

T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOGNOZİ VE FİTOTERAPİ ANA BİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

**ANTİDİYABETİK ETKİLİ BİTKİ ÇAYI FORMÜLÜ
GELİŞTİRİLMESİ**

FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEYZA SEMİZOĞLU

İSTANBUL, 2023

T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOGNOZİ VE FİTOTERAPİ ANA BİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

**ANTİDİYABETİK ETKİLİ BİTKİ ÇAYI FORMÜLÜ
GELİŞTİRİLMESİ**

FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

BEYZA SEMİZOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Engin CELEP

İSTANBUL, 2023

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program : Fitoterapi Yüksek Lisans
Tez Başlığı : Antidiyabetik Etkili Bitki Çayı Formülü Geliştirilmesi
Tez Sahibi : Beyza Semizoğlu
Sınav Tarihi : 08.06.2023

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Erdem Yeşilada (Yeditepe Üniversitesi, Fitoterapi Anabilim Dalı)
Tez danışmanı:	Doç. Dr. Mehmet Engin Celep (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Fitoterapi Anabilim Dalı)
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi Hakan Timur Barak (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Fitoterapi Anabilim Dalı)

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bayram Yılmaz
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Haziran 2023

Beyza Semizoğlu

İTHAF



Çok değerli oğlum Kerem Semizoğlu'na...

TEŞEKKÜR

Öncelikle Türkiye'nin en değerli ve başarılı bilim insanlarının başında gelen çok kıymetli bilim insanı sayın Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA hocama tezli yüksek lisans programına başlamam konusunda verdiği destekten ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Başarıları, tecrübeleri, zamanın ötesindeki vizyonu ve dinginliği ile her zaman örnek alacağım ve öğrencisi olmaktan ömür boyu gurur duyacağım hocamın engin tecrübe ve sonsuz bilgi birikiminden faydalanabilmiş olmanın benim için büyük bir şans olduğunu belirtmek isterim.

Sonrasında ise çalışmam boyunca beni daima destekleyen, soğukkanlılığı, akademik anlamdaki profesyonelliği, derin bilgi birikimiyle sağladığı güven ve motivasyon sayesinde çalışmamın her safhasında yoluma ışık olup beni en doğru şekilde yönlendiren, sabır ve özveri ile pek çok bilgiyi öğrenmeme vesile olan, çalışkanlığı ve disiplinli çalışma tarzını her zaman örnek alacağım, kendisiyle çalışma şansı yakaladığım için çok mutlu ve şanslı hissettiğim değerli bilim insanı sayın Doç. Dr. Mehmet Engin CELEP hocama şükranlarımı sunarım.

Bununla birlikte laboratuvar çalışmalarım sırasında yüksek tecrübe ve bilgi birikimini esirgmeden, sabırla çalışmalarına destek olan, pozitif ve nazik tavırları ile çalışma motivasyonumu yükselten, yardımsever ve paylaşımcı kişiliğini her zaman örnek alacağım değerli bilim insanı sayın Dr. İnci KURT CELEP hocama sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak da ideallerimin peşinden gidebilmem için beni her zaman destekleyen sevgili ailem Nurten, Necdet, Burak Eren ve Sema, Sadık, Sena Semizoğlu'na çok teşekkür ederim. En büyük teşekkürümü ise beni her zaman destekleyip motive eden, gelişimime büyük katkı sağlayan çok sevgili eşim Selim Semizoğlu'na sunmaktan mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
FİGÜR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes mellitus.....	3
2.1.1. Diyabetin tarihçesi.....	3
2.1.2. Diyabet (Diabetes mellitus) hastalığı nedir?.....	4
2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması.....	5
2.1.4. Diyabetin epidemiyolojisi	7
2.1.5. Diyabetin tanısı ve tedavisi.....	8
2.1.6. Diyabet hastalığı tedavisinde kullanılan doğal yöntemler	10
2.2. Bitkisel ve Tamamlayıcı Tedaviler.....	12
2.2.1. Tamamlayıcı tedaviler	12
2.2.1.1. Bitki çayları.....	13
2.3. Antidiyabetik Etkili Bitkiler.....	18
2.3.1. <i>Olea europaea</i> L. (Zeytin).....	18
2.3.1.1. Botanik bilgisi	18
2.3.1.2. Zeytinin tarihçesi ve geleneksel kullanımı.....	19
2.3.1.3. Zeytin yaprağının kimyasal yapısı ve terapötik etkileri	20
2.3.1.4. Zeytin yaprağı ile yapılmış çalışmalar.....	22
2.3.2. <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl (Tarçın).....	25
2.3.2.1. Botanik bilgisi	25
2.3.2.2. Tarçın ağacı kabuğu tarihçesi ve geleneksel kullanımı.....	27
2.3.2.3. Tarçın ağacı kabuğu kimyasal yapısı ve terapötik etkileri	27
2.3.2.4. Tarçın ağacı kabuğu ile yapılmış çalışmalar.....	29

2.3.3. <i>Morus alba</i> L. (Beyaz dut).....	30
2.3.3.1. Botanik bilgisi	30
2.3.3.2. Beyaz dut tarihçesi ve geleneksel kullanımı.....	31
2.3.3.3. Beyaz dut yaprağı kimyasal yapısı ve terapötik etkileri	32
2.3.3.4. Beyaz dut yaprağı ile yapılmış klinik çalışmalar.....	33
2.3.4. <i>Stevia rebusiana</i> Bertoni (Stevya).....	35
2.3.4.1. Botanik bilgisi	35
2.3.4.2. Stevya tarihçesi ve geleneksel kullanımı	36
2.3.4.3. Stevya yaprağı kimyasal yapısı ve terapötik etkileri	37
2.3.4.4. Stevya yaprağı ile yapılmış çalışmalar	38
2.3.5. <i>Lycium barbarum</i> L. (Kurt Üzüümü).....	38
2.3.5.1. Botanik bilgisi	38
2.3.5.2. Kurt üzümü tarihçesi ve geleneksel kullanımı	40
2.3.5.3. Kurt üzümü kimyasal yapısı ve terapötik etkileri.....	40
2.3.5.4. Kurt üzümü meyvesi ile yapılmış çalışmalar	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1. Gereç	44
3.1.1. Bitki materyalleri.....	44
3.1.2. Kimyasal maddeler.....	44
3.1.3. Ekipman ve cihazlar	45
3.2. Yöntemler.....	46
3.2.1. Ekstraksiyon prosedürü.....	46
3.3. <i>In vitro</i> Çalışmalar.....	48
3.3.1. <i>In vitro</i> fenolik profil incelemesi çalışmaları.....	48
3.3.1.1. Toplam fenolik içerik hesaplanması.....	48
3.3.1.2. Toplam flavonoid içerik hesaplanması.....	48
3.3.2. Antioksidan profil incelenmesi.....	49
3.3.2.1. Serbest radikal süpürücü etki.....	49
3.3.2.2. Metal indirgeyici aktivite	50
3.3.2.3. TOAK (Toplam antioksidan kapasitesi) tayini	50
3.3.3. Diyabet Enzim İnhibisyonu.....	50
3.3.3.1. α -Amilaz enzim inhibisyonu	50
3.3.3.2. α -Glukozidaz enzim inhibisyonu	51
3.3.3.3. AGE İnhibisyonu (İleri glikasyon son ürünleri inhibisyonu)	52
3.4. İstatistiksel Analiz.....	52

4. BULGULAR	53
4.1. <i>In Vitro</i> fenolik profil incelenmesi çalışmaları	53
4.1.1. Toplam fenolik içerik sonuçları.....	53
4.1.2. Toplam flavonoid içerik sonuçları.....	54
4.2. Antioksidan Profil İnceleme Sonuçları	55
4.2.1. Serbest radikal süpürücü etki sonuçları.....	55
4.2.1.1. DPPH serbest radikal süpürücü etki sonuçları	55
4.2.1.2. DMPD (N, N-dimetil-p-fenilendiamin) radikal süpürme aktivite sonuçları.....	56
4.2.2. Metal indirgeyici aktivite sonuçları.....	57
4.2.2.1. CUPRAC (Bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi) sonuçları.....	57
4.2.2.2. TOAK (toplam antioksidan kapasitesi) sonuçları.....	58
4.3. Diyabet enzim inhibisyonu sonuçları.....	59
4.3.1. α -Amilaz inhibisyon aktivitesi sonuçları.....	59
4.3.2. α -Glukosidaz inhibisyon aktivitesi sonuçları.....	60
4.4. AGE inhibisyonu sonuçları.....	62
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKÇA	71
8. ÖZGEÇMİŞ.....	80

FIGÜR LİSTESİ

Figür 1 <i>Olea europa</i> L (53).....	19
Figür 2 <i>Cinnamomum verum</i> J. Presl (53).....	26
Figür 3 <i>Morus alba</i> (53).....	31
Figür 4 <i>Stevia rebudiana</i> B. (96).....	35
Figür 5 <i>Lycium barbarum</i> (104).....	39



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Zeytin yaprağı içerisinde bulunan oleuropesidlerin kimyasal yapısı (8).....	21
Şekil 2 Zeytin yaprağı içerisindeki flavonoid bileşiklerin kimyasal yapısı (8).....	21
Şekil 3 Seylan tarçını kimyasal bileşikleri (71).....	28
Şekil 4 Dut yaprağı kimyasal bileşikleri (85).....	33
Şekil 5 Stevia yaprağı kimyasal bileşikleri (101)	37
Şekil 6 Kurt üzümü kimyasal bileşikleri (110).....	41



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Oleo europa L. Botanik tablosu (53).....	19
Tablo 2 Cinnamomum verum J. Presl botanik bilgi tablosu (45)	26
Tablo 3 Morus alba botanik bilgi tablosu (84).....	31
Tablo 4 Stevia rebudiana B. botanik bilgi tablosu (93).....	36
Tablo 5 Lycium barbarum botanik bilgi tablosu (102)	39
Tablo 6 Bitki çayı ekstreleri verim hesabı tablosu.....	47
Tablo 7 Toplam Fenolik İçerik	53
Tablo 8 Toplam Flavonoid ölçümü sonuçları	54
Tablo 9 DPPH Radikal Süpürücü Etki Sonuçları	55
Tablo 10 DPMD Radikal Süpürücü Etki Sonuçları.....	56
Tablo 11 CUPRAC Bakır İndirgeyici Aktivite Sonuçları	57
Tablo 12 TOAK (Toplam Antioksidan Kapasitesi) sonuçları	58
Tablo 13Akarbozun α -amilaz inhibisyonu sonuçları.....	59
Tablo 14 Numunelerin α -amilaz enzim inhibisyon sonuçları.....	60
Tablo 15 Kersetin α -glukosidaz inhibisyon aktivite sonuçları.....	61
Tablo 16 Numunelerin α - glukosidaz enzim inhibisyon sonuçları.....	62
Tablo 17 Kersetinin AGE inhibisyon sonuçları.....	63
Tablo 18 Numunelerin AGE inhibisyon sonuçları	64

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AAE: Askorbik Asit Eşdeğeri

abs: Absorbans

ADA: Amerikan Diyabet Ajansı

ADD: Amerikan Diyabet Derneği

AGE: Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

APG: Açlık Plazma Glikozu

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

BHT: Butil Hidroksi Toluen

CUPRAC: Bakır İndirgeyici Antioksidan Kapasitesi

DM: Diabetes Mellitus

DMPD: *N, N*-Dimetil-*P*-Fenilendiamin

DPPH: 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EFSA: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi

FCR: Folin Ciocalteu Reaktifi

GAE: Gallik Asit Eşdeğeri

GETAT: Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp

KE: Kersetin Eşdeğeri

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

M.Ö.: Milattan Önce

M.S.: Milattan Sonra

n: Tekrar Sayısı

NS: Anlamlı Olmayan

OGTT: Oral Glikoz Tarama Testi

ORAC: Oxygen radical absorbance capacity (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi)

SS: Standart Sapma

TE: Trolox Eşdeğeri

TEAC: Trolox Eşdeğeri Antioksidan Kapasite

TFİ: Toplam Fenolik İçerik

TFİ: Toplam Flavonoid İçerik

TG: Trigliserit

TK: Toplam Kolesterol

TOAK: Toplam Antioksidan Kapasitesi

TURDEP: Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

UDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ZYÇ: Zeytin Yapağı Çayı

ÖZET

Semizoğlu, B. (2023). Antidiyabetik Etkili Bitki Çayı Formülü Geliştirilmesi. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fitoterapi Ana Bilim Dalı, Master Tezi, İstanbul.

Diyabet, eski çağlardan beri bilinen ve yaygın rastlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütünün açıklamalarına göre önümüzdeki yıllarda insanların ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alacağı öngörülmüştür. Türkiye’de de sıklıkla rastlanan diyabetli hasta sayısının toplam nüfusun %15’i kadar olduğu düşünülmektedir. Hastalık ömür boyu ilaç tedavisi gerektirdiğinden olası ilaçların olası yan etkileri ve yüksek maliyetli oluşu hastaların doğal tedavi yöntemleri arayışına girmesine sebep olmuştur. Hastaların doğal tedavi tercihleri incelendiğinde ise en çok bitki çayı tüketimine yöneldikleri görülmüştür. Antidiyabetik etkisiyle eski çağlardan günümüze kadar en yaygın kullanılan seçeneklerin başında zeytin yaprağı çayı gelmektedir. Fakat antidiyabetik etkisinden sorumlu olduğu düşünülen sekonder metabolitlerinden oleuropein bir sekoiridoit bileşik olduğu için acı tada sahiptir. Bu çalışmada zeytin yaprağı çayını bal ya da şeker ilavesi gerektirmeden diyabet hastaları tarafından rahatça tüketilecek, yumuşak içimli bir şekle getirmek amaçlandı. Aynı zamanda antidiyabetik etkisini de kaybetmemesi göz önünde bulundurularak yapılan literatür çalışmaları sonucu zeytin yaprağı çayına; Seylan tarçını kabuğu, beyaz dut yaprağı, stevia yaprağı ve kurt üzümü meyvesi ilave edilerek 3 ayrı bitki çayı formülü oluşturuldu. Oluşturulan 3 ayrı karışık bitki çayı formülü ile tek drogdan oluşan zeytin yaprağı çayının fenolik içerik, antioksidan profil ve glikoz enzim inhibisyonları açısından *in vitro* deney çalışmaları yapıp elde edilen veriler karşılaştırıldı. Sonuç olarak; antidiyabetik ve antioksidan etkisi bakımından zeytin yaprağı çayına yakın sayılabilecek değerlerde ölçüm sonuçları veren aynı zamanda diyabet hastalarının şeker ya da bal ilave etmek zorunda kalmadan rahatça tüketebileceği düşünülen yumuşak içimli bitki çayı formüllerine ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: Diyabet, bitki çayı, antidiyabetik etkili bitki çayı, zeytin yaprağı, oleuropein.

ABSTRACT

Semizoğlu, B. (2023). Development of A New Herbal Tea Formulation with Antidiabetic Properties. Yeditepe University, Institute of Health Science, Department of Phytotherapy, MSc thesis, İstanbul

Diabetes is a chronic metabolic disease known and common since ancient times. According to the statements of the World Health Organization, it is predicted that the disease will take the first place among the causes of death in the coming years. It is also thought that the number of patients with diabetes, which is also frequently encountered in Turkey, is about 15 % of the total population. Since the disease requires lifelong drug therapy, possible side effects and high cost of possible therapy have led patients to seek safer natural treatment methods. When the natural treatment preferences of the patients were examined, it was seen that the most preferred consumption way is drinking herbal tea. Olive leaf tea is one of the most widely used options since ancient times with its antidiabetic effect. However, oleuropein, one of its secondary metabolites, which is thought to be responsible for its antidiabetic effect, has a bitter taste since it is a secoiridoid compound. In this study, it was aimed to bring olive leaf tea into a soft-drinking form that can be easily consumed by diabetics without the need for honey or sugar addition. At the same time, considering that it does not lose its antidiabetic effect, as a result of the literature studies, olive leaf tea; cinnamon bark, white mulberry leaf, stevia leaf and goji berry were added to create 3 different herbal tea formulas. *In vitro* experimental studies were conducted in terms of phenolic content, antioxidant profile and glucose enzyme inhibitions of olive leaf tea consisting of 3 different mixed herbal tea formulas and a single drug, and the data obtained were compared. In conclusion, Soft-drinking herbal tea formulas, which give measurement results that can be considered close to olive leaf tea in terms of antidiabetic and antioxidant effect, and which are thought to be consumed comfortably by diabetic patients without having to add sugar or honey, have been reached.

Keywords: Diabetes, herbal tea, antidiabetic herbal tea, olive leaf, oleuropein.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet hastalığı günümüzde en yaygın görülen metabolik hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) diyabet hastalığını, gelecekteki bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında gördüğünü açıklamış ve ölüm sebepleri arasında 5. sırada yer aldığını belirtmiştir (1,2). Günümüzde dünya üzerinde 537 milyon diyabet hastası olduğu bilinmekle birlikte 2045 yılında bu sayının 783 milyon kişiye yükselmesi öngörülmektedir (3). Türkiye Sağlık Bakanlığının 2022 yılında yaptığı açıklamaya göre ülkemizde diyabet hastalığı tanısı almış 7 milyon kişi olduğu bilinmektedir (4). Bununla birlikte hastaların %44,5'inin diyabet hastası olduklarının farkında olmadıkları tahmin edilmektedir (5).

Diyabet hastalığı tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer diyabet çeşitleri olarak 4 grupta incelenir. Diyabet hastalarının %95'i tip 2 diyabetli hastalardır. Tedavide hastalara diyet ve egzersiz önerilmekle birlikte oral antidiyabetik ilaçlar ve ihtiyaç halinde sübkutan insülin kullanılmaktadır (2). Diyabet kronik bir hastalık olduğundan ilaçların hayat boyu kullanılması önerilmektedir. İlaç maliyetlerinin yüksek olması ve ilerleyen zamanlarda vücutta oluşturabileceği olası yan etki riskleri bakımından diyabet hastaları doğal tedavi yöntemi arayışlarına yönelmişlerdir (6,7).

Eski zamanlardan günümüze en yaygın kullanılan ve en çok tercih edilen doğal tedavi yöntemi fitoterapidir. Bitkilerin sağlığı iyileştirici ve hastalıklardan koruyucu etkilerinden yararlanılmasına imkân sağlayan fitoterapi uygulamaları içinde en çok tercih edilen yöntemlerin başında bitki çayı tüketimi gelmektedir (6). Doğal tedavi arayışındaki diyabet hastalarının da sıklıkla bitki çayı tüketimine eğilimli oldukları tespit edilmiştir (7). Eski dönemlerden beri antidiyabetik etkisi ile bilinen ve geleneksel olarak halk tarafından sıklıkla tercih edilen bitki çayları araştırıldığında, zeytin yaprağı çayı öne çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan klinik çalışmaların sonuçları zeytin yaprağının geleneksel kullanım alanlarını destekler niteliktedir (8,9).

Birçok klinik çalışma ile antidiyabetik etkisi kanıtlanmış olan zeytin yaprağı çayının bu kuvvetli etkisi içeriğindeki sekonder metabolitlerinden en yüksek miktarda bulunduğu düşünülen oleuropein bileşiğine atfedilir. Fenolik yapısı sayesinde suda çözülebilen ve suda çözünmediği için bitki çayı formunda tüketilmeye uygun olan oleuropein bir sekoiridoit bileşik olduğundan tadı acıdır. Zeytin yaprağı çayı güçlü antidiyabetik etkisi ile diyabet hastaları ve prediyabet kişileri için oldukça cazip bir doğal

tedavi seçeneği olarak görülse de oleuropein bileşiğinin sahip olduğu buruk tat çayın tüketimini zorlaştırmaktadır (10).

Yapılan literatür taramaları sonucunda, oleuropein bileşiğinin tadını iyileştirme amacıyla sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmüştür. Daha önce zeytin yaprağının soğuk içecek olarak tüketilmek üzere hazırlanan formülasyonlarında duyuusal beğeni iyileştirme ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da tıbbi bitki çayı olarak tüketilmesi konusunda duyuusal beğeni iyileştirme çalışmasına rastlanmamıştır (11). Bu bağlamda literatürde ve uygulamada yer alan eksikliğin giderilmesi amacı ile bu tez çalışması kapsamında, zeytin yaprağı çayının antidiyabetik etkisini kaybetmeden tadını yumuşatarak diyabetik ve prediyabetik kişiler için rahatça tercih edilebilir hale gelecek karışık bitki çayı formülü şeklinde geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amacı desteklemeye yönelik yapılan ön literatür tarama çalışması ile zeytin yaprağı ile karışım oluşturmak üzere kullanılabilecek, antidiyabetik ve antioksidan etkisini desteklemesi öngörülen bitkiler araştırılmıştır. Edinilen literatür bilgilerine göre eski çağlardan günümüze antidiyabetik ve antioksidan etkileriyle kullanılmakla birlikte hoş aromalı tatları ile de ön plana çıkan Seylan tarçını kabuğu, beyaz dut yaprağı, kurt üzümü meyvesi ve stevya yaprağı droglarının formüllerde zeytin yaprağı droguna eşlik etmesi uygun görülmüştür.

Drogların farklı oranlarda karıştırılması ile hazırlanması planlanan karışık bitki çayı formülleri numunelerine sırasıyla fenolik içerik incelenmesi (total fenol ve flavonoid miktarı hesaplanması), antioksidan profil incelenmesi (serbest radikal süpürücü etkisi, ağır metal indirgeyici özelliği, toplam antioksidan kapasitesi) ve glikoz enzim inhibisyonları incelenmesi (α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları ile AGE; ileri glikasyon son ürünleri inhibisyonu) deneylerinin uygulanması hedeflenmiştir. Öte yandan bahsedilen deney prosedürlerinin hepsi tek drogdan oluşan zeytin yaprağı çayına da uygulandıktan sonra, ortaya çıkacak sonuçların antidiyabetik ve antioksidan etki bakımından karışık bitki çaylarından elde edilecek sonuçlar ile karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu tez çalışması ile yukarıda bahsedilen prosedürler uygulanarak yapılması planlanan deney çalışmaları sonuçlarına göre, diyabet hastalarının zeytin yaprağı çayının antidiyabetik etkilerinden maksimum oranda yararlanırken şeker ya da bal ilavesi olmaksızın duyuusal beğenisi yüksek, keyifle tüketebilecekleri bitki çayı formüllerinin elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes mellitus

2.1.1. Diyabetin tarihçesi

Diyabet ilk çağlardan beri bilinen kronik metabolik bir hastalıktır. Eski Mısır ve Hint kaynaklarında diyabet hastalığından bahsedilmiştir. O dönemlerde şifacılıkla ilgilenen kişiler bazı hastaların çok su içtiğini ve sık idrara çıktığını gözlemlemişlerdir. Dikkatli takip ettiklerinde ise bu hastaların idrar yaptıkları yerlere karınca ve sinek benzeri canlıların geldiğini fark etmişlerdir. Bu da onlara diyabet hastalarının idrarının içinde tatlı bir madde olabileceği fikrini düşündürmüştür (12).

Hastalığın adı ‘Diabetes’ olarak, ilk defa M.S. 2. Yüzyılda Anadolu’da Kapadokya bölgesinde yaşamış Aretaeus tarafından anılmıştır. Yunancada ‘akıp giden, sifon’ anlamlarına gelen bu kelime hastalığa adını vermiştir (12) .

İngiliz hekim Thomas Willis, 1674 yılında idrarın tadına bakarak şekerli tada sahip olduğunu fark etmiş ve ‘Diabetes’ kelimesinin devamına eski Latince bal/tatlı anlamına gelen ‘mellitus’ kelimesini ilave etmiştir. Hastalık böylece ‘Diabetes mellitus’ olarak adlandırılmıştır (12).

Tip 1 ve Tip 2 diyabet olarak kategorize edilmesi ise Paris Tıp Fakültesi Profesörü Marcel Labbe tarafından gerçekleştirilmiştir. Marcel Labbe bazı hastaların yoğun protein kaybı yaşadığını fakat bazı hastaların ise fazla protein kaybı yaşamadığını fark etmiştir. Protein kaybının yoğun olduğu hastaları tip 1 diyabet hastaları, protein kaybının yoğun olmadığı hastaları ise tip 2 diyabet hastaları olarak kategorize etmiştir (12).

Labbe 1920 yılında; “İki ayrı diyabet kategorisini birbirinden ayırabildim. Bu ayrımı protein denatürasyon olup olmadığına göre yaptım. Ayrıca gördüm ki önemli derecede azot (protein) kaybeden diyabetikler, hiperglisemi sebebiyle değil, protein kaybı ile ölüyorlar. Diyabet tipine göre hazırlanmış bir diyet rejimi, ilaçlardan daha önemlidir. Bazıları bu anlayışımı fazla yüksek bulmayacaklar. Fakat tedavide eylemler, sözlerden daha değerlidir. “demiştir. Bu söylemi günümüzde de diyabet hastalarının ilaç tedavisi yanı sıra önerilen şekerden yoksun beslenme mecburiyetlerini desteklemektedir (12).

Diyabet hastalığı tarihinde önemli bir yere sahip bir diğer zaman dilimi ise 1922 senesidir. Kanada’da Sör Frederick Grant Banting tarafından insülinin ilaç olarak Tip 1 diyabet hastalığı tedavisine kazandırılması bir dönüm noktası olmuştur. İnsülini köpek pankreasından izole edip insanlarda kullanabilecek saflığa getirdikten sonra ilk insülin

uygulamasını 1922 yılında diyabetik ketoasidoz komasına giren 14 yaşındaki bir hastasına uygulamıştır. Olumlu yanıt aldığı bu vakası sonucunda o zamana kadar ölümcül olarak karakterize edilen tip 1 diyabet hastalığının tedavisinde umut ışığı doğmasını sağlamıştır. Frederick Grant Banting bu başarısıyla 1923 yılında Nobel ödülü kazanmıştır. 14 Kasım 1891 tarihinde doğmuş olan Frederick Grant Banting'e ithafen doğum gününün 100. Yılı olan 14 Kasım 1991 tarihi 'Dünya Diyabet Günü' olarak ilan edilmiştir. Her yıl 14 Kasım tüm Dünya'da toplumların diyabet hastalığıyla ilgili duyarlılık ve farkındalığını artırmak amacıyla Diyabet Günü olarak kutlanmaktadır (13).

Türkiye'de de her yıl 14 Kasım Dünya Diyabet Gününde sağlık okuryazarlığını arttırmak, diyabet hastalarını bilinçlendirmek ve toplum sağlığını korumak amaçlanarak çeşitli etkinlikler yapılmaktadır. Etkinliklerin bir diğer amacı ise diyabet hastalığı seyrinde erken teşhisin önemine dikkat çekmektir. Belirti vermeden vücutta uzun süreler sessizce ilerleyip birçok ilave hastalığa zemin hazırladığı bilinen hastalığın başlangıç aşamasında teşhis edilip kontrol altına alınması hastanın ileri zamanlarda yaşaması muhtemel kardiyovasküler hastalık risklerini azaltacaktır (4). Türkiye'de diyabet hastası kişilerin %44,5'i hastalığının farkında olmadığı düşünülmektedir (5). Mavi Çember tüm Dünya'da diyabet hastalığının sembolü olarak bilinmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 'Çemberin dışında kal!' sloganı ile diyabet hastalığı ile ilgili bilinç düzeyini artırmak adına uyguladığı çalışmalara dikkat çekmektedir (4).

2.1.2.Diyabet (Diabetes mellitus) hastalığı nedir?

Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) 2017 yılında yayınladığı diyabet atlası çalışmasında, diyabet hastalığını vücutta insülinin üretilmemesi veya üretilen insülinin kullanılamaması sonucu ortaya çıkan, kandaki glikoz miktarının artması ile teşhis edilen kronik ve metabolik bir hastalık olarak tanımlamıştır. Diyabet hastalığını, vücut için tek bir hastalık olmaktan daha ziyade metabolik kompleks bir durum olarak tarif etmiştir (3).

Diyabet, pankreasın artık insülin üretemediği veya vücudun ürettiği insülini yeterince kullanamadığı durumlarda ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin aktivitesi ve/veya insülin salınmasındaki herhangi bir bozukluğa bağlı olarak lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasında bozulma ile ortaya çıkan diyabet, kronik hiperglisemi ile karakterize olan metabolik bir hastalıktır. İnsülin pankreas tarafından sentezlenen, gıdalar aracılığı ile vücudumuza aldığımız glikozun kan dolaşımından hücre içine geçmesini sağlamak ile görevli olduğundan vücudumuzdaki en önemli hormonların başında gelir (3).

DM hastalığı kontrol altına alınamazsa ilerleyen dönemlerde hastanın yaşam kalitesini etkileyerek birçok kardiyovasküler hastalığa, göz(retinopati), böbrek (nefropati) sorunlarına ve nöropatik ağrı gibi birçok rahatsızlığa sebep olabilir. Toplumdaki yetişkin insanlar arasında rastlanan körlük ve amputasyon vakalarının bir numaralı sebebi diyabet hastalığıdır. Günümüzde, ölüme neden olan hastalıklar listesinde diyabet 5. sırada yer almaktadır (14).

DM hastaları lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklardan dolayı periferik ve serebrovasküler hastalıklara yatkın hale getirdiğinden çoğu diyabet hastasında eş zamanlı olarak hipertansiyon şikayetleri başladığı gözlemlenmiştir (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) DM hastalığını, gelecekteki bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında gördüğünü açıklamıştır (1).

2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması

DM hastalığı klinik olarak tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet şeklinde dört ayrı kategoride değerlendirilir.

Tip 1 DM, pankreasta yer alan insülin üretiminden sorumlu β hücrelerinin otoimmün veya otoimmün olmayan sebepler yüzünden hasar görmesi sonucu gelişen, insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile kendini gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Vücutta insülin yetersiz olduğundan hastalar yaşamları süresince sübkutan (deri altı) enjeksiyon yolu ile dışardan vücutlarına insülin almak zorunda kalırlar. Diyabet vakalarının %10'u tip 1 DM hastası kişilerden oluşur. Dünya genelinde en sık kuzey ülkelerinde tip 1 DM hastasına rastlanmaktadır (16). Çocukluk döneminde de pankreasın β hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün olmayan nedenlerle zarar görmesi, insülin yetersizliği ve hiperglisemi ile karakterize olan tip 1 DM hastalığına sebep olmaktadır. Son 20 yılda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM görülme insidansında ve prevalansında yoğun bir artış olduğunu göstermektedir. Genetik yatkınlık, kabakulak veya konjenital rubella hastalığı geçirilmiş olması, uzun süre insülin yetersizliği yaşanması, D vitamini eksikliği gibi çeşitli etkenlerin tip 1 DM hastalığına sebep olan etkenler olduğu bilinmektedir. En sık çocukluk döneminde görülen tip 1 DM hastalığı akut ketoasidoz ile ortaya çıkmakta ve bazen mortalite riskine yol açmaktadır (14).

Tip 2 DM hastalığında vücutta insülin mevcut olmasına rağmen insüline karşı bir direnç söz konusudur. Bu yüzden hastalarda plazma glikoz seviyesi yüksek seyretmektedir. Kronik ve ilerleyici bir glikoz metabolizması hastalığı olan Tip 2 DM,

erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığı olarak kaydedilmiştir. Diyabetik hastaların %90-95'ini tip 2 DM hastaları oluşturmaktadır (2). Obezite, sedanter yaşam tarzı, genetik yatkınlık, hipertansiyon ve hiperlipidemi kişileri Tip 2 DM hastalığına yatkın hale getiren unsurlar olarak bilinmektedir. Önceleri çoğunlukla geriatri hastalarında görüldüğünden ileri yaş hastalığı olarak kabul görmüş olsa da son 25 yılda hızlı bir şekilde gençlik hatta ergenlik ve çocukluk döneminde bile ortaya çıkabilen bir metabolik hastalık haline gelmiştir (2,14). Hastalarda ağız kuruluğu, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, görme bozuklukları (bulanık görme), kronik mantar enfeksiyonları ya da yaraların geç iyileşmesi gibi şikâyetler ile kendini gösterebilmektedir (2). Hastalık seneler boyunca belirti vermeden vücut içinde kronik komplikasyonlara sebep olarak sessizce ilerleyebilir. Bu sebeple risk faktörü taşıyan kişilerin belirti göstermeyi beklemeyip belirli sıklıklarla DM tarama testlerinden geçmelerinde fayda vardır. Tip 2 DM hastaları genellikle şekerden yoksun diyet uygulayarak ve oral yolla antidiyabetik ilaçları düzenli şekilde kullanarak hastalıklarını kontrol altına alabilirler. Fakat kronik ve ilerleyici bir metabolik hastalık olduğundan DM, pankreastaki insülin üreten β hücrelerine zaman içinde hasar vermektedir. Bu hasar uzun yıllar devam ederse ilerleyen dönemde tedaviye oral antidiyabetik ilaçlara ilave olarak sübkutan insülin uygulaması eklenmesi gerekebilmektedir (14).

Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle gebelik sonlandıktan sonra ortadan kaybolan diyabet hastalığı ise gestasyonel diyabet olarak adlandırılır. Genellikle diyet düzenlemesi ile hastalık kontrol altına alınarak tedavi sağlanır. Diyet uygulamasının tedavide yeterli gelmediği durumlarda ise gebelik boyunca kontrol altına alınamayan insülin direnci, zamanla pankreas β hücrelerinin işlevinde hasara yol açarak hastalığı kalıcı hale getirebilmektedir (16). 2009 yılında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu'nun çalışmaları sonucunda Amerikan Diyabet Derneği (ADD) 'nin de aralarında olduğu çok sayıda diyabet hastalığı ile mücadele kuruluşu bir araya gelerek, gebelik başlangıcındaki kontrollerde olası diyabet hastalığı riski taşıyan kişilerin standart glikoz tarama testine tabi tutulmasını önermişlerdir. Bu taramaların uygulandığı kişilerin %7'sinde gestasyonel diyabet gözlenmiştir (17).

Bunların dışında, diğer sebeplere bağlı başka "spesifik diyabet tipleri" başlığı altında değerlendirilen diyabet hastalığı çeşitleri vardır. Örneğin; beta hücresi disfonksiyonunda genetik bozukluklar, insülin etkisinde genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi) ve ilaç ya da kimyasalların indüklediği (organ

transplantasyonu sonrası veya HIV/AIDS tedavisi) diyabet formları bu grupta yer almaktadır (2).

Tip 1 DM hastalarında en belirgin ve ayırt edici özellik ani gelen akut hiperglisemidir. Bu hastalarda genelde kilo kaybı, sık idrara çıkma ve görme bulanıklığı şikayetleri gözlemlenmektedir (14).

Tip 2 DM hastalarında ise teşhis koyulmadan takriben 5 yıl kadar önce hastalık temellerini atmış ve kardiyovasküler sistemde hasar oluşturmaya başlamıştır. Hastaların şikayetleri tip 1 DM hastalarının şikayetleri kadar belirgin ve akut değildir. Tip 2 DM hastalığına sahip bireyler genellikle halsizlik ve letarjiden yakınmaktadırlar (14).

2.1.4. Diyabetin epidemiyolojisi

Belirli popülasyonlarda bir hastalığın kısa süre içinde birçok kişide görülüp hızla yayılması ‘epidemi’ olarak adlandırılır. Diyabet epidemiyolojisi, 20. yüzyılın son çeyreğinde kendinden bahsettirmeye başlamış ve 1990 yılından sonra görülme sıklığını daha da hızlı artırarak 21. yüzyılın ilk çeyreği için tahmin edilen sayıların da ilerisine giderek ‘diyabet epidemisi’ tanımlamasını hak eder hale gelmiştir (14). DSÖ’nün belirlemelerine göre şu an dünya üzerinde 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunduğu bildirilmiştir. Bu sayının 2045 yılında 783 milyon kişiye yükselmesi öngörülmektedir. Her 4 diyabet hastasının 3’ünün düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı tespit edilmiştir. Diyabet hastalığı sebebiyle dünya genelinde her 5 dakikada 1 kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (3).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Derneği tarafından yürütülen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı (TURDEP, 1997-1998) çalışma sonuçlarına göre tip 2 DM hastalığı görülme sıklığı %7,2 oranında açıklanırken, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansı %6,7 şeklinde bildirilmiştir. TURDEP-II (2010) çalışması sonuçlarına göre ise yurt çapında 20 yaşını geçmiş 26499 gönüllü birey ile yapılan çalışma sonuçlarına göre, 12 senelik zaman sonunda tip 2 DM hastalığı görülme sıklığı %13,7 değerine ulaşarak ciddi şekilde yükseliş göstermiştir (5). Türkiye Sağlık Bakanlığının Ağustos 2022’deki açıklamasına göre ise 20-79 yaş aralığındaki yetişkinlerin yaklaşık 7 milyon kişisi DM hastası olarak tanımlanmıştır. Bu da Türkiye nüfusunun yaklaşık %15’inin DM hastası olduğunu göstermektedir (4). Bununla birlikte Türkiye’deki DM hastası kişilerin %44,5’i hastalığının farkında olmadığı düşünülmektedir (5).

Diyabet hastalığı %80 oranında önlenebileceği öngörülen bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Sağlık okuryazarlığını arttırmak diyabetten korunmak için büyük önem arz eden bir konudur (4). Eğitim ile bireylerin hastalıktan korunması, eğer hastalanırlarsa hastalığın ne gibi belirtilerle ortaya çıkacağını anlamaları, tedavide nasıl bir yol izleneceğini bilmeleri ve hastalığın ilerleri dönemlerinde ne gibi ek komplikasyonlarla karşılaşabilecekleri gibi bilgilere sahip olmaları sağlanarak farkındalık arttırmaya yönelik çalışmalar toplum sağlığını koruma noktasında çok değerli bulunmaktadır (18). ADA'nın bildirimine göre sağlıklı yemek tarzına sahip olmak ve hareketli bir yaşam sürmek DM hastalarının yaşam kalitesini arttırdığı gibi prediyabetik kişileri de hastalıktan korumaya yardımcı bir rol oynamaktadır (15). Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiştir ki beslenme alışkanlıklarını sağlıklı yiyeceklerle düzene sokan diyabet hastalarında, diyabete bağlı oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklar gibi ikincil hastalıkların görülme sıklığında da azalma seyredilmiştir (19).

Dünya çapında salgın oranlarına ulaşmış olan DM hastalığının şu an mevcut bulunan çeşitli ilaçlarla tedavisi mümkün olmasına rağmen, araştırmacılar diyabetin önlenmesi ve tedavisi için yeni ürünlere duyulan ihtiyacı kabul etmektedir. Bitkilerin, yeni moleküllerin keşfinde önemli derecede ışık tuttuğu bilindiğinden son yıllarda, biyolojik aktif madde kaynakları olan bitkiler ile diyabet tedavisine yönelik yeni ilaçların keşfi için birçok çalışma yapılmaktadır (20).

2.1.5. Diyabetin tanı ve tedavisi

DM hastalığı, hiperglisemi ile karakterize edilen bir karbohidrat metabolizma bozukluğudur (21). Diyabet tanısı koyulması için oral glikoz tarama testi (OGTT) tekniği kullanılmaktadır. Bu tekniğe göre yaklaşık 12 saatlik gece açlığını takiben, bireyin ilk öğünü öncesi kan örneği alınarak plazma glikoz seviyesi kaydedilir. Buna açlık kan şekeri ölçümü denir. Ardından 300 ml su içerisinde çözünmüş 75 g glikoz çözündürülerek kişiye içirildikten sonra 2 saat herhangi bir yiyecek ya da içecek tüketilmeden beklenir. Süre sonunda plazma glikoz seviyesi yeni bir kan örneği alınarak ölçülür. Buna da tokluk kan şekeri ölçümü adı verilir. Postprandiyal glikoz konsantrasyonu, yemekten sonra (tokluk) kan şekeri konsantrasyonu anlamına gelmektedir (2).

Postprandiyal glikoz değeri sonucunun 200 mg/dl ve üzeri olması diyabet tanı kriterlerinden biridir (14). OGTT esnasında, plazma glikoz seviyesi insülinin salınımı/yararlanımı ile ölçümlenir. Bu ölçüm sonucundaki değere, ölçümü yapılan

kişinin son öğünlerinde tükettiği yemek içerik ve miktarı ile glikoz metabolizması gibi çeşitli durumlar etki edebilmektedir (22).

Postprandiyal glikoz değerinin sonucunun 200 mg/dl ve üzeri olması diyabet tanı kriterlerinden biri olmakla beraber buna ilave olarak, hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyinin %6,50'nin üzerinde olması, açlık plazma glikozu (APG) 126 mg/dl ve üzerinde olması, diyabet semptomlarıyla birlikte tok ya da aç rastgele bir zamanda ölçülen plazma glikoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması gibi durumlardan yalnızca birinin bile bireyde görülmesi tip 2 DM tanısı konulması için belirleyici kriter oluşturmaktadır (23).

Son yapılan çalışmalar göstermiştir ki henüz tip 1 DM önlenmesi mümkün bir hastalık değildir. Fakat tip 2 DM hastalığı için beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve yaşam stilinde yapılacak değişikliklerle hastalık görülme riskini azaltmanın mümkün olabileceği anlaşılmıştır. Plazma glikoz seviyesi normalden yüksek fakat diyabet tanı sınırlarına ulaşmamış kişiler 'prediyabetik kişiler' olarak adlandırılır. Prediyabetik kişilerin birer diyabet hastası adayı oldukları kabul edilmektedir. Bu kişiler sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kaliteli uyku düzeni gibi sağlığı korumaya yardımcı alışkanlıkları hayatlarına katar ve yaşam kalitelerini artırırlarsa ilerleyen zamanlarda yakalanmaları muhtemel tip 2 DM hastalığından korunmuş olacakları öngörülmektedir (24).

Tedavi yöntemlerine baktığımızda ise tip 1 DM hastalığında vücutta insülin hormonu mevcut olmaması ya da işlevini yerine getirememesi söz konusu olduğundan tedavide insülin kullanmak şart kabul edilmektedir. Bu yüzden tip 1 diyabet 'insüline bağlı diyabet' ismiyle de anılmaktadır. Tedavide hastanın ihtiyacına uygun dozda insülin içeren ilaç gerekli sıklıkta, deri altına (sübkutan) enjekte edilir (2).

Tip 2 DM tedavisinde, serum glikoz seviyelerinin kontrol altına alınmasında genellikle oral antidiyabetik ilaçlar tercih edilmektedir (2). Tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar 4 grupta incelenebilir. İlk grup karbonhidrat emilimini azaltarak etki gösteren α -glukozidaz inhibitörleridir. İkinci grup ise insülin duyarlılığını yükselterek etki eden ilaçlar, metformin, tiazolidinedionlardır. Üçüncü grupta insülin salınımını artıran sülfonilüreler, meglitinid analogları bulunur. Dördüncü grupta ise inkretin bazlı tedaviler sınıfında olan gliptinler vardır (18). Tip 2 DM, bu bahsedilen oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol altına alınamadığı durumlarda ise tedaviye ek olarak insülin eklenmesi gerekli görülmektedir. Bütün DM hastalığı tiplerinde tedavi edici ilaçlara ek olarak hastalara glikozdan yoksun sağlıklı diyet programı ve düzenli egzersiz önerilmektedir (2).

Vücut kitle indeksinin ideal aralıkta olması diyabet hastalığının progresyonunu hafifletecektir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kişinin vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) ortaya çıkan değerdir. Bu değer 18,5 kg/m^2 altında hesaplanması kişinin ideal kilosunun altında, 18,5 kg/m^2 ile 24,9 kg/m^2 arasındaki bir değere denk geliyor olması kişinin ideal kilo değerinde, 25 kg/m^2 ile 29,9 kg/m^2 değerleri arasında olması ideal kilosunun üzerinde, 30 kg/m^2 ile 39,9 kg/m^2 arasındaki değerler kişinin ideal kilosunun fazlaca üzerinde (obez), 40 kg/m^2 üzeri sonuçlar ise aşırı yüksek kilo (morbid obez) kategorisinde olduğunu göstermektedir (2).

Gestasyonel diyabet tedavisinde ise ilaç tedavisinden önce, gebe hasta sağlıklı beslenme düzenine geçirilerek önerilen egzersiz programları ile takibe alınır. OGTT sonuçları bu yöntemlerle normal aralık değerlerine inmez ise gebe hastada ihtiyacına göre gerekli doz ve sıklıkta uygulanmak üzere subkutan insülin tedavisine başlanması tavsiye edilmektedir (2).

2.1.6. Diyabet hastalığı tedavisinde kullanılan doğal yöntemler

DM hastalığı çeşitli antidiyabetik etkili ilaçlar aracılığı ile kontrol altına alınabiliyor olsa da ilaçların hayat boyu kullanılma gerekliliği, maliyet yüksekliği ve olası yan etki riskleri hastaları doğal tedavi yöntemleri arayışına sevk etmiştir. Doğal tedavi yöntemleri arasında hastaların en çok tercih ettiği yöntemlerin başında ise bitki çayı tüketiminin geldiği bilinmektedir (6).

DM hastalarının %43'ü geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini tercih ederken, bu kişilerin %97'sinin bitkisel yöntemleri kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların bu yoğun ilgisini doğru bilgi ve doğru ürün ile karşılamak adına, sağlık profesyonellerinin bu alanlarda daha çok bilgi sahibi olmaları gerektiği dikkati çekmiştir (25).

2014 senesinde ülkemizde yapılan bir anket çalışmasında tip 2 DM hastası bireylerin bitkisel ürün kullanım alışkanlıkları araştırılmıştır. 120 gönüllü tip 2 DM hastası bireyin katıldığı araştırmada katılımcılar, sosyokültürel özellikleri, diyabet öyküleri, varsa başka kronik rahatsızlıkları, tüketiyorlarsa tükettikleri bitkisel ürünün çeşidi ve tüketim zamanı, ürünün nereden temin edildiği ve kimin tarafından tavsiye edildiği ile bu ürünü tüketirken doktoruna bilgi verip vermediği konularında çeşitli soruları cevaplamışlardır. Anket sonuçlarına göre hastaların %52,1'inin DM teşhisi konulduktan sonra, %10'unun da diyabet teşhisi konulmadan önce bir veya daha çok kez bitkisel ürün kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların %48,4'ü kullandıkları bitkisel ürünü aktar dükkanlarından temin ettiğini, %29'u ise doğadan kendilerinin toplayıp

kullandıklarını ifade etmişlerdir. Hastaların sadece %6,5'inin bir sağlık profesyoneli tavsiyesi ile bitkisel ürün kullanmaya karar verdiği ve hastaların %82,3'ünün doktorlarına bitkisel ürün kullandıkları bilgisini paylaşmadıkları anlaşılmıştır (26).

Eksik veya yanlış bilgilendirme ile bilinçsizce tüketilen doğal ürünler hastalarda istenmeyen sonuçların görülmesine sebep olmaktadır. “Doğal olan her şey yararlıdır ve zararlı değildir” inancı son derece yanlış ve tehlikelidir. Bitkilerin içeriğindeki yüzlerce çeşit bileşen, hazırlama şartları ve bunun gibi pek çok değişkene bağlı olarak istenmeyen etkilere sebep olabilir, kişi toksisite ile karşı karşıya kalabilir. Aynı zamanda hastanın kullandığı ilaçlar ile bitki-ilâç etkileşimi oluşabilir (27). Bununla birlikte yeterince denetleme yapılmaması nedeniyle bitkisel ürünlerin içinde etiketinde bildirilmemiş güçlü farmasötik etkili drog içirme ihtimalleri, toksik bitki türleriyle ya da ağır metal, zirai kimyasallar, böcek artıkları gibi çeşitli istenmeyen maddelerle temas edip içlerinde barındırma ihtimalleri kontrolsüz satışın tehlikesini ortaya koymaktadır (28). Hastaların doğal ürünlere olan ilgisindeki artış ve kontrolsüz ürün temininin oluşturabileceği zararlar göz önüne alındığında sağlık profesyonellerinin bu alanlarda daha çok bilgi sahibi olmaları, hastaları doğru ürün ve doğru bilgi ile buluşturma sorumlulukları bir kez daha dikkati çekmektedir (25).

DM, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerden sonra insanlık için en ciddi hasar verici kronik hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığın kontrol altına alınması için genellikle ömür boyu ilâç kullanımı gerekli görülmektedir. Yan etki göstermeden uzun süre kullanıma uygun antidiyabetik ilâçlar olmadığından hastaların bitkisel tedavilere yönelme eğiliminde olduğu fark edilmiştir. Doğada yaklaşık 1200 bitkinin kan şekeri kontrol etmekte etkili olduğu bilinmektedir. Bitkilerin içindeki etken maddelerin α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidratların emilimini yavaşlatma yönünde etki ettiği düşünülmektedir. Bu etki tip 2 DM hastalığının kontrol altına alınmaya çalışmasına katkı sunacağı fikrini doğurmuştur. Bir diğer etkili olduğu düşünülen etki mekanizması ise insülin benzeri etki gösteren etken maddelerin varlığıdır. Bitkilerin içerdiği sekonder metabolitlerinden flavonoid yapıdaki polifenoller insülin benzeri etki göstererek kan şekeri dengelemeye yardımcı olmaktadır. Bu etkili maddeler su içinde çözülebildiğinden, bitki çayı formunda tüketildiklerinde istenilen faydalı etkiden yararlanılabilmektedir. Yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bitki çayları tüketiminin hastalığa karşı belirgin bir doğal tedavi yöntemi olarak değerlendirildiği görülmektedir. Maliyet düşüklüğü ve yan etki

ihtimalinin az olması bitki çayı kullanımını diyabet hastaları için her dönem cazip kılmıştır (6).

Ülkemizde diyabet tedavisine karşı geleneksel olarak kullanıldığı bilinen bazı bitkiler; ökse otu (*Viscum album* L.), tarçın (*Cinnamomum verum* L. ve *Cinnamomum cassia* L.), çemen (*Trigonella foenum-graecum* L.), zeytin (*Olea europea* L.), çörek otu (*Nigella sativa* L.), beyaz dut (*Morus alba* L.), kara dut (*Morus nigra* L.), iğde (*Elaeagnus angustifolia* L.), ısırgan (*Urtica dioica* L.) ve evelik (*Rumex crispus* L.) olarak sıralanabilir. Bu bitkilerin çeşitli şekillerde geleneksel halk ilacı olarak diyabet hastalığına karşı kullanıldığı bilinmektedir (26,29,30).

2000 yıl öncesine ait tarihi kalıntılarda rastlandığı üzere çok eski zamanlardan beri diyabet hastalığı tanımlanmış olup bitkilerle tedavi edilmesine karşı bitkilerden geliştirilip ilaç haline getirilmiş sadece tek bir molekül vardır. ‘Metformin’ isimli bu molekül *Galega officinalis* L. (*French Lilac*/Keçi sedefi) bitkisinden elde edilmiştir. Metformin molekülü Tip 2 diyabetin tedavisinde ilk tercih edilen ajanların başında gelmekte ve tedavide yüksek oranda başarı elde etmektedir (31).

2.2. Bitkisel ve Tamamlayıcı Tedaviler

2.2.1. Tamamlayıcı tedaviler

DSÖ geleneksel tıbbı, “Fiziksel ve ruhsal hastalıkların engellenmesi, teşhis konulması, tedavi edilmesi, sağlığın korunması ve daha iyi hale getirilmesi için kullanılan çeşitli kültürlerle ait teori, inanç ve tecrübelerle dayanan bilgi, beceri ve uygulamaların tamamı” şeklinde tarif etmiştir. Tamamlayıcı tıp uygulamaları Çin, Kore, Japonya ve Hindistan gibi Asya ülkeleri başta olmak üzere Dünya’nın birçok ülkesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (32).

Türkiye’de ise doğal tedavi yöntemleri Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) başlığı altında toplanmaktadır. GETAT Enstitüsü, 2014 senesinde oluşturulmuş olan 6569 numaralı kanun; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı’na (TÜSEB) bağlı olarak Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Kurulması ile ilgili kanun ile kurulmuştur. GETAT Enstitüsü’nün kurulma hedefi kanıta dayalı şekilde geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın, modern tıp ile bütünleşmiş halde bireylerin sağlığının korunmasına, iyileştirilmesine, geliştirilmesine ve bireylerin bozulan sağlığının iyileştirilmesi alanlarında etkin bir rol oynamaktadır (26). Günümüzde geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) yöntemlerine karşı yoğun ilgi vardır. Gelişmiş dünya ülkelerinde yapılan araştırmalar bireylerin yarısından fazlasının GETAT yöntemlerini tercih ettiğini göstermektedir (33).

2.2.1.1. Bitki çayları

Tıbbi bitkilerin en yaygın kullanım şekillerinden birinin bitkisel çay formları olduğu bilinmektedir. Bitki çayları soğuk algınlığı, sindirim sistemi rahatsızlıkları, kanser, diyabet hastalığı, kardiyovasküler rahatsızlıklar, obezite, uyku bozukluğu tedavisi gibi birçok alanda tedavi ve hastalıklardan korunma amacına yönelik kullanılmaktadır. Toplumların kültürel farklılıkları ve inançlarına göre bitki çayı kullanım şekilleri değişiklikler gösterse de tüm dünya genelinde bitki çayları yaygın olarak sıklıkla tercih edilmektedir (34).

Avrupa Farmakopesi ise bitki çaylarını; “ağızdan alıma yönelik olarak, kullanılmadan hemen önce bir veya daha fazla bitkisel drogun infüzyon, dekoksion ya da maserasyon yoluyla hazırlanan sulu preparatlarıdır” şeklinde tanımlamıştır (35).

Bir başka tanımlamaya göre ise bitkisel çaylar; *Camelia sinensis* L. bitkisinin dışında kalan bitkilerin yaprak, çiçek, meyve, tohum veya gövdeleriyle hazırlanan sağlığı korumaya ve düzenlemeye yardımcı olan popüler içeceklerdir (6).

Çay, kelime kökeni olarak ilk doğduğu yer olan Çin’de, Çin dilinin farklı diyalektlerinde “cha”, “chai” ya da “té” olarak telaffuz edilmesi sebebi ile tüm dünya dillerinde bu üç kelimeden esinlenilerek adlandırılmıştır. Dilimizde “chai” kelimesinden esinlenilerek ‘çay’ kelimesinin kullanımı seçilmiştir (36). Farsça kökenli kelime Rusçada da aynı anlama sahip çay sözcüğü ile eş kökenlidir (37). İngilizce kullanımındaki ‘tea’ kelimesi de “té” kelimesinden esinlenerek türetilmiştir (36).

M.Ö. 2737 yılında Çin İmparatoru Shen-Nung, sarayının bahçesinde vakit geçirirken rüzgâr etkisi ile uçup gelen bir yaprağın sıcak su dolu bardağına tesadüfen düşmesi ile suyun renk ve kokusunu değiştirdiğini fark etmiş, tadına bakınca ise aroması ve kokusu hoşuna gidince çay içeceğini tesadüfen keşfettiği rivayet edilmektedir (38).

Uzak doğu ülkelerinde çok eski zamanlardan beri tüketildiği bilinen çay içeceğinin Avrupa’ya gelmesi 17. yy. ‘da Portekizli tüccarlar aracılığı ile olduğu bilinmektedir. Avrupa’da hızla yaygınlaşan çay tüketimine bağlı olarak ilerleyen yıllarda Hollanda ve Fransa çay tüketimi oranında ilk sıralara yerleşmiştir (38).

Japonya ve Çin gibi Uzak Doğu toplumlarında çay hazırlanması özel bir seremoni olarak gerçekleştirilir. Çayı hazırlayacak kişinin kıyafetlerinden, çayın demleneceği demlik ile sunulacağı bardakların kalitesine, sunulan kişilerin çayı tüketme şekillerinden bitkinin kalitesinin seçimine ve ısıtılan suyun sıcaklığına kadar her detay

düşünülmektedir. Çin hükümdarları çay içme aktivitesini bir kültürel aktivite olarak tanımlamışlardır (38).

Tüketilmeye başlandığı ilk yıllarda çok değer gören çay içeceği, özel İngiliz porselen fincanları ile sunulmuştur. Çayın içindeki bileşiklerin pahalı porselenlerin rengini değiştirerek zarar vermesini engellemek için çayın içine süt ilave etme fikri öne sürülmüştür. Böylece günümüzde de özellikle Avrupa’da yaygınca tüketilen sütlü çay keşfedilmiştir (38).

Çay, bilinen en ucuz ve popüler içecek olarak tanımlanmaktadır. Eski dönemlerden günümüze kadar tüm dünyada farklı yaş ve sosyokültürel düzeye sahip pek çok kişi tarafından sıklıkla tercih edilmiştir. Tüm dünyada her gün yaklaşık üç milyar bardak çay tüketildiği düşünülmektedir. Bu sebeple çayın ekonomideki değeri de büyüktür. Dünyada çay üreten başlıca ülkeler; Asya kıtasında Bangladeş, Çin, Hindistan, Endonezya, Sri Lanka ve Tayvan, Afrika kıtasında Burundi, Kenya, Malavi, Mauritius, Ruanda, Güney Afrika, Tanzanya, Uganda, Zaire ve Zimbabve, Güney Amerika’da Arjantin ve Brezilya olarak bilinmektedir (39).

Bitkilerin çay formunda kullanılması, gıda olarak tüketilmesinden sonra bilinen en sade ve eski yöntem olarak kabul edilmektedir. Bir bitkinin çay şeklinde tüketilebilmesi için en önemli kriterler istenen etkiyi gösterecek bileşiklerin suda çözünebiliyor olması ve suyun içinde homojen olarak yayılabiliyor olmasıdır. Bu özelliklere ilave olarak sıcak su ile temas ettirildiğinde yapısının bozulmaya uğramaması da önemlidir. Beklenen olumlu etkiyi sağlamaya yardımcı bileşikler uçucu yapıda bileşikler ise bitki çayı hazırlama prosedürü boyunca hazırlanan kabın ağız kısmının kapalı olmasına dikkat edilmelidir. Aksi takdirde buharlaşmayla oluşacak madde kaybı beklenen etkiyi azaltabilir (36).

Günümüzde bitki çayları sağlık üzerine faydalı etkilerinin bulunmasının yanı sıra yumuşak içimleri sayesinde siyah çay ve kahve gibi içeceklere ek bir sıcak içecek seçeneği olarak sıklıkla tüketilmektedir (35).

Bitki çayları ‘tisan’ kelimesi ile isimlendirilen ve hastalıkların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde katkı sağlayan, biyolojik olarak madde içeren bitkisel içeceklerdir. Tedavi amacı ile kullanıldıklarında konsantrasyonları yükselir ve ‘tıbbi bitki çayı’ olarak anılırlar. Tıbbi çaylar çoğu zaman dahilen oral yolla alınsalar da haricen gargara, kompres ve banyo terapisi olarak da kullanılabilirler (38).

Bitki çayları içeriğinde mevcut olan uçucu yağları, antioksidan etkileriyle bilinen flavonoidleri ve diğer pek çok etkili bileşikleri sebebiyle sağlığa faydalı içecekler

şeklinde kabul edilirler. Ülkemizde bitki çayı olarak en çok tercih edilen bitkilerin başında ıhlamur (*Tilia cordata* Mill.) ve nane (*Mentha piperita* L.) bitkilerinin geldiği bilinmektedir (40).

2.2.1.1.1. Bitki çayı hazırlama yöntemleri

Bitkiler fotosentez işlemi sonucu ortaya çıkardıkları son ürünlerin biyolojik etkilerine göre, kuvvetli etkili bitkiler, orta etkili bitkiler ve zayıf etkili bitkiler olarak üç ayrı grupta kategorize edilmektedir. Kuvvetli etkili bitkilerin güçlü biyolojik tesire sahip bileşikler içermesi nedeni ile bitki çayı şeklinde tüketilmesi sağlık açısından tehdit oluşturabilmektedir. Orta etkili bitkiler ise makul nicelik ve sıklıkta tüketildiğinde tehlikeli olmayan fakat uzun zaman ve fazla ölçüde tüketildiğinde istenmeyen sonuçlara sebep olabilmektedirler. Zayıf etkili bitkiler, kuvvetli etkili bileşikler içermeyen, tavsiye edilen ölçülerde tüketildiğinde uzun zaman kullanılsa bile sağlığı tehdit edecek sonuçlar doğurmayan bitkiler olarak kategorize edilmektedir. Bu üç kategoride bitki çayı olarak güvenle kullanılmaya uygun olan grup zayıf etkili bitkiler grubudur. İhtiyaç halinde kontrollü bir şekilde orta etkili bitkiler de bitki çayı şeklinde tüketilebilmektedirler (36).

Bitki çaylarının sağlığı koruyucu ve tedavi edici etkilerinin son yıllarda yapılan klinik çalışmalar ile desteklenmiş olması tüketim sıklığını arttırsa da sağlığa faydalı etkilerinin yanı sıra, duyuşal çekicilik (aroma ve tat) özelliklerinin hastaların bitki çayı seçimindeki tercihlerini büyük ölçüde etkilemeye devam ettiği görülmüştür (41).

Duyuşal çekiciliği, hasta tarafından ilk izlenim ile oluşan temel duyuşlardan; görünüş, doku ve lezzet gibi özellikler belirlemektedir. Tüketilecek ürünün duyuşal karakteristikleri Kramer Çemberi olarak adlandırılmış bir daire modeli ile sembolize edilmektedir. Buna göre görünüş, tat, koku, lezzet gibi özelliklerin yanı sıra kinestetik, viskozite-kıvam ve ağız hissi gibi etkiler de duyuşal beğeni açısından değerlendirilmektedir. Bu kavramlar ön planda tutularak kişilerin duyuşları bir enstrüman gibi kullanılır ve duyuşal beğeni ölçümü için tat, koku, kıvam gibi özelliklere verdikleri tepkilere göre analizler yapıp ürünler şekillendirilir (42).

Duyuşal beğeni gıda ve diğer tüketim ürünlerinde önemli olduğu kadar bitki çayı seçiminde de etkilidir. Berrak, homojen, hoş bir kokuya sahip bir bitki çayının rahat bir ortamda, güzel müzik eşliğinde, iyi geleceğine inanılarak, yudum yudum içilmesinin tedavi edici etkisini arttıracakı düşünülmektedir (36).

Bitki çayları tek bir drogdan oluşabileceği gibi bitkilerin sinerjistik etkilerinden yararlanıp biyoyararlanımı arttırmak, aromasını yumuşatmak, görsellik katmak gibi

duyusal beğenisini arttırmak amaçları ile birden çok drogdan da oluşabilmektedirler. Birden çok drogdan oluşan bitki çayı karışımı hazırlanırken droglar dört başlık altında kategorize edilmektedir.

1. Temel drog (Remedium Cardinale): Karışımın beklenen etkisini sağlayan drog olarak tanımlanmaktadır. Karışımlarda genelde da bir tane temel drog bulunur, ihtiyaca göre 2 ya da 3 drog sayısına çıkılabilmektedir.
2. Yardımcı drog (Adjuvans): Temel drogun etkisini yükseltmek amacıyla karışıma eklenen drog olarak bilinirler. Tercihen bir ya da iki adet yardımcı drog kullanılabilmektedir.
3. Düzeltici drog (Corrigens): Karışımın koku ve tat gibi duyulara hitap eden özelliklerini destekleyici droglardır. Genellikle etki olarak temel drogun etkisi ile aynı paralelde olan droglar tercih edilmektedir.
4. Dolgu drogları/Tamamlayıcı droglar (Constituents): Temel drog ve diğer eklenen yardımcı ve düzeltici drogların etkilerini bozmayacak şekilde bitki çayının içimini pozitif yönde etkilemesi beklenen droglar olarak tanımlanırlar. Karışımın içine hoş renkli bir çiçek eklenmesi şeklinde örneklendirilebilir (38).

Bitki çaylarının hazırlama yöntemleri genellikle bitkinin hangi kısmının kullanılacağına göre 3 değişik yöntem ile hazırlanabilir. Bitkilerin kurutulmuş yaprak ve çiçek gibi kısımları, sıcak su içerisinde demlenerek (infüzyon), kabuk, meyve ve tohum gibi toprak üstü kısımları ya da kök, rizom, yumru gibi toprak altı kısımları genellikle kaynatılarak (dekoksiyon), ve ısıya maruz kalmaması gereken bitki kısımları oda sıcaklığında bekletilerek (maserasyon) yolu ile hazırlanılmaktadır (38).

2.2.1.1.1. Demleme yöntemi (İnfüzyon)

Demleme yöntemiyle çay hazırlamak için, 1 kısım bitki drogu üzerine, 10 kısım 100°C de kaynatılmış ve 80°C ye soğutulmuş temiz su ilave edilir, ağzı kapalı bir kaptı 5 dakika kadar demlendirildikten sonra süzülür. Bitkinin uçucu bileşiklerinden faydalanabilmek açısından infüzyon işlemi boyunca kabın ağzının kapalı olması önemlidir. İnfüzyon yöntemi genellikle bitkinin çiçek ve yaprak kısımları kullanılacaksa tercih edilen bir yöntemdir. Eğer odun, gövde ve kabuk gibi bitkinin sert kısımlı bir drogu infüzyon tekniği ile hazırlanmak isteniyorsa öncesinde gerekli parçalama işlemi uygulanmalıdır. Tıbbi papatya (*Matricaria recutita* L.), melisa (*Melissa officinalis* L.), tıbbi nane (*Mentha piperita* L.) genellikle infüzyon tekniği ile hazırlanan bitkilerin en sık tercih edilen örnekleri olarak bilinmektedir (38).

2.2.1.1.1.2. Kaynatma yöntemi (Dekoksiyon)

Bitki drogunun üzerine, soğuk su ilave edilerek belli süre kaynamaya bırakılır. 1 kısım bitki droguna 10 kısım su ilave edilerek hazırlanır. Kaynama sırasında bitki içeriğindeki uçucu yağların kaybını önlemek amaçlı, kaynamada kullanılan kabın ağzı kapalı olmalıdır. Daha sonra süzgeçten geçirilme işlemi uygulanır. Dekoksiyon yönteminde amaç infüzyon yöntemi ile verim alınamayan sert dokuya sahip olan meyve, kök, kabuk gibi bitki droglarının etkili bileşiklerinin suya geçişini sağlamaktır. Alkaloid, saponin ve tanen bileşiklerini içeren droglar için kaynatma yöntemi etkin maddelerin çaya daha iyi geçebilmesini sağlamaktadır. Tarçın kabuğu (*Cortex Cinnomomum verum* L.), meyan kökü (*Radix Glycyrrhiza Glabra* L.) genellikle dekoksiyon yöntemiyle hazırlanan droglara örnek olarak verilebilir (38).

Ihlamur (*Tilia cordata*) için, çiçek ve brakte kısımlarındaki flavonoid bileşikler elde edilmek isteniyorsa infüzyon yöntemi ile, tanen bileşiklerden yararlanılmak isteniyorsa dekoksiyon yöntemi ile hazırlanması daha uygun olacaktır (38).

2.2.1.1.1.3. Oda sıcaklığında hazırlama yöntemi (Maserasyon)

Bu yöntemde parçalanmış drog üzerine oda sıcaklığında su eklenir ve tercihen karanlık bir alanda, oda sıcaklığında ağzı kapalı kapta bekletilir. Gün boyu bekleyen çay sonrasında süzülerek içilir. Isıyla bozulan maddeleri içeren bitkisel droglardan bu yöntem ile çaylar hazırlanmaktadır. Genellikle; kedi otu (*Valeriana officinalis* L.) keten tohumu (*Semen Linum usitatissimum* L.), hatmi kökü (*Radix Altheae officinalis* L.) gibi bitki kısımları için maserasyon tekniği tercih edilmektedir (38).

Tedavi edici etkisinden yararlanmak için zayıf etkili bitki çaylarını öğünlerden 2 saat kadar önce veya sonra yani mide boş iken tüketilmesi tavsiye edilir. Bu sayede olası bitki-gıda etkileşimi engellenmiş olacaktır. Ayrıca bitki çayının emilim oranı da yükselmiş olur (Özel durumlarda değişik tüketim şekilleri uygulanabilir.). Hazmı rahatlatmak, şişkinlik, gaz gibi rahatsızlıkları gidermek üzere tüketilen bitki çaylarının ise öğünlerden sonra içilmesi tavsiye edilir. Uyku bozukluklarını düzenlemek amacıyla tüketilen bitki çayları ise uykudan yarım saat kadar önce alınmalıdır. Bitki çayları çoğunlukla zayıf etkili bitkiler grubuna giren bitkilerden hazırlandığından, istenilen tedavi edici etkiye ulaşabilmek için gün boyunca 3-6 kez tüketilmesi tavsiye edilmektedir. Günde bir kez tüketilmesi tavsiye edilen bitki çayları genellikle sabahları kahvaltı öğününden yarım saat kadar önce mide boş iken, iki kez tüketilmesi tavsiye edilen bitki çayları ise sabahki kullanıma ek olarak gece yatmadan mide boş iken tercih edilmelidir.

Gün içinde üç kez tüketilmesi tavsiye edilen bitki çayları ise yine sabah, öğle ve akşam öğünlerinden önce mide boş iken tüketilmelidir. Bitki çaylarına şeker ilave edilmesi mide asidini artırabileceğinden şeker ilave etmekten kaçınılması önerilmektedir. Tatlandırıcı olarak şeker yerine bal tercih edilirse, bitki çayının içiminin kolaylaşmasının yan ısıra etkinliği de artacağı öngörülmektedir (36).

2.3. Antidiyabetik Etkili Bitkiler

2.3.1. *Olea europa* L. (Zeytin)

2.3.1.1. Botanik bilgisi

2.3.1.1.1. Oleaceae

Oleaceae familyası dünya üzerinde 25 cins ve yaklaşık 688 tür ile temsil edilmekte olup, geniş bir yayılıma sahiptir (43).

Genellikle kışın yapraklarını dökmeyen bitkilerden oluşmaktadır. Türkiye’de Oleaceae familyası *Fraxinus* L., *Fontanesia* Labill, *Phillyrea* L., *Olea* L., *Osmanthus* Lour., *Ligustrum* L., *Jasminum* L. olmak üzere 7 cinse ait 14 doğal takson ile temsil edilmektedir. Familyanın *Fraxinus* dışındaki diğer cinsleri yalnızca bir takson ile dağılım göstermektedir (44). *Olea europa* L. (zeytin ağacı) familyanın ülkemizde öne çıkan türüdür. Diğer öne çıkan türler ise laksatif etkili manna drogunun ait olduğu *Fraxinus ornus* L. (Dışbudak) ve hoş kokusuyla tanınan *Jasminum officinale* L. (Yasemin)’ dir (45).

2.3.1.1.2. Zeytin (*Olea europa* L.)

Zeytin (*Olea europaea* L.) Oleaceae familyasının dört mevsim yeşil yapraklara sahip küçük bir ağaç görünümünde olan üyesidir ve anavatanı Akdeniz’dir (46).

Türkiye’de, *Olea europaea* L. ve *Olea sylvestris* Mill. türleri yaygın olarak bulunur (47). *Olea europaea* genellikle 10-15 m boylarında olup, dikensiz ağaç formunda bulunur. Bazen de 2-5 m boylarında yoğun dallara sahip ve dikenli olan çalı formunda bulunabilmektedir (48).

Lanseolat veya obovat şeklinde olan 8-86 x 4-24 mm boylarındaki yaprakları sapsızdır. Üst kısımdaki yapraklar yeşil renkteyken alt kısımlara doğru gümüş griye dönük bir renge sahiptir. İlk çıkan yapraklar daha açık yeşil iken, ağaç olgunlaştıkça yapraklar koyu yeşil rengini alır. 3-4 mm boyutlarında hoş kokulu beyaz çiçekleri genellikle mayıs ayında açmaktadır. Meyvesi ise tazeyken yeşil iken, olgunlaştıkça

kahverengimsi yeşil veya siyah rengini alır. Meyveler genellikle oblong şekilde olup 6-40 x 5-25 mm boyutlarında bulunmaktadır (9).

Zeytinin anavatanı konusunda çeşitli bilgiler olsa da en yaygın kabul edilen görüş Suriye ve Güney Doğu bölgesi olduğu yönündedir (9). Dünya genelinde İspanya, İtalya, Yunanistan ve Tunus başta olmak üzere birçok ılıman iklimli ülkede yetişebilmektedir. Türkiye’de ise Ege Bölgesi başta olmak üzere Marmara, Akdeniz, Güneydoğu Anadolu ve Karadeniz Bölgelerinde yetiştiği bilinmektedir (49).

Türkiye’de son 20 yılda zeytin ağacı miktarı %91 artış ile 99 milyondan 189 milyona yükselmiştir (50). TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre Türkiye’de en çok Aydın, İzmir, Muğla, Balıkesir ve Hatay illerimizde zeytin ağacı mevcut bulunmaktadır (51).



Figür 1 *Olea europa* L (52)

Tablo 1 *Oleo europa* L. Botanik tablosu (53)

Alem	Bitkiler (Plantae)
Bölüm	Kapalı tohumlular (magnoliophyta)
Sınıf	İki çenekliler (magnoliopsida)
Takım	Lamiales
Familya	Oleaceae
Cins	Olea
Tür	<i>Olea europaea</i>
Binominal ad	<i>Olea europaea</i> L.

2.3.1.2. Zeytinin tarihçesi ve geleneksel kullanımı

Türkçede ‘zeytin’ kelimesi ile ifade ettiğimiz bitkinin kökeninin İbranicedeki "zeyt" kelimesine karşılık geldiği bilinmektedir. Arapçada da "ez-zeytûn" kelimesi ile

karşılık bulmuştur. Batı dillerinde ise "ela, olea, olivum, olive" gibi sözcüklerle karşılandığı bilinmektedir (54).

Arkeolojik çalışmalar göstermiştir ki, zeytin bitkisinin ilk kez kültüre alınarak yetiştirilmesi M.Ö 4.000'li yıllarda Samiler tarafından gerçekleştirilmiştir. Hititler tarafından kozmetik amaçlı kullanıldığına dair arkeolojik çalışma bulguları bulunmuştur. Antik Yunan olimpiyat oyunları sonrası giyilen tacın zeytin yaprağından yapılmış olduğu bilgisi yaygın olarak kabul edilmektedir (55).

M.Ö. 1600 yıllarında Nil Nehri kıyılarında zeytin üretimi yapıldığı bilinmekle birlikte, eski Girit'te hiyeroglifle yazılmış "zeytin" ifadesinin bulunduğu bilgileri zeytinin çok eski tarihlerden günümüze kadar insanlık tarihinde çok önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koymaktadır (54).

Eski uygarlıklardan beri geleneksel olarak tedavide kullanıldığı bilinen zeytin bitkisinin kabuğu, yaprağı, meyvesi, yağı tek başına ya da başka bitkilerle karıştırılıp kullanılmıştır (8).

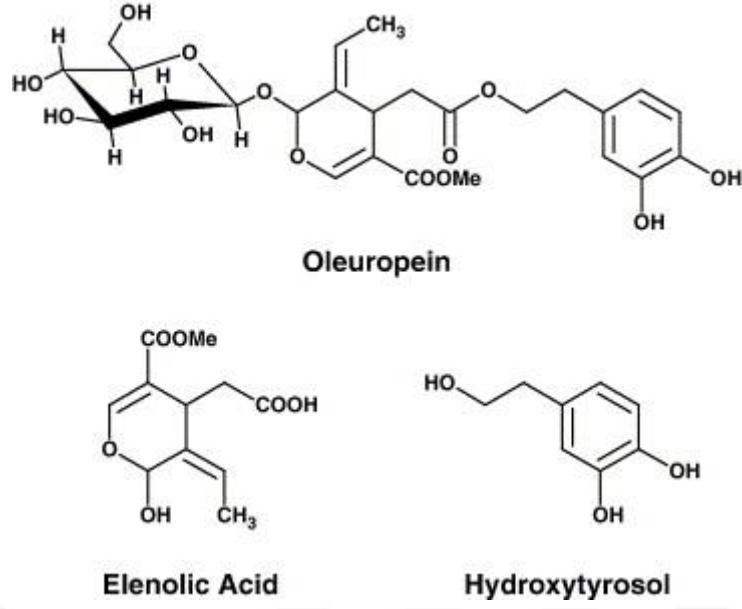
Geleneksel kullanımda bazen infüzyon (demleme) ya da dekoksiyon (kaynatma) yöntemleri kullanılarak hazırlanan zeytin yaprakları çay formunda tüketilmiştir. Başlıca kullanım alanları iştah açıcı, idrar sökücü, ateş düşürücü, yara iyileştirici olarak tanımlanmıştır (48). Bunlara ek olarak tansiyon düşürücü, mide-karın ağrısı kesici, diş iltihabı tedavi edici, şeker düşürücü olarak kullanımının da yaygın olduğu bilinmektedir (8,56).

2.3.1.3. Zeytin yaprağının kimyasal yapısı ve terapötik etkileri

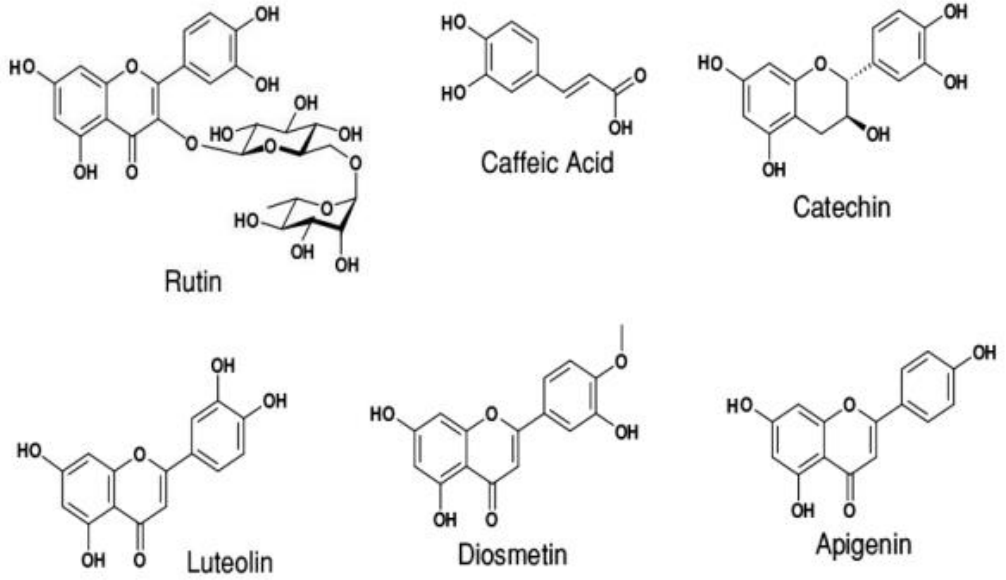
Zeytin yaprağı birçok biyolojik aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen fenolik bileşenler içermektedir.

Zeytin yaprağında 5 grup fenolik bileşen bulunmaktadır. Bunlar; Oleuropeosidler (Oleuropein ve Verbaskozid), flavonlar (Luteolin-7-glukozid, apigenin-7-glukozid, diosmetin-7-glukozid, luteolin ve diosmetin), flavonoller (rutin), flavan-3-oller (kateşin) ve ikame fenoller (tirozol, hidroksitirozol, vanilin, vanillik asit, kafeik asit) olarak bilinmektedir (57).

Bu fenolik bileşenlerin kimyasal yapıları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (8),



Şekil 1 Zeytin yaprağı içerisinde bulunan oleuropesidlerin kimyasal yapısı (8)



Şekil 2 Zeytin yaprağı içerisindeki flavonoid bileşiklerin kimyasal yapısı (8)

Zeytin ağaçlarının dayanıklı oluşu içerdiği yüksek miktardaki fenolik bileşenlerle ilişkilendirilir. Fenolik bileşenler bitkiyi zararlı dış etkiler ve böcek istilasına karşı korumada rol alan ve daha pek çok farmakolojik etkisinden sorumlu olduğu düşünülen bitki metabolizmasının sekonder ürünleridir (8). Bitkinin en çok yapraklarında bulundukları bilinmektedir (58). Zeytin yapraklarıyla yapılan çalışmalar bitkinin

antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, antimikrobiyal, antiviral, antikanser, antienflamatuvar, nöroprotektif, antinosiseptif (47) ve nöroprotektif etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (56). Avrupa Farmakopesi (Phar. Eur.)'a göre kuru yaprakta en az %5 oranında oleuropein, kuru yapraktan elde edilen ekstre içeren preparatlarda en az %16 oranında oleuropein bulunması gerekmektedir (47). Oleuropein, glikozit yapıda bir polisakkarittir ve bu yüzden suda iyi çözünür. İridoid grubunda yer aldığından tadı acıdır (59).

Oleuropein, Oleaceae, Gentianaceae ve Cornaceae familyalarında fazla miktarda bulunan sekoiridoit yapıda bir bileşiktir. Sekoiridoitler, siklopentanopiran halkası içeren sahip acı tada sahip olan monoterpen lakton iridoitlerin, siklopentan halkasının ayrışması sonucu ortaya çıkmaktadır (58).

Yüksek antioksidan ve antienflamatuvar potansiyele sahip olduğu bilinen oleuropein, serbest radikal süpürücü etkisi kuvvetli olduğundan, birçok kronik hastalığın sebebi olan oksidatif stresi azaltarak hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (56).

Oleuropeinin terapötik etkilerine baktığımızda, kalp damarlarındaki akışı artırdığı, kan dolaşımının düzenlenmesine yardımcı olarak antihipertansif ve antihiperlipidemik etki gösterdiği, bağırsak hareketlerini düzenleyerek kas kasılmalarını düzenlediği ve DM hastalığına karşı etkili olduğu görülmüştür (47,60). Oleuropein bileşiğinin aynı zamanda şeker hastalığının ilerleyen döneminde hastada oluşması muhtemel dejeneratif etki yapabilecek diyabetik nöropati ve atherosiklerozis hastalığına karşı da koruyucu rolde görev aldığı bilinmektedir (56).

2.3.1.4. Zeytin yaprağı ile yapılmış çalışmalar

Zeytin yaprakları ve zeytin yaprağından elde edilen ekstreler özellikle plazma glikoz değerini düşürme etkileriyle öne çıkmaktadırlar. Bu etkiye ilave olarak antihipertansif, antiviral, antialerjik özelliklere sahiptirler. Ayrıca çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde de kullanıldıkları bilinmektedir (21).

Oleuropein çok güçlü antioksidan etkiye sahiptir (56). Oksidatif strese sağladığı rahatlamının kan şekeri seviyelerini düşürmede etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkiyi iki yolla yaptığı düşünülmektedir (21). Birinci yol; glikoza bağlı insülin salınım miktarını yükselterek etki etmesidir. İkinci yol ise periferik insülin alımını artırarak yaptığı etkidir (61).

Uzun yıllardır yapılan araştırmalarla, oleuropein vücutta iyileştirici etki gösterirken böbrek ve karaciğer için herhangi bir toksik etki göstermediğini ortaya

koymuştur (10). Bununla birlikte bazı dikkatli kullanılması gereken durumlar vardır. Zeytin yaprağının oral alımıyla safra taşı problemi olan kişilerde koliği tetikleyebileceği dűřünülmektedir. Antihipertansif ilaē kullanan kişilerde ilacın etkinliğini artırbileceğinden dikkatli olunması tavsiye edilmiştir. Plazma glikoz düzeyini dűřürdűđünden antidiyabetik ilaē kullanan kişilerde de takip altında kullanılması tavsiye edilmiştir (62).

Oleuropein glikozit formunda bulunduğundan, ince bağırsaktaki sodyuma bağlı glikoz taşıyıcılar tarafından emildiği, buna bağlı olarak da glikoz ile yarışarak glikozun emilimini engellediği dűřünülmektedir. Bu özelliği ile de antidiyabetik etki sağlaması muhtemeldir (63).

Randomize, ēift kűr, paralel ve aktif kontrollű bir klinik ēalıřmada zeytin yaprađı ekstraktının antihipertansif etkisi üzerine bir arařtırma yapılmıřtır. Captopril ile Zeytin yaprađını kıyaslayan bu ēalıřmaya 25-65 yař aralıđında 148 gűnűllű katılmıřtır. 8 hafta boyunca gűnde iki kez 500 mg Zeytin yaprađı kullanan kiřilerle, gűnde iki kez 12,5-25 mg gibi 1. Evre hipertansiyonu olan grup karřılařtırılmıřtır. ēalıřmanın sonucuna gűre, gűnde iki kez 500 mg'lık dozaj rejiminde zeytin yaprak ekstresi, gűnde iki kez 12,5-25 mg gibi 1. Evre hipertansiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınēlarının azalmasındaki etkileri ēok yakın bulunmuřtur. Ayrıca ciddi yan etki bildirilmemiř olup hastalar tarafından iyi tolere edilebildiđi kaydedilmiřtir (64).

Bir diđer ēalıřmada ise oleuropein bileřiđinin őđűn sonrası tokluk řekeri ve oksidatif strese olan etkisi őlēűlműřtür. $33,9 \pm 6,9$ yař ortalamasına sahip 10 kadın, 10 erkek toplam 20 sađlıklı gűnűllű ile gerēekleřtirilen ēalıřmada gűnűllűlerin 12 saat aēlık sűresi ardından kan glikoz, insűlin, GLP-1 ve DPP4 miktarları őlēűlműřtür. Sonrasında bir gruba 20 mg oleuropein ekstraktı, kontrol grubuna da 20 mg plasebo verilmiřtir. Őđűnden 2 saat kadar zaman geētikten sonra tekrarlanan kan glikoz, insűlin, GLP-1 ve DPP4 őlēűmlerine bakıldıđında oleuropein verilen gűnűllűlerde kan glikoz seviyesindeki yűkseliř daha az miktarda olup insűlin seviyesinde de daha yűksek artıř kaydedilmiřtir. Bu ēalıřmanın sonucu olarak oleuropein bileřiđinin oksidatif stres űzerindeki etki mekanizması sayesinde sađlıklı gűnűllűlerde őđűn sonrası glisemiye kontrol altına alabildiđi bildirilmiřtir (65).

Yeni Zelanda'da $46,4 \pm 5,5$ yař ortalamasında olan VKİ 28.0 olan 46 erkek gűnűllű katılımcı ile yapılan randomize, ēift kűr, plasebo kontrollű deney ile zeytin yaprađı ekstresinin insűlin duyarlılıđı ve pankreatik β hűcrelerinin ēalıřması űzerindeki etkisi incelenmiřtir. Orta yař űstű ve yűksek kiloya sahip gűnűllűler aynı zamanda

kardiyak risk taşıyan metabolik sendrom gelişmesi muhtemel hastalardı. 12 hafta süren çalışma boyunca gönüllülerin bir kısmına günlük 51,1 mg oleuropein ve 9,7 mg hidroksitirozol ekstresi içeren kapsül, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. 12 hafta sonrasındaki sonuçlar göstermiştir ki zeytin yaprağı ekstresini kullanan gönüllülerde plasebo grubuna göre insülin duyarlılığı %15 kadar yükselmiştir. Ayrıca pankreatik β hücrelerinin yanıtının da %28 oranında yükseldiği kaydedilmiştir (66).

Zeytin yaprağı ekstresi ile yapılan bir diğer çalışma ise diyabetik ratlar üzerinde ve metformin ilacı ile karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır. Bir grup diyabetik ratlara oral yolla distile su ile ekstre edilmiş 100 mg/kg köri ağacı (*Murraya koenigii*) yaprağı ve 200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi karışımı kullanılmıştır. Diğer diyabetik rat grubuna ise 600 mg/kg metformin uygulanmıştır. 18 gün süren çalışma sonrası yapılan ölçümlerde zeytin yaprağı ekstresi karışımı kullanan ratların serum glikoz, kolesterol ve trigliserit seviyelerinde önemli ölçüde azalma kaydedilmiştir. Metformin serum glikoz seviyesini %62,7 oranında azaltırken zeytin yaprağı ekstre karışımı ise serum glikoz seviyesini %55,6-%64,6 aralığındaki bir oranda azaltmıştır. Bu sonuç zeytin yaprağı ekstresinin ilave çalışmalar ile potansiyel bir antidiyabetik ilaç olarak kullanılabileceğini fikrini desteklemektedir (67).

Başka bir çalışmada üç ayrı zeytin yaprağı (Afrika yabani, Yunanistan ve Cape Town) ekstraktı, ursolik asit ve oleanolik asit antidiyabetik, antihipertansif, antioksidan, diyabetik ve genetik hipertansif olan sıçanların süre sonunda biyokimyasal değerleri ölçülmüş ve sonuçlar normal değerlere çok yakın olarak kaydedilmiştir (67).

Japonya’da yapılan bir klinik çalışmada zeytin yaprağı çayının açlık plazma glikoz ve trigliserit değerleri üzerine olan etkisi incelenmiştir. Yaşları 40 ila 70 yaş aralığında değişen VKİ 23.0-29,9 kg/m² olan 110 prediyabetik gönüllü ile yapılan çalışmada, gönüllülerin günde 3 defa öğünlerle birlikte 330 ml zeytin yaprağı çayı tüketmesi sağlanmıştır. Çalışma 12 hafta süre ile devam etmiştir. Süre sonunda yapılan ölçümlerde açlık plazma glikoz değerleri ve trigliserit ölçüm değerlerinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir (68).

2.3.2. *Cinnamomum verum* J. Presl (Tarçın)

2.3.2.1. Botanik bilgisi

2.3.2.1.1. Laureceae

Tropik veya subtropik bölgelerde yetişen odunsu ağaç veya ağaççıklardan oluşur. 30-35 cins ve 2500 kadar türe sahiptirler. Kışın yapraklarını dökmeyen ağaçlar yoğun miktarda uçucu yağ taşıdıklarından hoş, aromatik kokulara sahiptirler. Çiçekleri hermafrodit veya tek eşeyli olup küme halinde, çok simetrlili, küçük ve yeşilimsidir. Stamen sayısı 12 olup ovaryum tek karpelden meydana gelmiştir. Meyve durumu ise drupa ya da bakkadır. Dünyada en yaygın alana sahip familyalardan biridir (45).

2.3.2.1.2. Tarçın (*Cinnamomum verum*)

Tarçın ağacı kabuğu (*Cinnamomum cortex*), Lauraceae familyasına ait *Cinnamomum* Schaeff. türlerinin kurutulmuş kabuklarından elde edilen bir drogtur. Bazen ağaç, bazen de çalı formundaki bitkilerin iç gövde kabuklarının kurutulması ile edilen bilinen en eski baharatlarından birisidir (69). Yaklaşık 10-15 m boylarında, yaprak dökmeyen bir ağaçtır. Kabuk kısmı baharat olarak kullanılan bitkinin yaprakları oval formdadır ve uzunlukları yaklaşık 7-18 cm'dir. Yeşil tonlarındaki çiçekleri salkım şeklindedir ve hoş olmayan bir kokuya sahiptir. Meyve kısmı ise 1 cm boyutlarında mor renkte ve tek tohumludur (70).

Fazlaca türü olmasına rağmen tüm dünyada en yaygın olan türleri; *Cinnamomum verum* J. Presl (sin.; *Cinnamomum zeylanicum* Blume) (Seylan tarçını), *Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl (Çin tarçını), *Cinnamomum burmanni* (Nees & T. Nees) Blume (Endonezya tarçını) ve *Cinnamomum loureiroi* Nees (Vietnam tarçını)'dır (71).

Cinnamomum verum ağacı kabuklarından elde edilen Seylan tarçını, iç içe geçmiş ince dokusu ile uçucu yağında taşıdığı az miktarda öjenol sayesinde güzel koku ve aroma vermektedir. Tarçın denildiğinde aklımıza gelen bu tür "Gerçek Tarçın" olarak adlandırılır.

Cinnamomum cassia ağacı kabuklarından elde edilen Çin tarçını ise, daha koyu kahverengi kalın mantar tabaka halindedir. Seylan tarçınına göre daha yüksek miktarda sinnamil aldehit taşıdığından kan şekerini düşürücü etkisi Seylan tarçınından daha yüksektir. Fakat aynı zamanda içerdiği kumarin miktardır da Seylan Tarçınından fazladır.

Kumarinin yüksek miktarda bulunduğunda, kullanıcılarda kanama riskini artırabilir çünkü kumarinin kan sulandırıcı özelliğe sahip bir bileşiktir (72). Ayrıca fazla miktarda kumarin alımı karaciğer hasarına yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır (73).

Cinnamomum loureirii Ness. ağacının kabuklarından elde edilen Vietnam tarçını ise kokusu yönüyle Seylan Tarçınına benzese de görünüş olarak kalın bir kabuğa sahiptir ve kumarin içeriği oldukça yüksektir.

Seylan tarçınının bir gramında 0,1 miligram kumarin varken, Çin tarçınında 3,8 miligram; Vietnam tarçınında ise 6,8 miligram civarında kumarin mevcuttur. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) açıklamasına göre 70 kiloluk bir birey için günlük en fazla alınabilecek kumarin miktarı 7 miligram olarak bilinmektedir. Bu bilgiye göre günde 1 gram Vietnam tarçını kabuğu tüketildiğinde sınır değere yaklaşıldığından tehlike oluşturabilmektedir (72).



Figür 2 *Cinnamomum verum* J. Presl (52)

Tablo 2 *Cinnamomum verum* J. Presl botanik bilgi tablosu (45)

Alem	Bitkiler (Plantae)
Bölüm	Kapalı tohumlular (magnoliophyta)
Sınıf	İki çenekliler (magnoliopsida)
Takım	Laurales
Familya	Lauraceae
Cins	<i>Cinnamomum</i>
Tür	<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl

2.3.2.2. Tarçın ağacı kabuğu tarihçesi ve geleneksel kullanımı

Tarçın ağacı kabuğu aromatik özelliği sayesinde eski çağlardan beri çok kullanılan bir baharat olarak bilinmektedir. *Cinnamomum* adlandırması, Yunanca “tatlı odun” (kinnamomon) kelimesinden esinlenilerek türetilmiştir. Hindistan’da Ayurveda uygulamalarında tedavi edici olarak 6000 yılı aşkın süredir kullanıldığı bilinmektedir (74).

M.Ö. 2700 yıllarında Mezopotamya, Eski Roma, Çin, Yunan ve Latin yazıtlarında ismine rastlanıldığı bilinen tarçın kabuğu türünün, daha kalın kabuklu tür olan Çin Tarçını olduğu düşünüldüğünden ilk kez Çin’de kullanıldığı sonucu çıkarılmıştır (75).

Ibn-i Sina, el-Kânûn fî’t-Tıbb isimli kadim eserinde tüm tarçın türlerinin açıcı, ısıtıcı ve düzeltici etkide olduğundan ve kötü belirtileri iyileştirdiğinden bahsetmektedir (75).

Anadoluda ise “darçın”, “loğusa”, “şerbet kokusu” şeklinde çeşitli isimlerle adlandırılmıştır. Halk tarafından mide-bağırsak hastalıkları, kalp zayıflığı, cinsel soğukluk, psikolojik sorunlar ve iştah kaybında kullanıldığı kaydedilmiştir. Tarçın kabuğu genellikle halk hekimliğinde istenilen etkisinden yararlanmak adına su ile kaynatılıp hastaya içirilirdi. Toz edilmiş drog ise iştah açıcı olarak kullanılırdı (75).

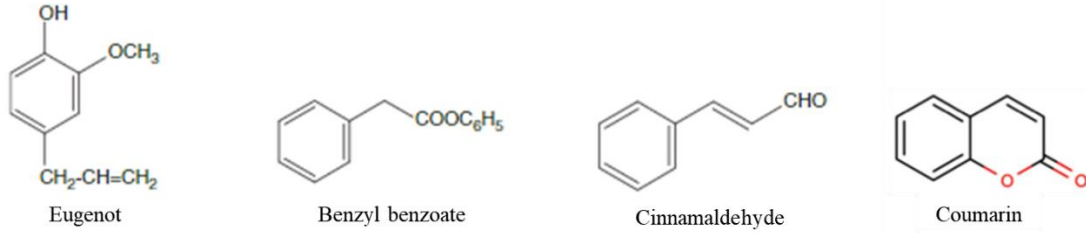
Avrupa’ya takriben 400 yıl önce Sri Lanka fetihlerinden ilk tarçın türü olarak Seylan tarçını getirilmiştir. Sonrasında daha ekonomik olduğundan Çin tarçını (*Cassia*) yaygınlaşmıştır. Son dönemlerde en yüksek tarçın üretimi Sri Lanka, Çin, Vietnam, Hindistan, Laos, Endonezya, Seyşel Adaları ve Madagaskar’da görülmektedir (76).

2.3.2.3. Tarçın ağacı kabuğu kimyasal yapısı ve terapötik etkileri

Seylan tarçını, “Gerçek tarçın” adıyla da anılmakta olup ince kabuklu orta kırmızımsı kahverengidir. İnce yapılı, kolay dağılabilen yapıdaki kabuklar tatlı ve incedir. Bitkinin yaprak, meyve ve çiçekleri de dahil olmak üzere kabuk kısmında yoğun miktarda uçucu bileşikler; monoterpen, seskiterpen ve fenilpropanoitler mevcuttur. Yaprak kısmında uçucu yağ ağırlıklı olarak öjenol bileşiği bulunurken, kabuk kısmında ise sinnamik aldehit (sinnamaldehit) bileşiğine yoğun olarak rastlanmaktadır. Sinnamaldehit sonrasında en baskın ikinci bileşik sinnamil asetatıdır. Onu karyofilen, linalol ve yine önemli etki gösterdiği düşünülen öjenol bileşiği takip eder (70).

Avrupa Farmakopesi’ne göre Seylan tarçını kabuğunda uçucu yağ miktarları % cinsinde bu şekilde sıralanmıştır;

%3 1,8-sineol, %1-6 linalol, %1-4 β -karyofilen, %0,5 safrol, %55-75 trans-sinnamaldehyit, %7,5 öjenol, %0,5 kumarin, %0,1-1 trans-2-Metoksisinnamaldehyit ve maksimum %1 benzil benzoat (70).



Şekil 3 Seylan tarçını kimyasal bileşikleri (70)

Tarçın kabuğu ile ilgili yapılan çalışmalar geleneksel kullanım alanlarını destekleyici sonuçlar ortaya koymuştur. Antioksidan, antidiyabetik, antiviral, antipiretik, antialerjik, antitümör, vazodilatör, antitrombotik ve antienflamatuvar etkileri gibi birçok özelliklere sahip olduğu klinik çalışmalarla doğrulanmıştır.(73)

Tarçının antidiyabetik etkisi 20 yılı aşkın süredir incelenmektedir. Tarçın etkili bileşikler olarak, sinamaldehyit, polifenoller ve kumarin gibi pek çok etken madde içerir. Bunlara ilave olarak kalsiyum, krom, bakır, iyot, demir, manganez, fosfor, potasyum ve çinko elementlerini de barındırır. Son yıllarda yapılan çalışmalar suda çözünen prosiyanidin A bileşiğinin tedavi edici özelliklerde etkin rol oynadığını göstermiştir (77).

Kumarinler, mekanizması henüz tam anlaşılmamış olan antikoagülan, kanserojen ve hepatotoksik etki gösteren fitokimyasallardır. İnsan tüketiminde ana kumarin kaynaklarından en önemli olanı tarçın kabuğudur. Pek çok farmakope kayıtlarında bulunan Seylan tarçını (*Cinnamomum verum*) ve Çin tarçını (*Cinnamomum cassia*) tıbbi kullanım için tercih edilen tarçın çeşitleridir (73). Çin tarçını içindeki kumarin miktarının kabul edilen sınırların üst limitine yakın olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir (73). Kumarinin yüksek miktarı bireylerde kanama riski doğurduğundan Çin tarçını yerine içerdiği kumarin miktarı bakımından güvenli sınırlarda yer alan Seylan tarçını tercih etmek tavsiye edilir. Böylece kanama riski söz konusu olmaktan çıktığı gibi muhtemel karaciğer hasarı ihtimali de ortadan kalkmış olur (72). Fazla miktarda kumarin alımı karaciğer hasarına yol açabileceğinden tüketim miktarı konusunda dikkatli olunmalıdır (73).

2.3.2.4. Tarçın ağacı kabuğu ile yapılmış çalışmalar

Antidiyabetik etkisiyle dikkat çeken tarçın kabuğuyla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Tip 2 DM hastalarının günde 1, 3 veya 6 g tarçın kabuğu içeren diyetlerde kan şekeri kontrollerinin daha kolay olacağı bildirilmiştir (75).

Bernardo M. ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada tarçın çayının, yaşları 20-53 arasında değişen ve diyabet hastalığı olmayan 30 gönüllü ile postprandiyal glikoz seviyelerine olan etkisi değerlendirilmiştir. 12 saat açlık üzerine kontrol grubuna 200 ml glikoz, müdahale grubuna ise 200 ml glikoz sonrası 100 ml tarçın kabuğu çayı içmesi sağlanmıştır. Sonuçlar Tarçın kabuğu çayının diyabetik olmayan yetişkinlerde postprandiyal maksimum glikoz seviyesini önemli ölçüde azalttığına dair kanıtlar sunmuştur (22).

Tarçın kabuğu ile yapılan bir başka çalışmada ise tip 2 DM hastaları üzerinde plazma glikoz seviyesi, trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri üzerine incelemeler yapılmıştır. Yaşları ortalaması 52.2 ± 6.32 olan ve 30 kadın ve 30 erkekten oluşan toplam 60 kişilik Tip 2 DM hastalarından oluşan gönüllü kişi rastgele altı ayrı gruba ayrılmıştır. Birinci, ikinci ve üçüncü gruplar sırasıyla günlük 1, 3 veya 6 g tarçın kabuğu ekstresi içeren kapsülleri kullanmışlardır. Dördüncü, beşinci ve altıncı gruplar ise plasebo kapsülleri tüketmişlerdir. 40 gün boyunca devam eden kullanım sonrası 20 günlük bir dinlenme süresi verilmiştir. 60 günün sonunda yapılan ölçümlerde, belirtilen üç tarçın seviyesinde (1,3 ve 6 g) %18-29 oranında açlık plazma glikoz seviyesinde azalma, %23-30 oranında trigliserit seviyelerinde azalma, %7-27 oranında LDL kolesterol seviyelerinde azalma ve %12-26 oranında toplam kolesterol seviyelerinde azalma görülmüştür. Plasebo grupları olan diğer üç grupta biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. HDL kolesterol değerlerinin ise hiçbir grupta anlamlı değişikliğe uğramadığı belirtilmiştir (78).

Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada tip 2 DM hastası fareler üzerinde, tarçın kabuğu uçucu yağında yoğun olarak bulunan sinnamaldehit bileşiğini etkinliği üzerine inceleme yapılmıştır. 35 gün boyunca 25, 50 ve 100mg / kg'lık dozlarda tarçın kabuğu uçucu yağı kullanılan farelerin deney sonucunda ölçülen açlık plazma glikoz seviyeleri karşılaştırıldığında 100 mg/kg dozunda kullanan tip 2 diyabetli fare grubunun anlamlı derecede düşük plazma glikoz değerine sahip olduğu belirtilmiştir. Böylece sinnamaldehit bileşiğinin doza bağlı artan antidiyabetik etkisi ortaya koyulmuştur (79).

2.3.3. *Morus alba* L. (Beyaz dut)

2.3.3.1. Botanik bilgisi

2.3.3.1.1. Moraceae

Moraceae familyası Urticales takımına dahildir. 40 cins ve 1000 türden oluşmaktadır. Ağaç ve çalı formunda bitkilerden oluşmaktadır. Genelde sütlü özsuya sahip meyvelere sahiptirler (80).

Familyaya ait bitkiler süt borusu ihtiva eden genelde odunlu, nadiren otsu bitkilerdir. Çiçekleri basit yapılı olup, çiçek örtü yapraklarının önünde erkek dişi organları mevcuttur. Çiçekler tek cinsli, dioik veya monoiktir. Çiçek durumları koçandır. Erkek organlar 2-6, ovarium apokarp üst durumludur (81).

Moraceae familyasının bitkilerinin yaprakları basit yapılı olup keskin damarlara sahiptirler. Çiçekleri tek eşeylidir. Meyveleri kaba ve etlidir. Türlerin ağaç gövde kısmı kerestecilikte kullanılmakla birlikte insanlığa en büyük faydası genellikle ürettikleri meyveleri aracılığı ile olmaktadır (82). Değişik iklim ve toprak koşullarına adaptasyon yetenekleri yüksek olması sebebiyle, ılıman ve tropik iklim bölgelerinde yetişebilmektedirler (83). Genellikle Akdeniz bölgesinde yetişen bitkilerin anavatanı Uzak Doğu ve Çin'dir. Ülkemizde de iki cins ile *Morus alba* (beyaz dut) ve *Morus nigra* (Kara dut) olarak kültürü yapılmaktadır (45).

2.3.3.1.2. Beyaz Dut (*Morus alba* L.)

Boyutları 20-30 m uzunluğunda olan *Morus alba* L. ağaç formunda bulunmaktadır. Çoğunlukla Akdeniz bölgesinde yetişmektedir.

Yeşil renkli yaprakları ovat-kordat şeklinde olup alt yüzü çıplaktır. Dişi çiçek durumları kısa saplı ve sık çiçeklidir. Yapraklar yeşil ve alt yüzü çıplaktır. Meyveleri beyaz renkte ve 2-3 cm boyutlarındadır. Pekmez formunda da hazırlanabilen meyveler hem taze hem de kuru halde tüketmeye uygundur (45).



Figur 3 *Morus alba* (52)

Tablo 3 *Morus alba* botanik bilgi tablosu (84)

Alem	Bitkiler (Plantae)
Bölüm	Damarlı bitkiler (Tracheophyta)
Sınıf	İki çenekliler (Magnoliopsida)
Takım	Rosales
Familiya	Moraceae
Cins	Morus
Tür	<i>Morus alba</i>
Binominal ad	<i>Morus alba</i> L.

2.3.3.2. Beyaz dut tarihçesi ve geleneksel kullanımı

Latince ‘*Mora*’ (gecikme) kelimesinden türetilmiştir (85). Bunun sebebi türlerinin tomurcuklanmaya başlamak için soğuk hava koşullarının geçmesini beklemesidir. Eski çağlarda insanlar dutun bu özelliğini kendini koruma ve yer edinme açısından bir tedbir hareketi olarak yorumladıklarından, dut ağacını aklın ve “sabrın sembolü” olarak tanımlamışlardır. Bu özellik, soğuk hava koşullarında bile yetiştirilebilen dut bitkisinin adaptasyon özelliğinin yüksek olmasını sağlamıştır. Ilıman iklim sevmesine rağmen bu özelliği sayesinde karasal iklimin görüldüğü bölgelerde bile kolayca yetişebilmiş ve dünyada yaygın bir alana yayılabilmiştir (83).

Eski Roma ve Yunan yazarların da eserlerinde ismi geçen dutun, Asya bölgesi ve İran civarında eski çağlardan beri doğal olarak yetiştiği bilinmektedir. Avrupa'ya da İran üzerinden yayıldığı düşünülmektedir. İpek böceği yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanıldığı bilinen beyaz dutun bu amaçla kullanımı, ilk olarak M.S. 527 yılında Bizans imparatoru Justinianus tarafından başlatılmıştır. İlerleyen yıllarda ise İtalya, İngiltere, İspanya başta olmak üzere çoğu ülkede ipekböceği yetiştiriciliği amacıyla kültürü yapılmaya başlanmıştır (85).

Birçok bitki türünde olduğu gibi Anadolu, dut için de bilinen en eski kültür alanlarından biri olmuştur. Günümüzde de Erzincan, Malatya, Ankara başta olmak üzere ülkemizin çoğu ilinde dut yetiştiriciliği yapılmaktadır (83).

Eski yıllardan beri bitkinin meyveleri besleyici olarak taze veya kurutulmuş şekilde kullanıldığı gibi ülkemizde pekmez, pestil, meyve suyu konsantresi yapılarak kullanılmıştır (86). Yaprakları ise ipek böceği yetiştiriciliğinde besin olarak kullanılmıştır. Odunsu gövdesi de kereste olarak mobilya yapımında kullanılmaktadır (83).

Çin tıbbında 3000 yılı aşkın süredir soğuk algınlığında ve diyabette kullanılmaktadır. Günümüzde dut yaprağı Çin Halk Sağlığı Bakanlığı tarafından farmasötik / gıda olarak kayda geçirilmiştir. Dut yaprakları çay formunda Çin, Japonya, Kore, Tayland ve diğer birçok Asya ülkesinde yoğun şekilde tüketilmektedir (87).

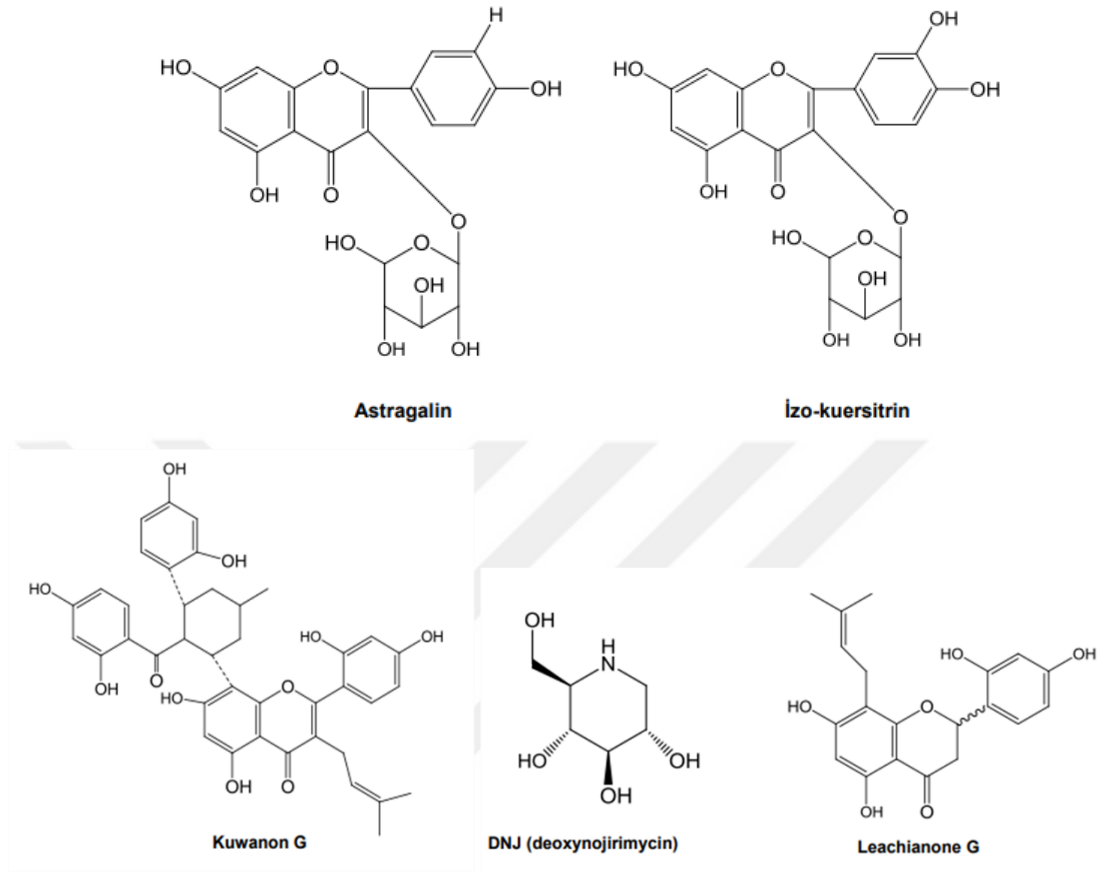
Ülkemizde ise dut yaprakları geleneksel halk ilacı olarak çay formunda sıklıkla yer bulmuştur. Soğuk algınlığında boğaz iltihaplanmalarına karşı, kuru öksürükte öksürüğü kesici ve diyabet hastalarında kan şekerini düşürücü etkileriyle kullanıldığı bilinmektedir (88).

2.3.3.3. Beyaz dut yaprağı kimyasal yapısı ve terapötik etkileri

Dut yaprağı içerik analizi ile ilgili yapılan çalışmalarda dut yaprakları özütlerinde kuvanon G ve leachianone G gibi bazı antimikrobiyal bileşiklerin varlığı tespit edilmiştir. Bunlara ilave olarak flavonoid (kersetin, rutin ve izokersitrin) içerdiği gösterilmiştir. Bu flavonoidler oksidasyon reaksiyonlarında antioksidan olarak önemli rol oynayan bileşiklerdir. Ayrıca alkaloidler, polisakkaritler ve steroid bileşikler içerdiği bilinmektedir (89).

Yaprakların içerdiği antioksidan maddeler lipid peroksidasyonunu önlediği için kardiyovasküler sistemin korunmasında önemli rol oynamaktadırlar. Hipoglisemik,

hipolipidemik ve antioksidan etkiler gibi farmakolojik etkilerinden sorumlu olduğu düşünölen en önemli flavonoid bileşikleri ise DNJ (deoksinojirimisin), rutin, izokersetin ve astgalindir (89).



Şekil 4 Dut yaprağı kimyasal bileşikleri (84)

2.3.3.4. Beyaz dut yaprağı ile yapılmış klinik çalışmalar

Dut yapraklarının yapısında bulunan DNJ (deoksinojirimisin) adlı bileşiğin, glukozidaz, sükras ve maltaz gibi enzimlerin aktiviteleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle dut ağacının DJN bileşiğı içeren yaprakları ve meyveleri diyabet hastalarında plazma glikoz seviyelerini kontrol etmek amaçlı tüketilebilmektedir (84).

Japonya ‘da yapılan bir araştırma sonucunda beyaz dut yapraklarının içerdığı fenoller ve flavonoidler izole edilmiştir. Bütanol ile ekstre edilip etkinlikleri araştırıldığında kanda kolesterol yükselmesini durdurduğu ve damar duvarlarının sertleşmesini engellediğı tespit edilmiştir (83).

Antioksidan etkinliğin incelenmesi açısından yapılan birçok çalışma kuvvetli polar özellikte olan çözücülerden olan metanol ve su gibi çözücüler antioksidan etkili

bileşikleri elde etmek için en uygun çözücüler olduğunu ortaya koymuştur. Bu da bitkinin çay formunda kullanıldığında birçok tedavi edici etkisinden yararlanılabileceğini göstermektedir (90).

2015 yılında Hindistan'da beyaz dut yaprağı çayının postprandiyal glikoz seviyesinin düşürülmesi üzerine olan etkisi ölçülmüştür. Yaşları 30-70 arasında değişen, kadın ve erkeklerden oluşan tip 2 diyabet hastası olan 48 kişi çalışmaya katılmıştır. Gönüllü hastalar 20 kişilik kontrol grubu ve 28 kişilik test grubu olarak iki gruba ayrılmışlardır. Standart kahvaltının bitiminde test grubuna 1 çay kaşığı şeker içeren dut yaprağı çayı (70ml), kontrol grubuna ise 1 tatlı kaşığı şeker içeren siyah çay (*Camellia sinensis*) içirilmiştir. Çaylar içirildikten hemen sonra yapılan ölçüm açlık kan şekeri, çaylar içildikten 90 dakika sonra yapılan ölçüm tokluk kan şekeri olarak değerlendirilmiştir. Kontrol ve test grubu örneklerinde açlık kan şekeri ölçümleri sırası ile $178,55 \pm 35,61$ ve $153,50 \pm 48,10$ şeklinde kaydedilirken, siyah çay ve dut çayı tüketiminden sonra PPG ölçümleri ise sırası ile $287,20 \pm 56,37$ ve $210,21 \pm 58,73$ şeklinde kaydedilmiştir. Sonuçlar anlamlı derecede farklı çıktığından tip 2 diyabet hastalarında beyaz dut yaprağı çayının postprandiyal glikoz seviyesi kontrolünde etkili şekilde kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (91).

Beyaz dut yaprağı ile yapılan bir başka çalışmada ise antidiyabetik etkisi ve güvenilirliği incelenmiştir. Beyaz dut yaprağının da içinde bulunduğu 5 çeşit bitkiden oluşan bir bitki çayı karışımı üzerinden literatür tarama çalışması yapılmıştır. Yapılan araştırmada gurmarın şeker baskılayıcı etkisi, stevyanın postprandiyal glikoz seviyesi üzerindeki azaltıcı etkisi, yeşil çay, beyaz dut yaprağı ve rooibos bitkilerinin ise hem lipid metabolizmasına olumlu katkısı hem de güçlü antioksidan etkisi ön plana çıkmıştır. Yeşil çay (*Camellia sinensis*), stevya (*Stevia rebusiana*), beyaz dut yaprağı (*Morus alba*), gurmar (*G. sylvestre*) ve rooibos (*Aspalathus linearis*) bitkilerinden oluşan karışımın 2.5 g kadarı 300 ml kaynamış su ile infüzyon şeklinde hazırlanarak günde 2-3 kez kullanıldığında hastaların postprandiyal glikoz seviyelerinde ciddi bir azalma, lipid metabolizmasında iyileşme ve güçlü antioksidan etkiden yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte bu beş şifalı bitkinin de hastaları ciddi yan etkiler ile karşı karşıya bırakmadan güvenli şekilde tüketilebileceği sonucu da ortaya koyulmuştur (92).

2.3.4. *Stevia rebudiana* Bertoni (Stevya)

2.3.4.1. Botanik bilgisi

2.3.4.1.1. Asteraceae

Asteraceae familyası dünyada 1000'e yakın cins 20.000'e yakın tür ile var olmaktadır. Yaklaşık 1100 türü ülkemizde yetişmektedir. Familyanın bitkileri çoğu zaman odunsu olmakla birlikte nadiren çalı ya da ağaç formunda bulunmaktadır. Yaprakları alternan, opozit dizilmiş veya tabandadır. Çiçek durumu kapıkulumdur. Çiçekler erdişi ya da tek eşeylidir. Asteraceae familyasındaki bitkilerin çoğu Compositae tipi salgı tüyü ve örtü tüyüne sahiptir (45).

2.3.4.1.2. *Stevya* (*Stevya rebudiana* B.)

Stevia rebaudiana B, yaklaşık 230 otsu, çalı ve alt çalı bitkisi türünden oluşan *Stevia* Cav. cinsinin otsu çok yıllık bir bitkisidir. Tüm cinslerin arasında en tatlı aromaya sahip olan *Stevia rebudiana* 'dır. Bitki, 1889 yılında İsviçreli Moises Santiago Bertoni tarafından tayin edilip botanik bilgileriyle literatüre kazandırıldığından ona atfen Bertoni ismi ile anılmaktadır. Bitkinin çiçekleri beyaz renkte olup 15-17 mm boyutlarındadır. Hem erkek hem dişi organa sahip (hermafrodit) olan küçük beyaz çiçekleri 2-6 çiçekten oluşan demetler şeklindedir. Tohumları 3 mm boyutlarında olup ince akenlerin içindedir. Yeşil renkli yaprakları oblanseolat şeklinde sapsız ve küçüktür. Yetiştigi toprağın özellikleri, gün ışığı alma süresi, sulama şekilleri yaprağın içerik kalitesine etki etmektedir. Yaprakları ağızda uzun süre tatlı tat bırakan bileşenler içerdiği gibi, damar kısımları da acı (bitter) tattan sorumlu bileşikler içerir (93).



Figür 4 *Stevia rebudiana* B. (94)

Tablo 4 *Stevia rebudiana* B. botanik bilgi tablosu (93)

Alem	Bitkiler (Plantae)
Bölüm	Damarlı bitkiler (Tracheophytes)
Sınıf	Kapalı tohumlular (Angiosperms)
Takım	Asterales
Familya	Asteraceae
Cins	<i>Stevia</i>
Tür	<i>Stevia rebudiana</i> Bertonii

2.3.4.2. Stevia tarihçesi ve geleneksel kullanımı

Stevia rebaudiana halk tarafından ‘şeker otu’ olarak adlandırılmıştır. Ana vatanı Paraguay olarak bilinmektedir. Çok eski yıllardan beri Güney Amerika’da, Guarani yerlileri tarafından hem yiyecek hem ilaç olarak kullanıldığı bilinmektedir (95). Güney Amerika’dan sonra ilk olarak Birleşik Krallık’a ihraç edilen bitki, 1970 yılında Japon bilim adamları tarafından şekeryerine kullanılabilecek olduğu tespit edildikten sonra Çin, Kore, Brezilya gibi birçok ülkeye yayılmıştır (93,94). Tropikal bölgelerde yetiştirilmeye elverişli olan bitki ülkemizde özellikle ılıman Akdeniz ikliminin hâkim olduğu bölgelerde yetiştirilmektedir. Türkiye’de Ege, Karadeniz ve İç Anadolu Bölgesinde de küçük hacimli üretiminin yapıldığı bilinmektedir. Ülkemizde eski tarihlerden beri yetiştiği bilinse de halk arasında geleneksel kullanımına dair yeterli kayıt bulunmamaktadır (94).

Japonya, Çin, Yeni Zelanda ve Meksika’da tatlandırıcı olarak kullanılmıştır. Ayrıca obezite, hipertansiyon ve cilt rahatsızlıklarına karşı tedavi edici olarak da kullanıldığı bilinmektedir (96).

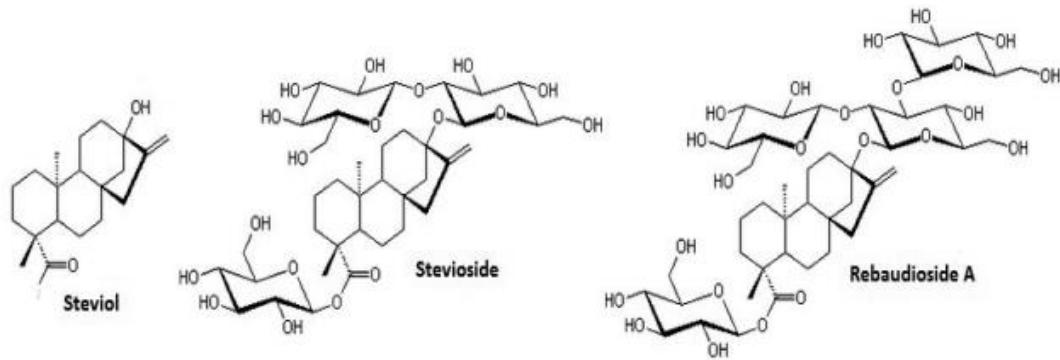
Japonya’da gıda sanayisinde 40 seneden çok süredir tatlandırıcı olarak ideal doğal ürün olarak kabul görmektedir. Stevia glikozit bileşikler sakaroza oranla 300 kat daha tat verdiği için ‘Mucizevi Paraguay Otu’ adıyla anılmaktadır (94).

EFSA tarafından günlük tüketim miktarı 4 mg/kg vücut ağırlığını aşmadığı sürece şekerleme, konserve, alkolsüz içeceklerde tatlandırıcı olarak şekerin yerine kullanılmasında sakınca olmadığını bildirilmiştir. *Stevia rebudiana* içeriğindeki steviosit glikozitleri sayesinde şekerli tada sahiptir. Buna ilave olarak kalorisiz tatlandırıcı olarak tanımlanan stevia, enerji içecekleri formülasyonlarında toplam kaloriyi azalttığı için tercih edilmektedir. Formülasyonuna dahil edilen gıdaların özellikle enerji içeriğini azalttığı için şekerlemeler, sakızlar, pişmiş ürünler, yoğurt, dondurma, çay gibi ürünlerde kullanıldığı gibi diş macunları ile ağız çalkalama suları gibi birçok ürünün içeriğinde de kullanılmaktadır. Stevyanın sanayide bu kadar yaygın kullanılabilmesinin bir diğer

önemli sebebi ise bileşiklerinin yapısının ısıya dayanıklı oluşudur. 95°C sıcaklıkta bozulmaya uğramıyor olması fırınlama açısından avantaj sağlamaktadır. 140°C sıcaklık üzerine çıkıldığında bozulmanın başladığı ve 200°C sıcaklıkta ise yapısının komple bozulduğu bilinmektedir (94).

2011 yılının aralık ayı itibariyle Avrupa Birliği Komisyonu tarafından steviol glikozitlerin E 960 sembolü ile 31 gıda kategorisinde kullanımı kabul edilmiştir (97).

2.3.4.3. Stevia yaprağı kimyasal yapısı ve terapötik etkileri



Şekil 5 Stevia yaprağı kimyasal bileşikleri (98)

Bilinen en önemli özelliği sakarozdan 250-300 kat tatlı olması ve kalori içermediği belirtilen *Stevia rebaudiana* 'nın içerdiği steviosit, rebaudiosit A, B, C, D, E ve dulkosit-A glikozitleri bileşikler sayesinde şekerli tada sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle steviosit ve rebaudiosit A bileşiklerinin bu şekerli tattan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bileşiklere ilave olarak askorbik asit, β -karoten, krom, kobalt, magnezyum, demir, potasyum, fosfor, riboflavin, tiamin, çinko, stigmasterol, β -sitosterol, kampesterol ve çeşitli flavonoidler içerdiği bilinmektedir (97). Rebaudiosit A kuvvetli şekerli tattan sorumlu bileşik olarak bilinirken, steviosit bileşiği ise Stevia'nın oral kullanımı sonrası ağızda bıraktığı acı tattan (bitterness) sorumlu bileşiği olarak bilinir. Stevia yapraklarının, birçok ürünün formülasyonunda doğal tatlandırıcı olarak kullanılması güvenli bulunsa da belli bir miktarı aştığında steviosit bileşiklerinin acı tadı (bitterness) sebebiyle lezzeti negatif şekilde etkileyebileceği düşünülmüştür (97).

Stevia yapraklarının içerdiği steviosit ve rebaudiositlerin antioksidan, antimikrobiyal, antidiyabetik, antihipertansif, kardiyotonik gibi birçok terapötik etkiye sahip olduğu bilinmektedir (99).

2.3.4.4. Stevya yaprağı ile yapılmış çalışmalar

2020 yılında Meksika’da yapılan bir çalışmada çeşitli bitki çaylarına stevya eklenmesinin antioksidan kapasiteye olan etkileri incelenmiştir. Beyaz, siyah, kırmızı ve yeşil çaylar, spearmint, limon otu, papatya çaylarının her birinden 1’er g alınıp her birine ayrı ayrı 0,25 g stevya yaprağı ilave edilmiştir. Karışımlar 90 °C’de 250 ml su ile 5 dakika boyunca infüzyon tekniği ile demlenmişlerdir. Stevya eklenen ve eklenmeyen numunelerin antioksidan kapasiteleri DPPH yöntemine göre değerlendirildiğinde, stevya eklenen numunelerin antioksidan kapasitelerinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Bu sonuca göre stevya yaprakları yalnızca güvenli, kalorisiz ve doğal bir tatlandırıcı seçeneği olmakla kalmayıp, antioksidan etkiyi artırma özelliği ile eklendiği formülasyonların tedavi edici etkilerine de olumlu katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür (99).

Yapılan bir çalışmada stevya yapraklarındaki stevyol glikozitleri elde etmenin en iyi yolu 90 derecede 5 dk infüzyon şeklinde demleyerek tüketmektir. Kurutulmuş ekstre şeklinde oral kullanıldığında antioksidan etkisinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (99).

Tayvan’da 2000 yılında yapılan bir çalışmada 106 hipertansiyon hastasının gönüllü katılımıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Yaşları 28-75 aralığında kadın ve erkeklerden oluşan hastalara 1 yıl süresince aralıklı olarak günde 3 defa steviosid (250 mg) içeren kapsül veya plasebo içeren kapsüller verilmiştir. 3 aylık süre sonunda, steviosid (250 mg) kullanan hasta grubunda grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı anlamlı derecede azaldığı ölçülmüştür. (sistolik: 166,0 ± 9,4–152,6 ± 6,8 mmHg; diyastolik: 104,7 ± 5,2–90,3 ± 3,6 mmHg, p <0,05)

Gönüllülerin glikoz ve lipid biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde ise anlamlı bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte ciddi bir yan etki kaydedilmemiştir (100).

2.3.5. *Lycium barbarum* L. (Kurt Üzüümü)

2.3.5.1. Botanik bilgisi

2.3.5.1.1. Solanaceae

Solanaceae familyasının bitkileri çoğunlukla tropik veya subtropik alanlarda yayılım göstermektedirler. Bu familyaya ait takriben 90 cins ve 2500 tür bitki bulunduğu bildirilmiştir. Ülkemizde bilinen 14 cins ve 36 türü ile yer almaktadır. Familyaya ait bitkiler bir ya da çok yıllık olmakla birlikte; otsu, tırmanıcı, çalı ya da ağaç formunda

bulunabilmektedirler. Genellikle Avustralya, Orta ve Güney Amerika’da yaygın şekilde bulunmaktadır. Hem tıbbi ve zehirli bileşikler (tropan alkaloidleri) içeren bitkiler hem çeşitli süs bitkileri hem de gıda olarak tüketilen çok çeşitli bitkileri içeren çok geniş bir familyadır. *Atropa belladonna* (güzelavrat otu), *Capsicum annuum* (biber), *Datura stramonium* (boru çiçeği), *Hyoscyamus niger* (banotu), *Solanum lycopersicum* (domates), *Nicotiana tabacum* (tütün), Solanaceae familyasının ülkemizde bulunan öne çıkan bitkileridir (45).

2.3.5.1.2. Kurt üzümü (*Lycium barbarum* L.)



Figür 5 *Lycium barbarum* (101)

Tablo 5 *Lycium barbarum* botanik bilgi tablosu (102)

Alem	Bitkiler (Plantae)
Bölüm	Damarlı bitkiler (Tracheophytes)
Sınıf	İki çenekliler (Magnoliopsida)
Takım	Solanales
Familya	Solanaceae
Cins	<i>Lycium</i>
Tür	<i>Lycium barbarum</i>
Binominal ad	<i>Lycium barbarum</i> L.

Kurt üzümü adıyla bilinen ve dünya genelinde ticari olarak ziraati yapılan *Lycium* cinsine ait 3 tür bulunmaktadır. Bunlar; *Lycium barbarum* L., *Lycium chinense*, *Lycium ruthenicum* olarak bilinmektedir. Bu üç türün arasında çevresel faktörlere

adaptasyonunun yüksek olmasının yanı sıra, kimyasal ve biyolojik özellikleriyle de *Lycium barbarum* ön plana çıkmaktadır (103).

Lycium barbarum 1-2,5 m çalı formunda bulunmaktadır. Dalları dikenli olup yay şeklindedir. Dalları gri renktedir. Yeşil renkteki yaprakları lanseolat veya uzun eliptik şeklinde olup, çiçek sapının 1-2 cm uzunluğundadır. Bitkinin meyveleri ise oval-eliptik şekilde olup renk olarak koyu turuncu-kırmızı renktedir. Kahverengi tohumları çoğunlukla 4-20 adet olarak meyvelerin içerisinde bulunur. İlk baharda çiçeklenen bitki sonbahara kadar çiçekli görünümündedir. Ana vatanı Çin olan bitki Avrupa ve Kuzey Afrika'da da kültür olarak yetiştirilir (104). Ülkemizde ise Konya bölgesinde bu türün yetiştirildiği bilinmektedir (102).

2.3.5.2. Kurt üzümü tarihçesi ve geleneksel kullanımı

Ana vatanı Çin olan kurt üzümü yaklaşık 4000 yıldır Çin tıbbında kullanılmaktadır. Kuvvet verici etkisiyle uzun yaşamaya yardımcı olduğu düşünüldüğünden kurt üzümü (wolf berry) olarak adlandırılmıştır. Büyük ilaç bilimcisi olarak bilinen Shizhen Li'nin Compen-Materia Medica adlı eserinde 'Gouqi' ismiyle yer alan bitki sonrasında 'Goji' ismiyle de adlandırılmıştır. Aşırı çalışmaya bağlı zihin tükenmesine uğramış kişilere özel kurt üzümünden hazırladıkları çorba sayesinde hastalara kuvvet ve iyilik hali kazandırdıkları bilinmektedir (103).

Çin'de halk arasında çok eski yıllardan beri kurt üzümü bitkisinin meyvesi ve yaprakları hem besleyici özelliği hem de sağlığa olumlu katkılarından dolayı kullanılmaktadır. Besleyici özelliği yüksek olan meyveleri aynı zamanda ateş düşürücü, iltihap kurutucu ve gençleştirici etkileri ile de bilinip tedavi edici amaç ile kullanılmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar bu bahsedilen biyolojik faydaları sağlama konusunda kurt üzümü meyvesinin içeriğindeki polisakkaritlerin etkili olduğunu ortaya koymuştur (105).

Günümüzde kurt üzümü, kuvvetli besleyici içeriği ve taşıdığı güçlü biyoaktif bileşenlerden dolayı süper meyve olarak da anılır (106).

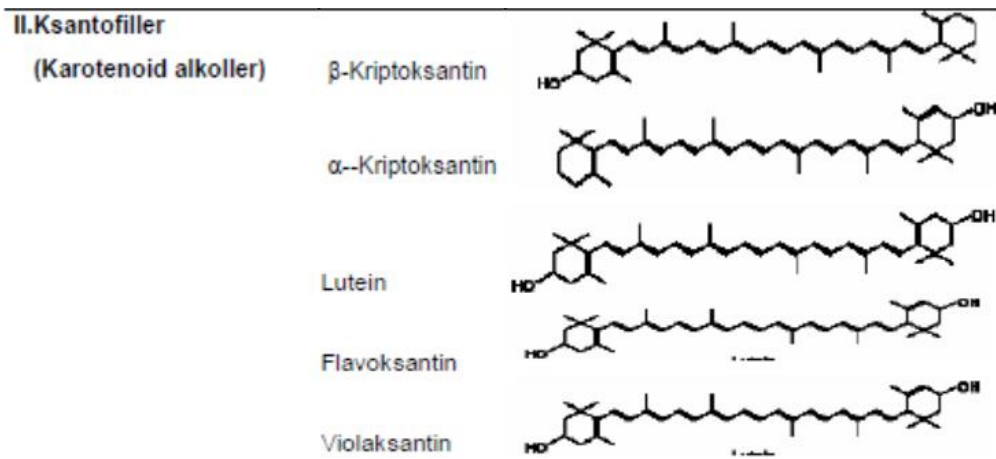
2.3.5.3. Kurt üzümü kimyasal yapısı ve terapötik etkileri

Kurt üzümü bitkisi meyvelerinin güçlü bir antioksidan özelliği olan polisakkaritler bakımından oldukça zengin olduğunu ve yine bu meyvelerin 52 farklı flavonoid ve fenolik asit içeren antioksidan bileşimlere sahip olduğunu bildirmektedirler (102).

Tıp alanında antikanser, nöroprotektif, yara tedavi edici, sitoprotektif, anti-diyabetik, antienflamatuvar ve immün sistem kuvvetlendirici etkileri ile kullanılmaktadır. Ayrıca glokom, böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı, hepatit, hiperlipidemi, tromboz ve kısırlık tedavisinde etkili olabileceğine dikkat çekilmiştir (101).

Yapılan çalışmalar ile kurt üzümü meyvesinin içeriğinde polisakkarit kompleksleri, karotenoitler (beta-karoten, lutein, likopen, zeaksantin, zeaksantin dipalmitat), vitaminler (askorbik asit glukopiranozil askorbik asit ve tokoferol), yağ asitleri, betain ve peptidoglikanlar olduğunu ortaya konmuştur. Bu grupların içinde hem miktarının fazlalığıyla hem de etkisinin yüksek olması nedeniyle polisakkarit kompleksler ön plana çıkmaktadır. Arabinoz, ramnoz, ksiloz, mannoz, galaktoz, glikoz, galakturonik asit olmak üzere altı çeşit monosakkarit bileşik içerdiği bilinmektedir. Goji meyveleri içerdikleri yoğun etkili polisakkaritleri sayesinde 'Kings of the Berries' (Meyvelerin Kralı/Üzümsü meyvelerin kralı) olarak da isimlendirilmektedir. Bu polisakkaritlerin birçok hastalığın oluşumuna engel olduğu ve hastalıkla ilgili gen-moleküler sinyal iletişimde etkili görev aldıkları düşünülmektedir (101).

Sağlığa faydalı meyvede ikinci en yüksek miktarda bulunan, aynı zamanda meyveye kırmızı-turuncu rengini vermekle görevli olan bileşikler ise karotenoitlerdir. Bir diğer içerdiği bileşik grubu olan fenilpropanoitler ise güçlü antioksidan kapasiteleriyle tanınırlar. Meyvelerin kimyasal bileşiminin, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi açısından etkili olduğu düşünülmüş ve bu etkiler yapılan klinik çalışmalar ile doğrulanmıştır (106).



Şekil 6 Kurt üzümü kimyasal bileşikleri (107)

Karotenoitler oksijen yakalayıcı olduklarından antioksidan olarak çok kuvvetli etkiye sahiplerdir. Bu kuvvetli etki karotenoitlerin üzerine son yıllarda pek çok araştırma yapılmasını sağlamıştır. Karotenoidlerin zararlı serbest radikalleri etkisiz hale getirdiği bağışıklık sistemini güçlendirdiği, göz sağlığını koruduğu, kalp-damar hastalıkları ve damar tıkanıklıkları risklerini düşürdüğü, kemik ve sinir dokularını besleyip kuvvetlendirdiği yeni çalışmalarla da desteklenmiştir (107).

2.3.5.4. Kurt üzümü meyvesi ile yapılmış çalışmalar

2004 Yılında Çin’de yapılan bir çalışma ile kurt üzümü meyvesinin hipoglisemik ve hipolipidemik özellikleri incelenmiştir. Alloksan aracılığıyla indüklenmiş diyabetik veya hiperlipidemik tavşanlara kurt üzümünün kaynatılmış meyve suyu, ham polisakkaritler ve saflaştırılmış polisakkarit fraksiyonları verilerek kandaki şeker ve lipid düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca trolox eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) ve oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) testleri aracılığı ile toplam antioksidan kapasitesi de ölçümlenmiştir. 10 günlük tedavi süresi sonrasında yapılan ölçümlerde her üç fraksiyon benzer antioksidan değerlere sahip olduğu ölçülmüştür. Hipoglisemik etki açısından değerlendirildiğinde saflaştırılmış polisakkarit fraksiyonunun daha yüksek etki gösterdiği belirlenirken, hipolipidemik etki açısından en etkili sonucu kaynatılmış meyve suyu fraksiyonu verdiği görülmüştür (108).

Çin’de 2010 yılında yapılan bir başka çalışma ile kurt üzümü meyvelerinin su ile kaynatılarak hazırlanan ekstrelerinin hipoglisemik etkisi araştırılmıştır. Diyabetik ve sağlıklı fareler üzerinde yapılan çalışmada kurt üzümü ekstreleri farelerin açlık kan şekeri (AKŞ), toplam kolesterol (TK) değerleri ve trigliserit (TG) miktarları incelenerek deney öncesi değerleri ile 28 günlük deney sonrası ölçülen biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmıştır. 20mg/kg ve 40 mg/kg dozlarda kurt üzümü meyvesi kullanan farelerde kontrol grubuna göre AKŞ, TK ve TG parametreleri anlamlı ölçüde azalmıştır. Etkinin 40 mg/kg kurt üzümü meyvesi ekstresi kullanan farelerde 20 mg/kg kurt üzümü kullanan farelere oranla daha yüksek olduğu ölçüldüğünden doza bağlı olarak etkinin arttığı düşünülmüştür (109).

Yine 2010 yılında Çin’de yapılmış bir başka *in vitro* çalışmada kurt üzümü meyvesinden izole edilen ramnoz, arabinoz, ksiloz, galaktoz, mannoz, galakturonik asit polisakkaritlerinin anti hiperglisemik etkileri incelenmiştir. İnsüline dirençli hücrelere 24 saat süresince kurt üzümü ekstresi ile uygulama yapılmıştır. Glikoz tüketimi doza bağlı olarak ciddi miktarda yükseldiği görülmüştür. Bu da kullanılan polisakkaritlerin insüline

dirençli hücreleri normal insülin seviyesine karşı daha hassas şekle sokabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca pankreas β hücrelerini bozukluklara karşı koruyarak ya da insülin sekresyonunu artırmak için β hücrelerinin sayısını artırarak yüksek glikoz seviyesini azaltabileceğini belirlenmiştir. Sonuç olarak pankreas adacık hücrelerini oksidatif bozukluklara karşı koruduğu ortaya çıkarılmıştır (110).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1.Bitki materyalleri

Bu çalışmada bitki çayı formülü geliştirilmesi amaçlı 5 ayrı bitki drogu kullanıldı. Bu bitkilerin drogları sırasıyla zeytin yaprağı (*Folium Olea europa*), Seylan tarçını kabuğu (*Cortex Cinnamomum verum*), kurt üzümü meyvesi (*Fructus Lycium barbarum*), stevya yaprağı (*Folium Stevia rebudiana*), beyaz dut yaprağı (*Folium Morus alba*) olarak belirlendi. Bitki drogları Beyza Eczanesi (Adapazarı)'nden temin edildi. Doç. Dr. Mehmet Engin Celep tarafından morfolojik olarak tür tayini onaylanan droglar tıbbi bitki çayı karışımı hazırlamak için uygun görüldü.

3.1.2. Kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan tüm kimyasallar, enzimler ve standartlar aşağıda belirtilmiştir. Tüm kimyasallar analitik kalitededir. Tüm deneylerde iki kat damıtılmış deiyonize su (Milli-Q Milli por 18.2M Ω / cm 25 ° C) kullanılmıştır.

2, 4, 6- Tri (2-piridil)-S-triazin (TPTZ): Fluka; BCBB4473

Asetik asit: Riedel de Haen; 30990

Alüminyum klorür: Merck; 8.01081.1000

Amonyum asetat: Carlo Erba; 313507

Amonyum molibdat tetrahidrat: Riedel de Haen; 30590

Askorbik asit: Sigma Aldrich; 065K0003

Butil hidroksi tolüen: Sigma Aldrich; MKBD8339

Bakır sülfat: Carlo Erba; 364757

3,5-Dinitrosalisilik asit (DNSA): Sigma Aldrich; 128848

Akarboz: Sigma Aldrich; A8980-1G

Demir: Sigma Aldrich; MKBD0707

Demir iki sülfat heptahidrat: JT Baker; 0632701017

Demir üç klorit heksahidrat: Riedel de Haen; 41250

Etanol Sigma: Aldrich; 46139

Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR): Sigma Aldrich; BCBD5119

Gallik asit: Fluka; 1126284

Hidroklorik asit (%37): Sigma Aldrich; SZBA2250 18

Kersetin dehidrat: Sigma Aldrich; 116K1836
Metanol: Sigma Aldrich; SZE9365S
Neokuproin: Sigma Aldrich; 120M1890V
Nişasta: Sigma Aldrich; 33615-1KG
p-nitroefnil- α -D-glukopiranozit (pNPG): Sigma Aldrich; N1377-1G
Sodyum asetat trihidrat: Riedel de Haen; 33450
Sodyum fosfat monobazik: Riedel de Haen; 62840
Sodyum hidroksit: Riedel de Haen; 60030
Sodyum karbonat: Riedel de Haen; 2217A
Sülfürik asit (%98): Riedel de Haen; 62260
Trolox Sigma: Aldrich; BCBF4547V
 α -amilaz enzimi: Sigma Aldrich; A3176-2.5MU
 α -glukozidaz enzimi: Sigma Aldrich; G5003-1KU

3.1.3. Ekipman ve cihazlar

Analitik terazi Ohaus Explorer Balon joje (5, 10, 25, 50, 100, 200, 500, 1000 ml)
Beher (50, 100, 250 ml) Dereceli silindir (25, 50, 100 ml)
Eppendorf tüpü (1,5 ml) Erlen (50, 100, 250 ml)
Mikrolitre pipet (100-1000 μ l) Isolab
Mikrolitre pipet (500-5000 μ l) Rainin
Mikrolitre pipet (5-50 μ l, 20-200 μ l)
Transferpette 19 Mikro plaka okuyucu Thermo Multiskan Ascent
Fırın Binder
pH ölçer Polipropilen tüpü (16 x 100 mm) Mettler-Toledo MP220
Buzdolabı Arçelik Spektrofotometre Spekol 1300
Ultrasonik banyo Sonorex RK156BH Santrifüj Sigma 3-16 PK
Su banyosu GFL Vorteks
Karıştırıcı Heidolph Reax

3.2. Yöntemler

3.2.1. Ekstraksiyon prosedürü

Yapılan bu *in vitro* deney çalışmasında 3 g zeytin yaprağı infüzyonunun fenolik içerik incelenmesi (toplam fenol ve flavonoid miktarı hesaplanması), antioksidan profil incelenmesi (serbest radikal süpürücü etkisi, ağır metal indirgeyici özelliği, toplam antioksidan kapasitesi) ve glikoz enzim inhibisyonları incelenmesi (α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları ile AGE inhibisyonu) gerçekleştirilip, alternatif olarak oluşturulmuş 3 ayrı bitki çayı karışımı formülünün de fenolik içerik incelenmesi (toplam fenol ve flavonoid miktarı hesaplanması), antioksidan profil incelenmesi (serbest radikal süpürücü etkisi, ağır metal indirgeyici özelliği, toplam antioksidan kapasitesi) ve glikoz enzim inhibisyonları incelenmesi (α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları ile AGE inhibisyonu) gerçekleştirilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Sadece zeytin yaprağından oluşan örnek zeytin yaprağı çayı (ZYÇ) olarak bahsedilirken, diğer 3 bitki çayı karışımı formüllerinden sırasıyla 1. Formül, 2. Formül ve 3. Formül olarak bahsedilecektir. ZYÇ ve oluşturulan alternatif formüller içerik olarak aşağıda açıklandığı kompozisyonlardadır.

ZYÇ; temel drog, 3 g zeytin yaprağı (*Olea europaea* folium)

1. Formül;

Temel drog; 1g zeytin yaprağı (*Olea europaea* folium),

Yardımcı drog; 0,5 g tarçın kabuğu (*Cortex Cinnamomi verum*),

Düzeltilici droglar; 0,45 g kurt üzümü meyvesi (*Lycium barbarum* fructi) ve 0,05 g stevia yaprağı (*Stevia rebusiana* folium)

Tamamlayıcı/dolgu drog; 0,5 g beyaz dut yaprağı (*Morus alba* folium) olacak şekilde toplam 2,5 g drogdan oluşmaktadır.

2. Formül;

Temel drog; 1,20 g zeytin yaprağı (*Olea europaea* folium),

Yardımcı drog; 0,55 g tarçın kabuğu (*Cortex Cinnamomi verum*),

Düzeltilici droglar; 0,45 g kurt üzümü meyvesi (*Lycium barbarum* fructi) ve 0,05 g stevia yaprağı (*Stevia rebusiana* folium)

Tamamlayıcı/dolgu drog; 0,5 g beyaz dut yaprağı (*Morus alba* folium) olacak şekilde 2,75 g drogdan oluşmaktadır.

3. Formül;

Temel drog; 1,25 g zeytin yaprağı (*Olea europaea* folium),

Yardımcı drog; 0,5 g tarçın kabuğu (*Cortex Cinnamomi verum*),

Düzeltici droglar; 0,75 g kurt üzümü meyvesi (*Lycium barbarum* fructi) ve 0,05 g stevya yaprağı (*Stevia rebudiana* folium)

Tamamlayıcı/dolgu drog; 0,5 g beyaz dut yaprağı (*Morus alba* folium) olacak şekilde 3,05 g drogdan oluşmaktadır.

Eczane kanalıyla (Beyza Eczanesi/Adapazarı) temin edilmiş zeytin yaprağı, tarçın kabuğu, beyaz dut yaprağı, stevya yaprağı ve kurt üzümü meyvesinden oluşan kuru droglar öncelikle öğütücü aracılığı ile kabaca parçalandıktan sonra droglar yukarıda belirtilen formüllerdeki miktarları oluşturacak şekilde hassas terazi ile tartılıp karıştırıldılar. 4 ayrı bitki çayı sırasıyla ayrı ayrı 100°C sıcaklığa kaynatılmış ve 80°C sıcaklığa düşürülmüş 150 ml su ile ağzı kapalı cam beher kaplar içinde 5 dk. boyunca infüzyon yöntemi ile demlenmeye bırakıldılar. İnfüzyon işlemi tamamlandıktan sonra filtre kâğıdı ile süzildükten sonra oda sıcaklığına inmeleri beklendi. Oda sıcaklığına inen numuneler buzdolabında -20 °C sıcaklıkta 48 saat bekletildi. Sonrasında tüm numuneler içinde su kalmaması için -80°C sıcaklıktaki liyofilizatör cihazına takıldı. Liyofilize işleminden geçen kuru drog karışımları tartılarak kaplara aktarıldı. Verim hesabı yapıldıktan sonra kuru ekstrelerin her birine sırasıyla gerekli kimyasallar ile muamele edilerek aşağıda belirtilen kimyasal deneyler gerçekleştirildi.

Tablo 6 Bitki çayı ekstreleri verim hesabı tablosu

BİTKİ ÇAYI EKSTRELERİ	VERİM ORANI (%)
ZYÇ	%18,28
1. FORMÜL	%26,40
2. FORMÜL	%25,45
3. FORMÜL	%26,66

3.3. *In vitro* Çalışmalar

3.3.1. *In vitro* fenolik profil incelemesi çalışmaları

Fenolik profil incelenmesinde Folin-Ciocalteu ve $AlCl_3$, toplam fenolik ve flavonoid içeriği belirlemek için sırasıyla deney prosedürlerinde kullanılmıştır (111).

3.3.1.1. Toplam fenolik içerik hesaplanması

Numunelerin toplam fenolik içerikleri, İnan Y. ve ark.'ları tarafından daha önceden kullanılmış olan optimize deney prosedürü takip edilerek örneklerimizin toplam fenolik içerik miktarı ölçüldü (111). Bu deney, Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR) kullanılarak, fenolik içerik varlığında mavi bir molibden-tungsten kompleksinin oluşumuna dayanmaktadır. Bu kompleks 765 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmektedir.

Deney %20 su içinde Na_2CO_3 (Na_2CO_3 (20% in H_2O)), Folin-Ciocalteu Reaktifi (FCR) ve Gallik asit kullanılarak gerçekleştirildi.

Her numuneden 20 μ l miktarlarda alınarak deney tüplerine 75 μ l Na_2CO_3 ve 100 μ l Folin-Ciocalteu Reaktifi ilave edildi. Karanlık odada 45°C'de 30 dakikalık bir inkübasyon süresinden sonra, 765 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. Gallik asit, referans madde olarak kullanıldı. 1000, 500, 250, 125, 62,5 μ g/ml konsantrasyonlarında gallik asit kalibrasyon eğrisi çizildi. Numunelerin toplam fenolik içeriği, gallik asit eşdeğerleri (GAE) olarak ifade edildi.

3.3.1.2. Toplam flavonoid içerik hesaplanması

Numunelerin toplam flavonoid içeriğinin belirlenmesinde, daha önce İnan Y. ve ark.'ları tarafından uygulanmış olan deney prosedürü uygulandı (111). Deney prosedüründe $AlCl_3$ Su içinde %10 su içinde $AlCl_3$, sodyum asetat ve kersetin kimyasal maddeleri kullanıldı.

150 μ l %75 etanol, 10 μ l $AlCl_3$ ve 10 μ l 1 M sodyum asetat trihidrat, ayrı ayrı 50 μ l miktarlarındaki numunelere ve referans çözeltiye eklendi. Bu işlemi takiben karışımlar karanlık odada 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. Inkübasyon işlemi tamamlandıktan sonra, absorbans 405 nm dalga boyunda ölçümü alındı. Standart madde olarak kersetin kullanıldı. 1000, 500, 250, 125, 62,5 ve 31,25 μ g/ml kersetin konsantrasyonlarında kalibrasyon eğrisi çizildi. Numunelerin toplam flavonoid içerikleri, kersetin eşdeğeri (KE) olarak verildi.

3.3.2. Antioksidan profil incelenmesi

3.3.2.1. Serbest radikal süpürücü etki

3.3.2.1.1. DPPH (1, 1-Difenil-2-pikrilhidrazil) radikali süpürme aktivite tayini

Kurt-Celep İ. ve ark. 'ları tarafından daha önceden uygulanmış olan optimize deney prosedürü takip edilerek numunelerimizin DPPH seviyeleri ölçüldü (112,113). Bu bağlamda deney prosedürü için 96 kuyucuklu plakalar kullanıldı ve deneyin başlangıcında 150 µM DPPH çözeltisi taze olarak hazırlandı. Ardından, 200 µl DPPH çözeltisi, 25 µl miktarlarında numune içeren kuyucuklara ilave edildi. Daha sonra, bu karışım karanlık odada, oda sıcaklığında 50 dakika boyunca inkübe edildi. Bu işlemi takiben, 540 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. Butillenmiş hidroksitoluen (BHT), 31,25, 62,5, 125, 250, 500 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarında referans solüsyon olarak kullanıldı. Kontrol çözelti olarak ise metanol kullanıldı. Örneklerin aktivitesi %50 aktivite gösteren konsantrasyona karşılık gelen EC50 değerleri olarak sunuldu.

3.3.2.1.2. DMPD (N, N'-dimetil-p-fenilenediamin) radikali süpürme aktivite tayini

Numunelerin DMPD (N, N-dimetil-p-fenildiamine) radikali süpürme aktivitesi İnan Y ve ark. 'ları tarafından daha önce uygulanmış olan yöntemle göre ölçüldü (111,113). Bu yöntemde, DMPD radikali katyonu, FeCl₃ çözeltisi kullanılarak oluşturulur. Pembe ve kararlı DMPD radikali, antioksidan maddelerle kimyasal reaksiyona giren bir H atomunu alır ve antioksidanlar, DMPD'nin radikal etkisini azaltır. Sonuç olarak, DMPD radikalinin pembe rengi antioksidanlarla reaksiyonda kaybolur.

Deney prosedürünün başlangıcında taze olarak 100 mM DMPD çözeltisi, 0.05 M FeCl₃·6H₂O çözeltisi ve 0.01 M asetat tamponu hazırlandı. Sonrasında, 1 ml DMPD çözeltisi, 100 ml asetat tamponu ve 0.2 ml FeCl₃·6H₂O çözeltisi birleştirildi. Ardından, karışımından 210 µl alınarak 15 µl numune çözeltileri ile karıştırıldı. Karanlık odada, 50 dakika boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin tamamlanmasının ardından 492 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. Standart madde olarak trolox kullanıldı. 1000, 500, 250, 200 ve 125 µg/ml konsantrasyonlarında trolox kalibrasyon eğrisi çizildi. Sonuçlar, trolox eşdeğeri (TE) olarak verildi.

3.3.2.2. Metal indirgeyici aktivite

3.3.2.2.1. CUPRAC (Bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi) tayini

Numunelerin CUPRAC aktivitesi, Kurt-Celep İ. ve ark. 'ları tarafından daha önce uygulanmış olan deney prosedürü takip edilerek ölçüldü (112–114). Bu deney, antioksidan ve absorbans varlığında Cu (II) -neokuproin kompleksini Cu (I) -neokuproine indirgeyerek renkli bir kompleksin oluşmasına dayanır.

Öncelikle 10 mM CuSO₄, 7,5 mM neokuproin ve 1 M amonyum asetat tamponu (pH 7,0) çözeltilerinin her birinin 85 µl'si bir mikro plakada birleştirildi. Ardından, sırasıyla 51 µl damıtılmış su ve 43 µl numunelere eklendi. Numuneler 1 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonlandıktan sonra 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. Standart madde olarak Askorbik asit kullanıldı. 400, 200, 100, 50, 25 ve 12,5 µg/ml konsantrasyonlarında Askorbik asit kalibrasyon eğrisi çizildi. Sonuçlar Askorbik asit eşdeğeri (AAE) olarak sunuldu.

3.3.2.3. TOAK (Toplam antioksidan kapasitesi) tayini

Numunelerin toplam antioksidan kapasiteleri, İnan Y. ve ark. 'ları tarafından daha önceden uygulanan fosfomolibden yöntemi deney prosedürü takip edilerek ölçüldü (111). Bu deney, antioksidan bileşikler ile Mo (VI)'dan Mo (V)'ye indirgenmesine ve daha sonra asidik pH'ta yeşil bir fosfat/Mo(V) kompleksinin oluşmasına dayanır. Öncelikle, TOAK çözeltisi hazırlamak için 28 mM sodyum fosfat monobazik, 4 mM amonyum molibdat tetrahidrat ile 0,6 M sülfürik asit karıştırıldı. Daha sonra hazırlanan bu TOAK çözeltisinden 300 µL alınarak 30 µL numune çözeltisine eklendi. Bu işlemi takiben karışımlar 95°C'de 90 dakikalık bir inkübasyon sürecinden geçirildi. İnkübasyon süresi sonunda 690 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. Standart madde olarak Askorbik asit kullanıldı. 400, 200, 100, 50, 25 ve 12,5 µg/ml konsantrasyonlarında Askorbik asit kalibrasyon eğrisi çizildi. Toplam antioksidan kapasiteleri Askorbik asit eşdeğeri (AAE) olarak ifade edildi.

3.3.3. Diyabet Enzim İnhibisyonu

3.3.3.1. α-Amilaz enzim inhibisyonu

α-Amilaz enzimi inhibe edici aktivite İnan Y ve ark.'ları tarafından daha önce açıklanan deney prosedürü işlemleri takip edilerek ölçüldü (111). Spektrofotometre aracılığı ile 3,5-dinitrosalisilik asit (DNS) reaktifi, numunelerin α-amilaz inhibisyon potansiyelini belirlemek için kullanıldı. Bu yöntemle göre nişastanın maltoza dönüşümü

sırasında sarı renkli DNS turuncu-kırmızı rene dönüşmektedir. 2M NaOH 'da çözünmüş sodyum potasyum tartarat solüsyonu karışımından 96 nM DNS solüsyonu hazırlandı. Ardından 20 mM sodyum fosfat tamponu 6.7 mM NaCl ile pH 6.9 ve 20°C ortamda hazırlandı.

Numunelerin α -amilaz inhibitör aktivitelerinin spektrofotometrik tayini, DNS (3,5-dinitrosalisilik asit) reaktifi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu deney prosedüründe açıklandığı gibi nişastanın dönüşümünden maltoz ortaya çıkar ve nişastadan dönüşen maltoz sebebiyle alkali DNS sarı renkten turuncu-kırmızı rene dönüşür. Sodyum potasyum tartarat çözeltisi (2 M NaOH içinde çözölmüş) ve 96 nM DNS (damıtılmış suda çözölmüş) karışımından 96 mM DNS çözeltisi hazırlandı. Sonrasında (pH: 6.9) 20 °C'de 6.7 mM NaCl (α -amilaz enziminin kofaktörü) ile 20 mM sodyum fosfat tamponu hazırlandı. Hazırlanan bu çözelti 1 μ /ml α -amilaz enzimi ve nişasta (10 mg/ml) ile karıştırıldı. Daha sonra, 50 μ l sodyum fosfat tamponu ve 10 μ l α -amilaz enzim çözeltisi, numune çözeltilerinin 20 μ l' si ile karıştırıldı. Hazırlanan karışım çözelti 45 dakika boyunca 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda, karışıma 20 μ l nişasta çözeltisi eklendi. Bu fosfomolibden ardından karışım bir kez daha 45 dakika boyunca 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Bu prosedür işlemleri aynı şekilde, "numune arka planı" adı verilen α -amilaz enzim çözeltisi eklenmeden numunelere de uygulandı. Kontrol grubu, numune çözeltilerini içermeyecek şekilde aynı prosedürle incelendi. İşlemler sonunda 540 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. 62,5, 125, 250, 500 ve 1000 μ g/ml konsantrasyonundaki akarboz referans çözelti 1eri ile karşılaştırılarak ölçöldü.

3.3.3.2. α -Glukozidaz enzim inhibisyonu

α -Glukozidaz inhibe edici aktivite, İnan Y. ve ark. 'ları tarafından daha önceden uygulanmış olan deney prosedürü takip edilerek ölçölmüşdür (111). Öncelikle pH 7'de uygun miktarlardaki monosodyum fosfat ve disodyum fosfat 100 mM fosfat bufer ile karıştırıldı. Daha sonra, α -glukozidaz enzimi 0,2 U/ml'lik α -glukozidaz solüsyonu elde etmek üzere fosfat buferda çözödüröldü. Ardından 170 μ l fosfat bufer, 20 μ l α -glukozidaz solüsyonu ve 20 μ L'lik numune solüsyonları karıştırılıp 37°C fırında 15 dakika inkübe edildi. Bu işlemleri takiben pH 7'de 100 mM potasyum fosfat bufer, 20 μ l'lik 2,5 mM p-Nitrofenil- α -D-glikopironosid solüsyonuna eklendi ve bir 15 dakika daha 37°C etövde inkübe edildi. İşlemler sonrasında, 80 μ L'lik 0.2 M sodyum bikarbonat solüsyonu karışma eklenerek reaksiyon sonlandırıldı ve 405 nm dalga boyunda absorbans ölçümü alındı. Kersetinin 31,25, 62,5, 125, 250, 500 ve 1000 μ g/mL miktarlarındaki solüsyonları

referans olarak alındı. Sonuçlar 1 mg/mL cinsinden inhibitör aktivite yüzdesi olarak ölçüldü.

3.3.3.3. AGE İnhibisyonu (İleri glikasyon son ürünleri inhibisyonu)

AGE inhibisyon deneyi Kurt-Celep İ ve ark. 'larının daha önceden kullandığı deney prosedürü takip edilerek gerçekleştirildi (111–114). MeOH ekstraktlarından elde edilen numunelerin 1 ml'si 0,5 mg/ml ve 1 mg/ml konsantrasyonlarda deney grubuna eklendi. Deney grubu aynı tüpte 10 mg/mL sığır serum albümini (BSA) ve 1 ml 0,5 M glikoz içermekteydi. Deney grubundan farklı olarak kör grup ise bitki ekstraktı içermemekteydi. AGE oluşum/inhibisyon değerleri, deney düzeneğindeki tüm grupların 40 dakika 55°C sıcaklığa maruz bırakılması ve ardından 370/440 nm dalga boyunda Thermo Scientific™ Varioskan™ LUX çok modlu mikroparka okuyucu kullanılarak ölçüm yapıldı.

Kersetinin 31,25, 62,5, 125, 250, 500 ve 1000 µg/ml miktarlarındaki solüsyonları referans olarak alındı. Sonuçlar 1 mg/ml cinsinden inhibitör aktivite yüzdesi olarak verildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm test ve analizler üçlü (n=3) olarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar "ortalama ± standart sapma" halinde sunulmuştur. Bu sonuçlar istatistiksel olarak ANOVA testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırma ise Tukey-Kramer post hoc testi ile yapılmıştır. "p <0.001" değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. *In Vitro* fenolik profil incelenmesi çalışmaları

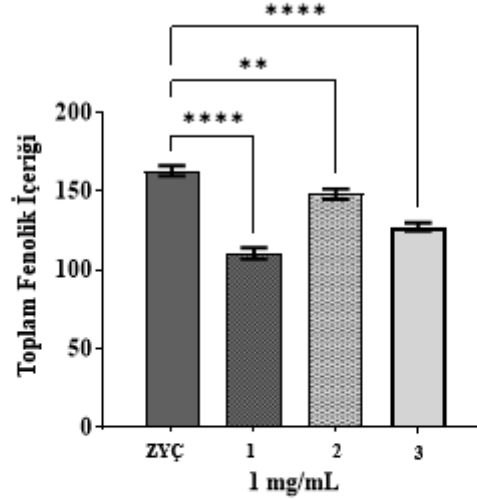
4.1.1. Toplam fenolik içerik sonuçları

ZYÇ, 1.formül, 2.formül ve 3.formül numuneleri için uygulanan deney sonuçlarına göre toplam fenolik içerik sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir. Sonuçlar toplam fenolik içerik için Gallik Asit Eşdeğeri (GAE) olarak belirtilmiştir.

Tablo 7 Toplam Fenolik İçerik

Toplam fenolik içerik, mg GAE/100 ml olarak verildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır. *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$)



1 mg/ml	GAE/g	SS	N
ZYÇ	163,12	3,21	3
1	110,74	3,6	3
2	148,31	3,36	3
3	127,58	2,47	3

Tabloda görüldüğü üzere ZYÇ toplam fenolik içeriği 163,12 ile en yüksek değer olarak ölçülmüştür.

ZYÇ ile kıyaslandığında sırasıyla 2. Formül numunesi 148,31 ile azalarak takip etmiştir ($p < 0,001^{**}$).

Sonrasında 1. Formül numunesi 127,58 değeriyle 3.sıradadır ($p < 0,001^{****}$).

Son olarak 3. Formül numunesi ise 110,74 değeriyle son sıradadır ($p<0,001^{****}$).

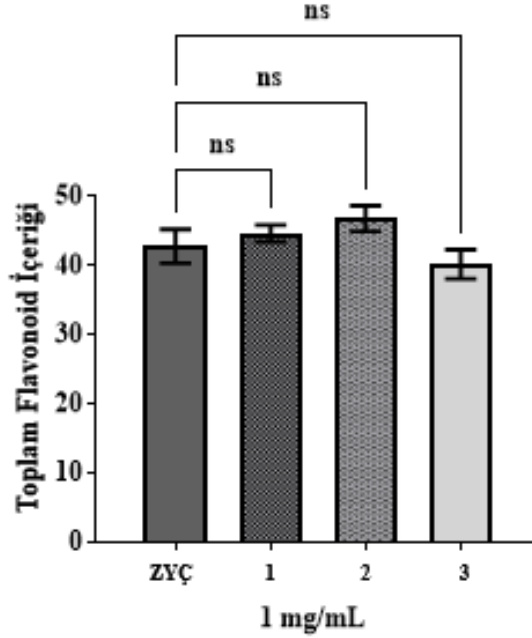
4.1.2. Toplam flavonoid içerik sonuçları

Toplam flavonoid içerik sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 Toplam Flavonoid ölçümü sonuçları

Toplam flavonoid içerik, mg KE/100 ml olarak verildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır. *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p<0,001$).



1 mg/ml	KE	SS	N
ZYÇ	42,73	2,46	3
1	44,57	1,2	3
2	46,73	1,87	3
3	40,12	2,11	3

Sonuçlar toplam flavonoid içerik için kersetin eşdeğeri (KE) olarak verilmiştir. Tablo 2’de görüldüğü üzere sırasıyla ZYÇ 42,73, 2. Formül numunesi 44,57, 1. Formül numunesi 46,73 ve 3. formül numunesi 40,12 olarak ölçülmüş ve istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,001$). Sonuçlar birbirine çok yakındır.

4.2. Antioksidan Profil İnceleme Sonuçları

4.2.1. Serbest radikal süpürücü etki sonuçları

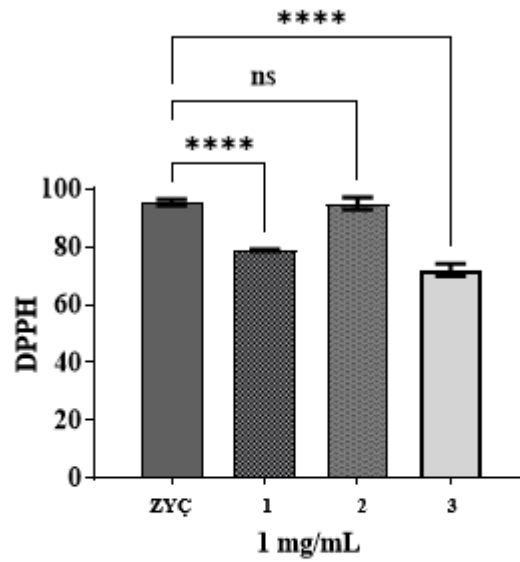
4.2.1.1. DPPH serbest radikal süpürücü etki sonuçları

DPPH Serbest Radikal Süpürücü etki sonuçları %50 aktivite gösteren konsantrasyona karşılık gelen EC50 değerleri olarak Tablo 9’da sunuldu.

Tablo 9 DPPH Radikal Süpürücü Etki Sonuçları

DPPH aktivitesi, µg/ml eşdeğerlerinde EC50 olarak sunuldu. Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır.

*istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade etmektedir (p<0,001).



1 mg/ml	EC50	SS	N
ZYÇ	95,43	1,09	3
1	78,91	0,3	3
2	95,09	2,08	3
3	72,11	2,15	3

Tablo 9’da görüldüğü üzere en yüksek değer 95,43 absorbans (abs) değeri ile ZYÇ ölçülmüştür. Hemen ardından 2.formül numunesi 95,09 değeriyle takip etmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p<0,001). Sonrasında DPPH Radikal Süpürücü etki sonucu azalarak takip eden 78,91 absorbans değeriyle 1. Formül numunesi gelmektedir (p<0,001****). Son olarak da 3. Formül numunesi 72,11 ile son sırada yer almıştır (p<0,001****).

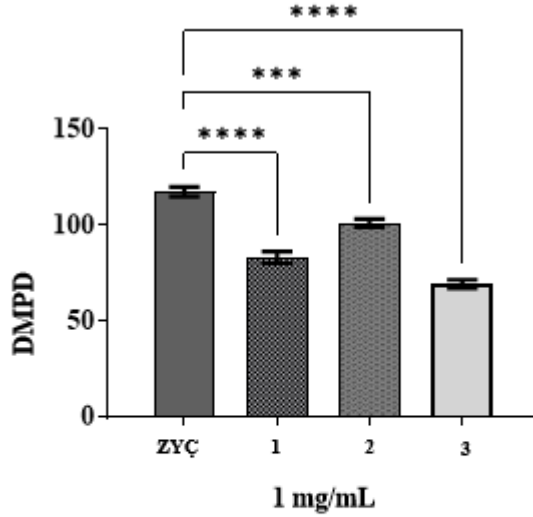
4.2.1.2. DMPD (N, N-dimetil-p-fenilendiamin) radikal süpürme aktivite sonuçları

DMPD Radikal Süpürme Aktivite sonuçları Tablo 10’da verilmiştir. Sonuçlar DMPD radikal süpürme aktivitesi için trolox eşdeğeri (TE) olarak verilmiştir.

Tablo 10 DPMD Radikal Süpürücü Etki Sonuçları

DMPD radikal süpürme aktivitesi, mg TE/100 ml olarak verildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

*istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$). Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır.



1 mg/ml	TE	SS	N
ZYÇ	117,47	2,52	3
1	83,13	3,06	3
2	101,13	2,08	3
3	69,28	2,15	3

Tablo 10’da görüldüğü üzere en yüksek etki 117,47 absorbans ölçümü ile ZYÇ ile elde edilmiştir. Onu takiben 2. Formül 101,13 ölçümüyle 2. sırada yer almıştır ($p < 0,001$ ***). 1. Formül numunesi ise 83,13 ölçümüyle anlamlı olarak azalarak 3. Sırada yer almıştır ($p < 0,001$ ****). Son olarak 3. formül daha da düşük etki sonucu göstermiş olup 69,28 absorbans değeriyle ZYÇ’ye göre anlamlı olarak düşük etkiye sahip olarak 4. Sırada yer almıştır.

4.2.2. Metal indirgeyici aktivite sonuçları

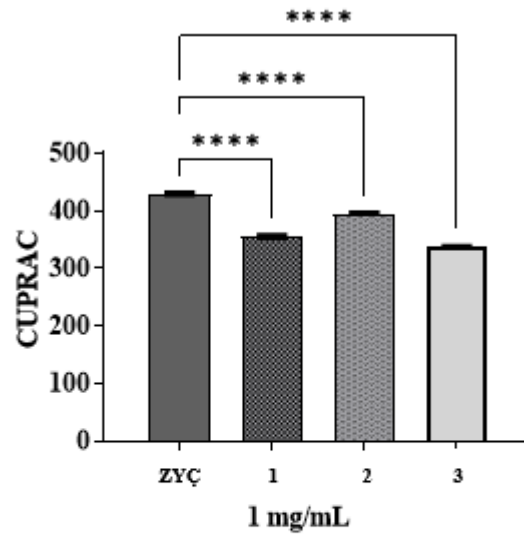
4.2.2.1. CUPRAC (Bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi) sonuçları

CUPRAC (Bakır İndirgeyici Antioksidan Kapasitesi) ölçüm sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir. Sonuçlar bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi için askorbik asit eşdeğeri (AAE) olarak verilmiştir.

Tablo 11 CUPRAC Bakır İndirgeyici Aktivite Sonuçları

Bakır indirgeyici antioksidan kapasitesi, mg AAE/100 ml olarak verildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$).



1 mg/ml	AAE	SS	N
ZYÇ	429,14	2,38	3
1	354,97	2,84	3
2	395,58	1,69	3
3	337,21	1,65	3

Tablo 11’de görüldüğü üzere ZYÇ 429,14 absorbans değeriyle en yüksek etkiye sahip olarak ölçülmüştür. ZYÇ ile kıyaslandığında 2. Formül numunesi 33,56 birim azalarak 395,58 değeriyle 2. sırada yer almıştır ($p < 0,001$ ****). 3. Sırada ise ZYÇ’ ye nazaran 74,17 değerinde azalma göstererek 354,97 değerine sahip 1. Formül gelmektedir ($p < 0,001$ ****). Son olarak 91,93 değerinde azalma gösteren 3. Formül 337,21 absorbans değeriyle son sırada gelmektedir ($p < 0,001$ ****).

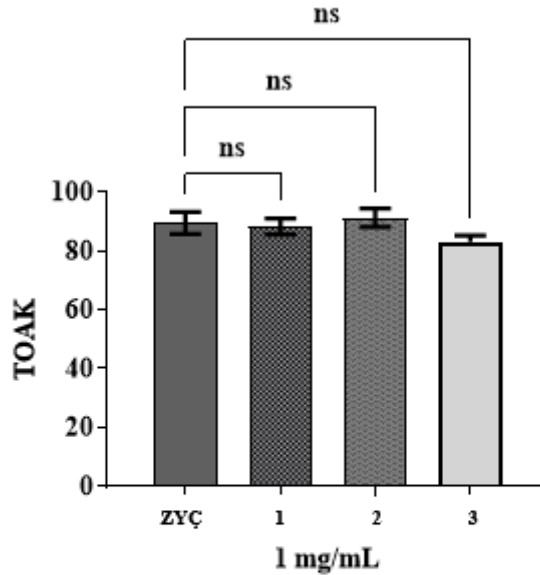
4.2.2.2. TOAK (toplam antioksidan kapasitesi) sonuçları

Toplam Antioksidan Kapasitesi Sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir. Sonuçlar toplam antioksidan kapasitesi için Askorbik asit eşdeğeri (AAE) olarak verilmiştir.

Tablo 12 TOAK (Toplam Antioksidan Kapasitesi) sonuçları

Toplam antioksidan kapasitesi, mg AAE/100 ml olarak verildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$).



1 mg/ml	AAE	SS	N
ZYÇ	89,5	3,75	3
1	88,38	2,72	3
2	91,29	3,16	3
3	83,21	2,01	3

Tablo 12’de görüldüğü üzere ZYÇ gösterdiği 89,5 absorbans değeri ile diğer formüller arasında anlamlı fark gözükmemiş olup birbirine çok yakın değerler ölçülmüştür. ZYÇ değeri 89,5 ölçümlenmiştir. 2., 1, ve 3. Formüller ise sırasıyla 91,29, 88,38, 83,21 olarak ölçülmüştür ($p < 0,001$).

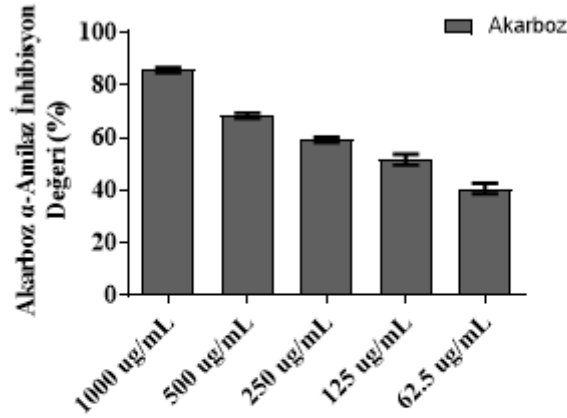
4.3. Diyabet enzim inhibisyonu sonuçları

4.3.1. α -Amilaz inhibisyon aktivitesi sonuçları

Numunelerin α -amilaz enzim inhibisyon değerleri akarboz referans alınarak ölçülmüştür. Tablo 13'te akarbozun sırasıyla 1000, 500, 250, 125, 62.5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarının amilaz inhibisyonları yüzdelik değer olarak verilmiştir.

Tablo 13 Akarbozun α -amilaz inhibisyonu sonuçları

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır.



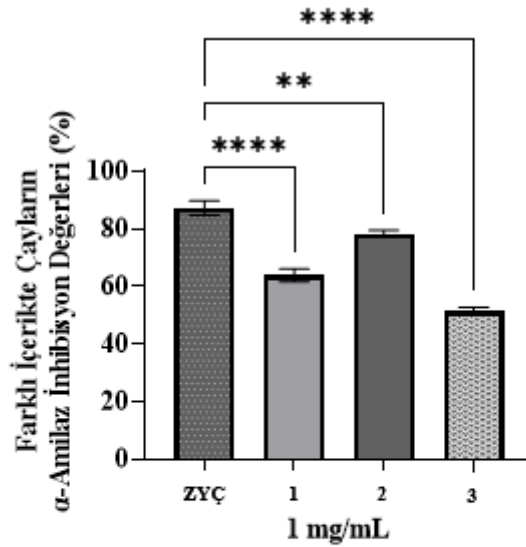
Akarboz	% Inh.	SS	N
1000 ug/mL	85,803	1,012	3
500 ug/mL	68,454	1,009	3
250 ug/mL	59,323	1,002	3
125 ug/mL	51,666	2,002	3
62.5 ug/mL	40,677	2,009	3

Akarboz konsantrasyonu azaldıkça α -amilaz enzim inhibisyonun da azaldığı gözlemlenmiştir. Tablo 13'te ise numunelerin sırasıyla alfa amilaz enzim inhibisyonu ölçülmüştür. Sırasıyla 1000 $\mu\text{g/ml}$ 'deki akarboz inhibisyon aktivitesi %85,803 ölçülmüşken, 500 $\mu\text{g/ml}$ 'deki akarboz inhibisyon aktivitesi azalarak %68,454 olarak gözlemlenmiştir. 250 $\mu\text{g/ml}$ 'deki akarboz inhibisyon aktivitesi ise %59,323 olarak ölçülmüştür. Sırasıyla 125 $\mu\text{g/ml}$ 'deki akarboz inhibisyon aktivitesi %51,666 olarak gözlemlenirken, 62,5 $\mu\text{g/ml}$ 'deki akarboz inhibisyon aktivitesi %40,677 olarak ölçülmüştür.

Tablo 14 Numunelerin α -amilaz enzim inhibisyon sonuçları

Sonuçlar yüzdelik olarak kıyaslanmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır *istatikselsel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$).



1 mg/ml	% Inh.	SS	N
ZYÇ	87,21	2,47	3
1	63,83	2,2	3
2	78,34	1,19	3
3	51,32	1,3	3

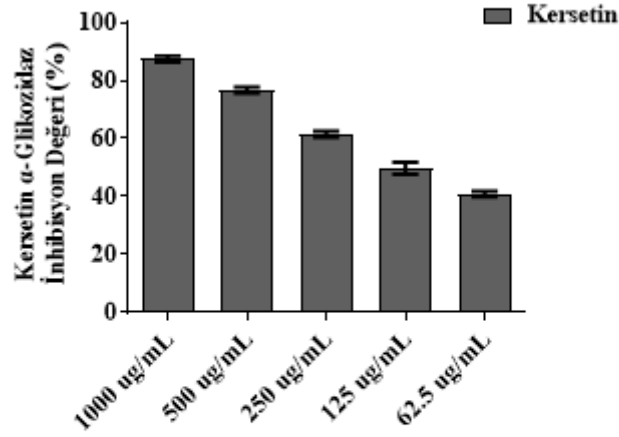
1 mg/ml konsantrasyonundaki ZYÇ infüzyonunun α -amilaz inhibisyon etkisinin %87,21 oranla en yüksek inhibisyon aktivitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir.

1. Formül numunesinin inhibisyon değeri %23,38 azalarak %63,83 olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$).
2. Formül numunesinin inhibisyon aktivitesi %78,34 olarak gözlemlenmiş olup zeytinden sonraki en yüksek inhibisyon aktivitesine sahip olmuştur ($p < 0.001$).
3. Formülün inhibisyon aktivitesi ise %51,32 olarak ölçülerek zeytin formülünün inhibisyonuna en uzak değer olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$).

4.3.2. α -Glukosidaz inhibisyon aktivitesi sonuçları

Numuneleri α -glukozidaz inhibisyon aktiviteleri Tablo 15'te gösterildiği gibi kersetinin 1000 $\mu\text{g/ml}$, 500 $\mu\text{g/ml}$, 250 $\mu\text{g/ml}$, 125 $\mu\text{g/ml}$ ve 62,5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonundaki α -glukosidaz inhibisyon yüzdeleri referans alınarak ölçülmüştür.

Tablo 15 Kersetin α -glukosidaz inhibisyon aktivite sonuçları



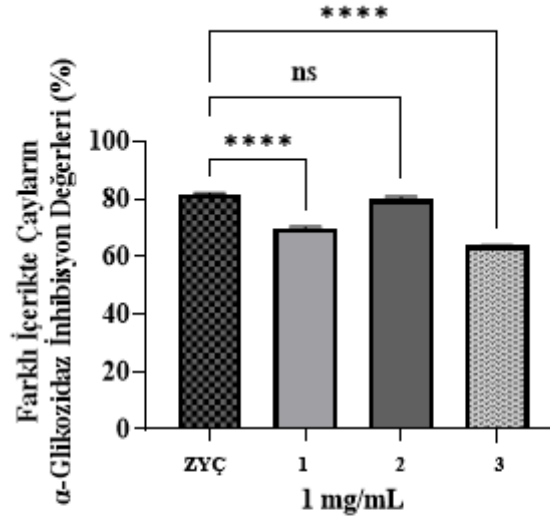
Kersetin	% Inh.	SS	N
1000 ug/mL	87,402	1,033	3
500 ug/mL	76,656	1,05	3
250 ug/mL	61,467	1,049	3
125 ug/mL	49,682	2,051	3
62.5 ug/mL	40,8	1,015	3

1000 mg/ml konsantrasyonunda % 87,402 olarak ölçülen α -glukosidaz inhibisyon aktivitesi, 500 μ g/ml konsantrasyonunda ise %10,75 azalarak %76,656 olarak ölçülmüştür. Sırasıyla 250 μ g/ml konsantrasyonunda %61,467, 125 μ g/ml konsantrasyonda %49,682 ve 62,5 μ g/ml konsantrasyonunda ise %40,8 olarak ölçülen α -glukozidaz inhibisyon aktivitesinin konsantrasyonla beraber yüzdelik inhibisyon değerlerinin de azaldığı görülmüştür.

Tablo 16 Numunelerin α -glukozidaz enzim inhibisyon sonuçları

Sonuçlar yüzdelik olarak kıyaslanmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$).



1 mg/ml	% Inh.	SS	N
ZYÇ	81,29	0,8	3
1	69,79	0,6	3
2	79,75	1,16	3
3	63,75	0,23	3

Tablo 16’da görüldüğü üzere ZYÇ α -glukozidaz enzim inhibisyon değeri %81,29 ile en yüksek değer olarak ölçülmüştür. Hemen ardından gelen 2. Formül numunesi ise %79,75’lik inhibisyon değeri ile ZYÇ ile çok yakın bir yüzde inhibisyon değeri göstermiştir. Aralarında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. ($p < 0.001$)

Sonrasında gelen 1. Formül numunesinin α -glukozidaz enzim inhibisyonu ise %11,50’lik azalma göstererek %69,79 olarak ölçülmüştür. ($p < 0.001$)

En düşük α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesi ise 3. formülde gözlemlenirken %63,75 olarak kaydedilmiştir. ($p < 0.001$)

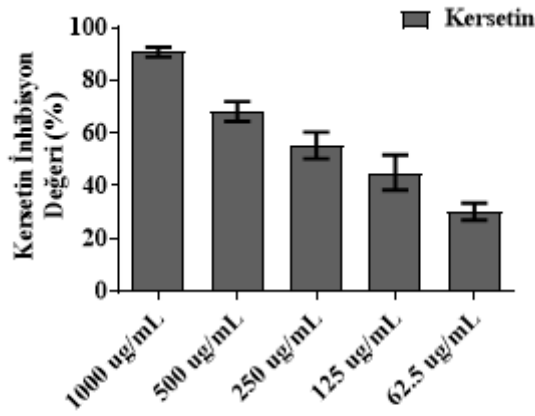
4.4. AGE inhibisyonu sonuçları

Numunelerin AGE inhibisyon değerleri kersetinin 1000 ug/ml, 500 ug/ml, 250 ug/ml, 125 ug/ml ve 62,5 ug/ml konsantrasyonlarındaki AGE inhibisyon yüzdelik değerleri referans alınarak gösterilmiştir.

Tablo 17 Kersetinin AGE inhibisyon sonuçları

Sonuçlar yüzdelik olarak kıyaslanmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır. *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$).



Kersetin	% Inh.	SS	N
1000 ug/mL	90,73	1,89	3
500 ug/mL	68,21	3,72	3
250 ug/mL	55,31	5,04	3
125 ug/mL	45,07	6,66	3
62.5 ug/mL	30,31	3,27	3

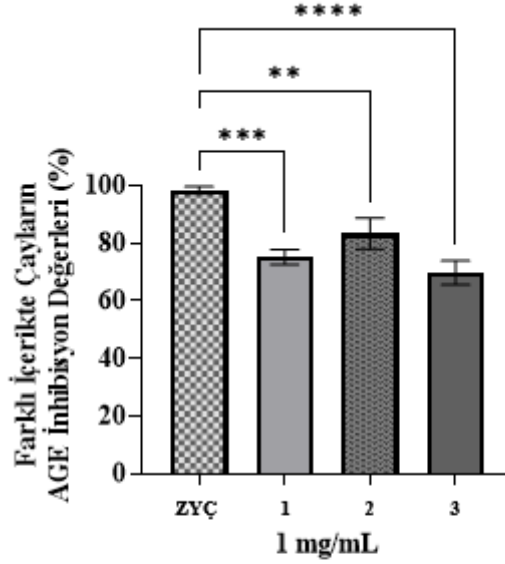
Tablo 17’de görüldüğü şekilde kersetinin en yüksek AGE inhibisyon değeri olan %90,73 en yüksek konsantrasyonu olan 1000 $\mu\text{g/ml}$ ’de gözlemlenmiştir. Kersetin konsantrasyon değeri azaldıkça sırasıyla 500 $\mu\text{g/ml}$ ’de 68,21, 250 $\mu\text{g/ml}$ ’de %55,31, 125 $\mu\text{g/ml}$ ’de %45,07 ve 62,5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda ise %30,31 olarak ölçülen alfa glukosidaz enzim inhibisyon değeri gittikçe azalmıştır.

Tablo 18’de ise numunelerin AGE inhibisyon aktiviteleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 18 Numunelerin AGE inhibisyon sonuçları

Sonuçlar yüzdelik olarak kıyaslanmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak verildi.

Deneyler 3 farklı zamanda birbirinden bağımsız olarak tekrarlanmıştır *istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder ($p < 0.001$).



1 mg/ml	% Inh.	SS	N
ZYÇ	98,39	1,25	3
1	75,19	2,62	3
2	83,26	5,33	3
3	69,71	4,15	3

AGE inhibisyon değerlerine baktığımızda en yüksek değer ZYÇ ile gözlemlenmiş olup %98,39 olarak kaydedilmiştir. Sonrasında AGE inhibisyon aktivite yüzdeleri anlamlı şekilde azalarak sırasıyla 2. Formül numunesi için %83,261. Formül numunesi için %75,19 ve 3. Formül numunesi için %69,71 olarak kaydedilmiştir ($p < 0.001$).

5.TARTIŞMA

Diyabet hastalığı çağımızın en yaygın görülen kronik hastalıklarından biridir. Belirti vermeden hızla ilerleyip vücutta birçok kardiyovasküler hasara sebebiyet verebildiğinden hastayı ölüme kadar sürükleyebilecek ciddiyetteki komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır (64). DSÖ diyabet hastalığını, gelecekteki bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında gördüğünü açıklamıştır (1). Günümüzde diyabet hastalığı oral antidiyabetik ilaçlar ve sübkutan insülin uygulama yöntemleri ile kontrol altına alınabiliyor olsa da ilaç maliyetleri ve vücutta oluşturdıkları yan etkileri dolayısıyla diyabet hastaları doğal tedavi yöntemlerine yönelmektedir (6). Diyabet hastalarının; %43'ü geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini tercih ederken bu kişilerin %97'sinin bitkisel yöntemleri kullandığı bilinmektedir (25). Bitkisel tedavilerin kullanılmasında en yaygın tercih edilen yol ise bitki çayı tüketimidir. Geleneksel olarak çok eski yıllardan beridir tüketiliyor olması, yan etki risklerinin az oluşu ve maliyet hesabı açısından avantajlı durumda olması sebebiyle antidiyabetik etkili bitki çayları diyabet hastaları tarafından çokça tercih edilmektedir (25,34).

Antidiyabetik etkisiyle bilinen ve çok eski çağlardan beri geleneksel olarak yaygın şekilde kullanılmakta olan bitkilerin başında gelen zeytin yaprağı ile son yıllarda yapılan klinik çalışma sonuçları geleneksel kullanımına paralel sonuçlar vermiş ve geleneksel kullanımda yararlanıldığı bilinen tedavi edici özellikleri klinik çalışma sonuçları ile de doğrulanmıştır. Bu tedavi edici etkileri göstermesinde etkili olduğu bilinen bileşikler fenolik bileşikler ve flavonoidlerdir (53).

Fenolik bileşiklerin serbest radikal süpürücü etkileri olduğu ve oksidasyonun yol açtığı olumsuz etkilerin giderilmesine katkı sağladıkları bilinmektedir. Flavonoid içeriğinin artması ise özellikle kronik hastalıklarla mücadele etmekte sağlığı destekleyici rol oynamaktadır (112). Birçok kronik metabolik hastalığın tedavisinde yardımcı oldukları bilinen fenolik bileşiklerin son yıllarda ön plana çıkan özelliklerinden biri α -amilaz enzimi inhibe edici aktiviteleridir (115). Buna ilave olarak α -glukozidaz inhibisyon etkileri de çok yüksektir. Bu güçlü inhibisyon etkisi sayesinde mide boşalma süresi gecikeceğinden tokluk süresinin uzamasına da katkı sağlanacaktır. Bu etkiler özellikle diyabet hastalığından korunmak ve tedavi etmek konusunda çok kıymetlidir (116). Hem antioksidan hem de glikoz enzim inhibisyonu etkileri sayesinde kuvvetli antidiyabetik etki gösteren zeytin yaprağının bu etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen bileşiği oleuropeindir. Sekoiridot yapıda bir fenolik bileşik olduğundan dolayı suda çözünebilir

ve bitki çayı formunda tüketilmeye uygundur ancak tadı acıdır (56). Bu acı tat sağlığı koruyucu etkiye sahip zeytin yaprağı çayının tüketimini zorlaştırmaktadır (117).

Bitki çaylarının sağlık üzerindeki olumlu etkileri arttıkça hasta beğenisi aynı oranda azalmaktadır. Tüketicilerin çay tercih kriterlerinde duyuşal beğenilerinin hala sağlık üzerindeki olumlu etkilerine nazaran önplanda olduğu tespit edilmiştir. Bu duyuşal beğeniyi karşılamak adına 2021 yılında yapılmış olan bir çalışmada soğuk çay olarak tüketilmek üzere zeytin yaprağından içecek üretimi üzerinde çalışılmıştır. Oleuropeinin acı tadını yumuşatmak için maltodekstrin, sakaroz, sitrik asit gibi ilave maddeler eklenerek hazırlanmış 8 ayrı soğuk çay formülü 22-55 yaş aralığndaki 20 kişiden oluşan sağlıklı gönüllüde denenmiş ve aroma, renk, acılık ve genel beğeni alanlarında duyuşal olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre %0,20-0,25 oranında zeytin yaprağı içeren formüller acı tatlarından dolayı tadım çalışmasının ilk aşamasında elenmiştir. En fazla duyuşal beğeniyi alan formülün %0,15 zeytin yaprağı ve %9 sakaroz içeren formül olduğu bildirilmiştir (117). Bu çalışma duyuşal beğeniyi sağlamış olsa da ilave edilen maltodekstrin ve sakaroz maddelerinden dolayı diyabet hastalarının tüketimine uygun değildir. Ayrıca formülün terapötik etki gösterip göstermeyeceğı ile ilgili de herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Literatür taramalarında soğuk içecek olarak tüketilmeye yönelik bu bahsedilen çalışmaya rastlanılmış olsa da diyabet hastalarına uygun duyuşal beğenisi yüksek tıbbi çay formülleri üzerinde araştırma yapılmış olan herhangi bir çalışma ile karşılaştırılmamıştır.

Zeytin yaprağı çayının antidiyabetik etkisinden yararlanmak isteyen hastaların şeker ya da bal ilavesi yaparak duyuşal beğenilerini arttırmak söz konusu olamayacağından, bu tez kapsamında tadı yumuşatmak için alternatif seçenekler araştırılmış ve diyabet hastalarının da rahatça tüketebileceğı düşünölen 3 ayrı formül üzerinde çalışılmıştır. Bu formüller oluşturulurken zeytin yaprağının antidiyabetik etkisini destekleyeceğı düşünölen seylan tarçını kabuğı (*Cortex Cinnamomum verum*), beyaz dut yaprağı (*Folium Morus alba*), kurt özümü meyvesi (*Fructi Lycium barbarum*) ve stevya yaprağı (*Folium Stevia rebudiana*) bitkileri yukarıda bahsedildiğı miktarlarda eklenerek üç ayrı formül oluşturulmuştur. Bu 3 ayrı karışım bitki çayı formülleri ve tek başına zeytin yaprağı çayı üzerinde sırasıyla fenolik içerik profilinin incelenmesi (toplam fenol ve flavonoid miktarı hesaplanması), antioksidan profil incelenmesi (serbest radikal süpürücü etkisi, ağır metal indirgeyici özelliğı, toplam antioksidan kapasitesi) ve glikoz enzim inhibisyonları incelenmesi (α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları ile AGE inhibisyonu) çalışmaları yapılarak karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar fenolik profil açısından değerlendirildiğinde, toplam fenolik asit içeriği bakımından ZYÇ (3 g zeytin yaprağı) toplam fenolik içeriği diğer 3 formülden daha yüksek ölçülmüştür. Fakat hemen ardından gelen sırasıyla 2. formül (1,20 g zeytin yaprağı, 0,55 g tarçın kabuğu 0,45 g kurt üzümü meyvesi ve 0,05 g stevya yaprağı, 0,5 g beyaz dut yaprağı) 3. Formül (1,25 g zeytin yaprağı, 0,5 g tarçın kabuğu, 0,75 g kurt üzümü meyvesi, 0,05 g stevya yaprağı, 0,5 g beyaz dut yaprağı) ve 1.formül (1g zeytin yaprağı, 0,5 g tarçın kabuğu, 0,45 g kurt üzümü meyvesi, 0,05 g stevya yaprağı, 0,5 g beyaz dut yaprağı 1,25 g zeytin yaprağı) olarak gelmiştir. Fakat toplam flavonoid içerik açısından değerlendirildiklerinde her 3 formülün de ZYÇ'ye çok yakın miktarlarda içeriğe sahip olduğu, hatta 1. ve 2. formülün anlamlı ölçüde olmasa da ZYÇ' ye göre eser miktarda yüksek flavonoid içeriği taşıdığı görülmüştür. Alınan sonuçlar fenolik profil açısından karşılaştırıldığında özellikle 2. Formülün ZYÇ'ye yakın fenolik profil özelliklerine sahip olabileceği sonucunu düşündürmüştür.

Bitkilerin bir arada kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturarak terapötik etkilerinin artacağı düşünülmektedir. Bu sebeple karışık bitki çayı hazırlamak hem terapötik etkiyi arttırmak hem de duyuusal beğeniği yükseltmek adına iyi bir yöntem olarak görülmüştür. 2016 yılında yapılan bir çalışmada beyaz dut yaprağı ve stevya yaprağının da içinde bulunduğu karışık bitki çayı formülünün infüzyon şeklinde (2,5 g drog/300 ml su) hazırlanarak günde 2-3 kez tüketilmesi ile postprandiyal glikoz seviyeleri ve lipid metabolizmasına olan etkileri üzerine bir literatür inceleme çalışması yapılmıştır. Yapılan araştırma sonucu bahsedilen karışık bitki çayını tüketmenin postprandiyal glikoz seviyesinde düşüş ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca antioksidan kapasitesinin de yüksek olacağı ön görülmüştür (92).

Antioksidanlar, vücuda zararlı etki verebilecek serbest radikalleri in aktif hale getiren sağlık için faydalı bileşiklerdir. Vücutta oksidatif stres birikmesi sonucu diyabet, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi pek çok ciddi hastalık ortaya çıkabilir. Antioksidan bileşiklerin vücutta oksidatif stresin birikimini engelleme özelliğine sahip olması sebebiyle antioksidan bileşiklere olan ilgi her geçen gün artmaktadır (112).

Serbest radikaller, kendilerine elektron katmak için proteinlere, lipitlere veya DNA'ya atakta bulunabilirler. Bu ataklar sonucu hücrelerde oluşan bozulmalar pek çok sağlık problemine zemin hazırlayabilir. Bu olması muhtemel hasar ve hastalıkları önlemek adına vücudun antioksidan sistemi ile oksidasyon reaksiyonlarının ortaya çıkardığı serbest radikallerin birbirini dengelemesi sağlığı korumak için çok önemlidir.

Denge sağlanamadığı zaman oksidatif stres açığa çıkar. Oksidatif stresin diyabet, kanser ve Alzheimer hastalığı gibi pek çok çeşitli kronik hastalığın oluşumundaki temel sebeplerden biri olduğu bilinmektedir. Vücudumuz kendini koruma altına almak adına doku ve organlara verilen oksidatif hasarla mücadele etmek için otomatik olarak işleyen antioksidan mekanizmalara sahiptir. Fakat bu mekanizmalar düzensiz yaşam, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, stres, kronik uykusuzluk, zararlı madde bağımlılığı ve radyasyon gibi çeşitli dış etkenler sebebiyle işlevlerini kaybedebilir. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, bitkilerde bulunan sekonder metabolitlerin oksidatif stresin azalması ve vücuda verebileceği zararlı etkilerini yok etmek konusunda ciddi ve etkili bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bitkilerin içerdiği sekonder metabolitlerin sahip olduğu bu kuvvetli antioksidan kapasite etkisi bitkiler ile yapılan çalışmaların gittikçe artmasına sebep olmaktadır (111).

Numunelerin antioksidan profillerinin kıyaslanması için bir dizi deney prosedürü uygulanmıştır. Deneylere göre, serbest radikal süpürücü etki bakımından değerlendirmek üzere uygulanan DPPH etkisi ölçüm sonuçlarında ZYÇ'nin etkisi ile 2. Formülün etkisi birbirine çok yakın ölçülmüş ve arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ölçüm sonuçlarına göre 1. Formülün etkisi ZYÇ ve 1. Formüle daha yakinken 3. Formül ZYÇ'ye göre anlamlı ölçüde düşük olarak kaydedilmiştir. DMPD aktiviteleri tayini yapıldığında ise edinilen sonuçlara göre ZYÇ diğer 3 formüle göre anlamlı derecede yüksek aktiviteye sahip olduğu, onu sırasıyla 2. Formül, 1. Formül ve 3. Formülün izlediği görülmüştür.

Ağır metal indirgeme aktivitesi ölçümü için her numuneye CUPRAC ölçüm deneyleri uygulanmıştır. Edinilen sonuçlara göre en yüksek aktivite ZYÇ için ölçülürken onu sırasıyla 2. Formül, 1. Formül ve 3. Formül izlemiştir. Sonuçlar anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Antioksidan profil karşılaştırılması TOAC ölçümü için uygulanan deney prosedürü ile tamamlanmıştır. Yapılan ölçümde ZYÇ ve diğer 3 formülün TOAC değerleri birbirine çok yakın ölçülmüş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Literatür taramalarında, zeytin yaprağı çayının infüzyon tekniği ile hazırlanması sonucu elde edilen numunenin antioksidan kapasite ölçümü ile ilgili bir yayına rastlanmıştır. 2012 yılında yayınlanan bu çalışmada 1 mg/ml olacak şekilde, 90°C'de 5 dk. süre ile bekletilerek hazırlanan infüzyon numunesinin DPPH radikal toplama, Teak (trolax eşdeğeri antioksidan kapasite) ve FKİ (fosfomolibden kompleks indirgeme) yöntemleri ile incelenmiş ve deney sonuçları anlamlı ölçüde antioksidan kapasiteye sahip

olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu sonucun halk tarafından zeytin yaprağı çayının geleneksel kullanımdaki etkilerini destekler nitelikte olduğu belirtilmiştir (9).

2019 Yılında yapılan bir çalışmada bitki çaylarının antioksidan etkilerinden yararlanılmak isterken göz önünde bulundurulması gereken bir noktanın da hazırlama esnasında kullanılan malzemeler olduğu bildirilmiştir. Bakır ya da çinko içeriğe sahip malzemeler ile hazırlanan bitki çaylarının içeriğine bu ağır metallerin geçebildiği ve vücutta sağlığı bozucu etkiye sebep olabileceği konusuna dikkat çekilmiştir (118).

Glikoz enzim inhibisyon etkilerini karşılaştırmak için öncelikle α -amilaz inhibisyon değeri akarboz referans alınarak % cinsinden ölçülmüş ve en yüksek inhibisyon oranı ZYÇ için kaydedilmiştir. Onu sırasıyla 2. Formül, 1. Formül ve 3. Formül takip etmiştir. Her birinin arasında anlamlı şekilde sırasıyla azalan inhibisyon % değerleri ölçülmüştür.

Kersetin referans alınarak incelenen α -glukozidaz enzim inhibisyon değerlerine göre ise 2.formülün, ZYÇ ile hemen hemen aynı % inhibisyon değerine sahip olduğu görülürken aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sırasıyla, 1.formül ve 3. formül de azalan % inhibisyon değerleri ile diğer ölçümleri izlemiştir.

AGE inhibisyonu aktivitesi bakımından kıyaslandıklarında ise ZYÇ anlamlı derecede farkla en yüksek % inhibisyon değerine sahip olarak kaydedilmiştir. Bu değeri sırasıyla azalarak 2. Formül, 1. Formül ve 3. Formül AGE inhibisyon % değerleri izlemiştir.

Zeytin yaprağı çayının antidiyabetik etkisi üzerinde araştırma yapılmış bir başka tez çalışmasında ise çayın açlık glikoz seviyelerine etkisi ölçülmüştür. 18-65 yaşları 40 obez kadın ve erkekten oluşan gönüllülerin 8 hafta boyunca, günde 1 kez, tok karna, infüzyon formunda hazırlanmış zeytin yaprağı çayları (2g zeytin yaprağı/100ml su) tüketmeleri sağlanmıştır. Süre sonunda açlık glikoz seviyesi değerlerinde anlamlı ölçüde düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte trigliserit değerleriyle, sistolik ve diyastolik basınç ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma görüldüğü bildirilmiştir (119). Bu çalışma sonuçları da zeytin yaprağı çayının antidiyabetik etkisini destekler nitelikte görülmüştür.

6.SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında antidiyabetik etkili yumuşak içimli bitki çayı formülü geliştirmek adına 3 ayrı karışık bitki çayı formülü oluşturuldu. ZYÇ ve alternatif olarak hazırlanan 3 ayrı bitki çayı formülünün antidiyabetik ve antioksidan etki kuvvetlerini karşılaştırmak için uygulanan deney prosedürleri sonrasında elde edilen veriler yorumlandığında, 2. Formülün, ZYÇ'nin hem fenolik profiline hem antioksidan profili etkilerine hem de glikoz enzimleri inhibisyon sonuçlarına en yakın değerleri alan formül olduğu görüldü. Onu sırasıyla azalarak 1. Formül ve 3. Formüllerin takip ettiği kaydedildi. Yumuşak içimi ve ZYÇ'nin etkilerine yakın etkilere sahip olması sebebiyle 2. Formül hem zeytin yaprağını yumuşak içimli şekilde rahatça tüketmek hem de antidiyabetik etkilerden yararlanmak açısından diyabet hastaları için iyi bir bitki çayı seçeneği olarak tanımlanabilir olduğu düşünüldü. Literatüre kazandırılan bu çay formülleri sayesinde diyabet hastalarının zeytin yaprağı çayının tüketmelerinin kolaylaşacağı öngörüldü. Bu çalışmanın devamında oluşturulan formüller diyabet hastalarının duyuşal beğenilerine sunularak ileri bir araştırma yapılması planlanabilir. Ayrıca antidiyabetik etkiyi yorumlamak adına biyoyararlanım çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bakır E, Samancıoğlu S. Validity and Reliability Of The Turkish Version Of The Diabetes Foot Self-Care Behavior Scale. *Karya Journal of Health Science*. 2021;2(2): p.39-43.
2. Balcı M. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Published 2019. Accessed January 15, 2023. https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf
3. IDF Diyabet Atlası 2022 Raporları. Published 2022. Accessed January 15, 2023. <https://diabetesatlas.org/2022-reports/>
4. www.sggm.saglik.gov.tr. Accessed January 15, 2023. <https://saglik.gov.tr>
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2): p.169-180.
6. Farzaneh V, Carvalho IS. A review of the health benefit potentials of herbal plant infusions and their mechanism of actions. *Ind Crops Prod*. 2015;65: p.247-258.
7. Cerit Z. *Diyabette Bitkisel ve Diğer Doğal Tedavi Yöntemlerinin Kullanılması*. Yeditepe Üniversitesi; 2017.
8. Hashmi MA, Khan A, Hanif M, Farooq U, Perveen S. Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of olea europaea (olive). *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015: p.1-29.
9. Cebe Elgin G, Konyalıoğlu S, Zeybek U. Olea europaea var. europaea (zeytin) yaprak İnfüzyonunun antioksidan etkisi. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2012;49(3):p.209-212.
10. Salık MA, Çakmakçı S. Zeytin (Olea europaea L.) Yaprağının Fonksiyonel Özellikleri ve Gıdalarda Kullanım Potansiyelleri. *GIDA*. 2021;46(6):p.1481-1493.
11. Işık E. *Farklı Yöntemlerle Kurutulan Zeytin Yaprağından Üretilen Bitki Çayının Biyoaktif Bileşenleri, Antioksidan Kapasitesi ve Duyusal Beğenisi*. Çanakkale, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi; 2017.
12. Barnett DM, Krall LP. *The History of Diabetes. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th Edition*. Eds: Kahn CR, Weir CG, King GL, Smith AJ. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, p. 1-15.
13. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12): p.971-977.
14. İmamoğlu Ş, Özyardımcı-Ersoy C. *Diabetes Mellitusun Tanı, Tedavi ve İzlemi*. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 2022.

15. www.diabetes.org/healthy/recipe-nutrition. Accessed January 3, 2023. www.diabetes.org/healthy/recipe-nutrition
16. <https://www.turkdiab.org/>. Published 2022. Accessed January 15, 2023. <https://www.turkdiab.org/>
17. Cefalu W. Diabetes Care. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 2014;37(1): p.81-90.
18. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum Up to Date on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2011;18: p.181-223.
19. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(5): p.731-754.
20. Chikhi I, Allali H, el Amine Dib M, Medjdoub H, Tabti B. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Atriplex halimus* L. (Chenopodiaceae) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Dis*. 2014;4(3): p.181-184.
21. Karakoç T, Altınterim B. Zeytin (*Oleum europaeum*) Yaprağının Diyabet Üzerine Etkisi. *Bilim ve Gençlik Dergisi*. 2017;5(1): p.108-114.
22. Bernardo MA, Silva ML, Santos E, et al. Effect of Cinnamon Tea on Postprandial Glucose Concentration. *J Diabetes Res*. 2015;2015: p.1-6.
23. Arıkan S, Bardak Perçinci N. Karbonhidratların Kronik Hastalıklarla İlişkisi ve Tıbbi Beslenme Tedavisindeki Rolü. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*. Published online 2021: p.36-50.
24. İmamoglu Ş, Satman İ, Akalın S. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus.*; 2015.
25. Cengiz Z, Budak F. Use of complementary medicine among people with diabetes in eastern Turkey: A descriptive study. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;36: p.120-124.
26. Öztürk S, Gündoğdu YP, Gürsu M, et al. Use of herbal products in type 2 diabetic patients. *Haseki Tıp Bulteni*. 2015;53(3): p.214-219.
27. Solmaz E, Ata Eren P. Tedavi Amacıyla Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ürünlerin Yan Etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2009;66(3): p.133-141.
28. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of Medicinal Herbs and Herbal Products. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2009;60(4): p.485-501.
29. Tuzlacı E. Turkish folk medicinal plants, Ürgüp (Nevşehir). *Marmara Pharm J*. 2011;2(15): p.58-68.
30. Tuzlacı E, Sadıkoğlu E. Turkish Folk Medicinal Plants, (Aydın). *İstanbul Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2007;39: p.25-37.
31. Parildar H, Yesilada E. Diabetes mellitus and phytotherapy in Turkey Studies on Biological Activities of *Vitis vinifera* Leaves. *Article in Journal of the Pakistan Medical Association*. Published online 2011: p.1116-1120.

32. Biçer İ, Yalçın Balçık P. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp: Türkiye ve Seçilen Ülkelerin İncelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2019;22(1): p.245-257.
33. Chang H yun, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes. *J Adv Nurs*. 2007;58(4): p.307-319.
34. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2021(11).
35. Can N, Duraklı Velioğlu S. Bitki Çaylarında Mikrobiyel Kalite ve Mikotoksin Varlığı. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2018;11(3): p.362-380.
36. Yeşilada E. *Doğadan Gelen Sağlık: Bitki Çayları*.; 2011.
37. Yayla Y. *Bir Sözlük Maddesi Olarak Çay*. Vol 25.; 2015. <http://www.turkdilleri.org>
38. Tatlı Çankaya İ. *Tıbbi Çay Reçeteleri I Solunum Sistemi Hastalıkları*.; 2022.
39. Sezik E, Tabata M, Yesilada E, Honda G, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional medicine in Turkey I. Folk medicine in Northeast Anatolia. *J Ethnopharmacol*. 1991;35(2): p.191-196.
40. Turğul E, Kübra Yılmaz H, Ergüden B. Özel Tenis Kulübündeki Profesyonel Sporcuların Bitkisel Çay Tüketim Sıklığı ve Kullanımını Etkileyen Faktörler. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;2: p.29-40.
41. Joubert E de Beer D, Malherbe CJ. Herbal teas—Exploring untapped potential and strengthening commercialisation. *South African Journal of Botany*. 2017;110: p.1-3.
42. Çetiner Ş, Yaralı E. *Süt ve Ürünlerinde Duyusal Analizler. Gıda Kalitesi ve Duyusal Kalite Karakteristikleri*.; 2020. Accessed January 14, 2023. <https://akademik.adu.edu.tr/>
43. Çiçek Polat D, Köroğlu A. Yasemin çiçeğinin (*Jasminum flos*) morfolojik ve anatomik olarak incelenmesi, piyasa örneklerinin bilimsel değerlendirilmesi. *Biol Divers Conserv*. 2020;13(3): p.322-331.
44. Erşen Bak F, Merev N. Türkiye’deki bazı oleaceae türlerinde perforasyonlu özışımı hücreleri. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*. Published online April 24, 2018: p.1-4.
45. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik Ankara Üniversitesi*. Vol 88. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 2004.
46. Salem M, Affes H, Ksouda K, Sahnoun Z, Zeghal KM, Hammami S. Pharmacological Activities of *Olea europaea* Leaves. *J Food Process Preserv*. 2015;39(6): p.3128-3136.
47. Çevik D, Yeşilada E, Güzelmeriç E. Quality assessment of marketed food supplements and herbal tea products of olive leaf in Turkey. *Journal of Research in Pharmacy*. 2020;24(1): p.1-11.

48. Hürkul M, Güvenç A. Çeşitli İllerimizde Aktarlarda Satılan Zeytin Yaprağı (Olive leaf) Üzerinde Morfolojik ve Anatomik Çalışmalar. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergis.* 2010;3(3): p.21-29.
49. Özkaya MT. *Dünyada ve Türkiye’de Zeytin Fidancılığının Durumu ve Sorunları Türkiye I. Zeytinyağı ve Sofralık Zeytin Sempozyumu Bildiri Kitabı.* (Tunalıoğlu R KP, ed.); 2003.
50. Zeytin Üretiminde Rekor Artış. Published 2022. Accessed January 15, 2023. <https://www.tarimorman.gov.tr/>
51. *Tarım Ürünleri Piyasaları*; 2020. Accessed December 25, 2022. <https://arastirma.tarimorman.gov.tr/>
52. istock photo. Accessed January 15, 2023. <https://www.istockphoto.com/tr>
53. Armutcu F, Akyol S, Hasgul R, Yigitoglu M. Biological Effects and the Medical Usage of Olive Leaves. *Peer Reviewed Journal on Complementary.* 2011;1(3): p.159.
54. Abalı İ. Meslek Folklorü Bağlamında Zeytincilik. *Ulakbilge Dergisi.* 2014;2(3): p.115-139.
55. Kaplan M, Karaöz Arihan S. *Antik Çağdan Günümüze Bir Şifa Kaynağı: Zeytin ve Zeytin Yağının Halk Tıbbında Kullanımı. Milletlerarası Türk Halk Kongresi, İzmir, Türkiye.*; 2011.
56. Sabry O, Sabry OMM. Review: Beneficial Health Effects of Olive Leaves Extracts. *Journal of Natural Sciences Research.* 2014;4(19).
57. Benavente-García A O, Castillo J, Lorente J, Ortuna O B A, Rio JA del. Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food and Chemistry.* 1999;68(2000): p.457-462.
58. Yıldız G, Uylaşer V. Doğal Bir Antimikrobiyel : Oleuropein. *Uludağ Üni Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2011;25: p.131-142.
59. Susamcı E, Ötleş S. Interactions Between of Processing Methods, Sensory Properties and Nutrition Ingredients of Table Olives. *Zeytin Bilimi.* 2011;2: p.65-74.
60. Danahaliloğlu H, Tekeli Y. Hatay’da Farklı Bölgelerde Yetiştirilen Zeytin Yapraklarının Antioksidan Özelliklerinin Belirlenmesi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi.* 2018;8(1): p.77-86.
61. Al-Azzawie HF, Alhamdani MSS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci.* 2006;78(12): p.1371-1377.
62. Karaboğa Arslan K, Öztürk E, Yerer B. Zeytin Yaprağındaki Oleuropein ve Farmakolojik Etkileri. *Saglik Bilim Derg.* 2017;26(1): p.89-93.
63. Annunziata G. Oleuropein as a novel anti-diabetic nutraceutical. An overview. *Archives of Diabetes & Obesity.* 2018;1(3): p.54-58.

64. Susalit E, Agus N, Effendi I, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril. *Phytomedicine*. 2011;18(4): p.251-258.
65. Carnevale R, Silvestri R, Loffredo L, et al. Oleuropein, a component of extra virgin olive oil, lowers postprandial glycaemia in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7): p.1566-1574.
66. Bock M, Derraik JGB, Brennan CM, et al. Olive (*Olea europaea* L.) Leaf Polyphenols Improve Insulin Sensitivity in Middle-Aged Overweight Men: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *PLoS ONE Journal*. 2013;8(3).
67. El-Âmin M, Virk P, Elobeid MAR, et al. Anti-diabetic effect of *Murraya koenigii* (L) and *Olea europaea* (L) leaf extracts on streptozotocin induced diabetic rats. *Pak J Pharm Sci*. 2013;26(2): p.359-65.
68. Araki R, Fujie K, Yuine N, et al. Olive leaf tea is beneficial for lipid metabolism in adults with prediabetes: an exploratory randomized controlled trial. *Nutrition Research*. 2019;67: p.60-66.
69. İşcan G, Bektaş Sarıaltın E, Soyseven M, Arlı G. Türkiye’de Tüketime Sunulan Tarçın Türlerinin Anatomik İncelenmesi ve Kumarin Miktarlarının Belirlenmesi. *The Journal of Food*. 2022;47(2): p.310-327.
70. Villupanoor AP, Chempakam B, Zachariah TJ, Leela. NK. *Chemistry of Spices*; 2008.
71. Chen P, Sun J, Ford P. Differentiation of the four major species of cinnamons (*C. burmannii*, *C. verum*, *C. cassia*, and *C. loureiroi*) using a flow injection mass spectrometric (FIMS) fingerprinting method. *J Agric Food Chem*. 2014;62(12): p.2516-2521.
72. Yeşilada E. Hangi Tarçın Güvenli? Published 2022. Accessed January 15, 2023. <https://www.erdemyesilada.com/tr>
73. Joy ET, Kiran MS. Efficacy of cinnamon in the treatment of orofacial conditions. *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*. Published online 2018.
74. Sangal A. Role of cinnamon as beneficial antidiabetic food adjunct: a review. *Pelagia Research Library Advances in Applied Science Research*. 2011;2(4): p.440-450.
75. Gürson O, Özet GÖ. Tarçın’ın Tarih Boyunca ve Günümüzdeki Kullanımı. *Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi*. 2000;18: p.172-183.
76. Ravindran PN, SM, NBK, KB. *Cinnamon and Cassia—The Genus Cinnamomum*. (Ravindran P.N. BKN, ed.); 2004.
77. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, et al. Isolation and Characterization of Polyphenol Type-A Polymers from Cinnamon with Insulin-like Biological Activity. *J Agric Food Chem*. 2004;52(1): p.65-70.

78. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12): p.3215-3218.
79. Ping H, Zhang G, Ren G. Antidiabetic effects of cinnamon oil in diabetic KK-Ay mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2010;48(8-9): p.2344-2349.
80. Tamokou JDD, Mbaveng AT, Kuete V. Antimicrobial Activities of African Medicinal Spices and Vegetables. In: *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*. Elsevier; 2017: p.207-237.
81. Karamanoglu K. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*; 1977.
82. Francis JK. Ficus spp. (and other important Moraceae). In: *Tropical Ecosystems*. Elsevier; 2004: p.1699-1704.
83. Erdoğan Ü, Pirlak L, Üniversitesi A, et al. Ülkemizde Dut (Morus spp.) Üretimi ve Değerlendirilmesi. *Alatırım Dergisi*. 2005;4(2): p.38-43.
84. Butt MS, Nazir A, Sultan MT, Schroën K. Morus alba L. nature's functional tonic. *Trends Food Sci Technol*. 2008;19(10): p.505-512.
85. Grieve M. A Modern Herbal. Grieve, M. Published 2022. Accessed December 30, 2022. <https://www.botanical.com/botanical/mgmh/m/mulcom62.html>
86. Keskin S, Kaya Ö. Erzincan İli Dutlarının Seleksiyon Yoluyla Islahı I. *Ziraat Mühendisliği Dergisi*. 2020;369: p.108-121.
87. Yu Y, Li H, Zhang B, et al. Nutritional and functional components of mulberry leaves from different varieties: Evaluation of their potential as food materials. *Int J Food Prop*. 2018;21(1): p.1495-1507.
88. İşbilir ŞS, Çelik E. Dut Ağacı Yapraklarının In vitro Antidiyabetik ve Antioksidan Potansiyelinin İncelenmesi. *Journal of Advanced Research in Natural and Applied Sciences*. 2021;7(3): p.319-332.
89. He J, Feng Y, Ouyang H zi, et al. A sensitive LC-MS/MS method for simultaneous determination of six flavonoids in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study of total flavonoids from mulberry leaves. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;84: p.189-195.
90. Doi K, Kojima T, Makino M, Kimura Y, Fujimoto Y. Studies on the Constituents of the Leaves of Morus alba L. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2001;49(2): p.151-153.
91. Banu S, Jabir NR, Manjunath NC, et al. Reduction of post-prandial hyperglycemia by mulberry tea in type-2 diabetes patients. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(1): p.32-36.
92. Abdullah S, Alkhoshaiban A, Mâni V, Akkawi M, Ming L. Safety and efficacy of herbal tea for patients with diabetes mellitus. *Arch Pharm Pract*. 2016;7(5): p.5.
93. Yadav AK, Singh S, Dhyan D, Ahuja PS. A review on the improvement of stevia [Stevia rebaudiana (Bertoni)]. *Canadian Journal of Plant Science*. 2011;91(1): p.1-27.

94. Ceyhun Sezgin A, Koç F. Gastronomi Alanında Doğal Tatlandırıcı Stevyanın Kullanımı. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2016;4(26): p.255-265.
95. Cariño-Cortés R, Hernández-Ceruelos A, Torres-Valencia JM, González-Avila M, Arriaga-Alba M, Madrigal-Bujaidar E. Antimutagenicity of *Stevia pilosa* and *Stevia eupatoria* evaluated with the Ames test. *Toxicology in Vitro*. 2007;21(4): p.691-697.
96. Budianta TDW, Utomo AR, Raharjo SJ. Optimization of concentration of stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bert.) and black tea: Study on phytochemical composition and antioxidant activity of mixed stevia-black tea solution. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. Orlando, Florida, ABD. Vol 472. Institute of Physics Publishing; 2020.
97. Karagöz Ş, Demirdöven A. *Stevia rebaudiana* Bitkisinin Tatlandırıcı, Antioksidan ve Antimikrobiyal Özellikleri. *Akademik Gıda Dergisi*. 2018;16(4): p.431-438.
98. Dinçel E, Ünver Alçay A, Badayman M. Bir Biyo-Tatlandırıcı Olarak Steavia. *Aydın Gastronomy Journal*. 2018;2(2): p.1-8.
99. Castaneda Saucedo M, Ramirez Anaya J, Tapia Campos E, Diaz Ochoa E. Comparison of total phenol content and antioxidant activity of herbal infusions with added *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Food Science and Technology*. 2020;40(1): p.117-123.
100. Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, Liu JC, Hsieh MH, Cheng JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(3): p.215-220.
101. Gezici S. Potansiyel Doğal Bir Antioksidan İlaç Olarak Goji Meyvelerinin Moleküler Mekanizmaları, Biyolojik ve Farmakolojik Özellikleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*. 2022;12(1): p.67-76.
102. Endes Z, Uslu N, Musa Özcan M, Fatif E. Physico-chemical properties, fatty acid composition and mineral contents of goji berry (*Lycium barbarum* L.) fruit. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*. 2015;21(1): p.36-40.
103. Wang Y, Chen H, Wu M, Zeng S, Liu Y, Dong J. Chemical and Genetic Diversity of Wolfberry. In: *Lycium Barbarum and Human Health*. Springer Netherlands; 2015: p.1-26.
104. Mi XS, Huang RJ, Ding Y, Chang RCC, So KF. Effects of *Lycium barbarum* on Modulation of Blood Vessel and Hemodynamics. In: *Lycium Barbarum and Human Health*. Springer Netherlands; 2015: p.65-77.
105. Cao G, Shukitt-Hale B, Bickford PC, Joseph JA, McEwen J, Prior RL. Hyperoxia-induced changes in antioxidant capacity and the effect of dietary antioxidants. *J Appl Physiol*. 1999;86(6): p.1817-1822.

106. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A. Goji Berry (*Lycium barbarum*): Composition and Health Effects – a Review. *Pol J Food Nutr Sci*. 2016;66(2): p.67-75.
107. Türkcan O, Okmen G. Mikrobiyal Karotenoidler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2012;5(1): p.115-122.
108. Luo Q, Cai Y, Yan J, Sun M, Corke H. Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from *Lycium barbarum*. *Life Sci*. 2004;76(2): p.137-149.
109. Cui G, Jing L, Feng Q, Xiao Y, Putheti R. Anti-hyperglycemic Activity of a Polysaccharide fraction from *Lycium barbarum*. *Afr J Biomed Res*. 2010;13: p.55-59.
110. Zou S, Zhang X, Yao W, Niu Y, Gao X. Structure characterization and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L. *Carbohydr Polym*. 2010;80(4): p.1161-1167.
111. İnan Y, Akyüz S, Kurt-Celep I, Celep E, Yesilada E. Influence of in vitro human digestion simulation on the phenolics contents and biological activities of the aqueous extracts from turkish cistus species. *Molecules Journal*. 2021;26(17):5322.
112. Kurt-Celep İ, Zengin G, Celep E, et al. A multifunctional key to open a new window on the path to natural resources-lessons from a study on chemical composition and biological capability of *Paeonia mascula* L. from Turkey. *Food Biosci*. 2023; 51:102194.
113. Kurt-Celep İ, Zengin G, Sinan KI, et al. Comprehensive evaluation of two *Astragalus* species (*A. campylosema* and *A. hirsutus*) based on biological, toxicological properties and chemical profiling. *Food and Chemical Toxicology Journal*. 2021; 154:112330.
114. Kurt-Celep I, Zheleva-Dimitrova D, Gevrenova R, et al. An In-Depth Study on the Metabolite Profile and Biological Properties of *Primula auriculata* Extracts: A Fascinating Sparkle on the Way from Nature to Functional Applications. *Antioxidants Journal*. 2022;11(7):1377.
115. Gonçalves R, Mateus N, de Freitas V. Inhibition of α -amylase activity by condensed tannins. *Food Chem*. 2011;125(2): p.665-672.
116. Marques TR, Caetano AA, Simão AA, Castro FC de O de Oliveira Ramos V, Corrêa AD. Metanolic extract of *Malpighia emarginata* bagasse: phenolic compounds and inhibitory potential on digestive enzymes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2016;26(2): p.191-196.
117. Arslan EE, Karademir G, Berktaş S, Çam M. Zeytin Yaprağı Ekstresi İçeren Soğuk Çay Üretimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*. 2021;9(3): p.843-849.

118. Bardakci, H., BARAK, T. H., ÖZDEMİR, K., & Celep, E., (2020). Effect of brewing material and various additives on polyphenolic composition and antioxidant bioactivity of commercial *tilia platyphyllos scop.* Infusions. *Journal of Research in Pharmacy*, cilt.24, sa.1, 133-141.
119. Baran S. *Zeytin Yaprağının Obez Bireylerde Hiperglisemi ve Hipertansiyon Üzerine Etkisi.* Yüksek Lisans Tezi. Batman Üniversitesi; 2021.



8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Beyza	Soyadı	Semizoğlu
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		T.C. Kimlik No	
E-posta		Tel	

Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Fitoterapi	Yeditepe Üniversitesi	2023
Lisans	Eczacılık	Yeditepe Üniversitesi	2009
Lise	Sayısal	Sakarya Anadolu Lisesi	2003

Bildiği Yabancı Dilleri	Yabancı Dil Sınav Notu
İngilizce	

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl- Yıl)
Eczane Sahibi, Mesul Müdür	Beyza Eczanesi	2009 –

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office Programları	İyi
Botanik Eczane Programı	Çok İyi