

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



**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN ÖĞRENME VE BELLEK
ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
İrem HÜZMELİ

Danışman
Prof. Dr. Cemil TÜMER

HATAY- 2015

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

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN ÖĞRENME VE BELLEK
ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
İrem HÜZMELİ

Danışman
Prof. Dr. CEMİL TÜMER

Bu tez Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
11223 no'lu proje olarak desteklenmiştir

HATAY- 2015

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

**STREPTOZOTOSİN İLE DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRESİNİN ÖĞRENME VE BELLEK
ÜZERİNE ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

İrem HÜZMELİ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 24.07.2015 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hüda DİKEN
Üye : Prof. Dr. Cemil TÜMER
Üye : Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU

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

...../...../.....

Doç. Dr. Yaşar ERGÜN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ile tanıştığım günden bu yana güler yüzünü esirgemeyen başta danışmanım Prof. Dr. Cemil TÜMER ve tezimde büyük emeği bulunan Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU 'ya, Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL ve Uzm.Dr. Ahmet Enver DEMİR'e, insanlara yardımcı olmaktan mutluluk duyan asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Atakan ÖZTÜRK, Arş. Gör. Okan TUTUK ve Arş. Gör. Hatice DOĞAN'a teşekkürlerimi sunmaktan onur duyuyorum. Ayrıca bu çalışmada bana destek olan Biyokimya anabilim dalının değerli hocaları Doç. Dr. Zafer Yönden, Yrd. Doç.Dr Oğuzhan ÖZCAN ve Yrd. Doç.Dr. Sedat MOTOR'a ve tüm yüksek lisans öğrencileri ve asistanına, Biyoloji bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr Ebru Şebnem DÖNMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve desteklerini hiç esirgemeyen güler yüzlü MKÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu'nun öğretim elemanları; Prof. Dr. Hasan HALLAÇELİ, Doç. Dr. Nilüfer Çetişli KORKMAZ, Öğr. Gör. Esra DOĞRU, Öğr. Gör. Fatma DUMAN, Öğr. Gör. Bircan YÜCEKAYA, Öğr. Gör. Nihan KATAYIFÇI ve Öğr. Gör. Özden CANBAY'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Yaşadığım her anın en güzeli olmasını isteyen ve sağlayan başta annem ve babam olmak üzere, eşim Tufan HÜZMELİ, tatlı ikizlerim Mert Deniz ve Arsen HÜZMELİ'ye ve bütün aileme şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	IX
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	X
ÖZET	XIV
ABSTRACT	XV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1 Diyabet	4
2.1.1 Tanımı ve Prevelansı	4
2.1.2 Diyabetin Tarihçesi	4
2.1.3 Klinik Bulgu ve Kriterleri	5
2. 1.4 WHO Verileri	6
2.1.5 Diyabet Tipleri	7
2.1. 6 Tip1 Diyabet	7
2.1.7 Tip2 Diyabet	9
2.1.8 Tip 1 VE Tip2 Diyabetin Karşılaştırılması	11
2.1.9 Gestasyonel Diyabet	11
2.1.10 Diyabetin Risk Faktörleri	12
2.1.11 Diyabete Bağlı Gelişebilecek Komplikasyonlar	13
2.1.11.1 Akut Komplikasyonlar	13
2.1.11.2 Kronik Komplikasyonlar	13
2.1.12 Mikrovasküler Komplikasyonlar	13
2.1.13 Makrovasküler Komplikasyonlar	13
2.1.14 Diyabetin Tedavi Yöntemleri	13
2. 2 Pankreas	14

2.3 İnsulin	14
2.3.1 İnsülin salınması	15
2.4 Uzun Süreli Potansiyalizasyon ve Nöronal Plastisite	17
2.5 Öğrenme ve Bellek	21
2.5.1 Nonassosiyatif Öğrenme	23
2.5.2 Assosiyatif Öğrenme	23
2.6 Limbik Sistem ve Hipokampüs	26
2.6.1 Anatomik Yeri	26
2.6.2 Hipokampüste Meydana Gelen Problemlerde Neler Gözlenir	28
2.6.2.1 Diyabetin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi	28
2.6.2.1.1 Bilinç ve Plastisite	28
2.6.2.1.2 Diyabetik Ensefalopatinin Patogenezi	30
2.7 Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	32
2.7.1 Serbest Radikal ve Antioksidan Türleri	32
2.7.1.1 Antioksidanlar	33
2.8 Zeytin Yaprağı Ekstresi	34
2.8.1 Zeytin	34
2.8.2 OLE-Antioksidan Özelliği	38
2.9 Ölçüm Yöntemleri	40
2.9.1 Hayvanlar İçin Kullanılan Davranışsal Testler	40
2.9.2 En Yaygın Kullanılan Davranışsal Testler	40
2.9.3 Morris Su Tankı	41
2.10 Deneysel Diyabet Modelleri	42
2.10.1 Streptozotolin ile Diyabet Oluşturulan Diyabet Sonucu Görülen Komplikasyonlar	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Araştırma Planı	45
3.2 Oksidatif Stres Parametre Ölçümü	48
3.2.1 MDA tayini	48
3.2.2 Bradford Protein Tayini	49
3.2.3 MDA Miktarının Fleurosan Spektro ile Tayini	50
3.2.4 CAT Miktarının Tayini	50

3.2.5 SOD Miktarının Tayini	51
3.2.6 GPX Miktarının Tayini	51
3.2.7 Verilerin Değerlendirilmesi	52
4.BULGULAR	
4.1 Ağırlık ve Kan Şekeri Sonuçları	57
4.2 Morris Water Maze Sonuçları	59
4.2.1 Sıçanların Platformu Bulma Suresi	59
4.2.2 Sıçanların Platformu Bulmak İçin Kat ettikleri Yol	60
4.2.3 Sıçanların Platformu Suresince Ortalama Hızları	62
4.3 Oksidatif Stres Parametrelerine Ait Sonuçlar	63
4.3.1 MDA Verileri	63
4.3.2 Katalaz Sonuçları	64
4.3.3 GPx'e Ait Veriler	64
4.3.4 SOD verileri	65
5.TARTIŞMA	67
6.SONUç	74
7.KAYNAKLAR	76
ÖZGEęMIŐ	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Hipkampus-nöral plastisite ilişkisi	20
Şekil 2.2 Hipokampus	26
Şekil 2.3.Diyabet sonucu merkezi sinir sisteminde meydana gelen olaylar 1	31
Şekil 2.4. Hiperglisemi sonucu merkezi sinir sisteminde meydana gelen olaylar 2	32
Şekil 2.5.oleuropeinin kimyasal Yapısı	36
Şekil 2.6. STZ sonucu Komplikasyonlar	44
Şekil 3.1. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan TBA-MDA kompleksinin yapısı	50
Şekil 3.2. Deneyde kullanılan sıçan grubu örneği	53
Şekil.3.3. Zeytin yaprağı ekstresinin oral gavaj yöntemi ile verilmesi	53
Şekil 3.4.Kan şekeri ölçümü	54
Şekil 3.5.Morris WaterMaze tankı	54
Şekil 3.6. Platformu bulmak için kullanılan ipuçları	54
Şekil 3.7.Platform	54
Şekil 3.8.Sıçanların tankta yüzmesi	54
Şekil 3.9.Sıçanların tanka bırakılması	54
Şekil 3.10. Sıçanların çeşitli yönlerden tanka bırakılması	55
Şekil 3.11.Sıçanların platformun üzerinden alınması	55
Şekil 3.12.Kalpten kan alma	56
Şekil 3.13. Beyin dokusu	56
Şekil 3.14.Beyin dokusunun sağ-sol Hemisferi	56
Şekil 3.15. Sağ-sol hipokampus	56
Şekil 3.16.Renkli TBA-MDA kompleksi	56
Şekil 3.17.MDA tayini	56
Şekil 3.18. Hipokampus dokusunun hemojenizasyonu	56
Şekil 4.1.Hayvanların Tedavi Öncesi -Sonrası Ağırlıkları	58
Şekil 4.2.Hayvanların Tedavi Öncesi –sonrası kan şekeri	58
Şekil 4.3.Grupların Platformu bulma Sürelerinin Karşılaştırılması	60
Şekil 4.4.Hayvanların Platformu Bulmak İçin Kat ettikleri Mesafe	61
Şekil 4.5.Grupların Ortalama Hızları	62

Şekil 4.6.MDA'ya Ait Verilerin Grafiği	63
Şekil 4.7.Katalaz Sonuç Grafiği	64
Şekil 4.8.GPx Sonuç Grafiği	65
Şekil 4.9.SOD Sonuç Grafiği	66

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri WHO'ya Göre	6
Çizelge 2.2. Tip1 ve Tip 2 Diyabetin Karşılaştırılması	11
Çizelge 2.3. Deklaratif ve Prosedürel Hafıza Şeması	25
Çizelge 2.4. OLE'nin Kimyasal Yapıları	39
Çizelge 4.1.Tedavi öncesi ve sonrası Ağırılığın Karşılaştırılması	57
Çizelge 4.2. Kan şekerinin tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması	58
Çizelge 4.3.Hayvanların Platformu Bulma Süresi	59
Çizelge 4.4.Hayvanların Platformu Bulma Süresince Kat Ettiği Toplam Yol	61
Çizelge 4.5.Hayvanların Platformu Bulma süresince ortalama Hızları	62
Çizelge 4.6.MDA'ya Ait Veriler	63
Çizelge 4.7.Katalaz Sonuçları	64
Çizelge 4.8.GPx 'e Ait Bulgular	65
Çizelge 4.9.SOD Bulguları	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5HT	: 5-hydroxytryptamine
Abs	: Absorban
Akt/pkb	: Aktpathway /Protein Kinase B
AMPA	: α -Amino-3-hidroksi-5-Metilisoksazol-4 Propionik Asit
aPKC	: Atypical Protein Kinase C
Ark	: Arkadaşları
BSA	: Albumin Bovin Serum
C°	: Santigrat derece
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAT	: Katalaz
CB1	: Transkripsiyon Proteini
Cm	: Santimetre
DAG	: Diacyglycerol
Dk	: Dakika
DM	: Diyabetes Mellitus
DM1	: Tip 1 Diyabet
DNA	: Deoksiribo nükleik Asit
E	: Doğu
EPSP	: Excitatory Postsynaptic Potantial
FAD	: FavinAdenin
G	: Gram
gab-1	: GRB2-assosiated- binding Protein 1
GABA	: Gamma-aminobutirik asit
GAD	: Glutamik Asid Dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel DiabetesMellitus
Gpx	: Glutasyon Peroksidaz
GRB	: GrowthFactorreceptor-bound Protein
GSH	: Redükte Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon

H ₂ O	: Su
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
Hb	: Hemoglobin
HCL	: Hidroklorik asit
HIV	: Human Immono diffiencyVirus
HMAP	: 4-hydrox-3-methoxyacetophone
HMG	: KoA Reduktaz
IAA	: InsulinAuto antibody
ICA	: Islet Cell Antibodies
IDDM	: İnsülin Bağımlı Diyabet
IDF	: International Diabetes Federation
IGF	: İnsülin-likegrowth faktör
IP	: İntraperitoneal
IP3	: Inositol Triphosphate
IRS	: Insulin reseptör Substrate
Kg	: Kilogram
LDL	: LowDenstyLipoprotein
LDP	: Long Term Depression
LTP	: LongTermPotantion
M	: Mol
MAP	: MitogenActivated Protein
MAPK=MEK:	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDA	: Malonaldehid
Mg/dl	: Miligram/Desilitre
MKÜ	: Mustafa Kemal Üniversitesi
MI	: Mililitre
MWM	: Morris water maze
MWM	: Morris Water Maze
N	: Kuzey
N	: Sayı
NA	: N-arachidonoly
NADH	: Nikotin amid Dinükleotid

NADP	: Nikotiamid Adenin Dinüklotid Fosfat
NBT	: Nitro Blue Tetrazolium
NE	: Kuzey Doğu
Nm	: Nanometre
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
nmol	: Nanomol
NR1	: NMDA Subunit
NR2A	:NMDA Subunit
NW	: Kuzeybatı
O. europae L	: Olive Europae Leaf
O ₂	: Oksijen
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OLE	: Olive Leaf Extract
OLE+STZ	: Olive Leaf Ekstrakt Önce Verilen Grup
ORT	: Ortalama
PI3-k	: Phosphoinositide 3-kinase
Raf	: Serine/threonine-specific Protein Kinases
RNA	: Ribonükleik Asit
ROS	: Serbest Radikaller
SE	: Güneydoğu
SH	: Standart Hata
SH2	: TheSrcHomology
Sn	: Saniye
SOD	: Super oksit dismutaz
STZ Grubu	: Diyabet Grubu
STZ	: Streptozotozin
STZ+OLE	: Diyabet+OliveLeaf Ekstrakt Verilen Grup
TBA	: Tiobarbitürük Asit
TBARs	: Tiobarbitürük asit
TCA	: Tricloasetic Asit
TÖ	: Tedavi Öncesi
TS	: Tedavi Sonrası

U/mg : unit/miligram
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
X : Ortalama
ZYE/OLE : Zeytin Yapradı Ekstresi

ÖZET

Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Zeytin Yaprağı Ekstresinin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Bu çalışmada streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstresinin öğrenme ve bellek üzerine etkisini water maze ile ölçmeyi hedefledik. Çalışmamızda 32 adet wistar albino cinsi sıçan 4 gruba ayrıldı; kontrol grubu (n:8), streptozotosin ile diyabet oluşturulan grup (n:8), streptozotosin+zeytin yaprağı ekstresi uygulanan grup (n:8), zeytin yaprağı ekstresi+streptozotosin uygulanan grup (n:8).

Çalışmamızda Akdeniz bölgesinin Hatay ilinden topladığımız zeytin yapraklarını kullandık. Zeytin yapraklarının etil alkoldeki 0.5g/kg ekstresinin STZ ile indüklenen diyabetik ve normal ratlardaki öğrenme ve bellek üzerine etkisini water maze testi ile ölçtük. Sıçanlara 6 hafta boyunca zeytin yaprağı ekstresi oral gavaj yöntemi ile verildi. Öğrenme ve bellekte problem olup olmadığını incelemek için 6. haftanın sonunda 1 hafta boyunca Morris water maze (Morris su tankı) testi uygulandı ve ölçülen değerlerin analizi ANOVA programı ile yapıldı. Cerrahi uygulama öncesi bütün sıçanların kan glikoz seviyeleri tespit edildi. Anestezi için sıçanlara ketamin+ksilazin IP (intraperitoneal) uygulandı ve sıçanların kalbinden kan örneği ve beyin hipokampus örneği alındı. Oksidatif stres parametrelerinden MDA ve antioksidan enzimlerden SOD, CAT, GPx'nin analizi için dokular hazırlandı.

Bu çalışma sonucunda zeytin yaprağı ekstresinin kan şekerini düşürdüğü, vücut ağırlığındaki azalmanın düştüğü ayrıca zeytin yaprağı ekstresinin önceden alınmasının diyabetin neden olduğu oksidatif stresi azalttığı ve öğrenme-bellekte meydana gelen aksamalar üzerine olumlu etki ettiği saptandı.

Anahtar kelimeler: Streptozotosin, Diyabet, Zeytin yaprağı ekstresi, Morris water maze

ABSTRACT

Effects on Learning and Memory of Olive Leaf Extract In Streptozotocin-induced Diabetic Rats

This study aimed to research Olive leaf extract effects on learning and memory to measure with MWM (morris water maze) in streptozotocin-rats (created diabetes with STZ). This study include 32 winstar albino rats which were rondonly divided into four groups; control group, streptozotocin group (n:8), streptozotocin-diabetic group (n:8, created diabetic with STZ), STZ+OLE (n:8), streptozotocin and olive leaf ekstrakt given), OLE+STZ(n:8, olive leaf etract given before STZ) .

In this study, we used olive leaf which we collected from Hatay province of Mediterranean region. Our aim is to measure olive leaf extract in ethyl alcohol 0,5gr/kg affects on learning and memory with MWM (morris water maze) on STZ-induced diabetic and healthy rats. Two diabetic groups (STZ+OLE, OLE+STZ) fed for 6 weeks with OLE by oral gavage. After 6 week, Morris water maze applied for 1 week to research the learning and memory problems. Morris water maze value which is measured, analysed with ANOVA programmed. Blood glucose levels measured before surgery. After IP (intraperitoneal) enjection of ketamine and xylazine, brain hipocampus sampled taken for research and tissues prepared for studies of MDA that is oksidative stress parameter, and for SOD, CAT, GPx antioxidative enzyme activities.

It was observed that olive leaf extract decreased glucose level and reduced the reduction of body weight. We recognized that If olive leaf extract is taken before diabetes, oxidative stress was reduced and there was positive impact on disruptions that occurring on learning and memory with diabetes.

Key Words: Streptozotocin, Diabetes, Olive Leaf Extract, Morris Water maze

ÖZET

Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Zeytin Yapağı Ekstresinin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Bu çalışmada streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yapağı ekstresinin öğrenme ve bellek üzerine etkisini water maze ile ölçmeyi hedefledik. Çalışmamızda 32 adet wistar albino cinsi sıçan 4 gruba ayrıldı; kontrol grubu (n:8), streptozotosin ile diyabet oluşturulan grup (n:8), streptozotosin+zeytin yapağı ekstresi uygulanan grup (n:8), zeytin yapağı ekstresi+streptozotosin uygulanan grup (n:8).

Çalışmamızda Akdeniz bölgesinin Hatay ilinden topladığımız zeytin yapraklarını kullandık. Zeytin yapraklarının etil alkoldeki 0.5g/kg ekstresinin STZ ile indüklenen diyabetik ve normal ratlardaki öğrenme ve bellek üzerine etkisini water maze testi ile ölçtük. Sıçanlara 6 hafta boyunca zeytin yapağı ekstresi oral gavaj yöntemi ile verildi. Öğrenme ve bellekte problem olup olmadığını incelemek için 6. haftanın sonunda 1 hafta boyunca Morris water maze (Morris su tankı) testi uygulandı ve ölçülen değerlerin analizi ANOVA programı ile yapıldı. Cerrahi uygulama öncesi bütün sıçanların kan glikoz seviyeleri tespit edildi. Anestezi için sıçanlara ketamin+ksilazin IP (intraperitoneal) uygulandı ve sıçanların kalbinden kan örneği ve beyin hipokampus örneği alındı. Oksidatif stres parametrelerinden MDA ve antioksidan enzimlerden SOD, CAT, GPx'nin analizi için dokular hazırlandı.

Bu çalışma sonucunda zeytin yapağı ekstresinin kan şekerini düşürdüğü, vücut ağırlığındaki azalmanın düştüğü ayrıca zeytin yapağı ekstresinin önceden alınmasının diyabetin neden olduğu oksidatif stresi azalttığı ve öğrenme-bellekte meydana gelen aksamalar üzerine olumlu etki ettiği saptandı.

Anahtar kelimeler: Streptozotosin, Diyabet, Zeytin yapağı ekstresi, Morris water maze

ABSTRACT

Effects on Learning and Memory of Olive Leaf Extract In Streptozotocin-induced Diabetic Rats

This study aimed to research Olive leaf extract effects on learning and memory to measure with MWM (morris water maze) in streptozotocin-rats (created diabetes with STZ). This study include 32 winstar albino rats which were randomly divided into four groups; control group, streptozotocin group (n:8), streptozotocin-diabetic group (n:8, created diabetic with STZ), STZ+OLE (n:8), streptozotocin and olive leaf extract given), OLE+STZ(n:8, olive leaf extract given before STZ) .

In this study, we used olive leaf which we collected from Hatay province of Mediterranean region. Our aim is to measure olive leaf extract in ethyl alcohol 0,5gr/kg affects on learning and memory with MWM (morris water maze) on STZ-induced diabetic and healthy rats. Two diabetic groups (STZ+OLE, OLE+STZ) fed for 6 weeks with OLE by oral gavage. After 6 week, Morris water maze applied for 1 week to research the learning and memory problems. Morris water maze value which is measured, analysed with ANOVA programmed. Blood glucose levels measured before surgery. After IP (intraperitoneal) enjection of ketamine and xylazine, brain hippocampus sampled taken for research and tissues prepared for studies of MDA that is oksidative stress parameter, and for SOD, CAT, GPx antioxidative enzyme activities.

It was observed that olive leaf extract decreased glucose level and reduced the reduction of body weight. We recognized that If olive leaf extract is taken before diabetes, oxidative stress was reduced and there was positive impact on disruptions that occurring on learning and memory with diabetes.

Key Words: Streptozotocin, Diabetes, Olive Leaf Extract, Morris Water maze

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (diyabet), insülin salınımındaki yetersizlik, hücrelerde insüline duyarsızlık veya her ikisinin mevcudiyeti ile karakterize bir endokrin ve metabolik hastalık olup, bozulmuş glikoz hemostazı sonucunda hiperglisemi ile sonuçlanır (Satman ve ark. 2002).

Hiperglisemi sonucu gözler, böbrekler, sinirler ve kan akımında, çeşitli problemler görülebilmektedir. Bunların oluşum mekanizması net olarak bilinmese de altta yatan nedenin oksidatif stres olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Altuntaş ve Yenigün 2001).

Streptozotosin (STZ), streptomyces türü bakterilerden elde edilen ve pankreastaki beta hücrelerini seçici ve dönüşümsüz olarak tahrip ederek deneysel olarak diyabet oluşturmakta kullanılan maddedir. Streptozotosin, ile diyabet oluşturulan sıçanlarda sinirlerde dejenerasyon meydana gelmekte ve öğrenme ve belleğin olduğu hipokampus ve serebral korteks gibi beyin alanlarında sinir hasarları oluşmaktadır. Hipokampus, glikoz hemostazındaki değişikliklere oldukça duyarlıdır. İnsülin eksikliği veya insülin direnci sonucu bozulan glikoz hemostazında hipokampüste sinaptik bağlantı bozulmakta ve buna paralel olarak öğrenme ve bellekte aksamalar meydana gelmektedir (Satman ve ark. 2002).

Diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmalarda serebral kan akımının azaldığı ve serebral disfonksiyon gelişmesinde vaskülopatinin etkili olduğu bildirilmiş ve sıçanlarda öğrenme performansında görülen bozulma bununla ilişkilendirilmiştir (Köksal 2011).

Beyin hastalıklarından olan ensefalopati tabanlı hipokampus disfonksiyonları, diyabette çok sık görülmektedir (Dinççağ 2011).

Hipokampus, temporal lob ile birlikte limbik sistemin bir parçasıdır. Aynı zamanda algı ve bellek sistemleri arasındaki bağlantı bölgesidir. Hipokampusun öğrenmede çok önemli rolü vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipokampal NMDA reseptörünün hipokampüse bağlı spasyal hafızanın oluşumu için önemli olduğu belirtilmiştir (Taşkın ve ark. 2007).

Öğrenmenin test edilmesi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Örneğin: ayak şoku

duyusal testi, T-maze, Vagelin çekişme testi, dört levha testi, merdiven testi ve skinner kutusu, yükseltilmiş plus maze, pasif kaçınım testi, kompleks maze, 4, 6 veya 8 kollu maze, Morris water maze (Morris su tankı). Bunlardan Morris water maze (MWM), 1980 - 1982 yıllarında Prof. Richard Morris adlı araştırmacı tarafından geliştirilmiştir. Morris su tankı içi opaklaştırılmış su ile yarısına kadar doldurulmuş yuvarlak tanktan ibarettir ve yer bulma öğrenmesini (spasiyal öğrenme) değerlendirmek için kullanılır (Taşkın ve ark. 2007, Sickman 2015, Bağrıaçık 1997).

Diabetes mellitusun görülme sıklığının ve tedavi masraflarının fazla olması, bunun yanında kesin tedavi yönteminin henüz geliştirilememiş olması onu ilgi çekici bir araştırma konusu yapmaktadır. Bu sebeple hastalığın tedavisi için birçok araştırma yapılmakta ve yeni tedavi yöntemleri aranmaktadır. Bazı araştırmacılar yüksek antioksidan içerikli bitkilerin ekstrelerini diyabet hastalığında denemişlerdir ve oksidatif stresi baskılamaya çalışmışlardır. Bu bitkilerin arasından en fazla kullanılanlardan biri de zeytindir. Zeytin dünyanın çeşitli bölgelerinde yaygın olarak bulunan uzun ömürlü bir ağaçtır. Zeytin yaprakları Akdeniz ülkelerinde ve Avrupa'da geleneksel tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Hatemi 1996).

Araştırmalar, zeytinyağı kadar zeytin yaprağı ekstrelerinden elde edilen bileşiklerin antihipertansif, antiaterojenik, kardiyoprotektif, hipokolesterolemik, hipoglisemik, antimikrobiyal, antiviral, antitümoral antienflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Erdoğan 2003).

Zeytin yaprağı ekstrelerinin oksidatif parçalanmaları önleyebilen fenol bileşikler (oleuropein, vercasboside, flavonlar flavanoller) gibi flavanoidler, fenolik asitler ve terpenoidleri içermektedir. Oleuropein, zeytin yaprağı ekstresinde fazla oranda bulunur ve antienflamatuvar özellikli güçlü bir antioksidandır. Antioksidan özelliği sayesinde zeytin yaprağı ekstraktı direkt veya besin takviyesi olarak kullanıldığında hem ticari hem de biyolojik öneme sahiptir (Macfarlane ve ark. 1997).

Bu çalışmadaki amacımız, diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstresinin öğrenme ve bellek üzerine etkilerini Morris Water Maze (MWM) ile ölçmektir. Yaptığımız literatür taramalarında böyle bir çalışmaya rastlamadık. Öğrenme testi için MWM metodunu tercih etmemizin nedeni, sıçanların doğal yüzücü olmaları ve yüzmenin onlar için stres oluşturmaması ve öğrenmeyi etkilememesidir. Ayrıca bu test MKÜ deneysel araştırma merkezinde uygulanabilmektedir. Zeytin yaprağı yörenizde çok sık

bulunmaktadır ve çok önemli bir bitkidir. Diyabetli hasta sayısının gelecek on yılda giderek artacağı düşünüldüğünde bu araştırmanın oldukça ilgi çekici ve yararlı olacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

2.1.1. International Diabetes Federation (IDF)'e Göre Tanım ve Prevelans

Diabetes mellitus, insülinin tamamen ya da kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile tanımlanan bir metabolik hastalıktır. İnsülin eksikliği, aynı zamanda insüline karşı gelişen direnç de DM gelişiminde rol oynar ve karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını etkiler (Satman ve ark. 2002; Altuntaş ve Yenigün 2001, Köksal 2011).

Genetik ve çevresel faktörler, yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinde oluşmuş defektlerden diyabet oluşumu kaynaklanabilir (Dinççağ 2011).

Ayrıca DM, santral ve periferik sinir sistemindeki nörolojik komplikasyonlar ile bağlantılıdır (Taşkın ve ark. 2007).

2.1.2. Diyabetin Tarihçesi

Milattan önce (iki bin yıldan beri) bazı yazıtlarda 'diyabet' ten havuz fiskiyesi diye bahsedilirken, 'mellitus' kelimesi ise tatlı veya bal diye anılıyordu. Diabetes kelimesinin anlamı ise Mısır'da Eberslere ait eski parşömen kağıtlarında 'çok idrara çıkma (poliüri)' olarak tanımlanmaktadır. Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Arateus ise diyabeti şöyle tanımlamış; etin, kolların ve bacakların eriyerek kana geçmesine sebep olup akıp boşalma anlamına gelen "diabetes" olarak adlandırılan bir hastalıktır. Aretheaus (M.S. 130-200) yazılarında diyabetten 'bu illete tutulan su içmeye asla doymaz, idrar etmekten kendini alıkoyamaz, çünkü sıvılar vücudundan süzülerek (diabetes=süzme) dışarı akar' diye bahsetmiştir ve zayıflık ve kollapsus görülmesine rağmen hayatın devam ettiğini, uzun bir süre sonra ise sonlanabildiği şeklinde vurgulamıştır (Sickmann 2015, Bağrıaçık 1997, Satman ve ark. 2002, Erdoğan 2003, Macfarlane 1997, Yılmaz ve ark. 2000).

İbni Sina (980-1037) ilk kez ayaklarda görülen "diyabetik gangreni" tanımlayarak şeker hastalığının sinir sistemini etkileyebileceğini vurgulamıştır (Bağrıaçık 1997, Hatemi 1996, Erdoğan 2003, Watkins ve ark. 1996, Amerikan Diabetes Association 1998).

Paracellus (1493-1541) diyabetli hastalara çeşitli kürler uygulamış, sonraki yıllarda da diyabet hastalığı ve tedavisi üzerinde çeşitli araştırmalar yapmıştır. Thomas Willis 1679 yılında şeker hastalarının idrarında şeker bulunduğunu yaptığı çalışmalarda kanıtlamıştır (Hamid ve ark.2006).

Claude Bernard 1813-1878 yılları arasında hastalarda şeker yapımının artmasıyla birlikte merkezi sinir sisteminin bozulmaların olduğunu göstermiştir (Bağrıaçık 1997, Hatemi 1996, Watkins ve ark. 1996, Banting ve ark. 1991).

Paul Langerhans isimli tıp öğrencisi 1869 yılında pankreas bezindeki dış salgı hücrelerinde bulunan ve daha önce saptanmamış olan hücre kümeleri fark etmiştir. Eduard Laguesse tarafından Langerhans adacıkları diye tanımlanan bu bölgelerde hasar meydana gelmesinin diabetes mellitus oluşumuna neden olduğu vurgulanmıştır (Bağrıaçık 1997, Hatemi 1996, Erdoğan 2003, Watkins ve ark. 1996, Banting ve ark. 1991, Am 2002).

1921 yılından beri diyabet tedavisinde Frederick Banting ve Charles Best'in bulduğu insülin kullanılmaya başlanmış ve devam edilmiştir. Daha sonra ağızdan insülin dozunu düzenleyen ilaçlar keşfedilmiş ve ilerleyen zamanlarda da çok daha yeni ve yararlı ilaçlarla tedaviye katkıda bulunulmuştur. Diabetes Mellitus' un oluşumunu ve hastalık ilerlerken oluşan yan etkileri belirlemeye yönelik araştırmalar ve tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu durumda en önemli buluş insülinin insanlık yararına sunulması olmuştur. İnsülin kullanıma girinceye kadar tip 1 diyabetlilerin tamamı ketoasidoz komasından ölümler, bu gün bu oranın %1'ler civarına gerilediğine dair çalışmalar mevcuttur (Am 2002).

Yakın zamanlarda insanda insülin salınımı, etki fizyolojisini daha iyi taklit etmeye dönük ilaç tedavileri ve insülin pompa tedavileri de kullanılmaya başlanmıştır (Ağgül 2012, Özata 2006).

2.1.3 Klinik Bulgu ve Kriterleri

Polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme, vulvovajinit, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk, ayaklarda uyuşma diabetes mellitusun beklenen belirtilerindendir (UDKKG 2013).

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre Diabetes Mellitus 'un tanı kriterleri (Bağrıaçık 1997)

	Apaçık diyabet	Bozulmuş açlık glikozu	Bozulmuş glikoz toleransı	Bozulmuş açlık glikozu+ Bozulmuş glikoz toleransı	Yüksek DM riski
Açlık plazma glikozu(≥ 8 saat açlıkla)	≥ 126 mg/dl	100-125g/dl	< 100 mg/dl	120-125mg/dl	
OGTT 2 saat tokluk plazma glikoz seviyesi	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	
Rastgele plazma tokluk glikozu	≥ 200 mg/dl+diabetes semptomları $\geq \%6.5$				
Glikozillenmiş hemoglobin A1c	≥ 48 mmol/mol				$\%5.7-6.4$

2.1.4 WHO Verileri

Diyabet yani şeker hastalığı, ülkemizde ve dünyada hızla artan bir hastalıktır. Dünya çapında 347 milyon diyabetli kişi vardır. 2004 yılında 3,4 milyon kişi yüksek açlık kan şekeri sonucu ölmüştür. Diyabet ölümlerinden %80 den fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geliyor. 2030 yılında ölüm nedenlerinde 7. sırada diyabetin olacağı tahmin ediliyor (Özata 2006, IDF 2013).

WHO tarafından yayınlanan Diabetes Mellitus 'un ilk yaygın kabul edilen sınıflandırılması 1980 yılında yapılmış daha sonra değiştirilerek 1985 de ise glikoz intoleransını kapsayan iki klinik sınıflama yapılmıştır. 1980'nde toplanan uzman komitesi bu iki sınıfı tip1 ve tip2 diye tanımlamıştır (Avcı ve Çakır 2014, American Diabetes Association 2004).

2.1.5 Diabetes Mellitus'un (DM) Tipleri

Diyabet küresel sağlık sorunlarından biridir. Tüm dünyada yaklaşık 250 milyon kişiyi etkilemektedir ve bu sayının 2025 yılında 380 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde %7,2 diyabet hastası mevcuttur ve önümüzdeki yıllarda bu oranın artacağı tahmin edilmektedir (The TURDEP Group 2002).

Bireyler sıklıkla diyabeti tek bir hastalık olarak görmektedirler fakat şeker, kanda farklı nedenlere bağlı olarak birikip, diyabetin farklı türlerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Clavell 2004).

2.1.6 Tip 1 Diyabet

İnsülin bağımlı DM (IDDM), juvenil diyabeti olarak da bilinir ve diyabet vakalarının % 5-10'unu oluşturan, sağlık sistemine çok fazla yük olan ve çeşitli komplikasyonlarla kişinin yaşam kalitesini azaltan bir hastalıktır (American Diabetes Association 2004, Hober ve Sane 2010).

Çocukluk yaş grubunda sık görülen T hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan insülin salgılayan beta hücrelerinin T lenfositleri tarafından oto ümmün veya oto ümmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülojeni ve hiperglisemi ile tanımlanan kronik metabolik hastalıklardandır (Özkan ve ark. 1999, Yenigün 2001).

Aynı zamanda insidansı henüz bilinmeyen ve çevresel faktörler tarafından tetiklenen dünya çapında gittikçe artan oto ümmün bir hastalıktır (Park ve Eisenbarth 2001, Wafai ve ark. 2011, Büyüköztürk 2007).

Genellikle sık idrara çıkma, aşırı susama, iştah artışı ile karakterize stresle artan halsizlik ve güçsüzlükle tanımlanan bir rahatsızlıktır. Açlık kan glikozu 126 mg/dl den yüksek olduğu zaman tanı konur ve ketoasidozda görülür. Glikoz tolerans testinde hastalara açlık durumundan sonra ağızdan verilen 75 g glikozdan 3 saat sonra 30 dakika boyunca kan şekeri ölçülür. Diyabetik olanlarda yüksek olan kan şekeri oral glikoz alımı ile 200 mg/dl üstüne çıkar. Bu test stres sonucu salınan epinefrin nedeni ile birçok yanlış pozitif veriye neden olabilir. Hormonun insülin salınımını azaltıcı etkisinden dolayı glikoz yüklenmesine yanıt bozulabilir. Açlık kan glikoz seviyesi genellikle tanıda kullanılır (Ferrier ve ark. 2014).

DM 1 öncelikle insülin bağımlı diyabet olarak adlandırıldığından ümmün aracılı veya idiyomatik olabilir. Klinik seyir bakımından genetik faktörler, çevresel faktörler(mevsim

coğrafi özellikler vb.) ve hastanın yaşam tarzı (beslenme şekli gibi) modülünün etkileşimine bağlıdır. DM 1'in yaşam tarzını etkilemesi ile ilgili kanıtlar gittikçe artmaktadır (American Diabetes Association 2011, O'Keefe ve ark. 2006, Daneman 2006).

On dört yaş altında insidansı yılda 0.1/100000'den 36.8/100000'e değişmekte olup ülkeler arası farklılık gözlenmektedir. Bu tip hastaların birinci derece yakınlarında bu hastalığın görülme riski 15-20 kat artmaktadır; tek yumurta ikizlerinde diyabet oluşma riski %30-50, çift yumurta ikizlerinde %6-10, ikiz olmayan kardeşlerde %6 olduğu bildirilmiştir. Anne de tip 1 diyabet öyküsü varsa çocuklarda görülme olasılığı %7 dir (Abacı ve ark. 2007, Hamalainen ve Knip 2002).

Tip 1 diyabet için başlama yaşı kronolojik yaşla doğrudan alakalıdır. Tip 1 diyabet çocukluk çağında klinik olarak çok hızlı gelişirken; ileriki yaşlarda, çok daha yavaş, hatta tip 2 diyabete benzer ortaya çıkabilir. Genetik açıdan yatkın bireyler doğumla beraber normal beta hücre kitlesine sahiptirler fakat virüslerin (Ensefalomiyokardit virüsü, Rubella virüsü, Koksaki-B virüsü) toksinlerin (Streptozotosin, Alloksan, Vakor) ve bazı çevresel faktörlerin (gıda maddeleri) beta hücrelerine karşı oto immün reaksiyonu sonucu beta hücreleri zaman içinde kaybedilmeye başlanır. Diyabete ait bulgular beta hücrelerinin çoğunluğu haraplanıncaya kadar ortaya çıkmaz. Beta hücre kitlesindeki azalma hızı bireysel bazda büyük farklılık gösterir. Bazı hastalar hızla klinik diyabete doğru ilerlerken, bazılarında DM daha geç gelişir. Diyabete geçişi ateşleyen olaylar glikoz intoleransından ziyade, sıklıkla insüline olan ihtiyaçtan kaynaklanır (Ökten ve ark. 2007).

Tip 1 DM'de görülen ilk klinik olayları takiben bazı hastalarda, ekzojen insülin gereksiniminin hafiflediği ve glikoz düzeyinin daha düşük insülin dozları ile düzenlenebildiği ya da nadiren hastanın endojen insüliniyle kan şekeri regülasyonunu sağladığı ve insülin tedavisi gerekmeyen bir dönem ortaya meydana gelebilir (remisyon dönemi). Bu dönem, oto immün yıkımın peşi sıra arta kalan sağlam hücrelerin yenilenmesi sonucu çoğalarak endojen insülin salgısını arttırması olarak tanımlanabilir. Bununla beraber, otoimmün süreç endojen insülin sentezinin yapıldığı rezüdü beta hücrelerini de yıktığı zaman, bu geçici dönem kaybolur ve hastada tam bir insülin yetersizliği baş gösterir. Endojen insülin rezervi tamamen biten hastalar sık tekrarlayan hiperglisemi veya hipoglisemi atağı geçirirler (Ökten ve ark. 2007).

Tip 1 Diyabetin Belirtileri (WHO' ya göre)

Poliüri (aşırı idrar atılımı)

Sürekli açlık

Kilo kaybı

Görme bozukluğu

Yorgunluk (Atkinsan ve Eisenbarth 2001).

İdrarlarında keton denilen bir madde teşhis sırasında bulunabilir. Bu tip hastalar ketoasidoz komasından ve ölümden kurtulmak için insülin tedavisi görmek zorundadırlar. Hastalığın erken döneminde pankreastaki beta hücrelerinin yıkımını gösteren adacık hücre antikoru (ICA), insüline karşı antikolar (IAA), ve glutamik asit dekarboksilaza (GAD) karşı antikolar kanda yüksek miktarda bulunur (Özata 2006).

2.1.7 Tip 2 Diyabet

İnsülin bağımlı olmayan diyabet olarak tanımlanan tip 2 diyabet, toplumun %5-10'unda görülür ve hastaların % 80' inden fazlası 40 yaşı üstündedir. Diabetes mellitus tanısı almış hastaların % 90'ından fazlasını tip 2 diyabet oluşturur. İnsülin salgısı normal veya normalden fazla olmasına karşın, glikozun organizmaya alınması sonucu artan plazma glikoz düzeylerine insülin cevabında azalma gözlenmektedir. Kontrol altında tutulamayan ve yüksek seyreden glikoz bir süre sonra çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır (Mitrakou ve ark. 1992; Yki-Jarvinen 1994; Anonim World Health Organization 1985).

Risk Faktörleri

-Ailede diyabet hikâyesi

-Obezite

-45 yaş üstü olma

-İrk

-Gestasyonel diyabet ve 4000 gramdan fazla doğum ağırlıklı bebek

-Hipertansiyon

-Polikistik Over Sendromu (Araz 2004).

Tip 2 DM, dört temel metabolik bozukluk ile karakterizedir; obezite, insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı endojenik glikoz üretimidir. İnsülin eksikliği ve insülin direnci ile periferik dokularda özellikle çizgili kas ve yağ dokusunda insüline olan duyarlılığı bozarak glikoz kullanımını düşürür (Weyer 1999).

Bu tip diyabette insülinin salgı, sentez ve depolanmasında herhangi bir sorun olmamakla birlikte özellikle periferik dokularda insüline karşı direnç söz konusudur. İnsülin direnci, insülinin hedef organdaki insülin reseptör sayısının azalması ya da hücre içinde post reseptör düzeyde insülinin etkinliğinin azalması sonucu meydana gelen dirençtir (Avcı 2001).

Obezite genellikle tip 2 DM ile beraber kalp damar sorunları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati, retinopati, ayak ülserleri gibi uzun vadede gelişebilecek parazi ve plejiler, gangren ve koroner hastalıkların meydana gelme riskini yükseltir. Bu tarz komplikasyonların patogenizinde oksidatif stresin sorumlu olduğu belirten çalışmalar mevcuttur (Leonardi ve ark. 2003).

Tip 2 diyabetin gelişmesinde yetersiz insülin sekresyonu önemlidir. Buradaki ana defekt glikoza bağlı beta hücrelerinden insülin salınımının kaybı ve arjinine bağlı insülin salınma fonksiyonunu yitirmesi olayıdır (DeFronzo ve ark. 1989).

Bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda plazma glikoz değeri normal değerler ile diyabet için tanı koydurucu olan değerler arasında seyredir. Oral glikoz tolerans testi ile bozulmuş glikoz toleransı saptanabilir. Oral glikoz tolerans testinde ikinci saatteki plazma glikoz konsantrasyonunun 126-200 mg/dl arasında olması hastada glikoz toleransının bozuk olduğunu gösterir. Genellikle bu tip diyabette 45 yaş üzerinde iken ilk yakınmalar görülür. Kronik olarak seyreden ve sinsi gidişli seyreden tip 2 diyabet sonrası hastalar hekime sıklıkla çok su içme ve çok idrara çıkma şikâyetleri ile başvurur (American Diabetes Association 2012, Eberhart ve ark. 2004).

2.1.8 Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Karşılaştırılması

Çizelge 2.2. Tip1 ve Tip 2 Diyabetin Karşılaştırılması (Zimmet ve Alberti 1998)

	TIP 1	TIP 2
Görülme yaşı	Çocukluk/puberte hızlı gelişim	35' ten sonra yavaş gelişim
Hastalığın erken döneminde beslenme hali	Genelde iyi beslenmemişlerde	Obezite mevcut
Görülme prevelansı	%10-%20 lik kısım	%80-90 lık kısım (diyabetlilerin)
Genetik durum	İlımlı, kötü	Fazlasıyla güçlü
Ketozis durumu	Genellikle	Bazen
Plazma insülin seviyesi	Düşük veya yoktur	Normal ya da yüksek
İlk komplikasyonlar	Ketosidoz	Hiperozmolar koma
Ağızdan alınan ilaçlar	Cevap yoktur	Cevap vardır
Tedavi	İnsülin	Diyet, ilaç, egzersiz, insülin

2.1.9 Gestasyonel Diyabet

İlk defa gebelik ile ortaya çıkan, tanısı gebelik esnasında konulan glikoz intoleransı olarak bilinmektedir. Hamilelik döneminde gestasyonel diyabetin ortaya çıkma olasılığı % 2 gibidir. Ancak farklı toplumlarda bu oranın %1-14 olduğu ve sıklığının gittikçe arttığı görülmektedir (American Diabetes Association 2006).

GDM (gestasyonel diabetes mellitus) için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılmaktadır. Bu haftalar arasında gebeliğin diyabetejonik etkileri ortaya çıktığından gerekli önlemler için dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (İlkova 1999).

Tanısı konulmamış vakalarda perinatal morbidite ve mortalite riski giderek artmıştır. Erken tanı ve düzenli takiplerle komplikasyon oranları son derece azaltılmıştır. Gestasyonel diyabetli annelerin çocuklarında yaşamın ileriki zamanlarında diyabet gelişimi için artmış risk söz konusudur. Diyet ve egzersizle plazma glikoz değeri kontrol altında tutulmaya çalışılır. Ancak glikoz değeri düzenlenemezse insülin tedavisine gerek duyulur (Shuman ve Reyes 1998, Burtis ve Ashwood 1998, Huysal 1999, WHO 1999, Karakurt ve ark. 2009).

Bu hastalık için tüm dünyada kabul gören risk faktörleri:

Gebelik yaşı (> 30 yaş)

Vücut Kitle İndeksi>25 ve ya >27

Aile öyküsünün olması ve makrozomik çocuk

Önceki gebeliklerde GMD öyküsünün varlığı

Glikozüri

Polihidroamniyozis

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu veya fungal kaynaklı enfeksiyon geçiren anne (Newgard ve McGarry 1995, Kaaja ve Röbbemaa 2008).

GDM hipertansif bozukluklar, erken doğum, omuz distonisi, ölü doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve hiper bilirubinemi gibi çeşitli komplikasyonlara ve paspartum dönemde ise annede kardiyovasküler problemler, diyabet, çocukta ise obezite ve bozulmuş glikoz toleransı gibi komplikasyonlar görülebilir. GDM bayanlarda gebelik sırasında hipertansiyon, kronik hipertansiyon, pre-eklemsi ve eklemsi gibi hipertansif bozuklukların görülme sıklığında bir artış olabilir. GDM ve hipertansif problemler, insülin direnci ve inflamasyon gibi faktörler ile alakalıdır (Kim 2010).

2.1.10 Diyabetin Risk Faktörleri

1.Ailede diyabet öyküsü

2.Bozulmuş açlık glikozu ya da bozulmuş glikoz toleransı bulunanlar

3.Düşük fiziksel aktivite ve sedanter yaşam

4.Beslenme alışkanlığı

5.Gestasyonel diyabet öyküsü veya yüksek doğum ağırlıklı bebek

6.Düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü

7.Hipertansiyon, dislipidemi, vasküler hastalık problemi

8.Polikistik over sendromu hikâyesi olanlar

9.Psikolojik problemi olanlar ve psikiyatrik ilaç kullananlar

10.İnsülin direnci ile alakalı problemleri olanlar

2.1.11 Diyabete Bağlı Gelişebilecek Komplikasyonlar

2.1.11.1 Akut komplikasyonlar

Diyabete bağlı gelişen ketoasidoz

Diyabete bağlı nonketotik hipoosmolar koma

Laktik asidoz sonrası koma

Hipoglisemiye bağlı koma

2.1.11.2 Kronik Komplikasyonlar

2.1.12 Mikrovasküler Problemler

Retinopati

Nöropati

Nefropati

2.1.13 Makrovasküler Problemler

Koroner arter hastalına ait problemler-kardiyovasküler problemler

Serebrovasküler problemler

Periferik arter hastalığına ait problemler

Diyabetik ayak problemleri ise sinir sistemine ait nöropatiye ait bulgulardandır (özellikle ülserler) (Decode study Group 1999, Clein 1995).

2.1.14 Diyabet Tedavi Yöntemleri

Medikal tedavinin yanı sıra hastaya bilgi verme kısacası hasta eğitimi çok önemlidir. Tıbbi beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri de tip 2 diyabetli hastalara tavsiye edilen tedaviye yönelik diğer alternatiflerdendir (Inzucci ve ark. 2012).

İnsülin daha çok tip 1 tanılı hastalara verilirken, insülin direncini azaltan biguanid türü ilaçlardan metformin ve tiazolidinedion grubundan pioglitazon grubu ilaçlar tip 2 diyabet tanılı hastalar için tercih edilmektedir. İnsülin salgılatmayı hedefleyen sülfonilüre grubu ilaçlar olarak tanımlanan gliklazid, glimepid, glibenklamid ve glinid grubundan repaglinid, nateglinid tedavide hedef ilaç olarak önerilirken, bağırsaktan karbonhidrat emilimini kısıtlayan alfa glikozidaz inhibitörleri de tip 2 tedavisi için kullanılmaktadır.

Geleneksel tedavi olarak ise bitkisel kürler halen ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır (National Diabetes Data group 1999).

2.2 Pankreas

Abdomende midenin arka yüzünde ince bağırsak ve dalak arasında yer alır. Transvers olarak uzanır ve 12-15 cm uzunluğundadır. Çok loblu retroperitoneal bir bezdir. Endokrin ve ekzokrin salgıları olan bu bez karbonhidrat yağ ve proteinlerin sindirilmesinde rol alır. Ekzokrin salgıları olarak tanımlanan amilaz, lipaz, tripsin ince bağırsağın ikinci parçasına açılırken; endokrin salgıları olan insülin, glukagon ve somatostatin direkt kana verilir. Pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinden salgılanan insülin glikozun hücre içerisine girişinde rol oynar. Diabetes mellitus hastalığında dokuların glikoz kullanımını azalır ve kandaki glikoz miktarı çok fazla yükselir (Sancak ve Cumhuriyet 2002).

Pankreasın 2 tip hücresinden olan asinar hücreler; ekzokrin fonksiyonu olan ve sindirimde enzim ile ilgilidir. Langerhans adacıkları ise endokrin işlevli dört tip hücreye sahiptir.

A(α)-glukagon, B(β)-insülin, D(δ)-somatostatin, F(F)-pankreatit olarak isimlendirilen ve polipeptid salgılamından sorumlu olan hücrelerdir (Sancak ve Cumhuriyet 2002).

2.3 İnsülin

Elli bir aminoasit içeren, pankreasın langerhans adacıklarından sentezlenen kan içindeki metabolik yakıtların artışına yönelik verilen cevap ile ilgilidir. İlk defa 1921' de Band ve Bent tarafından tanımlanınca daha çok periferal dokulardaki rolü özellikle glikoz hemostazı üzerinde görevi üzerine olan araştırmalar çoğalmıştır (Özata ve Yönelim 2006).

Genel olarak pankreasın ekzokrin bölümündeki Langerhans adacıklarından β hücreleri tarafından üretilir ve polipeptid yapıdadır. Dokuların enerji kullanımını düzenleyen en önemli hormondur. A ve B adlı birbirine 2 disülfid köprüsü ile bağlı aminoasitlerden oluşmuştur. Sentezinde ise aktif olmayan preinsülin ve proinsülin ardışık olarak parçalanıp aktif hormon ve C peptid oluşumunda görev alır. Sitolde granüllerde toplanan ve uygun uyarılarla ekzositozla salınan insülin, insülinaz enzimi ile yıkılır. Kısa etki süresi (yaklaşık 6 dakika) dolaşımında hızlı değişikliklere neden olur. Vücudun

glikozuna duyarlı β hücreleri zengin bir yemekten sonra hemen yüksek glikoz nedeni ile insülin salınımını uyarır. Protein tüketimi ile yükselen aminoasit düzeyi, portal vendeki insülin düzeyinin gastrointestinal sistem hormonları tarafından artışı da insülin salınımını arttıran faktörlerdendir. İnhibisyonunda ise fakir diyet, stres faktörleri nedeniyle epinefrin rol alır. Genel olarak insülinin karbonhidrat, lipid ve protein sentezi üzerine metabolik etkileri mevcuttur. Ayrıca insülin reseptörlerinin; sinyallerin iletimi (IRS proteini), membran etkileri ve GLUT-4 reseptör düzenlemesi gibi etkileri mevcuttur (Yalçın 2004).

2.3.1 İnsülin Salınması

Pankreasın Beta hücreleri glikozla stimüle edilen insülin salınımını gerçekleştirmek için özelleşmişlerdir. Glikoz glikoz taşıyıcıları olan GLUT 2 ile beta hücrelerine alınıp glikolize olur. Glikoz sonucu hücre içi Adenin nükleotid bulunma oranı artar ve Mg-nükleotid konsantrasyonu düşüş gösterir. Beta hücre membranında lokalize olan K-ATP kanalları ATP bulunma yüzdesindeki artış ile inhibe edilip kapanır. Kapanışla birlikte membran depolarizasyonu, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının aktivasyonu ve hücre içi Ca^{+2} girişi ile insülin salınımı aktive olmuş olur. Düşük glikoz konsantrasyonlarında pankreasın beta hücrelerinde metabolik olay azalır ve hücre içi ATP konsantrasyonu düşer. Mg-ADP derişimi artıp K-ATP kanallarının stimülasyonu ile hücreden K çıkışı ve beta hücrelerinin hiperpolarize olması, Ca^{+2} kanallarının kapalı olmasına sebep olur. Ca^{+2} hücre içinde olmadığı için insülin salınımı olmaz (Arıkoğlu ve ark. 2012).

Kanda glikozun, aminoasitlerin, serbest yağ asitlerinin artması, gastrointestinal hormonlar, glukagon, büyüme hormonu, kortizol, parasempatik uyarı, Beta adrenarjik uyarı ve insüline direnç insülin salınımını artırırken, kan glikozunun azalması, açlık, somatostatin, alfa adrenarjik aktivite, leptin ise insülin salınımını azaltmaktadır (Guyton ve Hall 2006).

İnsülin pankreasa ait langerhans adacıklarından salınan 51 aminoasitten oluşan protein yapısındadır ve inaktif iki zincirli proinsülin şeklinde sentezlenmektedir (Burtis ve Ashwood 2005, Vardı ve ark. 2003).

Proinsilinin salgı veziküllerine transferini sinyal dizisi diye adlandırılan kısım yapar, uzaklaştırılması ise üç disülfit bağı oluşumu ile gerçekleşen proinsülin ve pankreatik salgı granüllerinde saklanması ile sağlanır. Kan glikoz seviyesinin artması proinsüline has proteinlerin aktif olan insüline dönüştürülmesi olayı ile gerçekleşir.

Proteazlar iki peptit bağı parçalar ve olgun insülin alması oluşur. İnsülin yıkımının karaciğer ve böbreklerde az miktarda bulunan insülinaz enzimi sağlar ve insülin plazma yarı ömrü altı dakika olmasından dolayı dolaşımında hızlı değişiklikler gözlenir (Vardı ve Cox 2005).

Dokuların hemen hemen hepsinin plazma zarında insülin reseptörü bulunur ve bu reseptör iki alfa zincir, iki beta zincirinden oluşan heterotetramer protein şeklinde bir yapıdadır (Özata ve Yöner 2006).

Trans otoposforilasyon sonucu insülin hücre etkileşimi oluşturması için proteinlerdeki trizon fosforilasyon olayını; substrat proteinleri olan IRS1, IRS2, IRS3 ve IRS4 ile ve transkripsiyon proteini (Cb1), Grb 2-bağımlı köprü protein 1 (Gab1), Shc-homology-2 domain-containing protein ile gerçekleştirir. Tirozin fosforilasyonu sonucu SH2 molekülünü taşıyan başka bir özel protein bağlantısı sonucu insülin etkisinin bunu iki farklı yolla oluşturması ile açıklanır. Glikoz metabolizması üzerine etkisi MAP kinazın uyarılması ile olur (Özata ve Yöner 2006, Broca ve ark.2004).

Metabolik yol insülin bağlanması sonucu insülin reseptörü IRS proteinleri ile bağlantılı olan PI3-k proteinlerinin uyarılması ve hücre zarında bulunan fosfoinozidit lipid daha fazla fosfat bağlayıp, PIP3 oluşumunu sağlar. Proteinkinaz C isoformlarından meydana gelen bir proteinkinaz zincir uyarılır ve Akt/PKB, aPKC glikoz metabolizması üzerine etki oluşturup, glikojen sentezi lipid ve protein sentezi sağlanır. İlgili gen uyarımı da sağlanır. Glikozun glikojene çevrilip depolanması ile glikojenolizis ve glikoneojenezis engellenir ve kana glikoz karışımı önlenmiş olur (Vardı ve Cox 2005).

IRS yıkımı sonucu ise Akt/PKB ve aPKC ve Cb1 ile uyarılan protein glikoz taşıyıcısıyla hücre zarına taşıyıp GLUT4 'ün hücre dışında hücre içine transferinde rol alır (Özata ve Yöner 2006, Polonsky 1994).

MAP kinazla ilişkili glikoz bağlanması ise Gab1 ile ilgilidir. IRS ve Gab-1 Grb2 (growth faktör reseptör köprü protein 2) aktivitesi RAF, MEK, MAPK yollarının kullanımıyla ilgili metabolik gen uyarımıyla dokulardaki bazı proteinlerin birleşimiyle ilgilidir (Özata ve Yöner 2006, Yki-Jarvinen 1994).

2.4 Uzun Süreli Potansiyalizasyon ve Nöronal Plastisite

Yaşamla birlikte sürekli meydana gelen değişiklikler örneğin meydana gelen bir travma öğrenme ve bellek gibi beynin yüksek fonksiyonlarını etkilemektedir (Benfati 2007).

Plastisite merkezi sinir sistemini ayrıcalıklı yapan özelliklerdendir. Beynin en üst seviyedeki fonksiyonları için örneğin öğrenme ve bellek için nöronal plastisite önemlidir (Rosenzweig ve Bennet 1996, Molteni ve ark. 2002).

Nöronların bu özellikleri ile kişinin hayatı sürecince değişiklikler devam eder (Bailey 1996).

LTP ve LDP uzun zamanlı potansiyalizasyon ve uzun zamanlı depresyon adını verilen ve merkezi sinir sistemindeki rol alan yardımcılarıdır. Glutamat beynimizde yer alan ve LTP için önemli bir aminoasittir. Beynin ve medulla spinalisin uyarı amaçlı iletiminde görevlidir. Glutamat metabotropik ve iyonotropik reseptörler içerir. IP3 denilen hücre içi inozotрифosfat metabotropik reseptörlerdendir. DAG ise diacil gliserol düzeyini arttırabilen veya cAMP'yi düşürebilen aynı zamanda G proteinine bağlı reseptörler olarak anılırlar. Yaygın bir dağılım sergileyen bu reseptörler hipokampus ve serebellumda plastisitenin oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu reseptörlerin sahip olduğu birçok gen vardır, bunların bir tanesinin işlev görmemesi şiddetli motor bozukluk ve spasyal öğrenmede problemlere yol açmaktadır (Bailey 1996, Kamal ve ark. 1999, Ganong 2001).

İnsan sinir sisteminin en temel ve dikkat çekici özelliği kuşkusuz bilgileri işleme ve depolaması ile ilgilidir. Birçokları beynin değişik uzun süreli, kalıcı sinapları güçlendirerek bunu gerçekleştirdiğine inanmaktadır. Böyle bir etkinliğin ise hipokampüsteki LTP ile bağımlı, sinaptik gücü arttıran, eksitatör yüksek frekanslı stimülatör ile sinaptik gücün artışı neden olduğu belirtilmektedir. LTP sinaptik olayla sağlanır ve hipokampusün in vitro çalışmalarında çok fazla çalışılmıştır. Genel olarak LTP'nin 3 ana kaynaktan ortaya çıktığı vurgulanmaktadır:

-yüksek primatlarda (insanları içeren) sinir sisteminde hipokampusün önemli bir komponent olduğu ve uzun vadede hafızanın ilk formlarının depolanması ile ilgili çok önemli görevi olduğu bulunmuştur.

-bilginin depolanması ve saklanması ile ilgili sellüler mekanizmada aktif olması LTP'nin bazı özelliklerindedir.

-LTP hipokampüsün invitro çalışmalarında kullanılır ve bunu farklı manipülasyonlara titizlikle cevap vermesi ile sağlar (Malenka 1994, Berne ve ark. 2008).

Varsayımlara göre bilginin beyinde depolanması sinaptik verimliliğinin ortaya çıkması ile ilgili ki bu yüzyıl önce Kajal'ın deneylerinin sonucu bulunmuş ve nöron ağlarının sitoplazmik devamlılığı olmadığı fakat Sherrington denilen özelleşmiş bağlantılarla içi içe olduğu vurgulanmıştır. Monosinaptik eksitator yollarda yüksek frekanslı kısa yollar hipokampüste ani değişikliklere yol açarlar ve sinaptik transmisyon etkisinin artmasını içerirler. Bu etki 1973'te LTP olarak tanımlanmıştır. Hipokampüs'te tüm eksitator yollarda bulunmuş ve beynin diğer bölgelerinde hafızanın diğer formları içeren kanıtlar bulunmuştur. Daha sonraki on yılda LTP'nin memeli beyinde aktivite bağımlı sinaptik plastisite de dominant model olduğu ve birçok çalışmanın altta yatan neden ve indüksiyon mekanizmasının bulunması ile ilgili olduğu vurgulanmıştır (Berne ve ark. 2008).

LTP' nin biçimi sinaptik sisteme göre farklı olabilir. Sinaptik etkinliğin artması presinaptik ve postsinaptik olaylarla birlikte NMDA ile ilişkilidir. NMDA'nın LTP ile alakalı olan aminoasitleri eksitator aminoasitlerdir ve postsinaptik nöron içine Ca^{+2} akışı ile yanıt oluştururlar. İkincil haberciler olan G proteinleri, Ca^{+2} / kalmodilin-bağımlı kinaz 2, Proteinkinaz G ve Protein kinaz C de olayın içinde olup protein fosforilasyonu, nörotransmitter reseptörlerinin yanıtlarının farklılaşmasına yol açar. Postsinaptik nöronlardan salgılanan bir retrograd sinyal, Nitrik oksit ya da karbon monoksit presinaptik sinapslarını etkileyip nörotransmitter salımını değiştirebilir (Berne ve ark. 2008).

Kâinat ve AMPA, NMDA reseptörleri Glutamat'ın iyonotropik reseptörlerindedir. Na^{+2} ve K^{+2} 'nin hücrede iç-dış aktiviteleri için kâinat ve AMPA reseptörleri görevli iken; NMDA, - yüklü iyonların akışı ile ilgilidir. Ca^{+2} girişi için glisin'in yardımı gereklidir. Zar dinlenim potansiyelinde, Mg iyonu sayesinde iyon akışına kapalı olduğundan glutamat NMDA'ya bağlanmak için glisin'in yardımıyla hücrede depolarizasyon olduğunda bunu gerçekleştirir (Ganong 2002).

AMPA, NMDA reseptörlerinin beraber aktivitede yer alması uzun süreli güçlendirme-potansiyalizasyonu ile ilgilidir. Tekrarlı aktiviteler sinapslardaki sinyallerde süregelen değişiklikleri sağlar ve öğrenme ve belleğin bunlarla ilgili olduğu kanısına böylece varılmaktadır. Bu mekanizma ise şöyle gösterilmektedir.

1. Presinaptik nöron aksiyon potansiyeli ile uyarılır. Presinaptik terminalden glutamat aminoasidi salınır.

2. Postsinaptik membrana gelerek burada AMPA ve NMDA'ya bağlantı yapar.

3. AMPA eksitatörler gibi davranıp glutamata bağlanır ve Na^+ ve K^+ geçirir. Postsinaptik membranda EPSP depolarize edici olarak meydana gelir.

4. NMDA reseptör kanallarında Ca^{+2} içeri girer. Mg iyonu NMDA kanalını kapatır ve AMPA ile hücre depolarize olur.

5. Depolarizasyon yetersiz olduğunda NMDA reseptörleri açılır. Postsinaptik membrana Ca^{+2} girişi olur.

6. Postsinaptik membranda glutamata duyarlılık artar.

7. Glutamat reseptöründe tanımlanmamış retrograd haberciler(nitrik oksit, karbon monoksit) sayesinde presinaptik salınımda artış ve uzun süreli aktivasyon gözlenir.

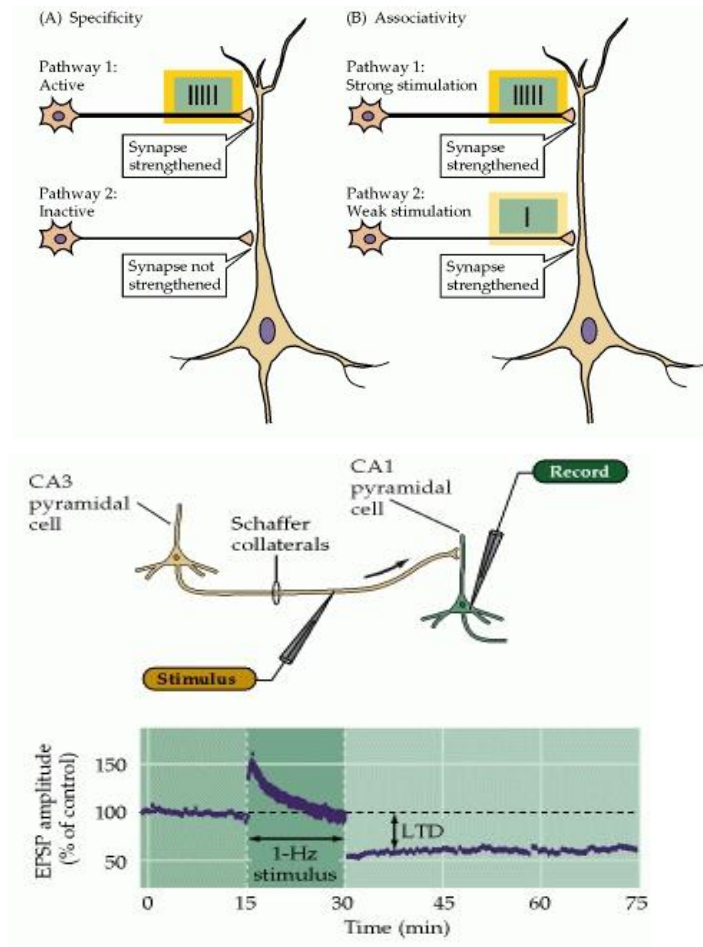
8. Presinaptik hücre boyunca oluşan her aksiyon potansiyeli postsinaptik membranda daha fazla depolarizasyona neden olup sinaptik aktivitenin tekrar ve sık sık aktive olmasını sağlayacaktır. Örneğin öğrendiklerimizi hatırlamak, bir sınava hazırlanırken bilgileri hatırlamak vb. (Widmaier ve ark. 2010).

NMDA'nın, bellek ve öğrenmedeki rolü hipokampus diye isimlendirilen bölgede, sinapsların yüksek frekanslı elektriksel uyarıları sonucu sinaptik bağlantıların güçlenmesi ile ilgilidir (Kaczorowski ve ark. 2001).

Alçak frekanslı elektrik sinyalleri uyarımı sonucu sinaptik bağlantıların zayıflaması veya sinaptik bağlantının artması, azalması; beyinde bilgilerin nasıl depo edildiği ve yok edildiğini açıklayan görüş ile ilgilidir. Yirminci yüzyılda nörobiyologların sinaptik bağlantıların güçlenmesi ve zayıflamasının sinir hücresinin zarında olan, NMDA reseptörlerine bağlı olduğunu açıklamışlardır. 1996 da Princeton Üniversitesi'nden Jeo Tsien NMDA alıcılarının bellek ve öğrenmedeki rollerini saptamak için kobay farelerin beyinlerinin hipokampusünde bulunan NMDA reseptörlerinin NR1 alt ünitesini bir metotla baskılamışlardır ve farelerin boyut ve yön gibi yer ile ilgili olayları anormal şekilde algıladığı, bununla bağlantılı olarak mekânla ilgili bellek kayıplarının olduğu saptanmıştır. Jeo Tsien ve ekibi NMDA reseptörlerinin NR2a ve NR2b adlı alt üniteleri konusunda yaptıkları çalışmalarda kuş, bazı kemirgen hayvanlarda, NMDA reseptörlerinin yaşlı olanlara göre daha uzun süre aktif veya açık kaldığını saptamışlardır. Bu farklılık genç hayvanların öğrenme ve bellek kapasitelerinin daha iyi olduğunu dair bir kanıt

niteliğindedir. Yaşlanma ile beraber daha uzun süre aktif olan NR2a alt ünitesince zengin NMDA reseptörlerinin artması, daha uzun süre aktif olan NR2b ünitesince zengin olanların ise azalması bunun ispatıdır. Bunların yetişkinliklerinin hipokampüsündeki nöronların sinaptik bağlantıları aynı yastaki normal farelere göre fazla olduğu ve gençlerinki gibi benzerlikler özellikler taşıdığını bulmuşlardır (Mchugh ve ark. 1996).

Sinaptik plastisite denince bir de LTD adı verilen uzun süreli depresyondan da bahsedilmelidir. Yavaş ve zayıf uyarı sonucu postsinaptik değişimlerle uyarıların postsinaptik alana azalarak geçmesi sonucu LTP' nin tersi olan LDP salınır. Bu iki önemli potansiyalizasyonun keşfi ise 1964'lü yıllarda Bliss ve Lomo tarafından olmuştur. Tam olarak açığa çıkarılması ise 1974 yılları civarında Hebb tarafından yapılmıştır. LTP' nin 3 önemli özelliği: işbirliği, ilişki ve inputa özgü olmasıdır (Bliss ve Collingridge 1993)



Şekil 2.1. Hipokampüs-Nöral Plastisite İlişkisi (Wrighten ve ark. 2009)

2.5 Öğrenme ve Bellek

Serebral korteks insanlar için çok önemli olan birçok fonksiyona sahiptir. Öğrenme, bellek, düşünme, olaylar arasında bağlantı kurabilme, duyularla gelen uyarılara sosyal kurallara uygun cevap verebilme, zeka gibi fonksiyonlar bunlara örnektir. Kortekste bulunan 3 duyuşsal alan gelen duyuşsal uyarıların değerlendirildiği, anlamlandırıldığı bölgelerdir. Farkındalık ve bilinç en üst seviyede bu alanlar tarafından oluşturulur (Baddeley 2000).

Neokorteks olarak anlamlandırılan bu alanlar:

- süperior temporal girusun arkasında yer alan ve parietal, oksipital, temporal assosiasyon alanları arasında yer alan sahalar-Wernike sahası
- frontal kortekste yer alan prefrontal assosiasyon alanları
- temporal kortekste yer alan limbik assosiasyon sahalarıdır (Baddeley 2000).

Wernike sahası görsel, işitsel, somatik duyuşların algılanıp analiz edilip sonucuna varılan sahalarıdır. Düşünme üretme, tecrübelerin geçmiş ve gelecekle ilgili bağlantılarının kurulması ve üst düzeydeki fonksiyonların biçimlendirildiği yer ise prefrontal assosiasyon alanlarıdır. İçgüdüsel dürtülerimiz ve bunlara verdiğimiz yanıtlar ise limbik sistem kontrolündedir (Baddeley 2000).

Bilinçli ya da bilinçsiz olarak, rastlantısal olarak, farkında olup ya da olmayıp, yaşantılar sonucu meydana gelen öğrenme; canlılarda bilişsel, duyuşsal ve devinimsel değişikliklerle ortaya çıkmaktadır. Öğrenme bu değişikliklerin kalıcı hale gelmesi ve davranışlara yansımadır aynı zamanda. Öğrenme ve bellek olayında ise serebral korteks ve limbik sistemdeki yapıları belirgin bir fonksiyonel lokalizasyonda tutmak zordur. Canlılar bir şeyler öğrenirken merkezi sinir sistemi yapısal ve işlevsel olarak değişime uğrar. Moleküler bazda ise RNA'nın ve DNA'nın rol oynadığı vurgulanmaktadır. Canlılarda hücre başına düşen RNA ilk başlarda yaşla beraber artar sonra yaşlanma sonucu azalır. RNA ve protein sentezini durduran bazı kimyasal maddeler deneysel öğrenme kapasitesini de etkilemektedir. RNA ve protein sentezinin bilginin uzun süreli depolanmasında görevli olduğu fakat yakın bellekte bu durumla ilgili birincil rol almadığı vurgulanmaktadır (Baddeley 2000, Karaman 2012).

Hafızanın oluşmasında da görevli olan bazı transmitterler vardır; Vazopressin, Adenokortikotropik hormon, endojen opioidlerden olan betaendorfin ve leu-enkafalin. Somatostatin, katekolamin ve 5HT 'nin Alzheimer'in yanı sıra birçok bellek olayında

rolüne ilişkin deneysel kanıtlar bulunmaktadır. Hatırlama olayı ise nöronal sinapslarda meydana gelen uzun süreli potansiyalizasyon ile sağlanır. Glutamat reseptörleri bu uyarımlarla Ca^{+2} 'nin hücreye girişinde ve uzun süreli potansiyalizasyonunda görevlidir (Karaman 2012).

Nörotransmitterler:

-eksitatör ve inhibitör: Glutamat, aspartat, GABA

-modülatör nörotransmitterler: kolinerjik, dopaminerjik, histaminerjik, NA'jik, seratoninerjik ascending sistemler olarak ayrılmaktadır.

Hücreden hücreye iletişimin sağlanması eksitatör ve inhibitör aminoasitlerle sağlanırken, kortiko-kortikal ve nöronal yollarda eksitatör ve aktivatör etkilerine bağlı olarak ayarlama yapma işlevi görürler (Karaman 2012).

Öğrenme ile ilgili bugüne kadar birçok teori ileri sürülmüştür. Davranışçı, duyuşsal, bilişsel, nörofizyolojik ve beyin temelli öğrenme bunlardan birkaçıdır (Keleş ve Çepni 2006).

Santral sinir sisteminde bilgiyi kodlayan, artmış sinaptik bağlantılarla uyarı eşiği düşürülmüş yol adını alan engram, bilginin kalıcı hale gelmesi ile ilişkilidir (Keleş ve Çepni 2006).

Bilginin kalıcı hale gelmesi hipokampus'te LONG TERM POTENTIATION-LTP adlı mekanizmayla protein sentezinin uyarılması ile oluşmaktadır. LTP ve sinaptik plastisite hipokampusün bellek ile ilgili işlevlerinde en önemli mekanizmalardır. Glutamat, sinaptik iletiden sorumlu olan eksitatör bir nörotransmitterdir. Kendine has reseptörlerinden olan NMDA ve AMPA postsinaptik reseptörleri LTP oluşumunda görevli olan önemli oluşumlardandır (Eşsizoglu ve Yıldırım 2009).

En basit öğrenme şekilleri olan duyarlılaşma ve alışma öğrenmenin basit türlerindedir. Bir annenin uykuda diğer sesleri duymaması fakat ağlayan bebeğinin sesini hemen algılaması örneği, nötr bir uyarana normalde tepki göstermeyecekken, farklı duyuşsal uyarının eklenmesiyle güçlü bir cevap oluşması, sentizasyon yani duyarlılaşmadır. Bizim için önemli olmayan uyarılara verilecek cevabın giderek azalması ya da hiç cevap vermeme habituasyon-alışma adını alır (Pınar 2010).

2.5.1 Non-Assosiyatif Öğrenme

Bağımsız öğrenme olarak adlandırılan bu öğrenme türü davranışsal alışkanlıkları içerir. Hipkampus a ait glutamat ve NMDA reseptörleri ile ilişkilidir. Örneğin açık alana 1-2 dk maruz kalan deneyin bununla uzun süreli ilişki kurmasıdır. İnsanın ve hayvanın ağızına aldığı toksik bir maddeyi tükürmesi ile o yiyecekte tıksınma refleksinin oluşması hayat boyu sürecek tepkinin oluşması ile non-assosiyatif öğrenme oluşacaktır (Vianna ve ark. 2000).

Habitüasyon ve sentizasyon non-assosiyatif öğrenme türlerindedir (Berne ve ark. 2008).

2.5.2 Assosiyatif Öğrenme

İki uyaran arasında ilişki kurmadır. Öğrenme uyarıcılar arasında vakitsel bir ilişki içerdiği zaman assosiyatif öğrenmedir. Elin sıcak bir yüzeyden yanmasından sonra ateşi bir maşa yardımı ile tutmayı öğrenmek gibi (Pınar 2010).

Klasik şartlanma ve operant şartlanma diye türleri mevcuttur. Zamanla alakalı pozitif ya da negatif olmayan bir şartlı uyarı ile öğrenilmemiş bir yanıtta ortaya çıkan koşulsuz uyarıcı arasında meydana gelen öğrenme klasik şartlanmadır. Pavlov'un koşullu refleks deneylerinde kullandığı köpek davranışı deneyleri bu öğrenme türüne verilecek örneklerdendir. Uyarıcıya verilecek cevabın güçlendirilmesi ile yanıt olasılığının değişmesi enstrümantal ya da diğer adı ile operant şartlanma olarak adlandırılmaktadır. Ödül veya cezanın eklenmesi ile bir deney hayvanına bir aletin kullanılmak istenmesi bu öğrenme türüne verilecek örneklerdendir. Yunus'un ona verilen bir balık için dışarı atılması, yaramazlığından dolayı ceza odasına gönderilen çocukta bu öğrenmeye örnektir (Pınar 2010, Vianna ve ark. 2000, Berne ve ark. 2008).

Temel bir zihinsel süreç olan bellek ise bir sürü farklı stratejiler denenerek sinirbilimciler tarafından çok fazla araştırılan konulardan biridir. Zihinsel süreçten sorumlu beyin ise algılama, düşünme, duygu, öğrenme, hafıza, merak ve davranışla ilgilidir. Beyin olmazsa biz basit refleksleri ve kalıplaşmış davranışları dahi yapamayız (Okano ve ark. 2000).

Deneyimler sonucu davranış değişikliği olarak tanımlanan hafıza, bellekte öğrenmeyle karşımıza çıkmaktadır. Bu tanımlara göre değişik hafıza türleri mevcuttur.

Bazı hafızalar, olaylar ve gerçeklerle ilişkili olarak bilinçli oluşuyorsa deklaratif hafıza adını almaktadır. Bilinçli yapılan deneyimler akılda tutulup hatırlanmakta ve ifade edilmekte yani deklare edilmektedir. Örnek olarak kişinin evrenle ilgili genel doğruları, isimleri bilmesi gibi. Bu belleğin oluşmasında görevli olan beyin bölgeleri ise hipokampus, amigdala, diensefalondur (limbik sistemin tüm kısımları) (Okano ve ark. 2000).

Yöntemsel bellek ise, bilinç değil de motor becerilere alışkanlıklara bazı şeylerin nasıl yapılacağına dair bir bellektir. Örneğin tenis oynama becerisi için ilk önce bunun öğrenilmesi gerekliliği gibi. Deklaratif bellekte ciddi problemlerden şikâyet eden hastalarda prosedürel belleğin sağlam olduğu konusunda çalışmalar mevcuttur. Bir konserde şarkıcıya eşlik eden piyanistin yeni bir eser öğrenmesi ve konserden sonra eseri nasıl seslendirdiği ile ilgili hiçbir bir fikrinin olmaması yani eserin çalınışını bilmesi fakat bunu nasıl yaptığı ile ilgili fikrinin olmaması beceri belleği adını da alan prosedürel bellek örneklerindedir. Deklaratif hafıza ve prosedürel hafıza birbirinden bağımsızdır. Bazı nörologlar serebrum ve hipokampusün deklaratif hafızada, serebellumun ise prosedürel hafızada önemli olduğunu vurgulamışlardır. Sinir iletim ağının iletişimin bellek depolamada ki sinapslarla ilişkili olduğu popüler sinirbilim sitelerinde yer almaktadır. Sinir iletiminde değişiklik, nöral plastisite hafızaya neden olmaktadır (Okano ve ark. 2000).

Bellek ayrıca süre bakımından da sınıflandırılmaktadır: Uzun süreli bellek ve kısa süreli bellek.

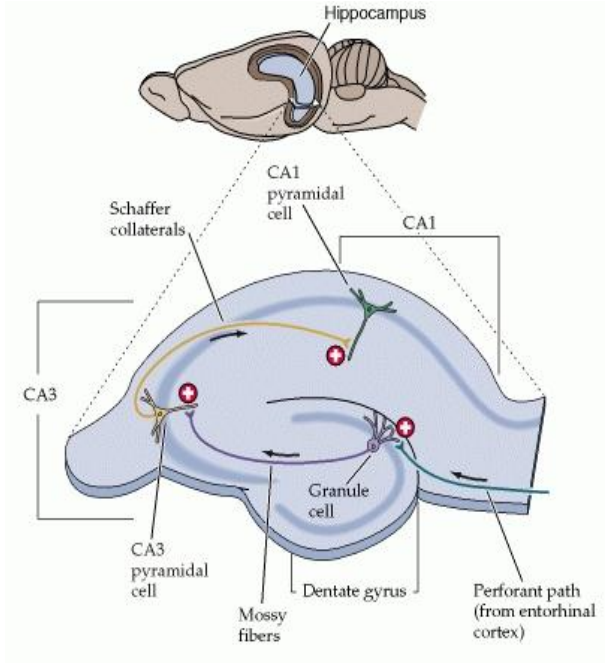
Hızla unutilan belleğe başvurulduğunda kısa süreli hafıza kullanılır. Kısa süreli ve uzun süreli bellek birbirinden farklıdır. Uzun süreli bellekten farkı ise aktif bellek (birincil) olması ile ilgilidir. Uzun süreli bellek, çağrışimli ve pasif bellektir. Aktif bellek, odaklanma ve aktivitelerin düşürülmesi ile ilgili halodur (genel görüşler). Çünkü düşünürken tüm düşünceleri aynı anda değil de yeni düşünceler için zaman yaratarak düşünebilmek için aktif hafıza yani kısa süreli belleğe ihtiyaç vardır. Kısa süreli bellek dikkat için kullanılırken, uzun süreli bellek her şey için kullanılabilir. Uzun süreli belleğin fonksiyonları tutma özelliği sayesinde kısa süreli bellekte hızla çürüyen bilgiler burada tutulur. Telefon numaralarını akılda tutup odaya gidip çevirene kadar geçen sürede hatırlama kısa süreli bellek için örnek iken bu belleğin günler haftalar aylarca depolanması ve istenildiğinde çağrıldığında aktive olan bellek ise uzun süreli bellektir. Bu şekilde kısa

sürelî belleklerin uzun sürelî belleklere dönüşmesine konsolidasyon adı verilmektedir. Dikkatin odaklanması az önce bahsettiğimiz gibi kısa sürelî bellek yani işletim belleği ile ilgilidir. İşletim belleğinde dikkat süresi ne kadar uzun sürerse daha iyi bir satranç oyuncusu ya da muhakeme fonksiyonu, bir öğrenci için karmaşık cümleleri daha iyi kavrama gibi fonksiyonlar burada işlev görür. Aslında işletim belleği ile zekâ arasında güçlü ilişkiler mevcuttur. Uzun dönem bellekte öğrenme dereceleri ile ilgili ciddi farklılıklar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda unutma oranları arasındaki farklar bununla ilgilidir. Aylar, günler, saniyeler süren anıların varlığı ve bunların çağrılması psikolojik boyut için ise depolanmaları ile bazı kanıtlar bulunsa da psikolojik neden hala aydınlatılamamıştır (Wickelgren 1981).

Çizelge 2.3. Deklaratif ve Prosedürel hafıza Şeması (Wickelgren 1981)

Deklaratif (açıklamacı) hafıza		
Kodlanma	Kısa zamanlı	Uzun zamanlı
Depolanma	Hipkampus ve diğer temporal yapılar	Assosiyasyon korteksinin birçok bölgesi
Prosedürel (beceri) hafıza		
Kodlanma	Kısa zamanlı	Uzun zamanlı
Depolanma	Yaygın dağılım	Bazal gangliyonlar serebellum premotor korteks

2.6 Limbik Sistem ve Hipokampüs



Şekil 2.2 Hipokampüs (Songur ve ark.2001)

Hipokampüs, Yunanca da denizati anlamına gelen, benzerliğinden dolayı bu adı alan spasyal hafıza ve yer bulma için önemli olan beyin bölgesidir (Songur ve ark. 2001).

2.6.1 Anatomik Yeri

Limbik sistemin çalışmasında rol alan duygu durumları ve motivasyon ile ilgili bir kısımdır. Lateral ventrikülün curnu inferior'unun tabanında bulunan korteks kısmıdır ayrıca alt medialde subiculum ve gyrus parahipokampalis ile uzanır. Uncus, gyrus hipokampalisin öne doğru uzanmış kısmıdır. Pes hippocampi, öne doğru uzanan ve parmak şeklinde sonlanan kısmı iken, alveus hippocampi yukarıda lateral ventrikülle komşu olan beyaz cevher adını alan kısımdır. Fimbria hippocampi alveol hippocampi içinde yer alan liflerden oluşur. Gyrus dentatus fimbria hippocampi ve subiculum arasında yer alan kısımdır. Gyrus fasciolaris ve önde uncusa karışan gyrus dentatus arkada gyrus fasciolaris ile, gyrus fasciolaris korpus kollosumun üstünde yer alan ince bir tabaka olan gri cevher tabakası ile yani indisum griseum ile devam eder. Temporal ve parietal lobla birlikte hipokampal ark ya da yapıyı meydana getirir. Curnu ammonis: dış yüzüdür ve CA1, CA2, CA3, CA4 diye dört bölümdür.

Yolakları:

- 1.perfrontal yolak
- 2.mossy lifler: yosunsu lifler
- 3.schaffer kolleteralleri
- 4.alveolar lifler

Mossy lifleri LTP ile persinaptik bağlantı yapar. NMDA ve metatbotropik glutamat reseptörlerinin uyarılarının kesilmesi CA^{+2} 'nin postsinaptik girişi ve LTP ile ilgisi yokken Schaffer yolağında LTP'nin postsinaptik olması ve glutamatın aktive olması, afferent aktivitenin uyarılmasıyla oluşan bir kooperatif işlemler gerçekleşir (Demirci ve Esel 2004).

Forniks adını alan ve formatio hippocampinin esas efferent yolunu oluşturan kısım içinde hem kommissural lifler hem de projeksiyon lifleri yer alır. Subikulum ve hipokampüsten itibaren septal çekirdeklere kadar projeksiyon yapan bu lifler kalın bir demet şeklinde postero mediale ilerler fornixin crus kısmını oluştururlar (Songur ve ark. 2001, Taner 2007).

Küçük bir uyarı bile hipokampüsün anında her yerine yayılım gösterir. Uyarılmasında ise kızgınlık, sakinlik gibi durumlarla hafif uyarımda uyarım sonrası bile kişi epileptik nöbet geçirebilir. Kişinin bilinci yerindedir ve halisunasyon görüp onların gerçek olmadığını bilebilir. Hipokampüsün iki taraflı ablasyonu sonucu ise kişi daha önceden öğrendiği şeyleri yeterli olarak uygulayabilir fakat yeni bir şey öğrenme kabiliyeti yoktur.

Hipokampüs forniksler yoluyla hipotalamusa nucleus mamillarilere bağlanır ve talamusun anterior çekirdeklerinde sonlanır. Limbik sistemin bir uyarı sonucu tümünün uyarılmasıyla serebral kortekste aynı şekilde uyarılacaktır. Hiçbir ödül veya ceza yoksa tekrarlanan aktivite söner. Hayvanlar yapılan deneylerde bu tür durumlara alışıp aldırılmazlık davranışları göstermişlerdir. Ödül ve cezanın olduğu kortikal cevaplarda ise kortikal cevaplar sönmeye yerine gittikçe güçlenir ve hayvan bu uyarıya güçlü bir bellek kaydı tutma ile yanıt verir (Dere 2000).

Limbik sistem mutluluk, üzüntü, depresyon kıskançlık gibi birçok duygu durumları ile ilgili bir bölümdür. Cerebral korteksin prefrontal bölgeleri önemli iken duyguların dışı vurumunda ise korpus amigdalanın etkili olduğu savunulmaktadır. Öğrenme ve hafıza ise

santral sinir sisteminin birçok bölümü ile bağlantılı iken yeni bilgilerin edinilmesinin formatio hippocampi ile bağlantılı olduğu ve hipokampus lezyonlarında kısa süreli bellekteki bilgilerin uzun süreli belleğe dönüşemediği vurgulanmaktadır. Sözel hafıza ile problemlerde sol hipokampus, görsel hafıza ise sağ hipokampüste problem olduğu vurgulanmaktadır (Taner 2007).

2.6.2 Hipokampüste Meydana Gelen Problemlerde Neler Gözlenebilir

Stereotaktik amygdaloid lezyonlar emosyonel aşırı aktivite ile gözlenir ve böyle durumlarda bellek kaybı gözlenmez. Temporal lob epilepsilerinde koku ve işitme duyularına ait halisunasyonlar gözlenir. Bazen geçmişte yaşananların karıştırıldığı bellek bozuklarını da içeren halk arasında deja vu olarak bilinen bir dizi olaylar görülebilir. Hipokampus ve amigdalanın iki taraflı bozuklukları sonucu uzak hafıza etkilenmezken yakın bellek bozulur ve Karsakoff adını alan bozukluklar gözlenir (Dere 2000).

2.6.2.1 Diyabetin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi

Diyabet birçok kognitif defisit, artan demans riski ve daha başka bilinçle ilgili problemlerle ilişkilidir. Bu defisitler beyinde nörofizyolojik ve yapısal değişikliklere paralel olarak oluşur. DM oluşturulmuş hayvanlarda hipokampal sinaptik plastisitede oluşan zorlu değişikliklerle ilişkili olarak spasyal hafızada bozukluklar meydana gelir. Moleküler düzeydeki bozukluklar ise glutamat reseptörlerinde değişiklik, ikincil taşıyıcı sistemler ve proteinkinaz bozukluklarını içerebilir. Diyabetik ensafalopati ise henüz tam açığa kavuşturulamamıştır fakat beyin ve diyabetik nöropati ile ilişkisi açıktır. Metabolik ve vasküler değişikliklerin ilişkisi kronik hiperglisemiyle alakalıdır ama insülinde bozukluk büyük olasılıkla beyin ile ilişkilidir (Gispens ve Biessels 2000).

2.6.2.1.1 Bilinç ve Plastisite

Santral sinir sistemi ve diyabet ilişkisi ilk Reske-Neilsen ve Lundback tarafından 1963' te uzun süreli diyabet sonrası yapılan otopsi sonucu görülen ensefolopati ile tanımlanmıştır. Lawrens 1942' de ölümcül olan ve beyin hasarına yol açan hipoglisemiyi, Fineberg ve Altschul (1952) ise ölümcül olmayan ve beyin hasarına yol açan hipoglisemiyi tanımlanmıştır. Grunnet 1963' te serebral aterosklerozun erken yaşlarda ve diyabetik

olmayanlara göre daha fazla serebrovasküler kazalara neden olduğunu vurgulamıştır (Bale 1973).

Hayvan modellerinde davranışsal seviyede bilinç ile ilgili gözlemler sonucu altta yatan hücrel ve moleküler işlemler ile bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda, hipokampüse dikkat çekilmiştir. Medial temporal lob yapısı sonucu öğrenme ve hafızanın belirli türlerinde önemli bir rol oynar ve anatomik ve fizyolojik özellikleri iyi tanımlanması bu türlerin bilinmesi için önemlidir. Sinaptik bağlantılardaki aktiviteye bağlı sürdürülebilir değişiklikler hipokampal nöronlarda hücrel düzeyde bilgi depolanmasını ve uzun süreli potansiyalizasyon ve depresyonu (LTP/LDP) yani sinaptik plastisiteyi sağlamıştır. Son yıllarda sellüler ve moleküler düzeyde yapılan nöroscience çalışmaları LTP ve LDP' nin altında yatan mekanizmaları belirlemek için hayvan modellerinde sık karşımıza çıkmaktadır (Biessels ve Gispen 2005).

Yapılan çalışmalarda tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda diyabetin yol açtığı defisitler nöropsikolojik testlerle gösterilmek istenmiştir. Tip1 diyabette öğrenme ve bellekte, problem çözmede mental, motor hızda bozukluklar tespit edilmiştir. Bu defisitler genelde orta düzeyde bazen de ciddi bir şekilde gözlenmiştir. Farklı bilişsel alanlardaki bozukluklardan dolayı ve çalışmaların ince detaylarından dolayı çalışmalar arası farklılıklar bulunmuştur. Hipoglisemi ve hiperglisemi beyni farklı etkileyecektir denilmiştir (Gispen ve Biessels 2000).

Tip2'li hastalarda nöropsikolojik testlerin sonucunda orta derecede kognitif bozukluklar, özellikle sözel bellekte karmaşık bilgi işleme bölümünde problemler gözlenmiştir. Temel dikkat süreçleri, motorlu reaksiyon zamanı ve kısa süreli hafıza nispeten etkilenmez denilmiştir. Tip 2 için bilişsel risk faktörleri kronik hiperglisemi, dislipidemi ve periferik nöropatidir diye tanımlanmıştır. Yapılan nörofizyolojik ve nöroradyolojik çalışmalarda diyabetin beyni etkilediği kanıtlanmıştır. Görsel, işitsel beyin sapı latanslarının diyabet sonucu özellikle MSS'nin iletimini bozduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Nöroradyolojik çalışmalar sonucu kortikal ve subkortikal atrofi ve beyaz cevherde hiperintensitede artış gözlenmiştir. Diyabet beyinde nörofizyolojik ve nöroradyolojik değişikliklerle paralel olan yavaş ilerleyen, klinik olarak önemli bilişsel aktiviteler ile karakterize bir '**ensefalopati**' ile ilişkilidir. Diyabetik ensefalopati tam olarak anlaşılmasa da periferik nöropati ve beyin yaşlanmasının gelişmesi ile ilgili olduğu vurgulanmaktadır (Gispen ve Biessels 2000).

2.6.2.1.2 Diyabetik Ensefolapatinin Patogenezi

Hipergliseminin toksik etkileri: Polyol akı yolunun artması, sorbitol birikimi, myo-inositol tüketimi, oksitadif stres artışı, non-enzimatik protein glikasyonu, Ca^{+2} hemostazis bozulması

Serobrovasküler değişiklikler: Anjiopati, kan akımının azalması, vasküler reaktivite bozukluğu

Nörotropik değişiklikler: Örneğin IGF azalması

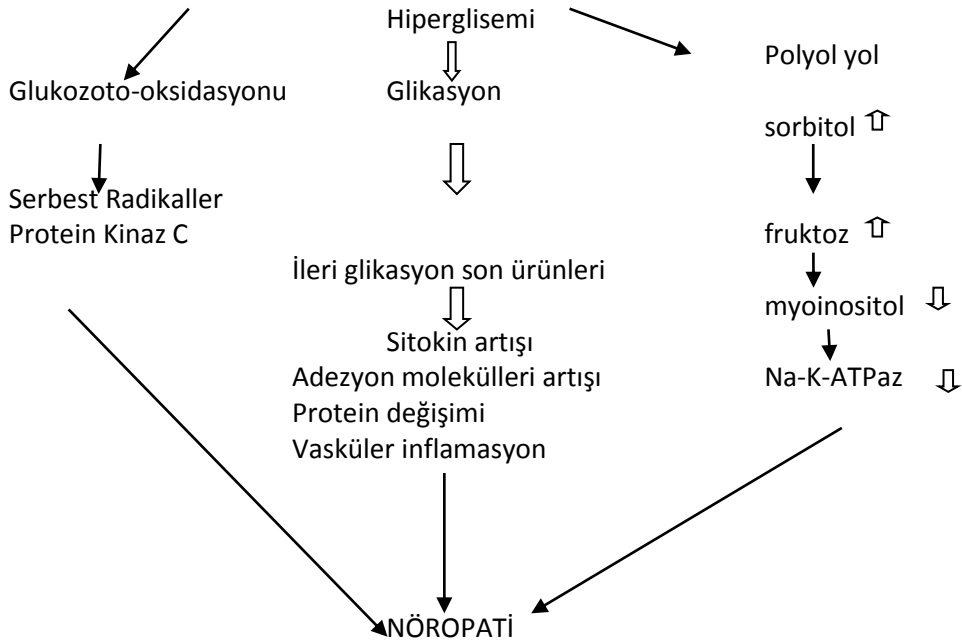
Nöromodulator değişiklikler: Serebral insülin seviyesinin değişmesi, insülin reseptörü ve insülin reseptör sinyalinin değişmesi

Diyabetik ensefolapatinin nedenleri sorgulandığında en çok diyabetik nöropati ile ilişkisi göze çarpar. Sonradan vasküler disfonksiyona neden olması, düşük sinirsel kan akımı ile ilişkisi ve endonöral oksijen azlığı, trofik desteklerdeki değişiklikler ve direkt toksik durum sinirlerdeki yüksek kan glikoz seviyesinin etkileridir. Diyabetik nöropati gibi vasküler disfonksiyon, diyabetik ensefolapatide önemli bir rol oynamaya muhtemeldir. Vasküler değişiklikler, bazal kapiller membran kalınlaşması, kapiller densite azalması, bölgesel serebral kan akımının azalması insan ve ratlarda benzer bulunmuştur. İnsülin benzeri büyüme faktöründe serebral ekspirasyonda azalma nörotrofik destek değişikliklerindedir. Hiperglisemi beyinde glikoz seviyesinin artışı ile ilişkili olarak örneğin periferik sinirlerde polyol yolu adı verilen glikozu sorbitol ve früktoza dönüştüren bir duruma neden olur. Periferik sinirlerde sorbitol seviyesinin artmasıyla bağlantılı myo-inositol seviyesinin azalması, bununla bağlantılı fosfoinosit metabolizmasının bozulması, diagliserol jenerasyonunun bozukluğundan dolayıdır. Sonradan oluşan bu değişiklikler proteinkinaz C aktivitesi ile ilgilidir ve protein C kinaz aktivitesinin periferik sinirlerde değişmesi ile ilgili görüş birliği bulunmaktadır (Gispén ve Biessels 2000).

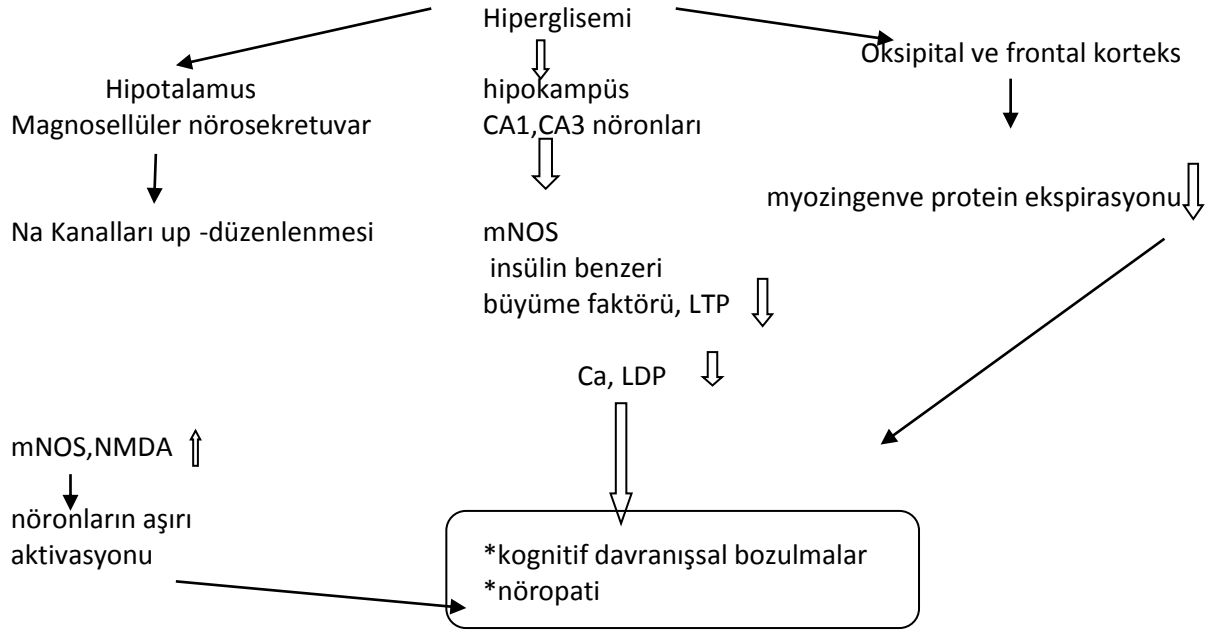
Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonu seviyesinin artışı buna bağlı olarak oksidatif stresin diyabetin ilerlemesinde katkısı olduğu vurgulanmaktadır. Bununla beraber artan oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin değişmesiyle diyabetin komplikasyonlarının arttığı yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır. Nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizması farklılıklarına bağlı metabolik stres, sorbitol yol çalışması, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonrası doku hasarı sonrası serbest radikallerin artışı antioksidan savunma sisteminin bozulmasında rol oynamaktadır.

Hiperglisemi sonucu santral sinir sisteminde glikoz oto-oksidasyonunda, glikasyonda, poliyol yol da bozukluklar meydana gelmektedir.

Glikoz, elektron taşıma zincirinde oksidatif fosforilasyonda yer alırken, oksidasyonu ise NADH(nikotinamid dinükleotid) ve flavin adenin dinükleotid (FAD) üretiminden sorumludur. Aktif olarak hiperglisemi sonucu hipotalamik nöronlarda değişiklikler örneğin supraoptik ve paraventriküler nükleusta bulunan bazı hücreler vazopressin salgılar ve sodyum kanallarının bu şekilde regülasyonu sonucu hücrelerde dejenerasyon oluşur. NMDA artışı sonucu hücre içi Ca^{+2} ve NO artışı gerçekleşir ve nöronların aktivite artışı sonucu glutamat toksitesi gelişir (Dheen ve ark. 1994, Klein ve Waxman 2003).



Şekil 2.3. Diyabet sonucu merkezi sinir sisteminde meydana gelen olaylar 1 (Yorulmaz 2013)



Şekil 2.4. Hiperglisemi sonucu merkezi sinir sisteminde meydana gelen olaylar 2 (Yorulmaz 2013)

Hipokampal nöronlarda ise kognitif ve davranış problemleri ensefalopati tabanlı olarak ileriki aşama da ise demans ile kendini gösterir. Galanin reseptör 2, sinüklein gama gibi birçok genle birlikte protein kinaz C, epsilon gibi diğer tür genlerde değişiklikler ortaya çıkmaktadır ve bununla birlikte lipid metabolizmasında bozukluklar, oksidatif bozulmalar meydana gelmektedir. Yapılan birçok çalışmada belirtildiği gibi hipokampüste hiperglisemi sonucu CA 1 ve CA 3 bölgelerinde bozukluklar oluşmakta hücre içi Ca^{+2} artışı sonucu uzun süreli depresyon ve potansiyalizasyonda değişiklikler oluşmuştur. Bu durum nöronal apoptozise eğilimi arttırmış ayrıca bu bölgedeki değişiklikler sonucu nitrik oksit sentez mRNA ve protein derişimleri azalmıştır ve LTP'nin azalması ile öğrenme ve bellekte bozukluklara yol açtığı gözlenmiştir. (Yorulmaz 2013).

2.7 Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Oksidan ya da prooksidan serbest radikaller reaktif karakterli maddeler ve bunları üreten tüm faktörlerdir. Reaktif maddenin artışı sonucu hücre hemostazının olumsuz etkilenmesi antioksidan denilen hücre membranında bulunan vücut sıvıları ile olur. Vücutta bulunan fizyolojik dengenin ürünü olan serbest radikaller oksidan-antioksidan dengelyi sağlamaya çalışırlar. Oksidanlar lehine bozulma membran lipidleri, proteinler,

DNA'nın yapısal bütünlüğünde bozulmalar ve hastalıklar oluşurken, bu dengenin korunmasında vitaminlerin gücü kuşkusuz göz ardı edilemez.

Soluduğumuz havada bulunan oksijen aerobik yaşam için temel olan karbon ve hidrojen içeren besinlerin yakılması sonucu kimyasal ve temel enerji ile oluşur. Bu kimyasal tepkimeler yaşam için önemlidir ve bunlarda indirgenen oksijen reaktif olmayan türleri olan ara ürünler oluşur. Bu tarz reaktif kökenli metabolitler ve prooksidan veya oksidan madde adını alır. Bunlar hücre homeostazının sağlanmasında önemlidir (Yılmaz 2006).

Pozitif, negatif, nötr olabilen bu radikallerden serbest radikal adını alanlar; elektron transferi, enerji yapımı gibi metabolik aktivitelere katılırlar fakat hücre hasarına kontrolsüz davranışları sebep olabilir. Nedeni ise lipid, protein, DNA ve nükleotid gibi bileşiklere etki edip yapısal bozukluklara sebep olmasıdır (Altan ve ark. 2006, Koca ve Karadeniz 2014, Southorn ve Powis 1988).

2.7.1 Serbest Radikal ve Antioksidan Türleri

Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü olan süperoksit, moleküler hasarda zayıf olan hidrojen peroksit, en reaktif olan oksijen metaboliti hidroksil başlıca serbest radikallerdendir.

2.7.1.1 Antioksidanlar

Radikal ürünleri ve reaksiyonlarını inhibe edicidirler. Sellüler antioksidanlar, SOD (süper oksit dismutaz), GPx (glutasyon peroksidaz), Katalaz (CAT), sitokrom oksidaz gibi ürünleri indirgerler. Süperoksid dismutaz, süperoksidin giderilmesi reaksiyonlarında katalizör görevindedir. Katalaz, H₂O₂'nin yüksek derivasyonların giderilmesinde rol alır. Glutasyon peroksidaz ise H₂O₂'nin düşük derişimlerinin giderilmesine görevli iken, sitokrom oksidaz oksijenin indirgenmesi basamaklarında reaktif tür oluşumu engeller (Parks ve ark. 1983).

Membran antioksidanlarından olan Vitamin E, Koenzim Q, beta karoten ise en bilindikleridir. E vitamini membran lipidlerinde çözünüp preoksidasyon zincirinin kırılması ile ilgili iken, Koenzim Q mitokondrial metabolizmada, beta karoten ise singlet oksijen oluşumunun inhibe edilmesinde görevlidir (Parks ve ark. 1983).

Ekstrasellüler oksidanlar ise askorbit asit, transferin, laktoferrin, haptoglobinler, hemopeksin, albumin, serüloplazmin, bilirübin, ürik asit ve glikoz'dur.

Radikal üretiminin artması, dengelenememesi sonucunda inflamasyon, yaşlanma ve karsinogenezis, akciğer problemleri, iskemi reperfüzyon zedelenmesi, diabetes mellitus, romotoid artrit, pankreatitis, ateroskleroz, peptik ülser gibi değişik hastalıklarda etken olup bu durumun hemostazın bozulmasına katkıda bulunduğu vurgulanmaktadır (Parks ve ark. 1983).

Öldürülmüş mikroorganizmalar tonusu yarılanmış düz kaslar ve pü450 oksidasyonlar gibi önemli fizyolojik reaksiyonları düzenleyen serbest radikallerin tehlikeli olduğu yönündeki yaklaşımlar yanlıştır doğru olan bu radikallerin aşırı artışıdır. Zararların ortadan kaldırabilmesi için kullanılan antioksidan maddeler saf ve spesifik olmadığından yeni tedavilerin bulunması önemli bir konudur (Yılmaz ve Aslan 2000).

Diyabete bağlı gelişen nöropati ile beyinde yavaş ve progresif bozukluklar gelişmektedir ve beyin görüntülemelerinin artması ile bu mikrovasküler düzeydeki problemler daha fazla tespit edilebilmektedir. Diyabetik ensefolopatinin nedeni tam olarak aydınlatılamamışsa da artmış ileri glikasyon ürünleri, oksidatif stres, mikrovasküler değişiklikler diyabetik periferik nöropati ile ilişkilendirilmesi olasıdır (Gispén ve Biessels 2000, Monschot 2006).

Tip2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalar sonucu nöronlarda iletimin yavaşladığı ve bazı latansların arttığı, beyin fonksiyonlarında bozuklukların görüldüğü saptanmıştır. Görüntülemeler sonucu kan-beyin bariyerinde bozulmalar ve geçirgenlikte bozukluklar saptanmaktadır. Bu değişimleri sonucu merkezi sinir sisteminde çeşitli bozuklukların oluşabileceği savunulmaktadır (Donald ve ark. 1984, Starr ve ark. 2003).

Diyabetle ilgili asetilkolin patolojileri gibi deneysel çalışmalarda, kronik diyabetik sıçanlarda kan beyin bariyerinin bozulduğu ve kolin transportunda azalmaların olduğu vurgulanmaktadır (Sredy ve ark. 1991).

2.8 Zeytin Yaprağı Ekstresi

2.8.1 Zeytin

Zeytin, zeytingiller familyasının botanik çalı grubunda yer alan dilbudak, yasemin, kurtbağrı, leylak gibi bir bitkidir. Yunanistan, İsyanya, İtalya, Fransa, Türkiye, İsrail, Fas

ve Tunus gibi ülkelerde bulunan geneleksel olan bu bitki, bolluk, şan, barış, ve dalları dostluk oyunları ve kanlı savaşlarda zafer tacı olarak kullanılmıştır (Sedef ve Karakaya 2009).

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yaygın olarak bulunan uzun ömürlü bir ağaç olması ile birlikte yaprakları Akdeniz ülkelerinde ve Avrupada geleneksel tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca meyveleri ve meyvelerinden elde edilen işlenmiş zeytin yağı için de yetiştirilmektedir (Komacı ve ark. 2003, Çoban ve ark. 2014, Tezcan ve ark. 2014).

Terapatik etkileri ile ilgili ilk çalışmalar 1859 yıllarında başlamıştır. Meyvesi, beslenme ve antioksidan özelliği ile vücut savunmasında kullanılmaktadır (Garcia ve ark. 2008).

Araştırmalar zeytinyağı kadar zeytin yaprağı ekstrelerinden elde edilen bileşiklerin antihipertansif, antiaterojenik, kardiyoprotektif, hipokolesterolemik, hipoglisemik, antimikrobiyal, antiviral, antitümoral antienflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Miljkovic ve ark. 2009).

Zeytin yaprağı ekstrelerinin oksidatif parçalanmaları önleyebilen fenol bileşikleri (oleuropein, vercasbosit, flavonlar flavanoller) gibi, flavanoidler, fenolik asitler ve terpenoidleri içerdiği bilinmektedir. Oleuropein, zeytin yaprağı ekstresinde fazla oranda bulunur ve antienflamatuvar özellikli güçlü bir antioksidandır. Antioksidan özelliği sayesinde zeytin yaprağı ekstraktı direkt veya besin takviyesi olarak kullanıldığında hem ticari hem de biyolojik öneme sahiptir (Miljkovic ve ark. 2009).

Akdeniz ülkelerinde yetişen ve yaklaşık 8 milyon hektarlık alanda bulunan zeytin bitkisinin %98'i bu ülkelerden karşılır (Guinda ve ark. 2004).

Hasat sırasında toplanan zeytin yaprakları zeytinin yaklaşık %10'unda bulunur ve çok önemli olan işlevlere sahiptir (Guinda ve ark. 2004).

Zeytin ağacı meyvesi yaprağı dâhil çok önemli olan antioksidan aktivitesi ile çok fazla araştırılan bir bitkidir (Bouaziz ve Sayadi 2005, Bouaziz ve ark. 2004).

Doğal antioksidan özelliği fenolik içeriği ile ilişkilidir aynı zaman da yüzyıllardır barışın sembolü olarak anılmaktadır. Ateş ve sıtma gibi hastalıklarda eskiden beri kullanılan zeytin bitkisi içerdiği oleuropein bileşeni sayesinde biyoaktif özellik göstermiştir (Garcia ve ark. 2000; Ranalli ve ark. 2006, Ahlea ve ark. 2004).

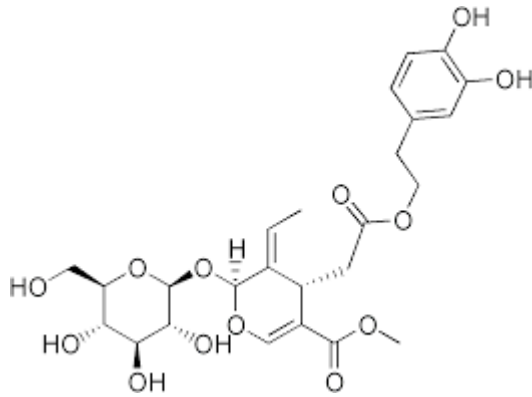
Son yıllarda doğal kaynaklardan aktif bileşen elde etmeye yönelik yapılan çalışmalar sentetik oksidanların potansiyel tehlikeleri sonucu daha da artmıştır (Ahlea ve ark. 2004, Hasnat ve ark. 2014).

Fotokimyasal olarak adlandırılan ve bitkilerin bileşiminde bulunan poliferol antioksidatif, antimikrobiyal, antipoliratif, antiviral ve antiinflamatuvar özellikler sayesinde bitkilerde oluşabilecek hücre çoğalması ve inflamasyon önlenmektedir (Sun ve Sun 2002).

Ayrıca gıda, kozmetik, ilaç endüstrilerinde de zeytin bitkisinin doğal bileşenleri kullanılmaktadır. Gıda ürünlerinin işlenmesi ve depolanmasında da antioksidanların işlevleri nedeniyle doğal antioksidan ihtiyacı için son zamanlarda araştırma konularından biri de zeytindir (Wanasundara ve Shahidi 1998).

Dolayısı ile zeytin ve yan ürünlerinde olan bileşiklerin araştırılması çok gündemdedir. Oleuropein sekuroid grubunun 4 acı bileşenlerindedir ve *O.europaea* L. adlı meyveden, 3,4-dihidroksifeniletanol (hidroksitirosol) ile β -glukozilatenolikasidin heterosiklik esterinden meydana gelmektedir (Visioli ve ark. 2002).

İlk olarak Bourquelot ve Ventilesco (1908) tarafından, kimyasal yapısı ise Panizzi ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (Walter 1973).



Şekil 2.5. Oleuropeinin kimyasal yapısı (Yıldız ve Uylaşer 2011)

Oleuropein, β -glikosidaz enzimi vasıtasıyla glikoz ve oleuropein aglikonuna çözümlenir bu analiz sonucu oluşan hidroksitirosol yüksek biyoaktif fenolik moleküldür (Briante ve ark. 2002).

Zeytin ve zeytin yaprağında fazla oranda fenolik bileşik bulunmaktadır. Fenolik bileşiklerin yağların bozulmasına karşı kuvvetli antioksidan etkileri sayesinde insan sağlığı

açısından da bazı hastalıklara karşı olumlu etkileri olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Zeytin yetişen yerlerde son zamanlardaki zeytin yaprağındaki fenolik bileşiklerin tespit edilmesine yönelik çalışmalar artmıştır. Deneysel hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda zeytin yaprağı ekstraktının kan basıncını düşürdüğü, koroner arterlerinde kan akışını hızlandırdığı, aritmiyi önlediği, bağırsak kasları spazmlarını durduğu gibi sonuçlar bulunmuştur (Garcia ve ark. 2000).

Oleuropein; antimikrobiyal, antioksidatif, antiaterojenik, yüksek antioksidan potansiyali, antiinflamatuar etkisi (5-lipoksigenaz enzimini inhibe ederek), hipotansif aktivitesi (kan basıncını düşürücü), kardiyoprotektif (LDL oksidasyonu inhibisyonu ve trombosit-kan hücresi agregasyonu), hipoglisemik (kan şekeri düşürücü), antihipertansif (vasodilatator-hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar), antiviral (HIV virüsüne karşı bile etkili), sitostatik (hücreleri öldüren) (McCoy hücrelerine karşı), mollusisidal (salyangozlara karşı olan toksik etki), endokrin-hormonal, enzim modülatörü gibi aktivitelerinin bulunduğuna yönelik yapılan araştırmalar sonucu kanıtlar mevcuttur (Ficarra ve ark. 1991, Visoli ve ark. 1998, Walter ve ark. 1973).

Eskiden beri zeytin yaprağının iltihabi reaksiyonu önleyici olarak ve sıtma hastalığının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Zeytin yaprağı ekstresinin hayvanlarda kan basıncını düşürdüğü (Samuelsson 1951) ve koroner damarlarda kan akışını arttırdığı (Zarzuelo 1991), kalp ritminin düzensiz olmasına ve barsak kas spazmlarına engel olduğu vurgulanmaktadır. Başka bir çalışmada ise yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Aerobik hücrelerinin metabolik reaksiyonları sonucunda oluşan serbest radikaller reaktif bir tavır gösteren ve en sondaki yörüngelerinde elektrona sahip olan atom ve moleküller sonucu oluşur. Oksijen serbest radikalleri hücre büyüdüğünde oluşan oksijen harcanması sonucu gelişir ve farklı moleküllerle iletişimi sonucu hidroperoksit, farklı peroksit oluşumuna sebep olur (Torel ve ark. 1986).

Redoks özelliğe sahip olan ve farklı kimyasal yapıya kabul edilen flavonidler, fenoller, oleoperosidler hidroksil gruplarından olup biyolojik aktiviteye sahiptir ve antioksidan olarak kabul edilmektedirler. B halkasında bulunan o-dihidroksi (katesol) yapıları, 2-3 konjuge çift bağa sahip B halkası elektron delokizasyonundan sorumlu iken, 3. ve 5. Karbon atomlarında radikal tepkime için hidroksil gruplarının bulunması antioksidatif kapasitelerinin açıklanması için önemlidir (Visoli ve ark. 1998, Bors ve ark. 1990).

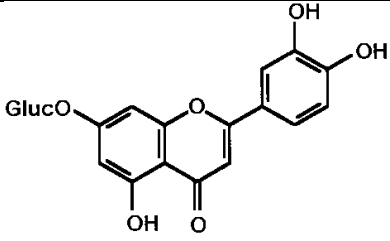
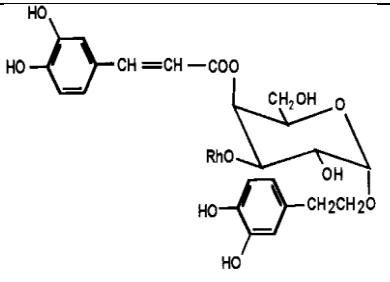
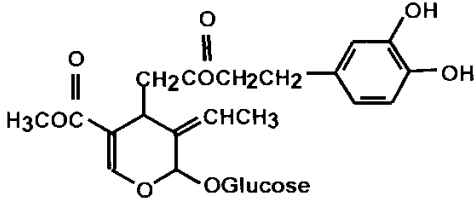
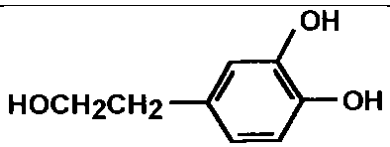
Yapılan bir çalışmada zeytin yaprağının 5 çeşit kimyasal fenolik madde içerdiği bulunmuştur. Oleuropeosidlerden oleuropein ve verbaskosid; flavonlardan luteolin-7-glikozidi, apigenin-7-glikozidi, diosmetin-7-glikozidi, luteolin ve diosmetin; flavonollardan rutin; flavan-3-ol, kateşin; fenollerden tirosol, hidroksitirosol, vanilin, vanilik asit, kafeik asit olarak gruplandırılmıştır. Zeytin yaprağında sırasıyla; oleuropein (% 24.54), hidroksitirosol (% 1.46), luteolin-7-glikozidi (% 1.38), apigenin-7-glikozidi (% 1.37), verbaskosid (%1.11), tirosol (% 0.71), vanilik asit (% 0.63), diosmetin-7-glikozidi (% 0.54), kafeik asit (% 0.34), luteolin (% 0.21), vanilin, rutin ve diosmetin (% 0.05), kateşin (% 0.04) oranlarında bileşenlerin olduğu vurgulanmıştır. Verbaskosidin hidroksitirosol ve kafeik asidin konjuge glikozidi ve hidroksitirosol oleuropeinin yapısında olduğu belirtilmiştir (Silva ve ark. 2006).

2.8.2 OLE (Olive Leaf Extract)-Antioksidan Özelliği

Kimyasal sinyalizasyon olayları, bağışıklık, enerji ihtiyacı için olmazsa olmaz olan reaktif oksijen ve nitrojen türleri insanda var olan ve devam eden çeşitli enzimler tarafından üretilir. Bunlar genelde SOD, CAT gibi enzimlerdir ve bunların aşırı artışı DNA lipid ve protein metabolizmasında hasara yol açar ve bu enzimlerin seviyesi yükselir. Antioksidanlar bu enzimlerin seviyesini düşürüp, yapılan diyet ise hastalıkların etkilerini azaltıp, DNA lipid ve proteinlerde oluşan hasarları önlemektedir (Benavente-Garcia ve ark. 2002).

OLE-fenolik içeriğinde ise önemli olan oleuropein hidrokortizole ayrışıp ekstraktın içeriğindeki antioksidan oranını artırır ve bu fenolik içerikler genelde benzer özellikler gösterirler.

Çizelge 2.4.OLE'nin Kimyasal Yapıları (Benavente-Garcia ve ark. 2002)

Luteolin-7-glucosid	
Verbaskosit	
Oleuropein	
Hidrokokortizol	

Zeytin yaprağı ekstresinde bulunan fenolik bileşiklerin içeriği, ağacın türüne, yaprağa, toplandığı döneme bağlı olarak değişmektedir. En yüksek oranda bulunan oleuropein o-dihidroksi grubu yüzünden yüksek antioksidan seviyeye sahiptir. Bu sebepten dolayı oleuropein tıp gibi alanlarda daha fazla kullanılmaktadır (Ranalli ve ark. 2006).

Oleuropeinin diyabet üzerine etkilerini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. İnsülin salınımı eğer glikoz salınımıyla birlikte ise bunu etkilemesi ve periferden gelen glikozun birikmesi üzerine etkisi bu konuyla ilgili bazı teorilerdendir. Alloksan ile diyabet modeli oluşturulan tavşanlara günlük 20 mg/kg oral olarak verilen oleuropein ekstresi sonucu oksidatif stres nedeniyle meydana gelen komplikasyonların azaldığı ve glikoz seviyesinde önemli azalmaların olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Al-Azzawie ve Alhamdani 2006).

2.9 Ölçüm Yöntemleri

2.9.1 Hayvanlar için Kullanılan Davranışsal Testler

Nörobiyolojik ve davranışsal çalışmalarda maymun ve sıçan en yaygın kullanılan hayvanlardır. Maymun evrimsel yakınlıktan dolayı tercih edilirken bakımının zor ve pahalı bir hayvan olması nedeniyle çok kullanılmaz. Sıçanlar ise üretimi rahat, ucuz olması nedeni ile Wistar Albino, Spraque-Dawley, Long-Evans, Brown Norway gibi türleri çok tercih edilmektedir. Ayrıca deneysel modeller de çok kullanılmaktadır. Alzheimer, Parkinson ve depresyon çalışmaları için çok tercih edilen türlerdendir.

2.9.2 En Yaygın Kullanılan Davranışsal Testler

1. Duyu- motor koordinasyon testleri

Rotated /akselerod testi

2. Lokomotor aktivite ölçümü

-aktivite testi

-açık alan deneyi

3. Kaygı ölçümleri

Artı labirent testi

4. Öğrenme ve bellek testleri

-pasif kaçınım testi

-aktif kaçınma ve kaçma testi

-Mekânsal bellek testleri

-labirentler

-t-labirent ve Y-labirent

-Yükseltilmiş radyal labirent

-barnes labirenti

-Morris su tankı (water maze)

-dönen arena

-olay arena

-örneğe gecikme eşleştirme testi

5. Dikkat testi

-beş seçim tepki hızı testi (Lindner 1997; Tan ve ark. 2015).

2.9.3 Morris Su Tankı (MWM)

Deneyimler sonucu biyokimyasal elektriksel ve yapısal değişikliklere göre yeni sinaptik bağlantıların oluşması ile öğrenme gerçekleşir (Lindner 1997, Tan ve ark. 2015).

Morris Maze 1980-1982 yılları arasında Richard Morris ve arkadaşları tarafından deneysel ve klinik çalışmalarda spasyal hafıza ve öğrenmeyi test etmek için geliştirilmiştir. Bu nedenle davranışsal nörobilimde en fazla kullanılan popüler bir cihaz haline gelmiştir. Morris su tankı yarısı opaklaştırılmış su ile dolu yuvarlak bir tanktır. 60 cm yüksekliğinde 120-200 cm çapında olan bu yuvarlak tank, 24 ± 1 C° su ile doldurulmaktadır. Fare ya da sıçanı takip eden bir video sistemi ile bilgisayar destekli program ile yapılmaktadır. İçinde bulunan gizli platform çıkış için kullanılmaktadır. Hayvanların platforma ulaşma süresi, yüzme hızı, yüzerken kat ettiği yol ve mesafe, geçen süre hepsi bu programdan hesaplanabilmektedir. Uzaysal öğrenme, hafıza, nörobiyoloji ve nörofarmakoloji ve bilişsel bozuklukların saptanmasında kemirgen modellerinde ve yaşa bağlı kognitif defisitlerin belirlenmesinde daha çok tercih edilmektedir (Lindner 1997, Tan ve ark. 2015).

Morris su labirentinde, mekânsal öğrenme için duvarlara asılmış ipuçları bulunmaktadır. Temel protokolda bazı değişiklikler yaparak deneme bağımlı latans ya da diskriminasyonel öğrenme değerlendirilebilir. Sudan kaçış olduğu için aktivite veya küçük kitlesel farklılıklar deneyi etkilemediği için deneysel modeller için idealdir. MWM'in güçlü bir hipokampal sinaptik plastisite ve NMDA reseptör faktörü ile ilişkili güvenilir bir test olduğu kanıtlanmıştır (Hooge ve Deyn 2001, Lindner 1997).

Test belli bir seviyeye kadar su ile doldurulmuş bir havuz ve hayvanın sudan çıkmasını sağlayacak bir platform içermektedir (Morris 1981). Deneylede farklı büyüklüklerde tank ve platformlar kullanılmıştır (Morris 1984).

Testte sıçanın platformu bulabilmesi için tankın bulunduğu odaya ve duvarlara çeşitli ipuçları asılmıştır. Çalışma esas olarak öğrenme, araştırma, tekrarlı öğrenme ve işaretli platform testlerinden oluşmaktadır. Morris su labirentinde hafızayı ölçmek için de bazı testler planlanmıştı ki platformu bulmak için yüzmesi, farklı öğrenme/araştırma testleri, protokolleri bunlardan bazılarıdır (Hooge ve Deyn 2001)

Genellikle test başta görünür olmayan platformun olduğu bölüm, sonra da görünür hale gelen platform bölümü şeklinde uygulanmaktadır. İlk kısımda bir aksaklık ikincisinde

ise normal performans saptanırsa eğer, hipokampal spesifik disfonksiyon olduğuna dair bir kanıt elde edilmiş olur (Richard 2008).

Uzaysal öğrenmenin hipokampüsle bağlantılı olduğu ve hipokampüs lezyonu olan sıçanların gizli platformun yerini saptayamadıkları vurgulanmıştır (Hooge ve Deyn 2001).

İkinci kısmında problem tespit edilirse bu hayvanın motivasyon veya sensorimotor açıdan bir problemi olduğunun kanıtıdır (Morris 1984).

Bu durum testin hipokampal aktivite (öğrenme kısmı ile) ve genel davranışsal performans yetenekleri gibi hipokampal olmayan aktivitelerden (işaretli platform testinde ölçülen) fark edilmesinde önemlidir (Gerlia 2001).

3.2.10 Deneysel Diyabet Modelleri

Kronik olarak tanımlanan bazı hastalıklar için patogenezin anlaşılması, hastalık henüz belirginleşmemişken hastalıktan korunma ve tedavi imkânlarının belirlenmesi amacıyla deneysel hayvan modeli kullanımı yaygındır. Alloksan, streptozotosin, dithizone, 8-hidroksikinolin, Rodentisid-Vacor, diet nitrozaminleri gibi birçok kimyasal madde ile diyabet oluşturulabilir. Ayrıca bio-Breeding rat, non-obezy diyabetik fare, macaca maymunu, keeshand köpeği, yeni zelanda tavşanı gibi deneysel spontan modeller ve virüs ve trans genetik yolla oluşturulan diyabet modelleri de mevcuttur (İrer ve Alper 2004, Dunn ve ark. 1944, Pushparaj ve ark. 2000).

Alloksan bir ürik asit türevidir. Genellikle monohidrat formu olarak kullanılmaktadır. Alloksanın stabil olma durumu, pH'ın 3 'ün altında normal koşullarda oda ısısında solüsyon içerisinde olması ve pH'ın 7 olduğu durumda ise asit dönüşümü önlemek için 4° derecede saklanması şartlarına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda subkutan, intraperitoneal ve intravenöz olarak 40-150 mg/kg dozlarda alloksan diyabet oluşturmak amacıyla hayvanlara uygulanmıştır. Deney hayvanlarında kronik diyabet oluşturmak için; pankreastan salgılanan öldürücü düzeyde insüline bağlı hipoglisemi sonucu ölümleri önlemek için alloksan verilmesinden 4-6 saat sonra %20'lik glikoz solüsyonu intraperitoneal yolla daha sonra ise 24 saat boyunca %5'lik glikoz solüsyonu içme suyu içerisinde verilerek sağlanmıştır. Kandaki glikoz seviyesi 5-8. günlerde ölçülür, 150 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik olarak tanımlanır (Dunn ve ark. 1944).

STZ (Streptozotosin), pankreasın β hücreleri üzerinde toksik etkiyi, yapısında bulunan glikoz molekülü sayesinde plazma membranındaki glukoreseptörlere

bağlanmasıyla glikozla uyarılan insülin salınımını bloke ederek başarır. STZ genelde nükleer DNA üzerinde etkilidir ve hücre içine dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyonla sonuçlanır. Pankreas β hücrelerini etkileyip insüline bağımlı ve insülinde bağımsız diyabete sebebiyet verebilir (Szkudelski 2001).

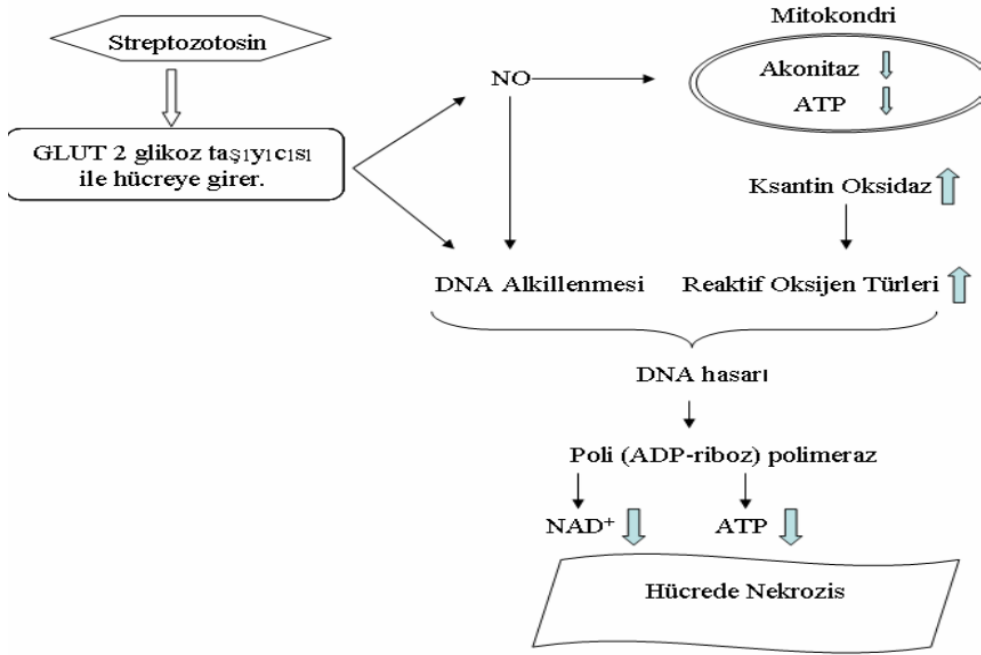
Streptozotosin nötral pH'da hızla dekompoze olması sonucu optimum stabilitesinin korunabilmesi ancak ortamın pH'ının 4-4,5 olmasına bağlıdır. Bu yüzden çözündürülürken sitrat tamponu ile kullanılması gerekmektedir. Katı halde stabil olmaması ve yapısındaki glikoz molekülünün konumuna göre alfa ve beta izomerlerinin karışımı şeklinde olması sebebi ile dondurulmuş olarak saklanması ve ışıktan korunması gerekmektedir. Erişkin sıçanlarda tek doz (40-60mg/kg) intravenöz yolla streptozotosin uygulamasının insüline bağımlı diyabet oluşmasına, yeni doğan sıçanlarda ise tek doz intraperitoneal ya da intravenöz olarak 100 mg/kg streptozotosin uygulanmasının insülinde bağımsız diyabete sebep olacağı vurgulanmaktadır (Özbek 2007).

Farelerde yapılan çalışmalarda streptozotosin deneysel diyabet oluşturmak için sitrat tamponu içinde çözündürülmüş pH 4,5 olan streptozotosin 200 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak tek doz halinde uygulanmıştır. Uygulamanın yapıldığı gün içerisinde farelerde diyabet oluştuğu farz edilmektedir. Ayrıca başka bir çalışmada 150 mg/kg tek doz uygulanan streptozotosin deneysel diyabet oluşturduğu ifade edilmektedir (Özbek 2007).

Sıçanlarda streptozotosin oluşturulan diyabet 20 mm sodyum sitrat tamponu (pH: 4,5) içerisinde taze olarak hazırlanmış streptozotosin çözeltisinin (buzlu ortamda korunması) 65 mg/kg olacak şekilde tek doz olarak periton içine enjekte edilmesi ile gerçekleşir. Başka bir çalışmada ise 50 mg/kg streptozotosin tek doz uygulandıktan sonra ölçülen plazma glikoz düzeyinin 250 mg/dl olması sıçanların diyabetik olarak kabul edilmesine sebep olmuştur. Aynı şekilde bir önceki gece aç bırakılan sıçanların 0.1 M sitrat tamponu içerisinde (pH: 4.5) çözündürülmüş streptozotosin 60 mg/kg olarak uygulanması sonucu 72 saat sonra ölçülen açlık kan şekerinin 250 mg/dl ve üzerinde olması sıçanların diyabetli kabul edilmesine ve diyabetik gruba dâhil edilmesine neden olduğu saptanmıştır. Sonrasında yem ve su alımının serbest bırakıldığının vurgulanmıştır (Pushparaj ve ark. 2000, Öntürk ve Özbek 2007).

2.10.1 Streptozotosin ile Oluşturulan Diyabet Sonucu Görülebilecek Komplikasyonlar

2-deoksi-2-(3-metil-nitrosoureido)-D-Gluko-piranoz şeklinde adlandırılan ve 1963'te Rakieten ve arkadaşları tarafından diyabetojenik olduğu öne sürülen streptozotosin, *Streptomyces achromegenes* bakterilerinin neden olduğu bir kimyasal ajan olarak adlandırılmaktadır. DNA zincirlerinin arasında bulunan bağları alkiler ve RNA'nın protein sentezini etkilediği vurgulanmaktadır (Szkudelski 2001, Öntürk ve Özbek 2007).



Şekil 2.6. STZ sonucu komplikasyonlar

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırma Planı

Çalışmamız “Ocak 2014- Ocak 2015” tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde yapıldı (Etik Kurul Karar No: 2013-9/15).

Çalışma grubunu oluşturan tüm sıçanların laboratuvar ortamında, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta olacak şekilde normal musluk suyu ve standart sıçan yemi ile beslenmesi sağlandı. Laboratuvar sıcaklığının $22 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ ve nem oranının $\%50 \pm 10$ olacak şekilde olması sağlandı. Hayvanlar 40x60 cm’lik standart kafeslerde 4 sıçan kalacak şekilde ayarlandı. Toplam dört grup oluşturulup ve 32 sıçan kullanıldı (şekil 3.2).

Grup1: Kontrol n:8

Grup2: Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan grup n:8

Grup3: STZ + OLE (streptozotosin+olive leaf ekstrakt) n:8

Grup 4: OLE + STZ (olive leaf extract +streptozotosin) n:8

(Olive leaf ekstrakt=zeytin yaprağı ekstresi=OLE, streptozotosin=STZ)

STZ, distile suda uygun sıcaklık ve $\text{Ph}=4,5$ ‘te çözümlenerek 55 mg/kg IP (intraperitoneal) tek doz olarak verilip, 6 saat sonra $\%5$ dekstroz çözeltisi, sonra normal yem ve su verildi.

Deneyin başında ve sonunda glikoz seviyelerine bakıldı. Carvalho ve ark. (2003) belirttiği gibi deneyin başında streptozotosin uygulamasından 3 gün sonra yapılan ölçümlerde 200 mg/dl üzeri kan glikoz seviyesine sahip sıçanlar diyabetik sayıldı (şekil 3.3).

Ağırlık ölçümleri deneyin başında ve sonunda hassas terazi ile ölçüldü.

Çalışmamızda 12-18 haftalık wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanların ortama adaptasyonu için 1 hafta önceden deney ortamına yerleştirildi, isteğe göre musluk suyu, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta, yaklaşık $\%55$ nemli ortamda, $20-22^{\circ}\text{C}$ de bırakılıp ve standart sıçan yemi ile beslenildi.

200-300 gr arası 32 adet sıçan rastgele seçilerek her biri 8 hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldı.

Grup1(n=8): Hayvanlar standart sıçan yemi ile 6 hafta kısıtlama olmadan beslenildi.

Grup 2 (n=8):Sıçanlar bir gece öncesinden aç bırakıldı. Streptozotosin 55 mg/kg intraperitonel olarak enjekte edildi. STZ uygulamasından 6 saat sonra glikoz çözeltisi sonra yem ve su verildi. 72 saat sonra açlık kan glikoz değeri kuyruktan alınan bir damla kan ile glikoz metreyle belirlendi (Şekil 3.4) (Öntürk ve Özbek 2007).

Grup 3(n=8): STZ önce uygulanıp, 3 gün sonra diyabet olduğu belirlenen sıçanlara 6 hafta OLE oral garaj yöntemi ile verildi.

Grup 4(n=8): için STZ verilmeden 2 gün önce OLE (olive leaf ekstrakt) 0.5g/kg oral garaj yöntemi ile verilip sonra STZ enjekte edildi. Geri kalan 6 hafta boyunca OLE Tavafi ve ark. (2012) yöntemine göre oral garaj yöntemi ile verildi (Şekil 3.3).

Çalışmamızda Akdeniz bölgesinin Hatay ilinden topladığımız zeytin yaprakları kullanıldı. Zeytin yapraklarının etil alkoldeki 0.5 g/kg ekstresinin STZ ile indüklenen diyabetik ve normal ratlardaki öğrenme ve bellek üzerine etkisinin morris su tankı metodu ile ölçümü hedeflendi. 120 cm çapındaki yüzme tankının içine, 30 cm uzunluğunda platform yerleştirildi. Platformun 2 cm üstüne kadar 24 ± 1 C° su tankın içine doldurulup, su toksik olmayan bir boya ile boyandı. Platform siyaha boyanıp ve sıçanlar tarafından görülmesi engellenip ve güney batı yönünün 30 cm ilerisine yerleştirildi. Uzaysal alan oluşturmak için 3 farklı renkte balon, 3 farklı yönde duvara asıldı (Şekil 3.5, Şekil 3.6). Tavanda bulunan dijital kayıt sistemi için ışıklar gerekli konuma getirildi. Deneme için lateks eldiven havuzun içine bırakılıp ve dijital kayıt sistemi kontrol edildi. Daha sonra bilgisayar programı üzerinden gerekli bilgiler kontrol edilip kamera kayıt sistemi kontrol edildi. Sonra sıçanların kuyrukları boyandı. **1.gün** havuzun suyu platformun 2 cm üstüne gelecek şekilde dolduruldu. Su toksik olmayan siyah boya ile boyandı. Siyah boya olmasının sebebi kameranın beyaz renkte olan sıçanları algılayabilmesi içindir. Suyun sıcaklığının 24 ± 1 C° olması sağlandı. Sıçanlar sırası ile N (kuzey), E (doğu), SE (güney doğu), NW (kuzey batı) yönlerinden suya bırakıldı. Sıçanların 1 dk ya da daha az sürede platformu bulması beklenilip ve platformu kendi ya da bizim yardımımızla bulan sıçanlar 15 sn platform üzerinde bekletilip daha sonra sıçan kafesinde 30 sn bekletilip aynı sıçan bir sonraki yönden tekrar havuza bırakıldı.

2.gün havuzdaki su platformun 2 cm üstüne gelecek şekilde dolduruldu. Su toksik olmayan siyah boya ile boyanıp suyun sıcaklığının yine 24 ± 1 C° olması sağlandı. Ratlar sırası ile SE (güney doğu), N (kuzey), NW (kuzey batı), E (doğu) yönlerinden suya bırakıldı. Sıçanların 1 dk ya da daha az sürede platformu bulması beklenildi. Platformu kendi ya da bizim yardımımızla bulan sıçanlar 15 sn platform üzerinde bekletildi, 15 sn sonra sıçanlar platformdan alındı, kafeslerinde 30 sn bekletildi, aynı sıçan bir sonraki yönden tekrar havuza bırakıldı.

3.gün havuzdaki su platformun 2 cm üstüne gelecek şekilde dolduruldu. Su toksik olmayan siyah boya ile boyanıp, suyun sıcaklığının yine 24 ± 1 C° olması sağlanıp sıçanlar sırası ile NW (kuzey batı), SE (güney doğu), E (doğu), N (kuzey) yönlerinden suya bırakıldı. Sıçanların 1 dk ya da daha az sürede platformu bulması beklenildi. Platformu kendi ya da bizim yardımımızla bulan sıçanlar 15 sn platform üzerinde bekletildi. 15 sn sonra sıçanlar kafeslerinde 30 sn bekletildi, aynı sıçan bir sonraki yönden tekrar havuza bırakıldı.

4.gün havuzdaki su platformun 2 cm üstüne gelecek şekilde dolduruldu. Su toksik olmayan siyah boya ile boyanıp, suyun sıcaklığının yine 24 ± 1 C° olması sağlandı. Sıçanlar sırası ile E, NW, N, SE yönlerinden suya bırakıldı. Sıçanların 1 dk ya da daha az sürede platformu bulması beklenildi, platformu kendi ya da bizim yardımımızla bulan sıçanlar 15 sn platform üzerinde bekletildi sonra sıçanlar kafeslerinde 30 sn dinlendirildi aynı sıçan bir sonraki yönden tekrar havuza bırakıldı.

5.gün havuzdaki su platformun 2 cm üstüne gelecek şekilde dolduruldu. Su toksik olmayan siyah boya ile boyanıp suyun sıcaklığının yine 24 ± 1 C° olması sağlandı. Sıçanlar sırası ile N, SE, E, NW yönlerinden tankın içine bırakıldı. Sıçanların 1 dk ya da daha az sürede platformu bulması beklenildi. Platformu kendi ya da bizim yardımımızla bulan sıçanlar 15 sn platform üzerinde bekletilip, 15 sn sonra sıçanlar kafeslerinde 30 sn bekletildi, aynı sıçan bir sonraki yönden tekrar havuza bırakıldı.

Uygulama 5 gün boyunca sürdü **6. Günde** asıl spasyal hafızanın ölçüldüğü test yapıldı. Havuzdaki su platformun 2 cm üstüne gelecek şekilde dolduruldu. Su toksik olmayan siyah boya ile boyanıp suyun sıcaklığının yine 24 ± 1 C° olması sağlandı. Platform çıkarılıp ve sıçanlar **NE** yönünden atılarak 1 dk boyunca daha önceki günlerde güney batı yönünde yerleştirilen platform çevresinde ne kadar yüzdüğüne bakıldı. Sıçanlar sırası ile önce kontrol grubu sonra diyabetli grup, STZ+OLE, OLE+STZ grubu şeklinde havuza

bırakıldı Whorhees ve Williams (2006) yöntemine göre (Şekil 3.5, Şekil 3.8, Şekil 3.9, Şekil 3.10, Şekil 3.11).

Burada 6 gün boyunca sıçanların yüzme hızı, platformu bulmaları için kat ettikleri yol, platformu bulması için geçen süre hesaplandı.

Cerrahi uygulamada ise cerrahi öncesi kan glikoz değerleri ölçüldü.

Ketamin+xylazin 90 mg/kg +10mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı.

Sıçanların kalbinden 5-6 ml kan örneği ve beyin hipokampus örneği alındı. Hipokampus örnekleri Reagen ve ark. (2000) yöntemine göre azot tankı ile -80C° de enzim çalışmaları için saklandı (Şekil 3.12, Şekil 3.13).

3.2 Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçümü

Hipokampus dokuları enzim çalışmaları için hazırlandı. SOD(süper oksit dismutaz), GPx (glutasyon peroksidaz), CAT (Katalaz) enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA (malondialdehid) ayrıca TBARs protein çalışmaları için dokular hazırlandı (Şekil 3.13, Şekil 3.14, Şekil 3.15).

Lipit peroksidasyonu ile paralel değişim gösteren ve dokudaki radikal hasarın da göstergesi kabul edilebilecek MDA düzeyini belirlemek için Tiobarbitürik asit reaktif (TBARS) madde oluşumu yöntemi; antioksidan kapasitenin göstergesi olarak kabul edilen GPx tayini içinse Pagli yöntemi kullanıldı. Hipokampus dokusundan elde edilen hücre lizatlarındaki protein miktarının ölçümü Bradford protein tayin metodu ile yapıldı (Dawn ve ark. 1996, Akkuş 1995, Tietz 1995, Burtis ve Ashwood 1999).

3.2.1 Malondialdehid (MDA) Tayini

Tüm işlemler öncesinde malzemeler saf suda temizlendi.

Doku hemojenizasyonu için: tris-HCl çözeltisi PH: 7.5 olacak şekilde hazırlandı, 550ml tris, 400 ml HCL karıştırılıp 1000 ml'ye tamamlanıp tampon oluşturuldu (Şekil 3.18).

Eldeki dokunun saf halinin ağırlığı ölçülüp ve 5-6 katı kadar çözelti eklendi.

3.2.2 Bradford Protein Tayini

Dokunun ağırlığı ölçülüp soğuk zincir bozulmayacak şekilde teflon homeojenizatör ile dokular ezildi (Şekil 3.17). Benmari cihazı 90° ye kadar ısıtıldı. TBA/TCA çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiler MDA ana çözeltileridir.

TBA için 0,675 gr tiabarbitürük asit üzerine 100 ml su eklendi.

TCA için, trichloroacetic acid in 10 gr 100 ml suda çözüldü.

MDA standardı ise tetramethoxypropone 100µlt alınıp hazırlandı

1/80 79000 µlt su+100 µlt MDA standardı

1/40 3900 µlt su+100 µlt MDA standardı

1/20 1900 µlt su+100 µlt MDA standardı

1/10 900 µlt+100 µlt MDA standartı

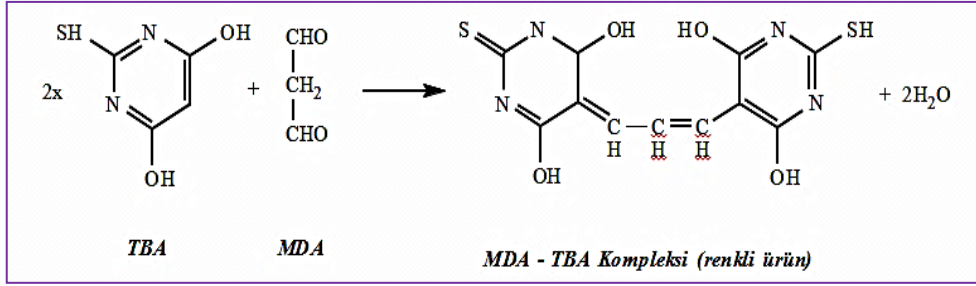
1/8 700µlt+100µlt MDA standardı

Daha sonra bu çözeltiler karşılaştırıldı. Bir tanede kör tüp hazırlandı numune hatasını öğrenebilmek için.

Pipetlemede ise; 1250 µlt TCA çözeltisi bütün tüplere eklendi. Kör tüpe numune yerine 250 µlt su eklendi, diğerlerine ise 250 µlt numune eklendi. Benmari öncesi bunlar yine karşılaştırıldı. Benmari 90° kadar ısıtılıp numuneler 15 dk burada bırakıldı.

Bu arada Bradford boyası hazırlandı, %95 lik etanol den 15 ml ve % 85 lik fosforik asitten 300 ml ve 300 ml distile su alınıp protein tayini için hazırlandı.

Bradford standardı hazırlama: 50 mg BSA (albümin bowin serum) 50 ml suda çözüldü. Deneyin prensibine göre homojenattan; lipit peroksidasyonundaki bu metot çift kaynatma esasına dayanmaktadır. İlk ısıtmada bağlı olan MDA proteinlerden serbestleştirilerek proteinler çöktürülür, diğer ısıtmada ise toplam MDA, TBA ile sıcak ve asidik ortamda renkli kompleks oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Hammode ve ark. (1995) yönteminde, TBA-MDA'nın oluşturduğu (Şekil 3.16) renkli kompleksin 532 nm'de verdiği absorbanıyla doğru orantılı olarak MDA'nın konsantrasyonu hesaplanmış olur.



Şekil 3.1. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksinin yapısı

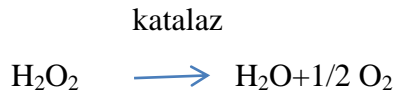
Hesaplama: Körün absorbanı numunenin absorbanından çıkartılarak net absorbanlar bulundu. TBA-MDA kompleksinin 532 nm'deki molar ekstinksiyon katsayısı olan $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'den faydalanılıp ve dilüsyon faktöründe dikkate alınarak nmol/mL cinsinden MDA konsantrasyonları Lora ve ark. (1951) metoduna göre hesaplandı (Şekil 3.16).

3.2.3 Malondialdehid (MDA) Miktarının Flouresan Spektro ile Tayini

Deneyin prensibinde Wasowicz ve arkadaşlarının (1993) yöntemi esas alındı. Bu metotta, asidik ortamdaki tiobarbitürik asit ile 95 °C'de reaksiyona giren malondialdehit (MDA), pembe renkli bir kromojen oluşturmaktadır. Bu kromojenin n-butanol ekstraktı fluoresans spektrofotometrede ekstinksiyon 525 nm, emisyon 547 nm dalga boylarında ölçülmektedir. Hazırlanan (standart olarak 1, 1, 3, 3-tetramethoxypropane kullanıldı) MDA standart grafiği eğimi kullanılarak numune MDA miktarları tayin edildi. Bu rengin şiddeti ortamdaki MDA ile orantılıdır (şekil 3.17) (Wasowicz ve Peretz 1993).

3.2.4 Katalaz (CAT) Miktarının Tayini

Prensip: Deney ortamına ilâve edilen H_2O_2 , katalaz tarafından su ve oksijene parçalanmakta, bu ise kendini ultraviyole spektrumda absorban azalması şeklinde göstermektedir. Absorbandaki bu azalma CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır (Aebi 1974). Reaksiyon şu şekildedir:



3.2.5 Süperoksit Dismutaz (SOD) Miktarının Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi; Sun ve arkadaşlarının metoduna (Sun ve ark. 1988) ve Durak ve arkadaşlarının tariflediği modifikasyona (Durak ve ark. 1993) göre yapıldı.

Tayin Metodu: Ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitro blue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına göre yapılır. Oluşan süperoksit radikalleri (O_2^-) ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşumuna neden olmaktadır. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorban vermektedir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgeme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD olduğunda ise NBT indirgenmesi olmayıp mavi-mor renk meydana gelmemekte ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk meydana gelmektedir. Enzim bulunmayan (Kör) değer ile enzim bulunan numune absorban değerleri hesaba katılmaktadır.

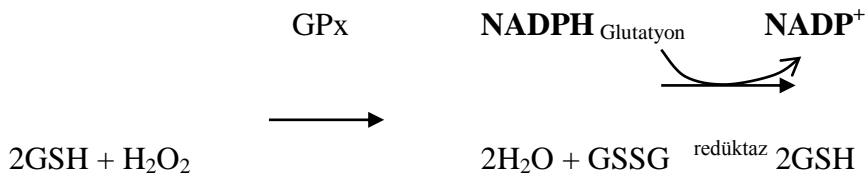
Hesaplama metodu:

$$\text{Enzimin \% inhibisyonu} = (\text{Abs}_{\text{Kör}} - \text{Abs}_{\text{Num}}) / \text{Abs}_{\text{Kör}} \times 100$$

Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi olarak ifade edilmektedir. Sonuçlar doku için; U/mg protein, eritrosit için; U/gr Hb, plazma için; U/mL olarak tanımlanmaktadır.

3.2.6 Glutatyon Peroksidaz (GPx) Miktarının Tayini

Prensip: GPx aktivitesinin analizi için, Paglia ve Valentine (1967) metodu çalışıldı. Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizlemektedir. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GPx'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GPx aktivitesi NADPH'nin $NADP^{+}$ 'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorban azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplanmaktadır.



Enzim Ünitesi: Birim zamanda okside olan NADPH'nin mikromol miktarı olarak hesaplanmaktadır (Paglia ve Valentine 1967).

3.2.7 Verilerin Değerlendirilmesi

İstatiksel değerlendirme; SPSS, v15.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının normal olduğu durumlarda One-Way ANOVA testi kullanıldı ve Post Hoc analizi Student t testi ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı ve Post Hoc analizi Mann Whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi ve gruplar arası karşılaştırmalar analiz edildi. Ayrıca grubun kendi arasındaki karşılaştırmaları için tekrarlı ölçümler varyans analizi (TÖ-ANOVA) ve Post Hoc Wilcoxon Testi ile yapıldı. Tüm hesaplamalarda $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 3.2. Deneyde kullanılan sıçan grubu örneği



Şekil 3.3. Zeytin yaprağı ekstresinin oral gavaj yöntemi ile verilmesi



Şekil 3.4. Kan şekeri ölçümü



Şekil 3.5. Morris water maze tankı



Şekil 3.6. platformu bulmak için kullanılan ipuçları



Şekil 3.7. Platformun üzerinde bekleme



Şekil 3.8. Sıçanların tankta yüzmesi



Şekil 3.9. Sıçanların tanka bırakılması



Şekil 3.10. Sıçanların çeşitli yönlerden tanka bırakılması



Şekil 3.11. Sıçanların platformun üzerinden alınması



Şekil 3.12. Kalpten kan alma



Şekil 3.13. Beyin dokusu



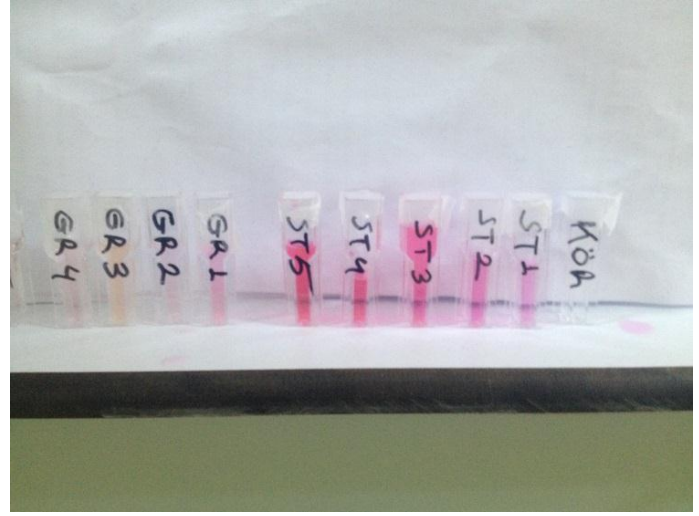
Şekil 3.14. Beyin dokusunun sağ-sol Hemisferi



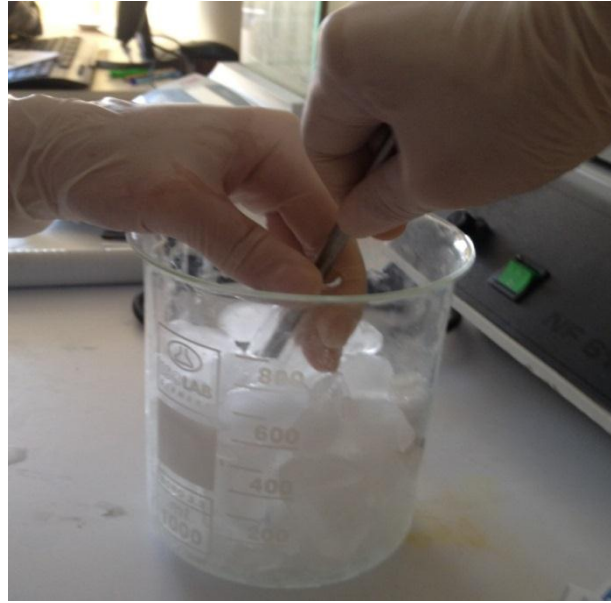
Şekil 3.15. Sağ-sol hipokampus



Şekil 3.16. renkli TBA-MDA kompleksi



Şekil 3.17. MDA tayini



Şekil 3.18. Hipokampus dokusunun hemojenizasyonu

4. BULGULAR

4.1 Ağırlık ve Kan Şekeri Sonuçları

Kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası günler arasında ağırlıkla ilgili hesaplanan değerlerde herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

STZ grubunda (diyabet grubu) tedavi öncesi-sonrası ağırlığın günler arasında giderek azalması sonucu istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0.01$), kan şekerinin azalması hususunda herhangi bir istatistiksel sonuca varılmadı ($p>0.05$).

STZ+OLE grubunda ise uygulama öncesi ve sonrası günleri kendi aralarında karşılaştırdığımızda hesaplanan kilo kaybı istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.005$), kan şekerinin azalması açısından herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$).

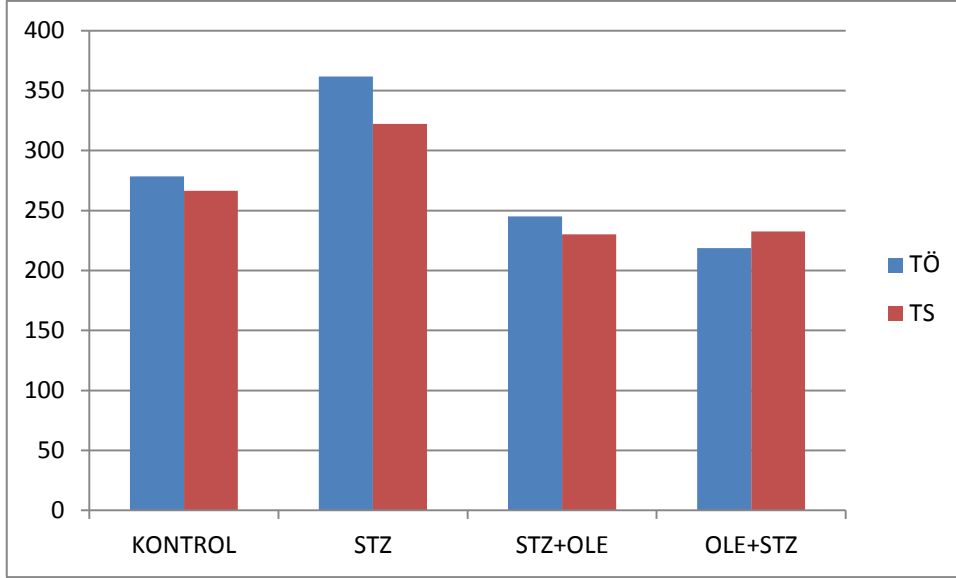
OLE+STZ grubunda ise günler arası tedavi öncesini ve sonrasını karşılaştırdığımızda ağırlıktaki azalmada istatistiksel bir anlamlılık hesaplanmadı, kan şekerindeki azalma ise anlamlı bulundu ($p=0.03$).

Grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise kontrol, STZ+OLE, OLE+STZ gruplarının kan şekeri değerleri diyabet grubu olan STZ grubuna göre hesaplanan azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.001$), ağırlık açısından herhangi bir farklılık saptanmadı. Tedavi gruplarını kan şekerinin azalması açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.1. Tedavi Öncesi (TÖ) ve Sonrası (TS) Ağırlığın Karşılaştırılması (gr, ORT±SH)

Grup	T Ö	T S
KONTROL	278,9±15,24	266,5±7,34
STZ	361,7±33,75	322,1±29,48*
STZ+OLE	245,1±4,801	230,1±7,508**
OLE+STZ	218,6±3,229	232,5±8,928

* $p=0.01$, ** $p=0.005$ tedavi öncesine göre

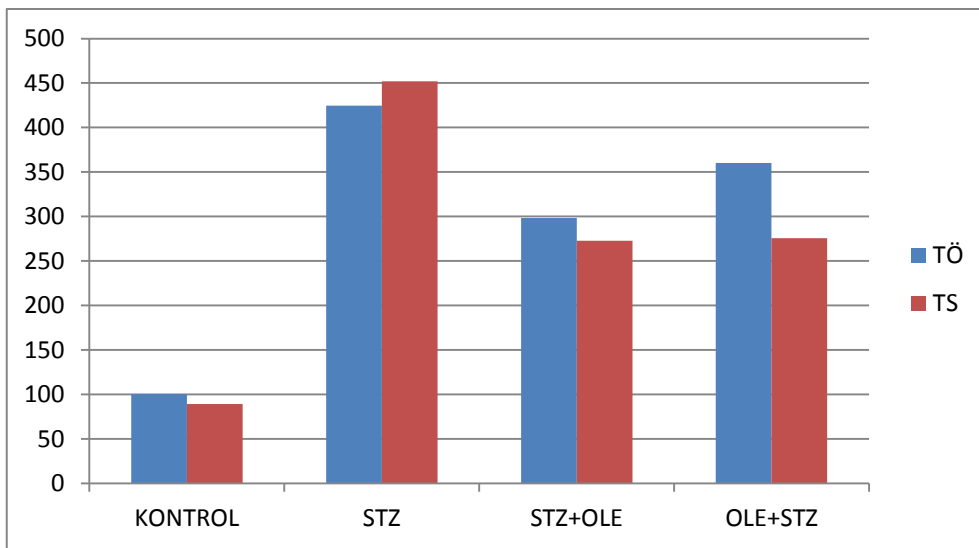


Şekil 4.1. Grupların Tedavi Öncesi-Sonrası Ağırlıkları (gr)

Çizelge 4.2. Kan Şekerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması (mg/dl, ORT±SH)

	TÖ	TS
KONTROL	100,3±2,993	89,25±4,578 ^a
STZ	424,6±43,76	452,3±51,21
STZ+OLE	298,3±30,29	272,8±27,81 ^a
OLE+STZ	360±41,50	275,5±35.39 ^{*a}

* : p=0.03 tedavi öncesine göre, a : p=0.001 diyabet grubuna göre



Şekil 4.2. Hayvanların tedavi öncesi-sonrası kan şekeri

4.2 Morris Su Tankı Sonuçları

4.2.1 Sıçanların Platformu Bulma Süresi (sn, ORT±SH)

Kontrol grubunda 1. gün ile 3. gün ($p=0.012$), 4. gün ($p=0.0001$) ve 5. gün ($p=0.01$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır. 2. gün ile 4. gün ($p=0,0001$) ve 5. gün arasında ($p=0.01$) istatistiksel anlamlılık bulundu.

STZ grubunda ise platformu bulma süresinde 1. ve 2. günde azalma var ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

STZ+OLE grubunda 1. gün ile 5. gün arasında $p=0.0001$, ve 2. günle 5. gün değerleri arasında $p=0.003$ değerinde istatistiksel anlamlılık hesaplandı.

STZ+OLE grubunu incelediğimizde 1. günden 5. güne doğru hesaplanan azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, kontrol ve STZ+OLE gruplarında 1. günde istatistiksel anlamlılık bulundu ($p<0.05$). İkinci günde ise kontrol ve OLE+STZ gruplarındaki platformu bulma süresinin kısalması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.02$).

Çizelge 4.3. Hayvanların platform bulma süresi (sn, ORT±SH)

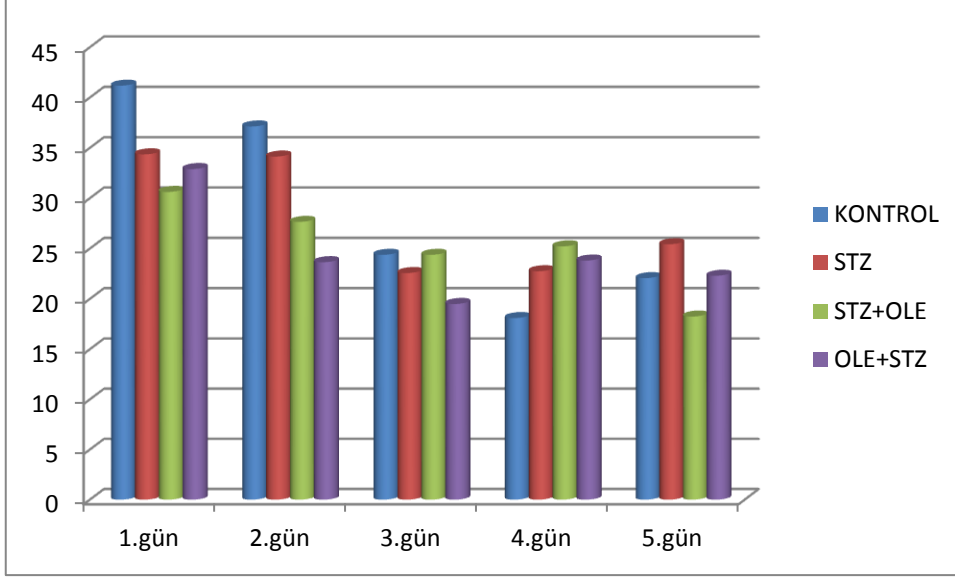
	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün
KONTROL	41,18±4,53	37,13±4,33	24,38±2.07 ^a	18,10±2.12 ^a	22,06±1,45 ^a
STZ	34,36±6.73	34,14±4,35	22,57±3.01	22,75±2,80 ^b	27,57±1,99 ^b
STZ+OLE	30,63±2,13 ^{c,*}	27,65±3.15 ^c	24.38±3,84	25,22±2,92	18,25±1,91
OLE+STZ	32,90±2,65	23,65±2,89 [*]	19,55±2,08	23,81±3.19	22,18±1,44 ^d

a: $p=0.001$ kontrol 1. güne göre, ^b: $p=0.001$, kontrol 2. günle

^c: $p=0.003$ STZ+OLE grubu 5. günle

^d: $p=0.005$ OLE+STZ 1. günle

^{*}: $p=0,005$ kontrol grubuna göre



Şekil 4. 3. Grupların Platformu Bulma Sürelerinin Karşılaştırılması(sn)

4.2.2 Sıçanların Platformu Bulmak İçin Kat etikleri Toplam Mesafe (cm, ORT±SH)

Kontrol grubunu incelediğimizde 1.günle; 4.gün ($p=0.001$) ve 3. gün ($p<0.05$) arasında, 2. gün ile 4. gün ($p=0.001$) arasında hesaplanan azalma istatistiksel açıdan anlamlıdır.

STZ grubunda ise 4. gün ve 5. günlerde hesaplanan değerlerin giderek artması sonucu anlamlılık bulundu ($p<0.05$).

STZ+OLE grubunda platformu bulmak için katedilen mesafede günler arasında azalma mevcut iken istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

OLE+STZ grubuna baktığımızda ise 1. gün ile 5. gün arasında ($p=0.02$ ve 1. gün ile 4. gün arasında ($p=0.01$)) istatistiksel açıdan anlamlılık bulundu.

Grupları günler arasında karşılaştırdığımızda ise 1.gün, STZ grubu ve STZ+OLE grubunda ve STZ ile OLE+STZ grubunda hesaplanan değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

2. günde ise STZ grubu ile STZ+OLE ve OLE+STZ grubu arasında kat edilen mesafenin azalması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$).

3. günde ise kontrol ve STZ grubu arasında kontrol grubundaki mesafenin azalması anlamlıdır ($p=0.001$).

STZ grubu ile STZ+OLE ve OLE+STZ grubunun 3. gün platformu bulma mesafesinin karşılaştırılmasında istatistiksel farklılık bulundu ($p=0.0001$).

4. gün ise kontrol ve STZ grubu arasında, STZ ve tedavi grupları arasında platformu bulmak için kat edilen yolun azalması ile istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0.0001$).

5. günde tüm grupları platformu bulmak için kat edilen toplam yol açısından incelediğimizde kontrol ve STZ grubu arasında, STZ ve STZ+OLE, OLE+STZ grubunda istatistiksel farklılık bulundu ($p=0.0001$).

Tedavi gruplarını kendi aralarında 5. günde karşılaştırdığımızda kat edilen mesafe açısından anlamlılık bulunmadı ($p=0.01$).

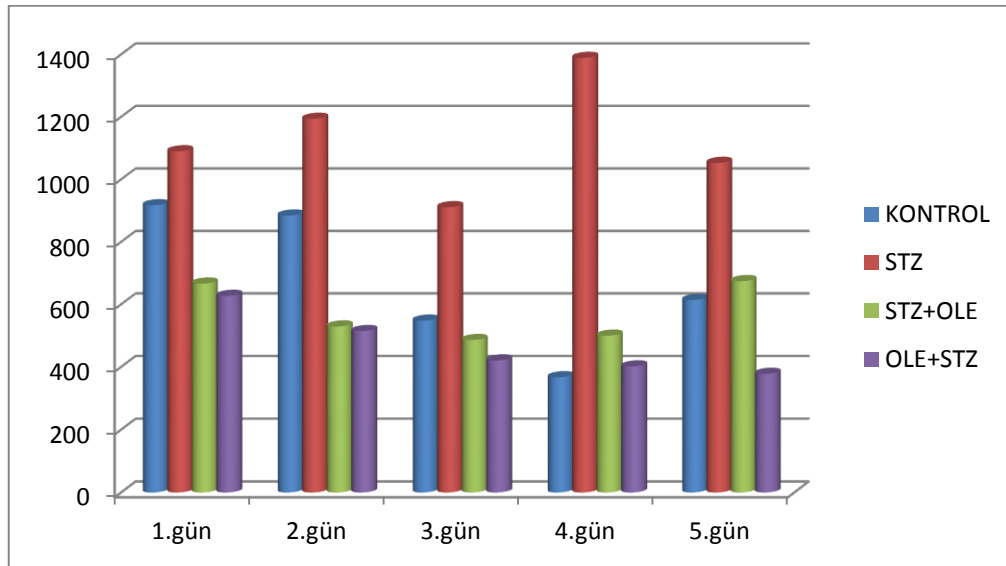
Çizelge 4.4. Hayvanların platform bulma süresince kat ettiği toplam yol (cm, ORT±SH)

	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün
KONTROL	917,3±128,1	884,5±129,3	548,0±54,78 ^{a,e}	367,2±55,34 ^{a,b,f}	614,2±38,36 ^g
STZ	1090±67,07	1194±92,97	911,1±46,90	1389±133,3	1053±113,1
STZ+OLE	666,7±44,10 ^d	529,4±69,70 ^d	486,1±86,06 ^e	499,8±87,64 ^f	674,5±42,58 ^g
OLE+STZ	627,3±83,34 ^d	514,6±70,87 ^d	420,9±63,24 ^e	401,8±76,77 ^{c,f}	378,1±42,59 ^{c,g,*}

a: $p<0.05$ kontrol 1.günle, b: $p<0.05$ kontrol 2. günle, c: $p=0.01$ OLE+STZ 1. günle

^d: $p=0.0001$ STZ grubuna göre, ^e: $p=0.001$ STZ grubuna göre

f: $p=0.0001$ STZ grubuna göre, g: $p=0.0001$ STZ gruba göre, *: $p=0.01$ STZ+OLE grubuna göre



Şekil 4.4. Hayvanların Platformu bulmak için kat ettikleri mesafe (cm)

4.2.3 Sıçanların Platformu Bulma Süresince Ortalama Hızları (cm/sn, ORT±SH)

Kontrol, STZ, STZ+OLE gruplarının kendi arasındaki gün karşılaştırmasında ve gruplar arası azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

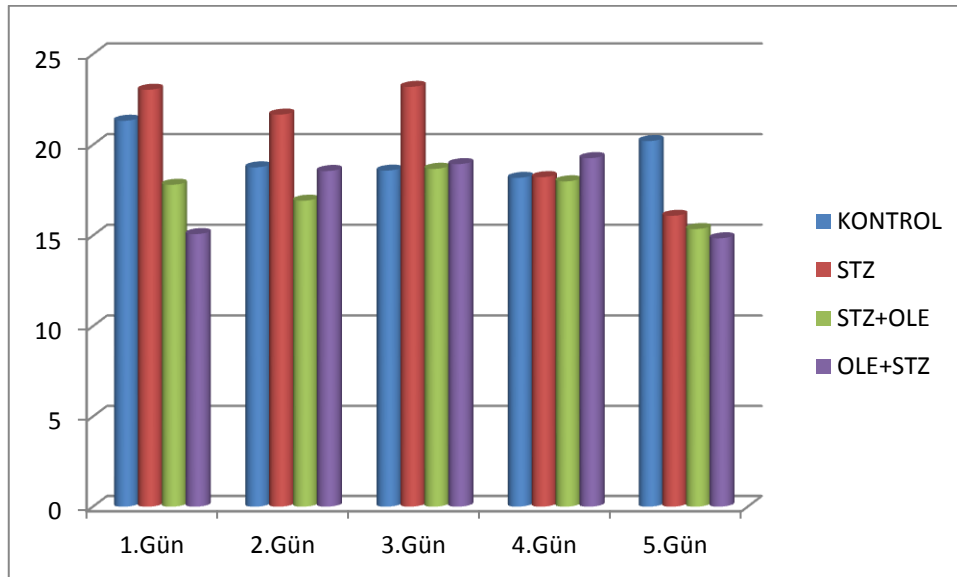
OLE+STZ grubunda 2. gün ve 5. gün arasında ve 4. gün ile 5. gün arasında ortalama hızda azalma görüldü ($p<0.05$).

Diyabet ve STZ+OLE grubunda 1.gün açısından ortalama hızda hesaplanan azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$). OLE+STZ grubunda hesaplanan azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.5. Hayvanların platform bulma sürecinde ortalama hızları (cm/sn, ORT±SH)

Grup	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün
KONTROL	21,33±1,91	18,76±2,43	18,58±1,31	18,18±1,06	20,21±0,80
STZ	23,04±2,46	21,67±1,85	23,20±1,61	18,22±1,47	16,09±1,94
STZ+OLE	17,80±0,80	16,92±1,01*	18,68±0,97	17,99±1,07*	15,36±1,09
OLE+STZ	15,08±1,53**	18,56±1,65	18,94±1,35	19,27±1,24	14,85±0,97

* $p<0.05$ STZ+OLE 5.güne göre,** $p<0.01$ STZ grubuna göre



Şekil 4.5. Grupların Ortalama Hızları (cm/sn)

4.3 Oksidatif Stres Parametrelerine Ait Sonuçlar

4.3.1 MDA Verileri

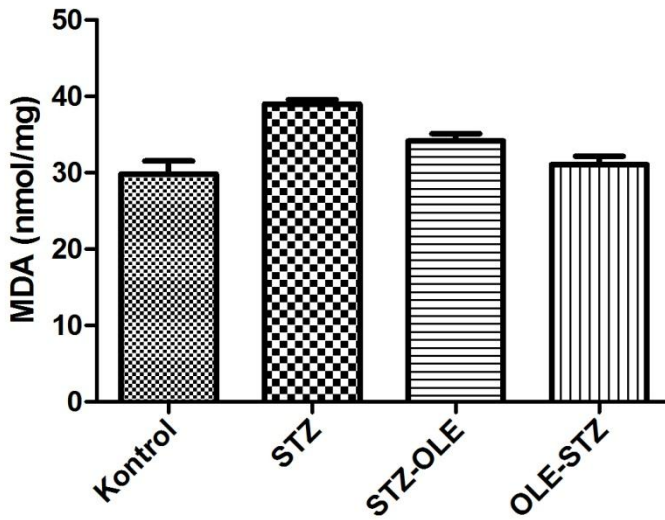
Kontrol grubuna göre STZ grubunda MDA seviyesinde artış gözlendi ($p=0.0001$). Diyabet grubuna göre STZ+OLE grubunun MDA seviyelerinde azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$). Diyabet grubuna göre OLE+STZ grubunun MDA seviyelerinde hesaplanan azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tedavi gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise her iki grupta MDA seviyesinde azalma mevcut iken, STZ+OLE grubuna göre OLE+STZ grubundaki azalma istatistiksel açıdan daha anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4.6. MDA 'ya ait veriler (nmol/mg, ORT±SH)

Grup	N	X±SE
Kontrol	8	29,81±1,69 ^a
STZ	8	39,98±0,60
STZ+OLE	8	34,14±0,96 ^a
OLE+STZ	8	31,05±1,11 ^{a*}

^a: $p=0.01$ diyabet grubuna göre, ^{*}: $p<0.05$ STZ+OLE grubuna göre



şekil 4.6. MDA 'ya Ait Verilerin Grafiği

4.3.2 Katalaz Sonuçları

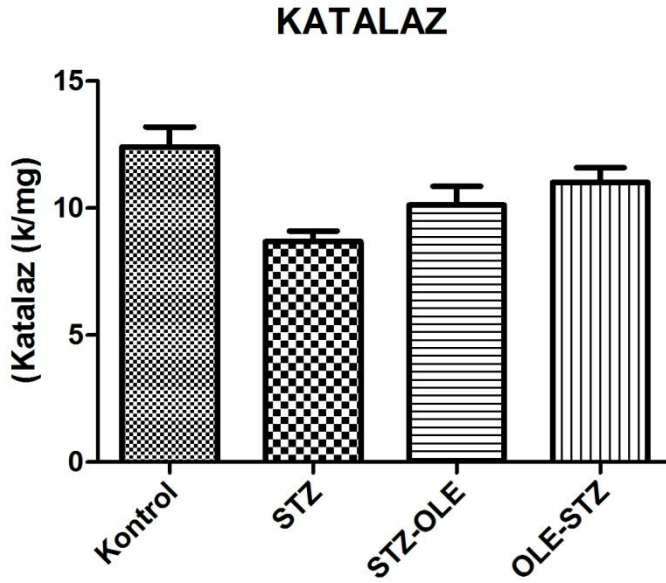
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında STZ grubunda hesaplanan katalaz değerinin düşük bulunması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.003$).

Tedavi uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında diyabet grubunun katalaz değerinin düşük hesaplanması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4.7. Katalaz Sonuçları (k/mg, ORT±SH)

Grup	n	X±SE
Kontrol	8	12,41±0,78*
STZ	8	8,683±0,41
STZ+OLE	8	10,12±0,73*
OLE+STZ	8	11,0±0,59*

*: $p<0.05$ diyabet grubuna göre



Şekil 4.7. Katalaz Sonuç Grafiği

4.3.3 GPx'e Ait Veriler

Diyabet grubuna göre kontrol grubunun glutasyon peroksidaz değerinin daha yüksek hesaplanması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

STZ ile STZ+OLE grubu arasında hesaplanan GPx değeri açısından istatistiksel farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

STZ ile OLE+STZ grubunda ise OLE+STZ grubuna ait GPx değerleri daha yüksek bulundu ($p=0.0001$).

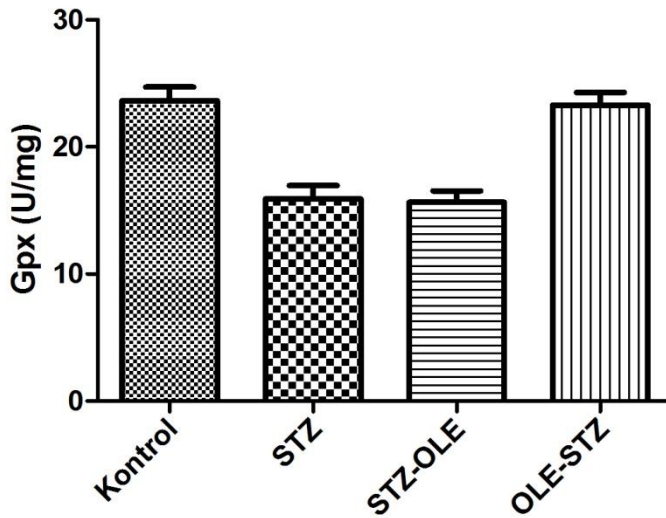
Tedavi gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise her iki grupta hesaplanan GPx değerlerinde STZ grubuna göre artış mevcut iken, OLE+STZ grubundaki artış istatistiksel açıdan daha anlamlı bulundu ($p=0.0001$).

Çizelge 4.8. GPx'e ait bulgular (U/mg, ORT±SH)

Grup	n	X±SE
Kontrol	8	23,63±1,09*
STZ	8	15,90±1,06
STZ+OLE	8	15,63±0,9**
OLE+STZ	8	23,28±1,01*

*: $p=0.0001$ diyabet grubuna göre

**: $p=0.0001$ OLE+STZ grubuna göre



Şekil 4.8. GPx Sonuç Grafiği

4.3.4 SOD Verileri

Kontrol ve STZ grubunu karşılaştırdığımızda, kontrol grubunun SOD değerleri daha yüksek hesaplandı ($p=0.0001$).

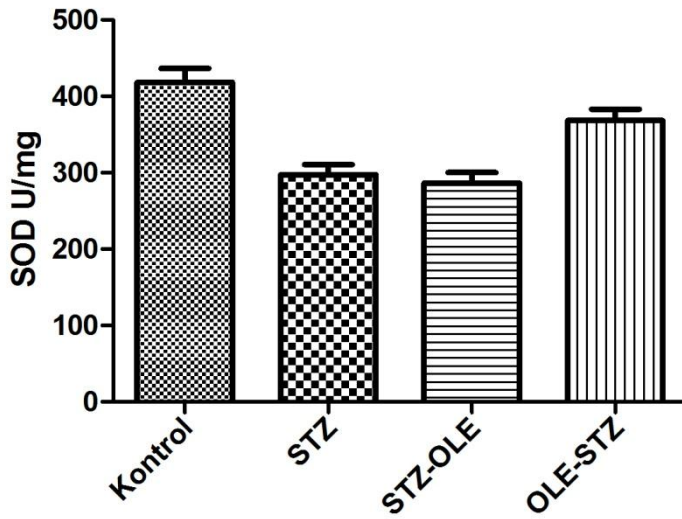
Diyabet grubuna göre OLE+STZ grubunun SOD seviyesinde hesaplanan artış istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Tedavi uygulanan grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise her iki grupta süper oksit dismutaz seviyesinde yükselme mevcut iken, OLE +STZ grubundaki artış istatistiksel açıdan daha anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Çizelge 4.9. SOD bulguları (U/mg, ORT±SH)

Grup	N	X±SE
Kontrol	8	418,1±18,26*
STZ	8	297,4±13,12
STZ+OLE	8	286,5±13,88
OLE+STZ	8	368,2±15,04* ^a

*: $p<0.01$, ^a: $p=0.001$ STZ+OLE grubuna göre



Şekil 4.9. SOD Sonuç Grafiği

5. TARTIŞMA

Diyabet sonucu kan glikozunun vücutta artışı ve hücre içine girişinin aksaması birçok sistemik problemi beraberinde meydana getirmektedir. Bunlar arasında nörolojik, kardiyolojik ve nefrolojik problemler ilk sıralarda yer almaktadır (Vuksan ve ark. 2000).

Diyabette hücrelerin glikozu aerobik solunum için kullanamaması vücut içinde çok fazla serbest radikal oluşumunu sağlar. Bu durum, membran lipid peroksidasyonu ve membran geçirgenliği artışına, DNA yapısında değişikliklere ve apoptozise neden olmaktadır (Çelebi ve ark. 2002).

Diyabetin öğrenme ve bellek üzerine etkileri 1922 yılında dikkat ve hafıza testlerinin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada incelendikten sonra bilim insanları için cazip bir konu haline gelmiş ve diyabetin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkileri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (Kodl ve ark. 2008).

Bu çalışmada diyabetin öğrenme ve bellek üzerine etkilerini Morris su tankı testi ile ölçtük. Deney süresince diyabetin devam edip etmediğini düzenli kan şekeri ölçümleri ile takip ettik. Ayrıca deney hayvanlarının ağırlık takibi de yapıldı. İlk olarak vücut ağırlıkları grup içi karşılaştırıldığında kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı ancak diyabet grubunda deney öncesine göre gittikçe azalan ağırlık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. STZ+OLE grubunda da deney öncesine göre, deney sonrası hesaplanan ağırlık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Diyabetin tipik belirtilerinden olan kilo kaybı, kalori kaynağı olan glikozun idrar yoluyla kaybı sonucu oluşan lipoliz ve subkutan yağ dokusunda azalma yönünde farklılıklar görülmesi olarak karşımıza çıkmaktadır (Macfarlane ve ark. 1997).

Günler arası kan şekeri karşılaştırmasında istatistiksel açıdan en anlamlı farklılık OLE+STZ grubunda hesaplandı. Grupları kendi aralarında kan şekeri açısından karşılaştırdığımızda ise diyabet grubunda hesaplanan değer diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Tedavi gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise kan şekeri değeri açısından istatistiksel yönden bir fark bulunmadı. Diyabet grubunda kan şekerinin yüksek çıkması streptozotosin pankreasın Beta hücrelerinde toksik etki yaratıp bu hücrelerde hasar oluşturması sonucudur. Bu hücreler gerekli glikozu taşıyamaz ve kanda kan şekeri seviyesi artmaya başlar (Grunblatt ve ark. 2007).

Diyabetle ilgili diğerk önemli veriler oksidatif stres parametrelerinin enzim düzeyleridir. Çalışmamızda lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan MDA düzeylerini incelediğimizde literatürle uyumlu olarak diyabet grubunda diğerk gruplara göre hesaplanan artış istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokodriyal ve ekstrasellüler formda bulunan SOD, CAT, GPx gibi antioksidanların seviyesinde ise diyabet grubunda hesaplanan azalmış değerler diğerk gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Eken 2012).

Diyabetin tedavisinde kullanılan bitkilerle ilgili literatürde 30.000 ‘den fazla çalışmaya rastlanmaktadır (Aslan ve Orhan 2010). Biz de çalışmamızda yöremizde ve ülkemizde sık bulunan zeytin yapraklarını kullandık

Liu ve ark. (2014) yüksek yağlı diyet ile beslenen ve streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlara 8 hafta boyunca zeytin yaprağı ekstresi (OLE) vermişlerdir. Zeytin yaprağı ekstresinin kan şekerini düşürdüğünü vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da kan şekeri seviyesi diyabet grubuna göre her iki tedavi grubunda azalmış olarak hesaplandı.

Saabishegi ve ark. (2014) 450-550gr arası 2 gruba ayırdıkları ratlara 6 ay boyunca oral gavaj yöntemi ile günlük 50 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda aldıkları orta beyin dokusundan yapılan analiz sonucu tedavi grubunda deney grubuna göre SOD, CAT, GPx değerlerinde anlamlı bir artış, MDA düzeylerinde ise anlamlı bir azalma bulmuşlardır. Sonuç olarak bu çalışmaya göre zeytin yaprağı ekstresinde bulunan ve antioksidatif özelliği bulunan oleuropeinin oksidatif stresi azalttığı ve antioksidan enzim aktivitesini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda MDA seviyesi diyabet grubuna göre, OLE+STZ grubunda düşük olarak hesaplandı. Antioksidan enzim parametre değerleri ise diyabet grubuna göre yüksek bulundu. Tedavi gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise daha önce OLE verilen grupta diğerk gruba göre hesaplanan değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Dekansdaki ve ark. (2011) zeytin yaprağı ekstresi (OLE) ve kuersetin adlı bir flavonoidinle Moğol gerbilleri üzerinde yaptıkları çalışmada; 80 dk 2, 4, 24 saat aralarla geçici iskemi ve reperfüzyon ile hipokampal hasar oluşturmuş ve bu bitkilerin oksidatif stres ve hipokampüsteki nöral hasar üzerine etkilerine bakmışlardır. Tedavi öncesi 100 mg/kg intragastrik olarak gerbillere, OLE ve Kuersetin verilmiştir. Sonuç olarak OLE’nin süperoksit ve nitrik oksit üretimini azalttığı, süperoksit dismutazın aktivitesini arttırdığı,

lipit peroksidasyonu azalttığını bulmuşlardır. Bu araştırmacılar aynı zamanda OLE'nin kuersetine göre daha etkili olduğunun ve serebral iskemi sonrası hipokampüsün CA1 bölgesindeki oluşan nöronal hasarı azalttığını histolojik olarak tespit etmişlerdir. Bu geçici hasara karşı OLE'nin nöronal hasarı önlediği ve antioksidan olarak katkıda bulunduğu vurgulanmıştır. Dekansdaki ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da OLE'nin oksidatif hasarı önlediği, diyabet grubuna göre tedavi gruplarının antioksidan enzim seviyeleri artmış olarak hesaplandı.

Delibaş ve Kılınç (2003)'in insülin ve gliklazid tedavisinin diyabetik sıçanlarda hipokampüs lipit peroksidasyonunun etkisine baktıkları çalışmalarında, MDA düzeyinin diyabet grubunda, kontrol ve tedavi gruplarına göre yüksek olduğunu hesaplamışlardır. SOD değerleri açısından diyabet ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak insülin grubunda diyabet ve gliklazid grubuna göre hesaplanan yüksek değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GPx düzeyleri tedavi gruplarında diyabet grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. CAT düzeyleri diyabet grubuna göre kontrol ve insülin grubunda yüksek iken, insülin grubundaki artış gliklazid grubuna göre daha anlamlı bulunmuştur. Bizimde çalışmamızda diyabet grubunun MDA değerleri kontrol, STZ+OLE, OLE+STZ gruplarına göre yüksek bulundu. SOD, GPx, CAT değerleri diyabet grubunda kontrol, STZ+OLE, OLE+STZ gruplarında hesaplanan değerlere göre daha düşük bulundu.

Park ve ark. (2013) tip1 diyabet oluşturup 4 gruba ayırdıkları 7 haftalık farelere değişik dozlarda zeytin yaprağı tozunu 4 hafta boyunca diyetlerine ekleyerek vermişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarına göre kan glikozunun çok düşük düzey tedavi grubu (diyabet+%0.3 zeytin yaprağı) ve düşük düzey tedavi grubunda (diyabet+%0.6zeytin yaprağı tozu), diyabet grubuna göre daha düşük olduğu, insülin seviyesinin ise diyabet grubuna göre diğer tüm tedavi gruplarında anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca SOD, GPx ve CAT aktivitesinin diyabet grubunda düşüş gösterdiğini, çok düşük düzey ve düşük düzey zeytin yaprağı tozu içeren diyet alan gruplarda ise arttığını saptamışlardır. Park ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızla hem kan şekeri düzeyleri hem de antioksidan parametreler açısından benzer sonuçlar içermektedir. Park ve arkadaşları diyabet grubunda vücut ağırlığı bakımından dramatik bir düşüş saptamışlardır. Bizim de çalışmamızda vücut ağırlığı en fazla diyabet grubunda düşüş gösterdi.

Liu ve ark. (2014) tip 2 diyabet oluşturdıkları sıçanlara zeytin yaprağı ekstrelerinin farklı dozlarını uygulayarak insülin direnci ve inflamasyon üzerine etkisini incelemişlerdir. Sıçanları, 3 gruba ayırmışlardır. Düşük düzey ekstre verdikleri gruba günlük 200 mg/kg, yüksek doz verdikleri gruba ise 400 mg/kg ekstreyi oral olarak 8 hafta boyunca vermişlerdir. Tip 2 diyabet oluşturmak için ise 2 hafta öncesinden %45'lik ağır diyet ile beslemişlerdir. Her hafta yapılan kan glikoz ölçümü sonucu diyabet grubunda kontrol grubuna göre kan glikozunun anlamlı bir şekilde arttığı, 4 hafta sonra ise zeytin yaprağı ekstresi verilen gruplarda anlamlı bir şekilde düşmeler olduğu deney bitimine kadar gözlenmiştir. Bu sonuçlar araştırmamızla uyum göstermektedir.

Morris su tankı son zamanlarda sıçanlarda öğrenme ve belleğe ait problemleri değerlendirmek için kullanılan önemli tekniklerdedir (Morris 1984).

Koladia ve ark. (2008) atorvastatin ve pitavastatin'in etkilerini vasküler endotelial disfonksiyona bağlı hafıza defektlerinde inceledikleri araştırmalarında Morris su tankı testini kullanmışlardır. Bunun gibi birçok bellek araştırmalarıyla uyumlu olarak biz de diyabetin öğrenme ve bellek üzerine etkilerini Morris su tankı ile ölçtük.

Sharma ve Singh (2010), streptozotosin ile diyabet oluşturulan ve vasküler demans oluşan sıçanlarda 4-hydrox-3methoxyacetophone (HMAP) (bir oksidaz inhibitör) ve Pitavastatin'in (bir HMG Co-A redüktaz inhibitör) etkilerini incelemişlerdir. 56 gün yaptıkları çalışmanın 52. gününde sıçanları Morris su tankı testine tabi tutmuşlardır. Serum glikoz düzeyi, vücut ağırlığı, vasküler endotelial fonksiyon, serum nitrit/nitrat seviyesi, oksidatif stres seviyesi, beyin asetilkolin esteraz aktivitesi ölçülmüştür. Çalışmamızla benzer olarak STZ verilen grupta vücut ağırlığında düşüş, serum glikoz ve oksidatif stres seviyelerinde artış ayrıca Morris su tankı testinde kötü performans saptanmıştır.

Biessels ve ark. (1998) yaptıkları çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturdıkları sıçanlara öğrenme üzerindeki etkiler için water maze testi uygulamış ve hipokampüste sinaptik plastisitede yetmezlik olup olmadığı araştırmışlardır. Ayrıca insülin tedavisi uygulayarak bunun water maze testinde öğrenmede etkili olup olmayacağını incelemişlerdir. Sıçanlarda 9. haftada siyatik sinir iletim hızları tespit edilmiş 10. hafta da ise Morris su tankı ile öğrenme testleri yapılmıştır. Deneyin sonunda diyabet grubunda vücut ağırlığında kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulunmuştur. İnsülin ile tedavi edilen grupta ise normal vücut ağırlığına yakın bir ağırlık saptanmıştır. Kan glikoz seviyesi insülin ile tedavi edilen grupta genel olarak stabil bulunmuştur. Ayrıca yapılan ön

denemelerin spasyal hafıza bozukluklardan çok öğrenme güçlüklerini ölçmede daha etkin olacağı sonucuna ulaşılmıştır. Platformu bulmak için katettikleri mesafe, platformu bulma süresi, hedef kadranda geçirdikleri süre kontrol grubunda 5 gün boyunca anlamlı olarak azalmasına rağmen diyabet grubunda bu parametrelerin aynı değerde olmadığı hesaplanmıştır. Ayrıca platforma ulaşma süresi, platformun bulunduğu alanda geçirilen süre kontrol grubuna göre tedavi edilmeyen grupta yüksek bulunmuştur, platformu bulmak için katedilen mesafe ise tedavi edilmeyen grupta kontrol grubuna göre daha fazla olarak hesaplanmıştır. İnsülin tedavisinin ise diyabetik sıçanların öğrenme ve bellek performansının ölçüldüğü test üzerinde olumlu etkileri olmuştur. Özellikle 5 günde yapılan spasyal hafıza ölçümünde bulunan değerler insülinle tedavi edilen grupta diğer gruplara göre anlamlı bulunmuştur. Diyabetik sıçanlarda kısaca sinir iletim hızı azalmış, Morris water maze ile test edilen öğrenme ve bellekte bozulmalar tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda Morris su tankı testi sonucu diyabet grubuna göre kontrol, STZ+OLE, OLE+STZ gruplarında platformu bulma süresi, platformu bulmak için katedilen mesafenin giderek azalması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Ayrıca ortalama yüzme hızında herhangi bir farklılığın bulunmaması sadece önceden OLE verilip sonra diyabet yapılan grupta hızın azalması diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sharma ve ark. (2015) 4 hafta yüksek yağlı diyetle besledikleri farelere kognitif bozuklukları önlemek için 1 hafta boyunca intraperitoneal olarak histon deasetilazlarından HDAC inhibitörü olan Trikostatın A (TSA) vermişlerdir. Öğrenme ve bellekteki aksaklıkları ölçmek için Morris su tankı ve pasif sakınma testlerini uygulamışlardır. Beyin homejanatından ise MDA, GSH seviyesini incelemişlerdir. HDAC inhibitörü olan TSA'nın ise 0.5 ve 1 mg/kg verilmesi ile özellikle kan glikozu seviyesinde hesaplanan azalma olumlu etkilerindedir. Ayrıca TSA verilen grupta platformu bulma süresi 4 gün boyunca sadece yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin grubuna göre azalmıştır. MDA seviyesi yüksek yağlı diyetle beslenen grupta kontrol grubuna göre çok yüksek iken, TSA ile tedavi edilen gruplarda yüksek yağlı diyetle beslenen gruba göre azalmıştır. GSH seviyesi ise kontrol grubunda yüksek yağlı diyetle beslenen farelere göre daha yüksek iken, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Yüksek yağlı diyetle oluşan metabolik sendromun karakteristik özelliklerinden olan hipergliseminin kognitif fonksiyonlar üzerinde etkili olması bu çalışmanın bizim çalışmaya benzer özelliklerindedir. Yüksek

yağlı diyetle beslenen farelerde kan glikoz seviyesi bizim çalışmamızdaki diyabetik grupta benzer şekilde yüksek bulundu.

Kwon ve ark. (2015) diyabeti takiben kronik serebral hipoperfüzyon oluşturdukları farelerde, oluşan kognitif bozukluğun tedavisi için tip 3 fosfodiesteraz gibi güçlü bir inhibitör olan Silostazol'un etkilerini incelemişlerdir. Demans ve kognitif bozuklukları değerlendirmek için Morris su tankı testi, nöronal hücre ölümü ve nöroinflamasyon gibi parametreleri değerlendirmek için ise western blot ve histolojik değerlendirme yapılmıştır. Bizim çalışmamızla benzer olarak diyabet sonrası tedavi edilen gruplarda (Silostazol ile) platformu bulma süresi ve kat edilen mesafe azalmış olarak hesaplanmıştır. Yüzme hızında ise herhangi bir farklılık hesaplanmamıştır.

Xia ve ark. (2014) alışmalarında Morris su tankı testinin sonucunda platformu bulma süresinin diyabet grubunda kontrol grubuna göre arttığını hesaplamışlardır. in'de yaygın kullanılan bir bitkinin kimyasal grubundan olan 20-hydroxyecdysone yani 20E'yle tedavi sonrası ise hayvanların platformu bulmak için harcadıkları süre azalmıştır. Ayrıca SOD ve CAT seviyesi diyabetik grupta kontrol grubuna göre azalmış iken, 20E ile tedavi edilen gruplarda anlamlı bir şekilde yükselmiştir. GPx seviyesi diyabetik grupta kontrol grubuna göre azalmış iken, 20E ile tedavi edilenlerde istatistiksel olarak anlamlı artış grlmştr. Bu çalışmayla benzer olarak çalışmamızda sıçanların platformu bulma süresi ve katettikleri mesafe diyabetik grupta diğer gruplara göre artmış olarak hesaplandı ve bitkisel tedavi (zeytin yaprağı ekstresi) verilen gruplarındaki sıçanlar gittikçe daha kısa sürede platforma ulaştı ve daha az mesafe kat ederek platformu buldu.

Li ve ark. (2014) streptozotosin ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda bağışıklık ve santral sinir sistemi üzerine etkileri olan bir bitki türü olan chrysin'i 30 ve 100 mg/kg 26 gün boyunca vererek bu bitkinin ve diyabetin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini Morris su tankı testi ile incelemişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca chrysin'in oksitadatif parametreler üzerindeki etkilerini de incelemişlerdir. Diyabetik sıçanlardaki kilo kaybı, hedef kadranda geçirdikleri süre, kan glikoz seviyesi, platformu bulma süresinde artış ve oksidatif parametrelerden MDA artışı, antioksidanlardan SOD, CAT, GSH seviyelerindeki azalma bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Chrysin verilen grupta platformu bulma süresi ve platformu bulmak için katedilen yol azalmış, ortalama hızda ise herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Ortalama hızda değeriklik olmaması literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bulundu.

Sun ve ark. (2014) diyabete bağlı olarak oluşan öğrenme ve bellek yetmezliklerinin balık yağı destekli tedavi sonrası hipokampüsteki nöron apoptozisi üzerine etkilerini araştırmışlardır. Balık yağının diyabetli etkilerine Morris su tankı testi ve oksidatif stres parametrelerini inceleyerek bakmışlardır. Beş hafta sonra diyabetli sıçanlarda, izotonik enjekte ettikleri kontrol grubunda ve diyabet+balık yağı verdikleri sıçanlarda sonuçları incelemişlerdir. Morris su tankı sonuçlarına göre diyabetik grup kontrol grubuna göre daha uzun sürede platformu bulmuştur. Bu sonuç çalışmamızla uyum göstermektedir. Balık yağı ile tedavi edilen grupta ise diyabetik gruba göre daha kısa sürede platform bulunmuştur. Diyabet grubunda MDA seviyesi kontrol grubuna göre artmış olarak hesaplanmışken iken, tedavi grubunda ise azalmış olarak bulunmuştur. SOD seviyesi diyabet grubunda azalmış iken, tedavi grubunda balık yağı sayesinde düzelmiş olarak bulunmuştur.

Wang ve Jia (2014) streptozotosin ile diyabet oluşturdukları sıçanlarda in tıbbında çok kullanılan ve bitki köklerinden elde edilen Oxymatrine’i (60,120mg/kg) 7 hafta boyunca uygulamışlardır ve diyabete bağlı oluşan kognitif yetmezlikleri incelemişlerdir. Hafızayı Morris su tankı testi ile serebral korteksteki ve hipokampüsteki değişikleri MDA, SOD, GSH düzeylerini inceleyerek hesaplamışlardır. Diyabetik sıçanlardaki kilo kaybı ve plazma glikoz seviyesinin artışı bizim çalışmamızla paralellik göstermiştir. Kontrol grubuna göre diyabetik grupta serebral korteks ve hipokampüse ait MDA seviyesi yüksek olarak hesaplanmış ve tedavi gruplarında bu artışın önlendiği görölmüştür. SOD, GSH seviyeleri diyabet grubunda kontrol grubuna göre azalmış iken, tedavi gruplarında ise diyabet grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. Bu alışma bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara paralel değerler içermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmaya 32 sıçan dâhil edildi. Dört gruba ayrılan bu sıçanların 6 hafta boyunca haftalık kan şekeri ve deney öncesi-sonrası ağırlık takibi yapılmıştır. Özellikle önceden zeytin yaprağı ekstresi verilen grup olan OLE+STZ grubunda çoğu parametrede anlamlı istatistiksel farklılık bulunması zeytin yaprağı ekstresinin önceden alınmasının genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabet açısından olumlu etkiler yaratabileceği sonucunu düşündürmektedir.

1. Grup içi deney öncesi ve sonrası kiloları ve kan şekeri karşılaştırıldığında sadece diyabet grubunda istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı görüldü ($p<0.05$).

2. OLE+STZ grubunda deney öncesi ve sonrası kan şekeri düzeylerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$). Her iki tedavi grubunda istatistiksel açıdan kan şekerinde düşme mevcut iken önceden zeytin yaprağı ekstresi alınması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

3. OLE+STZ grubunda STZ+OLE grubuna göre hesaplanan glikoz düzeyinin azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

4. Morris su tankı sonuçlarına baktığımızda ise diyabet grubuyla karşılaştırıldığında kontrol, STZ+OLE, OLE+STZ gruplarında platformu bulma süresinde anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$).

5. Platformu bulmak için kat edilen mesafenin 5.günde diyabet grubuyla karşılaştırıldığında STZ+OLE, OLE+STZ gruplarında azaldığı hesaplandı ($p=0.001$). Kontrol grubunda da azalma mevcut iken tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bu azalma anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

6. Ortalama yüzme hızının sadece OLE+STZ grubunda azaldığı görüldü ($p<0.05$). Ortalama yüzme hızı literatüre baktığımızda genelde sabit iken platformu bulmak için ortalama hızın azalması mesafe ve sürenin azalmasına paralel olarak tedavi grubunda azalmış olarak hesaplandı.

7. Oksidatif stres parametreleri sonuçlarına baktığımızda lipid peroksidasyonun en önemli ürünlerinden olan MDA'nın, hücre membranlarında iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açması ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara yol açması ölçümünü önemli kılmaktadır. MDA seviyesinin kontrole göre diyabet grubunda arttığı ($p=0.001$), diyabet

grubuna göre tedavi gruplarında azaldığı saptandı ($p=0.01$). Bu da bize zeytin yaprağı ekstresinin diyabetin neden olduğu oksidatif stresi azalttığını gösterdi.

8.Tedavi gruplarını kendi arasında karşılaştırdığımızda OLE+STZ grubunda MDA seviyesinin daha fazla azaldığı hesaplandı ($p<0.05$).

9.Canlı organizmalarda sitoplazmik, mitokondriyal ve ekstrasellüler formları olan SOD, GPx ve CAT gibi antioksidan enzim sistemlerinin seviyesinin diyabet grubunda azalmış olarak hesaplanması literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bulundu. CAT, GPx ve SOD düzeylerinin diğer gruplara kıyasla diyabet grubunda anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p=0.01$).

10. Tedavi gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda OLE+STZ grubunda SOD ve GPx düzeylerinin arttığı hesaplandı ($p=0.01$). Diğer parametrelerde olduğu gibi zeytin yaprağı ekstresini önceden alan grupta diğer tedavi grubuna göre anlamlı sonuç bulunması antioksidan özelliği fazla olan beslenme alışkanlığının diyabetin neden olacağı komplikasyonları azaltacağı sonucunu doğurdu.

Sonuçta diyabetin neden olduğu oksidatif stresi azaltmada zeytin yaprağı ekstresinin önceden alınmasının daha etkili olduğu ve hem diyabet öncesi hem de diyabet sonrası alınmasının diyabetin neden olduğu öğrenme ve bellekte meydana gelen yetmezlikler üzerine olumlu etki ettiği saptanmıştır. Özellikle platformu bulma süresi ve kat edilen mesafenin önceden zeytin yaprağı verilen grupta diğer tedavi grubuna göre daha anlamlı bulunması bu sonucu kanıtlar niteliktedir.

Diyabetli hasta sayısının her sene gittikçe arttığı düşünüldüğünde yaptığımız çalışmanın ve zeytin yaprağı ile ilgili daha ileri düzeyde yapılacak araştırmaların sağlık alanında ülke ekonomisine çok ciddi katkılar sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A.** Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri*,**2007**,s. 5: 1-10
2. **Aebi H.** Catalase In: Bergmeyer U, ed. Methods of enzymatic analysis. *New York and London Academic Press*, **1974**,s.673-677
3. Ağgöl AG,Diyabetli Ratlarda Zeytin Yaprağı Ekstresinin Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi,Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Erzurum,**2012**
4. **Ahlela E,Grandic SR LE,Ranaliria R,Rosset SB,Mesnard F ve ark.** Development and evaluation of an enriched natural antioxidant preparation obtained from aqueous spinach (*Spinacia oleracea*) extracts by an adsorption procedure,*Food Chemistry*,**2004**,86(4):579-8-585
5. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. Konya.**1995**,s.1-60
6. **Al-Azzawie HF, Alhamdani M-SS.** Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci* ,**2006**,s.78(12):1371-7
7. **Al-Azzawie HF,Alhamdani MSS.**Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits, *Life Sciences* ,2006(78) :1371 – 1377151.**Kiritsakis A,Nanos GD,Polymenopoulos Z,Thomai T,Sfaikotakis EM,**Effects of Fruit Storage,Conditions on olive oil Quality,*Journal of the American Oil Chemists' Society* ,**1998**,s.6:721-724
8. **Altan N,Dinçel AS,Koca N.**Diyabetes melitus ve oksitaif stres.*türk biyokimya dergisi* ,**2006**,s. 31(2):51-56,
9. **Altuntaş Y, Yenigün M.** *Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflanması, Her Yönüyle Diabates Mellitus*, Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul, **2001**,s. 51-62.
10. **Am A,** History of Diabetes mellitus, *Saudi Medical Journal*, **2002**,s.23(4):373-378,) Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. Diabetes and its management .6th ed. Blackwell Co, 1996, s.3-6.
11. **American Diabet Association.**Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,*Diabetes Care*,**2012**,s.35(1):64-70
12. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus.*Diabetes Care*,**2011**,s. 34(1):62-69
13. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetesmellitus.,*Diabetes Care***2006**; 29(1): 43-48
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* **2012**,35:11-63)
15. **American Diabetes Association.** The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diab. Care***1998**,s. 21 (2): B1–B167
16. **American Diabetes Association.**Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, **January 2004** , s.27 :5-10
17. Anonim World Health Organization. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727, Geneva, 1985.
18. **Anonim.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and it's Copmlications **1999**. World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, Switzerland, s. 19-20.
19. **Araz M.** Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15. basım çevrısı, çeviri editörü: Sağlıkker Y. Nobel Tıp Kitabevi, **2004**, s: 2109-2141
20. **Arıkoğlu H,Kaya D E,Özdemir H.**İnsülin Salınımının Metabolik Sensörleri Pankretaik K-ATP Kanallarının moleküler Genetik Yapısı ve Patofizyolojisi.*European Journal of Basics Medical Sciences*,**2012**,s.2(2):56-57
21. **Aslan M,Orhan N.**Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkisel ürünler ve Gıda Destekleri, *Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences* ,**2010**,s.23-24
22. **Atkinson MA,Eisenbarth GS.**Type 1 diabetes:new perspectives on desiasse pathogenesis and treatment. 2001,s.358:221-229
23. Avcı A.Diyabet oluşturulmuş ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri. Uzmanlık Tezi, Ankara Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı,Ankara, **2001**.
24. **Avcı E,Çakır E.** Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu: Diyabetik Nefropati.*Selçuk Tıp Derg*,**2014**,s.30(Ek Sayı-1): 15-18
25. **Baddeley AD.** The episodic buffer in workin g memor y. *Trend s in Cognitiv e Science s* , **2000**, s.4: 11

26. **Bağrıaçık N.** *diabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı .İÜ.Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi online dergisi*, **1997**, 6:9-18
27. **Bailey CH**, Bartsch D, Kandel ER (Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc. Natl. Acad. Sci*, **1996**, s.93:13445–13452
28. **Bale RN.** Brain Damage in Diabetes Mellitus. *Brit J. Psychial*, **1973**, s.122:337-41
29. **Banting FG, Best CH, Collip JB.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *CMAJ*, **1991**, s.145 (10):1281-1286.
30. **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.
31. **Benfenati F.** Synaptic plasticity and the neurobiology of learning and memory. *ACTA BIOMED*, **2007**, s.78(1): 58–66
32. Berne R.M., Levy M.N., Stanton B.A. *Fizyoloji*, 5. baskı, **2008**, s.199-219
33. **Biessels GJ, Kamal A, Urban IJA, Supruijt BM, Erkelens DW ve ak.** Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment, *Brain Research*, **1998**, s.800:125-135
34. **Biessels GJ, Gispen WH.** The impact of diabetes on cognition: What can be learned from rodent models, *Neurobiology of Aging*, **2005**, s.26(1):36-41
35. **Bliss TVP, Collingridge GL.** A Sinaptik Model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature publishing group*, **1993**, s.361
36. **Bors W, Heller W, Michel C, Saran M.** Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies, *Methods Enzymol.* **1990**, s.186:343-55
37. **Boskou D.** Olive Oil, Minor Constituentia and Health, *CRC Pres*, **2009**, s.2:7
38. **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
39. **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
40. **Briante R, La Cara F, Febbraio F, Patumi M, Nucci R.** Bioactive derivatives from oleuropein by a biotransformation on *Olea europaea* leaf extracts, *J Biotechnol.*, **2002**, s. 14:93(2):109-19.
41. **Broca C, Breil V, Cruciani-Guglielmacci C, Manteghetti M, Rouault C, Derouet M ve ark.** Insulinotropic agent ID-1101 (4-hydroxyisoleucine) activates insulin signaling in rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **2004**, s.287, 463-471.
42. **Burtis CA, Ashwood ER.** Tietz textbook of clinical chemistry, 3. Ed. WB Saunders, **1998**, s.265-309
43. **Büyüköztürk K, Tamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A, İç Hastalıkları.** Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2007**, Cilt2, 489-499
44. **Celebi S, Dilsiz N, Yılmaz T, Kukner AS.** Effects of melatonin, vitamin E and octreotide on lipid peroxidation during ischemia-reperfusion in the guinea pig retina. *Eur J Ophthalmol*, **2002**, s.12(2):77-83
45. **Clavell MC.** *Mayo Clinic Diyabet Tedavisi*, 1. baskı, güneş tıp, Ankara, **2004**, s.8(1)
46. **Clein R.** Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, **1995**, s.18(2):258-268
47. **Çoban J, Öztezcan S, Abbasoğlu SD, Bingül İ, Mızrak KY.** Olive leaf extract decreases age-induced oxidative stress in major organs of aged rats, *Geriatr Gerontol Int*, **2014**, s. 14: 996–1002
48. **D Hooge R, De Deyn PP.** Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev.*, **2001**, s.36(1):60-90
49. **D. Hober, F.** Sane, Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes. *Discov Med*, **2010**, s.10 ;151-60
50. **Daneman D.** Type 1 diabetes. *Lancet*, **2006**, s. 367 (9513): 847–858
51. **Dawn BM, Allan DM, Colleen MS.** Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland. **1996**, s.437-457
52. **Decode Study Group.** Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet*, **1999**, s. 354: 617-621
53. **DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC.** Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose uptake. *Metabolism J*, **1989**, 38:387-95

54. **Dekanski D, Selakovic V, Piperski V, Radulovic Z, Koronic A, Rodenovic L.** Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in mongolian gerbils, *Phytomedicine*, **2011**, s.(18):1137-1143
55. **Delibaş N, Kılınç İ.** İnsülin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Diabetik Rat Hipokampuslarında Lipid Peroksidasyonuna Etkisi, *Türk Klinik Biyokimya Derg*, **2003**, s.1:33-39
56. **Demirci S, Esel E.** Öğrenme ve hafızanın hücresel düzenekleri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, **2004**, s. 5:239–248.
57. **Dere F,** Nöroanatomi fonksiyonel nöroloji atlası ve ders kitabı, Nobel Tıp kitapevi ,Adana,**2000**,3.baskı,s.424-430
58. **Dheen ST, Tay SS, Wong WC.** Arginine vasopressin and oxytocin like immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of streptozotocin- induced diabetic rats. *Arch Histol Cytol*, **1994**, s.57: 461–72,
59. **Dinççağ N.** Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum, *İç Hastalıkları Dergisi*, **2011**, s.18:181-223
60. **Donald M W, Erdahl DL, Surridge D H, Monga TN, Awson JS ve ark.** Functional correlates of reduced central conduction velocity in diabetic subjects. *Diabetes*, **1984**, s.33:627-633
61. **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, 233-243
62. **Durak I, Yurtarlani Z, Canbolat O, Akyol O.** A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta*, **1993**, s. 214:103-104
63. **Durak I, Yurtaslan Z, Canbolat O, Akyol O.** A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta*, **1993**, s.214:103-104
64. **Dündar Y, Aslan R.** hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *cerrahi tıp bilimleri dergisi:insizyon*, **1999**, s. 2(2):134-142
65. **Eberhart, MS, Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley AA ve ark.** Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes --- United States (19 November 2004), 1988--1994 and 1999--2002"
66. **Eken A.** Rat ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, **2012**, s.1:69-73
67. **Erdogan G.** *Klinik Endokrinoloji*, Antip As Yayınları. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar, No:23 Ankara 2003, s.201-231.
68. **Eşsizöğlü A, Yıldırım A.** Ruhsal bozuklukların psikobiyolojisindeki Nitrik oksit, *Dicle tıp dergisi*, **2009**, s.1:67-74
69. **Ferrier DR, Harvey AR, Champe PC.** Lipinnicot Biyokimya, 5.baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2014**, s.25:335
70. **Ficarra P, Ficarra R, Pasquale A, Monforte M T, Calabro ML.** HPLC analysis of oleuropein and some flavonoids in leaf and bud of *Olea europaea*, *L. Farmaco*, **1991**, s.46(6):803-815
71. **Ganong WF** (2002). *Tıbbi Fizyoloji* (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Cev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2001**, s.
72. **Garcia O F, Blanco S, Peinodea M, Peragon J.** Polyphenol oxidase and its relationship with oleuropein concentration in fruits and leaves of olive (*Olea europaea*) cv. 'Picual' trees during fruit ripening, *Tree Physiology*, **2008**, s.28:45–54
73. **Garcia OB, Castillo J, Lorante J, Ortuno A, Del Rio JA.** Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. Leaves, *Food Chemistry*, **2000**, s.68(4):457-462
74. **Gerlai R.** Behavioral tests of hippocampal function: simple paradigm complex problems. *Behavioural Brain Research*, **2001**, s.(125):269-277
75. **Gispén HW, Biessels GJ.** Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *trends neuroscience*, **2000**, s.23:542-549
76. **Grunblatt, E., Salkovic-Petrisic, M., Osmanovic, J., Riederer, P. and Hoyer, S.** Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *Journal of Neurochemistry*, **2007**, s.101, 757–770.
77. **Guinda A, Camina CMP, Lanzon A.** Supplementation of oils with oleanolic acid from the olive leaf (*olea europaea*, *European Journal of Lipid Science and Technology*, **2004**, s.106(1): 22–26,
78. **Guyton AC, Hall JE,** *Tıbbi Fizyoloji* (H. Cavusoglu ve B. Çağlayan Yeğen, Cev.). 11.basım, Elsevier Saunders, Filelfiya., **2006**, s.961-970

79. **Hamalainen, A. M., and Knip, M.** Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2002,s.2: 347-53
80. **Hamid A,Anvar M,Ahmad T,Chand N.** Diabetes Mellitus from Antiquity to Present Scenario and Contribution of Greco-Arab Physicians.*JISHIM*, 2006, s.5:46-50
81. **Hasnat A,Pervin M,Debnaht T,Lim BO.**DNA protection, total phenolic and antioxidant potential of the mushroom *russulavirescens*,*Journal of Food Biochemistry*,2014,s.38(1):6-17
82. **Hatemi H.** Diabetes mellitus tarihçesi. *Aktüel tıp dergisi*,1996s. 7:497-499.
83. **Hooge DR,Deyn D P.**Applications of Water Maze in the Study of Learning and Memeory,*Brain research Reviews*, 2001,s.36:60-90
84. <http://www.diyabet.gov.tr/index.php?lang=tr&page=32>,
85. Huysal K. Tip II Diabetlilerde Eritrosit Glutasyon Redüktaz, Glutasyon Peroksidaz,Süperoksit Dismutaz, Katalaz Aktiviteleri, Hemogloblin Glikozilasyonu ve Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi. Uzm. Tezi, Atatürk Üniv. Biyokimya AD, Erzurum,1999
86. **International Diabetes Federation.** Diabetes Atlas, six Edition,2013,s.11-105
87. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB,** American Diabetes Association; Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient- Centered Approach, *Diabet Care*,2012, s.35:1364-1379
88. **İlkova H.** Gestasyonel Diyabet ve Siz. *Türk Diyabet Cemiyeti Yayın Dergisi*, 1999;3: 47-49
89. **İpbüker A.** Gestasyonel Diyabet. *Türk Diyabet Cemiyeti Diyabet Dergisi*2002;17:58-59
90. **İrer SV,Alper G.**Deneysel Diyabet Modelleri.*türk Klinik Biyokimya derg.*, 2004,s.2(3):127-136
91. **JS Kaczorowski JM, Aligne CA, Auigner P, Szilagyı PG.** Iron deficiency and cognitive achievement among school aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*, 2001,s.107: 1381-1386
92. **Kaaja R,Rönnemaa E,**Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring. *Journal of the society for Biomedical diabetes Research*,,2008,s. 5: 194-202.
93. **Kamal A, Biessels GJ, Urban A, Gispen WH.**HippocampalSynaptic Plasticity in Streptozotocin-Diabetic Rats: Impairment Of Long-Term Potentiation And Facilitation Of Long-Term Depression. *Neuroscience*, 1999,s.90 (3): 737–745
94. **Karakurt F,Çarlıoğlu A,Kasapoğlu B,Gümüş İİ.**Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi,*Yeni Tıp Dergisi*,2009,26: 134-138
95. **Karaman Y.***Kognitif nöroloji ve davranış bozukları*,1.baskı,Yelken Basımevi,İstanbul,2012,s.161-205
96. **Keleş E,Çepni S.**Beyin ve Öğrenme.Turkish Science Education,2006,s.3(2)
97. **Kim, C.** Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*, 2010,s.2: 339-51
98. **Klein JP Waxman SG.** The brain in diabetes: molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *Lancet Neurology* ,2003,s. 2: 548–54.
99. **Koca N,Karadeniz F.**Serbest radikallerin oluşum mekanizmaları ve vücutta antioksidan savunma sitemleri,*gıda mühendisliği dergisi*,2014, ,s.32-37
100. **Kodl, Christopher T, Seaquist, Elizabeth R.** Cognitive Dysfunction and DiabetesMellitus. *Endocrine Reviews*,2008. S.29 (4), 494–511
101. **Koladiya UR,Jaggi AS,Singh N,Sharma BK.**Ameliorative role of Atorvastatin and Pitavastatin in L-Methionine induced vascular dementia in rats,*BMC Pharmacology* ,2008,s.8:14
102. **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
103. **Köksal B.**Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Propolisin Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkisi,Yüksek lisans tezi,İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Malatya,2011
104. **Kwon KJ, Lee EJ, Kim MK, Kim SY, Kim JN ve ark.** Diabetes augments cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion by increasing neuronal cell death: Implication of cilostazol for diabetes mellitus-induced dementia,*Neurobiology of Disease* ,2015,s.73:2-13
105. **Lenzen S.** The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 2008,s. 51: 216–226
106. **Leonardi O, Mints G, Hussain M. A.** Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*,2003,S.149, 99-102.
107. **Li R ,Zang A ,Zhang H, Zhao L, Qi Z ve ark.**Chrysin ameliorates diabetes-associated cognitive deficits in Wistar rats,*Nurolo sci*,2014,s.35:1527-1532
108. **Lindner DM.**Reability,Distribution and Validity of Age –Realited Cognitive Deficits İn the Morris Water Maze,*Neurobiology of learning and memory*, 1997,s.68,203-220

109. Lindner M. Reliability, Distribution and validity of eye related cognitive deficits in the Morris maze. *Neurobiology of Learning and Memory*, 1997, s.68, 203-220
110. Liu YN, Jung JH, Park H, Kim H. Olive leaf extract suppresses Messenger RNA expression of proinflammatory cytokines and enhances insulin receptor substrate 1 expression in the rats with streptozotocin and high-fat diet-induced diabetes. *Nutrition Research*, 2014, s.33; 450-457
111. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951, s. 193:265-275.
112. MacFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. *The history of diabetes mellitus*. In: *Textbook of Diabetes*. Volume 1. Second Edition. Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1.1-1.21, 19
113. Malenka RC. Synaptic Plasticity in the Hippocampus LTP and LTD. *Cell*, 1994, s. 78: 535-538,
114. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, Kessels RP, Algra A ve ark. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006, s.55 (4):1106-1113,
115. McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, Tonegawa S, Wilson MA. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell Press J*, 1996, s.1339-1349
116. Miljkovic D, Dekanski D, Miljkovic Z, Momcilovic M, Stojkovic MM. Dry olive leaf extract ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical Nutrition*, 2009, s.28:346-350
117. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *J Med*, 1992, s.326: 22-29
118. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Pinilla-Gomez F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 2002, s.803-814
119. Morris J. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 1984, s.(1):47-60
120. Morris R. Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 1984, s.47-60
121. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. *Diabetes*. 1999, s.28:1039-57
122. Newgard CB, McGarry JD ("Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu. Rev. Biochem*, 1995, 64: 689-719.
123. Liu NY, Jung JH, Park H, Jim H. Olive leaf Extract suppresses Messenger RNA expression of proinflammatory cytokines and enhances insulin receptor substrate 1 expression in the rats with streptozotocin and high-fat diet-induced diabetes. *Newrx*, 2014, 34(5):450-7
124. O'Keefe JH, Bell DSH, Wyne KL, *Diabetes Essentials*. First edition. İstanbul. Bilim yayınları, 2006, s.4-84
125. Okano H, Hirano T, Balaban E. Learning and Memory. *PNAS*, 2000, s.97:23 12402-12404,
126. Ökten A, Atamer T, Büyükoztürk K, Dilmener M, Erzengin F ve ark. *İç Hastalıkları*. 1. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2007, s.489-499
127. Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet ve kan şekeri ölçümü, *Genel Tıp Dergisi*, 2007, s. 17(4):231-236
128. Özata M, Yöner A. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 2006, s.275-343
129. Özata M. *Diyabet hakkında bilmemiz gereken herşey*, 1. baskı, Epsilon yayıncılık, İstanbul, 2006, s.13,15,17,26
130. Özkan B, Tan H, Orbak Z, Döneray H. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus 'lu olgularımızın Epidemiyolojik Özellikleri (1990-1999). *AÜTD*, 1999, s.31:57-60
131. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab & Clin Med*, 1967, s. 70:158-169.
132. Park JH, Jung JH, Yang JY, Kim HS. Olive leaf down-regulates the oxidative stress and immune dysregulation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Nutrition Research*, 2013, s.(33);942-951
133. Park Y, Eisenbarth G S. Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17, 2-11
134. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen reduced free radical in digestive tract diseases. *surgery*, 1983, s.94:41-52,
135. Pinar L. *Sinir ve Kas fizyolojisi Temel Bilgileri*, 1. basım, Efil yayınevi, Ankara, 2010, s.188-200
136. Plastisite. (<http://www.braincampaign.org/Common/Docs/Files/4504/turkish%20chapter>)

137. Polonsky KS. The β cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes Lilly Lecture*, 1994., s.44:705-717, 1995
138. Purves D, Augustina GJ, Fitzpatrick D. LTD salınması. Neuroscience 3. edition, 2001, figure 25.12,
139. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 2000, s. 72, 69-76
140. Pushparaj P, Tan CH, Tan BKH. Effects of Averrhoa bilimbi leaf extract on blood glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 2000, s.72, 69-76
141. Ranalli A, Contanto S, Lucera L, Febo MD, Marchegiani Donato ve ark. Factors Affecting the Contents of Iridoid Oleuropein in Olive Leaves (*Olea europaea* L.), *Agricultural and food and Feed Chemistry*, 2006, 54(2):434-440
142. Reagen LP, Magarinos A M, Yee DK, Swzeda L, Bueren A V ve ark. Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Brain Research*, 2000, s.1(2): 292-300
143. RGM Morris, Developments of a water morris procedur for studying spatial learning in the rats, *J Neurosci methods*, 1984, s.11:47-60
144. Richard GM. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. 1984, s.11:47-60
145. Richard GM. Morris.morris water maze. *Scholarpedia*, 2008, s.3(8):6315
146. Rosenzweig MR, Bennet EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research*, 1996, s.78(1):57-65
147. Saabishegi M, Mehraein Freteah, Soleimani M. Antioxidant Role of Oleuropein on Midbrain and Dopaminergic Neurons of Substantia Nigra in Aged Rats, *Iranian Biomedical Journal January*, 2014, s.18 (1): 16-22
148. Sancak B, Cumhur M. Fonsiyonel Anatomi, 2. baskı, Odtü Geliştirme Vakfı Yayıncılık, Ankara, 2002, s.236-239
149. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002, s.25: 1551-6.
150. Sedef N El, Karakaya S. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutrition Reviews*, 2009, s.67(11):632-638
151. Sharma B, Singh N. pitavastatin and 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone (HMAP) reduce cognitive dysfunction in vascular demantia during experimental diabetes, *current neurovascular research*, 2010, s.7(3):180-191
152. Sharma S, Taliyan R, Ramagiri S. Histone Deacetlase Inhibitor, Trichostatin A, Improves Learning and Memory in high-fat Diet-Induced Cognitive Deficits in mice, *J Mol Neurosci*, 2015, s.56:1-11
153. Shuman HA, Reyes M. Overproduction of MalK protein prevents expression of the Escherichia coli mal regulon. *J Bacteriol*, 1988; 170(10): 45-98
154. Sickmann HM. Waagepetersen HS, Effects of Diabetes on Brain metabolism-is brain glycogen a significant player *Metab Brain Dis*, 2015 s.30:335-343
155. Silva S, Gomes L, Leitao F AV Coelho, L Vilas Boas. Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of *Olea europaea* L. Fruits and Leaves, *Food Sci Tech Int*, 2006, s.12(5):385-396
156. Songur A, Ozen OA, Sarsılmaz M, 2001, Hipokampus. Temel Klinik Tıp Bilimleri, s. 21:427-431
157. Southorn PA, Powis G. free radicals in medicine, 2. involment disease, 1988, Mayo Clinic, s.63:390-408,
158. Sredy J, Sawicki DR, Notvest RR. Polyol pathway activation in nervous tissues of diabetic and galactose-fed rats: effect of dietary galactose withdrawal or tolretat intervention therapy. *J Diabetic Complications*, 1991, s.5:42-47,
159. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary IJ ve ark. Increased blood-bra in barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Ne u rol Ne u ro surg Psychi atry*, 2003, 74 (1):70-76
160. Sun LJ, Hou X.H, Xue S.H, Yan F, Dai JY ve ark.. Fish oil modulates glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in diabetes-induced hippocampal neurons apoptosis, *Brain research*, 2014, s.574:37-49
161. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 1988, s.34:497-500
162. Sun Y, Sun G. Durable and regenerable antimicrobial textile materials prepared by a continuous grafting process, *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, s.84;(8):1592-1599

163. **Szkudelski T.** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.*, 2001, s.50(6):537-46
164. **Tan X, Gu J, Zhao B, Wang S, Yuan Jv ark.** Ginseng improves cognitive deficit via the RAGE/NF- κ B pathway in advanced glycation end product-induced rats. *Journal of Ginseng Research*, 2015, s.39:116-124
165. **Taner D.** Fonksiyonel Nöroanatomi. Altıncı baskı, Odtü geliştirme vakfı, Ankara, 2007, s.226-231
166. **Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S.** İnsüline Bağlı Diabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. *Fırat Ü.Sağ.Bil. Derg.*, 2007s. 21 (2): 75 – 79
167. **Tavafi M, Ahmandvand H, Toolabi P.** Inhibitory Effect of Olive Leaf Extract on Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2012, 6(1):29-32
168. **Tezcan G, Tunca B, Bekar A, Budak F, Sahin S ve ark.** Olea europaea leaf extract improves the treatment response of GBM stem cells by modulating miRNA expression, *Am J Cancer Res*, 2014, s.4(5):572-590
169. **The TURDEP Group,** Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey, *Diabetes Care* 2002, s.25:1551–1556,
170. **Tietz NW.** Clinical Guide to Laboratory Tests. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 1995, s. 88-91
171. **Torel J, Cillard J, Cillard P.** Antioxidant activity of flavonoids and reactivity with peroxy radicals. *Phytochemistry*, 1986, s. 25:383-385.
172. **Uluslararası Diyabet Kongresi Konsensus Grubu,** diabet tanı ve tedavi rehberi ,3.baskı, 2013, s.1-28
173. **Vardı DL, Cox MM.** Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. Palme Yayıncılık, 3. Baskıdan Çeviri. 2005. Nelson DL, Cox MM. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu (çeviri: Çetinkaya Ö). Kılıç N (Ed.). Lehninger Biyokimyanın İlkeleri'nde. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. s.598-622.
174. **Vardı N, Uçar M, Iraz M, Öztürk F.** Deneysel diyabetin sıçan endokrin pakreasında oluşturduğu morfolojik değişiklikler. *T Klin Tip Bilimleri*, 2003, s.23: 27-32
175. **Varsik P, Kucera P, Buranova D, Balaz M.** Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? Somatosensory evoked potentials and central conduction time in diabetes mellitus. *Med Sci Monit*, 2001, s.7 (4):712-715
176. **Venkatraman R, Singhi SC.** Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Syndrome. *Indian J Pediatr*, 2006, s. 73 (1): 55-60.
177. **Vianna R M N, Alonso M, Viola H, Quevedo J, Paris F ve ark.** Role of Hippocampal Signaling Pathways in Long-Term Memory Formation of a Nonassociative Learning Task in the Rat, *Learning memory* sem, 2000, s.7(5):333-340
178. **Visioli F, Bellosa S, Galli C.** Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci*, 1998, s.62(6):541-546.
179. **Visioli F, Poli A, Gall C.** Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil, *Issue Medicinal Research Reviews*, 2002, s.22(1): 65–75
180. **Vorhes VC, Williams MT.** Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory, *Nat Protoc*, 2006, s.1(2): 848–858.
181. **Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA ve ark.** Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, s.23(9):1221-6
182. **Wafai E, Chmairie R, J, Makki R, F, Fakhoury H.** Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, s.22, 273-81.
183. **Walter AM, Fleming HP, Etchells JL.** Preparation of Antimicrobial Compounds by Hydrolysis of Oleuropein from Green Olives, *Appl. Environ. Microbiol.*, 1973, s.26(5):773-776
184. **Wanasundara UN, Shahidi F.** Effect of processing on Constituents and Oxidative Stability of Marine Oils, *Journal of Food Lipids*, 1998; s.5(1) : 29–41
185. **Wang S, Jia J.** Oxymatrine attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2014, s.35:331-338
186. **Wasowicz W, Neve S, Peretz A.** Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: Importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*, 1993, 39: 1309-1316
187. **Wasowicz W, Neve S, Peretz A.** Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: Importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*, 1993, s. 39:2522-2526
188. **Watkins PJ, Drury PL, Howell SL.** *Diabetes and its management* .5th ed. Blackwell Co, 1996, s.3.

- 189. Weyer C, Bogardus C, Mott D.M, Pratley RE.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, **1999**,s.(104);787-94
- 190. Whorhees C V, Williams MT.** Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*, **2006**,s. 1(2): 848–858.
- 191. Wickelgren WA.** Human learning and memory. *Annual reviews physiol*, **1981**,s.32:21-52
- 192. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Wander İnsan izyolojisi**, **2010**, onuncu basım,s:186-188
- 193. Wrighten SA, Piroli GG, Grillo CA, Reagan LP .** A look inside the diabetic brain: Contributors to diabetes-induced brain aging. *Biochimicaet Biophysica Acta*, **2009**,s.1792: 444–453
- 194. Xia X , Zhang Q, Liu R , Wang Z , Tang N ve ark.** Effects of 20-hydroxyecdysone on improving memory deficits in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rat . *European Journal of Pharmacology*, **2014**,s.740:45-52
- 195. Yalçın GS.** yeni tespit tip 2 diyabetes mellituslu hastalardapankreas beta hücre zezervinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, **2004**
- 196. Yenigün M.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, **2001**, s.51-6163-67, 69-81, 215-217, 237-243, 839-852
- 197. Yıldız G, Uylaşer V.** Doğal Bir Antimikriyal: Oleuropein, U.Ü. Ziraat Fakültesi dergisi, **2011**,s.25(1):131-142
- 198. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş.** *Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus, Gri Tasarım*, **2000**, s.13-15
- 199. Yılmaz D, Aslan R.** Antioxidative stres., *Estern Journal of medicine* , **2000**,s.1:2
- 200. Yılmaz Z.** Öğrenme ve hafızanın şekillendiği beyin bölgelerinde alkolün oluşturduğu hasarlarda propolisin etkileri. yüksek lisans tezi, İnönü üniversitesi, sağlık Bilimleri enstitüsü, Malatya, **2006**
- 201. Yki-Jarvinen H.** Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*, **1994**,s.343: 91-95.
- 202. Yki-Jarvinen H.** Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*. **1994**,s.343:91-95
- 203. Yorulmaz H.** Hperglisemi and The Brain. *Marmara Medical Journal*, **2013**,s.(26):118-121
- 204. Ziegler O, Guerci B, Algan M., Lonchamp P, Weber M ve ark.** Improved visual evoked potential latencies in poorly controlled diabetic patients after short-term strict metabolic control. *Diabetes care*, **1994**,s.17:1141-1147
- 205. Zimmet PZ, Alberti KGMM for WHO Consultation,** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med*, **1998**, 15: 539–553

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Samandağ'da doğdu. 2002 yılında Yüksel Acun Anadolu Lisesinden mezun oldu.

2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümünü kazandı ve 2008'de mezun oldu.

2008-2009 yılları arasında Özel Mersin Fizyomed Fizik Tedavi Dalı Merkezi'nde fizyoterapist olarak çalıştı.

2009-2011 yılları arasında Anadolu Üniversitesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği ön lisans programını bitirdi.

2009-2014 yılları arasında Özel Hür Denge Özel eğitim ve Rehabilitasyon Merkezinde çalıştı.

2012 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya başladı.

2014 Eylül'den itibaren Mustafa Kemal Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu'nda Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başlamış olup halen bu kurumda görev yapmaktadır.

Evli ve iki çocuk annesidir.