total thiol seviyeleri doza bağımlı olarak artış göstermiştir. Aynı zamanda zeytin yaprağı ekstresi alan diyabetik gruplarda lipid hidroperoksit düzeyi doza bağımlı olarak azalmıştır. Ancak bu değerlerin hiçbiri istatistiksel açıdan anlam ifade etmemektedir. Bu durum örneklem sayısının az ve çalışma süresinin kısa olmasından kaynaklanmış olabilir.

Zeytin yaprağındaki polifenollerin hipoglisemik etki gösterdiği günümüzde bazı araştırmalarla gösterilmiştir. Bu hipoglisemik etki özellikle oleuropein bileşenine atfedilir. Gonzalez ve arkadaşları (1992) zeytin yaprağının hipoglisemik etkisinin en fazla kışın toplanan yapraklarda olduğunu belirtmiştir. Jemai ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada diyabetik ratlara 16 mg/kg ve 8 mg/kg oleuropein ve hidroksitirozolün hipoglisemik etkisi araştırılmış ve kan glikozu seviyesi anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca oleuropein ve hidroksitirozolün 16 mg/kg düzeyinde alındığı grupta hipoglisemik etki 8 mg/kg düzeyinde alınan gruba göre daha etkili bulunmuştur. Kontogianni ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir çalışmada luteolin-4'-O- β -D-glucopyranosidin glikozillenmiş son ürünlerin (AGEs) potansiyel inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, oleuropeinin de glikozillenmiş son ürünleri inhibe ettiği gösterilmiş fakat bunun anlamlı sonuç vermediği belirtilmiştir. Bock ve arkadaşlarının (2013) Yeni Zelanda'da orta yaşlı aşırı kilolu 46 katılımcı üzerinde yaptığı 12 haftalık bir çalışmada zeytin yaprağı ekstresinin insülin sensitivitesini %15 oranında arttırdığı ve pankreatik β hücrelerinin cevabını %28 oranında arttırdığı gösterilmiştir.

Wainstein ve arkadaşlarının (2012) diyabetik insanlar ve ratlar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada, 14 hafta boyunca tablet halinde günlük 500 mg zeytin yaprağı ekstresi verilen diyabetik bireylerde açlık insülin ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinde plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca streptozotocin ile diyabet oluşturulan ratlara ve normal ratlara sade nişasta ve zeytin yaprağı ekstresi eklenmiş nişasta verilmiş ve kan glukoz değerleri 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ölçülmüştür. Zeytin yaprağı ekstresi tedavisi alan ratlarda nişasta sinidirim ve emiliminin anlamlı ölçüde daha az

olduğu gözlenmiş ve bu grupta kan glukoz düzeylerinin anlamlı ölçüde daha az olduğu gösterilmiştir. Eidi ve arkadaşları (2009) tarafından 0.5 g/kg düzeyinde zeytin yaprağı ekstresi verilen diyabetik ratlar ile normal ratların karşılaştırıldığı farklı bir çalışmada zeytin yaprağı ekstresi ile bir antidiyabetik ilaç olan glibenclamide karşılaştırılmış ve bu ekstrenin glibenclamide göre daha efektif olduğu bildirilmiştir. Sangi ve arkadaşları (2015) ise streptozotocin ile diyabet oluşturulan ratlarda 3 mg/kg ve 5 mg/kg düzeyinde intraperitoneal oleuropein tedavisi ile kan glukozunda anlamlı ölçüde azalma bulduklarını bildirmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada ise, zeytin yaprağı ekstresinin hipoglisemik etkisini incelemek için glukoz ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonunda kuyruk veninden alınan kan örneklerinin glukoz düzeyi karşılaştırılmıştır. Ayrıca kalpten alınan kan örneklerinden elde edilen HbA1c değerleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla diyabetik grupların glukoz ve HbA1c düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak literatürdeki çalışmaların aksine zeytin yaprağı ekstresi tedavisi ile kan glukoz ve HbA1c düzeyleri azalma göstermemiştir.

Zeytin yaprağında bulunan polifenollerin lipid profili üzerine de olumlu etkileri olduğu yapılan bazı çalışmalarla desteklenmektedir. Somova ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada, 3 farklı zeytin yaprağı ekstresinin antioksidan, hipoglisemik, aterosklerotik, antihipertansif etkileri insülin direnci olan hipertansif sıçanlar üzerinde araştırılmıştır. İnsülin direnci olan sıçanların total kolesterol oranında %108 artış olduğu, LDL kolesterolde 4 kattan fazla artış olduğu ve erken ateroskleroz geliştirme eğilimi olduğu gözlenmiştir. Zeytin yaprağı ekstreleri ile tedaviden 6 hafta sonra, bu düzeylerin neredeyse tamamen normale döndüğü bildirilmiştir. Olmez ve arkadaşları (2015) tarafından yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen sıçanlarda yapılan ve lipid profilinin izlendiği başka bir çalışmada, tüm gruplara oral olarak günde 50-100 mg/kg düzeyinde zeytin yaprağı ekstresi verilmiştir. Pozitif kontrol olarak günlük 20 mg/kg düzeyinde Atorvastatin verilmiştir. 8 hafta sonra zeytin yaprağı ekstresi verilen sıçanların serum lipid profiline bakılmış ve total kolesterol ile LDL kolesterol seviyesi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmada serum HDL ve trigliserid düzeyinde anlamlı bir azalma gözlenmemiştir.

Susalit ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan 8 hafta boyunca çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada evre-1 hipertansiyonu olan hastalarda günde iki kez verilen 500 mg zeytin yaprağı ekstresinin serum total kolesterol ve trigliserid düzeyini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiş, ancak serum LDL düzeyinde anlamlı bir azalma olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca zeytin yaprağı ekstresinin serum HDL üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yoon ve arkadaşlarının (2015) overektemili ratlar üzerinde yaptığı 10 haftalık

bir çalışmada günde 200 ve 400 mg/kg dozlarında zeytin yaprağı ekstresinin çalışma sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum trigliserid, LDL ve VLDL seviyelerinde anlamlı bir azalmaya sebep olduğu gözlenmiş ancak LDL seviyesindeki azalmanın anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca zeytin yaprağı ekstresinin serum total kolesterol seviyesi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Andreadou ve arkadaşları (2006) tarafından hiperkolesterolemik tavşanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 6 hafta boyunca 10-20 mg/kg oleuropein alımının total kolesterol, trigliserid ve superoksit dismutaz aktivitesi üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada oleuropeinin total kolesterol ve trigliserid düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir.

Yapılan bu çalışmada ise, zeytin yaprağı ekstresinin lipid profili üzerine etkisini incelemek için serum total kolesterol ve serum trigliserid düzeyleri incelenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla diyabetik kontrol grubunda serum total kolesterol düzeyi anlamlı ölçüde artmıştır. 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta serum total kolesterol düzeyinde anlamlı bir azalma gözlenirken aynı etki 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta gözlenmemiştir. Bu durum zeytin yaprağı ekstresinin kolesterol düşürücü etkisinin doza bağımlı olarak artmadığını göstermektedir. Yine kontrol grubuna kıyasla diyabetik gruplarda serum trigliserid düzeyi bir miktar artış gösterirken, zeytin yaprağı ekstresi tedavisinin trigliserid düzeyi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Merkaptanlar olarak da bilinen tioller, karbona bağlı bir hidrojen atomu ve bir sülfür atomundan oluşan sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşiklerin bir grubudur. Plazma tiol havuzu başlıca albumin ve protein tiollerinden oluşur. Tioller (RSH) oksidanlar aracılığıyla oksidasyona uğrar ve disülfid (RSSR) bağları oluşur (Erel ve Neselioglu, 2014). Tip 1 ve tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, migren ve hipertansiyon gibi birçok hastalıkta tiol seviyesinin azaldığı ve disülfid seviyesinin arttığı bildirilmektedir (Eren ve ark, 2015; Ates ve ark, 2016; Hardi ve ark, 2016; Ozler ve ark, 2016). Bu çalışmada literatür çalışmalarının aksine diyabetik kontrol grubunda kontrol grubuna kıyasla native tiol ve total tiol düzeylerinde azalma gözlenmemiştir. Bu durum çalışmanın kısa süreli olmasından kaynaklanmış olabilir.

Diyabet vakalarında kronik bir komplikasyon olarak renal fonksiyon hasarları meydana gelebilmektedir (Atasoy ve ark, 2015). Serumda artmış üre ve kreatinin konsantrasyonları renal hasara bağlı glomeruler filtrasyon hızının azalmasından kaynaklanabilmektedir. Ancak ürenin proksimal geri Emilimi vasküler sıvı hacmindeki artışa bağlı olarak değişebilmektedir. Vasküler sıvı hacmi azaldığında ürenin geri Emilimi ciddi oranda artmaktadır. Bu yüzden sadece serum üre düzeyine bakılarak glomeruler filtrasyon hızı hakkında yorum yapılamaz. Vücutta üretimi ve atımı sabit olan kreatinin ise temel olarak

glomeruler filtrasyon hızı ölçümlerinde kullanılır. Kreatinin geri emilime uğramaz, plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerüllerden kolayca filtre edilebilir (McPherson ve Pincus, 2016).

Hesaplı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin takibi renal fonksiyon tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. Kreatininin asıl kaynağı kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatindir. Bu yüzden kas kaybında kreatinin üretimi azalmaktadır. Diyabetik hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artmakta ve kreatinin klirensi normalden daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca diyetle et tüketimi kreatinin düzeyini etkileyen başka bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerden dolayı kreatinin renal hasarın tespitinde tek başına yeterli değildir (Arıkan Başaran, 2008). Ancak özellikle son dönem böbrek yetmezliğinde ağır üre ve kreatinin yüksekliği görülmesi sebebiyle bu bileşikler renal fonksiyon değerlendirmesinde önemlidir. Yapılan bu çalışmada da diyabete bağlı olarak serum üre ve kreatinin düzeyinde kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir. Zeytin yaprağı tedavisi ile serum üre düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde azalmıştır. Ancak aynı etki serum kreatinin düzeyinde gözlenmemiştir.

Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür ve aynı zamanda oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidandır. Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeylerinin sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu yönünde raporlar yer almaktadır (Tuomilehto ve ark, 1988). Farklı bir çalışmada bu bilgiye zıt olarak diyabetli kişilerde serum ürik asit düzeyinin artmış olduğu belirtilmiştir (Reggami ve ark, 2016). Yapılan bu çalışmada gruplar arasında serum ürik asit düzeyi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum ratlar arasında serum ürik asit düzeyi açısından bireysel farklılığın geniş aralıkta olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ayrıca streptozotocin ile indüklenen ratlarda verilen ilaca bağlı olarak hepatik ve renal hasarlar oluşabilmektedir. Yapılan bu çalışmada diyabetik gruplarda serum üre düzeyinin yüksek olması hepatik ve renal hasara işaret ediyor olabilir. Ayrıca diyabetik ratlarda ALT ve AST düzeylerinin yüksek olması da hepatik hasarın bir belirticidir. Yapılan bu çalışmada zeytin yaprağı ekstresinin diyabetik ratlarda ALT ve AST düzeylerini azalttığı görülmektedir. Ancak bu değerler istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sağlıklı gruba kıyasla streptozotocin ile diyabet oluşturulan ve herhangi bir tedavi uygulanmayan grupta;

- Çalışma boyunca ortalama vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir.
- Çalışma sonu vücut ağırlığı dramatik ölçüde azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır
- Kuyruk veninden alınan kan örneklerinden elde edilen glukoz değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır.
- Kan hemoglobin A1c değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır
- Serum total kolesterol değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır
- Serum trigliserid değeri artmıştır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir
- Serum üre değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır
- Serum ürik asit değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum kreatinin değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum ALT değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmıştır
- Serum AST değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum native ve total thiol değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum lipid hidroperoksit değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir

Streptozotocin ile diyabet oluşturulan ve herhangi bir tedavi uygulanmayan gruba kıyasla streptozotocin ile diyabet oluşturulan ve 200 mg/kg zeytin yaprağı esktresi ile tedavi edilen grupta;

- Çalışma sonu vücut ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir. Ancak çalışma boyunca ortalama vücut ağırlığında artış söz konusudur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değildir
- Kuyruk veninden alınan kan örneklerinden elde edilen glukoz değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Kan hemoglobin A1c değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir

- Serum total kolesterol değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır
- Serum trigliserid değeri klinik açıdan anlamlı ölçüde azalırken, bu azalma istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir
- Serum üre değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır
- Serum ürik asit değerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık yoktur
- Serum kreatinin değerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık yoktur
- Serum ALT değeri klinik açıdan anlamlı ölçüde azalırken, bu azalma istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir
- Serum AST değeri klinik açıdan anlamlı ölçüde azalırken, bu azalma istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir
- Serum native ve total tiol değerleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum lipid hidroperoksit değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir

Streptozotocin ile diyabet oluşturulan ve herhangi bir tedavi uygulanmayan gruba kıyasla streptozotocin ile diyabet oluşturulan ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen grupta;

- Çalışma sonu vücut ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir. Ancak çalışma boyunca ortalama vücut ağırlığında artış söz konusudur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değildir
- Kuyruk veninden alınan kan örneklerinden elde edilen glukoz değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Kan hemoglobin A1c değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum total kolesterol değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum trigliserid değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir.
- Serum üre düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır
- Serum ürik asit değerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık yoktur
- Serum kreatinin değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir
- Serum ALT ve AST değerleri klinik açıdan anlamlı ölçüde azalırken, bu azalma istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir
- Serum native ve total tiol değerleri klinik açıdan anlamlı ölçüde artarken, bu artış istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir
- Serum lipid hidroperoksit değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı değildir

Elde edilen sonuçlara göre zeytin yaprağı ekstresinin diyabet modeli oluşturulan ratlarda hiperglisemiye önleyemediğini söylenebilir. Ancak her ne kadar bazı parametreler istatistiksel açıdan anlam ifade etmese de klinik açıdan değerlendirildiğinde zeytin yaprağı ekstresinin diyabetin neden olduğu dislipidemiye, oksidatif strese ve buna bağlı organ hasarına karşı koruyucu bir özellik gösterebileceği söylenebilir. Özellikle, oksidatif stresin diyabetin progresyonunda önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda zeytin yaprağının literatür dizininde bahsi geçen “güçlü antioksidan” özelliği dikkate değerdir.

Yapılan bu çalışmada örneklem büyüklüğünün az olması ve çalışma süresinin kısa olması bazı sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına yol açmış olabilir. Bir başka sorun, zeytin yaprağında bulunan biyoaktif bileşenlerin emilim düzeyleri hakkında elde edilen verilerin sınırlı olmasıdır. Ayrıca etkin doz ve farklı dozlarda kullanımının güvenliliği hususunda kısıtlılıklar mevcuttur. Bu yüzden zeytin yaprağı ve fenolik bileşenlerinin tedavi edici etkinlikleri konusunda, altta yatan mekanizmaları anlamamızı sağlayacak daha detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir. Zeytin yaprağı ekstresinin sağlığa faydalı etkilerinden bahsedebilmek için mutlak surette daha detaylı araştırmalardan elde edilecek bilimsel bulgulara ve kanıtlara gereksinim vardır.

KAYNAKÇA

- Abalı İ.** Meslek folkloru bağlamında zeytincilik (Gözkaya Köyü/Aydın örneği). *Ulakbilge* 2014, 2(3), 115-139
- Ağgül AG.** Diyabetli Ratlarda Zeytin Yaprağı Ekstresinin Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum 2012.
- Akagün G.** Alabaş (Brassica Oleracea Var. Gongylodes) Bitkisinin Antioksidan Aktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2009
- Alam U, Riley DR, Jugdey RS, Azmi S, Rajbhandari S, D'Aout K et al.** Diabetic neuropathy and gait: A review. *Diabetes Therapy* 2017, 8(6), 1253-1264.
- Al-Azzawie HF, Alhamdani MS.** Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Science* 2006, 78(12), 1371-1377
- Al-Noaemi MC, Shalayel MHF.** Pathophysiology of gestational diabetes mellitus: the past, the present and the future. In: Radenkovic M (ed), Gestational diabetes. InTech, 2011, s. 91–114. (Available from : <https://www.intechopen.com/books/gestational-diabetes/pathophysiology-of-gestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>)
- Al-Quraishy S, Othman MS, Dkhil MA, Moneim AEA.** Olive (Olea europaea) leaf methanolic extract prevents HCl/ethanol-induced gastritis in rats by attenuating inflammation and augmenting antioxidant enzyme activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017, 91, 338–349
- Amerikan Diyabet Birliği, ADA.** Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014, 37(Suppl 1), S14-80.
- Amerikan Diyabet Birliği, ADA.** (2017). ADA Standards of Medical Care in Diabetes. <http://www.diabetes.org/diabetescare>
- Andreadou I, Iliodromitis EK, Mikros E, Constantinou M, Agalias A, Magiatis P et al.** The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *The Journal of Nutrition* 2006, 136(8), 2213-2219
- Andreadou I, Sigala F, Iliodromitis EK, Papaefthimiou M, Sigalas C, Aligiannis N et al.** Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007, 42(3), 549-558

- Arıkan Başaran N.** Diyabetik ve Nondiyabetik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Sistatin C Düzeyleri, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, İstanbul, 2008
- Armutcu F, Akyol S, Hasgül R, Yiğitoğlu MR.** Zeytin yaprağının biyolojik etkileri ve tıpta kullanımı. *Spatula DD* 2011, 1(3), 159-165
- Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M.** Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. *The Medical Bulletin of Haseki* 2015, 53(1), 16-19
- Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö et al.** Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine* 2016, 51(1), 47-51
- Bağrıaçık N.** Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, s. 9-18, 18-19 Aralık 1997, İstanbul
- Bai C, Yan X, Takenaka M, Sekiya S, Nagata T.** Determination of synthetic hydroxytyrosol in rat plasma by GC-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1988, 46(10), 3998-4001
- Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A et al.** Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International Journal of Molecular Science* 2014, 15(10), 18508-18524
- Bell RH, Hye RJ.** Animal models of diabetes mellitus physiology and pathology. *Journal of Surgical Research* 1983, 35(5), 433-60.
- Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Ortuno A, Del Rio JA.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chemistry* 2000, 68(4), 457-462
- Bıçakçı A.** Türkiye’de Oleaceae familyasına ait allerjenik *Olea* (zeytin ağacı) ve *Fraxinus* (dişbudak ağacı) polenlerinin havadaki dağılımları, *Asthma Allergy Immunol* 2009, 7, 133-146
- Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A.** On the invitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1999, 51(8), 971-974. doi: 10.1211/0022357991773258
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH et al.** Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013, 98(11), 4227-4249

- Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC et al.** Leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Plos One* 2013, 8(3), e57622
- Bouallagui Z, Han J, Isoda H, Sayadi S.** Hydroxytyrosol rich extract from olive leaves modulates cell cycle progression in MCF-7 human breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology* 2011, 49, 179–184
- Bouaziz M, Feki I, Ayadi M, Jemai H, Sayadi S.** Effect of storage on refined and husk olive oils composition: Stabilization by addition of natural antioxidants from Chemlali olive leaves. *Food Chemistry* 2008, 108(1), 253-262
- Bozkurt N, Yıldız E.** Diabetes Mellitusda Beslenme Tedavisi, Diyet El Kitabı (5. Baskı), Hatiboğlu Yayınları, Ankara, 2008, 257-288
- Buchanan TA, Xiang AH, Page KA.** Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology* 2012, 8(11), 639-649
- Burkit MJ.** A critical overview of the chemistry of copper-dependent low density lipoprotein oxidation: Roles of lipid hydroperoxides, α -tocopherol, thiols and ceruloplasmin. *Archives Biochemistry and Biophysics* 2001, 394(1), 117-135
- Büyükbacı A, El SN.** Determination of in vitro antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas. *Plant Foods for Human Nutrition* 2008, 63(1), 27-33
- Cabrera-Vique C, Navarro-Alarcon M, Rodriguez Martinez C, Fonolla-Joya J.** Hypotensive effect of an extract of bioactive compounds of olive leaves: preliminary clinical study. *Nutricion Hospitalaria* 2015, 32(1), 242-249
- Champe PC, Harvey RA ve Ferrier DR.** Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları: Biyokimya (5.baskı), Ulukaya E. (edt), Nobel, İstanbul, 2015, 337-347
- Cumaoğlu A, Rackova L, Stefek M, Kartal M, Maechler P, Karasu Ç.** Effects of olive leaf polyphenols against H₂O₂ toxicity in insulin secreting β -cells. *Acta Biochimica Polonica* 2011, 58(1), 45-50.
- Çoban J, Öztezcan S, Doğru-Abbasoğlu S, Bingül I, Yeşil-Mizrak K, Uysal M.** Olive leaf extract decreases age-induced oxidative stress in major organs of aged rats. *Geriatrics Gerontology International* 2014, 14(4), 996-1002
- David JA, Rifkin WJ, Rabbani PS, Ceradini DJ.** The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research* 2017, 2017, 4826724. doi: 10.1155/2017/4826724

- Dekanski D, Janicijevic-Hudomal S, Ristic S, Radonjic NV, Petronijevic ND, Piperski V et al.** Attenuation of cold restraint stress-induced gastric lesions by an olive leaf extract. *General Physiology Biophysics* 2009, 28, 135–142
- Dell’agli M, Maschi O, Galli GV, Fagnani R, Dal Cero E, Caruso D et al.** Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. *British Journal of Nutrition* 2007, 99, 945–951. doi: 10.1017/S0007114507837470
- Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD.** Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal of the Association Physicians India* 2004, 52, 794-804.
- Doğan D.** Tip 2 Diyabetli Hastalarda Eğitim Düzeyi İle Diyabet Başlangıç Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, HbA1c Düzeyi Ve Mikroanjiopatik Komplikasyonların Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul 2008
- Dub AM, Dugani AM.** Antithrombotic effect of repeated doses of the ethanolic extract of local olive (*Olea europaea* L.) leaves in rabbits. *Libyan Journal of Medicine* 2013, 8, 20947
- Dulak J, Loboda A, Jozkowicz A.** Effect of heme oxygenase-1 on vascular function and disease. *Current Opinion in Lipidology* 2008, 19(5), 505–512
- Edgecombe SC, Stretch GL, Hayball PJ.** Oleuropein, an antioxidant polyphenol from olive oil, is poorly absorbed from isolated perfused rat intestine. *The Journal of Nutrition* 2000, 130(12), 2996-3002
- Efe R, Soykan A, Sönmez S, Cürebal I.** Dünya’da, Türkiye’de, Edremit Körfezi Çevresinde Zeytin ve Zeytinyağı. 2. Baskı. Balıkesir: Akmat Yayıncılık; 2013. Edremit Belediyesi Kültür Yayınları No: 7 ISBN: 978-605-62253-0-7
- Efentakis P, Iliodromitis EK, Mikros E, Papachristodoulou A, Dagres N, Skaltsounis AL et al.** Effects of the olive tree leaf constituents on myocardial oxidative damage and atherosclerosis. *Planta Medica* 2015, 81(8), 648-654
- Eidi A, Eidi M, Darzi R.** Antidiabetic effect of *olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research* 2009, 23(3), 347-350
- El-Amin M, Virk P, Elobeid MA, Almarhoon ZM, Omer SA, Merqhani NM et al.** Anti-diabetic of *Murayya koenigii*(L) and *Olea europaea* (L) leaf extracts on streptozotocin induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013, 26(2), 359-365
- Elgin Cebe G, Konyahoğlu S, Zeybek U.** *Olea europaea* var. *europaea* (zeytin) yaprak infüzyonunun antioksidan etkisi. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2012, 49(3), 209-212. ISSN 1018 – 8851

- Elias D, Prigozin H, Polak N, Rapoport M, Lohse AW, Cohen IR.** Autoimmune diabetes induced by the beta-cell toxin STZ. Immunity to the 60-kDa heat shock protein and to insulin. *Diabetes* 1994, 43(8), 992-998
- Erbaş O.** Deneysel diyabet modelleri. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi* 2015, 1(1), 40-42
- Erel O, Neselioglu S.** A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry* 2014, 47(18), 326-332.
- Eren Y, Dirik E, Neşelioglu S, Erel Ö.** Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurologica Belgica* 2015, 115(4), 643-649.
- Eriksson KF, Lindgarde F.** Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991, 34(12), 891-898
- Erşen Bak F.** Türkiye’de Yetişen Oleaceae Familyası Taksonlarının Ekolojik Odun Anatomisi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2006.
- Eskiyörük D.** Antik çağda zeytin ve zeytinyağı: Kilikya Bölgesi Örneği. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies* 2016, 4/Special issue1, 228-243.
- Fakhraei N, Abdolghaffari AH, Delfan B, Abbasi A, Rahimi N, Khansari A et al.** Protective effect of hydroalcoholic olive leaf extract on experimental model of colitis in rat: Involvement of nitrenergic and opioidergic systems. *Phytherapy Research* 2014, 28(9), 1367–1373
- Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE.** Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Medical Clinics of North America* 2017, 101(3), 587-606
- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE.** Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clinical & Experimental Immunology* 2007, 147(2), 227-235
- Fidan F, Alkan BM, Uğurlu FG, Bozkurt S, Sezer N, Biçer C et al.** Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with fibromyalgia. *Archives of Rheumatology* 2017, 32(2), 112-117
- Fowler MJ.** Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes* 2008, 26(2), 77–82
- Ghasemi A, Zahediasl S.** Normality tests for statistical analysis: A guide for non-statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012, 10(2), 486-489

- Giner E, Recio MC, Rios JL, Giner RM.** Oleuropein protects against dextran sodium sulfate-induced chronic colitis in mice. *Journal of Natural Products* 2013, 76(6), 1113-1120
- Goldhaber SZ.** Venous thromboembolism: Epidemiology and magnitude of the problem. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2012, 25(3), 235–242.
- Gonzalez-Correa JA, Navas MD, Munoz-Marin J, Trujillo M, Fernandez-Bolanos J, de la Cruz JP.** Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function compared to acetylsalicylic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008, 56(17), 7872-7876. doi:10.1021/jf801502z
- Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez M, Utrilla M, Jimenez J, Osuna I.** Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Medica* 1992, 58(6), 513–515
- Goud BC, Dwarakanath V, Chikka BK.** Streptozotocin - A diabetogenic agent in animal models. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research* 2015, 3(1), 253-269.
- Gross PL, Weitz JI.** New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008, 28(3), 380-386.
- Gümrük ve Ticaret Bakanlığı.** 2015 yılı zeytin ve zeytinyağı raporu. (2016). Ankara: Gümrük ve Ticaret Bakanlığı.
- Han Q, Zhu H, Chen X, Liu Z.** Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Frontiers of Medicine* 2017, 11(3), 319-332.
- Hansen K, Adersen A, Christensen SB, Jensen SR, Nyman U, Smitt UW.** Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olealanea*. *Phytomedicine* 1996, 2(4), 319-325
- Hardi P, Nagy T, Fazekas G, Arato E, Menyhei G, Setalo G et al.** Sodium pentosan polysulfate reduced renal ischemia-reperfusion-induced oxidative stress and inflammatory responses in an experimental animal model. *Journal of Vascular Research* 2016, 53(3-4), 230-242
- Herr RR, Jahnke HK, Argoudelis AD.** The structure of streptozotocin. *Journal of the American Chemical Society* 1967, 89(18), 4808-4809
- Homafar A.** Tip II Diyabetik Bireylerde Balık Yağının (Omega 3) Açlık Kan Şekeri , Kan Basıncı, Serum Lipid Profili , İnsülin Düzeyi, Duyarlılığı Ve Direnci Üzerindeki Etkileri. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2008
- Uluslar arası Diyabet Federasyonu, IDF.** (2017). IDF Diabetes Atlas (7th ed.) <http://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>

- İrer SV, Alper G.** Deneyisel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2004, 2(3), 127-136.
- Jalarama Reddy K, Jayathilakan K, Pandey MC.** Olive oil as functional component in meat and meat products: a review. *Journal of Food Science and Technology* 2015, 52(11), 6870–6878
- Janahmadi Z, Nekooeian AA, Moaref AR, Emamghoreishi M.** Oleuropein offers cardioprotection in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Toxicology* 2015, 15(1), 61-68.
- Jemai H, El Feki A, Sayadi S.** Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2009, 57(19), 8798-8804
- Kamran M, Hamlin AS, Scott CJ, Obied HK.** Drying at high temperature for a short time maximizes the recovery of olive leaf biophenols. *Industrial Crops & Products* 2015, 78, 29–38
- Kaplan M, Karaöz S.** Antik Çağdan Günümüze Bir Şifa Kaynağı: Zeytin ve Zeytinyağının Halk Tıbbında Kullanımı. VIII. Milletlerarası Türk Halk Kültürü Kongresi Basılmamış Bildiri Metni, 21-24 Kasım 2011, İzmir, 2011, 1-15
- Karabina S, İflazoğlu N, Karakuş H ve Kuvvetli M.** Mutfaktaki kutsal emanet. *Zeytin Bilimi* 2016, 6 (2), 99-104
- Karabulut H, Gülay MŞ.** Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016, 4(1), 50-59
- Kayri M.** Araştırmalarda gruplar arası farkın belirlenmesine yönelik çoklu karşılaştırma (post-hoc) teknikleri. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2009, 19(1), 51-64
- Kellogg EW, Firidovich I.** Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *Journal of Biological Chemistry* 1977, 252(19), 6121-6728
- Khalatbary AR, Zarrinjoei GR.** Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012, 14(4), 229-234
- Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Nassar NN, Okpanyi SN, Kreuter MH.** Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung Drug Research* 2002, 52(11), 797-802
- Kim C, Newton KM, Knopp RH.** Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002, 25(10), 1862-1868

- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002, 346(6), 393-403.
- Kocabay Ö.** Jelatin-Karboksimetilselüloz-Süperoksit Dismutaz Biyosensörünün Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2011
- Kolb H.** Mouse models of insulin dependent diabetes: Low-dose streptozocin-induced diabetes and nonobese diabetic (NOD) mice. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 1987, 3(3), 751-778.
- Komaki E, Yamaguchi S, Maru I, Kinoshita M, Kakehi K, Ohta Y et al.** Identification of anti- α -amylase components from olive leaf extracts. *Food Science and Technology Research* 2003, 9(1), 35–39
- Kontogianni VG, Charisiadis P, Margianni E, Lamari FN, Gerothanassis IP, Tzakos AG.** Olive leaf extracts are a natural source of advanced glycation end product inhibitors. *Journal of Medicinal Food* 2013, 16(9), 817–822. doi: 10.1089/jmf.2013.0016
- Kuan W, Beavers CJ, Guglin ME.** Still sour about lactic acidosis years later: role of metformin in heart failure. *Heart Failure Reviews* 2017. doi: 10.1007/s10741-017-9649-9
- Kumar C, Kumar R, Nehar Shamshun.** Induction of type-II diabetes by high fructose diet and low dose of intraperitoneal injection of streptozotocin in albino rats. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars* 2014, 3(1), 196-202
- Kurçer Z, Karaoğlu D.** The use of alloxan and streptozotocin in experimental diabetes models. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012, 16(2), 34-40
- Kurian P, Obisesan TO, Craddock TJA.** Oxidative species-induced excitonic transport in tubulin aromatic networks: Potential implications for neurodegenerative disease. *Journal of Photochemistry and Photobiology B* 2017, 175, 109-124
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M.** NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994, 43(8), 960 -967.
- Küçükkömürler S, Ekmen Z.** Barışın Simgesi Zeytin ve Anadolu Kültürü. 38. Uluslararası Asya ve Kuzey Afrika Kongresi (ICANAS)-Maddi Kültür, 10-15 Eylül 2007, Ankara, 2007, 809-820.
- Laine L .** Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 1996, 6(3), 489 – 504
- Lane N.** Oxygen, the Molecule That Made the World, Oxford University Press, Oxford, 2004

- Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL.** Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003, 307(4), 1029-1037
- Leiter EH.** Multiple low-dose streptozotocin-induced hyperglycemia and insulinitis in C57BL mice: influence of inbred background, sex, and thymus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1982, 79(2), 630–634
- Le May C, Chu K, Hu M, Ortega CS, Simpson ER, Korach KS et al.** Estrogens protect pancreatic beta-cells from apoptosis and prevent insulin-deficient diabetes mellitus in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006, 103(24), 9232-9237
- Lenzen S.** The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008, 51(2), 216-226
- Lenzen S, Panten U.** Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia* 1988, 31(6), 337-342
- Lee OH, Lee BY.** Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource Technology* 2010, 101(10), 3751-3754
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K et al.** Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *The Lancet* 2006, 368(9548), 1673-1679
- Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, Yaqoop P, Stonehouse W.** Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition* 2017, 56(4), 1421–1432
- Ma SC, He ZD, Deng XL, But PP, Ooi VE, Xu HX et al.** In vitro evaluation of secoiridoid glucosides from the fruits of *Ligustrum lucidum* as antiviral agents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2001, 49(11), 1471-1473
- Makris DP, Boskou G, Andrikopoulos NK.** Polyphenolic content and in vitro antioxidant characteristic of wine industry and other agric-food solid waste extracts. *Journal of Food Composition and Analysis* 2007, 20(2), 125-132
- Manna C, Migliardi V, Golino P, Scognamiglio A, Galletti P, Chiariello M et al.** Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2004, 15(8), 461-466
- Markin D, Duek L, Berdicevsky I.** In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses* 2003, 46(3-4), 132-136

- Mepherston RA, Pincus MR.** Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 23rd Edition, p. 168-171
- Menduh, B.** Zeytin, Zeytin Çekirdeği ve Zeytin Yaprakındaki Oleuropein Bileşiğinin İzolasyonu ve Miktarlarının Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir 2015.
- Mercan U.** Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2004, 15(1-2), 91-96
- Micol V, Caturla N, Perez-Fons L, Mas V, Perez L, Estepa A.** The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Research* 2005, 66(2-3), 129-136
- Mourtzinis I, Salta F, Yannakopoulou K, Chiou A, Karathanos VT.** Encapsulation of olive leaf extract in beta-cyclodextrin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007, 55(20), 8088-8094
- Muazu SB, Okpe I, Anumah F.** The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults subset among type two diabetes mellitus patients in Northern Nigeria. *Annals of African Medicine* 2016, 15(4), 163–170
- Mustaffa BE.** Diabetes mellitus in peninsular Malaysia: ethnic differences in prevalence and complications. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 1985, 14(2), 272-276
- Naregal GV, Devaranavadagi BB, Patil SG, Aksi BS.** Elevation of oxidative stress and decline in endogenous antioxidant defense in elderly individuals with hypertension. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017, 11(7), BC09–BC12
- Nazam Ansari M, Bhandari U, Pillai KK.** Protective role of curcumin in myocardial oxidative damage induced by isoproterenol in rats. *Human & Experimental Toxicology* 2007, 26(12), 933-938
- Nekooeian AA, Khalili A, Khosravi MB.** Oleuropein offers cardioprotection in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension. *Indian Journal of Pharmacology* 2014, 46(4), 398-403
- Nekooeian AA, Khalili A, Khosravi MB.** Effects of oleuropein in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension: a study of antihypertensive mechanisms. *Journal of Asian Natural Products Research* 2014, 16(9), 953-962.
- Olivares AM, Althoff K, Chen GF, Wu S, Morrisson MA, DeAngelis MM et al.** Animal models of diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reports* 2017, 17(10), 93

- Olmez E, Vural K, Gok S, Ozturk Z, Kayalar H, Ayhan S et al.** Olive leaf extract improves the atherogenic lipid profile in rats fed a high cholesterol diet. *Phytotherapy Research* 2015, 29(10), 1652-1657
- Ozler S, Oztas E, Caglar AT, Uygur D, Ergin M, Erel O et al.** Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24-28 weeks of pregnancy in gestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016, 29(22), 3699-3704
- Özdizbay A.** Eski Yunan'da Tarım, Türk Eskiçağ Bilimleri Enstitüsü Yayınları, İstanbul, 2004, 23
- Özkaya MT.** Dünyada ve Türkiye'de zeytin fidancılığının durumu ve sorunları. Tunalıoğlu R, Karahocagil P (editörler). Türkiye I. Zeytinyağı ve Sofralık Zeytin Sempozyumu Bildiri Kitabı, s 24-31, 2003, İzmir
- Pan X, Li G, Hu Y.** Effect of dietary and/or exercise intervention on incidence of diabetes in 530 subjects with impaired glucose tolerance from 1986-1992. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1995, 34(2), 108-112
- Parzonko A, Czerwinska ME, Kiss AK, Naruszewicz M.** Oleuropein and oleacein may restore biological functions of endothelial progenitor cells impaired by angiotensin II via activation of Nrf2/heme oxygenase-1 pathway. *Phytomedicine* 2013, 20(12), 1088-1094. doi: 10.1016/j.phymed.2013.05.002
- Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydogan C.** Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytherapy Research* 2008, 22(9), 1239–1242
- Pradeepa R, Mohan V.** Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation. *European Journal of Clinical Nutrition* 2017, 71(7), 816-824
- Ramachandran A, Mohan V, Snehalatha C, Bharani G, Chinnikrishnudu M, Mohan R et al.** Clinical features of diabetes in the young as seen at a diabetes centre in south India. *Diabetes Research and Clinical Practise* 1988, 4(2), 117-125
- Rauwald HW, Brehm O, Odenthal, KP.** Screening of nine vasoactive medicinal plants for their possible calcium antagonistic activity. Strategy of selection and isolation for the active principles of *Olea. europaea* and *Peucedatum ostruthium*. *Phytotherapy Research* 1994, 8(3), 135-140
- Reddy AJ, Lam SW, Bauer SR, Guzman JA.** Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2015, 82, 615–624. doi:10.3949/ccjm.82a.14098

- Reggami Y, Berredjem H, Hadjer C, Bouzerna N.** Antihyperglycemic and antidiabetic effects of Ethyl (S)-2-(1-cyclohexylsulfamide carbamoyloxy) propanoate in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *European Journal of Pharmacology* 2016, 779, 122-130
- Rerup CC.** Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacological Reviews* 1970, 22, 485–518.
- Rig H.** The growth of epidemiology in diabetes research. *Diabetic Medicine* 2017, 34(7), 875-876. doi: 10.1111/dme.13389.
- Robertson RP.** β -cell deterioration during diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2009, 20(8), 388–393
- Rodriguez-Rodriguez R, Herrera MD, de Sotomayor MA, Ruiz-Gutierrez V.** Effects of pomace olive oil-enriched diets on endothelial function of small mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Nutrition* 2009, 102 (10), 1435-1444
- Romero M, Toral M, Gomez-Guzman M, Jimenez R, Galindo P, Sanchez M et al.** Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food & Function* 2016, 7(1), 584-593
- Samancıoğlu S.** Diyabetik Ayak Bakımı İçin Preklinik Çalışma: Deneysel Diyabet Modeli Geliştirilmiş Sıçanlarda Oluşturulmuş İskemik Yara Bakımında Klasik Yara Pansuman Materyali İle Zeytin Yapağı Ekstresinin Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2013
- Sangi SM, Sulaiman MI, El-Wahab MF, Ahmedani EI, Ali SS.** Antihyperglycemic effect of thymoquinone and oleuropein, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental animals. *Pharmacognosy Magazine* 2015, 11(Suppl 2), S251-257
- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al.** Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002, 25(9), 1551-1556
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N et al.** Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology* 2013, 28(2), 169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al.** Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013, 36(5), 1384-1395
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B.** Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2010, 3(1), 91-100

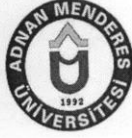
- Sezer K, Keskin M.** Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 2014, 28 (1), 49 – 56
- Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA.** The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2008, 18(2), 127-132
- Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A.** Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europea*, subspecies *Africana* leaves. *Journal of Ethnopharmacology* 2003, 84(2-3), 299-305
- Srivastava AK.** Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Medical Science Monitor* 2006, 12(7), 130-147
- Sousa A, Ferreira ICFR, Calhella R, Andrade PB, Valentao P, Seabra R et al.** Phenolics and antimicrobial activity of traditional stoned table olives 'alcaparra'. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006, 14(24), 8533-8538
- Sun W, Wang X, Hou C, Yang L, Li H, Guo J et al.** Oleuropein improves mitochondrial function to attenuate oxidative stress by activating the Nrf2 pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of spontaneously hypertensive rats. *Neuropharmacology* 2017, 113, 556-566. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.11.010.
- Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al.** Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with captopril. *Phytomedicine* 2011, 18(4), 251-258
- Susamcı E, Ötleş S, Irmak Ş.** Sofralık zeytinin besin öğeleri, duyuşal karakterizasyonu ve işleme yöntemleri arasındaki etkileşimler. *Zeytin Bilimi* 2011, 2(2), 65-74
- Szhudelsky T.** The mechanism of alloxan and STZ action in beta cells of rat pancreas. *Physiological Research* 2001, 50(6), 536-46
- Şahin S, Bilgin M.** Olive tree (*Olea europaea* L.) leaf as a waste by-product of table olive and olive oil industry: A review. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2017. doi : 10.1002/jsfa.8619
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu.** (2014). Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Ankara. Erişim adresi: <http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>
- Tekeli SÖ, Emerk K.** Endotel progenitör hücreler. *Marmara Medical Journal* 2007, 20(1), 59-65
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, TEMD.** Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı ve tedavi izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017. ISBN 978-605-4011-16-2

- Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H.** Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Amerikan Journal of Epidemiology* 1988, 127(2), 321-336
- Turkez H, Togar B, Polat E.** Olive leaf extract modulates permethrin induced genetic and oxidative damage in rats. *Cytotechnology* 2012, 64(4), 459–464
- Türkiye İstatistik Kurumu.** (2012). Türkiye Sağlık Araştırması. Erişim adresi: <https://biruni.tuik.gov.tr/yayin/views/visitorPages/index.zul>
- Tüzün D.** Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2015, 10(2), 32-36
- Umeno A, Takashima M, Murotomi K, Nakajima Y, Koike T, Matsuo T et al.** Radical-scavenging activity and antioxidative effects of olive leaf components oleuropein and hydroxytyrosol in comparison with homovanillic alcohol. *Journal of Oleo Science* 2015, 64(7), 793-800
- Ünal E, Akan O, Üçler S.** Diyabet ve nörolojik hastalıklar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2015, 31(Ek sayı), 45-51. doi:10.5222/otd.2015.045
- Wang L, Geng C, Jiang L, Gong D, Liu D, Yoshimura H et al.** The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *European Journal of Nutrition* 2008, 47(5), 235-243
- Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z et al.** Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *Journal of Medicinal Food* 2012, 15(7), 605-610
- Westhuyzen J.** The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1997, 27(1), 1-10
- Wiedenheft B, Mosolf J, Willits D, Yeager M, Dryden KA, Young M et al.** An archaeal antioxidant: characterization of a Dps-like protein from *Sulfolobus solfataricus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005, 102(30), 10551–10556
- Yamamoto H, Uchigata Y, Okamoto H.** Streptozotocin and alloxan induce DNA strand breaks and poly(ADP-ribose) synthetase in pancreatic islets. *Nature* 1981, 294(5838), 284-286
- Yıldız G, Uylaşer V.** Doğal bir antimikrobiyel: Oleuropein. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2011, 25(1), 131-142

- Yoon L, Liu YN, Park H, Kim HS.** Olive leaf extract elevates hepatic PPAR α Mrna expression and improves serum lipid profile in ovariectomized rats. *Journal of Medicinal Food* 2015, 18(7), 738-744
- Zarzuelo A, Duarte J, Jimenez J, Gonzalez M, Utrilla MP.** Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Medica* 1991, 57(5), 417-419
- Zbidi H, Salido S, Altarejos J, Perez-Bonilla M, Bartegi A, Rosado JA, et al.** Olive tree wood phenolic compounds with human platelet antiaggregant properties. *Blood Cells Molecules & Diseases* 2009, 42(3), 279-285. doi: 10.1016/j.bcmd.2009.01.001
- Zeybek U, Elgin G, Konyalıoğlu S.** Olea europaea var. europaea (zeytin) yaprak infüzyonunun antioksidan etkisi. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2012, 49 (3), 209-212. ISSN 1018 – 8851
- Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L.** The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental Diabetes Research* 2008, 2008, 704045. doi: 10.1155/2008/704045
- Zhang X, Cao J, Zhong L.** Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2009, 379(6), 581-586
- Zhang Y , Luo X, Zhou Y, Wu H, Chen J, Wang Y et al.** 2K1C-activated Angiotensin II (Ang II) exacerbates vascular damage in a rat model of arthritis through the ATR/ERK1/2 signaling pathway. *Inflammation Research* 2017. doi: 10.1007/s00011-017-1069-8

EKLER

EK-1. Etik Kurul İzin Formu



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 30. Kasım. 2016

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2016 Yılı X. Oturum
Sayı : 64583101/2016/182
Proje Başlığı : Zeytin yaprağı ekstresinin glisemik , kolesterolemik ve antioksidan etkisi
Proje Yürütücüsü : Serdal ÖĞÜT
Proje Ekibi : Murat GÜRBÜZ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fötusu dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan

(Mazeretli)

Prof. Dr. Deniz ÇOBAN

Üye

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ
Üye

Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

Vet. Hek. Dr. Birgül UNAL
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ
FİDAN
Üye

Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Gürbüz, Murat
Uyruk : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Cihanbeyli, 1990
Email : muratgurbuz @ klu.edu.tr
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece :	Kurum:	Mezuniyet Tarihi :
Yüksek Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	
Lisans :	Hacettepe Üniversitesi	09/06/2014

BURSLAR ve ÖDÜLLER :

İŞ DENEYİMİ :

Yıl :	Yer/Kurum :	Ünvan
Kasım 2014 – Ocak 2015	Akşehir KYK Lokanta/Kantin İşletmeciliği	Diyetisyen
Ocak 2015 – Ocak 2016	TSK Ali Çetinkaya İlk Kurşun Reh.Merk.K'lığı	Sağ.Tğm.
Kasım 2017 –	Kırklareli Üniversitesi	Arş.Gör.

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

2. PROJELER

2017- Diyabetik Ratlarda Zeytin Yapağı Ekstresinin Glisemik, Kolesterolmik ve Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi-Araştırmacı. Proje Yürütücüsü : Doç Dr Serdal ÖĞÜT

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

Öğüt S, Gürbüz M (2017). Zeytin yapağının potansiyel sağlık etkileri. Adnan Menderes Üniversitesi I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

Çakır MA, Kalkuz Ş, Gürbüz M (2017). Evaluation of slow food perception in Vize and Babaeski. Trakya Üniversiteler Birliği I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

Çakır MA, Gürbüz M, Kalkuz Ş (2017). Determination of body composition and obesity status of Kırklareli University Students. Trakya Üniversiteler Birliği I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (Tam Metin Bildiri/Poster)