

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN GLİKOZ METABOLİZMASINDA
ETKİLİ OLAN KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zehra YARIM

Danışman

Prof.Dr. Cemil TÜMER

HATAY – 2016

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN GLİKOZ METABOLİZMASINDA
ETKİLİ OLAN KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zehra YARIM

Danışman

Prof. Dr. Cemil TÜMER

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 14081
nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2016

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN GLİKOZ METABOLİZMASINDA
ETKİLİ OLAN KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zehra YARIM

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 13/07/2016 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Prof.Dr. Cemil TÜMER
Üye: Doç. Dr. Halil DÜZOVA
Üye: Doç.Dr. Recep DOKUYUCU

Bu tez, Enstitümüz Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Doç.Dr. Yaşar ERGÜN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini sabırla aktarıp, bilimsel bir bakış açısı kazandıran, her daim anlayış ve desteklerini gördüğüm Sayın Hocam Prof.Dr. Cemil Tümer'e, değerli zamanlarını ayırarak içten yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Recep Dokuyucu ve Doç. Dr. Fatih Sefil'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamı en az benim kadar sahiplenip her adımında yardımlarını gördüğüm kıymetli yüksek lisans arkadaşlarım Arş.Gör.Okan Tutuk, Arş.Gör. Hatice Doğan, Nilüfer Bilgiç ve Öğr.Gör. İrem Hüzmeli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim sayesinde tanıştığım hayatımın her alanında bana destek veren değerli dostum Öğr.Gör. Duygu Aktar Reyhanoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevgi ve desteklerini her an hissettiğim, güvenle ayakta durmamı sağlayan başta babam Nizamedin Yarım olmak üzere annem Ayda Yarım'a, kardeşlerim Sevgi Yarım ve Hasan Yarım'a ve halam Selda Yarım'a şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer	3
2.2. Diabetes Mellitus Tanımı	3
2.3. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	4
2.4. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	4
2.5. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	5
2.5.1. Tip 1 Diyabet	6
2.5.1.1. Tip 1A Diabetes Mellitus	6
2.5.1.2. Tip 1B Diabetes Mellitus	6
2.5.2. Tip 2 Diyabet	6
2.5.3. Diğer Özel Tipler	7
2.5.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	7
2.6. Karbonhidrat Metabolizması	7
2.6.1. Glikojenez	8
2.6.2. Glikojenoliz	9
2.6.3. Glikoliz	10
2.6.4. Glukoneogenez	11
2.6.5. Sitrik Asit Döngüsü	12
2.6.6. Pentoz Fosfat Yolu	13

2.6.7. Glukuronik Asit Yolu	15
2.6.8. Karbonhidrat Metabolizması Enzimleri	16
2.7. İnsülin Hormonu	17
2.7.1. İnsülin Metabolizması	18
2.8. Diabetes Mellitusun Tedavisi	18
2.8.1. Antidiyabetikler	18
2.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	20
2.9.1. Akut Metabolik Komplikasyonlar	20
2.9.2. Kronik Komplikasyonlar	20
2.10. Deneysel Diyabette STZ Kullanımı	21
2.11. Zeytin Yaprağı (Olea Europae Leaf)	22
2.11.1. Olea Europaea Leaf (Zeytin Yaprağı) İn Antioksidan Aktivitesi	24
2.11.2. Olea Europaea Leaf ' İn Fenolik Madde İçeriği	24
2.11.3. Oleuropein	26
2.11.4. Hidroksitirosol	28
2.11.5. Olea Europaea Leaf' İn Antidiyabetik Ve Hipoglisemik Etkisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Deneysel Bitkileri	29
3.2. Deneysel Hayvanları	29
3.3. Zeytin Yaprağı Ekstresinin Hazırlanması	29
3.4. Streptozotosin ile Diyabet Modeli	29
3.5. Araştırma Planı	30
3.6. Enzim Tayinleri	31
3.6.1. Verilerin Değerlendirmesi	31
4. BULGULAR	32
4.1. Ağırlık ve Kan Glukoz Değerleri Sonuçları	32
4.2. Enzim Sonuçları	33
4.2.1. Serumda Piruvat Kinaz Düzeyleri	33
4.2.2. Serumda Hekzokinaz Düzeyleri	34
4.2.3. Serumda Glukoz – 6- Fosfataz Düzeyleri	35
4.2.4. Serumda Fruktoz – 1,6- Bifosfataz Düzeyleri	36
4.2.5. Serumda Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri	37

5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	47



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Glikoliz Reaksiyonları	11
Şekil 2.2. Glukoneogenez Reaksiyonları	12
Şekil 2.3. Sitrik Asit Döngüsü	13
Şekil 2.4. Pentoz Fosfat Yolu	14
Şekil 2.5. Glukuronik Asit Yolu	15
Şekil 2.6. Oleuropeinin Moleküler Yapısı	27
Şekil 2.7. Oleuropein β -glikozidaz Enzimi ile Hidrolizi	28
Şekil 4.1. Gruplardaki Piruvat Kinaz Düzeyleri	33
Şekil 4.2. Gruplardaki Hekzokinaz Düzeyleri	34
Şekil 4.3. Gruplardaki G6P Düzeyleri	35
Şekil 4.4. Gruplardaki (FBP-1) Düzeyleri	36
Şekil 4.5. Gruplardaki (G6PD) Düzeyleri	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	5
Çizelge 2.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması	5
Çizelge 2.3. Glukoz Taşıyıcıları ve Yerleşim Yerleri	8
Çizelge 2.4. Karbonhidrat Metabolizması Yolları	9
Çizelge 2.5. Diyabette Kullanılan İlaçlar ve Kullanım Şekilleri	19
Çizelge 2.6. Zeytin Yaprağı Ekstraktında Bulunan Fenolik Maddelerin Miktarları	25
Çizelge 2.7. Zeytin Yaprağı Ekstraktında Bulunan Fenolik Maddelerin Kimyasal Formülleri	26
Çizelge 3.1. Deney Hayvanları Gruplandırması	30
Çizelge 4.1. TÖ=Tedavi Öncesi, TS=Tedavi Sonrası Ağırlıklar	32
Çizelge 4.2. Kan Glukoz Değerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırması	32
Çizelge 4.3. Piruvat Kinaz Düzeyleri	33
Çizelge 4.4. Hekzokinaz Düzeyleri	34
Çizelge 4.5. Glukoz-6-Fosfataz (G6P) Düzeyleri	35
Çizelge 4.6. Fruktoz-1,6-Bifosfataz (FBP-1) Düzeyleri	36
Çizelge 4.7. Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Düzeyleri	37

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADA: Amerika Diyabet Birliği
Anti GAD: Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz
ATP: Adenozin Tri Fosfat
°C: Santigrat Derece
cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
CAT: Katalaz
Cm: Santimetre
CO₂: Karbondioksit
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
dl: Desilitre
DPP: Dipeptidil Peptidaz
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
FBP-1: Fruktoz-1,6-Bifosfataz
G: Gram
G6P: Glukoz-6-Fosfataz
G6PD: Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP: Glukagon Like Polipeptid
GLUT: Glukoz Taşıyıcısı
Gpx: Glutasyon Peroksidaz
H₂O: Su
HbA_{1c}: Glikozillenmiş Hemoglobin
HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HK: Hekzokinaz
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
Kg: Kilogram
Mg: Miligram
Mm: Milimetre
NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OLE: Olive Leaf Extract

PK: Piruvat Kinaz

Rpm: Revolution Per Minute

SOD: Super Oksit Dismutaz

STZ: Streptozotosin

TCA: Trikarboksilik Asit Siklüsü

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevelans Çalışması

UDP :Uridin-Difosfat

UTP: Uridin-Trifosfat

WHO: Worl Health Organizations

ÖZET

Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Zeytin Yaprağı Ekstresinin Glikoz Metabolizmasında Etkili Olan Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Çalışmamızda streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstresinin (OLE) glikoz metabolizmasında etkili olan karaciğer enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

32 adet WistarAlbino cinsi sıçan 4 gruba ayrıldı. Grup 1 (Kontrol), Grup 2 (STZ ile diyabet oluşturulan grup), Grup 3 (STZ+Zeytin yaprağı ekstresi uygulanan grup) ve Grup 4 (OLE+STZ uygulanan grup). Kullandığımız zeytin yaprakları Akdeniz bölgesinin Hatay ilinden toplandı. 3. gruptaki hayvanlara 6 hafta boyunca 0.5g/kg zeytin yaprağı ekstresi oral gavaj yöntemi ile verildi. 4. gruba STZ uygulamasından 2 gün öncesinden başlanarak 6 hafta boyunca her gün 0.5g/kg OLE verildi. Cerrahi uygulama öncesi kan glukoz değerleri ölçüldü ve glikoz metabolizmasında etkili olan heksokinaz (HK), piruvat kinaz (PK), glukoz 6 fosfataz (G6P), fruktoz-1,6-bifosfataz (FBP1), glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimlerinin uygun kitlerle ölçümleri yapıldı.

Bu çalışmamızdan elde edilen bulgular, STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde glukoz metabolizması ile ilgili enzimlerin miktarında bozulmalar meydana getirdiğini göstermiştir. OLE uygulanmasının enzim düzeylerini kontrol grubu değerlerine döndürmeye yardımcı olarak diyabet tablosunda iyileşme sağladığı söylenebilir. Zeytin yaprağı ekstresinin önceden alınmasının da olumlu sonuçlar sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, rat, zeytin yaprağı ekstresi, karaciğer enzimleri

ABSTRACT

Investigation of The Effects of Olive Leaf Extract on Liver Enzymes In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

The aim of this study was investigating effects of olive leaf extract (OLE) on liver enzymes which are effective in glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats.

32 male Wistar albino rats were classified 4 groups as group1: control (C); group2: streptozotocin-induced diabetic group (STZ); group3: STZ+OLE; group4: OLE+STZ group. We used olive leaf which were collected from Hatay city. 0.5 g/kg/day of OLE was given orally to STZ+OLE group for 6 weeks. 0.5 g/kg/day of OLE which was started to give before 2 days from streptozotocin-induced diabetes, was given orally to OLE+STZ group every day for six weeks. At the end of study, glucose levels of rats were measured afterwards rats were sacrificed and blood samples were collected for analyses of hexokinase (HK), pyruvate kinase (PK), glucose-6-phosphatase (G6P), fructose-1,6-bisphosphatase (FBP1), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) which are effective in glucose metabolism.

These results of study were showed that enzymes levels associated with glucose metabolism were deteriorated in STZ-induced diabetic model. It was suggested that treatment of OLE may recovery diabetes by helping to return enzyme levels to control group. We think pretreatment of OLE may give beneficial results.

Key Words: Diabetes, rat, olive leaf extract, liver enzymes

1. GİRİŞ

Diyabet en sık rastlanan endokrinolojik hastalık olmakla birlikte günümüzde birçok ülkede epidemik hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü' nün verilerine göre, çoğu gelişmiş ülkede ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır.

Yetersiz insülin salınımı, hücrelerin insüline duyarsızlığı veya her ikisinin birlikte görülmesiyle karakterize bir endokrin ve metabolik rahatsızlık olup hiperglisemi ile sonuçlanır. Pankreas beta hücrelerinden salınan insülin hormonunun, genetik ve immün yapının sebebiyet verdiği bir dizi patolojik olay neticesinde mutlak veya göreceli azlığı ya da etkisizliği sonucu yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açar. Vücudun hemen hemen tüm sistemlerini etkileyen kronik bir hastalıktır (Satman ve ark. 2002).

Karaciğer, kan glukoz dengesinde önemli rol oynayan bir organdır. Karaciğerde gerçekleşen glikojenez reaksiyonu ile glukozun depolanması ve alımı arasında denge sağlanır. Açlık sırasında karaciğer anabolik ve katabolik reaksiyonlarla glukoz kaynağı sağlar. Glikojenoliz yoluyla glikojeni parçalayarak, glukoneogenez yoluyla da gliserol, piruvat, laktat, alanin gibi öncü bileşikleri kullanarak organizmaya glukoz sağlar (Shao ve ark. 2005).

Diyabetin toplumlarda görülme sıklığının fazla olması, mevcut tedavisinin külfeti ve zorluğu ayrıca kesin bir tedavinin henüz geliştirilememiş olması onu gerekli ve ilgi çekici bir araştırma konusu yapmaktadır. Dolayısıyla yeni tedavi yöntemleri ve bu tedavilerde kullanılacak maddeler için birçok araştırma yapılmaktadır. Diyabet hastalarında serbest oksijen radikallerinin ciddi şekilde arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiolojisinde ve ilerlemesinde rol sahibi olduğu bilinmektedir. Bu sebeple araştırmalarda oksidatif stres baskılanmaya çalışılmış ve antioksidan içeriği yüksek bitki ekstraktları denenmiştir. Antioksidan içeriği yüksek, en fazla kullanılan bitkilerden biri de zeytindir (Hatemi 1996).

Zeytin ağacı anavatanı Akdeniz Bölgesi olan ve tıbbi özellikleri çok eski zamanlar itibariyle bilinen bir bitkidir. Eski Mısır' lılar zeytin ağacı yapraklarını (Olea europaea leaf, Olive leaf) mumyalama süreçlerinde kullanmış, Yunan' lılar ise ölümsüzlük bitkisi olarak adlandırmışlardır. Eski yazıtlarda zeytin ağacı için "Meyvesi etiniz, yaprağı ilacınızdır" diye anlatılmıştır. Zeytin yaprağının modern tıpta ilk kullanılışı 1843 te Daniel Hanbury

tarafından bildirilmiştir. Zeytin yaprağından elde edilen acı suyun, ateşin eşlik ettiği sıtmayı iyileştirdiği yazılmıştır. 1898 de ise zeytin yaprağı dekoksilyonunun vücut ısını düzenlemeye yardımcı olduğu King' s American Dispensatory' de yer almıştır. Son yüzyılda zeytin yaprağı ekstresinin etkileri hem insanlar hem de hayvanlar üzerinde araştırılmaktadır. Bakteri, virüs, mantar ve parazitlere karşı güçlü antimikrobiyal etkisi olduğu, bunun yanında hipoglisemik ve antioksidan etkileri ayrıca kardiyovasküler sistem üzerinde sayısız yararı olduğu bildirilmiştir (Alternative Medicine Review 2009).

Avustralya' da yapılan bir çalışmada 55 bitkinin antioksidan kapasiteleri incelenmiş ve en yüksek antioksidan özelliğe sahip bitkinin zeytin yaprağı olduğu gösterilmiştir (Wojcikowski ve ark. 2007). Zeytin yaprağının hipoglisemik etkisi içerdiği oleuropein sayesinde (doza bağımlı olarak) periferik glukoz alımını arttırmasına, insülin seviyesini yükseltmesine ve yemek sonrası glukoz artışını inhibe etmesine bağlanmaktadır (Gonzalez ve ark. 1992, Komaci ve ark. 2003).

Zeytin yaprağı ekstresinin yüksek dozlarda bile bilenen bir yan etkisi ve toksisitesi yoktur. Ancak hamile ve emziren kadınlar üzerinde bir çalışma bulunmamaktadır. Antiplatelet ve hipotansif etkisinin olmasından dolayı bu özellikteki ilaçlarla birlikte alınmasında dozlamaya dikkat edilmelidir. Teorik olarak antidiyabetik ilaçlarla birlikte alınmasının additif göstermesi beklenir ancak insanlarda henüz bildirilmemiştir. Ekstrenin önerilen günlük dozu 500-2000 mg arasındadır. Piyasadaki müstahzarlar içinde genellikle %17-20 arasında oleuropein bulunmaktadır. Gastrik irritasyonu önlemek için yemeklerle birlikte alınmalıdır (Alternative Medicine Review 2009).

Çalışmamızda sıçanlarda streptozotosin ile diyabet modeli oluşturarak zeytin yaprağı ekstresinin karaciğer enzimleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Diyabetin hızla arttığı ve önümüzdeki 20 yıl içinde diyabetli sayısının iki katına çıkacağı ve zeytin yaprağı ekstresinin yüzyıllardır bilinen yararları düşünüldüğünde araştırmamızın yararlı olacağı kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

Kan glukoz değerlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan karaciğer, glikojenez yoluyla glukozun depo edilmesi ve alımı arasındaki dengenin kurulmasını sağlar. Hipoglisemi durumunda karaciğer hem glikojeni parçalayarak (glikojenoliz) hem de alanin, gliserol, piruvat, laktat gibi öncü moleküllerden glukoneogenez yoluyla glukoz eldesini sağlar. Bu reaksiyonlarda görevli enzimlerin kodlanmasını sağlayan genler glukokortikoid, insulin ve glukagon gibi farklı hormonların etkileşimiyle transkripsiyonel ölçüde düzenlenir ve kontrolü sıkı bir şekilde sağlanır (Shao ve ark. 2005).

Besin alımını takiben bağırsaklar aracılığıyla absorbe edilen glukoz karaciğere, karaciğer toplardamarı ile taşınır. Glukozun karaciğer hücreleri tarafından alınmasını ve kullanılmasını insulin hormonu kolaylaştırır. Pankreasta sentezlenip salınan insulin karaciğerde glikojenezi uyarırken glikojenolizi inhibe eder (Levinthal ve Tavill 1999).

Karaciğer, damarlanmasına göre sağ ve sol olmak üzere iki ana lobdan meydana gelirken anatomik olarak sol hepatik, sağ hepatik, kuadrat ve kaudat olmak üzere dört loba ayrılır. Karaciğerin damarlarından, hepatik ven karaciğerin venöz drenajını sağlarken proper hepatik arter karaciğere oksijen temin eder. Segmental yapıya sahip olan karaciğerin, her segmentini ayrı olarak besleyen bir damarlanması mevcuttur (Gürbüz 2004).

Diabetes mellitus ve glukoz dengesindeki bozukluklar organizmada çeşitli anormalliklere sebep olur. Siroz, safra kesesi rahatsızlıkları, karaciğerde fazla glikojen birikimi, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı bunlardan bazılarıdır (Levinthal ve Tavill 1999).

2.2. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus progressif ve kronik bir hastalıktır. Hiperglisemi ile karakterize olup, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasının bozukluğu ile seyreder. Hastalığın ilerleyişinde nöropatik, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. İnsülin salınımının mutlak veya göreceli yetersizliği, insülin etkisizliği veya kimyasal yapısındaki bozukluklar sonucu oluşan bu hastalığın etiyolojisi, klinik ve genetik tablosu değişkenlik göstermektedir (Akçay ve Akarsu 2000, Başkal 2003).

2.3. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Halk arasında şeker olarak bilinen diyabetes mellitus, tüm dünyada yayılım gösteren bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) yaptığı çalışmalara göre dünya diyabetli nüfusu 1980 den itibaren dört katına çıkmış ve 2014 raporlarına göre bu sayı 422 milyon civarına ulaşmıştır. Bu dramatik artışın sebebi, büyük oranda fazla kilo ve obeziteye bağlı olan Tip 2 diyabetidir. Tip 2 diyabet tüm diyabet vakalarının %90-95' ini oluşturur ve toplumlarda son yıllarda görülen hareketsiz yaşam ve kötü beslenmeyle prevalansı hızla artmaktadır. Yine DSÖ'nün verilerine göre 2012 yılında 1.5 milyon kişi diyabetten hayatını kaybetmiştir ve bu ölümler daha çok uygun tedaviye ulaşamamaları sebebiyle düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Tüm dünyada yetişkin diyabet prevalansı, 1980' de %4.7 den 2014' te %8.5 e çıkmıştır ve diyabetin 2030 yılı itibariyle tüm ölüm sebepleri arasında 7. sırada olması beklenmektedir (Çetinkalp 2005, Shaw ve ark. 2010). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-1 in (TURDEP/1) 1997-1998 yılları arasında elde ettiği verilerde 20 ile 80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7.2 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmanın 2010 yılında yapılan versiyonunda ise bu oranın %13.7 ye yükseldiği görülmüştür (Satman 2010).

2.4. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Diabetes mellitusun tanısı 2009 yılına kadar açlık kan glukozu veya oral glukoz tolerans testiyle (OGTT, 2 saatlik 75mg) konurken, Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), Amerika Diyabet Birliği (ADA), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) in tanı için kullanılmasını tavsiye etmişlerdir ve tanı için eşik değeri \geq %6.5 olarak kabul etmişlerdir (American Diabetes Association 2011). Türkiye' de ise uzun yıllar standardizasyonundaki sorunlar ve tanı safhasındaki belirsizlikler sebebiyle tanı amacıyla kullanılması uygun görülmezken prognostik önemine dair kanıtların artmasıyla tanı testi olarak kullanılabilirliği gündeme gelmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013). Diyabet için öngörülen tanı kriterleri Çizelge 2.1. de gösterilmiştir (American Diabetes Association 2011, Atmaca 2012).

Çizelge 2.1. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

<ul style="list-style-type: none">• Glikolize Hemogloblin (HbA_{1C}) ≥ %6.5 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) verilerine göre standardize edilmelidir. <p>veya</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl (7.0 mmol/l) açlık için en az 8 saat kalori almı olmamalıdır. <p>veya</p> <ul style="list-style-type: none">• 75 g oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glukozu ≥200 mg/dL (11.1 mmol/l) <p>veya</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipergliseminin klasik semptomları olan veya hiperglisemik krizde olan bir kişide rastgele plazma glukozu ≥200 mg/dL (11.1 mmol/l)
--

HbA_{1C} ile açlık kan glukozu veya OGTT sonuçları arasında zaman zaman uyumsuzluk olabilir. Laboratuvar hatalarını elimine etmek için testler mutlaka tekrarlanmalı ve diğer metotlarla doğrulanmalıdır. Bazı durumlarda test tekrarına gerek yoktur. Bu durumlar; rastgele plazma glukozunun 200mg/dl den büyük olması, hiperglisemik kriz ve klasik hiperglisemi semptomlarıdır. Bunun yanında risk grupları (prediyabet) da tanımlanmıştır. Bozulmuş açlık glukozu (açlık kan glukozunun 100-125mg/dl olması), bozulmuş glukoz toleransı (OGTT sonrası 2. saat kan glukozu 140-199mg/dl olması) ve %5.7-6.4 arası Hb_{1A}C düzeyi prediyabet olarak kabul edilir (American Diyabetes Association 2011, Atmaca 2012).

2.5. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Çizelge 2.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması (American Diyabetes Association2011)

<p>I. Tip 1 Diyabetes Mellitus -Otoimmün -İdiyopatik</p> <p>II. Tip 2 Diyabetes Mellitus</p> <p>III. Diğer özel tipler -Beta hücre fonksiyonunun genetik bozuklukları -İnsülin etkisinde genetik bozukluklar -Egzokrin pankreas hastalıkları -Endorinopatiler -İlaç veya kimyasal madde ile indüklenen -İnfeksiyonlar -İmmün diyabetin nadir çeşitleri -Diyabetle ilişkin diğer genetik sendromlar</p> <p>IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus</p>

2.5.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksiliğine neden olan pankreas beta hüce hasarı vardır. Hastaların çoğunda otoimmün (Tip 1A) görülürken, %10 kadarında nonotoimmün (idiyopatik) (Tip 1B) beta hücre yıkımı vardır (Dinççağ 2011).

2.5.1.1. Tip 1A Diabetes Mellitus

Bu diyabet formu özellikle pankreas beta hücre yıkımına bağlıdır ve hastalar klinik belirtiler göstermeden önce metabolik açıdan anormallik göstermezler. Ancak beta hücre yıkımına bağlı olarak ortaya çıkan ve otoimmün süreci gösteren anti adacık antikorları, anti insülin antikorları ve anti GAD ile durum erkenden tespit edilebilir.

Beta hücre yıkım hızı çocuk, genç ve yetişkinlerde değişkenlik göstermektedir. Çocuk ve gençlerde bu süreç daha hızlıken yetişkinlerde rezidüel beta hücre fonksiyonu sayesinde hastalık uzun dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Hastalığa sahip kişilerde başlangıçta hafif düzeyde açlık hiperglisemisi varken hızla ciddi bir şekilde hiperglisemiye ve ketoasidoza yol açabilir. Ketoasidoz, koma ve bunun sonucunda ölüme engel olabilmek için dışardan insülin ihtiyacı vardır. Tip 1A diyabete ayrıca vitiligo, Graves hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün rahatsızlıklar da eşlik edebilir (Bennet ve Knowler 2008, American Diabetes Association Diagnosis 2012).

2.5.1.2. Tip 1B Diabetes Mellitus

Otoimmünitenin söz konusu olmadığı ve bilinmeyen bir etiyolojinin mevcut olduğu Tip 1B diyabette ketoasidoza eğilim vardır ve bu durumun beraberinde kalıcı insülinopeni görülür (Bennet ve Knowler 2008, American Diabetes Association Diagnosis 2012).

2.5.2. Tip 2 Diyabet

Diyabetin en yaygın formu olan Tip 2 diyabette insülin salınımında veya etkinliğinde yetersizlik görülür. Beta hücre yıkımı olmamakla beraber etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir (Alberti ve Zimmet 1997, American Diabetes Association Diagnosis 2012, WHO 1999). İnsülin eksikliğinden çok rölatif insülin fazlalığı ve insülin direnci görülen Tip 2 diyabette teşhis konulduktan sonra glisemi kontrolü yapılması gerekmektedir. Glisemi kontrolü insülin tedavisine gerek kalmadan oral antidiyabetikler ve

yaşam tarzı değişiklikleriyle sağlanabilir (Bennet ve Knowler 2008, American Diabetes Association Diagnosis 2012).

2.5.3. Diğer Özel Tipler

Diğer özel tipler olarak adlandırılan diyabet formlarını, farklı etiyolojiye sahip sendromların eşlik ettiği vakalar oluşturur. Bu vakalar farklı özelliklerine ve altta yatan sorumlu mekanizmalarına göre tanımlanırlar (Alberti ve Zimmet 1997, American Diabetes Association Diagnosis 2012).

2.5.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

İlk kez hamilelik sırasında ortaya çıkan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) bir karbonhidrat intoleransıdır ve farklı seviyelerde hiperglisemiye neden olur. Doğumla birlikte hastaların %33 kadarı iyileşme gösterse de kalan grupta diyabet ya da bozulmuş glukoz toleransı olarak kendini göstermeye devam eder. GDM nin tam olarak tanısının konulabilmesi için hamileliğin 6 ile 12. haftalarında OGTT ile tarama yapılması gerekmektedir (Dinççağ 2011, American Diabetes Association Diagnosis 2012).

2.6. Karbonhidrat Metabolizması

Diyetle alınan karbonhidratların ağızda sindirimi başlar ve sindirim kanalının son aşamasında bağırsaklardan glikoz, galaktoz ve fruktoz olarak emilirler. Alınan karbonhidratın ortalama %20 sini oluşturan fruktoz ve galaktozdan; fruktozun büyük bir kısmıyla galaktozun neredeyse tamamı karaciğer tarafından glikoza çevrildiğinden kan dolaşımında az miktarda bulunurlar (Hall 2014).

Organizmada glukozun taşınmasından sorumlu yapılar bulunmaktadır. Hücrenin plazma ve membranında bulunan bu taşıyıcılar yerleşim yerlerine göre Çizelge 2.3. te gösterilmiştir (Anonim 2014).

Çizelge 2.3. Glukoz Taşıyıcıları ve Yerleşim Yerleri

<p>GLUT-1 Başta beyin olmak üzere tüm dokularda bulunur. Glukoz'un yakalanması ve kan-beyin bariyerinden geçmesinde rol alır.</p> <p>GLUT-2 Karaciğer, ince barsak ve pankreas β-hücrelerinde bulunur. Glukozun hızlı yakalanması ve salınımında rol alır.</p> <p>GLUT-3 Beyin, böbrek ve plasentada bulunur. Glukozun yakalanmasında rol alır.</p> <p>GLUT-4 Kas, yağ dokusu ve iskelet kasında bulunur. İnsuline bağlı glukoz tutulumunda rol alır.</p> <p>GLUT-5 İnce barsak ve böbrekte bulunur. Glukoz ve fruktozun absorpsiyonunda rol alır.</p>
--

Hücre içine giren glikozun aktifleşip reaksiyonlara girebilmesi için bir fosfat molekülü bağlaması gereklidir. Bir fosfat molekülü bağlayarak glukoz-6-fostata dönüşmesiyle hücre içi reaksiyonlar başlar ve reaksiyonlar sonucunda glikoz ya glikojen olarak depolanır ya yağ asitlerine çevrilir ya da enerji üretimi için CO₂ ve H₂O ya parçalanır. Bu basamaklar aşağıdaki yollarla gerçekleşir (Ası 1999).

2.6.1. Glikojenez

Glukozun depo şekli olan glikojene çevrilmesi işlemidir. Organizmanın enerjiye ihtiyaç duymadığı zamanlarda glukoz-6-fosfat üzerinden gerçekleşir. Glukoz moleküllerinin, ortamda bulunan glikojene glikozit bağlarıyla (α -1,4 ve α -1,6) bağlanmasıyla meydana gelir. Birinci aşamada glukoz-6-fosfat fosfoglukomutaz enzimiyle glukoz-1-fosfat'a dönüştürülür. Bu reaksiyonu katalizleyen enzim çift yönlü çalışır. İkinci aşamada glukoz-1-fosfat ile uridin-trifosfatın (UTP) bir araya gelmesiyle birer fosfat ayrılır ve UDP-glukoz ortaya çıkar. Bu reaksiyonu katalizleyen enzim UDP-glukoz pirofosforilaz enzimidir. UDP nin genel olarak işlevi bağlandığı molekülü başka bir moleküle taşımaktır ve burada da 3. aşamada glukozu glikojen molekülüne taşır. Bu basamakta glikojen sentetaz ve dallandırıcı enzim (amilo-1,6-transglukozidaz) görev alır. Glikojen sentataz α -1,4 bağlarının kurulmasını sağlarken amilo-1,6-transglukozidaz α -1,6 bağlarının kurulmasını sağlar (Ası 1999, Anonim Biyokimya 2014).

Çizelge 2.4. Karbonhidrat Metabolizması Yolları (Ası 1999)

KARBONHİDRAT METABOLİZMA YOLLARI	
Metabolizma yolları	Anlam ve Özellikleri
1. GLİKOJENEZ	<ul style="list-style-type: none"> • Glikozdan glikojenin sentezlenerek depo edilmesi ya da başka bir anlatıyla, glukoz moleküllerinin mevcut glikojen molekülüne eklenerek zincirin uzatılması olayıdır.
2. GLİKOJENOLİZ	<ul style="list-style-type: none"> • Glikojenin, glukozla parçalanması olayıdır. • Karaciğerde meydana gelen glikojenolizin son ürünü glikozdur. Kas glikojenolizinin son ürünü ise piruvik asit ya da laktik asittir.
3. GLİKOLİZ	<ul style="list-style-type: none"> • Glukozun veya glikojenin anaerobik koşullarda piruvik asit ya da laktik asite kadar parçalanması olayıdır. • Bu metabolizma reaksiyonları serisine Embden Meyerhof Geçidi' de denir. • Glikolizde üretilen toplam enerji oksidasyonda üretilene oranla pek az olmakla beraber, dokular düşük O₂ basıncında iken gerekli enerjiyi bu yolla üretirler.
4. GLİKONEOJENEZ	<ul style="list-style-type: none"> • Karbonhidrat olmayan maddelerden glukoz sentezlenmesi olayıdır. • Glikolizin tersi olayıdır.
5. TC A SİKLÜSÜ = SİTRİK ASİT SİKLÜSÜ =KREBS SİKLÜSÜ	<ul style="list-style-type: none"> • Glikoliz sonu meydana gelen piruvik asidin aerobik koşullarda CO₂ ve H₂O 'ya kadar parçalanması olayıdır. • Organizmada enerji üretiminde merkezi bir role sahiptir.
6. PENTOZ-FOSFAT YOLU = PENTOZ SİKLÜSÜ	<ul style="list-style-type: none"> • Glikozun direkt oksidasyona uğraması olayıdır. • Riboz, 4 ve 7 karbonlu monosakkaritlerin kaynağıdır. • Metabolizmanın NADPH gereksinimini karşılar.
7. GLİKÜRONİK ASİT GEÇİDİ = C, OKSİDASYON YOLU	<ul style="list-style-type: none"> • Glikozun gliküronik asit üzerinden yıkılması olayıdır. • Üronik asit ve Vitamin C'nin sentez edildiği metabolizma yoludur.

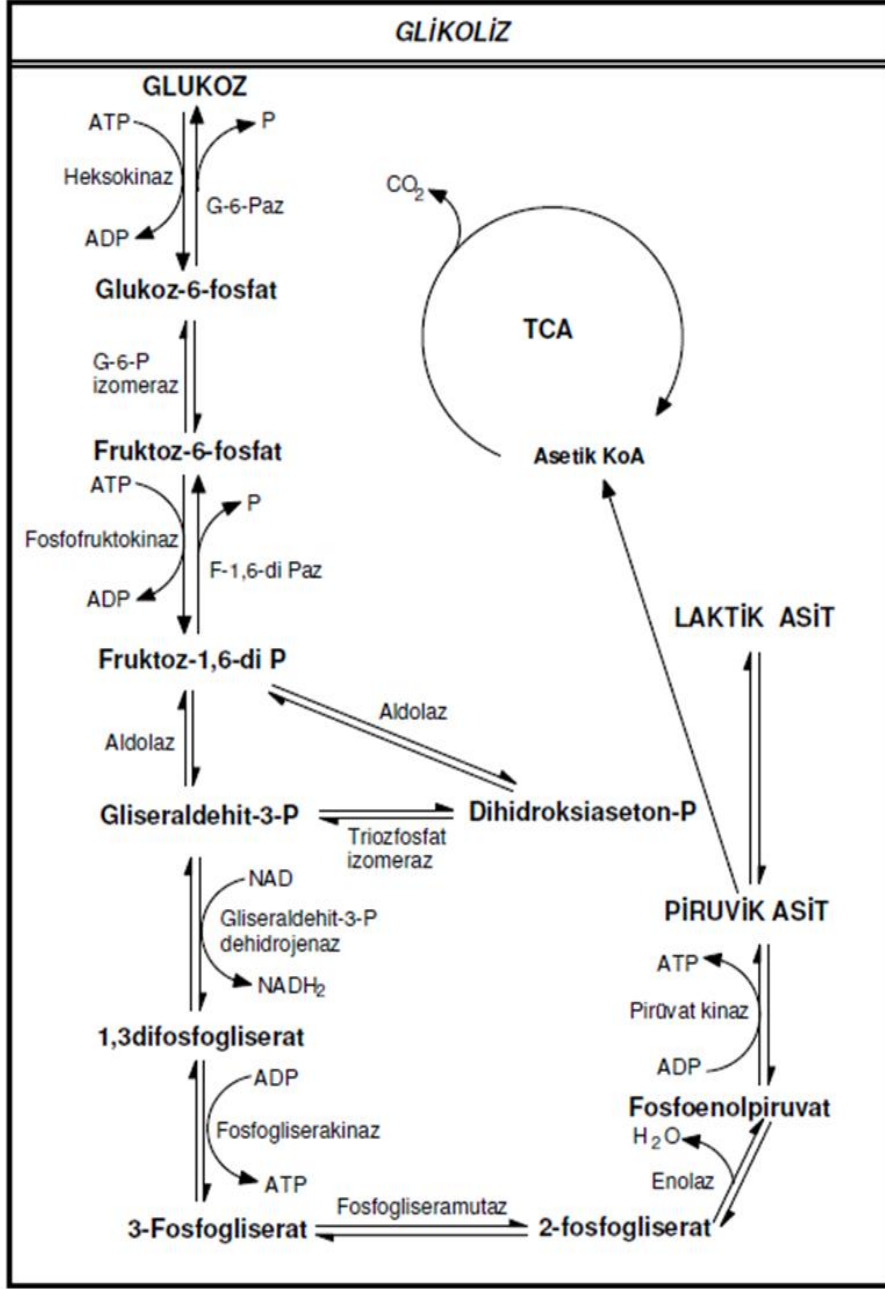
2.6.2. Glikojenoliz

Glikojenden glukoz moleküllerinin ayrılması olayıdır. Vücudun glukozla ihtiyaç duyduğu zamanlarda devreye girer. Aşırı sıcak, soğuk, heyecan gibi stres yaratan durumlarda kan glukoz düzeyi düşer ve buna cevap olarak adrenokortikotropik hormon, glukagon ve adrenalin gibi hormonlar salgılanır ve bu sayede kana glukoz girişi olur. Bu hormonlar hücre zarında bulunan adenil-siklaz enzimini aktive ederek ATP den cAMP oluşmasını sağlarlar. Oluşan cAMP protein-kinazı uyarır ve fosforilaz-b-kinazı aktifleştirir.

Bu sırada fosforilaz-a da aktifleşir. Fosforilaz-a'nın görevi glikojenden glukozu ayırarak glukoz-6-fosfataza çevirmektir. Vücutta glikojenez ve glikojenoliz reaksiyonları kas ve karaciğerde gerçekleşir. Kaslarda glukoz-6-fosfataz enzimi bulunmadığından kana direkt glukoz sağlayamaz (Ası 1999).

2.6.3. Glikoliz

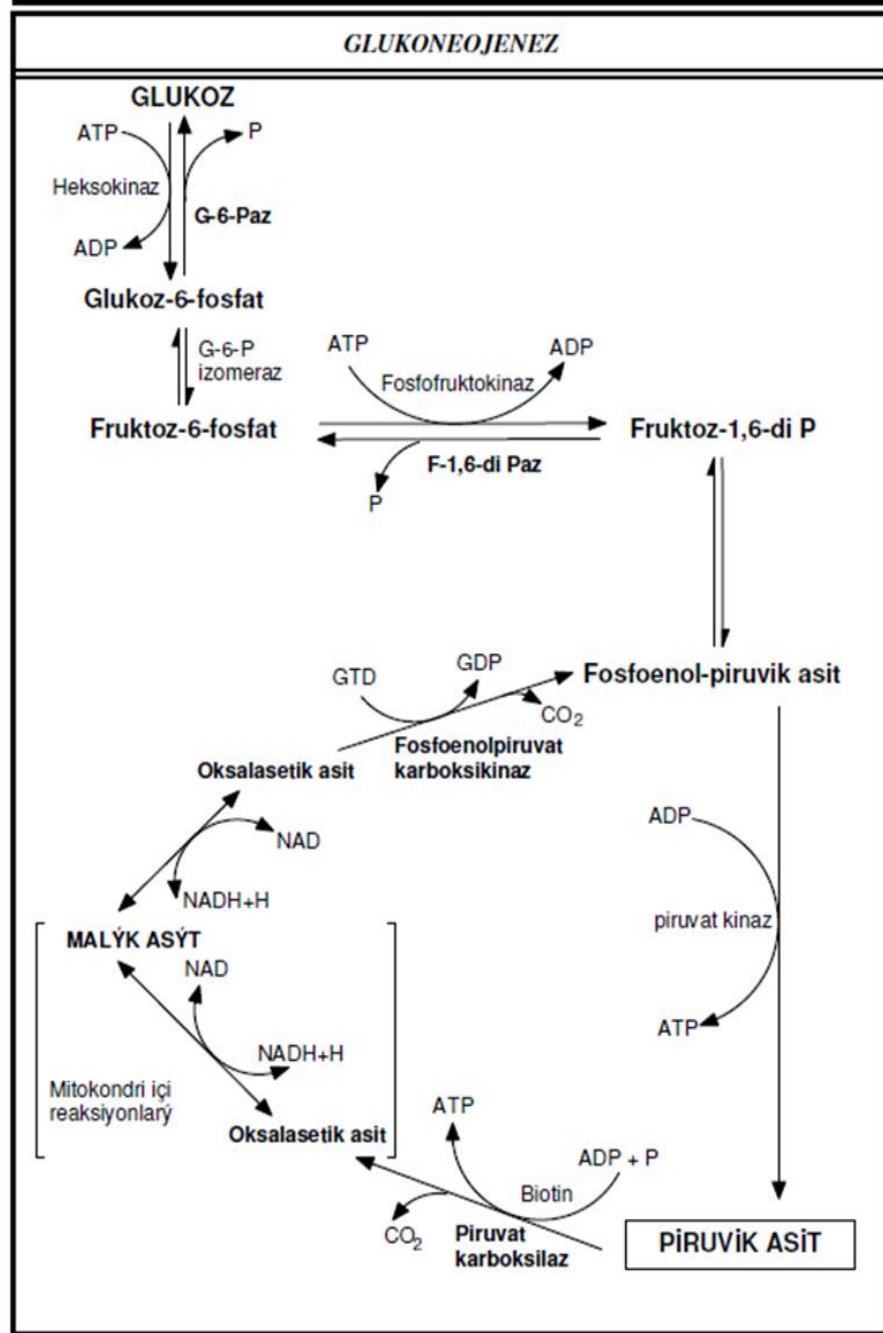
Glikoliz, anaerobik olarak tüm doku ve organlarda gerçekleşen, glukoz molekülünün pirüvik asit ve laktik aside parçalanması reaksiyonudur. Ortaya çıkan enerji oksidasyonla üretilene göre azdır ancak dokuların düşük oksijen basıncında olduklarında dahi farklı aktiviteler için enerji eldesini sağlar. Glikoliz bir zincir reaksiyon dizisidir. Glukozun reaksiyona girebilmesi için glukoz-6-fosfata çevrilmesi gerekir ve bu işi glukokinaz enzimi yapar. ATP den alınan fosfat glukozun 6. karbonuna bağlanır. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve bu geri dönüşü glukoz-6-fosfataz gerçekleştirir. Diğer aşamada fosfogluco-izomeraz glukoz-6-fosfatı fruktoz-6-fosfata dönüştürür, reaksiyon çift taraflıdır. Daha sonra glikolizin en önemli enzimi olan fosfofruktokinaz fruktoz-6-fosfatı ATP den alınan fosfatla fruktoz-1,6-difosfata çevirir. Aldolaz enzimi fruktoz-1,6-difosfatı triozlara böler. Oluşan gliseraldehit-3-P fosfogliseraldehit dehidrojenazın katalize ettiği reaksiyonla 1,3-difosfogliseric aside dönüşür. Burada fosfoglisericokinaz devreye girer ve 3-fosfogliseric asit meydana gelir. Molekülden ayrılan fosfat ADP ile birleşir ve 2 mol ATP sentezlenmiş olur. Fosfoglisericomütazın etkisiyle fosfat 2. karbona bağlanır ve enolaz ile fosfoenol-pirüvik asit oluşur. Bu aşamda pirüvatkinaz reaksiyona dahil olarak pirüvik asidi meydana getirir. Bu tepkime tek yönlüdür ve dönüşümü için glikoneojenaz enzimleri gerekir. Glikoliz reaksiyonlarının nihai basamağında ise laktat dehidrojenaz pirüvik asidi laktik aside çevirir. Glikoliz reaksiyonları Şekil 2.1. de gösterilmiştir (Ası 1999).



Şekil 2.1. Glikoliz Reaksiyonları

2.6.4. Glukoneogenez

Glukoneogenez ile karbonhidrat kökenli olmayan maddelerden glukoz veya glikojen eldesi sağlanır. Vücudun ihtiyaç duyduğu durumlarda glukoz-6-fosfat aracılığıyla meydana gelir ve bu reaksiyon dizisinin başlangıç noktası pirüvik asittir. Bu sebeple ancak pirüvik aside çevrilebilen maddeler glukoz ya da glikojene dönüşebilir. Reaksiyon basamakları Şekil 2.2. de gösterilmiştir (Ası 1999).

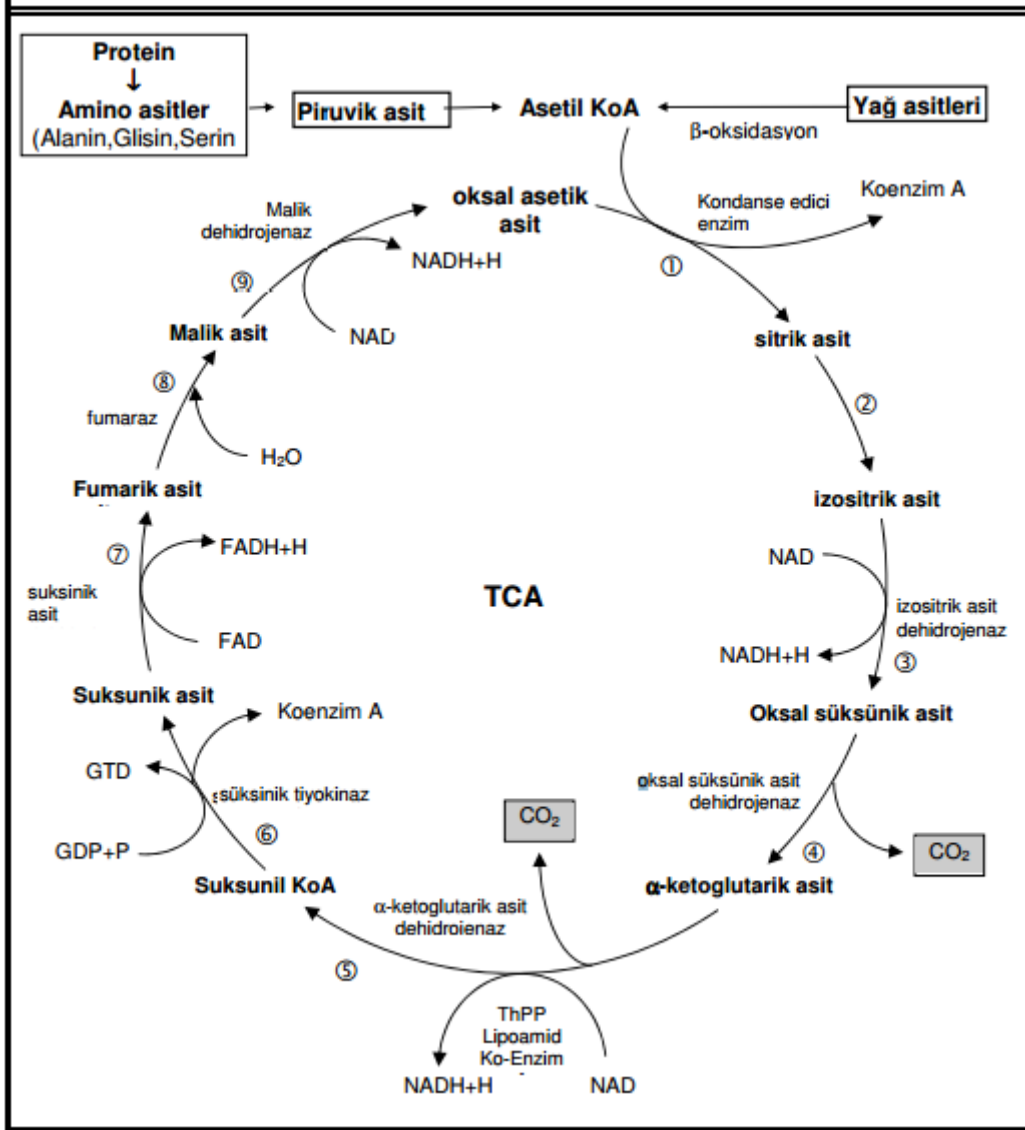


Şekil 2.2. Glukoneojenez Reaksiyonları

2.6.5. Sitrik Asit Döngüsü

TCA (trikarboksilik asit siklusu) veya Krebs siklusu olarak adlandırılan bu reaksiyon dizisinde (Şekil 2.3. te gösterilmiştir), glukoz molekülleri aerobik koşullarda karbondioksit ve suya kadar okside olarak organizmaya gerekli enerjinin büyük bir kısmı üretilir. Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin yıkımları sonucu oluşan tüm asetil-koenzim-A lar sitrik asit döngüsüne girer. Sitrik asit döngüsü organizmaya enerji sağlamak dışında

bazı gerekli maddelerin oluşumunu sağlar. Örneğin purin ve pirimidin bazlarının yapılışında ve pirüvik asidin oksalasertik aside çevrilişinde bu döngüden gelen karbondioksitler kullanılır (Ası 1999).

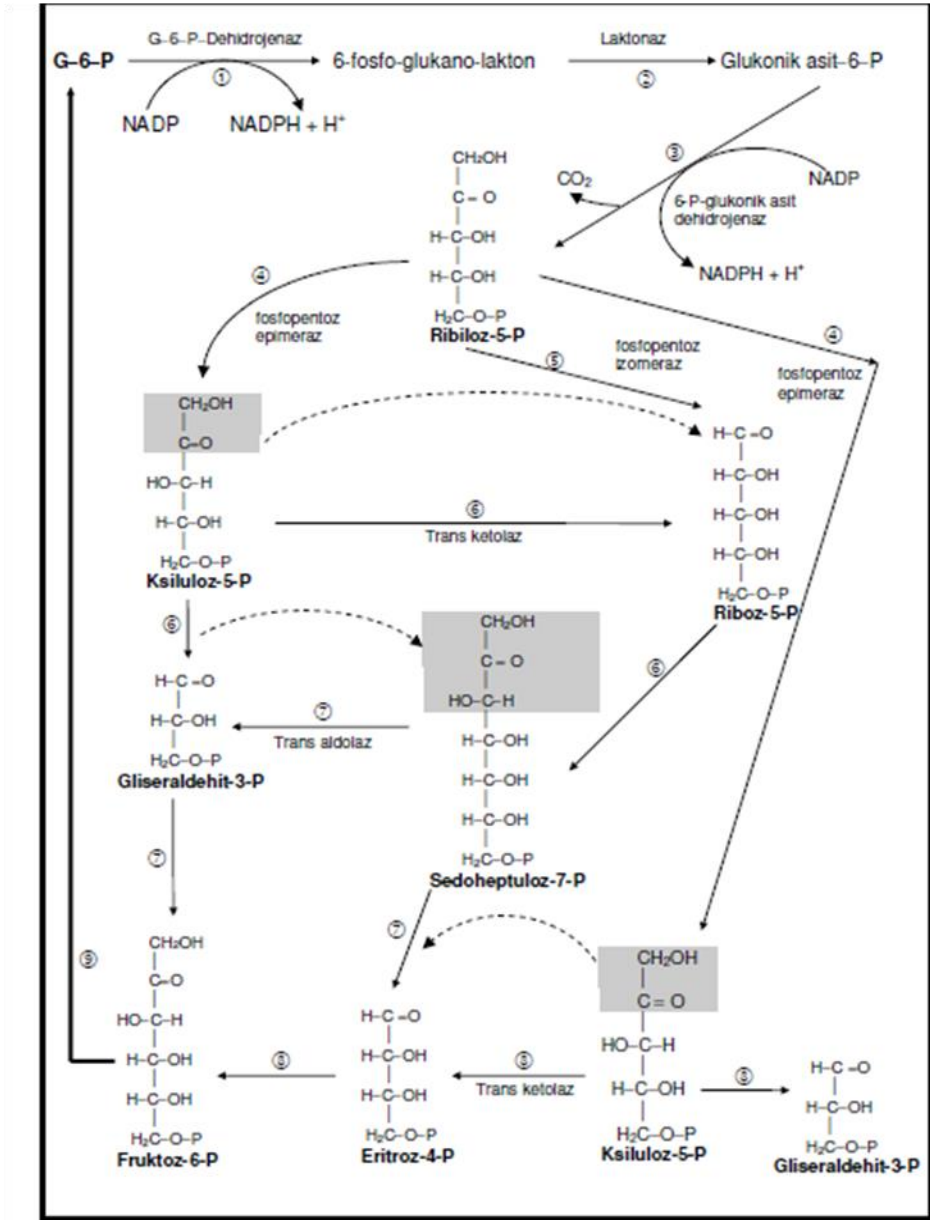


Şekil 2.3. Sitrik Asit Döngüsü

2.6.6. Pentoz Fosfat Yolu

Bu kimyasal reaksiyon glukoz-6-fosfattan başladığı takdirde ATP ve sitrik asit döngüsüne gerek kalmadan glukozun oksidasyonunu sağlar. 4, 5 ve 7 karbonlu monosakkaritlerin ve NADPH+H ların (yağ asitlerinin biosentezi için) elde edilmesi bakımından önemli bir döngüdür. NADP nin koenzim olarak rol almasıyla dehidrojenaz enzimi glukoz-6-fosfatı 6-fosfo-gluko-laktone dönüştürür ve bunu da laktonaz enzimi 6-

fosfo-glikonik aside çevirir. Akabinde 6-fosfo-glikonik asit dehidrojenaz dekarboksilasyon yaparak ribiloz-5-fosfata dönüştürür ve koenzim olarak kullanılan NADP, NADPH+H olarak çıkar. Ribiloz-5-fosfat eş zamanlı olarak ksiluloz-5-fosfat ve riboz-5-fosfata çevrilir. Trans ketolaz enzimi sayesinde gliseraldehit-3-fosfat elde edilir ve gliseraldehit-3-fosfata trans aldolaz aracılığıyla 3 karbon alarak fruktoz-6-fosfat elde edilir. Elde edilen fruktoz-6-fosfatlar tekrar glukoz-6-fosfata dönüşür ve döngü tamamlanmış olur (Şekil 2.4.)(Ası 1999).

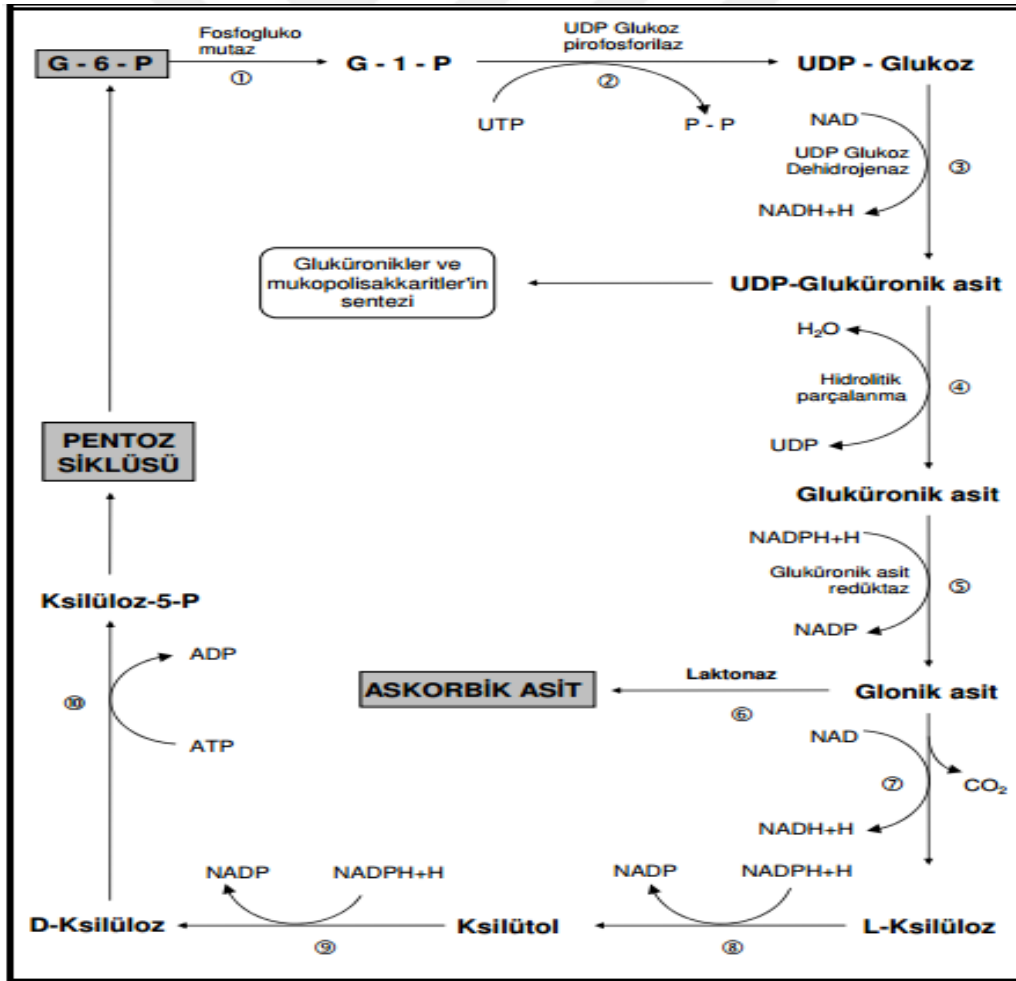


Şekil 2.4. Pentoz Fosfat Yolu

2.6.7. Glukuronik Asit Yolu

Glukoz-6-fosfattan başladığı kabul edilen bu reaksiyon zincirine C₆ oksidasyon yolu ya da üranat yolu da denir. C₆ oksidasyon yolu denmesinin sebebi reaksiyonda ilk oksitlenmenin, UDP-glukodehidrojenaz enziminin sayesinde UDP-glukozun 6. karbonunda meydana gelerek UDP-glukuronik aside dönüşmesidir. UDP-glukuronik asit vücutta zehirli maddeleri glukuronikler olarak uzaklaştırmak ya da zehirsiz hale getirmekte kullanılır ayrıca hormonları ve safra renkli maddeleri suda çözünür hale getirip deaktive etmesi bakımından önemlidir. Bunun yanında mukopolisakkaritlerin sentezinde öncü madde olarak rol oynar. Sentez basamakları Şekil 2.5. te gösterilmiştir.

Glukuronik asit yolunun son basamağında insan, kobay ve maymunlarda mevcut olmayan laktonaz enzimiyle glonik asit askorbik aside dönüşür. Bu nedenle insanlar vitamin C yi dışarıdan almak zorundadır (Ası 1999).



Şekil 2.5. Glukuronik Asit Yolu

2.6.8. Karbonhidrat Metabolizması Enzimleri

Allosterik bir enzim olan piruvat kinaz 4 farklı izoenzime sahiptir (L, R, M1, M2) ve buldukları doku tipine göre farklılık gösterir. Olgun eritrositlerde R izoenzimi bulunurken karaciğer böbrek gibi glukoneojenik dokularda L izoenzimi bulunmaktadır. Glikoliz reaksiyonlarında adenozin difosfatın substrat düzeyinde fosforilasyonunu kataliz eder. Diyabet durumunda piruvat kinaz aktivitesindeki azalma, sentezine bağlı azalmadan kaynaklanabileceği gibi, kontrol altına alınamayan diyabette insülin noksanlığıyla ve sentez anormallikleriyle ilişkili olabilmektedir. Enzim miktarındaki değişiklik primer olarak gen transkripsiyon düzeyindeki düşüğe bağlı da olabilmektedir. Enzim aktivitesinin düşmesi glukozun kullanılıp piruvata dönüşümünü azaltmaktadır (Yılmaz ve Üstündağ 2002, Heinrichs ve ark. 1987, Rıfkın 1990).

İnsülinin kontrolündeki heksokinaz, glukozun fosforillenip glukoz-6-fosfat a dönüşümünü sağlayarak glukozun yıkımındaki önemli basamaklardan birini gerçekleştirir. İnsülin heksokinazların sentezini arttırarak sekonder etkisiyle hücre içine glukoz girişini arttırmış olur. Heksokinazın birden dörde kadar numaralandırılarak isimlendirilir ve heksokinaz 4 (glukokinaz) karaciğer ve pankreas beta hücrelerinde bulunur. Bu hücrelerdeki GLUT2 glukoz taşıyıcıları insülden bağımsız çalıştığından glukoz hücre içine girse bile insülin yokluğunda yıkımı ve kullanımı gerçekleşmez. Heksokinaz 2 ise iskelet kası, miyokard ve yağ dokusunda bulunur, buradaki hücrelerde glukoz taşıyıcılar insüline bağımlı olan GLUT4 tür (Kruszynska ve ark. 1998, Özışık 2005)

Glukoneogenez ve glikojenolizde görev alan glukoz-6-fosfat, glukoz-6-fosfatı kana verilen serbet glukozu çevirir ve glikolizde hız kısıtlayıcı basamaktır. Reaksiyonun tersinde ise fruktoz-6-fosfat görev alır. Glikoz-6-fosfatın sentezi cAMP tarafından stimüle edilirken insülin tarafından inhibe edilir bu sebeple insülin eksikliği olanlarda bu enzimin aktivitesinin artması beklenir. Bu enzim karaciğer ve böbreklerde bulunurken beyin ve iskelet kasında bulunmaz bunun sonucunda bu dokularda glukoneogenez reaksiyonları görülmez.

Böbrek ve karaciğer dokusunda fazlaca, pankreas beta hücrelerinde ise nadir bulunan fruktoz-1,6-bifosfat, fruktoz-1,6-bifosfatın fruktoz-6-fosfata dönüşüm reaksiyonunu kataliz eden glukoneogenezde etkili bir enzimdir. Fruktoz-1,6-bifosfatın aktivitesinin artması glukoneogenezin artması anlamına gelir ve plazma glukoz düzeyinin yükselmesiyle sonuçlanır. Diyabet hastalarındaki yüksek kan glukozunun nedenlerinden

biri olarak bu enzimin aktivitesindeki artış olduğu düşünülmektedir ve yapılan diyabetik hayvan çalışmalarında kan fruktoz-1,6-bifosfataz seviyelerinin yüksek olduğu belirtilmektedir (Nurjhan ve ark. 1992).

Glukoz-6-fosfatdehidrogenaz pentoz-fosfat yolunun en önemli enzimidir. Reaksiyonun başında glukoz-6-fosfatı 6-fosfo-glukonolaktone dönüştürür. Reaksiyonda koenzim olarak NADP görev alır ve NADPH açığa çıkar. Açığa çıkan NADPH glutatyonun redüksiyonunu gerçekleştirerek antioksidan mekanizmaya katkı sağlar. Bu bakımdan glukoz-6-fosfatdehidrogenaz hücreyi oksidasyondan korumakla görevlidir bununla birlikte hücre ölümü ve büyümesinde rol oynar. Enzim aktivitesinin azalması diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (Tian ve ark. 1999, McDermott ve ark. 1994, Xu ve ark. 2005).

2.7. İnsülin Hormonu

Pankreasın Langerhans adacıklarında sentezlenen ve salınan insülin anabolik bir hormondur. Lipid, aminoasit, glikoz gibi maddelerin hücre membranında bulunan insülin reseptörleri sayesinde hücre içine girmesini ve burada depolanmasını sağlayarak metabolik olayları indükler ve en önemlisi kan şekerinin düzenlenmesini sağlayarak organizmanın homeostazına katkıda bulunur. Üretim yeri olan pankreasta ortalama %70 oranında bulunan insülin polipeptid zincirlerinden oluşmuştur ve yapısında 51 aminoasit taşır. İnsülinA ve insülinB olan bu polipeptid zincirleri disülfid köprüleri ile bağ kurmuştur.

İnsanda insülin geni 11. kromozomda bulunur ve sentezlenen insülin molekülünün ağırlığı 5808 daltondur. İnsan insülini domuz ve sığırınkinden şu yönleriyle ayrılır; domuz insülininde polipeptidB zincirinin C terminalinde threonin yerine alanin bulunur, sığırdaki ise 3. aminoasidin yerleşim pozisyonu farklıdır (Nathan ve ark. 2006, Groner 1996, Larner1985).

Diyabet durumunda insülin ilaç olarak ilk defa 1922 de kullanılmaya başlanmıştır ve şu an müstahzarları kısa, orta, uzun ve hızlı etkili olarak gruplandırılır. Genelde subkutan olarak uygulanan insülinlerin kalem ve enjektör formları bulunmaktadır. Deri altı implantları da (transdermal) diğer bir uygulama yoludur ve deri altında sürekli salınım sağlar (Bohannon 2002).

2.7.1. İnsülin Metabolizması

Görevini tamamlayan insülin hormonunun yıkımı spesifik enzimler vasıtasıyla, plasenta, böbrek, karaciğer gibi işlev gördüğü dokularda, plazmada ve bu enzimleri içeren diğer periferik dokularda olur. Bu enzimlerden insülin spesifik proteaz fizyolojik pH ta aktiftir. İnsülinin sülfidril bağlarına özeldir ve iskelet kasında yoğundur. Yıkımdan sorumlu diğer enzim olan hepatik glutatyon insülin transhidrogenaz enzimi ise polipeptidA ve B zincirleri arasında bulunan disülfür köprülerini parçalamaktadır. Daha sonra bu zincirler proteolitik enzimlerinin kataliz ettiği reaksiyonlarca yıkılmaktadır (Karam 1997, Simonson 1990).

2.8. Diabetes Mellitusun Tedavisi

Diyabette tedavi yaklaşımlarının başında kan glukoz düzeyini normal değerlerine getirmek gelir. Bu yolda oral antidiyabetikler ve insülin enjeksiyonları başta gelmekle beraber hastaların eğitimi, egzersiz ve diyet çok önemli bir yer tutar. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi, diyabete bağlı gelişen semptomların ortadan kaldırılması ve böylece mortalitenin ortadan kaldırılması amaçlanır (Çetinalp 2002).

2.8.1. Antidiyabetikler

Tip 2 diyabetin tedavisinde ilk aşama diyet, egzersiz ve yaşam şekli değişikliği olmakla beraber kan glukoz düzeylerinin hala yüksek olduğu durumlarda ilk tercih edilen medikal tedavi oral antidiyabetiklerdir. Hastaların büyük bir kısmında insülin direncine aşırı kilo eşlik eder ve diyetle alınan kalorinin kısıtlanması insülinin etkilerinde düzelme sağlar (Bağrıaçık 1983, Katon ve ark. 2003). Tip 1 diyabetlilerde ise tedavi ömür boyu insülin enjeksiyonudur (Mealey ve Ocampo 2007). Oral antidiyabetikler şu şekilde sınıflandırılır:

-İnsülin salgılatıcı ilaçlar; sülfonilüreler, glinidler (meglitinidler)

Pankreas β -hücrelerinden insulin salınımını arttıırırlar.

-İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar; biguanidler (metformin), tiazolidindionlar (glitazonlar)

Karaciğer ve yağ dokusunda insulin direncini azaltıp duyarlılığını arttıırırlar.

-Alfa-glukozidaz inhibitötleri; akarboz, miglitol, vogliboz

İnce bağırsaklarda bulunan alfa-glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların emilimini geciktirirler.

-İnkretin mimetik ilaçlar; glukagon like polipeptid-I (GLP-I) analogları, dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörleri

Pankreastan insülin salınımının artması, gastrik boşalmayı yavaşlatma gibi etkileriyle inkretin hormonlarını taklid ederler. DPP-IV ün oral alınmasına karşın GLP-I enjeksiyon yoluyla uygulanır. Çizelge 2.5. te oral antidiyabetiklerin kullanım şekilleri gösterilmiştir (Ayvaz ve Kan 2010).

Çizelge 2.5. Diyabette Kullanılan İlaçlar ve Kullanım Şekilleri

Jenerik adı	Günlük Doz	Alınma zamanı
İnsülin Salgılatıcı İlaçlar		
Sulfonilüreler (2. Kuşak)		
Glipizid	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde, öğünden 15-30 dakika önce
Glipizid (kontrollü salınımlı form)	5-20 mg	Günde 1kez, kahvaltıda, öğünden 15-30 dakika önce
Gliklazid	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Gliklazid (kontrollü salınımlı form)	30-90 mg	Günde 1kez, kahvaltıda, öğünden 15-30 dakika önce
Glibenklamid	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Glibornurid	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Glimepirid	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Glinid grubu (Meglitinidler; Kısa etkili insülin sekretogogları)		
Repaglinid	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar		
Biguanidler		
Metformin	500-2550 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Tiazolidinedionlar		
Rosiglitazon	2.8 mg	Günde 1-2 kez, yemekle birlikte veya yemekten bağımsız
Pioglitazon	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri		
Akarboz	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin ilk lokmasıyla birlikte
İnkretin Mimetik İlaçlar		
DPP-4 İnhibitörleri		
Sitagliptin	50-200 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız
Vildagliptin	50-100 mg	Günde 1-2 kez yemeklerden bağımsız
Saksagliptin	2.5-5 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız

2.9. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

2.9.1. Akut Metabolik Komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz
- Hipoglisemiye bağlı koma

Diyabetik ketoasidoz ve HHD nin patogenezi ve tedavi yaklaşımları büyük ölçüde benzerdir ve insülin eksikliği ve buna bağlı ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidozda insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamadığından kan ve idrarda keton cisimleri görülür. HHD de ise en önemli ve acil müdahale gerektiren sorun dehidratasyondur. Laktik asidoz ise daha seyrek görülür ancak mortalite oranı oldukça fazladır. Bunun sebebi ise diyabetle birlikte görülen renal, kardiyak ve serebral sorunların ciddi boyutta olmasıdır. Hipoglisemiye bağlı koma ise yanlış verilen veya uygulanan antidiyabetik tedavi sonucu ortaya çıkar, çabuk müdahale edilmesi gereken hayati öneme sahip bir tablo oluşturur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013).

2.9.2. Kronik Komplikasyonlar

- Mikrovasküler hastalıklar
 - Retinopati
 - Nefropati
- Makrovasküler hastalıklar
 - Kroner arter hastalığı
 - Serebrovasküler hastalıklar
 - Periferik vasküler hastalıklar
- Nöropatik hastalıklar
 - Periferik simetrik nöropati
 - Otonomik nöropatiler
 - Mononöropatiler
- Ayak ülserleri
- Enfeksiyonlar

Diyabette görülen kronik hiperglisemi sonucu organizmada mikro ve makrovasküler komplikasyonlar meydana gelmektedir. Glisemik regülasyonun sağlanamamasıyla artmış hücre için glukoz, mitokondriyal serbest oksijen radikallerinin meydana gelmesine sebep olur. Serbest oksijen radikalleri ise vasküler bozukluklara, doku enflamasyonuna ve oksidatif strese neden olur (Brown 2008).

2.10. Deneysel Diyabette STZ Kullanımı

Hastalıkların patogenezi anlama, tanı, tedavi ve korunma metotlarını belirleme ve ilaç biyoyararlanımını ölçmek gibi amaçlarla deneysel hayvan modeli kullanımı yaygın bir yöntemdir. Diyabet modeli için alloksan ve streptozotosin (STZ) gibi kimyasal ajanlar kullanılmakla birlikte virusler aracılığıyla da bu işlem yapılabilmektedir. Alloksan suda çözünen bir ürik asit türevidir ve genellikle monohidrat formu kullanılır. Toz hali 2-8⁰C de saklanabilirken çözüldükten sonra 4⁰C in altında saklanmalıdır. Subkütan, intravenöz veya intraperitoneal olarak 40-150mg/kg verilen alloksan pankreasın beta hücrelerini tahrip ederek diyabet oluşturur (Alarcon ve ark. 2000, Dunn ve ark. 1944, Pushparaj ve ark. 2000).

Çalışmamızda da kullanılan STZ glukopiranoz yapısındadır ve yine pankreas beta hücre harabiyetiyle diyabet oluşturur. Streptomyces griseus tan elde edilen STZ nin diyabetojenik etkisinin yanı sıra antibiyotik ve karsinojenik etkileri de vardır. İçeriğindeki glukoz molekülü sayesinde plazma membranında varolan glukoreseptörlere bağlanır ve bu sayede glikozla uyarılan insulin salınımını engeller. STZ nin diğer bir hedef aldığı yer ise hücre DNA sıdır. Hücre içinde parçalanan STZ den meydana gelen reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur.

STZ ışıktan korunarak ve katı halde kararlı olmaması ayrıca içerdiği alfa ve beta izomerlerinden (glukozun konumuna göre) dolayı dondurularak saklanmalıdır. Stabilitésinin sağlanması için ortam pH ı 4-4,5 olmalıdır aksi takdirde molekül dekompoze olur. Bu nedenle enjeksiyon öncesi çözünmesi için sitrat tamponu kullanılır. STZ ile hem insulin bağımlı hem de insulin bağımsız diyabet oluşturulabilir. Yetişkin sıçanlara intravenöz tek doz 40-60mg/kg verilen STZ insulin bağımlı diyabet oluştururken yeni doğmuş sıçanlara tek doz intraperitoneal veya intravenöz 100 mg/kg uygulanan STZ insulin bağımsız diyabete sebep olur. Farelerde oluşturulan diyabet modelinde ise farklı çalışmalarda pH ı 4.5 olan sitrat tamponunda periton içi ya da damar içi verilen tek doz

150 mg/kg ve 200mg/kg STZ nin diyabet oluşturduğu belirtilmiştir (Öntürk ve Özbek 2007).

STZ nin pankreasın beta hücrelerine spesifik toksik olup, hızlı ve geri dönüşsüz nekroza neden olmasının sebebi yapısında bulundurduğu glukoz molekülüne bağlanmaktadır. Bu glukoz molekülü sayesinde glukoz taşıyıcısı (GLUT-2) tarafından taşınırlar ve pankreas β hücrelerinde GLUT-2 yüksek miktarda bulunmaktadır. STZ diğer glukoz taşıyıcıları tarafından tanınmamaktadır ve yapılan çalışmalarda GLUT-2 gen ekspresyonundaki azalmayla STZ nin diyabetojenik etkisinin engellenebileceği gösterilmiştir. STZ nin pankreas hücrelerinde yaptığı DNA alkilasyonuna bağlı hasarı DNA tamir dönemi izlemektedir. Nükleer bir enzim olan poly-ADP-riboz sentetaz bu hasar durumunda görevli bir enzimdir ve aktivitesinde yoğun bir artış olur. Bu artış hücre içindeki NAD⁺ ve ATP nin azalmasına, dolayısıyla oksidatif metabolizmasının bozulmasına ve hücre ölümüne sebep olmaktadır. Neticede insülin sentez ve sekresyonu engellenmiş olur (Szkudelski 2001).

STZ nin beta hücre harabiyetine bağlı gösterdiği kan glukoz ve kan insülin değerleri değişikliği karakteristiktir. Uygulama sonrası kan şekerinde üç aşamalı bir yanıt oluşur. İlk iki saat içinde karaciğerdeki glikojenin ani yıkımına bağlı olarak geçici bir hiperglisemi görülür, bu dönemde plazma insülin düzeyi düşüktür. Hiperglisemi ortadan kaldırılmak istenirse uygulama öncesi hayvan 12-18 saat süreyle aç bırakılabilir. İkinci aşama 6 saat sonra başlar ve şiddetli bir hipoglisemi söz konusudur. Tahrip olan pankreas beta hücrelerinden kana yüksek miktarlarda insülin salımı olur. Diyabetojenik ajan uygulanan deneysel modellerde karşılaşılan ilk 24 saat içindeki ölümlerden bu aşama sorumludur ve çözümü için hayvana glukoz maise verilmesi tavsiye edilmektedir. Üçüncü aşama 10-12. saatte başlar ve insülin seviyelerinin düşmüş olması sebebiyle hiperglisemi ile seyreder. Düşen plazma insülin seviyeleri ilerleyen dönemlerde bu şekilde devam eder (Rajasekaran 2005).

2.11. Zeytin Yaprağı (Olea Europae Leaf)

Akıl ve zaferin sembolü zeytin ağacı (*Olea europae*), zeytingiller familyasından (Oleaceae) dört mevsim yeşil yapraklı, barışın simgesi olan dalları sık, yayvan tepeli, meyvesi (zeytin) yenen bir ağaçtır. Geniş, kıvrımlı ve yamuk bir gövdesi olan zeytin ağacı yaşlandıkça düzgün gri renkte olan gövde kabuğu çatlar. Uzun ömürlü olan zeytin ağacı

zahmetli bir büyüme süreci gösterir ve her sene ortalama attığı boy kadar tacı (tepesi) genişler. Ortalama ömrü 300-400 yıl olarak ifade edilmesine karşın mitoloji ve botanikte “ölümsüz ağaç” olarak anılmasının sebebi 3 bin yaşında olan zeytin ağaçlarının olmasıdır. Gri renkli sürgünleri dikensiz olup hemen hemen üç köşelidir.

Zeytin ağacı ışık, güneş ve 15 °C üstündeki sıcaklığı sever, bu nedenle en verimli iklim yazları sıcak kışları ılıman geçen iklimlerdir. Kökleri derinlere uzanabildiğinden çakıllı, kalkerli ve kurak topraklarda yetiştirilmeye müsait olmakla birlikte yıllık ortalama 220 mm yağışa ihtiyaç duyar. Düşük rakımlı yerlerde yetişmekle beraber deniz seviyesinden 1 km yüksekte de tarımı yapılabilmektedir. Yaşlandıkça kendini yenileyebilme özelliğine sahiptir, yamrularla oluşan yeni uçlar gövdeyi tazeler, 40-50 cm genişlikteki gövdeler ise çürümeye karşı oldukça dirençlidir. Mızrakı, kısa saplı çok sert yapraklar karşılıklı olarak bir düzen içinde çıkar, üstü koyu yeşil, altı gümüş renklidir, basit, tam kenarlı ve alta doğru hafif kıvrıktır, ucunda sivri bir çıkıntı bulunur, boyu 20-86 mm, boyu 5-17 mm dir ve alt yüzü sık ipeksi tüylerle bezenmiştir (Alternative Medicine Review 2009).

Birçok çalışmayla zeytin ağacının meyvesinin ve yağının kimyasal yapısı incelenip antioksidan özellikleri araştırılmıştır (Bouaziz ve ark. 2004, Bouaziz ve Sayadi 2005, Kritsakis 1998). Zeytin yaprağının kimyasal içeriğinde flavonoidler, sekoiridoidler, triterpenler ve kolin madde gruplarına ait bileşikler bulunur. Oleonik asit, homoolestranol ve krataegolik asit ile bunların glikozitleri % 3-4 kadar bulunan triterpenik bileşiklerin en çok bilinenleridir. Sekoiridoid grubunun en önemli bileşiği ise oleuropeozit glikozitidir. Flavonoid yapıdaki maddeler ise immün sistemi güçlendirerek vücuda direnç kazandırır (Caruso ve ark. 1999). Fenolik bir bileşik olan ve sekoiridoid glikozit grubunda bulunan oleuropein de bitkiyi hastalık ve zararlılara karşı koruyarak zeytin ağacının uzun ömürlü ve dayanıklı olmasını sağlar. Acı ve buruk bir tadı olan oleuropein içeriğinde elenolik asit ve kalsiyum elenolat bulunur. Bu maddelerin çeşitli mikroorganizmaları uzak tutma özelliği vardır. Oleuropein yaprağın en etkili fenolik bileşiği olup yaprakta 60-90 mg/g oranında bulunmaktadır. Zeytin meyvesinde de bulunan bu madde zeytinin işlenmesi sırasında uzaklaştırılmaktadır. Terapötik etkisi olan oleuropein, yaprakların çayı yapılarak veya ekstraktı hazırlanarak alınabilir. Oleuropeinin metabolizmasından esteraz ve beta-glukozidaz enzimleri sorumludur ve oleuropeini elenoik aside dönüştürürler. Güçlü bir

antibakteriyel olan elenoik asidin patojen bakteriler üzerinde öldürücü bir etkisi vardır (Bisignano ve ark. 1999).

2.11.1. Olea Europaea Leaf (Zeytin Yaprağı) ' in Antioksidan Aktivitesi

Kimyasal sinyalizasyon, detoksifikasyon, bağışıklık sistemi ve enerji gereksinimi için reaktif oksijen ve nitrojen molekülleri mutlak suretle gereklidir. Üretilen bu maddeler vücutta SOD, CAT ve GPx gibi enzimlerce kontrol altında tutulur. Sistemin bozulmasına bağlı olarak bu maddelerin aşırı üretimi veya dışardan oksidant maddelere maruz kalma durumlarında vücuttaki DNA, lipid, protein gibi biyomoleküllerde hasar meydana gelebilir. Bu hasar organizmada kardiyovasküler problemlerle, kanser ve kronik hastalıklarla sonuçlanabilmektedir. Antioksidan maddeler bu hasarın ve hastalık riskinin azalmasını sağlar. Bazı kanser türlerinde ve kalp-damar hastalıklarında sebze ve meyvelerin koruyucu etkileri muhteviyatlarında bulunan zengin antioksidanlarla ilişkilendirilmektedir (Benavente-Garcia ve ark. 2002).

Zeytin yaprağı ekstresi antioksidan maddeler bakımından zengindir. Oleuropeinin o-hidroksi fonksiyonel grubu ve ayrışması sonucu ortaya çıkan hidroksitrozol sayesinde önemli bir antioksidan kaynağıdır. Hazırlanan ekstrenin içeriği her bitki için geçerli olduğu üzere zeytin ağacı için de toprağın yapısına, toplanma zamanına ve ağacın cinsine göre değişmektedir. İtalya' da farklı ağaç tiplerinde yapılan çalışma temel farkın genetik yapı olduğunu göstermiştir. Mart ve Ekim aylarında 7 farklı ağaç üzerinde yapılan bu çalışmada genç yapraklardaki oleuropein miktarının daha fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte Mart ayındaki toplanan yapraklardaki oleuropein miktarı biraz daha yüksek çıkmıştır (Ranalli ve ark. 2006).

Yapılan çalışmalarda diyabet oluşturulmuş tavşanlara günlük 20 mg/kg oleuropein verilmesinin kan glukoz seviyelerini düzenlediği ve oksidatif strese bağlı hasarı azalttığı gösterilmiştir (Al-Azzawie ve Alhamdani 2006).

2.11.2. Olea Europaea Leaf 'in Fenolik Madde İçeriği

Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan ana fenolik madde oleuropein ve onun devamında hidroksitrosol olmasına rağmen saf oleuropeinin sınırlı bir antioksidan kapasitesi vardır (Çizelge 2.6. ve 2.7. de OLE deki bazı fenolik yapılar ve kimyasal

formülleri verilmiştir). Ancak ekstre olarak bakıldığında antioksidan kapasite vitamin C ve E nin çok üzerindedir. Bu durumun ekstrakt içeriğindeki fenolik maddelerin sinerjistik etki göstermesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Getirilen başka bir açıklama da; oleuropeinin ekstre içinde, antioksidan kapasitesi kendisinden güçlü olan hidroksitrosol ayrışması ve toplam kapasitenin artmasıdır (Benavente-Garcia ve ark.2000, Benavente-Garcia ve ark.2002).

Çizelge 2.6. Zeytin Yaprağı Ekstraktında Bulunan Fenolik Maddelerin Miktarları

Fenolik Maddeler	% miktar (kuru temel)	TEAC (mM)
Ekstrakt	-	1,58 ± 0,06
Oleuropein	24,54	0,88 ± 0,09
Hidroksitrosol	1,46	1,57 ± 0,12
Luteolin-7-glukosit	1,38	0,71 ± 0,04
Apigenin-7-glukosit	1,37	0,42 ± 0,03
Verbaskosit	1,11	1,02 ± 0,07
Tirosol	0,71	0,35 ± 0,35
Vanilik asit	0,63	0,67 ± 0,09
Diosmetin-7-glukosit	0,54	0,64 ± 0,09
Kafeik asit	0,34	1,37 ± 0,08
Luteolin	0,21	2,25 ± 0,11
Rutin	0,05	2,75 ± 0,05
Diosmetin	0,05	1,42 ± 0,07
Vanilin	0,05	0,13 ± 0,01
Kateşin	0,04	2,28 ± 0,04

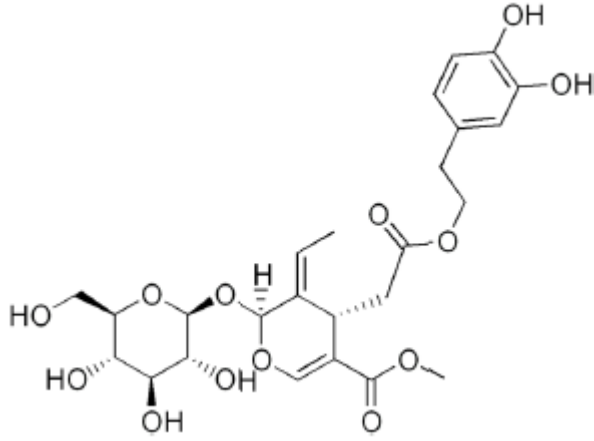
*TEAC: Troloks eşdeğer antioksidan kapasite

Çizelge 2.7. Zeytin Yaprağı Ekstraktında Bulunan Fenolik Maddelerin Kimyasal Formülleri

Fenolik bileşen	Kimyasal formül
Oleuropein	
Hidroksitirosol	
Verbaskosid	
Apigenin-7-glukosit	
Luteolin-7-glucosid	

2.11.3. Oleuropein

Bourquelot ve Vintilesco tarafından 1908 de ilk kez ortaya çıkarılan oleuropein maddesinin yapısı 1960 yılında aydınlatılabildiği (Benavente-Garcia ve ark. 2000, Panizzi ve ark. 1960). Oleuropeinin moleküler yapısı Şekil 2.6.gösterilmiştir. Oleuropein meyvenin ilk dönemlerinde meyvede daha fazla bulunup olgunlaşmayla birlikte metabolize olup azalır (Amiot ve ark.1990, Sanchez ve ark. 2007). Doğada oleuropein bakımından en zengin drog zeytin yapraklarıdır. Drog içinde de miktarı en çok olan biyoaktif bileşikler rutin ve oleuropeindir (Ranalli ve ark. 2006, Al-Azzawie ve Alhamdani 2006, Sheu ve ark. 2004).

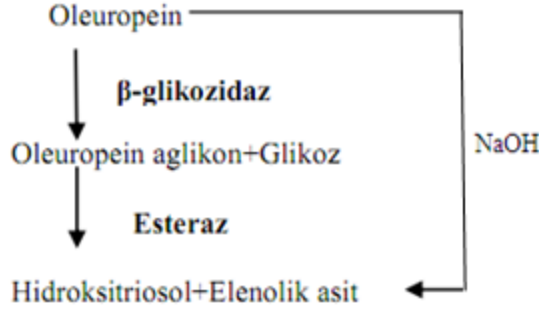


Şekil 2.6. Oleuropeinin Moleküler Yapısı

Oleuropeinin, içerdiği ortodifenolik (kateşolik) yapılar sayesinde antioksidan etkisi yüksektir. Oleuropeinin diğer bazı antioksidanlara göre de üstünlük gösterir, örneğin vitamin E nin indirgeyemediği süperoksit anyonlarını indirgeyebilmektedir. Bu yapısı sayesinde gıda sektöründe de, örneğin yüksek oksijene maruz kalan ürünler için, kullanılabilir doğal bir katkı maddesi özelliği taşımaktadır (Benavente-Garcia ve ark. 2002, Ranalli ve ark. 2006).

Yapılan bazı çalışmalara göre oleuropeinin organizmadaki etkileri şunlardır; Antimikrobiyal, antioksidatif, antiatherojenik, hipotansif etki, antienflamatuvar (5-lipoksigenaz enzimini inhibe ederek), kardiyoprotektif (LDL oksidasyonu inhibisyonu ve trombosit-kan hücresi agregasyonu ile), hipoglisemik etki, antiviral (HIV virüsüne karşı etkili), sitostatik (McCoy hücrelerine karşı), enzim modülatörü (Driss ve ark. 1996, Ficarra ve ark. 1991, Le Tutour ve Guedon 1992).

Oleuropeinin bağırsaklardan emilimi sindirim sisteminde metabolize olduktan sonra gerçekleşebilmektedir. Tamamen hidroksitrosole ve diğer alt birimlere ayrılan oleuropein plazma ve dışkıda görülmez. β -glikozidazın katalize ettiği reaksiyonla glukoz ve oleuropein aglikonuna parçalanır daha sonra Şekil 2.7. de de görüldüğü üzere esteraz enzimi katalizörlüğünde hidroksitrosol ve elenolik asit meydana gelir (Soni ve ark. 2006, Marsillo ve Lanza 1998). Hidroksitrosol biyoaktif özelliği yüksek olan fenolik bir yapıdır. Hidroliz sonucu oluşan aglukon bir sonraki basamakta oluşan elenolik halkasına girer ve metilasyon, dekarboksilasyon gibi reaksiyonları arttırarak yeni fenil aglikon yapılarının oluşmasını sağlar (Panizzi ve ark. 1960, Moracci ve ark. 1995).



Şekil 2.7. Oleuropein β-glikozidaz Enzimi ile Hidrolizi

2.11.4. Hidroksitrosol

Hidroksitrosol miktarı, zeytin ağacı yaprakları ve meyvelerinin olgunlaşmasıyla veya işlem görmesiyle artar. Fenil alkol içeren hidrofilik bir ekstrat, sekoiridoid gruba sahip bir oleuropein kateşol yan ürünüdür. Hidroksitrosol pasif diffüzyon mekanizmasıyla bağırsaklardan tamamen emilir (Benavente-Garcia ve ark. 2002, Manna ve ark. 2000).

Visioli ve ark. (1999, 2002) yaptığı çalışmalara göre hidroksitrosolün antimikrobiyal, antioksidatif, insan promonosit hücrelerinde süperoksit anyon üretimini azaltıcı, peroksinitrite bağlı oluşan zararları inhibe edici, tümör hücrelerinin gelişimini durdurucu ve insan eritrositlerini oksidatif strese karşı koruyucu önemli özellikleri vardır.

2.11.5. Olea Europaea Leaf' in Antidiyabetik ve Hipoglisemik Etkisi

Zeytin yaprakları veya elde edilen ekstreler antidiyabetik ve antihipertansif bitkisel farmasötikler olarak tanınır. Bunun yanında geleneksel olarak kan şekeri düşürücü ve bulaşıcı hastalıkları tedavi edici olarak bilinir (Pereira ve ark. 2006, Komaci ve ark. 2003). Zeytin yaprağından elde edilen oleuropeinin hipoglisemik etkisine getirilen açıklamalar glukoz kaynaklı insülin salınımını etkilemesi ve periferik glukoz alımını arttırmasıdır (Al-Azzawie ve Alhamdani 2006).

Oleuropeinin antioksidan ve hipoglisemik etkilerinin diyabet modelinde incelendiği bir çalışmada 16 haftalık tedavi sonrası kan glukoz değerlerinin önemli bir şekilde azaldığı görülmüş ve hiperglisemiye engellemede faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (Al-Azzawie ve Alhamdani 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Bitkileri

Çalışmamız için kullandığımız zeytin yaprakları, ülkemizin Akdeniz bölgesi Hatay ilindeki zeytin ağaçlarından toplanmıştır.

3.2. Deney Hayvanları

Araştırmamız için Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen ve ağırlıkları 200-300 g arasında değişen toplam 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvan deneyleri ve bakımı da aynı merkezde yapıldı. Deney öncesi tüm hayvanlar $22 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ de barındırıldı ve standart sıçan yemiyle beslendi. Çalışmamızın tüm aşamaları Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 26.09.2014 tarih ve 2014-8/4 karar no ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

3.3. Zeytin Yaprağı Ekstresinin Hazırlanması

Akdeniz bölgesi Hatay ilinden toplanan yapraklar temizlenip gölgede oda ısısında kurutuldu. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra toz haline getirilen yapraklar etil alkol içinde aparatürde 72 saat bekletildi. Daha sonra süzüldü ve evaporatürde buharlaştırıldı. Sıçanlara zeytin yaprağı etil alkol ekstraları 0,5 g/kg dozlarda hazırlandı (Pitkanen ve ark. 1992).

3.4. Streptozotosin ile Diyabet Modeli

Sıçanlara 55 mg/kg tek doz STZ çözeltisi intraperitoneal olarak uygulandı. Bu doğrultuda STZ distile suda pH 4,5 te ve uygun sıcaklıkta çözündürülerek taze hazırlandı. Kontrol grubuna ise STZ çözelti uygulandı. STZ uygulaması sonrası gelişen hipoglisemiyi engellemek için uygulamadan 6 saat sonra sıçanlar %5 dekstroz çözeltisi ve ardından normal yem ve su verildi. Deneyin başında ve sonunda glukoz değerleri ölçüldü. STZ uygulanmasından 3 gün sonra yapılan glukoz seviyesi ölçümlerinde 200 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabet olarak değerlendirildi (Povers 2008).

3.5. Araştırma Planı

Çalışmamızda 7-8 haftalık sıçanlar kullanıldı. Ortam adaptasyonu için bir hafta önceden deney ortamına yerleştirilen hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta olacak şekilde bırakıldı, standart sıçan yemi ve musluk suyu verildi. Ortam sıcaklığı $22\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2$, nem oranı $\%50\pm 10$ a ayarlandı. 40x60 cm lik kafesler kullanıldı ve kafeslere 4 er sıçan yerleştirildi. Toplam 32 sıçan rastgele Çizelge 2.8. deki gibi gruplandırıldı.

Çizelge 3.1. Deney Hayvanları Gruplandırması

Grup I (n:8)	Kontrol grubu
Grup II (n:8)	Diyabet grubu
Grup III (n:8)	Tedavi grubu (STZ+OLE)
Grup IV (n:8)	Tedavi grubu (OLE+STZ)

(STZ: Streptozotosin, OLE: Olive leaf extract=Zeytin yaprağı ekstresi)

-Kontrol grubundaki hayvanların, normal sıçan yemi ile 6 hafta boyunca kısıtlama olmadan beslenmesi sağlandı.

-Grup 2 deki sıçanlar bir gece öncesinde aç bırakıldı. Ertesi sabah hazırlanan STZ çözeltisi 55 mg/kg dozunda periton içi verildi. Uygulamadan 6 saat sonra dekstroz maise sonrasında yem ve su verildi. Diyabet durumunu belirlemek için 72 saat sonra kuyruktan alınan kanla kan glukoz değeri ölçüldü (Öntürk ve Özbek 2007).

-Grup 3 teki sıçanlara ilk olarak tek doz 55 mg/kg STZ çözeltisi uygulandı ve 72 saat sonra kuyruktan alınan kanla diyabet olduğu belirlenenlere zeytin yaprağı ekstresi 6 hafta süreyle günde tek sefer intragastrik gavaj yöntemiyle verildi.

-Grup 4 teki sıçanlara ilk olarak iki gün boyunca günde tek sefer 0,5 g/kg OLE intragastrik gavaj yöntemiyle verildi. Sonrasında STZ uygulandı. Devam eden 6 hafta boyunca OLE uygulamasına devam edildi (Tavafi ve ark. 2012).

Ekstre uygulamasının 6. haftasının sonunda cerrahi uygulama öncesi kan glukoz değerleri ölçüldü. Ketamin 90 mg/kg ve xylazin 10 mg/kg intraperitoneal olarak verilerek ötanazi edilen rat gruplarından 5-6 ml intrakardiyak kan alındı. Vakumlu normal biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 3500 rpm de 5 dakika santrifüj edildi (Sigma 3-30K) ve $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ enzim çalışmaları için saklandı.

3.6.Enzim Tayinleri

Santrifüj edilen kan örneklerinde heksokinaz (HK), pirüvat kinaz (PK), glukoz 6 fosfataz (G6P), fruktoz-1,6-bifosfataz (FBP1), glukoz-6-fosfatdehidrogenaz (G6PD) aktivitelerine elisa okuyucu kullanılarak Eastbiopharm (Hangzhou) kitleriyle bakıldı.

3.6.1. Verilerin Değerlendirilmesi

Biyokimyasal sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi v.5.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizde kolmogorow smirnov dağılım analizine göre dağılımı düzenli olan grupların karşılaştırılmasında One-way Anova testi (posthoc bonferroni ve Student's t-testi), dağılımı düzenli olmayan grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi (posthoc Dun's testi) kullanıldı. $P<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Ağırlık ve Kan Glukoz Değeri Sonuçları

Kontrol grubundaki sıçanların ağırlıkları, deney başlangıcı ve sonunda karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Diyabet oluşturulan grupta (grup 2) ise deney süresince ağırlığın giderek azalması neticesinde istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0,01$). Grup 3 teki sıçanların ağırlıkları OLE uygulaması öncesi ve sonrasına göre kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir kilo kaybı olduğu görüldü ($p=0,005$). Grup 4 te ise tedavi öncesi ve sonrasındaki ağırlık değişiminde anlamlılık bulunamadı.

Çizelge 4.1. TÖ=Tedavi Öncesi, TS=Tedavi Sonrası Ağırlıklar (g, ORT \pm SH)

Grup	TÖ	TS
Grup 1	277,8 \pm 14,22	265,3 \pm 6,96
Grup 2	360,2 \pm 32,75	320,9 \pm 29,44*
Grup 3	246,2 \pm 5,1	230,5 \pm 6,95**
Grup 4	219,6 \pm 4,5	232,9 \pm 9,2

*: $p=0,01$, **: $p=0,005$ tedavi öncesine göre

Diyabet grubundaki (grup 2) sıçanların deney öncesi ve sonrasındaki kan glukoz değeri değişiminde herhangi bir anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Aynı şekilde 3. gruptaki sıçanlarda da kan glukoz değeri değişiminde bir anlamlılık görülemedi ($p>0,05$). Diyabet öncesi OLE uygulanan grupta (grup 4) ise kan glukoz değeri anlamlı bir şekilde azaldı ($p=0,03$).

Çizelge 4.2. Kan Glukoz Değerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırması (mg/dl \pm SH)

Grup	TÖ	TS
Grup 1	100,8 \pm 3,01	89,75 \pm 3,95 ^a
Grup 2	425,2 \pm 42,96 ⁺	451,3 \pm 50,19
Grup 3	299,1 \pm 29,28 ⁺	271,9 \pm 26,54 ^a
Grup 4	358,9 \pm 40,50 ⁺	274,5 \pm 34,32 ^{*a}

*: $p=0,03$ tedavi öncesine göre, a: $p=0,001$ diyabet grubuna göre, +: kontrol grubuna göre, $p<0,001$

Gruplar kendi aralarında mukayese edildiğinde Grup 1, Grup 3, Grup 4 ün kan glukoz değerlerindeki hesaplanan azalma Grup 2 ye göre istatistiksel açıdan anlamlı iken

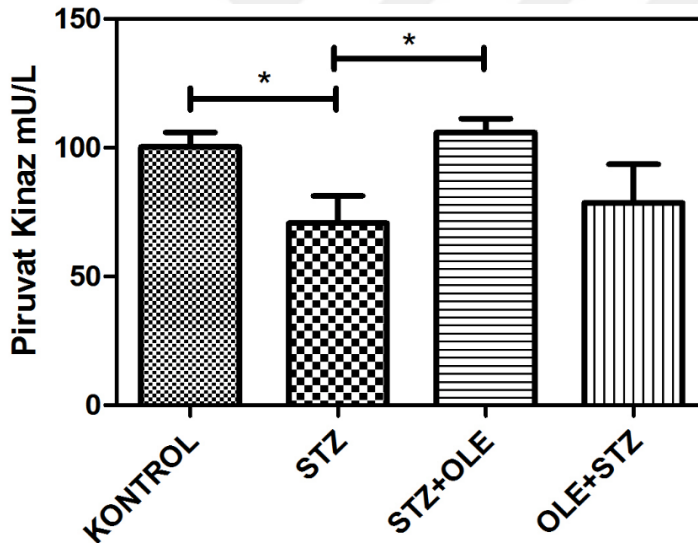
($p=0,001$), ağırlık bakımından herhangi bir farklılık görülmedi. Grup 3 ve Grup 4 kan glukoz değeri azalması bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

4.2. Enzim Sonuçları

4.2.1. Serumda Piruvat Kinaz Düzeyleri

Çizelge 4.3. Piruvat Kinaz Düzeyleri

Grup	Piruvat kinaz düzeyleri (mU/L)
Grup 1 (Kontrol)	104,2 (115,6-68,63)
Grup 2 (Diyabet)	77,45 (107,8-33,11)
Grup 3 (STZ+OLE)	101,9 (136,4-94,31)
Grup 4 (OLE+STZ)	89,32 (134,0-25,57)



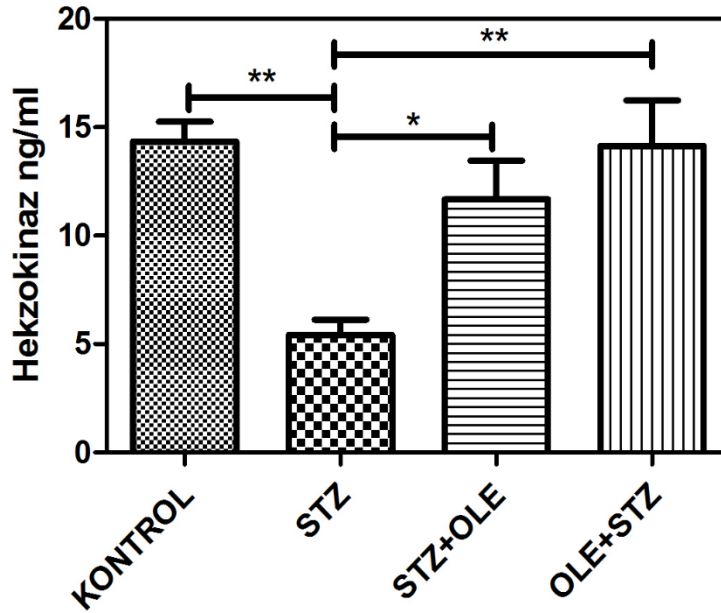
Şekil 4.1. Gruplardaki Piruvat Kinaz Düzeyleri

Piruvat kinaz düzeylerinin, diyabet grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde düşük olduğu görüldü. STZ+OLE tedavi grubunda piruvat kinaz miktarının, diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ve bu miktarların sağlıklı kontrol grubu değerlerine ulaştığı hesaplandı. OLE+STZ grubunda ise diyabet grubuna göre herhangi bir anlamlılık bulunamadı. Tedavi grupları kendi aralarında kıyaslandığındaysa anlamlı bir fark görülmedi.

4.2.2. Serumda Hekzokinaz Düzeyleri

Çizelge 4.4. Hekzokinaz Düzeyleri

Grup	Hekzokinaz düzeyleri (ng/mL)
Grup 1 (Kontrol)	14,34±0,9202
Grup 2 (Diyabet)	5,430±0,6869
Grup 3 (STZ+OLE)	11,67±1,788
Grup 4 (OLE+STZ)	14,14±2,100



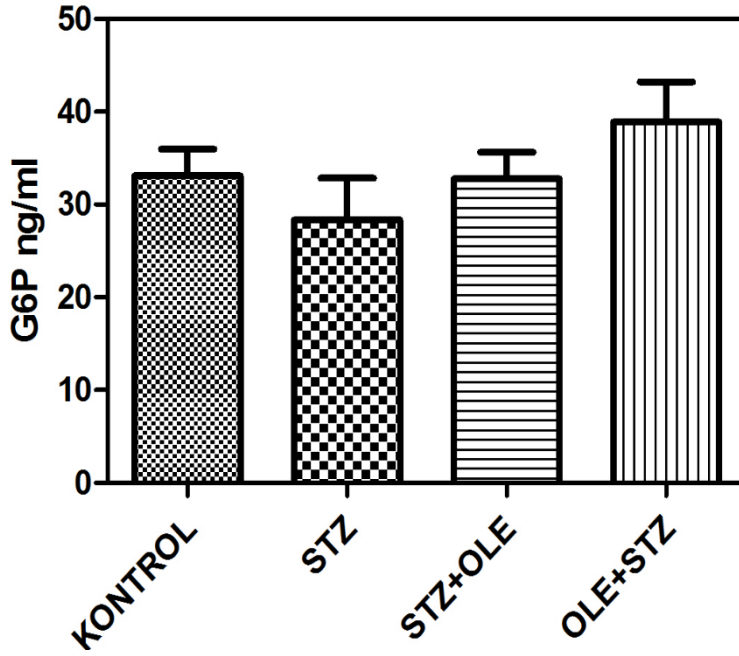
Şekil 4.2. Gruplardaki Hekzokinaz Düzeyleri

Diyabet grubunda heksokinaz miktarlarının oldukça azalmış olduğu görüldü ve bu azalma sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlıydı. Grup 3 teki heksokinaz düzeyleri diyabet grubuna göre anlamlı artış gösterdi. Grup 4 te ise bu artışın daha yüksek olduğu ve kontrol grubu seviyelerine ulaştığı görüldü. Bu sonuçtan hareketle ekstreinin koruyucu etki sağladığını söylemek mümkündür.

4.2.3. Serumda Glukoz – 6- Fosfataz Düzeyleri

Çizelge 4.5. Glukoz-6-Fosfataz (G6P) Düzeyleri

Grup	G6P Düzeyleri (ng/mL)
Grup 1 (Kontrol)	35,02 (42,64-18,97)
Grup 2 (Diyabet)	28,41 (49,05-11,29)
Grup 3 (STZ+OLE)	31,55 (46,35-23,56)
Grup 4 (OLE+STZ)	41,29 (52,49-22,02)



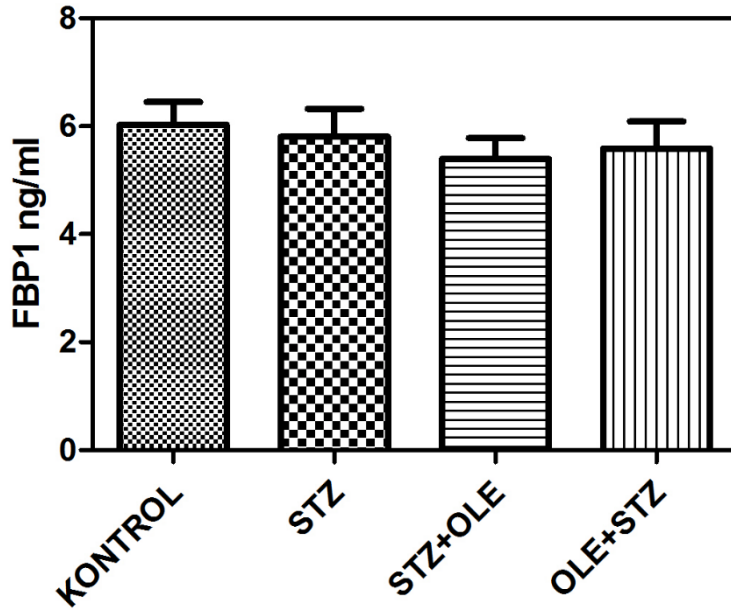
Şekil 4.3. Gruplardaki G6P Düzeyleri

Glukoz-6-fosfataz düzeyleri açısından gruplarımız arasında anlamlı herhangi bir farklılık bulunamadı.

4.2.4.Serumda Fruktoz–1,6-Bifosfataz Düzeyleri

Çizelge 4.6. Fruktoz-1,6-Bifosfataz (FBP-1) Düzeyleri

Grup	FBP-1 Düzeyleri (ng/mL)
Grup 1 (Kontrol)	6,203 (7,286-3,306)
Grup 2 (Diyabet)	5,943 (7,896-3,932)
Grup 3 (STZ+OLE)	5,638 (6,437-2,894)
Grup 4 (OLE+STZ)	6,273 (6,561-2,910)



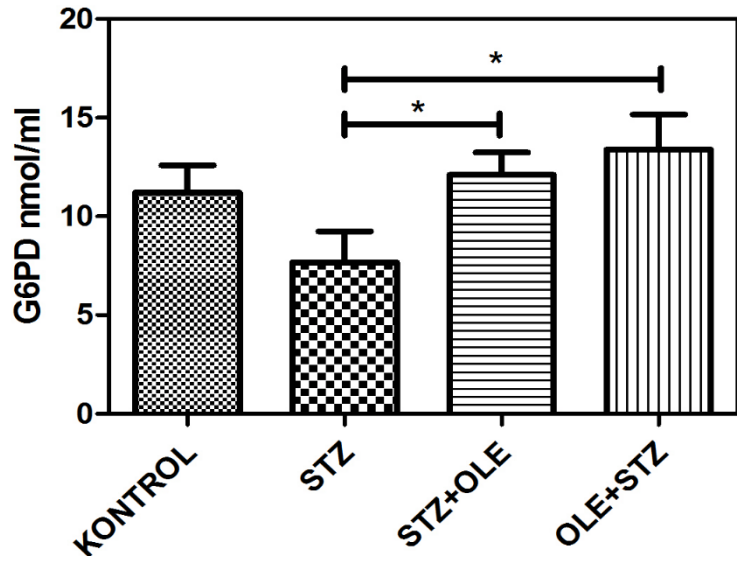
Şekil 4.4. Gruplardaki (FBP-1) Düzeyleri

Fruktoz–1,6-bifosfataz düzeyleri açısından gruplarımız arasında anlamlı herhangi bir farklılık bulunamadı.

4.2.5. Serumda Glukoz -6- Fosfatdehidrogenaz Düzeyleri

Çizelge 4.7. Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Düzeyleri

Grup	G6PD Düzeyleri (nmol/mL)
Grup 1 (Kontrol)	11,21±1,386
Grup 2 (Diyabet)	7,679±1,563
Grup 3 (STZ+OLE)	12,11±1,128
Grup 4 (OLE+STZ)	13,39±1,763



Şekil 4.5. Gruplardaki (G6PD) Düzeyleri

Kontrol ve diyabet grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında G6PD düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunamadı. Grup 3 te ise diyabet grubuna kıyasla anlamlı bir artış olduğu görüldü. Grup 4 te de aynı şekilde G6PD miktarları diyabet grubuna göre anlamlı bir artış gösterdi.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus beraberinde ciddi problemler getiren metabolik bir rahatsızlıktır. Mikro ve makrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak ölüm sebepleri sıralamasında Amerika’ da 6. sırada yer almaktadır ve hala tedavisi sağlık otoriteleri için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Diyabetli sayısının artışına paralel olarak sağlık ekonomisine yükü de artmaktadır. Bu sebeplerle daha ekonomik ve alternatif tedavilere ihtiyaç vardır.

Diyabette disiplin, düzenli kontrol, takip ve ilaç kullanımının önemli olduğu kadar egzersiz, dengeli beslenme ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değiklikleri de büyük önem taşımaktadır. Dünyada Türkiye’ de dahil diyabet hastalarının sadece %43 ü tedavi hedeflerine ulaşabilmektedir. Bu düşük oranın sebepleri arasında sağlık profesyonelleri ve sağlık sistemi, geçerli tedavideki eksiklikler düşük hasta uyumu gösterilebilir.

Özellikle Tip2 diyabet tedavisinde tıbbi bitkilerin kullanımı çok eski zamanlara dayanmaktadır. Mısır papirüslerinde, Çin tıbbında ve Hipokrat tarafından diyabette bahsedilmiş ve bitkisel tedaviler tarif edilmiştir. Buna rağmen günümüzde kullanılan bitkisel kökenli tek antidiyabetik ilaç French Lilac (*Galega officinalis* L.) tan elde edilen “metformin” dir. Son yıllarda önem kazanan metformin yaklaşık elli yıldır diyabet tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Zeytin ağacından elde edilen ürünler de yüzyıllardır insan sağlığı için kullanılmaktadır. Ayrıca birçok medeniyet için, geçmişte ve günümüzde, zeytin ağacı kültürel ve inançsal anlamlar taşımaktadır. Keza barış ve sağlığın simgesi olarak Dünya Sağlık Örgütü’ nün ambleminde de kullanılmaktadır. Son yıllardaki biriken deneyimler, klinik ve epidemiyolojik veriler zeytinin geleneksel olarak bilinen yararlarını doğrulamaktadır. Özellikle zeytin yaprağında bulunan polifenolik bileşiklerin antioksidan, antitümör, antiinflamatuvar ve antidiyabetik özellikleri bilinmektedir. (Barbaro ve ark. 2014, Parıldar ve ark. 2011).

Diyabetin oluşum mekanizmasında ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlarda serbest radikallerin önemli yer tuttuğunun bilinmesi hastalık sırasında ve önleyici olarak antioksidan maddeler ve vitaminlerin kullanılabilceği düşüncesini yaygınlaştırmıştır (Ceriello ve ark. 1988). Biz de çalışmamızda zeytin yapraklarından elde edilen ekstreyi hem koruyucu hem de tedavi amaçlı kullandık.

Çalışmamızda ratlarda STZ ile diyabet modeli oluşturulduktan sonra zeytin yaprağının (*Olea europaea* L.) diyabetle ilişkilendirilen enzimler üzerine etkisi incelendi. Etil alkolde hazırlanan ekstre 6 hafta boyunca günde tek sefer oral olarak uygulandı. 6. haftanın sonunda piruvat kinaz, hekzokinaz, glukoz-6-fosfataz, fruktoz-1,6-bifosfataz ve glukoz-6-fosfatdehidrogenaz enzim değerleri incelendi.

Zeytin yaprağında bulunan antioksidan özellikli oleuropein ve hidroksitirosolün aynı zamanda antidiyabetik özellikleri de vardır. Yapılan bir çalışmada zeytin yaprağının alkolle hazırlanan ekstresi sağlıklı ve diyabetli ratlara verilmiş ve sadece diyabetli ratlarda insülin sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca ekstrenin antiglisemik etkisinin glibenklamidden (oral antidiyabetik) daha yüksek olduğu görülmüştür (Eidi ve Darzi 2009). Poudyal ve ark. (2010) yüksek kaloriyle beslenen ratlarda yaptığı bir çalışmada zeytin yaprağındaki polifenollerin hepatik parametreleri iyileştirdiği, inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı gözlemlenmiştir.

Yapılan diyabet çalışmalarında glukoz metabolizmasında glutasyon redoks siklusuna NADPH tedarik eden glukoz-6-fosfatdehidrogenaz aktivitesinin karaciğer ve diğer organlarda azaldığı gösterilmiştir (Pugazhenti ve ark.1991, Xu ve ark. 2005, Zhang ve ark. 2000). Orta ve yüksek kan glukoz değerleri olan ratlarda yapılan bir çalışmada G6PD düzeyleri ve NADPH/NADP⁺ oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Diaz Flores ve ark. 2005). Buna karşın, streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş, beyin dokusunda yapılan bir çalışmada G6PD düzeyleri yüksek bulunmuştur (Ulus ve ark. 2003). Bu farklılığın sebebi doku ve organların insülin yetersizliği ve hiperglisemi durumunda insülin kullanımı ve geri alımıyla ilgili farklı davranışlarından kaynaklanabilir. Çalışmamızda tedavi gruplarında G6PD seviyelerini diyabet grubuna göre anlamlı olarak artmış bulduk. Ancak tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında diyabet öncesi OLE uygulanmasının anlamlı bir fark oluşturmadığını gördük. Zhang ve ark. (2000) endotal kültür hücrelerinde yaptıkları araştırmada yüksek glukozun G6PD inhibisyonuna sebebiyet verdiğini bildirmiştir. G6PD ın inaktive olmasının sebeplerinden biri de oksidasyon ürünleridir. Ninfali ve ark. (2001)' in lipid peroksidasyon ürünlerinin, 4-hidroksi-2-nonenal gibi, bu enzimi güçlü bir şekilde inhibe ettiğini gösteren çalışmaları vardır.

Deneyssel diyabet oluşturulan sıçanlara üç hafta boyunca OLE verilen bir çalışmada G6PD düzeyleri diyabet grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (Temiz

2016). Çalışmamızda G6PD seviyelerinin normale dönmesinin OLE nin antioksidan özelliğinden dolayı lipid peroksidasyonunu engellemesi sonucu olduğu düşünülebilir.

Tip1 diyabette zeytin yaprağı ekstresinin biyolojik etkilerinin incelendiği bir araştırmada, proinflamatuvar üretimini ve sitotoksik mediatörleri baskıladığı bu sebeple zeytin yaprağının otoimmün diyabet profilaksisinde kullanılabileceği önerilmiştir (Cvijetianin ve ark. 2010).

Diyabetik ratlara 4 hafta boyunca zeytin yaprağı ekstresinin oral olarak uygulandığı bir çalışmada, uygulama sonunda serum glukoz ve kolesterol seviyelerinde istatistiksel açıdan önemli bir düşüş görüldüğü bildirilmiş olup sonuçlar glukoz değerleri bakımından bizim çalışmamızla da paralellik göstermektedir (Jemai ve ark. 2009).

Stalin ve ark. (2016) 40 mg/kg STZ ve yüksek kalorili diyetle deneysel diyabet oluşturdukları ratlarda embelinin enzimler üzerine etkisini incelemişlerdir. Diyabet sebebiyle bozulan lipid profili ve heksokinaz, glukoz-6-fosfataz, fruktoz-1,6-bi fosfataz enzimlerinin normal seviyelerine geldiğini bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda bu enzimler üzerine OLE nin etkilerini inceledik ve insülin kontrolündeki heksokinaz için benzer sonuçlar elde ettik. Diyabet grubunda azaldığı görülen heksokinaz enzimi STZ+OLE grubunda anlamlı olarak artmışken OLE+STZ grubunda bu artış daha fazladır. Bu sonuçtan hareketle zeytin yaprağı ekstresinin profilaktik kullanımının mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

El ve Karakaya (2009) nin zeytin yaprağı üzerine yaptığı çalışmalarda ise ekstrenin antidiyabetik ve antihiperlipidemik etkilerini ve bu etkinin oleuropein kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca insan sağlığına yararlı olduğunu vurgulamışlardır.

Kaeidi ve ark. (2011) STZ ile diyabet oluşturdukları ratlara farklı dozlarda, etanol ile hazırlanan zeytin yaprağı ekstresini 28 gün boyunca oral olarak uygulamışlar ve ekstrenin hiperglisemiyi engellediğini, hasta grubun kan glukoz değerlerinin sağlıklı gruba yakın olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Grup 4 te bizde diyabet öncesi uygulanmaya başlanan OLE nin kan glukoz değerlerinde anlamlı bir azalma sağladığını gördük. Tedavi gruplarının ikisinde de diyabet grubuna göre kan glukoz değeri azalmış olarak bulundu.

Yılmaz ve Üstündağ (2002) insülin eksikliğinin ve sentez bozukluklarının piruvat kinazın aktivitesini etkilediğini, açlık ve diyabete bağlı insülin seviyelerinin düştüğü durumlarda karaciğer piruvat kinazının azaldığını bundan dolayı da glukozun piruvata

dönüşemediğini bildirmişlerdir. Wistar albino cinsi ratlarda yaptıkları çalışmalarda diyabet grubu piruvat kinaz değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını hesaplamışlardır ($p<0,01$). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda piruvat kinaz değerlerinin diyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı hesaplandı. Tedavi grubumuzda (Grup 3) bu değerlerin normale ulaştığı görüldü. Benzer şekilde Dong ve ark. (2016) nin oksidatif stres, insülin resistansı ve diyabet ilişkileri üzerine yaptığı bir çalışmada diyabet oluşturulan sıçanlarda glikolizin ve piruvat kinazın inhibe olduğunu tespit etmişlerdir.

Oleuropein ve hidroksitrosolün farklı dozlarının etkisinin diyabetik fareler üzerinde incelendiği bir çalışmada kan glukoz ve karaciğer glikojen seviyelerine bakılmıştır. Farelere 8 mg/kg ve 16 mg/kg dozlarında oleuropein ve hidroksitrosol ekstresi verilmiş ve diyabet gruba göre kan glukoz değerlerinde önemli bir düşüş görülmüştür ($p<0,05$). Karaciğer glikojen seviyeleri ise ekstreyi alan gruplarda kontrol ve diyabetik grubuna göre daha yüksek olarak hesaplanmıştır. 16 mg/kg ekstre uygulanan grupta yükselme daha fazla olmuştur ($p<0,05$). Glikojen seviyelerinin yükselmesinde oleuropein ve hidroksitrosolün karbonhidrat metabolizmasına doğrudan veya dolaylı etkisi olduğu ileri sürülebilir (Vogel ve ark. 2015).

6. SONUÇ

Çalışmamızda streptozotosin ile diyabet oluşturduğumuz ratlarda zeytin yaprağı (*Olea europaea* L.) ekstresinin koruyucu ve tedavi edici etkisini kan glukoz değerleri, vücut ağırlığı ve karbonhidrat metabolizmasında yer alan enzimler üzerinden inceledik ve olumlu sonuçlar sağladığını gördük. Koruyucu olarak diyabet öncesi OLE uygulanmaya başlanan grupta gördüğümüz sonuçlar, ekstrenin genetik yatkınlık durumunda profilaktik olarak kullanılmasının olumlu sonuçlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Özellikle Tip 2 diyabette fitoterapinin önemi son yıllarda giderek artmaktadır ve çalışmamız da bunu destekler niteliktedir. Her ne kadar bitkisel tedavilerin etkinlikleri bilimsel bulgularla destekleniyor olsa da şu an için klinik uygulamada yetersiz kalmaktadır. Ancak kesin tedavinin bulunamamış olması, mevcut ilaçların yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları düşünüldüğünde, bu doğa zenginliğinin dikkate alınması ve faydalı hale getirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Zeytin yaprağı ekstresinin içerdiği güçlü antioksidan özellik sayesinde de diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisinde alternatiften ziyade iyi bir tamamlayıcı ve destekleyici tedavi olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Akçay G, Akarsu E. *Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları*. Aktif Yayıncılık, Erzurum, **2000**.
2. Al-Azzawie HF, Alhamdani M-SS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*, **2006**, s.78(12):1371-7
3. Alarcon Aquilar FJ, Jimenez Estrada M, Reyes Chilpa R, Gonzales Paredes B, Contreras Weber CC, Roman Ramos R. Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, an one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J Ethnopharmacol*, **2000** s. 69:207-215.
4. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications Part 1. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine*, **1998**; s. 15:539-553.
5. **Alternative Medicine Review**. *Olive Leaf Monograph*, **2009**, s. 14(1):62-66.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2011. *Diabetes Care* 2011, s. 34: 11-61.
7. American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*, 2012, s. 35:64-71
8. Amiot MJ, Tacchini M, Fleuriet A, Macheix JJ. The technological debittering process of olives: characterization of fruits before and during alkaline treatment. *Sci Aliments*, **1990**, s. 10:619-32.
9. Anonim. <http://www.assulapia.com/tus/tus21.pdf> Erişim tarihi: 30.06.2014.
10. Anonim. *Biyokimya*. <http://www.drtus.com/yeni/modules/pocketus/biyo.p> Erişim tarihi: 30.06.2014.
11. Ası T. Tablolarla *Biyokimya* Cilt II. Erişim: <http://veterinary.ankara.edu.tr/~fidanci>. **1999**. Erişim tarihi: 12.06.2014.
12. Atmaca A. Diabetes mellitusun tanı ve izlem kriterleri. *J. Exp. Clin. Med.*, **2012**, s. 29: 2-6.
13. Ayvaz G, Kan E. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, **2010**, s. 23:8-13.
14. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus sınıflandırılması, diyabetteki metabolik bozukluklar ile klinik arasındaki ilişkiler. *Türk Diyabet Yıllığı*, **1983**, s. 13(5): 1-14.
15. Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, Balsano C. Effects of the Olive-Derived Polyphenol Oleuropein on Human Health. *International Journal of Molecular Science*, **2014**, s. 15:18508-18524.
16. Başkal N. *Diabetes Mellitus Tanım, Klasifikasyon, Tanı, Klinik, Laboratuvar ve Patogenez*. Antip A.Ş, Ankara, **2003**.
17. Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Alcaraz M. Radioprotective effects in vivo of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves against X-ray-induced chromosomal damage: comparative study versus several flavonoids and sulfurcontaining compounds. *J Med Food*, **2002**, s.5(3):125-35.
18. Benavente-Garcia O, Castillo J, Lorente J, Ortuo A, Del Rio JA. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chem*, **2000**, s. 68(4):457-62.
19. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glukoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırılması. İn: Kahn R.C, ed. Yumuk V, ç.ed. *Joslin' s Diabetes Mellitus*, 14. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, **2008**, s. 331-339.
20. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the invitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol*, **1999**, s. 51(8):971-4.
21. Bohannon NJ. Treating dual defects in diabetes: insulin resistance and insulin secretion. *Am J Health Syst Pharm*, **2002**, s. 59:9-13.
22. Bouaziz M, Chamcka M, Sayadi S. Comparative Study on Phenolic Content and Antioxidant Activity During Maturation of the Olive Cultivar Chemlali from Tunisia, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, s.52 (17):5476-5481.
23. Bouaziz M, Sayadi S. Isolation and evaluation of antioxidants from leaves of a Tunisian cultivar olive tree, *European Journal of Lipid Science and Technology*, **2005**, s. 107(7-8) 497-504.
24. Brown WV. Microvascular Complications of Diabetes Mellitus: Renal Protection Accompanies Cardiovascular Protection. *The American Journal of Cardiology*, **2008**, s. 102: 10-13.
25. Caruso D, Berra B, Giavarini F, Cortesi N, Fedeli E, Galli G. Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **1999**, s. 9(3):102-7.
26. Ceriello A, Giugliano D, Quatro A, Dello Russo P, Torella R. A preliminary note on inhibiting effect of alpha-tocopherol vit. E on protein glycation. *Diabetes Metab*, **1988** s. 14(1):40-42.

27. **Cvjetianin T, Miljkovi D, Stojanovi I, Dekanski D, Stoši-Gujii S.** Dried leaf extract of *Olea europaea* ameliorates islet-directed autoimmunity in mice. *Br J Nutr*, **2010**, s. 103: 1413-24.
28. **Çetinalp Ş, Yılmaz C.** Diyabetin Komplikasyonları ve Hemşirelik Yaklaşımları. In: Fadiloğlu Ç, editor. Diyabet Hemşireliği El Kitabı., İzmir: Asya Tıp Yayıncılık; **2002**.
29. **Çetinkalp Ş.** Diyabet Tedavisinde Oral Antidiyabetiklerin Bugünü ve Yarını. *Ege Diyabet ve Çalışma Grubu*, **2005**, s. 1:1-15.
30. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999.
31. **Diaz Flores M, Ibanez Hernandez MA, Galvan RE, Gutierrez M, Duran-Reyes G, Medina-Navarro R, Pascoe Lira D, Ortega Camarillo C, Vilar Rojas C, Cruz M, Baiza Gutman LA.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and NADPH/NADP+ ratio in liver and pancreas are dependent on the severity of hyperglycemia in rat. *Life Sci*, **2005**, s. 25,78(22): 2601-7.
32. **Dinççağ N.** Diyabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hastalıkları Dergisi*, **2011**, s.18:181-223.
33. **Dong K, Ni H, Wu M, Tang Z, Halim M, Shi D.** Ros-mediated glucose metabolic reprogram induces insulin resistance in type 2 diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2016**, s. 476:115-174
34. **Driss F, Duranthon V, Viard V.** Effects biologiques des composés polyphénoliques de l'olivier. *Corp Gras*, **1996**, s. 3:448-51.
35. **Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NG.** Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets. *J Physiol*, **1944**, s. 103:233-43.
36. **Eidi M, Darzi R.** Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytother Res* **2009**, s. 23:347-50.
37. **El SN, Karakaya S.** Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev*, **2009**, s. 67(11):632-8.
38. **Ficarra P, Ficarra R, de Pasquale A, Monforte MT, Calabro ML.** HPLC analysis of oleuropein and some flavonoids in leaf and bud of *Olea europaea* L. *Farmaco* **1991**, s. 46(6):803-15.
39. **Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ.** Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med*, **1992**, s. 58:513-515.
40. **Groner PK.** Hormones of the Pancreas & Gastrointestinal tract. *Harper's Biochemistry*, **1996**. s. 581-98.
41. **Gürbüz H.** Karaciğerin damar sistemi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2004**, s. 21: 31-5.
42. **Hall JE.** Guyton Tıbbi Fizyoloji (BÇ Yeğen, İ Alican, Z Solakoğlu, Çev). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2014**, s. 961-970.
43. **Hatemi H.** Diyabetes mellitus tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, **1996**, s. 7:497-499.
44. **Heinrichs M, Jacobasch G, Scheiner Bobis K.** Human erythrocyte pyruvate kinase (LÖ/R-PK): Production and characterization of a monoclonal antibody. *Biomed. Biochim. Acta.*, **1987**, s.46:223-228.
45. **Jemai H, El Feki A, Sayadi S.** Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *J Agric Food Chem*, **2009**, s. 57: 8798-804.
46. **Kaeidi A, Esmaili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M, Rasoulian B, Hajjalizadeh Z.** Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: In vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol*, **2011**, s. 136(1):188-96.
47. **Karam JH, Greenspan FS.** Basic and Clinical Endocrinology. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. *Stamford*, **1997**.
48. **Katon W, Von Korff M, Lin E.** Improving primary care treatment of depression among patients with diabetes mellitus: the design of the Pathways Study. *General Hospital Psychiatry*, **2003**, s. 25:158-168.
49. **Kritsakis A.** *Olive oil – From the tree to the table*. Food and Nutrition Press Inc, Trumbull, CT (USA), **1998**.
50. **Komaci E, Yamaguchi S, Maru İ, Kinoshita M, Kakehi K ve ark.** Identification of Anti-Amylase Components from Olive Leaf Extracts, *Food Sci. Technol. Res*, **2003**, s.9 (1), 35–39.
51. **Kruszynska YT, Mulford MI, Baloga J.** Regulation of skeletal muscle hexokinase II by insulin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diyabetologia*, **1998**, s. 47:1107-1113.
52. **Larner J.** *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis Therapeutics*. 7th Ed., Brunton Press, New York, **1985**, s. 1490-516.
53. **Le Tutour B, Guedon D.** Antioxidative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. *Phytochemistry*, **1992**, s. 31:1173-1178.

54. **Levinthal G N, Tavill A S.** Liver Disease and Diyabetes Mellitus. *Clinical Diyabetes*, **1999**, s. 17(2).
55. **Manna C, Galletti P, Maisto G, Cucciolla V, D'Angelo S, Zappia V.** Transport mechanism and metabolism of olive oil hydroxytyrosol in Caco-2 cells. *FEBS Lett*, **2000**, s. 470(3):341-4.
56. **Marsillo V, Lanza B.** Characterisation of an oleuropein degrading strain of *Lactobacillus plantarum*. Combined effects of compounds present in olive fermenting brines (phenols, glucose and NaCl) on bacterial activity. *J Sci Food Agric*, **1998**, s. 76:520-4.
57. **McDermott B M, Flatt P R, Strain J J.** Effects of copper deficiency and experimental diyabetes on tissue antioxidant enzyme levels in rats. *Ann. Nutr. Metab.*, **1994**, s. 38:263-269.
58. **Mealey BL, Ocampo GL.** Diyabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2007, s. 44:127-153.
59. **Moracci M, Nucci R, Febbraio F, Vaccaro C, Vespa N, La Cara F.** Expression and extensive characterization of a beta-glycosidase from the extreme thermoacidophilic archaeon *Sulfolobus solfataricus* in *Escherichia coli*: authenticity of the recombinant enzyme. *Enzyme Microb Technol*, **1995**, s. 17(11):992-7.
60. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R.** Management of hyperglycemia in type 2 diyabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diyabetes Association and the European Association for the Study of Diyabetes. *Diyabetes Care*, **2006**, s. 29(8):1963-72.
61. **Ninfali P, Ditroilo M, Capelacci S, Biagiotti E.** Rabbit brain glucose-6-phosphate dehydrogenase: biochemical properties and inactivation by free radicals and 4-hydroxy-2-nonenal. *Neuroreport*, **2001**, s. 12:4149-4153.
62. **Nurjhan N, Consoli A, Gerich J.** Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diyabetes mellitus. *J. Clin. Invest*, **1992**, s. 89:169-175.
63. **Öntürk H, Özbek H.** Deneysel diyabet ve kan şekeri ölçümü, *Genel Tıp Dergisi*, **2007**, s. 17(4):231-236.
64. **Özışık M.** Bazal/Bolus İnsulin Tedavisine Gecilen Tip 2 Diyabetlilerde İnsan İnsulinleri (Reguler/Nph) İle İnsulin Analoglarının (Lispro/Glargin) Etkinliğinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, **2005**.
65. **Panizzi L, Scarpati ML, Oriente G.** The constitution of oleuropein, a bitter glucoside of the olive with hypotensive action. *Gazetta Chimica Italiana*, **1960**, s. 90:1449-86.
66. **Parıldar H, Serter R, Yeşilada E.** Diyabetes mellitus and phytotherapy in Turkey. *J Pak Med Assoc*, **2011**, s. 61(11):1116-1120.
67. **Pereira JA, Pereira AP, Ferreira IC, Valentao P, Andrade PB, Seabra R.** Table olives from Portugal: phenolic compounds, antioxidant potential, and antimicrobial activity. *J Agric Food Chem*, **2006**, s. 54(22):8425-31.
68. **Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, Akerblom HK, Sariola H, Andersson SM.** Free radical activity during development of insulin-dependent diyabetes mellitus in the rat. *Life Sci*, **1992**, s. 50(5):335-9.
69. **Poudyal H, Campbell F, Brown L.** Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in carbohydrate-, high fat-fed rats. *J Nutr*, **2010**, s.140: 946-53.
70. **Povers AC.** *Diyabetes Mellitus*. Mc Graw Hill Company, NewYork, **2008**, s. 2275-80.
71. **Pugazhenti S, Khandelwal RL, Angel JF.** Insulin-like effect of vanadate on malic enzyme and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in streptozotocin-induced diyabetic rat liver. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1991**, s. 1083(3): 310-2.
72. **Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH.** Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diyabetic rats. *J Ethnopharmacol*, **2000**, s. 72:69-76.
73. **Ranalli A, Contento S, Lucera L, Di Febo M, Marchegiani D, Di Fonzo V.** Factors affecting the contents of iridoid oleuropein in olive leaves (*Olea europaea* L.). *J Agric Food Chem*, **2006**, s. 54(2):434-40.
74. **Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S.** Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced dibates in rats. *Pharmacol Rep*, **2005**, s. 57:90-96.
75. **Rıfkın MH.** *Diyabetes Mellitus Theory and Practice*, New York, **1990**.
76. **Sanchez JC, Alsina MA, Herrlein MK, Mestres C.** Interaction between the antibacterial compound, oleuropein and model membranes. *Colloid Polym Sci*, **2007**, s. 285:1351-60.
77. **Satman I, Yılmaz MT, Şengül A.** Population-based study of diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diyabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diyabetes Care*, **2002**, s. 25:1551-6.

78. **Satman İ.** TURDEP-II Çalışması İlk Sonuçlar. 32.TEMH Kongresi. Antalya, Türkiye, 13-17 Ekim 2010.
79. **Shao J, Qiao L, Janssen RC, Pagliassotti M, Friedman JE.** Chronic hyperglycemia enhances PEPCK gene expression and hepatocellular glucose production via elevated liver activating protein/liver inhibitory protein ratio. *Diabetes*, **2005**, s. 54:976-84.
80. **Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ.** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **2010**, s. 87:4-14.
81. **Sheu JR, Hsiao G, Chou PH, Shen MY, Chou DS.** Mechanisms involved in the antiplatelet activity of rutin, a glycoside of the flavonol quercetin, in human platelets. *J Agric Food Chem*, **2004**, s. 52(14):4414-8.
82. **Simonson DC.** Effects of glyburide on in vivo insulin-mediated glucose disposal. *Am J Med*, **1990**, s. 89(2A):44-50.
83. **Soni MG, Burdock GA, Christian MS, Bitler CM, Crea R.** Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. *Food Chem Toxicol*, **2006**, s. 44(7):903-15.
84. **Stalin A, Irudayaraj SS, Gandhi GR, Balakrishna K, Ignacimuthu S, Al-Dhabi NA.** Hypoglycemic activity of 6-bromoembelin and vilangin in high-fat diet fed-streptozotocin-induced type 2 diabetic rats and molecular docking studies. *Life Science*, **2016** s. 153:100-117
85. **Szkudelski T.** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res*, **2001**, s. 50:536-546.
86. **Tavafi M, Ahmandvand H, Toolabi P.** Inhibitory Effect of Olive Leaf Extract on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **2012**, s. 6(1):29-32.
87. **Temiz MA.** Zeytin Yaprağı (*Olea europaea* L.) Ekstraktı'nın Deneysel Diyabette Antidiyabetik, Antioksidan, 8-OHdG ve Koruyucu Etkilerinin Arştırılması. Doktora tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van, **2016**.
88. **Tian WN, Braunstein LD, Apse K, Pang J, Rose M, Tian X, Stanton RC.** Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in cell death. *Am. J. Physiol*, **1999**, s. 276:1121-1131.
89. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Miki Matbaacılık, 2013.
90. **Ulus NN, Sahilli M, Avci A, Canbolat O, Ozansoy G, Ari N, Bali M, Stefek M, Stolc S, Gajdosik A, Karasu C.** Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of stobadine and vitamin E. *Neurochem. Res.*, **2003**, s. 28(6):815-23.
91. **Visioli F, Poli A, Gall C.** Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev*, **2002**, s.22(1):65-75.
92. **Visioli F, Romani A, Mulinacci N, Zarini S, Conte D, Vincieri FF.** Antioxidant and other biological activities of olive mill waste waters. *J Agric Food Chem*, **1999**, s. 47(8):3397-401.
93. **Vogel P, Kasper Machado I, Garavaglia J, Terezinha Zani V, De Souza D, Morelo Dal Bosco S.** Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europaea* L) to human health. *Nutricion Hospitalaria*, **2015**, s. 31(3):1427-1433
94. **Wojcikowski K, Stevenson L, Leach D.** Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: a comparison using a sequential three-solvent extraction process. *J Altern Complement Med*, **2007**, s. 3:103-109.
95. **Xu Y, Osborne BW, Stanton RC.** Diabetes causes inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase via activation of PKA, which contribute to oxidative stress in rat kidney cortex. *American Journal Renal Physiology*, **2005**, s. 289:1040-1047.
96. **Yılmaz S, Üstündağ B.** Streptozotocin ile Diyabet Oluşturulan Ratların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Pirüvat Kinaz Aktivite Düzeyleri. *Turk J Vet Anim Sci*, **2002**, s. 26:549-553.
97. **Zhang Z, Apse K, Pang J, Stanton RC.** High glucose inhibits glucose 6-phosphate dehydrogenase via cAMP in aortic endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, **2000**, s. 275:40042-40047.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Antakya’da doğdu. 2006 yılında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi’nden mezun oldu. İyi düzeyde İngilizce bilmektedir.

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesini 2007 yılında kazandı ve 2012 yılında mezun oldu. Öğrenim süresi boyunca ilaç firmaları, hastane ve eczanelerde staj yapmıştır.

Mezun olduğu yıl Özel Antakya Akademi Hastanesinde Mesul Müdür olarak çalışmaya ve Mustafa Kemal Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans yapmaya başladı.

2016 Şubat itibariyle Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na Eczacı olarak atanmış olup hala bu kurumda görev yapmaktadır.