TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ZEYTİN YAPRAĞI VE ZEYTİN YAPRAK EKSTRESİ İÇEREN TİCARİ ÜRÜNLERİN KALİTE KONTROL ANALİZLERİ

İbrahim BAYRAKTAR

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sinem ASLAN ERDEM

ANKARA

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ZEYTİN YAPRAĞI VE ZEYTİN YAPRAK EKSTRESİ İÇEREN TİCARİ ÜRÜNLERİN KALİTE KONTROL ANALİZLERİ

İbrahim BAYRAKTAR

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROJESİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sinem ASLAN ERDEM

İKİNCİ DANIŞMAN
Öğr. Gör. Dr. Melek KARAASLAN

Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'nün TYL-2024-3663 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum ''Zeytin Yaprağı ve Zeytin Yaprak Ekstresi İçeren Ticari Ürünlerin Kalite Kontrol Analizleri'' başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikri tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İbrahim BAYRAKTAR

Tarih: 12.09.2025

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Anabilim Dalında

İbrahim BAYRAKTAR tarafından hazırlanan

‘‘Zeytin Yaprağı ve Zeytin Yaprak Ekstresi İçeren Ticari Ürünlerin Kalite Kontrol Analizleri’’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12.09.2025

Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Sinem ASLAN ERDEM

Ankara Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Duygu SEVİM TATAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Zeytin Yaprağı Ve Zeytin Yaprak Ekstresi İçeren Ticari Ürünlerin Kalite Kontrol Analizleri

Zeytin ağacı (*Olea europaea* L.), tarih boyunca hem gıda hem de sağlık alanında geniş bir kullanım alanı bulmuş, özellikle yaprakları ve yapraklarından elde edilen ekstreler, geleneksel tıpta önemli bir yer edinmiştir. Zeytin yaprağı, antioksidan, antihipertansif, antimikrobiyal ve antienflamatuvar özelliklere sahip olöropein, hidroksitirozol ve diğer fenolik bileşikler açısından zengin bir içeriğe sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, zeytin yaprağı ve ekstreleri günümüzde sağlık destek ürünleri ve fitoterapötik ajanlar olarak kullanılmaktadır. Bu tez çalışması, piyasada zeytin yaprağı ve zeytin yaprak ekstresi içeren ticari ürünlerin kalite kontrol analizlerini Türk Farmakopesi 2017 standartlarına uygun olarak gerçekleştirmeyi amaçlamıştır. Çalışma kapsamında, Ankara'nın Kızılay, Bahçelievler ve Yaşamkent bölgelerinden beş farklı aktardan kuru yaprak numuneleri; internet üzerinden temin edilen beş farklı çay markasına ait örnekler ve beş farklı firmadan zeytin yaprağı ekstresi içeren ticari ürünler incelenmiştir. Toplamda 15 ticari numune, farmasötik kalite kriterleri açısından değerlendirilmiştir. Analizlerde makroskobik ve mikroskobik incelemeler, ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp, toplam kül ve sıvı kromatografisi yöntemleri kullanılmıştır. Zeytin yaprağı ekstrelerini içeren ürünlerde ise monograf spesifikasyonlarına uyumları değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, test edilen 15 örnek arasında sadece 2 zeytin yaprağı ekstresinin kalite standartlarını karşıladığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, piyasada yer alan zeytin yaprağı içeren ürünlerin kalite kontrol süreçlerinin yetersiz olduğunu ve bu durumun halk sağlığı açısından riskler taşıyabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle bilinçsiz kullanım ve ürünlerin standardize edilmemiş olması, etkisizlik ve yan etki risklerini artırmaktadır. Bu nedenle, bitkisel ürünlerin kalite ve güvenilirliğinin artırılması için düzenleyici denetimlerin ve kalite kontrol süreçlerinin iyileştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Sonuç olarak, bu tez çalışması, zeytin yaprağı ve zeytin yaprak ekstresi içeren ticari ürünlerin kalite değerlendirmesini sağlayarak, bitkisel ürünlerin farmasötik değerine ve kullanım güvenliğine dair bilimsel bir katkı sunmayı hedeflemiştir. Çalışma, farmakopelere uygunluğun sağlanmasının önemini ve halk sağlığını koruma adına standardizasyonun gerekliliğini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Anahtar Sözcükler: Farmakope Analizi, Kalite Kontrol Analizi, Standartizasyon, Zeytin Yaprağı

SUMMARY

The Quality Control Analyses of Commercial Products Containing Olive Leaf and Olive Leaf Extract

The olive tree (*Olea europaea* L.) has historically found extensive application in both nutrition and healthcare, with its leaves and leaf extracts occupying a significant place in traditional medicine. Olive leaves are rich in oleuropein, hydroxytyrosol, and other phenolic compounds, which possess antioxidant, antihypertensive, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. Owing to these characteristics, olive leaves and their extracts are currently utilized as health-promoting supplements and phytotherapeutic agents. This thesis aimed to perform quality control analyses of commercial products containing olive leaves and olive leaf extracts in accordance with the standards of the Turkish Pharmacopoeia 2017. Within the scope of the study, dried leaf samples were obtained from five different herbal stores located in the Kızılay, Bahçelievler, and Yaşamkent districts of Ankara; five different tea brands were purchased online; and commercial products containing olive leaf extracts from five different companies were examined. In total, fifteen commercial samples were evaluated with respect to pharmaceutical quality criteria. The analyses employed macroscopic and microscopic examinations, thin-layer chromatography, loss on drying, total ash, and liquid chromatography methods. For the products containing olive leaf extracts, compliance with monograph specifications was specifically assessed. The results revealed that, among the fifteen tested samples, only two olive leaf extracts met the required quality standards. The findings demonstrated that the quality control processes of olive leaf-containing products available on the market are largely inadequate, posing potential risks to public health. In particular, unregulated use and the lack of product standardization may increase the risks of inefficacy and adverse effects. Therefore, the study underscores the need for enhanced regulatory oversight and improved quality control processes to ensure the safety and reliability of herbal products. In conclusion, this thesis seeks to contribute to the scientific understanding of the pharmaceutical value and safety of commercial products containing olive leaves and olive leaf extracts by providing a comprehensive quality assessment. The study highlights once again the importance of pharmacopoeial compliance and the necessity of standardization in safeguarding public health.

Keywords: Pharmacopoeial Analysis, Quality Control Analysis, Standardization, Olive Leaf

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Botanik Bilgiler	5
1.1.1. *Olea europaea* L. Bitkisinin Sistematikteki Yeri	5
1.1.2. Oleaceae Familyasının Özellikleri	5
1.1.3. *Olea europaea* Bitkisinin Özellikleri	6
1.1.4. *Olea europaea* Bitkisinin Yetiştiği Yerler	7
1.1.5. *Olea europaea* Bitkisinin Kültür Çalışmaları	9
1.1.6. *Olea europaea* Bitkisinin Geleneksel Kullanımı	10
1.2. Zeytin Yaprağı Üzerine Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	12
1.2.1. Polifenolik Bileşikler	12
1.2.1.1. Sekoiridoitler	12
1.2.1.2. Basit Fenoller	15
1.2.1.3. Flavonoitler	16
1.2.2. Triterpenoitler	17
1.2.3. Tokoferoller	18
1.2.4. Pigmentler	19
1.3. Zeytin Yaprağı Üzerine Yapılan Biyoaktivite Çalışmaları	20
1.3.1. Antioksidan Aktivite	20
1.3.2. Antidiyabetik Aktivite	21
1.3.3. Antihiperlipidemik Aktivite	23
1.3.4. Antihipertansif Aktivite	23
1.3.5. Antienflamatuvar ve Antinosiseptif Aktivite	24
1.3.6. Antimikrobiyal Aktivite	25
1.3.7. Antikanser Aktivite	27
1.3.8. Mide Koruyucu Etki	29
1.3.9. Nöroprotektif Etki	30
1.4. Dozaj ve Yan Etki	30
1.5. Gebelikte Kullanım	31
1.6. İlaç Etkileşmeleri	32
1.7. Toksisite	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Gereç	35
2.2. Yöntem	35
2.2.1. Yaprak ve Çay Numuneleri	35
2.2.1.1. Makroskobik İnceleme	35
2.2.1.2. Mikroskobik İnceleme	36
2.2.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi	38
2.2.1.4. Kurutmada Kayıp	39

2.2.1.5. Toplam Kül 40
2.2.1.6. Sıvı Kromatografisi 42
2.2.2. Ekstre Numuneleri 43
2.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi 43
2.2.2.2. Kurutmada Kayıp 44
2.2.2.3. Sıvı Kromatografisi 45

3. BULGULAR 47
3.1. Yaprak ve Çay Drogları İçin Bulgular 47
3.1.1. Makroskobik Bulgular 47
3.1.2. Mikroskobik İnceleme 50
3.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi 62
3.1.4. Kurutmada Kayıp 62
3.1.5. Kül Miktar Tayini 63
3.1.6. Sıvı Kromatografisi 64
3.2. Ekstre Numuneleri İçin Bulgular 67
3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi 67
3.2.2. Kurutma Kaybı 67
3.2.3. Sıvı Kromatografisi 68

4. TARTIŞMA 70
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 76
KAYNAKLAR 78

ÖNSÖZ

Zeytin yaprağı, binlerce yıllık tarihiyle hem kültürel hem de ekonomik açıdan önemli bir bitkisel kaynak olarak öne çıkmaktadır. Antik çağlardan itibaren sağlık, ritüeller ve ticaret gibi çeşitli alanlarda kendine yer bulan bu bitki, günümüzde de halk arasında geleneksel bir şifa kaynağı olarak kullanılmaktadır. Ancak, gelişen dünyada zeytin yaprağının kontrolsüz ve bilinçsizce tüketilmesi, halk sağlığı açısından çeşitli riskleri beraberinde getirmektedir. Farmakognozi Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı sonunda hazırlamış olduğum bu çalışmada, zeytin yaprağının halkın geleneksel kullanımındaki yeri ele alınmış ve kalite kontrol çalışmalarının önemine dikkat çekilmiştir. Tez, hem bilimsel hem de toplumsal bir perspektif sunmayı amaçlayarak zeytin yaprağına dair bütüncül bir bakış açısı kazandırmayı hedeflemektedir.

Tezimin hazırlanma sürecinde, değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman rehberlik eden danışmanım Doç. Dr. Sinem ASLAN ERDEM'e;

Sabır ve özveriyle laboratuvar çalışmalarımda yol gösterici olan ikinci danışmanım Dr. Öğr. Gör. Melek KARAASLAN'a;

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Burçin ERGENE'ye ve Arş. Gör. Dr. H. Kamuran İLERİ ÖZLER'e;

Mikroskobik incelemelerdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Gülderen YILMAZ'a;

TYL-2024-3663 proje numarası ile lisansüstü eğitimime destek sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Bilgi ve imkânlarını paylaşan Farmakognozi Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına teşekkür ederim.

Akademik yolculuğum boyunca bana maddi ve manevi destek olan, cesaret vererek yolumu kolaylaştıran sevgili abim Ecz. Mehmet Umur KARAASLAN'a; her zaman yanımda olan ve beni kendi ailelerinin bir parçası gibi benimseyen Hatice KARAASLAN ve Hüseyin KARAASLAN'a şükran borçluyum.

Manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili arkadaşım Ecz. Özge ONGUN'a, neşe kaynağım ve en yakın dostum sevgili kardeşim Ayşe Nur BAYRAKTAR'a, hayatımın her aşamasında yanımda olan kıymetli annem Ayşe BAYRAKTAR ve babam Firdevsi BAYRAKTAR'a sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sülfonik asit)
CO_2	Karbondioksit
COVID-19	Korona Virüs Hastalığı 2019
COX-2	Siklooksijenaz-2
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DYL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HIF-1α	Hipoksik İndüklenebilir Faktör 1 Alfa
IC_{50}	%50 İnhibisyon Konsantrasyonu
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
KRS	Kromatografik Referans Standart
MDA	Malondialdehit
MIK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol bromür
PPARα	Peroksizom Proliferatör-Aktivite Reseptör Alfa
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SIRT1	Sirtuin-1
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
ZYE	Zeytin Yaprak Ekstresi

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Zeytin ağacı 6

Şekil 1.2. Zeytin yaprakları ve meyvesi 7

Şekil 1.3. Akdeniz havzasındaki zeytin ağaçlarının dağılımı 8

Şekil 1.4. Başlıca sekoiridoitlerin kimyasal yapısı 13

Şekil 1.5. Tirozol kimyasal yapısı 15

Şekil 1.6. Başlıca flavonoitlerin kimyasal yapısı 16

Şekil 1.7. Uvaol kimyasal yapısı 17

Şekil 1.8. Oleanolik asit kimyasal yapısı 18

Şekil 1.9. Tokoferol kimyasal yapısı 19

Şekil 1.10. Karotenoit kimyasal yapısı 19

Şekil 2.1. Zeytin yaprağı toz bitkisel droğunun mikroskobik tanıma testi için çizimleri 37

Şekil 2.2. 105 ºC etüvde yaprak droglarının kurutmada kayıp testi 39

Şekil 2.3. Hot plate yardımıyla ön külleştirme işlemi 40

Şekil 2.4. 600 ºC kül fırını 41

Şekil 2.5. 105 ºC etüvde zeytin yaprak ekstrelerinin kurutmada kayıp testi 44

Şekil 3.1. Zeytin yaprak ve çay (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Ç1, Ç2, Ç3, Ç4, Ç5) numuneleri test çözeltilerinin ve olöropein R, rutin R standartlarının İTK plağında sürüklenmiş hallerinin gün ışığındaki görüntüsü 62

Şekil 3.2. Olöropein standartına ait kromatogram 64

Şekil 3.3. Y1 numunesine ait kromatogram 65

Şekil 3.4. Ç1 numunesine ait kromatogram 66

Şekil 3.5. Zeytin ekstresi (E1, E2, E3, E4, E5) numuneleri test çözeltilerinin ve olöropein R, rutin R standartlarının İTK plağında sürüklenmiş hallerinin gün ışığındaki görüntüsü 67

Şekil 3.6. Şahit çözelti (a)'ya ait kromatogram 69

Şekil 3.7. E3 numunesine ait kromatogram 69

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. *Olea europaea* L. geleneksel kullanımları 11

Çizelge 1.2. Zeytin yaprağındaki olöropein miktarının YPSK ile belirlenmesine yönelik çalışmalar 14

Çizelge 1.3. Zeytin yaprağının antioksidan aktivitesi 20

Çizelge 1.4. Zeytin yaprağının antidiyabetik aktivitesi 22

Çizelge 1.5. Zeytin yaprağının antihipertansif aktivitesi 24

Çizelge 1.6. Zeytin yaprağının antienflamatuar ve antinosiseptif aktivitesi 25

Çizelge 1.7. Zeytin yaprağının antimikrobiyal aktivitesi 26

Çizelge 1.8. Zeytin yaprağının antikanser aktivitesi 28

Çizelge 2.1. Zeytin yaprak droğunun karakteristik elementleri 37

Çizelge 2.2. Zeytin yaprak droğunun İTK kromatogramı 38

Çizelge 2.3. YPSK'de zamana bağlı hareketli faz değişimi 42

Çizelge 3.1. Yaprak numunelerinin (Y1-Y5) görüntüleri 49

Çizelge 3.2. Zeytin yaprak numunelerinin peltat tüyleri (yukarıdan görünüm) 50

Çizelge 3.3. Zeytin yaprak numunelerinin peltat tüyleri (yandan görünüm) 51

Çizelge 3.4. Zeytin yaprak numunelerine ait palizat parenkimaları 52

Çizelge 3.5. Zeytin yaprak numunelerinin sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları ile beraber, sklerenkima demetine benzer taş hücreleri 53

Çizelge 3.6. Yaprak numunelerine ait sünger parenkimaları 55

Çizelge 3.7. Zeytin yaprak numunelerinin enine kesitte, kalın kutikula, 3 tabaka hücrelerden oluşan palizat parenkiması ve sünger parenkiması gösteren lamina parçası 56

Çizelge 3.8. Zeytin yaprak numunelerinin anomositik stoma ve peltat tüyünün izi bulunan alt epiderma parçası 58

Çizelge 3.9. Zeytin yaprak numunelerinin yüzeyden görünümünde, altında yatan palizat parenkiması ve sünger mezofilinin taş hücreleri bulunan alt epiderma parçası 59

Çizelge 3.10. Zeytin yaprak ve çay numunelerine ait karakteristik elementler 61

Çizelge 3.11. Zeytin çay numunelerinin kurutmada kayıp testi bulguları 63

Çizelge 3.12. Zeytin yaprak numunelerinin kurutmada kayıp testi bulguları 63

Çizelge 3.13. Zeytin çay numunelerine ait toplam kül miktar sonuçları 63

Çizelge 3.14. Zeytin yaprak numunelerine ait toplam kül miktar sonuçları 64

Çizelge 3.15. Zeytin yaprak numunelerine ait YPSK analizleri sonucu elde edilen olöropein içerikleri 65

Çizelge 3.16. Zeytin çay numunelerine ait YPSK analizleri sonucu elde edilen olöropein içerikleri 66

Çizelge 3.17. Zeytin kuru yaprak ekstrelerinin kurutmada kayıp bulguları 68

Çizelge 3.18. Zeytin ekstresi numunelerine ait YPSK analizleri sonucu elde edilen olöropein içerikleri 68

1. GİRİŞ

Bitkiler, insanlık tarihinin en eski ve en vazgeçilmez kaynaklarından biri olmuştur. İnsan yaşamının temel taşı olan bu doğal varlıklar, yiyecek, barınak, yakıt ve şifa gibi çeşitli ihtiyaçların karşılanmasında hayati bir rol oynamıştır. Arkeolojik bulgular, tarih öncesi dönemlerden itibaren insanların bitkilerden faydalandığını ortaya koymaktadır. Mağara resimlerinde ve kazı alanlarından elde edilen kalıntılarda, bitkilerin beslenme dışında ritüeller, tıbbi tedaviler ve sembolik anlamlar için kullanıldığına dair çok sayıda kanıt bulunmuştur. Mezopotamya'nın kil tabletlerinde yer alan yazıtlar, bu coğrafyada bitkilerin tıbbi kullanımının sistematik bir şekilde kaydedildiğini göstermektedir. Benzer şekilde, Antik Mısır'da yazılmış Ebers Papirüsü, çeşitli bitkilerin hastalıkları tedavi etmekteki önemini detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır (Petrovska, 2012).

Antik Yunan ve Roma döneminde ise bitkisel tedaviler, bilimsel bir disiplinde ele alınmış ve bu konuda kapsamı geniş eserler yazılmıştır. Hipokrat ve Dioscorides gibi tıp bilimcileri, bitkilerin özelliklerini ve kullanımlarını kaydederek modern farmakolojinin temelini atmıştır. Bu bilgi birikimi, Özellikle Orta Çağ'da Arap ve İslam bilim insanları tarafından geliştirilmiş, Avrupa'ya aktarılarak Rönesans döneminde yeniliklere ilham kaynağı olmuştur. Büyük kâşiflerin yenidünya bitkilerini keşfetmesiyle, şeker kamışı, kahve ve tütün gibi bitkiler tüm dünyaya yayılmış, bu da hem ekonomik hem de sosyal anlamda dönüşüm yaratmıştır (Petrovska, 2012).

Bitkilerde bulunan biyoaktif bileşenler, insan sağlığı üzerine olumlu etkiler sağlayan önemli kimyasal maddelerdir. Alkaloitler, flavonoitler, terpenoitler ve polifenoller gibi biyoaktif bileşenler, bitkilerin farmakolojik etkilerinin temelini oluşturur (Wink, 2015). Bu bileşenler, bitkilerin kendilerini patojenlerden koruma mekanizmalarından biri olarak gelişmiştir ve insanlar bu mekanizmalardan yararlanmayı başarabilmiştir. Örneğin, aspirinin aktif bileşenlerinden biri olan salisin, söğüt ağacı kabuğundan elde edilmiş ve modern tıbba ilham kaynağı olmuştur (Mahdi vd., 2006). Bunun yanı sıra, kızılcık ve yaban mersini gibi bitkilerde bulunan antosiyaninler, antioksidan özellikleriyle bilinir ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkili olabilir (Gupta vd., 2019). Hastalık bazında bitkilerin kullanımına dair çok sayıda örnek vardır. Örneğin, kanser tedavisinde kullanılan taksol, *Taxus brevifolia* ağacından elde edilmiştir ve tümör büyümelerini engelleyen etkisiyle dikkat çekmektedir (Cragg ve Newman, 2005). Ek olarak, artemisinin, peygamber süpürgesi (*Artemisia annua)* bitkisinden elde edilmiştir ve sıtma tedavisinde devrim niteliğinde bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Şeker hastalığında ise, kudret narı (*Momordica charantia*) bitkisi,

kan şekerini düzenleyici etkisiyle geleneksel olarak kullanılmaktadır (Joseph ve Jini, 2011). Kardiyovasküler hastalıklarda, alıç (*Crataegus monogyna*) bitkisinin kalp sağlığına olumlu etkileri öne çıkmıştır. Ayrıca, sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) gibi bitkiler, depresyon tedavisinde alternatif bir seçenek olarak görülmektedir (Linde vd., 2008).

Günümüzde, geleneksel tıbbi bitkilerin sağlık hizmetlerine uyumu, geleneksel uygulamaların, sentetik ilaçlarla ilişkili maliyet artışı ve yan etkiler gibi zorluklarla karşı karşıya kalması nedeniyle önem kazanmıştır. Bitkisel tedavilere yönelik artan kabul, alternatif tedavi yöntemlerine olan ilgiyi yeniden canlandırabilir. Kapsamlı incelemeler, endemik ve yaygın olarak kullanılan bitki türlerinin, medikal tedavilere kıyasla daha maliyet etkin ve güvenli terapötik seçenekler sunduğunu vurgulamaktadır (Mazid vd., 2012).

Günümüzde teknolojik gelişmeler sayesinde, bitkisel biyoaktif bileşenlerin kimyasal yapıları daha ayrıntılı bir şekilde incelenebilmekte ve bu bileşenlerin insan sağlığına etkileri daha iyi anlaşılabilmektedir (Giamperi vd., 2002). Nanoteknoloji, biyoteknoloji ve genetik mühendisliği gibi alanlarda yaşanan ilerlemeler, bitkisel ilaçların daha etkili ve güvenli hale getirilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda, doğal kaynakların sürekli tüketimi, bitkisel ürünlerin sürdürülebilir bir şekilde kullanılması gerekliliğini de gün yüzüne çıkarmıştır (Cragg ve Newman, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 20.000 bitki tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Bu bitkilerden 4.000 ila 6.000 arasındaki bitkiler yaygın olarak kullanılan bitkisel droglar olup, ticareti yapılan bitki sayısı ise yaklaşık 3.000'dir (Bülbül ve Yıldırım, 2024).

DSÖ, geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın dünya çapında sağlık sistemlerinin ayrılmaz bileşenleri olarak önemli bir rol oynadığını kabul etmektedir. Bu eğilim, özellikle gelişmekte olan ülkelerde belirginleşmektedir; burada ekonomik kısıtlamalar veya coğrafi engeller nedeniyle konvansiyonel sağlık hizmetlerine erişim sınırlıdır. Uzak bölgelerde yaşayan topluluklar sağlık hizmetlerinin ana kaynağı olarak geleneksel tıbba başvurmaktadır (Kasole vd., 2019).

Son küresel sağlık olayları, özellikle COVID-19 pandemisi, geleneksel tıbba olan ilgiyi artırmış ve DSÖ'yü bu tedavi yöntemlerinin potansiyel uygulamaları üzerine araştırmaları desteklemeye teşvik etmiştir (Wang vd., 2024). Pandemi, geleneksel tıbbın sergilenmesi için fırsatlar sunmuş, ancak aynı zamanda güvenlik ve etkinlik konularındaki zorlukları da gözler önüne sermiştir (Wang vd., 2024; Zuluaga vd., 2021).

DSÖ, Geleneksel Tıp Stratejisi'ni (2014-2023) kabul ettikten sonra, birçok ülke, geleneksel ve tamamlayıcı tıbbın sağlık sistemlerine uyumunu resmileştirmeye başlamıştır. Bu girişim, geleneksel tıbbın sağlık hizmetleri çerçevesindeki rolünü güçlendirmeyi ve aynı zamanda hasta güvenliğini ve kaliteli sağlık hizmetlerine erişimi sağlamayı amaçlamaktadır. DSÖ, dünya çapında geleneksel tıbba olan artan talebi kabul etmekte ve geleneksel bilgiyi saygıyla benimseyip entegre eden, kanıta dayalı uygulamalar oluşturulması yönünde çalışmalar yapmaktadır (James vd., 2018; Mudonhi ve Nunu, 2021).

Türkiye'de bitki çeşitliliği ve tıbbi bitki kullanımı, ülkedeki zengin ekosistem yapısı sayesinde önemli bir yer tutmaktadır. Türkiye, çeşitli iklim ve topoğrafik özelliklere sahip bir coğrafya olarak, 12.000'den fazla bitki türüne ev sahipliği yapar. Bunun yanı sıra, bu bitkilerin yaklaşık %30'u endemiktir, bu da Türkiye'yi biyoçeşitlilik açısından zengin bir ülke haline getirir (Kayıran vd., 2023). Bu çeşitlilik, tıbbi bitkilerin kullanımını da etkiler, çünkü farklı bölgelerde farklı bitkiler, tıbbi ve geleneksel amaçlarla kullanılmaktadır (Türkmenoğlu vd., 2024).

Zeytin, Oleaceae familyasına ait yaprağı, meyvesi ve yağından tıbbi olarak faydalanılan insan sağlığı açısından önemli bir yere sahip bitkidir. Oleaceae familyası, yaygın olarak zeytin ailesi olarak bilinir ve belirli morfolojik özellikler, kimyasal bileşikler ve filogenetik ilişkilerle karakterize edilen bir dizi ağaç ve çalı türünü kapsamaktadır. Bu familya, tropikal ve ılıman bölgelerde yaygın olarak bulunur ve yaklaşık 25 cins ve 600 civarında tür içerir. *Olea* (zeytin), *Fraxinus* (kalkane) ve *Ligustrum* (zürefa) gibi dikkat çekici temsilcileri bulunmaktadır (Xu vd., 2024).

Morfolojik olarak, Oleaceae familyasına ait bitkiler belirgin özellikler sergiler: genellikle karşılıklı dizilmiş yapraklara sahip olup, bu yapraklar sıklıkla basit kenarlara ve düzden hafifçe mavimsi bir yüzeye sahip olabilir. Damar yapısı genellikle paralel veya ağsı olup, bu özellik bitkilerin tanımlanmasına yardımcı olur (Zaman vd., 2024). Bu familyaya ait çiçekler genellikle küçüktür ve genellikle dört veya beş taç yaprağı ile düzenlenmiş salkımlar veya başaklar şeklinde gruplar halinde bulunur; bu özellik birçok türde ortak bir özellik olarak görülür (Xu vd., 2024). Ayrıca, bu aile, özellikle iridoitler ve sekoiridoitler gibi özel sekonder metabolitlerle tanınır. Bu bileşikler, otoburlar ve patojenlere karşı savunma gibi çeşitli ekolojik işlevler görür (Montó vd., 2014). Özellikle, *Olea europaea*'da yaygın olan ve zeytinyağı tüketimiyle ilişkilendirilen çeşitli sağlık yararlarına bağlanan önemli bir sekoiridoit olan olöropein dikkat çekicidir (Obied vd., 2008).

Zeytin yaprağı, yüzyıllardır zeytin ağacının doğal yetişme alanlarında geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılmış ve günümüzde bu kullanımın bilimsel temelleri pek çok

çalışma ile desteklenmiştir. Zeytin yaprağı, fenolik bileşenler açısından zengin bir yapıya sahiptir. Ekstrelerinde en sık tanımlanan fenolik bileşikler arasında olöropein, hidroksitirozol, verbaskozit, apigenin-7-*O*-*ß*-glukozit ve luteolin-7-*O*-*ß*-glukozit bulunmaktadır. Bu bileşikler, antioksidan, antihipertansif, hipoglisemik, hipokolesterolemik, kardiyoprotektif, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle bilimsel araştırmalarda geniş bir ilgi alanı oluşturmuştur. Hem *in vivo* hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında, söz konusu bileşiklerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri kapsamlı bir şekilde belgelenmiştir (Gürbüz ve Öğüt, 2018).

Zeytin olarak adlandırılan *Olea europaea*'nın kökenlerinin, Anadolu, Filistin ve Suriye'yi içeren bölgelere kadar izlenebilir. İlk olarak Akdeniz bölgelerinde yetiştirilmeye başlanmış ve birçok din, zeytin ağacını, meyvesini ve yağını kutsal kabul etmektedir. Ayrıca, zeytinler Romalılar ve Araplar tarafından Akdeniz çevresine yayılmıştır. Günümüzde yetiştirilen zeytinlerin yaklaşık %97'si İspanya, Yunanistan, İtalya, Türkiye, Fas, Fransa, Tunus, Cezayir, İsrail, Suriye, Portekiz, Yugoslavya, Ürdün, Mısır ve Libya gibi ülkelerde üretilmektedir. Bunun yanı sıra, Şili, Arjantin, ABD, Meksika, Avustralya, Japonya, Güney Afrika ve Peru gibi ülkelerde de zeytin yetiştirilmektedir. Farklı zeytin türlerinin yetiştirilme alanları birbirinden farklılık gösterebilmektedir. *Olea europaea* subsp. *oleaster*, Akdeniz bölgesinde yaygın olarak yetişirken, *O. europaea* subsp. *europaea* tropikal bölgelerde bulunmakta, *O. europaea* subsp. *cuspidata* ise Afrika'da yetişmektedir (Ghanbari vd., 2012).

Olea europaea'nın tarihi MÖ 6000 yılına uzanmakta olup, çok sayıda ülkede dahilen ve haricen çok çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde halk ilacı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. *Olea europaea* genellikle zeytinyağı, uçucu yağ, tentür, merhem ve sakız gibi şekillerde, infüzyon, dekoksiyon ve sıkma yöntemleriyle kullanılmaktadır. Ayrıca, zeytin ağacının farklı kısımları da kullanılmıştır; bu kısımlar arasında yapraklar, meyveler, kabuklar ve tohumlar bulunmaktadır. Zeytin yaprakları, raporlara göre en yaygın kullanılan kısım olarak bilinmektedir (Benítez vd., 2010). Son yıllarda, zeytin yaprağı ve bu yapraktan elde edilen ekstrelerin çeşitli formları (yaprak, bitkisel çay, katı veya sıvı ekstre) yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu ürünlerin kalite ve güvenilirliği, bitkinin toplandığı yer, saklama koşulları, tağşiş ve sahtecilik gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Halk sağlığını korumak amacıyla, piyasada bulunan ürünlerin kalite kontrol analizleriyle değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu tez çalışması, Türk Farmakopesi (2017) "Zeytin Yaprağı" ve "Zeytin Yaprağı Ekstresi" monografları doğrultusunda, piyasadan temin edilen yaprak, çay ve ekstre formlarında olan *Olea europaea* yaprağı örneklerinin farmakopeye uygunluğunu belirlemeyi

amaçlamaktadır. İncelemeler; makroskobik ve mikroskobik analizler, ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp, toplam kül analizi ve YPSK ile olöropein miktar tayinini içermektedir. Böylece, ürünlerin kalite ve güvenilirliği açısından kapsamlı bir değerlendirme yapılacaktır.

1.1. Botanik Bilgiler

1.1.1. *Olea europaea* L. Bitkisinin Sistematikteki Yeri

*Olea europaea'*nın sistematik olarak sınıflandırılması (Güner vd., 2012):

Alem : Plantae

Bölüm : Magnoliophyta

Alt Sınıf : Magnoliidae

Familya : Oleaceae

Cins : Olea

Tür : *Olea europaea* L.

1.1.2. Oleaceae Familyasının Özellikleri

Oleaceae, dikotiledonlu çiçekli bitkilerden oluşan ve ılıman ile tropik bölgelerde geniş bir dağılıma sahip bir bitki familyasıdır. Bu familya, yaklaşık 688 tür içeren 25 cinsten oluşmaktadır (Huang vd., 2019). Geleneksel olarak, familya iki alt familyaya ayrılır: Oleoideae ve Jasminoideae (Ghimire vd., 2018). Oleaceae, Lamiales takımına ait olup, belirli morfolojik özelliklerle ayırt edilen monofiletik bir grup oluşturur. Bu bitkiler, çalılardan ağaçlara kadar çeşitlilik gösterir ve genellikle basit, genellikle bütün ya da dişli, stipül içermeyen ve genellikle kağıtsı bir dokuya sahip karşılıklı yapraklara sahiptir. Bazı türler, ana damar ile orta damar birleşiminde ve yaprağın alt yüzeyinde domatia adı verilen yapılar da gösterebilmektedir (Kolb vd., 2020).

Oleaceae türlerinin anatomik yapısı, farklı bitki kısımlarında bulunan biyoaktif fitokimyasallarla anlamlı bir bağlantı kurmak için esastır. Epidermal hücreler, tüyler ve vasküler dokular gibi hücrelerin belirli düzenlemesi ve tipleri, sekoiridoitler, flavonoitler ve fenolik bileşikler gibi fitokimyasalların bitki içinde dağıtılmasını, depolanmasını ve taşınmasını belirlemede kritik bir rol oynar. Bu bitki kısımlarında bulunan salgı tüyler veya yağ bezleri gibi özel yapılar, sekoiridoitler gibi farklı fitokimyasalların birikimini doğrudan etkiler. Dahası, stoma yoğunluğu ve dağılımı gibi anatomik özellikler, fitokimyasalların

sentezi ve birikimi için çok önemli olan gaz değişimi ve su düzenlemesi gibi önemli fizyolojik süreçleri etkilediği bildirilmiştir (Elshikh ve Almutairi, 2024).

1.1.3. *Olea europaea* Bitkisinin Özellikleri

Zeytin ağacı, kendine özgü morfolojik özellikleri ile ekolojik adaptasyonlarıyla dikkat çeken önemli bir türdür. Bu ağaç, genellikle üst yüzeyi koyu yeşil, alt yüzeyi ise gümüşi renkte olan lanseolat biçimindeki yapraklarıyla tanınır; bu özellik, su kaybını azaltmaya ve Akdeniz iklimine uyum sağlamaya yardımcı olmaktadır (Bacelar vd., 2004). Yaprakları ayrıca kısa saplı, sert, derimsi, tüysüz, sivri uçlu ya da uzun sivri uçlu, kenarları tam, üst yüzeyi az sayıda pullu ve alt yüzeyi gümüş beyazıdır. Yaprak sapı 5 mm uzunluğunda, yapraklar ise 4–10 cm uzunluğunda ve 1–3 cm genişliğindedir. Her iki yanda orta damara paralel olarak 5–11 birincil damar bulunur ve bunlar yaprağın üst yüzeyinde belirgin şekilde yükselmiştir (Hashmi vd., 2015). Zeytin ağacı, 8 ila 15 metre yüksekliğe kadar büyüyebilir ve olgun örneklerde çapı 1 metreye ulaşabilen buruşuk bir gövdeye sahiptir; bu, ağacın uzun ömürlülüğünü ve dayanıklılığını ortaya koymaktadır (Fanelli vd., 2022).

Şekil 1.1. Zeytin ağacı (Royal Botanic Gardens [er. tar.: 13/03/2025])

Anatomik olarak zeytin yaprakları, palizat ve sünger parankimasına ayrılmış iyi gelişmiş bir mezofil tabakasına sahiptir. Üst epidermisin hemen altında bulunan palizat tabakası, genellikle güneşe maruz kalan yapraklarda daha kalındır ve bu durum daha fazla ışık emilimi ve fotosentez sağlamaktadır. Öte yandan, sünger mezofil, gaz değişimi ve fotosentez için hayati öneme sahip olan CO_2 difüzyonunu kolaylaştırır (Marchi vd., 2008). Yaprak

yüzeyindeki tüylerin varlığı, nemi hapseden bir mikro ortam yaratarak su kaybını azaltmaya da katkıda bulunabilir (Tardeh ve Al-Taradeh, 2019).

Çiçekler genellikle küçük, beyaz renkte ve salkım şeklinde olup, polenleşmeyi kolaylaştıran tam bir periant yapısına sahiptir; bu süreç öncelikle rüzgâr ve böcekler tarafından gerçekleştirilir. Dişi organ, iki loblu bir stigma ve iki bölmeli bir ovaryumdan oluşur; bu yapı, etkili döllenme ve tohum gelişimi için uyum sağlamıştır (Zafra vd., 2010). Meyve, zeytin olarak bilinen ve olgunlaştıkça yeşilden siyaha kadar değişen bir drupadır. Tek bir tohum içeren bu meyve, türün çoğalması açısından kritik bir öneme sahiptir (Fanelli vd., 2022).

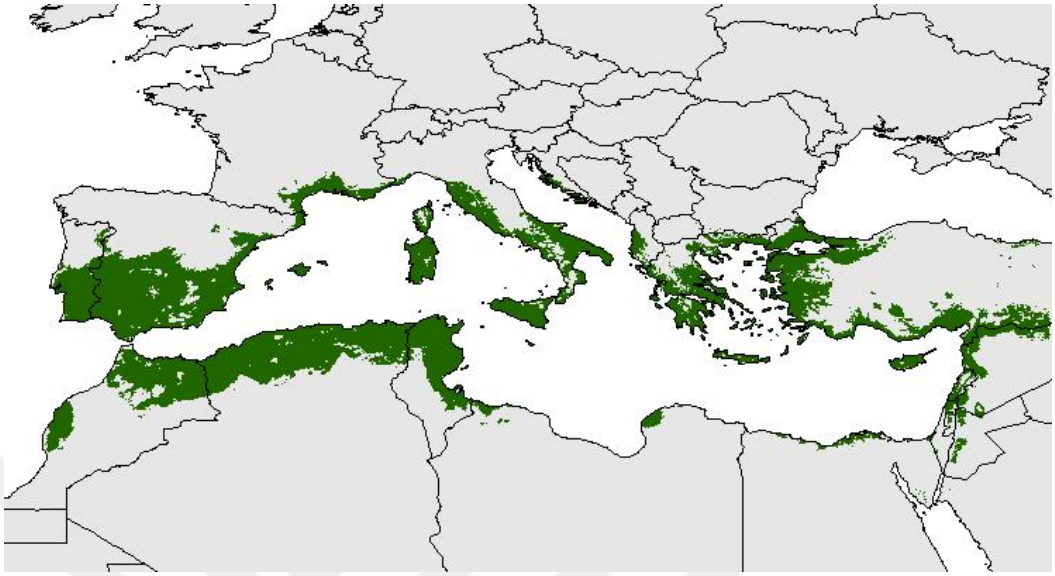
Şekil 1.2. Zeytin yaprakları ve meyvesi (Royal Botanic Gardens [er. tar.: 13/03/2025])

Zeytin ağacının ekolojik önemi, morfolojik özelliklerinin ötesine geçmektedir. Bu tür, Akdeniz ekosistemlerinde çeşitli yaban hayatı türleri için yaşam alanı ve besin kaynağı sağlayarak hayati bir rol oynamaktadır (Fanelli vd., 2022). Ayrıca, kurak koşullarda gelişme yeteneği ve derin kök sistemi sayesinde kuraklığa dayanıklılık gösterir; bu özellik, iklim değişikliği karşısında bu türün dirençli olmasını sağlamaktadır. Yapraklarındaki epikutikular mumsu tabaka, biyotik ve abiyotik streslere karşı direncini artırarak, adaptif stratejilerinin bir başka örneğini sunmaktadır (Bacelar vd., 2004).

1.1.4. *Olea europaea* Bitkisinin Yetiştiği Yerler

Olea europaea, yaygın olarak Akdeniz ikliminin hâkim olduğu bölgelerde yetiştirilir. Zeytin yetiştiriciliğinin coğrafi dağılımı, başta İspanya, İtalya, Yunanistan, Türkiye ve Tunus olmak üzere Akdeniz havzasındaki birçok ülkeyi kapsamaktadır. Bu bölgeler, zeytin

ağaçlarının büyümesi için uygun koşullar sağlar; ağaçlar iyi drene edilmiş topraklarda gelişir ve meyve oluşumu için önemli ölçüde güneş ışığına ihtiyaç duyar (İpek vd., 2012).



Şekil 1.3. Akdeniz havzasındaki zeytin ağaçlarının dağılımı (Oteros, 2014)

Tarihsel olarak, zeytin ağacının kültüre alınmasının yaklaşık 5700 ila 5500 yıl önce Yakın Doğu'da, özellikle günümüzde Türkiye, Suriye ve Filistin'in bir parçası olan bölgelerde gerçekleştiği düşünülmektedir (Nora vd., 2012). Bu kökenlerden itibaren zeytin ağacının yetiştiriciliği Akdeniz boyunca yayılmış, güney Avrupa ve kuzey Afrika'ya ulaşmıştır. Günümüzde Akdeniz havzası, dünya zeytin üretiminin %95'inden fazlasını karşılamakta olup, bu ürünün bu bölgelerdeki ekonomik önemini vurgulamaktadır (İpek vd., 2012).

Zeytin yetiştiriciliği Akdeniz havzasının yanı sıra, Kaliforniya'nın bazı bölgeleri, Güney Amerika ve Avustralya gibi benzer iklim koşullarına sahip diğer bölgelere de yayılmıştır. Bu bölgeler, zeytinyağı ve sofralık zeytinlere olan küresel talebin artması nedeniyle zeytin tarımını benimsemiştir; bu ürünler, birçok mutfak geleneğinin ayrılmaz bir parçasıdır (Torres vd., 2017). Zeytin yaprağının kuraklık ve tuzluluk gibi çeşitli çevresel koşullara uyum sağlama yeteneği, doğal yayılış alanı dışında başarılı bir şekilde yetiştirilmesini kolaylaştırmıştır (Tadić vd., 2024).

Zeytin kültivarlarının genetik çeşitliliği oldukça fazladır ve Akdeniz genelinde belirli yerel koşullara uyum sağlamış çok sayıda varyete bulunmaktadır. Örneğin, Tunus, yüzyıllar süren yetiştiricilik süreci boyunca gelişen ve zeytinin tarımının karmaşık tarihini ve yerel tarımsal uygulamaların etkisini yansıtan benzersiz kültivarlarıyla tanınmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmalar, *Olea europaea* var. *sylvestris* gibi yabani zeytin popülasyonlarının,

çevresel streslere karşı dirençlerini artırarak kültüre alınmış zeytinlerin genetik havuzuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Lumaret vd., 2004).

1.1.5. *Olea europaea* Bitkisinin Kültür Çalışmaları

Zeytin ağaçları, dünya zeytin yetiştiriciliğinin yaklaşık %98'inin gerçekleştirildiği Akdeniz bölgesinde yaygın olarak yetiştirilmektedir (Goldsmith vd., 2014). Sıcak ve kurak yazlar ile ılıman ve yağışlı kışlar ile karakterize edilen Akdeniz iklimi, zeytin ağaçlarının büyümesi ve üretimi için özellikle elverişlidir (Loumou ve Giourga, 2003).

Zeytin ağaçları, özellikle Anadolu ve Suriye'yi kapsayan doğu Akdeniz havzasına özgüdür (Cicco vd., 2020). Bu bölgeden zeytin yetiştiriciliği, İspanya, İtalya, Yunanistan ve Kuzey Afrika gibi ülkeleri de içeren tüm Akdeniz havzasına yayılmıştır (Besnard vd., 2002).

Zeytin ağaçları çeşitli toprak tiplerinde yetişebilir, ancak iyi drene edilmiş, kireçli ve pH değeri 5,5 ile 8,5 arasında değişen toprakları tercih ederler (Sofo vd., 2007). Özellikle sığ ve düşük verimliliğe sahip topraklarda büyümeye son derece uygundurlar ve hatta tepelik veya dağlık bölgelerde el yapımı taş teraslarda bile yetiştirilebilirler (Loumou ve Giourga, 2003). Zeytin ağaçları, terleme yoluyla su kaybının etkili bir şekilde kontrol edilmesi ve yoğun iç su yetersizliklerine dayanabilme yeteneği gibi çeşitli fizyolojik ve morfolojik adaptasyonlar sayesinde kuraklığa karşı dayanıklılıklarıyla bilinirler (Sofo vd., 2007).

Kültüre alınmış formlar, istenen özellikler doğrultusunda seçici ıslah yoluyla geliştirilmiş ve meyve boyutu, şekli ve yağ içeriği gibi geniş bir yelpazede özellikler sergileyen 2000'den fazla kültivar ortaya çıkmıştır (Musolino vd., 2022). Morfolojik olarak bu kültivarlar, Akdeniz havzasındaki çeşitli çevresel koşullara uyum sağladıklarını yansıtarak önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (León vd., 2020).

Zeytin ağacı, farklı çevresel koşullara adapte olmuş ve çeşitli özellikler için seçilmiş birkaç alt tür ve çeşidi sergileyerek genetik çeşitliliğini artırmaktadır. Bu alt türlerin anlaşılması, koruma, tarımsal uygulamalar ve mutfak kullanımları için oldukça önemlidir. Aşağıda *Olea europaea*'nın bazı önemli alt tür ve çeşitleri yer almaktadır:

Olea europaea subsp. *europaea* (kültüre alınmış zeytin): Bu, dünya genelinde meyvesi ve yağı için yetiştirilen ana alt türdür. **Arbequina**, **Manzanilla**, **Koroneiki** ve **Frantoio** gibi popüler kültivarları içeren birçok çeşit bulunmaktadır (Kyriakopoulou ve Kalogianni, 2020).

Olea europaea var. *sylvestris* (yaban zeytini): Yetiştirilmiş zeytinlerin atası olarak kabul edilen yaban zeytini, önemli genetik kaynaklar sunmaktadır. Bu çeşit, yetiştirilmiş

çeşitlere kıyasla daha yüksek besin değeri ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Bu çeşitle üretilen zeytinyağı, daha yoğun bir tada sahip olup, sağlık yararları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (Kyriakopoulou ve Kalogianni, 2020).

1.1.6. *Olea europaea* Bitkisinin Geleneksel Kullanımı

O. europaea, birçok ülkede geleneksel tıpta geniş bir hastalık yelpazesinin tedavisinde kullanılmaktadır. Kabuğu, meyveleri, yaprakları, odunu, tohumları ve yağı çeşitli şekillerde, bazen diğer bitkilerle birlikte, bazen de tek başına kullanılmaktadır (Hashmi vd., 2015).

Tohumlarından elde edilen yağ, dâhilen müshil olarak alınmakta, haricen ise enflamasyona karşı yatıştırıcı olarak uygulanmaktadır (Al-Khalil, 1995). Kurutulmuş yaprak ve meyvelerin dekoksiyonları, ağız yoluyla diyare, solunum ve idrar yolu enfeksiyonları, mide ve bağırsak hastalıklarının tedavisinde ve ağız temizleyici olarak kullanılmaktadır (Bellakhdar, 1991). Zeytinyağının düzenli kullanımı saç dökülmesini önlemeye de yardımcı olduğu bildirilmiştir (Hashmi vd., 2015). Kanarya Adaları'nda, zeytin yapraklarından hazırlanan infüzyon, ağızdan alındığında hipotansif bir etki sağlamakta, rektal yolla ise hemoroit tedavisinde kullanılmaktadır (Darias vd., 1986).

Doğu Afrika'da, zeytin ağacı kabuğunun infüzyonu, bir gece boyunca bekletildikten sonra bağırsak solucanlarının tedavisinde tüketilmektedir (Kokwaro, 2009). Yunanistan'da, zeytin yapraklarının sıcak suyla hazırlanan ekstresi, ağız yoluyla alındığında yüksek tansiyonu tedavi etmektedir (Lawrendiadis, 1961). İtalya'da, zeytin meyvesinin uçucu yağı, ağızdan alınarak böbrek taşı tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda haricen yanıklar, yaralar ve romatizma tedavisinde ve dolaşımı teşvik etmek amacıyla uygulanmaktadır (De Feo vd., 1992).

Zeytinyağı, Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertansiyon ve huzursuzluğun tedavisinde, müshil ve bağırsak solucanlarına karşı etkili bir ilaç olarak ağız yoluyla kullanılmaktadır. Zeytinyağı, limon suyu ile karıştırılarak safra taşı tedavisinde kullanılmaktadır (Hashmi vd., 2015). Zeytinyağı, kırık uzuvlar üzerine haricen uygulanırken (Ghazanfar ve Al-Al-Sabahi, 1993), meyvesinin ise cilt temizleyici olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Fujita vd., 1995). Meyveleri hemoroit ve romatizmayı tedavi etmekte, ayrıca damar hastalıklarında bir vazodilatör olarak işlev görmektedir (Süntar vd., 2010).

Çizelge 1.1. *Olea europaea* geleneksel kullanımları

Kullanılan Kısım/Hazırlanış	Kullanılış Şekli	Hastalık/Kullanım	Kaynak
Yapraklar	İntraperitoneal	Antibakteriyel	Haloui vd., 2010
Yaprak preparatları	Oral	Gut tedavisi	Flemmig vd., 2011
Yaprak dekoksiyonu	Oral	Antidiyabetik, antihipertansif	Tahraoui vd., 2007
Yaprak infüzyonu	Oral	Antienflamatuvar, tonik	Ribeiro vd., 1988
Kurutulmuş yapraklardan maserasyonla hazırlanmış ekstre	Oral	Hipertansiyon tedavisi	Ribeiro vd., 1988
Yaprakların çayı/ekstresi	Oral	Kalp sağlığı desteği ve hipertansiyon tedavisi	Tek ve Ağagündüz, 2020
Taze veya kurutulmuş yaprakların kaynatılmış ektresi	Oral	Astım ve hipertansiyon tedavisi	Lawrendiadis, 1961
Kurutulmuş yaprak ve meyve dekoksiyonu	Oral	İshal, solunum ve idrar yolu enfeksiyonu	Bellakhdar vd., 1991
Zeytinyağı	Topikal	Saç dökülmesini önlemek için	Zargari, 1997
Zeytin meyvesi	Topikal	Cilt temizleyici	Fujita vd., 1995
Tohum yağı	Oral	Laksatif	Al-Khalil, 1995
Yaprak ve meyve/infüzyon ve maserasyon	Oral	Hipoglisemik, hipotansif	Amel, 2013

Çizelge 1.1. Devam. *Olea europaea* geleneksel kullanımları

Kullanılan Kısım/Hazırlanış	Kullanılış Şekli	Hastalık/Kullanım	Kaynak
Meyve ve yaprak dekoksiyonu/infüzyonu	Oral	Antidiyabetik	Ali-Shtayeh vd., 2012
Meyve ve yapraklar	Topikal	Hemoroit, romatizma ve vazodilatör	Süntar vd., 2010
Zeytinyağı	Topikal	Kırık uzuvlara uygulama	Ghazanfar ve Al-Al-Sabahi, 1993

1.2. Zeytin Yaprağı Üzerine Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

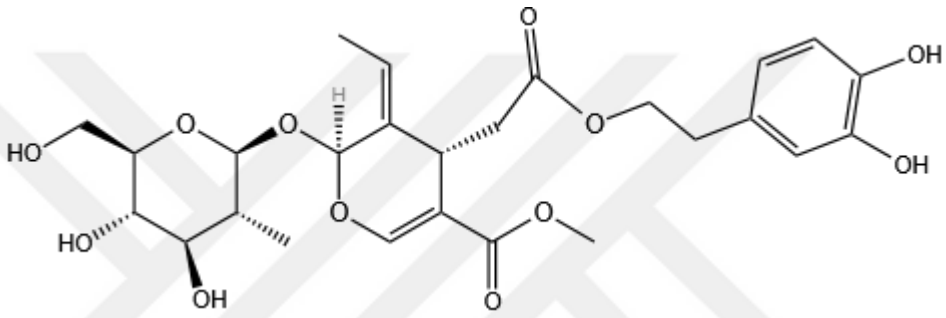
Zeytin ağacı yaprakları, sahip oldukları sağlık yararları ve tıbbi özelliklere katkıda bulunan fitokimyasallar açısından zengindir. Zeytin yapraklarında bulunan en önemli fitokimyasal bileşikler arasında polifenoller, özellikle olöropein, hidroksitirozol ve luteolin ile apigenin gibi çeşitli flavonoitler bulunmaktadır. Bu bileşikler, antioksidan, antienflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteleri ile bilinir ve zeytin yapraklarını hem geleneksel hem de modern tıpta değerli bir kaynak haline getirmektedir (Tek ve Ağagündüz, 2020).

1.2.1. Polifenolik Bileşikler

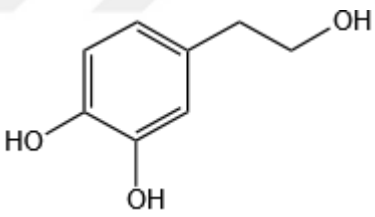
1.2.1.1. Sekoiridoitler

Sekoiridoitler özellikle Oleaceae familyasına özgü olup, zeytin türünde yaygın olarak bulunmaktadır (Segura-Carretero vd., 2010). Sekoiridoitler, kendine has biyolojik aktivite potansiyelleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Genellikle glikozidik yapıya sahip olan iridoitler, bitkilerde çoğunlukla monoterpenlerden türemektedir. Siklopentan halkasının kırılması, genellikle glikozitlere bağlı olan ve atomik düzenlemelerinde elenolik asit bağı içeren sekoiridoitlerin oluşumuna neden olur (Markhali vd., 2020).

Zeytin yapraklarında sekoiridoitlerden en yaygın olarak olöropein bulunmaktadır. Özellikle olöropein ve fenolik bileşiklerden hidroksitirozol, zeytin yapraklarında belirgin bir şekilde öne çıkan bileşiklerdir. Bileşiklerin yapısına Şekil 1.4'te yer verilmiştir. Zeytin yapraklarında sekoiridoitlerin temel bir bileşeni olan olöropein, elenolik asit glukozitinin ve hidroksitirozolün ester bağları ile karakterizedir. Kendine özgü sekoiridoit yapısı nedeniyle, organoleptik olarak güçlü bir acılık ile tanımlanır. Zeytin yapraklarındaki olöropein konsantrasyonunun kuru bazda %6 ila %9 arasında olduğu bildirilmiştir (Markhali vd., 2020). Tunus'a özgü bir zeytin çeşidinde zeytin yapraklarının antioksidan kapasitesinin değerlendirildiği araştırmada, olöropein'in (taze yapraklarda 6,8 g/100 g) zeytin yapraklarındaki başlıca fenolik bileşen olduğu gözlemlenmiştir (Bouaziz ve Sayadi, 2005).



Olöropein



Hidroksitirozol

Şekil 1.4. Başlıca sekoiridoitlerin kimyasal yapısı

Son yıllarda yapılan ve ülkemizde yapılmış olan zeytin yaprağındaki olöropein miktarının YPSK ile belirlenmesine yönelik çalışmalara Çizelge 1.2'de yer verilmiştir.

Çizelge 1.2. Zeytin yaprağındaki olöropein miktarının YPSK ile belirlenmesine yönelik çalışmalar

Çalışılan Ekstre	Olöropein Miktarı	Yöntem	Referans
Metanol/etanol ekstraksiyonu	%1,0-6,0	YPSK-DAD	Ortega-García vd., 2025
Etanol/su ekstraksiyonu	%1,5-5,5	YPSK-DAD-MS	Cecchi vd., 2025
Sulu ekstraksiyon	%4,0-6,5	UYPSK-MS	Díaz-Mula vd., 2025
Elektrik akımı ile hızlı ısıtma yoluyla ekstraksiyon	%2,5-7,0	UYPSK-DAD	García-Santamarina vd., 2024
Etanol ekstraksiyonu	%0,8-2,5	YPSK-DAD	Khezami vd., 2023
Etanol/su ekstraksiyonu	%1,0-4,0	YPSK-FL, UPLC-MS-UV	Hadidi vd., 2023
Metanol ekstraksiyonu	%2,0-5,0	YPSK-DAD	Martínez-Navarro vd., 2022
Demleme	%1,5-4,5	YPSK-DAD-MS	Fărcaş vd., 2022
Metanol ekstraksiyonu	%0,5-3,5	LC-MS/YPSK	El-Shenawy vd., 2022
Su ve hidroalkolik ekstraksiyon	%12,36-15,89	YPSK	Güzelmeriç vd., 2020
Metanol ekstraksiyonu	%3,5-5,2	RP-YPSK	Altınyay ve Altun, 2006

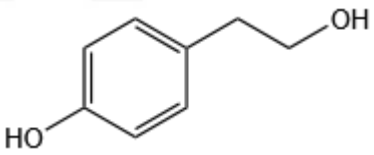
Zeytin yapraklarında olöropein en baskın sekoiridoit bileşiği olmakla birlikte, literatürde bu bileşiğin yanı sıra farklı sekoiridoitlerin de bulunduğu rapor edilmiştir. Bunlar arasında özellikle ligstrozit, sekologanozit izomerleri, oleasein ve olöropein aglikon türevleri dikkat çekmektedir. Genç ve olgun zeytin yapraklarının fenolik profillerini karşılaştırıldığı bir çalışmada, olöropein ile birlikte ligstrozitin de önemli düzeyde bulunduğunu ve yaprak olgunlaştıkça bu bileşiklerin konsantrasyonunda azalma olduğunu bildirmiştir (Laguerre vd., 2009). Benzer şekilde, farklı çeşitlerde yapılan analizlerde sekologanozit izomerleri ve hidroksi-olöropein gibi türevlerin yüzlerce mg/kg kuru yaprak düzeyinde bulunduğu tespit edilmiştir (Bouaziz ve Sayadi, 2005). Ayrıca, İtalyan ve Akdeniz kökenli çeşitlerde yapılan kromatografik çalışmalarda olöropein dışında ligstrozit, olöropein diglukozit ve metoksi türevleri de belirlenmiş, bu bileşiklerin antioksidan kapasiteye anlamlı katkılar sağladığı ortaya konmuştur (Fiorentino vd., 2019). Nitekim, Biancolilla çeşidinde olöropeinden sonra en yüksek miktarda bulunan fenolik bileşiğin hidroksitirozol glikozit olduğu, bunu ligstrozitin takip ettiği rapor edilmiştir (Rigano vd., 2016). Oleasein gibi dialdehidik sekoiridoit formlarının ise özellikle güçlü antioksidan ve antienflamatuar etkileri ile ön plana çıktığı, bazı

in vitro modellerde olöropeinden daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Lozano-Castellón vd., 2020).

1.2.1.2. Basit Fenoller

Hidroksitirozol, büyük ölçüde zeytin yapraklarında bulunan ve en önemli basit fenolik alkoller arasında yer alan bir bileşiktir. Bileşiğin yapısına Şekil 1.4'te yer verilmiştir. Hidroksitirozol oluşumu, olöropeinin hidrolizi ile ortaya çıkar ve bu oluşum (i) olgunlaşma aşaması, (ii) işleme yöntemleri ve (iii) olöropein içeren gıdaların tüketimi sırasında olöropein metabolizması ile artış gösterir (Markhali vd., 2020). Zeytin yapraklarındaki hidroksitirozol içeriği, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK) yöntemi kullanılarak yapılan ölçümlerde, 100 g yaprak ekstre başına yaklaşık 2,28 mg olarak rapor edilmiştir (Fki vd., 2020).

Yapısına Şekil 1.5'te yer verilen tirozol, bir fenolik alkol grubu olarak zeytin yapraklarında genellikle iz miktarda bulunur. Kimyasal stabilitesi nedeniyle oto-oksidasyon yoluyla bozunmaya daha az eğilimlidir (Markhali vd., 2020). Zeytin yapraklarındaki tirozol konsantrasyonu, etanol ve su çözücülü ekstraksiyon yöntemiyle maserasyon yoluyla yaklaşık olarak 0,0007 mg/g (kuru bazda) olarak rapor edilmiştir (Ghomari vd., 2019).

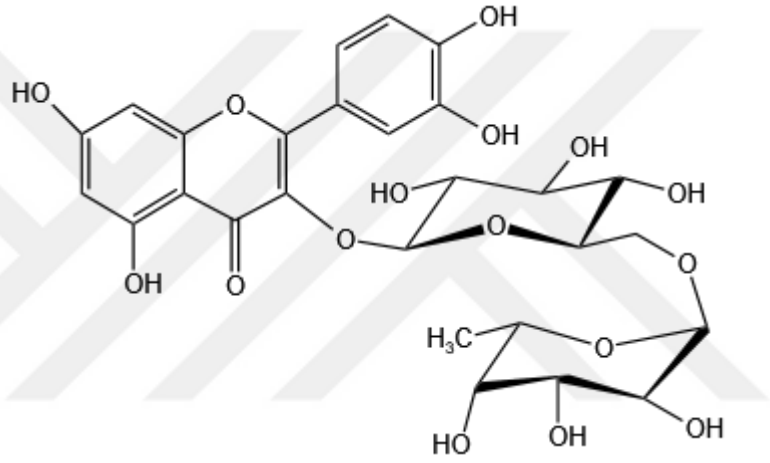


Şekil 1.5. Tirozol kimyasal yapısı

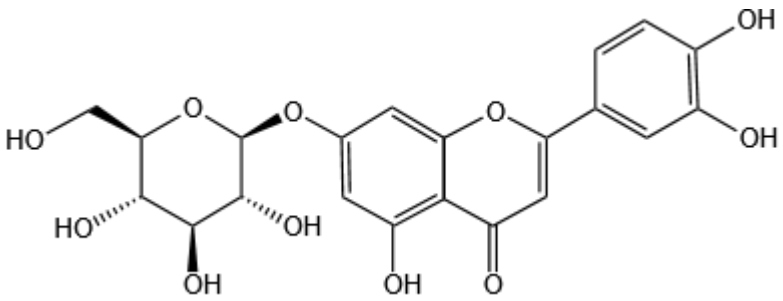
Vanilik asit, kafeik asit ve *p*-kumarik asit zeytin yapraklarında rapor edilen diğer fenolik asitler arasında yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada Portekiz'de farklı bölgelerden toplanan zeytin yapraklarında bu fenolik asitleri tanımlamış ve antioksidan kapasiteye katkı sağladıklarını göstermiştir (Silva vd., 2006). Benzer şekilde, yapılan başka bir çalışmada da zeytin yapraklarında kafeik asit ve türevlerinin dikkate değer düzeyde bulunduğu rapor edilmiştir (Japòn-Luján ve Luque de Castro, 2006). Ayrıca, başka bir araştırmada, zeytin yapraklarından elde edilen fenolik ekstrelerin yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğunu ve bu etkinin yalnızca olöropein ve hidroksitirozolden değil, aynı zamanda kafeik asit gibi fenolik asitlerden de kaynaklandığını ortaya koyulmuştur (Benavente-García vd., 2000).

1.2.1.3. Flavonoitler

Flavonoitler açısından zengin olan zeytin yaprakları, ayrıca diyet uygulamaları açısından da değer taşımaktadır. Flavonoitler, kanserojen, kardiyovasküler ve mikrobiyal hastalıklara karşı faydalı bir koruma sağlamaktadır. Zeytin yapraklarında bulunan tipik flavonoit örnekleri arasında rutin, luteolin ve luteolin-7-*O*-*ß*-glukozit bulunmaktadır (Markhali vd., 2020). Başlıca flavonotilerin kimyasal yapısı Şekil 1.8'de verilmiştir. Farklı ekstraksiyon teknikleri kullanılarak kuru bazda zeytin yapraklarındaki toplam flavonoit içeriği şu şekilde rapor edilmiştir: (i) maserasyon yöntemiyle, %80 etanol ile 54,92 mg/g ve distile su ile 34,50 mg/g, (ii) sonikasyon yöntemiyle, %80 etanol ile 21,15 mg/g ve distile su ile 36,40 mg/g (Ghomari vd., 2019).



Rutin



Luteolin-7-*O*-*ß*-glukozit

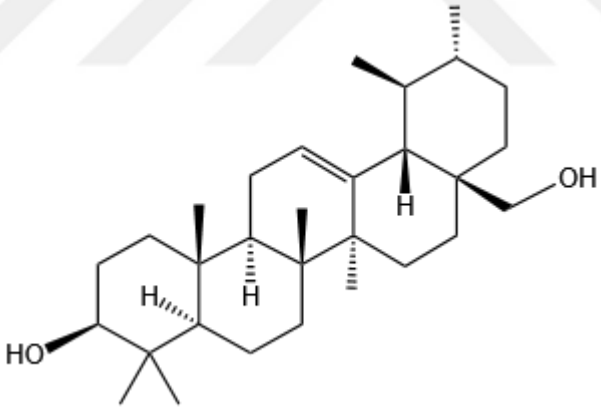
Şekil 1.6. Başlıca flavonoitlerin kimyasal yapısı

Zeytin yapraklarında flavonoit ve feniletanoit glikozitlerden özellikle verbaskozit ve diosmetin de dikkat çekmektedir. Verbaskozit üzerine yapılan çalışmalar, bu bileşiğin zeytin yapraklarında değişken oranlarda bulunduğunu göstermektedir. Örneğin, Manzanilla çeşidinde Ocak ayında 13,11 mg/g kuru yaprak düzeyinde, Picual çeşidinde ise Mart ve Ekim

aylarında yaklaşık 5–7 mg/g düzeylerinde verbaskozit belirlenmiştir (Martínez-Navarro vd., 2021). Kilis Yağlık çeşidinde yapılan bir çalışmada ise verbaskozit içeriği 21,07 mg/g ekstre ile oldukça yüksek bulunmuştur (Orak vd., 2019). Ayrıca, *in vitro* hücre kültürleri kullanılarak yapılan bir araştırmada, verbaskozit üretimi kuru ağırlık bazında 100 mg/g seviyesine kadar ulaşmış ve ortalama 50 mg/g düzeyinde üretim rapor edilmiştir (Blando vd., 2024). Diosmetin açısından bakıldığında, özellikle diosmetin-7-*O*-glukozit formu zeytin yapraklarında öne çıkmaktadır. Cornicabra, Picual ve Manzanilla çeşitlerinde yapılan analizlerde diosmetin türevlerinin 6,5–7 mg/g kuru yaprak düzeylerinde bulunduğu bildirilmiştir (Martínez-Navarro vd., 2021).

1.2.2. Triterpenoitler

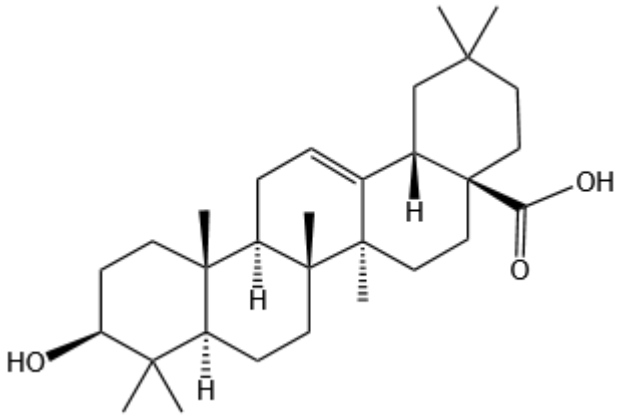
Zeytin yaprakları, dikkate değer miktarda pentasiklik triterpenoit içerir ve bu bileşikler arasında en baskın olanı, kuru bazda %3,0 ile %3,98 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunan oleanolik asittir. Diğer bir önemli triterpenoit olan uvaol ise %0,07 ile %0,14 arasında bir konsantrasyona sahiptir. Uvaolun kimyasal yapısına Şekil 1.7'de yer verilmiştir. Bu bileşiklerin konsantrasyonu, hasat/zamanlama ve çeşit türüne bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Markhali vd., 2020).



Şekil 1.7. Uvaol kimyasal yapısı

Yapılan bir çalışmada Picual zeytin çeşidinden haziran ayında toplanan yapraklarda toplam triterpenoit konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğunu ve kuru bazda yaklaşık 52,02 mg/g olduğunu gözlemlemiştir (Martín-García vd., 2019). Oleanolik asitin kimyasal yapısına Şekil 1.8'de yer verilmiştir. Oleanolik asit ve uvaol içeren triterpenoit bakımından zengin zeytin yapraklarının, diyabet ve enflamatuvar hastalıkların baskılanmasında etkili olduğu bulunmuştur (Markhali vd., 2020). Yapılan diğer bir araştırmada, hekzan ekstraksiyonu ile elde edilen oleanolik asit (yaklaşık 56,6 mg/g) ve uvaol (yaklaşık 37,8 mg/kg) içeren zeytin

yaprağı ekstraktlarının trombosit agregasyonuna karşı koruma sağlayabileceğini doğrulamıştır (Tsoumani vd., 2016).

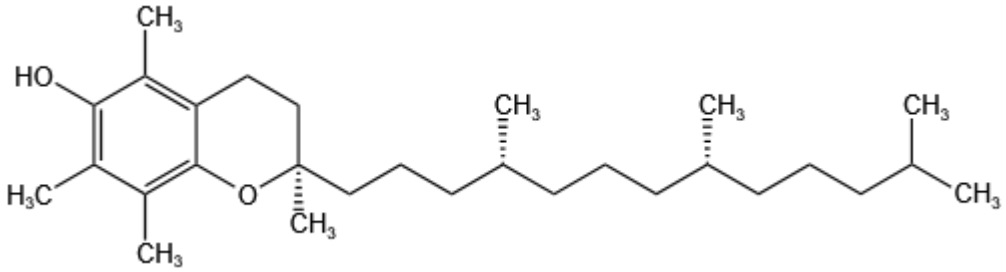


Şekil 1.8. Oleanolik asit kimyasal yapısı

Zeytin yapraklarında uvaol ve oleanolik asit en sık raporlanan triterpenik bileşikler olmakla birlikte, farklı araştırmalarda ursolik asit, maslinik asit, betulinik asit ve eritrodiol gibi diğer triterpenik bileşenlerin de bulunduğu ortaya konmuştur. Bir çalışmada, zeytin yapraklarından izole edilen oleanolik asit ve ursolik asidin antihipertansif ve kardiyoprotektif etkilerini deneysel modellerde göstermiştir (Somova vd., 2003). YPSK-MS analizlerinin yapıldığı bir çalışma sonucunda ise zeytin yapraklarında maslinik asit ve betulinik asidin varlığını belirlemiş, bu bileşiklerin özellikle antienflamatuar ve antikanser potansiyelleri açısından dikkat çekici olduğunu raporlamıştır (Japòn-Luján ve Luque de Castro, 2006). Tunus'a özgü zeytin yapraklarının kimyasal bileşiminin araştırıldığı çalışmada, ekstrelerin içinde eritrodiol gibi triterpenik alkol türevlerinin de bulunduğunu bildirmiştir (Bouaziz ve Sayadi, 2005).

1.2.3. Tokoferoller

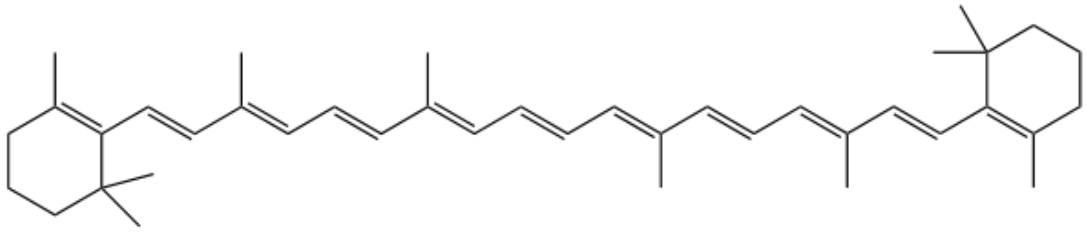
Tokoferoller, doğada bulunan antioksidanlar, genellikle E vitamini özelliklerine sahip olan ve yağda çözünebilen bileşikler olarak sınıflandırılır. Tokoferolün kimyasal yapısına Şekil 1.9'da yer verilmiştir. Bu bileşikler, fotosentetik aktiviteye sahip bitkiler ve diğer canlı organizmalar için özgüdür. Tokoferoller, tohumlar ve bitkisel yağlar gibi çoğu lipit bazlı gıdada bulunur ve bu tokoferollerin peroksitler gibi reaktif oksijen türlerinin aktivitelerini inhibe etme yoluyla sağladığı koruyucu etkisi nedeniyle son derece önemlidir (Markhali vd., 2020). Süperkritik CO_2 ekstraksiyon tekniğiyle tokoferol geri kazanımının optimizasyonuna yönelik yapılan araştırmalar, 1 saat ve 2 saatlik ekstraksiyon süreleriyle sırasıyla 100 g zeytin yaprağında toplam tokoferol içeriğinin 6,94 mg ve 10,10 mg olduğunu göstermiştir (De Lucas vd., 2002).



Şekil 1.9. Tokoferol kimyasal yapısı

1.2.4. Pigmentler

Bitki pigmentleri, öncelikle renk, ışık reaksiyonları (fotosentez), olgunlaşma ve bitki bileşenlerinin olgunlaşmasından sorumludur. Bitkilerde yaygın olarak bulunan klorofiller ve karotenoitler, renk özellikleri ve fonksiyonel özellikleri açısından değer taşır. Karotenoitler, hidrofobik (yağda çözünebilen) bileşikler olup, hücre zarlarının sarı/kırmızımsı turuncu rengini temsil ederler (Markhali vd., 2020). Karetenoitlerin kimyasal yapısına Şekil 1.10'da yer verilmiştir. Yapılan bir araştırmada, zeytin yapraklarındaki karotenoit konsantrasyonu, Neb Jmel ve Oueslati çeşitlerinde sırasıyla kuru bazda 26,90 ile 44,33 µg/g arasında değişmiştir. Karotenoitler ve klorofil bakımından zengin olan zeytin yaprakları, gıda fonksiyonelleştirmesi için büyük bir potansiyele sahiptir ve gıda sektörlerinde önemli bir pazar fırsatı sunabilir. Bu, pigment bakımından zengin zeytin yapraklarının zeytinyağına dâhil edilmesini içermektedir; bu uygulamanın yağın besinsel kalitesini artırmada etkili olduğu bildirilmiştir (Tarchoune vd., 2019).



Şekil 1.10. Karotenoit kimyasal yapısı

Klorofilin varlığı ve oranı, zeytin yapraklarının renk özelliklerini önemli ölçüde belirler (Markhali vd., 2020). Tunus zeytin yapraklarında (Oueslati çeşitleri) klorofil konsantrasyonunun kuru bazda yaklaşık 829,29 µg/g olduğu bildirilmiştir (Tarchoune vd., 2019). Yapraklardaki toplam klorofil oranı, farklı çeşitlerde büyük ölçüde değişebilir. Ayrıca, klorofil ve karotenoitlerin korunumu, yaprakların yaşam süresinin artışıyla birlikte potansiyel olarak artmaktadır (Markhali vd., 2020).

1.3. Zeytin Yaprağı Üzerine Yapılan Biyoaktivite Çalışmaları

1.3.1. Antioksidan Aktivite

Zeytin yaprağında bulunan olöropein, olöropein metaboliti olan hidroksitirozol ve diğer fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklere sahip olduğu, birçok araştırmada ortaya konulmuştur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, olöropein ve hidroksitirozolün, lipit peroksidasyonunu önlemede, E vitamini analoğu troloksa kıyasla daha etkili olduğu belirlenmiştir (Umeno vd., 2018). Başka bir araştırmada ise, zeytin yapraklarından elde edilen olöropeinin oksidatif hasar ile enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan bileşikler üzerindeki etkileri, alloksan verilmiş diyabetik tavşanlar üzerinde incelenmiş ve olöropeinin diyabetle ilişkili hiperglisemi ve oksidatif hasarı engelleyebileceği ve oksidatif stresle bağlantılı komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (Al-Azzawie ve Alhamdani, 2015). Ayrıca, bir diğer çalışmada hidroksitirozol ve olöropeinin, DNA ve lipit oksidasyonu üzerinde doğal ve sentetik antioksidanlara göre daha güçlü bir antioksidan etki sergilediği rapor edilmiştir (Reddy vd., 2015).

Zeytin yaprağı ekstresinde (ZYE) yer alan fenolik bileşiklerden olöropein, rutin, vanilin, kafeik asit ve bunların karışımının nitrit giderme yöntemine dayalı olarak değerlendirilen nitrit giderme kapasiteleri, 500 µM konsantrasyonda, sırasıyla %72,7, %47,8, %6,3, %92,2 ve %66,6 olarak bulunmuştur. Bu değerler, 1000 µM konsantrasyonda sırasıyla %86,8, %88,1, %11,3, %97,8 ve %84,8'e yükselmiştir. ZYE'deki tüm fenolik bileşikler (vanilin hariç), bireysel ve kombinasyon halinde güçlü nitrit giderme kapasiteleri göstermiştir. Bu sonuçlar, zeytin yaprağındaki fenolik bileşiklerin güçlü antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve nitrit kaynaklı hasara karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (Briante vd., 2003).

Çizelge 1.3. Zeytin yaprağının antioksidan aktivitesi

Kullanılan Kısım/ Hazırlanış	Antioksidan Aktivite	Test Yöntemi	Referans Bileşik	Referans
Yaprak sulu ekstresi	Yüksek (IC_{50} = 45,2 µg/mL)	Mikrodalga altında soya oksidasyonu	Troloks	Malheiro vd., 2013
Yaprak infüzyonu	İyi (IC_{50} = 85,6 µg/mL)	Hidroksil ve DPPH radikalleri	Troloks	Gonçalves vd., 2013

Çizelge 1.3. Devam. Zeytin yaprağının antioksidan aktivitesi

Kullanılan Kısım/ Hazırlanış	Antioksidan Aktivite	Test Yöntemi	Referans Bileşik	Referans
Etanollü yaprak ekstresi	Yüksek (IC_{50} = 50,1 µg/mL)	DPPH radikalleri	Gallik asit	Lafka vd., 2013
Sulu yaprak ekstresi	İyi (IC_{50} = 60,4 µg/mL)	ABTS testi	Troloks	Abaza vd., 2011
Yaprakların petrol eteri + etanol ekstresi	Orta (IC_{50} = 27,3 µg/mL)	MTT testi	Olöropein	Cumaoglu vd., 2011
Yaprakların aseton ekstresi	Çok iyi (IC_{50} = 39,7 µg/mL)	DPPH testi	Olöroepin	Korukluoğlu vd., 2010
Yaprak etanol ekstresi	Mükemmel (IC_{50} = 30,2 µg/mL)	DPPH testi	Olöropein	Lee ve Lee, 2010
Sulu-etanollü yaprak ekstresi	İyi (IC_{50} = 55,6 µg/mL)	ORAC testi	α-Tokoferol, Gallik asit	Marwah vd., 2007
Sulu yaprak ekstresi	İyi (MIC: 12,5 µg/mL)	Agar difüzyon	Streptomisin	Ko vd., 2009
Bakır formülleriyle püskürtülmüş yapraklar	Düşük aktivite (IC_{50} = 120,7 µg/mL)	FRAP testi	α-Tokoferol, Gallik asit	Ferreira vd., 2007

1.3.2. Antidiyabetik Aktivite

ZYE'nin hipoglisemik etkisi, hem deneysel hayvan modellerinde hem de diyabetli insanlarda çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. ZYE'nin hipoglisemik aktivitesi, antioksidan özelliklerine ve olöropein ile tanen gibi biyoaktif bileşiklerin varlığına atfedilmektedir (Temiz ve Temur, 2019).

Zeytin yapraklarındaki başlıca fenolik bileşiklerden biri olan olöropeinin, *α*-glukozidaz aktivitesini inhibe ederek bağırsakta karbonhidrat emilimini azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, olöropeinin glukozun hücresel alımını hızlandırarak plazma glukoz seviyelerinin düşmesine neden olduğu belirtilmiştir. ZYE'de bulunan hidroksitirozol gibi diğer fenolik bileşiklerin de hipoglisemik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Zheng vd., 2021).

Çizelge 1.4. Zeytin yaprağının antidiyabetik aktivitesi

Ekstre/ Bileşik Türü	Hastalık/ Deney	Model	Etkili Doz	Referans İlaç	Referans
Zeytin yaprağı biyoaktif bileşenleri (olöropein, hidroksitirozol)	İnsülin duyarlılığı iyileştirme	Orta yaşlı kilolu erkekler	58,8 mg	-	De Bock vd., 2013
Yaprakların sulu ekstresi	Antidiyabetik deney	Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlar	200 mg/ kg	Metformin	El-Amin vd., 2013
Yaprakların etanolik ekstresi	Antidiyabetik aktivite	Yetişkin erkek Wistar sıçanları	0,5 g/kg	Glibenklamid	Eidi vd., 2009
Olöropein ve hidroksitirozol	Antidiyabetik ve antioksidan aktiviteler	Yetişkin erkek Wistar sıçanları	16 mg/ kg	Troloks	Jemai vd., 2009
Olöropein	Hipoglisemik ve antioksidan etkiler	Erkek Yeni Zelanda tavşanları	20 mg/ kg	Alloksan	Al-Azzawie ve Alhamdani, 2006

1.3.3. Antihiperlipidemik Aktivite

Çeşitli çalışmalar, ZYE'nin serum kolesterol ve trigliserit seviyelerini anlamlı ölçüde azaltabildiğini ortaya koymuştur. ZYE'nin hipokolesterolemik etkileri, olöropein, hidroksitirozol ve olöropein aglikon gibi fenolik bileşiklere atfedilmektedir (Sokooti vd., 2020). Bu bileşiklerin düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (DYL) oksidasyonunu inhibe ettiği ve lipit metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir (Ölmez vd., 2015).

ZYE'nin kolesterol düşürücü etkilerini ortaya koyan mekanizma birden fazla yolak içermektedir. Zeytin yaprağındaki fenolik bileşikler, karaciğerin lipit sentezleme kapasitesini azaltabilir, DYL partiküllerini oksidasyondan koruyabilir ve kolesterol metabolizmasını değiştirebilir (Sokooti vd., 2020). Ayrıca, ZYE'nin, karaciğerde lipit metabolizmasında rol oynayan peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa (PPARα) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Yoon vd., 2015).

Yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen sıçanlarda aterojenik lipit profilinin incelendiği bir çalışmada, tüm gruplara günlük 50-100 mg/kg dozlarında ZYE oral olarak uygulanmıştır. Pozitif kontrol grubu ise günlük 20 mg/kg dozunda atorvastatin ile tedavi edilmiştir. Sekiz haftalık uygulama sonunda, ZYE verilen sıçanların serum lipit profili değerlendirilmiş ve total kolesterol ile DYL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgular, ZYE'nin ateroskleroz üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Ölmez vd., 2015).

1.3.4. Antihipertansif Aktivite

ZYE'nin antihipertansif etkileri, olöropein, hidroksitirozol ve flavonoitler gibi polifenolik bileşiklerin yüksek içeriğine atfedilmektedir. Bu biyoaktif bileşiklerin etkilerini, vazodilatasyon, oksidatif stresin inhibisyonu ve renin-anjiotensin sisteminin modülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir (Lockyer vd., 2016).

Çizelge 1.5. Zeytin yaprağının antihipertansif aktivitesi

Ekstre/ Bileşik	Test Türü	Uygulanan Doz	Ana Bulgular	Referans
Uvaol, ursolik asit ve oleanolik asit	Kardiyotonik	-	Uvaol ve oleanolik asit için olumlu etkiler gösterdiği belirtilmiştir.	Somova vd., 2004
Yaprakların etanollü ekstresi	Antihipertansif	Günde 2 kez 500 mg	Kan basıncını düşürücü etkiler gözlemlenmiştir.	Susalit vd., 2011
Yaprak ekstresi (EFLA 943)	*İn vivo* çalışmalar	100 mg/kg	100 mg/kg dozda aktif olduğu gözlemlenmiştir.	Fehri vd., 1995
Yaprak ekstresi (EFLA 943)	Klinik çalışma	1000 mg	Kan basıncında belirgin düşüş tespit edilmiştir.	Perrinjaquet-Moccetti vd., 2008
Oleanolik ve ursolik asit	*İn vivo* çalışmalar	60 mg/kg	60 mg/kg dozda aktif bulunmuştur.	Somova vd., 2003

1.3.5. Antienflamatuvar ve Antinosiseptif Aktivite

ZYE'nin güçlü antienflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ZYE'nin, murin makrofajlarında palmitat kaynaklı enflamasyonu hücre polarizasyonunu düzenleyerek azaltabileceği bulunmuştur. Çalışma, olöropein açısından zengin olan ZYE'nin, proenflamatuvar sitokin üretimini inhibe ettiğini ve inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu modüle ettiğini ortaya koymuştur (Cicco vd., 2020).

ZYE'nin antienflamatuar ve antinosiseptif etkileri, sıçanlarda deneysel kolit modelinde de gösterilmiştir. Bir çalışmada, hidroalkolik ZYE'nin enflamatuvar sitokinleri baskılayabildiği ve etkilerini nitrerjik ve opioiderjik sistemler aracılığıyla gerçekleştirdiği bulunmuştur (Fakhraei vd., 2014).

Yapılan başka bir çalışmada olöropeinin metaboliti olan hidroksitirozolün, proenflamatuar sitokinler, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonu üzerinde doza bağlı bir baskılayıcı etkiye sahip olduğu belirlenmiş; bu doğrultuda hidroksitirozolün güçlü bir antienflamatuvar etki gösterdiği rapor edilmiştir (Zhang vd., 2009).

Çizelge 1.6. Zeytin yaprağının antienflamatuar ve antinosiseptif aktivitesi

Ekstre/Bileşik	Hastalık/Test	Hayvan Modeli	Etkili Doz	Referans İlaç	Referans
Oleanolik asit	Antinosiseptif	Dişi CD-1 fareler (Barselona, İspanya)	-	İbuprofen, pregabalin, baklofen	Nieto vd., 2013
Kuru yaprak etanolik ekstresi	Antinosiseptif, antihiperaljezik	Erkek Wistar fareler	200 mg/Kg	Morfin	Esmaeili-Mahani vd., 2010

1.3.6. Antimikrobiyal Aktivite

ZYE'nin, antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerinden sorumlu çeşitli polifenolik bileşikler içermektedir. Bu polifenollerin geniş bir bakteri, mantar ve virüs yelpazesinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Şahin vd., 2017).

Çeşitli çalışmalar, ZYE'nin *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ve *Salmonella enteritidis* gibi gıda kaynaklı patojenler dâhil olmak üzere hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkilerini bildirmiştir. Antimikrobiyal aktivitenin sıklıkla konsantrasyona bağlı olduğu, ekstrenin yüksek konsantrasyonlarının daha güçlü inhibe edici etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Şahin vd., 2017).

Bir çalışmada, cilt hastalıklarına yol açan mantarların %1,25 (ağırlık/hacim) ZYE ile 3 günlük maruziyet sonucunda üremelerinin durduğu, %1'lik ekstresinin *Candida albicans* üzerinde 24 saat içerisinde etkili olduğu ve %0,6'lık ekstresinin ise *Escherichia coli* patojenini 3 saat içerisinde tamamen yok ettiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, ZYE'nin güçlü bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Markin vd., 2003).

Çizelge 1.7. Zeytin yaprağının antimikrobiyal aktivitesi

Kullanılan Kısım/ Hazırlanış	**Analiz**	**Aktivite**	**Metot/ Referans İlaç**	**Referans**
Yapraktan hidrodistilasyon ile elde edilen uçucu yağ	Antibakteriyel ve antifungal	Elde edilen sonuçlar, antibakteriyel aktiviteleri göstermiş ancak etkileri çevreleyen literatürle karşılaştırıldığında orta seviyede değerlendirilmiştir.	Dilüsyon yöntemi/ DMSO	Brahmi vd., 2012
Yaprak sulu ekstresi	Antimikrobiyal	Antimikrobiyal etki yüksek olmasa da anlamlı bir etkinlik gösterilmiştir.	Disk difüzyon yöntemi/ eritromisin	Keskin vd., 2012
Yaprakların aseton ekstresi	Antibakteriyel	Güçlü bir etki göstermekte, ancak bazı mikroorganizmalara karşı sınırlı etkisi bulunmuştur.	Disk difüzyon yöntemi/ olöropein	Korukluoğlu vd., 2012
Yaprağın aseton ekstresi + olöropein	Antibakteriyel	Kombinasyon etkiyi artırmış ve etkili sonuçlar elde edilmiştir.	Disk difüzyon yöntemi /olöropein	Korukluoğlu vd., 2012
Yaprak etanol ekstresi	Antimikrobiyal	Yaprak ekstresi yüksek etki göstermiş, aynı tür çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.	Kağıt disk difüzyon yöntemi/ olöropein	Lee ve Lee, 2010

Çizelge 1.7. Devam. Zeytin yaprağının antimikrobiyal aktivitesi

Kullanılan Kısım/ Hazırlanış	Analiz	Aktivite	Metot/ Referans İlaç	Referans
Yaprak sulu ekstresi	Antimikrobiyal	Etkinlik, streptomisinle karşılaştırıldığında daha düşük olsa da anlamlıdır.	Disk difüzyon yöntemi/ streptomisin	Ko vd., 2009
Yüksek yoğunluklu yaprak ekstresi	Antimikrobiyal	Yüksek yoğunluklu ekstrenin etkisi, birçok mikroorganizmaya karşı etkili bulunmuştur.	Agar seyreltme ve et suyu mikroseyreltme	Sudjana vd., 2009
Yaprak sulu ekstresi	Antifungal	Antifungal etki gösteren bu ekstrenin diğer ilaçlarla kıyaslandığında daha güçlü olduğu bulunmuştur.	Disk difüzyon/ olöropein	Korukluoğlu vd., 2008

1.3.7. Antikanser Aktivite

Zeytin yapraklarındaki ana polifenol olan olöropein, ZYE'nin kanser karşıtı aktivitelerinden sorumlu ana biyoaktif bileşik olarak belirlenmiştir (Ruzzolini vd., 2018). Olöropein, çeşitli kanser hücre hatlarında apoptoz indüklemek, hücre proliferasyonunu inhibe etmek ve metastazı baskılamak gibi etkiler gösterdiği bulunmuştur (Vanella, 2012).

Olöropein, insan kolon adenokarsinomu (HT-29) hücreleri üzerindeki etkinliği açısından, hidroksitirozol adlı hidroliz ürünleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, hücre proliferasyonunu tespit etmek için sulforhodamin B (SRB) testi, apoptozu ve HIF-1α ve p53'ün düzenlenmesindeki değişiklikleri değerlendirmek için ise akış sitometrisi ve Western blot yöntemleri kullanılmıştır. Hücre büyümesi inhibisyonu sonuçları, hidroksitirozolün olöropeinden daha aktif olduğunu göstermiş ancak apoptoz hücre

popülasyonunda olöropein anlamlı bir artış göstermiştir. Sonuçlar, olöropeinin HT-29 hücrelerinde büyümeyi sınırladığını ve p53 yolu aracılığıyla apoptozu indüklediğini, ayrıca HIF-1α'nın hipoksiye yanıtını adapte ederek etkili olduğunu ortaya koymuştur. Olöropein ve ZYE, uyarılmamış lenfositler üzerindeki etkileri açısından incelenmiştir. Bu çalışmalar, herhangi bir sitotoksik etki üretmediğini ancak konsantrasyona bağlı olarak lenfositlerde yüksek proliferasyon indükleyerek uyarıcı bir etki gösterdiğini gözlemlemiştir (Hashmi vd., 2015).

Çizelge 1.8. Zeytin yaprağının antikanser aktivitesi

Ekstre/Bileşik	Kullanılan Hücre Hattı	Aktivite	Referans İlaç	Referans
Hidroksitirozol ve hidroksitirozol laurat	İnsan monosit hücre hattı	Apoptozisi önlemede güçlü bir etki gösterilmiştir	H_2O_2	Burattini vd., 2013
Oleanolik asit	İnsan hepatoma hücre hattı HepG2	Hücre proliferasyonunu engellemede yüksek etkinlik	5-Bromodeoksiuridin	Fares vd., 2011
Yaprakların metanolik ektresi, eritroidol, valol, oleanolik asit ve maslinik asit	MCF-7 insan meme kanseri hücre hatları	Kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etmede yüksek etkinlik	Troloks	Allouche vd., 2011
Zeytin yapraklarının su ve metanolik ekstreleri	İnsan meme adenokarsinomu (MCF-7), insan idrar kesesi karsinomu (T-24), ve sığır beyin kapiller endotelyal (BBCE)	Hücre hattında %70-81 etkili büyüme inhibisyonu	FGF-2	Goulas vd., 2009

Çizelge 1.8. Devam. Zeytin yaprağının antikanser aktivitesi

Ekstre/Bileşik	Kullanılan Hücre Hattı	Aktivite	Referans İlaç	Referans
Yaprakların sulu ekstresi	MKN45 (mide kanseri), MCF7 (meme kanseri), NCI-H460 (akciğer kanseri), HCT116 (kolon kanseri)	Çeşitli kanser türleri üzerinde anlamlı etki gözlemlenmiştir	MTT	Ko vd., 2009
Yaprak ekstresi	MKN45, HCT116, NCI-H460 ve MCF7	Aktivite doza bağlı olarak artış göstermektedir	Kaspaz-3	Ko vd., 2009
Maslinik asit	HT29 insan kolon kanseri hücre hattı	Etkinin doza göre artışı gözlemlenmiştir	Hidroksitirozol	Hashim vd., 2014
Olöropein	HeLa insan servikal karsinoma hücreleri	Etki seviyesi, doz arttıkça yükselmiştir	-	Yao vd., 2014

1.3.8. Mide Koruyucu Etki

İn vitro çalışmalar, ZYE'nin, gastrik ülserlere önemli ölçüde katkıda bulunan *Helicobacter pylori* de dâhil olmak üzere çeşitli gastrik patojenlerin büyümesini inhibe edebileceğini ortaya koymuştur. Zeytin yaprağının antimikrobiyal aktivitesi, polifenolik bileşiklerine bağlanmaktadır (Villalva vd., 2022).

Ayrıca, ZYE'nin gastrik yaralanma üzerine yapılan hayvan modellerinde gastroprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir. ZYE'nin oral yolla verilmesi, etanol kaynaklı gastrik lezyonları ve midedeki oksidatif hasarı hafifletebilmiştir (Musa vd., 2021).

Zeytin yaprağının gastroprotektif mekanizmaları, enflamatuvar yanıtların modülasyonu, antioksidan savunmaların güçlendirilmesi, gastrik asit salgısının inhibe edilmesi ve gastrik mukozal iyileşmenin teşvik edilmesi gibi birden fazla yolu içerebilir (Musa vd., 2021).

1.3.9. Nöroprotektif Etki

ZYE ve ana polifenolü olan olöropein, iskemiye bağlı beyin hasarı ve inme üzerine yapılan deneysel modellerde nöroprotektif etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Nöroprotektif mekanizmalar, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin iyileştirilmesi, beyin ödeminin azaltılması ve nöroenflamasyonun hafifletilmesini içermektedir (Barca vd., 2021). Ayrıca, olöropein ve zeytin yaprağının bir başka polifenolü olan hidroksitirozol, nöroprotektif etkilerine katkıda bulunan antioksidan, antiapoptotik ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Calahorra vd., 2019).

Ayrıca, ZYE ve biyoaktif bileşenleri, Parkinson hastalığı ve omurilik yaralanması gibi diğer nörolojik durumlarda nöroprotektif potansiyel göstermiştir. Nöroprotektif mekanizmalar, oksidatif stresin modülasyonu, nöroenflamasyonun düzenlenmesi ve miyelin bütünlüğünün korunmasını içermektedir (Giacometti ve Grubić-Kezele, 2020).

İlginç bir şekilde, ZYE ve polifenollerinin nöroprotektif etkileri, nöronal hayatta kalma ve fonksiyonda rol oynayan SIRT1 yolakları dâhil olmak üzere çeşitli sinyal yolaklarını düzenleme yeteneklerine bağlanmaktadır (Giacometti ve Grubić-Kezele, 2020).

1.4. Dozaj ve Yan Etki

ZYE, özellikle hipertansiyon, diyabet ve diğer metabolik bozuklukların yönetimindeki potansiyel sağlık faydaları nedeniyle önemli bir ilgi görmüştür. ZYE dozu, hedeflenen özel sağlık sonuçlarına bağlı olarak değişiklik göstermekte olup, çalışmalar farklı durumlar için etkili aralıklar önermektedir.

Hipertansiyon tedavisinde, günde iki kez 500 mg ZYE kullanımı, evre-1 hipertansiyonu olan bireylerde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını etkili bir şekilde düşürmüştür. Bu etkinin, standart bir antihipertansif ilaç olan ve günde iki kez 12,5–25 mg dozlarında uygulanan Kaptopril ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir (Susalit vd., 2011). Sınırda hipertansiyonu olan bireyleri içeren bir çalışmada, günlük 500 mg ve 1.000 mg dozları, kan basıncında anlamlı düşüşlere yol açmış ve doz bağımlı bir yanıt ortaya koymuştur (Sirtori ve vd., 2015).

Diyabet yönetimi bağlamında, ZYE'nin hipoglisemik etkiler gösterdiği bilinmektedir. Bir çalışmada, günlük 51,1 mg olöropein alımının, orta yaşlı ve fazla kilolu erkeklerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde artırdığı ve kan glukoz seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (Bock vd., 2013). Ayrıca, bir diğer çalışmada, 500 ila 2.000 mg aralığında toz ZYE dozlarının

insanlarda kan glukoz kontrolü için genellikle güvenli ve etkili olduğu vurgulanmıştır (Omagari vd., 2021).

ZYE'nin güvenlik profili de dikkat çekicidir. Araştırmalar, yüksek dozlarda bile ZYE'nin genellikle güvenli olduğunu ve anlamlı bir yan etki bildirilmediğini göstermektedir (Tek ve Ağagündüz, 2020). Bu güvenlik, çeşitli hayvan modellerinde ZYE'nin etkilerini inceleyen çalışmalarla da desteklenmekte olup, yüksek dozların bile toksisiteye yol açmadığı ortaya konmuştur (Saeed, 2024).

Özetle, ZYE, kan basıncı ve glukoz metabolizması üzerinde faydalı etkileri olan umut verici bir doğal takviyedir. Hipertansiyon için etkili dozlar genellikle günlük 500 mg ile 1.000 mg arasında değişirken, diyabet yönetimi için yaklaşık 51,1 mg olöropein veya 500 ila 2.000 mg toz özüt dozları önerilmektedir. Güvenliği ve etkinliği göz önüne alındığında, ZYE, kardiyovasküler ve metabolik sağlığı iyileştirmeye yönelik diyet müdahalelerine değerli bir katkı sağlayabilir.

1.5. Gebelikte Kullanım

Gebelik sırasında ZYE kullanımı, bu özel popülasyonda güvenlik ve etkinlik konusunda sınırlı araştırma bulunması nedeniyle dikkatli bir şekilde ele alınması gereken bir konudur. Bir çalışmada, ZYE'nin insan plasenta dokularında enflamatuvar sitokin üretimini baskılayabileceği ve enflamatuvar aktiviteyi modüle edebileceği belirtilmiştir; bu durum, gebelik sırasında enflamasyonu azaltmada potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu faydalı olabilir, çünkü aşırı enflamasyon çeşitli gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Ancak, yazarlar ayrıca zeytin yaprağı özünün insan plasenta fonksiyonu ve fetal gelişim üzerindeki spesifik etkilerinin büyük ölçüde araştırılmamış olduğunu vurgulayarak, gebeler için güvenlik profilleri ve dozaj önerilerinin belirlenmesi amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir (Kaneko vd., 2019).

ZYE çeşitli sağlık faydaları gösterse de, gebelik sırasında kullanımı sınırlı araştırma mevcut olduğundan temkinli bir şekilde ele alınmalıdır. Hamile kadınlar, ZYE'yi diyetlerine dâhil etmeden önce, hem kendi sağlıkları hem de gelişmekte olan fetüsleri için güvenliği sağlamak adına sağlık profesyonellerine danışmalıdır. ZYE'nin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini netleştirmek ve uygun dozajları belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.6. İlaç Etkileşmeleri

ZYE'nin çeşitli ilaçlar ve sağlık durumlarıyla etkileşimleri, özellikle kronik sağlık sorunları olanlar veya birden fazla ilaç kullananlar için, bu takviyeyi ya da bitkisel desteği kullanan bireylerde önemli bir husustur.

Önemli bir kaygı alanı, ZYE ile antidiyabetik ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimdir. ZYE, hipoglisemik etkiler göstererek, metformin veya sülfonilüreler gibi diyabet ilaçlarının kan şekeri düşürme etkilerini artırabilir. Bu sinerjik etki, dikkatli bir şekilde izlenmezse hipoglisemiye yol açabilir (Wainstein vd., 2012). Örneğin, bir çalışma, ZYE'nin α-amilaz aktivitesini inhibe edebileceğini, böylece karbonhidrat emilimini azaltarak kan glukoz seviyelerinin düşmesine yol açabileceğini göstermiştir (Koch ve Deo, 2016). Bu nedenle, antidiyabetik ilaç kullanan hastalar, ZYE kullanmaya başlamadan önce kan şekeri seviyeleriyle ilgili olumsuz etkilerden kaçınmak için sağlık profesyonellerine danışmalıdır.

Glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra, ZYE aynı zamanda antihipertansif ilaçlarla etkileşime girebilir. ZYE 'nin antihipertansif özellikleri, ACE inhibitörleri veya kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçların etkilerini tamamlayarak, potansiyel olarak aşırı düşük kan basıncına yol açabilir (Hermans vd., 2020; Wong vd., 2014). Bir çalışmada, ZYE takviyesi ile kan basıncında önemli düşüşler gözlemlenmiş, bu durum hipertansiyonu olan bireyler için faydalı olabilir, ancak zaten kan basıncını düşüren ilaç kullananlar için risk oluşturabilir (Yoon vd., 2015).

Ayrıca, ZYE'nin antioksidan özellikleri, bazı kemoterapötik ajanların etkinliğini etkileyebilir. Bazı çalışmalar, antioksidanların kemoterapi ilaçlarının etkisiyle etkileşime girerek, bu ilaçların etkinliğini azaltabileceğini öne sürmektedir (Fares vd., 2011). Bu nedenle, kanser tedavisi gören hastalar, ZYE kullanımını onkologlarıyla görüşmeli ve tedavi rejimlerini etkilemediğinden emin olmalıdır.

Ayrıca, ZYE, özellikle ilaç metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450 enzimlerini etkileyerek bazı ilaçların metabolizmasını da etkileyebilir (Pang vd., 2021). Bu, çeşitli ilaçların plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir ve bu da ya toksisitenin artmasına ya da terapötik etkilerin azalmasına yol açabilir.

1.7. Toksisite

ZYE'nin, özellikle olöropein açısından zengin olanlarının toksisite profili, önemli ölçüde araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalar, ZYE'nin genellikle toksik olmadığını, hatta yüksek dozlarda bile güvenli olduğunu göstermektedir. Örneğin, %14 olöropein içeren zeytin yaprağı ekstresinin tek seferlik 5000 mg/kg oral uygulamasını içeren bir toksisite testinde, sıçanlarda herhangi bir ölüm görülmemiş ve bu bileşiğin olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu belirtilmiştir (Zheng vd., 2021). Ayrıca, yapılan bir çalışma gentamisin ve karbon tetraklorür kaynaklı nefrotoksisiteye karşı ZYE'nin koruyucu etkiler gösterdiğini ve bu özelliğinin önemli bir toksisiteye yol açmadan terapötik potansiyele işaret ettiğini ortaya koymuştur (Abdel-Gayoum vd., 2015).

ZYE'nin koruyucu etkileri nefrotoksisite ile sınırlı kalmamaktadır. Araştırmalar, bu ekstrelerin hepatoprotektif özellikler sergilediğini ve karbon tetraklorür ile kadmiyum gibi toksik maddelerin neden olduğu oksidatif hasarı etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir. Özellikle olöropein açısından zengin ekstrelerin, malondialdehit (MDA) seviyelerini düşürerek ve antioksidan enzim aktivitesini düzenleyerek karaciğer hasarını hafiflettiği kanıtlanmış, bu durum ekstrelerin toksik olmayan doğasını daha da desteklemiştir (Jemai vd., 2020). Ayrıca olöropeinin, insan endotelyal hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde oksidatif stresi azaltarak, antioksidan savunmaları güçlendirdiği ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretimini azalttığı bildirilmiştir (Torul vd., 2020).

Ayrıca, ZYE'nin güvenli olduğu, uzun süreli maruziyet veya yüksek dozlarda dahi toksik olmadığını gösteren çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Örneğin, bir derleme çalışması, toksisite araştırmalarının tutarlı bir şekilde ZYE'nin tüketim için güvenli olduğunu ortaya koyduğunu ve bu durumun bu ekstrelerin diyet takviyesi olarak kullanım potansiyelini güçlendirdiğini vurgulamaktadır (Tek ve Ağagündüz, 2020). Bu durum, ZYE'nin çeşitli hayvan modellerinde üreme toksisitesine ve oksidatif hasara karşı koruma sağladığını gösteren bulgularla daha da desteklenmektedir (Park vd., 2022).

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar, özellikle olöropein açısından zengin ZYE'nin güçlü bir güvenlik profiline sahip olduğunu ve çeşitli toksisite türlerine karşı önemli koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Antioksidan özellikleri ve oksidatif stresi hafifletme yetenekleri, bu ekstrelerin terapötik potansiyelini artırırken, yüksek dozlarda dahi toksik olmayan bir yapıyı korumalarını sağlamaktadır.

Son yıllarda, zeytin yaprağının doğrudan kullanımı veya zeytin yaprağından elde edilen ekstrelerle hazırlanan birçok ürün piyasaya sürülmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu ürünler; yaprak, bitkisel çay, toz, katı veya sıvı formda bulunabilir. Bu tez çalışmasının amacı, piyasadan temin edilen ürünler üzerinde kalite kontrol analizleri yaparak uygunluklarını belirlemektir. Bu doğrultuda, yaprak veya yaprak tozundan oluşan ürünlerin farmakope analizleri, Türk Farmakopesi'nde (2017) yer alan "Zeytin Yaprağı" monografı doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Ekstre içeren ürünlerde ise; farmakopede belirtilen YPSK yöntemi kullanılarak olöropein miktarı tayin edilecektir. Ürünlerin farmakope standartlarına uygunluğu da değerlendirilecektir.

Bu çalışma, piyasada bulunan zeytin yaprağı ve zeytin yaprağı ekstrelerinin kalitesi ve güvenilirliğini araştırarak tüketicilere ve sağlık profesyonellerine güvenilir bilgi sağlamayı amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, zeytin yaprağının farmakolojik etkileri, halk arasında kullanım şekilleri ve piyasada mevcut ürünlerin farmakope standartlarına uygunluğu incelenecektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırmamızda, Ankara'nın Kızılay, Bahçelievler ve Yaşamkent bölgelerindeki beş farklı aktardan kuru yaprak numuneleri, internet üzerinden temin edilen beş farklı çay markasına ait örnekler ve zeytin yaprağı ekstresi içeren beş farklı firmadan sağlanan numuneler kullanılmıştır. Çalışmada bu materyaller drog olarak değerlendirilmiştir. Drogların Türk Farmakopesi 2017 kriterlerine uygunluğu incelenmiştir. Numuneler şu şekilde kodlanmıştır: yapraklar (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5), çaylar (Ç1, Ç2, Ç3, Ç4, Ç5) ve ekstreler (E1, E2, E3, E4, E5).

2.2. Yöntem

Türk Farmakopesi (2017) standartlarına göre, toplamda 10 farklı zeytin yaprağı numunesi (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Ç1, Ç2, Ç3, Ç4, Ç5) üzerinde çeşitli test ve analizler gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar tanıma (makroskobik analiz, mikroskobik analiz, ince tabaka kromatografisi), testler (kurutmada ağırlık kaybı, toplam kül) ve tayin (YPSK) aşamalarını kapsamaktadır. Makroskobik tanım işlemleri sırasında yaprak drogları bütün halde incelenmiştir. Mikroskobik analizler, kurutmada ağırlık kaybı ve toplam kül analizleri için droglar önce değirmende ince toz haline getirilmiştir. Ayrıca, zeytin yaprağı kuru ekstresi içeren numuneler (E1, E2, E3, E4, E5) için ilgili monograflar temel alınarak ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp ve YPSK analizleri yapılmıştır.

2.2.1. Yaprak ve Çay Numuneleri

Türk Farmakopesi'ne göre zeytin yaprağı ''*Olea europaea* L.'nin kurutulmuş yaprağı'' olarak tanımlanır. Farmakope'de ''Olive Leaf'' ve ''Olea folium'' başlıklarıyla yer almaktadır. Kuru drog içeriğinde en az %5 olöropein olması beklenir.

2.2.1.1. Makroskobik İnceleme

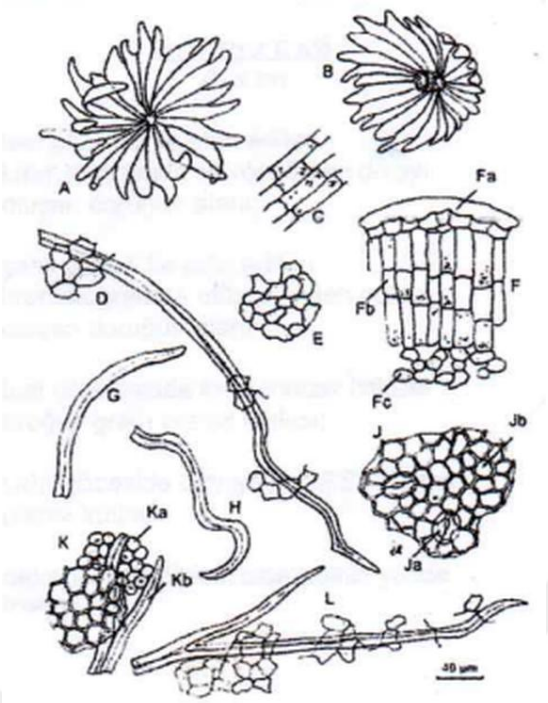
Farmakopeye uygun bir zeytin yaprağı: yaprak basit, kalın, derimsi, lanseolattan obovata doğru, 30-50 mm uzunluğunda, 10-15 mm genişliğinde, tepesi mukronat ve tabanda kısa bir sapa doğru daralır; kenarlar tam ve eksende uzak olan yukarı aşağı doğru eğilmiştir. Üst yüzü grimsi-yeşil, pürüzsüz ve parlak, alt yüzü soluk, özellikle orta damar ve ana yan damarlar boyunca tüylüdür. Elimizde yer alan 5 adet yaprak numunesinin farmakopede yer alan bu tanımlara uygunluğu değerlendirilmiştir (Türk Farmakopesi, 2017).

2.2.1.2. Mikroskobik İnceleme

O. europaea numunelerinin mikroskop analizi için, 5 adet kuru yaprak ve 5 adet çay numunesi değirmende toz haline getirilmiştir. Değirmende toz haline getirilen numunelerin rengi sarımsı-yeşildir.

Toz halindeki numunelerden kloral hidrat çözeltisi R kullanılarak preparatlar hazırlanmıştır. Temiz bir lama 1 damla kloralhidrat çözeltisi R damlatılarak, çözeltiyle ıslatılan iğne yardımıyla toz numuneler alınmış, lam üzerine konulmuş ve homojen şekilde yayılmıştır. Lamel 45 derece açıyla kapatılmış ve preparat hafif şekilde ısıtılarak lam-lamel arasındaki hava kabacıklarının giderilmesi sağlanmıştır. Nemli bir bezle lamın alt tarafı silinmiş ve preparatlar incelemeye hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan preparatlar Leica mikroskop yardımıyla incelenmiştir. Mikroskobun 10x'luk objektifinde saptanan bileşenler 10x ve 40x'lik objektiflerdeki görüntüleri bilgisayar yardımıyla fotoğraflanmıştır.

Farmakope'ye göre tozların şu tanısal özellikleri göstermesi beklenir: ''Küçük, kalın duvarlı ve çok köşeli hücreler ile yüzeyden görünüşte epiderma parçaları ve sadece alt epidermada bulunan, küçük anomositik stomalar; kesit görünüşte lamina parçaları kalın bir kütikula, 3 hücre tabakasından ibaret bir palizat ve küçük hücreli bir sünger parenkima gösterir; çok kalın duvarlı ve çoğunlukla sklerenkima demeti gibi küt veya nadiren çatallaşmış uçlar, izole veya mezofil parenkiması ile ilişkili çok sayıda taş hücresi; merkezdeki tek hücreli saptan ışınlar saçan, kalkan şeklinin kenarındaki bitişik pürüzlü düzensiz, çentikli görünüş veren, birkaç 10-30 ince duvarlı hücreli, bol, çok geniş kalkanımsı tüyler içerir'' (Türk Farmakopesi, 2017).



Şekil 2.1. Zeytin yaprağı toz bitkisel droğunun mikroskobik tanıma testi için çizimleri (Türk Farmakopesi, 2017, s: 4471)

Çizelge 2.1. Zeytin yaprak droğunun karakteristik elementleri (Türk Farmakopesi, 2017, s: 4471)

A	Peltat tüy, yukarıdan görünüm
B	Peltat tüy, aşağıdan görünüm
C	Palizat parenkiması
D,G,H,L	Sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları ile beraber, sklerenkima demetine benzer taş hücreleri
E	Sünger parenkiması
F	Enine kesitte, kalın kütikula (Fa), 3 tabaka hücrelerden oluşan palizat parenkiması (Fb) ve sünger parenkiması (Fc) gösteren lamina parçası
J	Anomositik stoma (Ja) ve peltat tüyünün izi (Jb) bulunan alt epiderma parçası
K	Yüzeyden görünümde, altında yatan palizat parenkiması (Ka) ve sünger mezofilinin taş hücreleri (Kb) bulunan üst epiderma parçası

2.2.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yapabilmek için test ve şahit çözelti hazırlanmıştır. Farmakope doğrultusunda test çözeltisi için 1 g toz edilmiş bitkisel droğa 10 ml metanol R ilave edilmiş, geri çeviren soğutucu altında 15 dk kaynaltılmıştır. Soğutulmuş ve süzülmüştür. Şahit çözelti için 10 mg olöropein R ve 1 mg rutin R, 1 ml metanol R'de çözülmüştür. İTK silika jel plak R kullanılmıştır. Hareketli faz olarak su R, metanol R, metilen klorür R (1,5:15:85 h/h/h) hazırlanmıştır. Uygulama 10 µL bantlar şeklinde gerçekleştirilmiştir. Havada kurutma yapılmış, tespiti için vanilin reaktifi R püskürtülmüş ve 100-105 ºC'de 5 dk ısıtılmış; gün ışığında incelenmiştir (Türk Farmakopesi, 2017).

Yaprak ve çay numuneleri için farmakopeye göre 10 cm'nin üzerinde bir sürüklenme olması beklenir. Şahit çözelti ve test çözeltisi ile elde edilen kromatogramlarda bulunan lekelerin sıralaması aşağıda görülmektedir. Ayrıca, test çözeltisi ile elde edilen kromatogramlarda başka soluk lekeler bulunabilir (Türk Farmakopesi, 2017).

Çizelge 2.2. Zeytin yaprak droğunun İTK kromatogramı (Türk Farmakopesi, 2017, s: 4472)

Plağın üstü	
	Koyu menekşe-mavi bir leke
Olöropein: kahverengimsi-yeşil bir leke	Kahverengimsi-yeşil bir leke (Olöropein)
Rutin: sarı bir leke	
Şahit çözelti	Test çözeltisi

2.2.1.4. Kurutmada Kayıp

Türk Farmakopesine göre 1.000 g toz edilmiş *O. europaea* yaprak droglarında 105 ºC sıcaklıkta, 2 saat kurutularak tespit edildiğinde kayıp oranı en fazla %10,0 kabul edilmektedir. Deney öncesinde cam tartım kapları 1 saat, 105 ºC etüvde bekletilmiştir. Sonrasında desikatörde soğutup, tartılarak daraları belirlenmiştir. Numunelerden 1'er gram tam tartım alınmıştır. Numuneler sabit ağırlığa gelinceye kadar 105 ºC etüvde 2 saat kurutulmuştur. Kurutma sonrasında oluşan kayıp hesaplanmıştır. Yaprak ve çay numunelerinin her biri için 2 paralel olmak üzere toplam 20 numune ile çalışılmıştır (Türk Farmakopesi, 2017).

Şekil 2.2. 105 ºC etüvde yaprak droglarının kurutmada kayıp testi

2.2.1.5. Toplam Kül

Türk Farmakopesine göre *O. europaea* yaprak droğu yakıldığında elde edilen kül miktarının en fazla %9,0 oranında olması gerekmektedir. Temiz porselen krozeler önceden 600 ºC'ye ayarlanmış kül fırınında 1 saat bekletilmiş, süre sonunda fırından alınıp desikatör yardımıyla soğutulmuş ve tartılarak daraları not edilmiştir. Numunelerden 1'er gram tam tartım alınarak krozelere aktarılmıştır. Droglara hot plate yardımıyla ön külleştirme işlemi uygulanmıştır. Ön külleştirme sonrası numuneler 600 ºC'lik kül fırınında 1 saat süreyle yakılmıştır. Krozeler tam tartıma ulaşana kadar sabit aralıklarla kontrol edilip ölçümler yapılmıştır. Her yakma işlemi sonrası krozeler desikatörde soğutulmuş ve işlem boyunca alev oluşmamasına dikkat edilmiştir. Tam tartıma ulaşan numuneler beyaz bir kül görünümü almıştır. Yaprak ve çay numunelerin tümünün toplam kül miktarı hesaplanır not edilmiştir. Her bir numune için 2 paralel olmak üzere toplam 20 numune ile çalışılmıştır (Türk Farmakopesi, 2017).

Şekil 2.3. Hot plate yardımıyla ön külleştirme işlemi

Şekil 2.4. 600 ºC kül fırını

Deney sonuçları aşağıdaki hesaplama yardımıyla bulunmuştur:

Numune miktarı: P1-P = A g

Kül miktarı: P2-P = B g

A g numunede B g kül varsa

100'de X g kül vardır = % kül miktarı (a/a)

P: Krozenin darası

P1: Krozede 1 g tam tartım alınmış toz numune

P2: Sabit ağırlığa getirilip desikatöde soğutulduktan sonra alınan tartım miktarı

2.2.1.6. Sıvı Kromatografisi

Farmakopeye göre yaprak ve çay numunelerinin YPSK tayini için test çözeltisi şu şekilde hazırlanmıştır: Bir erlene, tam tartım 1 g toz edilmiş bitkisel drog konulmuş ve 50 ml metanol R ilave edilmiştir. 60 ºC'de su banyosunda 30 dakika sallanarak ısıtılmıştır. Soğumaya bırakılmış ve 100 ml'lik balon jojeye süzülmüştür. Erlen ve süzgeç metanol R ile çalkalanmış ve aynı çözücü ile 100 ml'ye seyreltilmiştir. Bu çözeltinin 2,5 ml'si su R ile 25 ml'ye seyreltilmiştir.

Şahit çözelti için ise 5 mg olöropein CRS 5 ml metanol R'de çözülmüştür. Bu çözeltinin 1 ml'si su R ile 25 ml'ye seyreltilmiştir (Türk Farmakopesi, 2017).

Kolon:

Boyut: l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm;

Sabit faz: kromatografi R için oktadesilsilil silika jel (5 µm);

Sıcaklık: 25 ºC.

Hareketli faz:

Hareketli faz A: 1 ml glasiyel asetik asit R, su R ile 100 ml'ye seyreltilmiştir.

Hareketli faz B: metanol R

Çizelge 2.3. YPSK'de zamana bağlı hareketli faz değişimi (Türk Farmakopesi, 2017, s: 4472).

Zaman (dk.)	Hareketli faz A (% h/h)	Hareketli faz B (% h/h)
0-5	85 → 40	15 → 60
5-12	40 → 20	60 → 80
12-15	20 → 85	80 → 15

Akış hızı: 1 ml/dk

Tespit: 254 nm'de spektrofotometre

Enjeksiyon: 20 µl

Alıkonma zamanı: Olöropein için yaklaşık 9 dk olması gerekmektedir.

Olöropeinin yüzde içeriği izleyen eşitlik kullanılarak hesaplanır (Türk Farmakopesi, 2017):

$(A_1 \times m_2 \times p \times 8) / (A_2 \times m_1)$

A_1 = test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda olöropeinden dolayı oluşan doruğun alanı;

A_2 = şahit çözelti ile elde edilen kromatogramda olöropeinden dolayı oluşan doruğun alanı;

m_1 = test çözeltisinde incelenecek bitkisel droğun gram olarak kütlesi;

m_2 = şahit çözeltide olöropein CRS'nin gram olarak kütlesi;

p = olöropein CRS'deki olöropeinin yüzde olarak içeriği.

2.2.2. Ekstre Numuneleri

Zeytin yaprağı kuru ekstresi farmakopede ''Zeytin yaprağı'ndan hazırlanan kuru ekstredir'' olarak tanımlanmaktadır. Farmakopede ''Olive Leaf Dry Extract'' veya ''Oleae folii extractum siccum'' başlığıyla yer alır. İçeriğinde en az %16 olöropein olması gerekir. Üretimde ekstre bitkisel drogtan uygun bir yöntemle etanol (%65-96 h/h) kullanılarak hazırlanır. Görünümü yeşilimsi-kahverengi veya kahverengi, amorf tozdur.

2.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi

İTK yapabilmek için test ve şahit çözelti hazırlanmıştır. Test çözeltisi için 0,25 g incelenecek ekstreye 10 ml metanol R ilave edilip, 15 dk ultrasonik banyoda bekletilmiş ve süzülmüştür. Şahit çözelti için 5 mg olöropein R ve 1 mg rutin R, 1 ml metanol R'de çözülmüştür. İTK silika jel plak R kullanılmıştır. Hareketli faz olarak su R, susuz formik asit R, etil asetat R (7:13:80 h/h/h) hazırlanmıştır. Uygulama 10 µL ve 10 mm bantlar şeklinde gerçekleştirilmiştir. Havada kurutma yapılmış, tespiti için anisaldehit çözeltisi R püskürtülmüş ve 100-105 ^{o}C'de 5 dk ısıtılmış; gün ışığında incelenmiştir (Türk Farmakopesi, 2017).

Ekstre numuneleri için farmakopeye göre 10 cm'nin üzerinde bir sürüklenme olması beklenir. Şahit çözelti ve test çözeltisi ile elde edilen kromatogramlarda bulunan lekelerin sıralaması aşağıda görülmektedir. Ayrıca, test çözeltisi ile elde edilen kromatogramlarda başka soluk lekeler bulunabilir (Türk Farmakopesi, 2017).

Çizelge 2.4. Zeytin yaprağı kuru ekstrelerinin İTK kromatogramı (Türk Farmakopesi, 2017, s: 4472)

Plağın üstü	
	Koyu menekşe-mavi bir leke
Olöropein: kahverengimsi-yeşil bir leke	Kahverengimsi-yeşil bir leke (Olöropein)
Rutin: sarı bir leke	
Şahit çözelti	Test çözeltisi

2.2.2.2. Kurutmada Kayıp

Türk Farmakopesine göre 0,50 g ince toz edilmiş *O. europaea* kuru yaprak ekstreleri 100-105 ºC sıcaklıkta, 3 saat kurutularak tespit edildiğinde kayıp oranı en fazla %8,0 kabul edilmektedir. Deney öncesinde 50 mm çapında ve 30 mm yüksekliğindeki porselen kapsüller 1 saat, 105 ºC etüvde bekletilmiştir. Sonrasında desikatörde soğutup, tartılarak daraları belirlenmiştir. Numunelerden 0.50'er gram tam tartım alınmıştır. Numuneler sabit ağırlığa gelinceye kadar 105 ºC etüvde 3 saat kurutulmuştur. Kurutma sonrasında oluşan kayıp hesaplanmıştır. Ekstre içeren numunelerin her biri için 2 paralel olmak üzere toplam 10 numune ile çalışılmıştır (Türk Farmakopesi, 2017).

Şekil 2.5. 105 ºC etüvde zeytin yaprak ekstrelerinin kurutmada kayıp testi

2.2.2.3. Sıvı Kromatografisi

Farmakopeye göre ekstre numunelerinin YPSK tayini için test çözeltisi şu şekilde hazırlanmıştır: Bir erlene, tam tartım 0,250 g incelenecek ekstreye ve 50 ml metanol R ilave edilmiştir. 15 dk ultrasonik banyoda bekletilmiş ve 100 ml'lik balon jojeye süzülmüştür. Erlen ve süzgeç 2 ml metanol R ile çalkalanmış ve su R ile 100 ml'ye seyreltilmiştir.

Şahit çözelti (a) için ise 10 mg olöropein CRS 10 ml metanol R'de çözülüp, su R ile 25 ml'ye seyreltilmiştir.

Şahit çözelti (b) için 4 mg rutin R 10 ml şahit çözelti (a)'da çözülür (Türk Farmakopesi, 2017).

Kolon:

Boyut: l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm;

Sabit faz: kromatografi R için ucu kapatılmış oktadesilsilil silika jel (5 µm);

Sıcaklık: 25 ºC.

Hareketli faz: trifloroasetik asit R, metanol R, su R (1:400:600 h/h/h)

Akış hızı: 1 ml/dk

Tespit: 233 nm'de spektrofotometre

Enjeksiyon: 20 µl

Analiz süresi: Olöropeinin alıkonma zamanının iki katıdır.

Olöropein (alıkonma zamanı = yaklaşık 11 dk) şahide göre bağıl alıkonma: rutin = yaklaşık 0.7.

Sistem uygunluğu: şahit çözelti (b):

Ayırım gücü: rutin ve olöropein dorukları arasında en az 3.0.

Olöropeinin yüzde içeriği izleyen eşitlik kullanılarak hesaplanır (Türk Farmakopesi, 2017):

$(A_1 \times m_2 \times p \times 4) / (A_2 \times m_1)$

A_1 = test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda olöropeinden dolayı oluşan doruğun alanı;

A_2 = şahit çözelti (a) ile elde edilen kromatogramda olöropeinden dolayı oluşan doruğun alanı;

m_1 = test çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan incelenecek ekstrenin gram olarak kütlesi;

m_2 = şahit çözelti (a)'nın hazırlanmasında kullanılan olöropein CRS'nin gram olarak kütlesi;

p = olöropein CRS'deki olöropeinin yüzde olarak içeriği.

3. BULGULAR

3.1. Yaprak ve Çay Drogları İçin Bulgular

3.1.1. Makroskobik Bulgular

Zeytin yapraklarının bulunduğu 5 adet numune (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5) temiz beyaz bir kâğıda homojen şekilde yayılarak incelenmiştir. Her numuneden 5 yaprak örneği alınarak lup yardımıyla inceleme yapılmıştır. Yapraklar çoğunlukla yeşilimsi-kahverengi renkte olup, bazı paketlerde nadiren sarıya yakın renkler de gözlenmiştir. Her numuneden 10 tane yaprak alınarak uzunlukları ve genişlikleri cetvel yardımıyla ölçülmüş, ortalamaları hesaplanmıştır. Farmakopede yer alan değerlere uygunlukları değerlendirilmiştir.

1. Numunede bulunan yapraklar kalın, derimsi, lanseolattan obovata doğru, ortalama 50 mm uzunluğunda ve 10 mm genişliğindedir. Tepesi mukronat ve tabanda kısa bir sapa doğru daralır. Çoğu yaprakta tabandaki kısa sap kopmuştur. Kenarlar tam ve eksende uzak olan yukarı aşağı doğru eğilmiştir. Üst yüzü çoğunlukla grimsi, pürüzsüz ve parlak, alt yüzü soluktur. Sararmış ve kahverengimsi tonda yapraklar da numunede yer yer gözlenmiştir. Lup yardımıyla alt yüzey incelendiğinde özellikle orta damar ve ana yan damarlar boyunca tüylü olduğu görülmüştür.

2. Numunede bulunan yapraklar kalın, derimsi, lanseolattan obovata doğru, ortalama 50 mm uzunluğunda ve 12 mm genişliğindedir. 30 mm'den daha kısa ve 50 mm'den daha uzun yapraklarda bulunmaktadır. Tepesi belirgin mukronat ve tabanda kısa bir sapa doğru daralır. Kenarlar tam ve eksende uzak olan yukarı aşağı doğru eğilmiştir. Bir kısmında rulo haline geldiği ve iç içe geçtiği görülmüştür. Üst yüzü çoğunlukla kahverengimsi-yeşil, pürüzsüz ve parlak, alt yüzü soluktur. Sararmış yapraklar da numune de bulunmaktadır. Lup yardımıyla alt yüzey incelendiğinde özellikle orta damar ve ana yan damarlar boyunca tüylü olduğu görülmüştür.

3. Numunede bulunan yapraklar kalın, derimsi, özellikle lanseolat, nadiren obovat, ortalama 48 mm uzunluğunda ve 14 mm genişliğindedir. Tepesi belirgin mukronat ve tabanda kısa bir sapa doğru daralır. Bazılarında yaprak saplarının kopmuş olduğu gözlenmiştir. Kenarlar tam ve eksende uzak olan yukarı aşağı doğru eğilmiştir. Üst yüzeyi genellikle grimsi-yeşil, pürüzsüz ve parlak, alt yüzü soluktur. Lup yardımıyla alt yüzey incelendiğinde özellikle orta damar ve ana yan damarlar boyunca tüylü olduğu görülmüştür.

4. Numunede bulunan yaprak kalın, derimsi, lanseolattan obovata doğru, ortalama 49 mm uzunluğunda ve 10 mm genişliğindedir. Tepesi mukronat ve tabanda kısa bir sapa doğru daralır. Kenarlar tam ve eksende uzak olan yukarı aşağı doğru eğilmiştir. Üst yüzü çoğunlukla koyu yeşil, yer yer sarımsı-kahverengi, pürüzsüz ve parlak, alt yüzü soluktur. Lup yardımıyla alt yüzey incelendiğinde özellikle orta damar ve ana yan damarlar boyunca tüylü olduğu görülmüştür. Numunenin bulunduğu pakette ayrıca çok sayıda yaprakların bulunduğu dal parçaları olduğu gözlenmiştir.

5. Numunede bulunan yaprak kalın, derimsi, lanseolattan obovata doğru, ortalama 50 mm uzunluğunda ve 13 mm genişliğindedir. Tepesi mukronat ve tabanda kısa bir sapa doğru daralır. Kenarlar tam ve eksende uzak olan yukarı aşağı doğru eğilmiştir. Üst yüzü çoğunlukla grimsi-yeşil, pürüzsüz ve parlak, alt yüzü soluktur. Lup yardımıyla alt yüzey incelendiğinde özellikle orta damar ve ana yan damarlar boyunca tüylü olduğu görülmüştür.

Yaprak numunelerine ait görüntüler Çizelge 3.1'de verilmiştir.

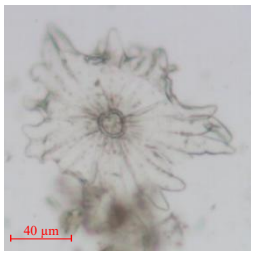
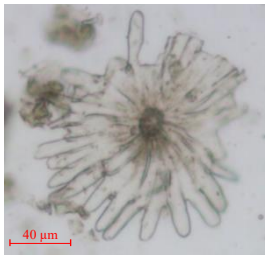
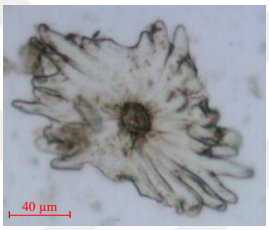
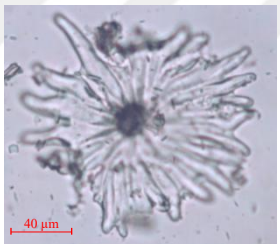
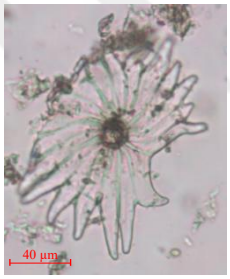
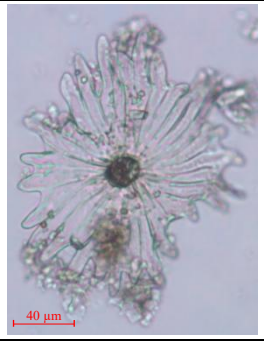
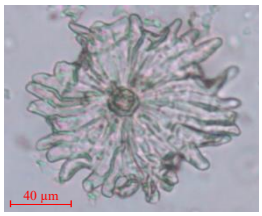
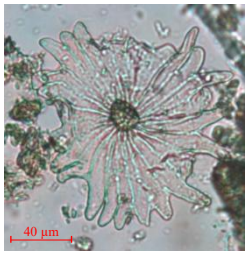
Çizelge 3.1. Yaprak numunelerinin (Y1-Y5) görüntüleri

1	2
3	4
5	

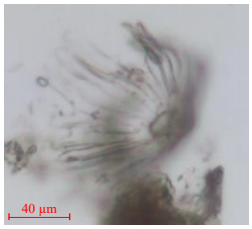
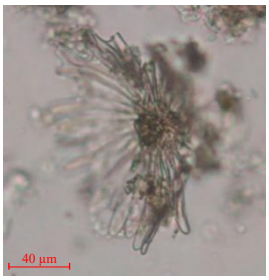
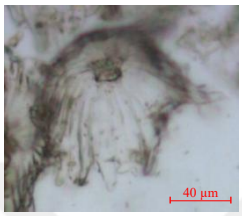
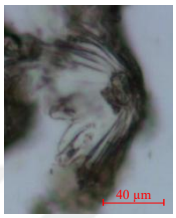
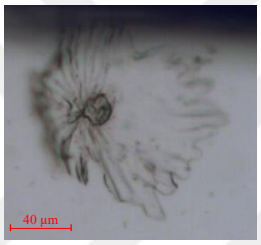
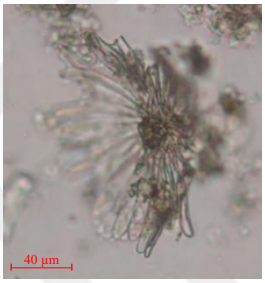
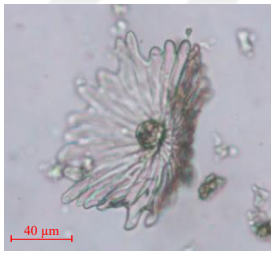
3.1.2. Mikroskobik İnceleme

Tüm yaprak ve çay numunelerinin toz edilerek hazırlanan preparatları kloral hidrat R çözeltisi kullanılarak mikroskop ile incelenmiştir. Bulunan karakteristik elementlerin fotoğrafları aşadağıdaki çizelgelerde (3.2. – 3.9.) gösterilmiştir.

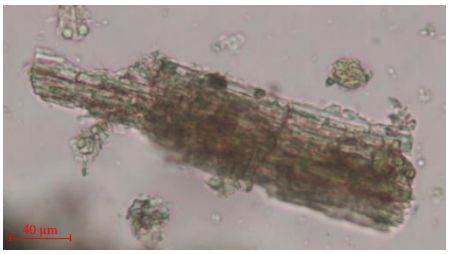
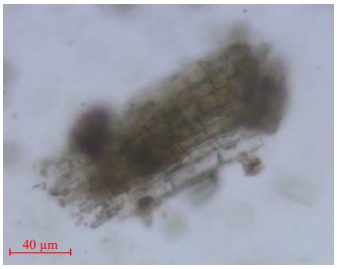
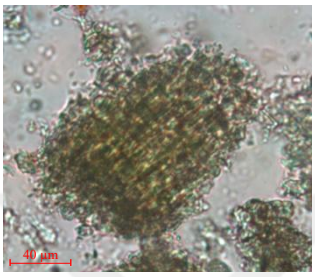
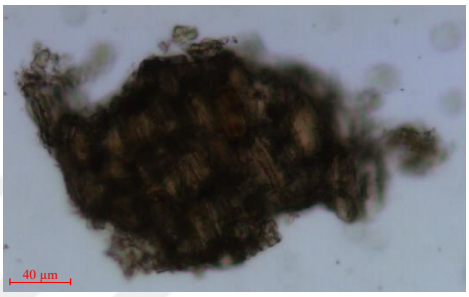
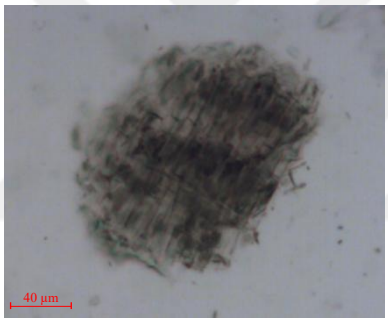
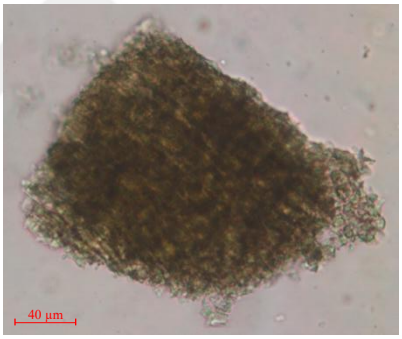
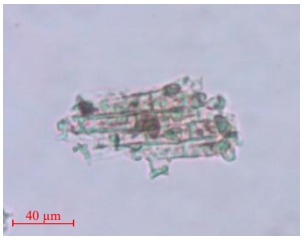
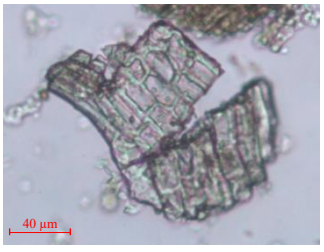
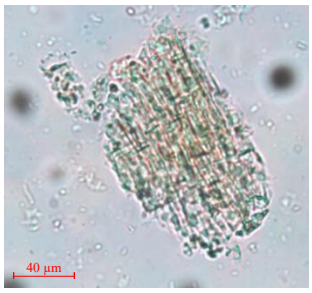
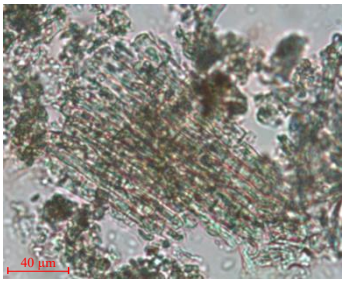
Çizelge 3.2. Zeytin yaprak numunelerinin peltat tüyleri (yukarıdan görünüm)

Y1 	Y2 
Y3 	Y4
Y5 	Ç1 
Ç2 	Ç3 
Ç4 	Ç5

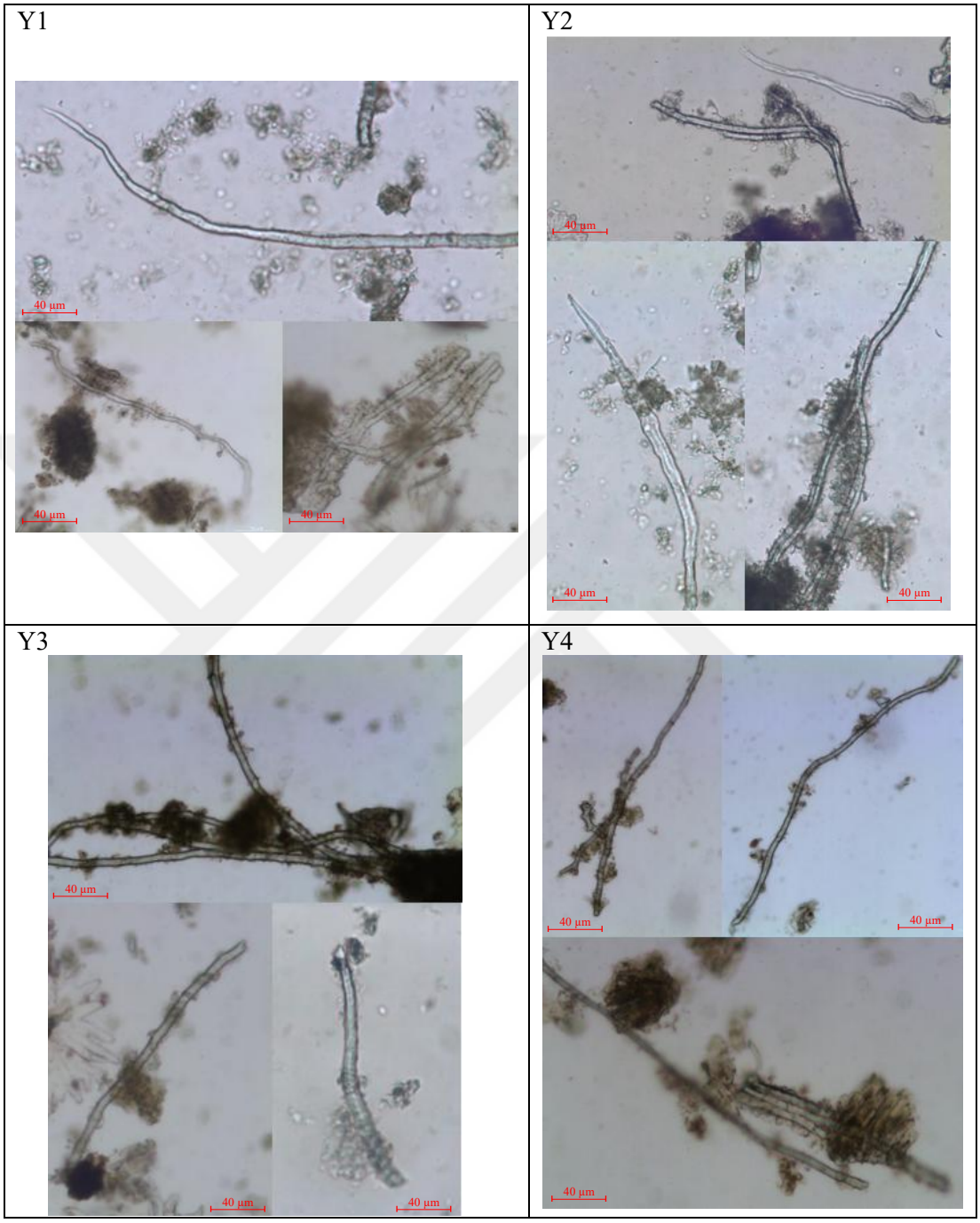
Çizelge 3.3. Zeytin yaprak numunelerinin peltat tüyleri (yandan görünüm)

Y1 	Y2 
Y3 	Y4 
Y5 	Ç1 
Ç2 	Ç3
Ç4	Ç5

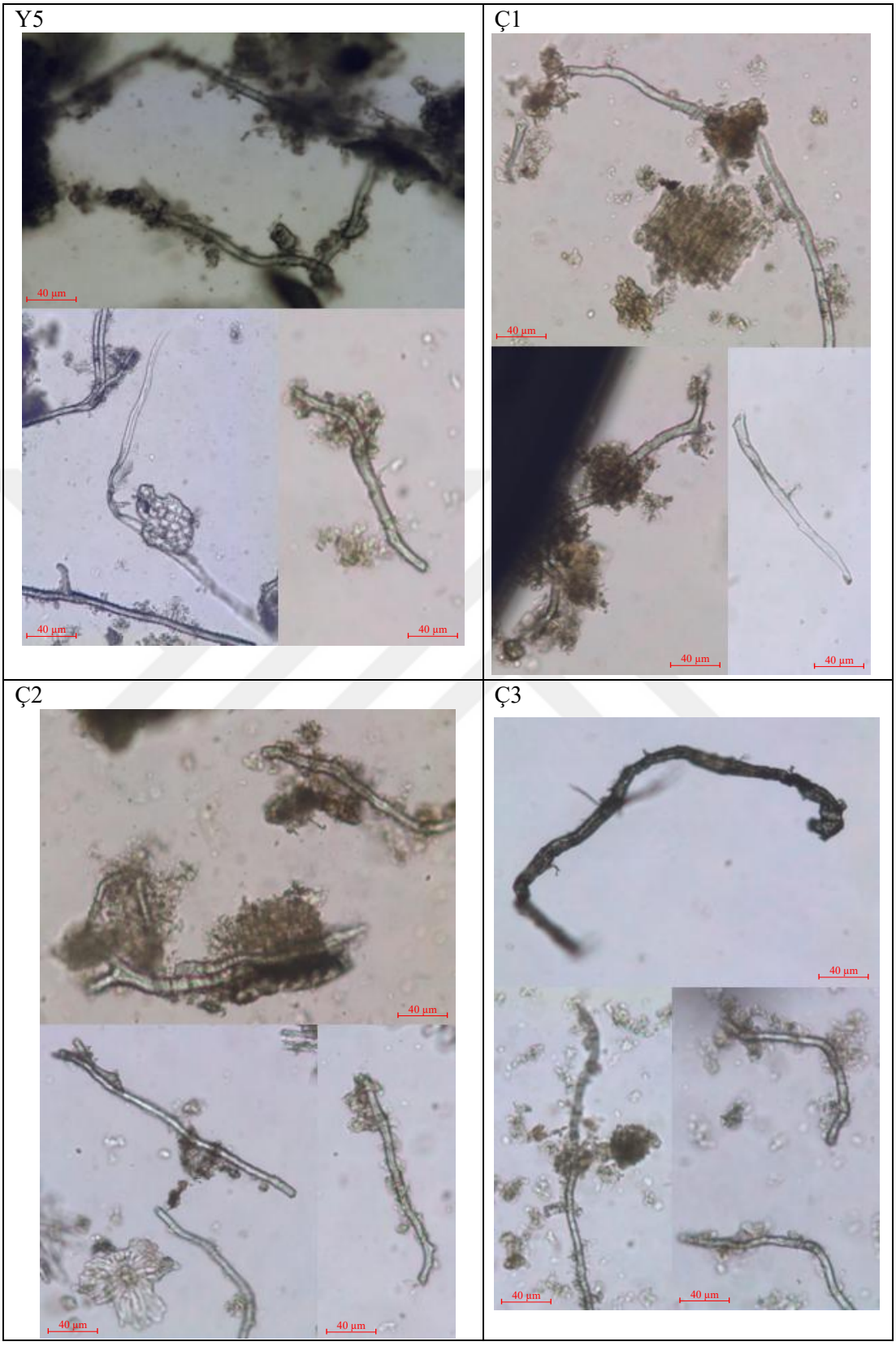
Çizelge 3.4. Zeytin yaprak numunelerine ait palizat parenkimaları

Y1 	Y2 
Y3 	Y4 
Y5 	Ç1 
Ç2 	Ç3 
Ç4 	Ç5 

Çizelge 3.5. Zeytin yaprak numunelerinin sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları ile beraber, sklerenkima demetine benzer taş hücreleri



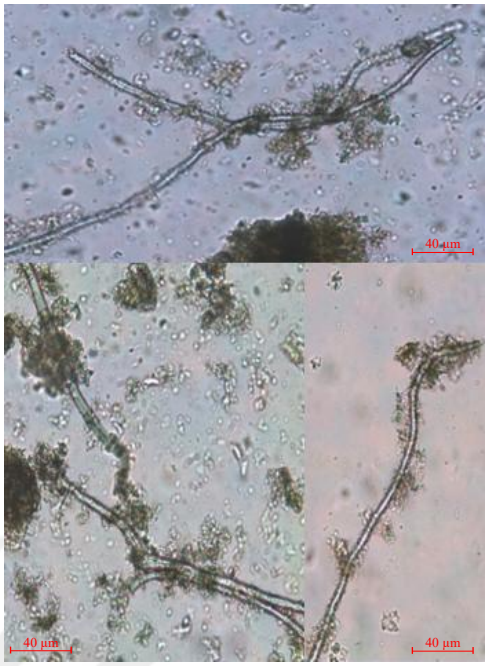
Çizelge 3.5. Devam. Zeytin yaprak numunelerinin sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları ile beraber, sklerenkima demetine benzer taş hücreleri



Çizelge 3.5. Devam. 2. Zeytin yaprak numunelerinin sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları ile beraber, sklerenkima demetine benzer taş hücreleri

Ç4

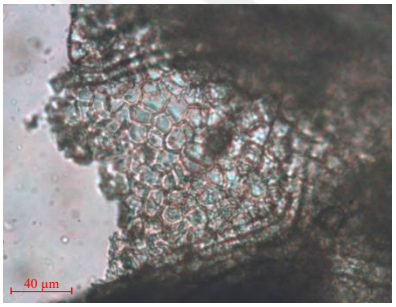
Ç5



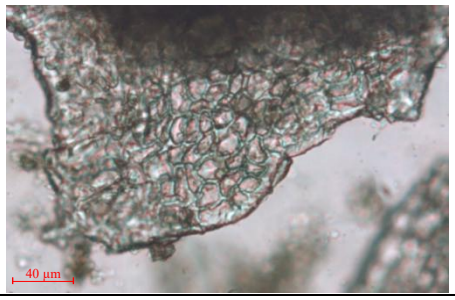
Çizelge 3.6. Yaprak numunelerine ait sünger parenkimaları

Y1

Y2

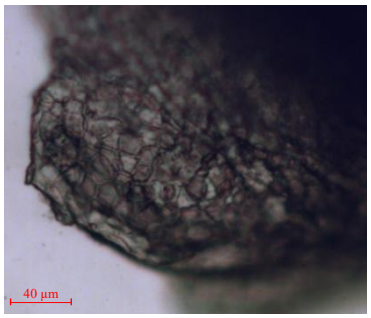
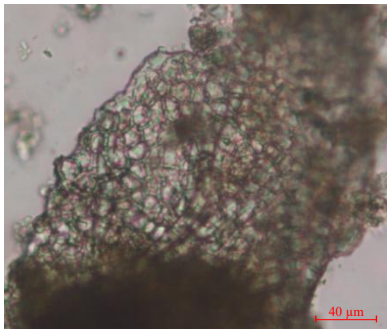
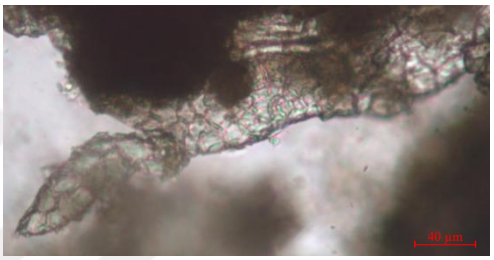
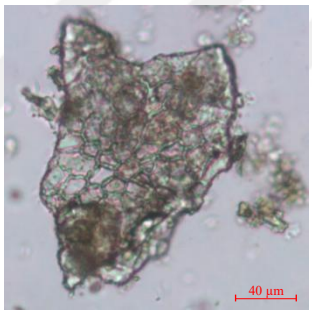
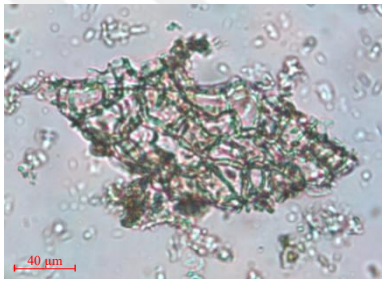


Y3

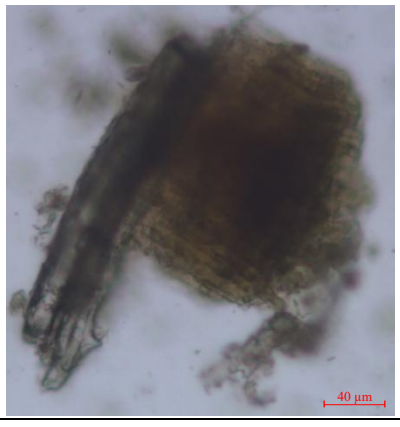


Y4

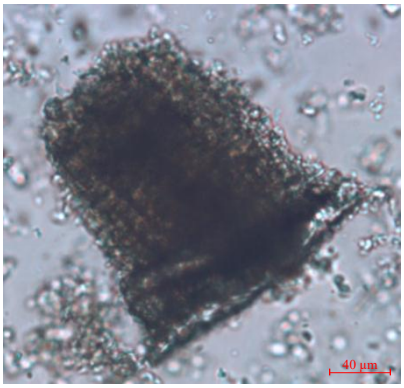
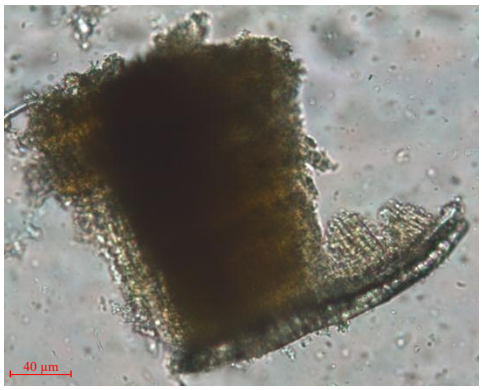
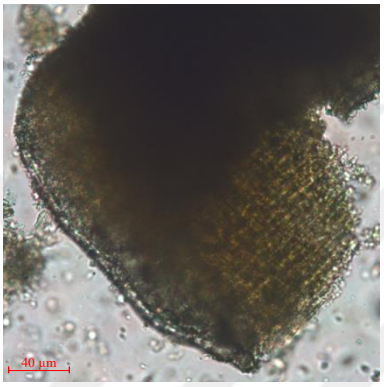
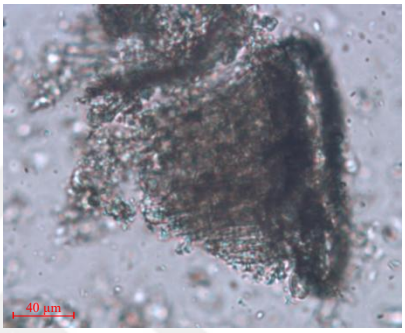
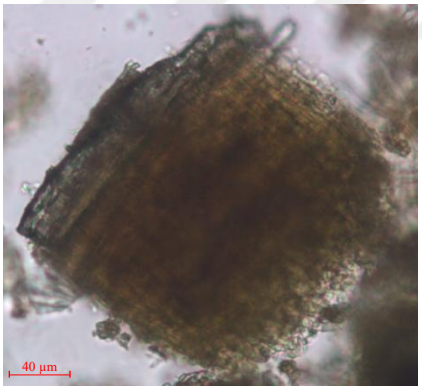
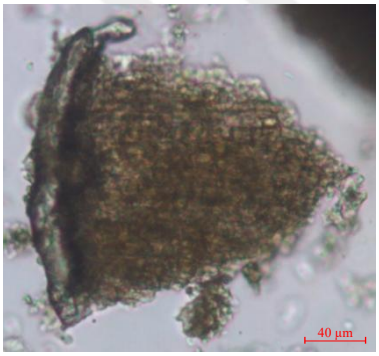
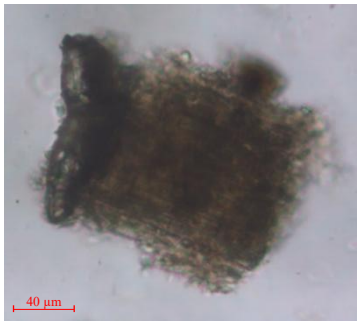
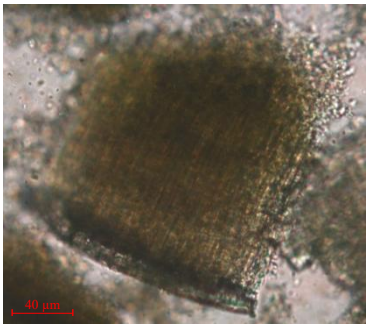
Çizelge 3.6. Devam. Yaprak numunelerine ait sünger parenkimaları

Y5 	Ç1 
Ç2	Ç3 
Ç4 	Ç5 

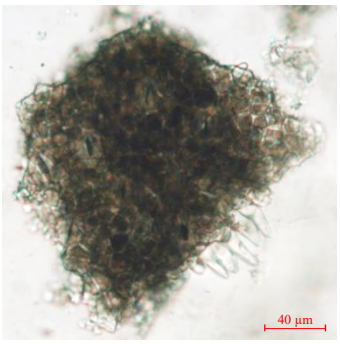
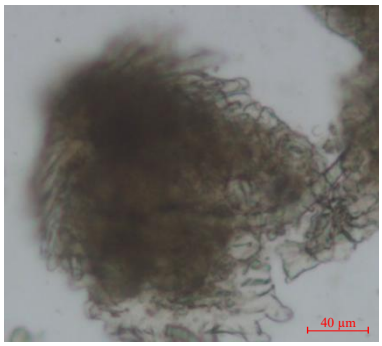
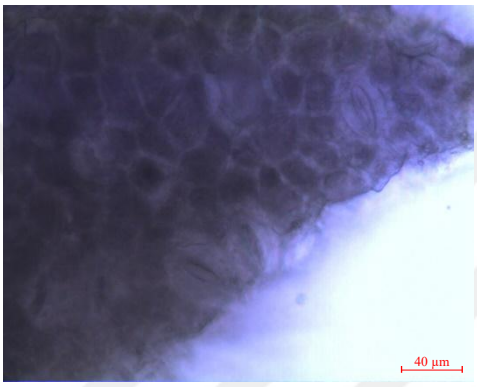
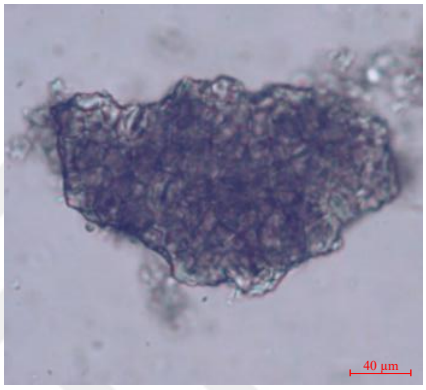
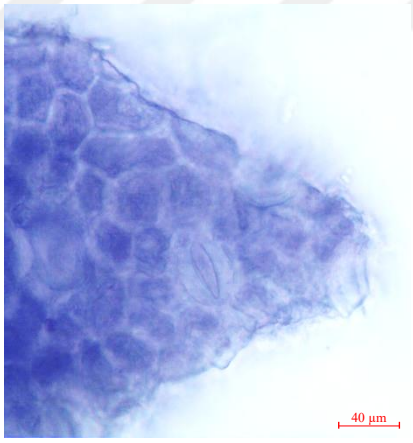
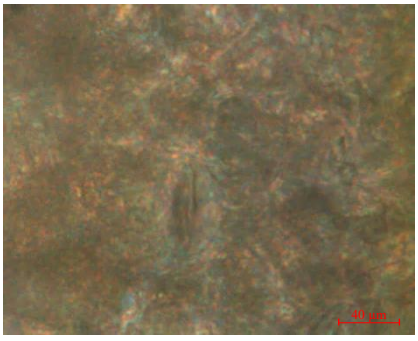
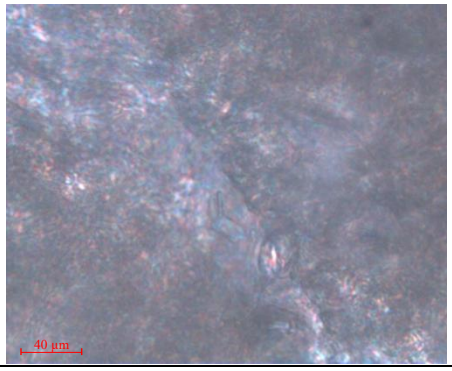
Çizelge 3.7. Zeytin yaprak numunelerinin enine kesitte, kalın kutikula, 3 tabaka hücrelerden oluşan palizat parenkiması ve sünger parenkiması gösteren lamina parçası

Y1	Y2 

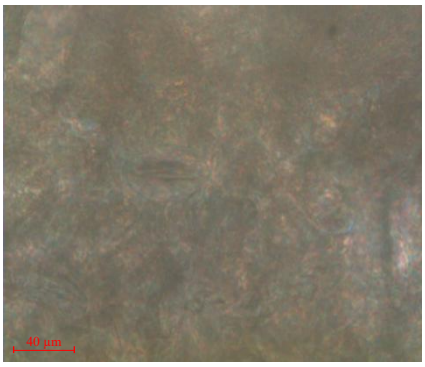
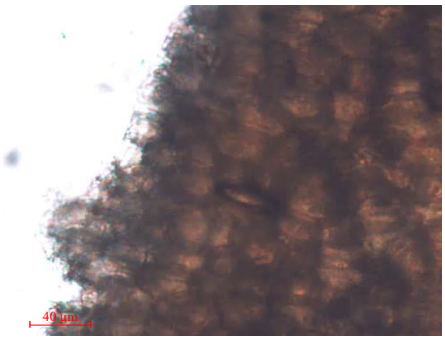
Çizelge 3.7. Devam. Zeytin yaprak numunelerinin enine kesitte, kalın kutikula, 3 tabaka hücrelerden oluşan palizat parenkiması ve sünger parenkiması gösteren lamina parçası

Y3 	Y4 
Y5 	Ç1 
Ç2 	Ç3 
Ç4 	Ç5 

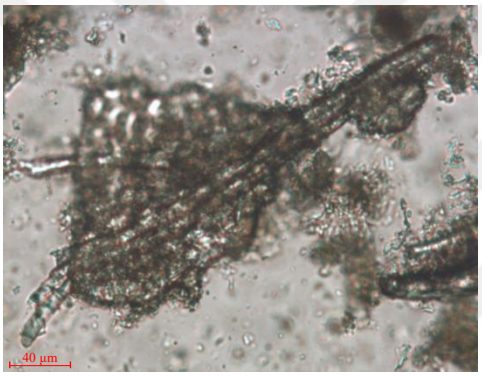
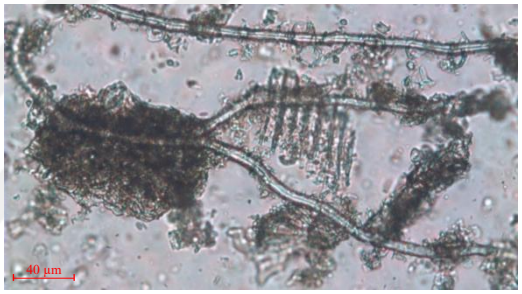
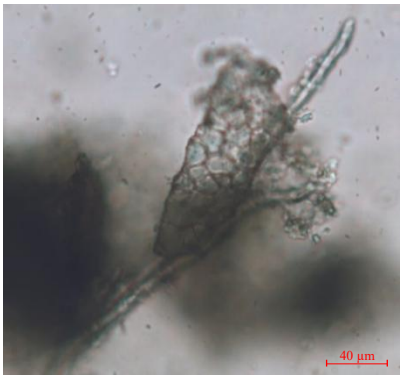
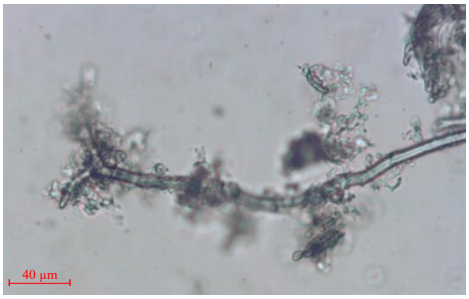
Çizelge 3.8. Zeytin yaprak numunelerinin anomositik stoma ve peltat tüyünün izi bulunan alt epiderma parçası

Y1 	Y2 
Y3 	Y4 
Y5 	Ç1
Ç2 	Ç3 

Çizelge 3.8. Devam. Zeytin yaprak numunelerinin anomositik stoma ve peltat tüyünün izi bulunan alt epiderma parçası

Ç4 	Ç5 

Çizelge 3.9. Zeytin yaprak numunelerinin yüzeyden görünümünde, altında yatan palizat parenkiması ve sünger mezofilinin taş hücreleri bulunan alt epiderma parçası

Y1 	Y2 
Y3 	Y4 

Çizelge 3.9. Devam. Zeytin yaprak numunelerinin yüzeyden görünümünde, altında yatan palizat parenkiması ve sünger mezofilinin taş hücreleri bulunan alt epiderma parçası

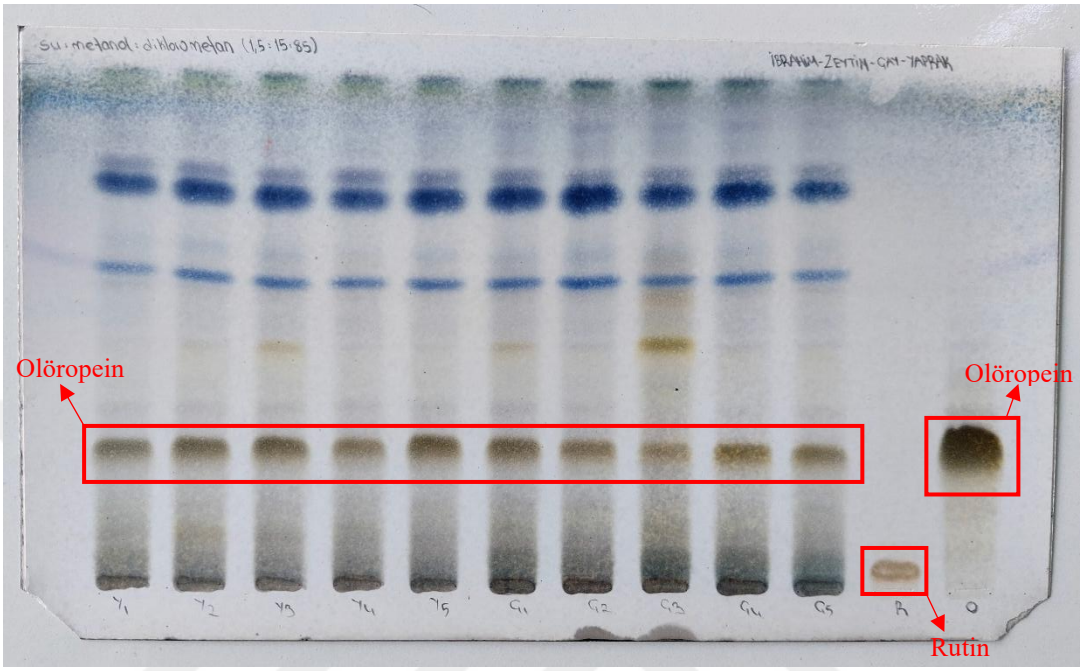
Y5	Ç1
Ç2	Ç3
Ç4	Ç5

Çizelge 3.10. Zeytin yaprak ve çay numunelerine ait karakteristik elementler

Numune Kodu	Ç1	Ç2	Ç3	Ç4	Ç5	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5
Peltat tüy, yukarıdan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Peltat tüy, aşağıdan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Palizat parenkiması	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sünger parekinkiması	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kalın kütikula, 3 tabaka hücrelerden oluşan palizat parenkiması ve sünger parenkiması	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anomositik stoma ve peltat tüyünün izi bulunan alt epiderma parçası	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Palizat parenkiması ve sünger mezofilinin taş hücreleri bulunan üst epiderma parçası	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

3.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi

Zeytin yaprak ve çay numunelerinin silika jel plak R üzerinde çalışılan ince tabaka kromatografisi sonucu Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Zeytin yaprak ve çay (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Ç1, Ç2, Ç3, Ç4, Ç5) numuneleri test çözeltilerinin ve olöropein R, rutin R standartlarının İTK plağında sürüklenmiş hallerinin gün ışığındaki görüntüsü

Zeytin yaprak ve çay numunelerine ait test çözeltileri ve şahit çözeltiler tatbik edildikten sonra plak tank içinde sürüklenmeye bırakılmıştır. 10 cm'nin üzerinde bir ilerleme olmuştur. Sürüklenmeden sonra havada kurutulan plak üzerine taze hazırlanan *vanilin reaktifi R* tespit çözeltisi püskürtülmüştür. Ardından 105 °C etüvde 5 dakika ısıtılarak, gün ışığında incelenmiştir.

Numunelerin vermiş olduğu lekelerin farmakopeye uygun olduğu gözlenmiştir.

3.1.4. Kurutmada Kayıp

Zeytin çay ve yaprak numuneleri, Farmakopeye göre 1,000 g kısmen ince toz edilmiş bitkisel drog 105 °C'lik etüvde 2 saat kurutularak tespit edildiğinde kayıp oranının en fazla %10,0 olması gerekmektedir. Çizelge 3.10 ve 3.11'de kurutma kaybı testi için 2 paralel çalışma sonucunda elde edilen bulgular yer almaktadır.

Çizelge 3.11. Zeytin çay numunelerinin kurutmada kayıp testi bulguları

Numune Kodu	Toplam Kurutma Kaybı (%)	Farmakopeye göre;
Ç1	6,2445	Uygun
Ç2	5,6368	Uygun
Ç3	6,0496	Uygun
Ç4	6,0771	Uygun
Ç5	5,939	Uygun

Çizelge 3.12. Zeytin yaprak numunelerinin kurutmada kayıp testi bulguları

Numune Kodu	Toplam Kurutma Kaybı (%)	Farmakopeye göre;
Y1	5,9143	Uygun
Y2	5,56	Uygun
Y3	5,6165	Uygun
Y4	6,3544	Uygun
Y5	5,9875	Uygun

3.1.5. Kül Miktar Tayini

Farmakopeye göre 1,00 g toz edilmiş zeytin çay ve yaprak numune droglarında toplam kül miktarının en fazla %9 olması gerekmektedir. Çizelge 3.12 ve 3.13'te kül miktar tayini testi için 2 paralel çalışma sonucunda elde edilen bulgular yer almaktadır.

Çizelge 3.13. Zeytin çay numunelerine ait toplam kül miktar sonuçları

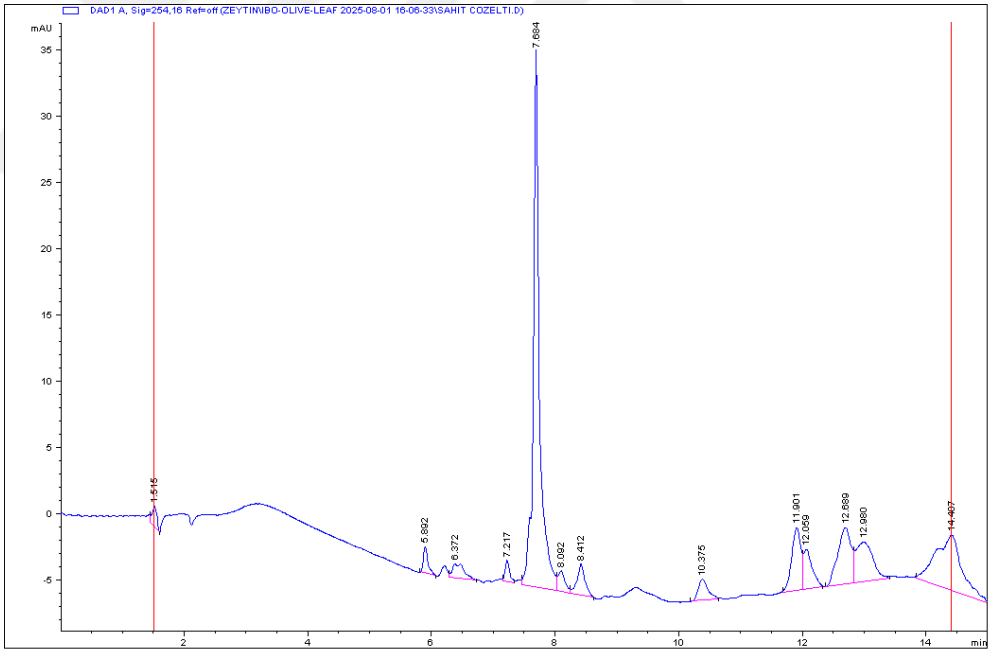
Numune Kodu	Toplam Kül Miktarı (%)	Farmakopeye göre;
Ç1	8,0838	Uygun
Ç2	5,8342	Uygun
Ç3	7,6601	Uygun
Ç4	6,6417	Uygun
Ç5	8,2165	Uygun

Çizelge 3.14. Zeytin yaprak numunelerine ait toplam kül miktar sonuçları

Numune Kodu	Toplam Kül Miktarı (%)	Farmakopeye göre;
Y1	7,1979	Uygun
Y2	7,2395	Uygun
Y3	7,5783	Uygun
Y4	6,8389	Uygun
Y5	5,5865	Uygun

3.1.6. Sıvı Kromatografisi

Farmakopeye göre *Olea europaea* L.'nin kurutulmuş yapraklarının içeriğinde en az %5,0 olöropein bulunmalıdır. YPSK analizleri sonucunda elde edilen veriler farmakopede belirtilen eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır; yaprak ve çaylara ait olöropein içerikleri Çizelge 3.15 ve Çizelge 3.16'da verilmiştir. Elde edilen olöropein standartı ile örnek olarak Y1 ve Ç1 numunelerine ait kromatogramlar sırasıyla Şekil 3.2, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'te verilmiştir.

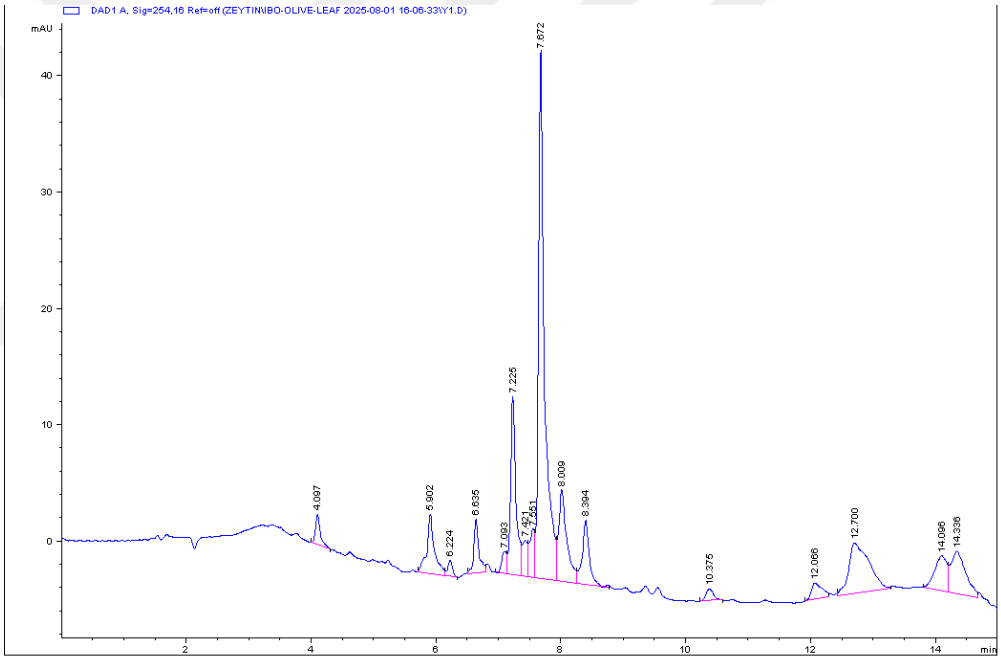


Şekil 3.2. Olöropein standartına ait kromatogram

Çizelge 3.15. Zeytin yaprak numunelerine ait YPSK analizleri sonucu elde edilen olöropein içerikleri

Numune Kodu	A1	Olöropein (%)	Farmakopeye göre;
Y1	315,5	3,909949475	Uygun değil
Y2	58,2	0,724125024	Uygun değil
Y3	214,4	2,667302668	Uygun değil
Y4	254,9	3,181878165	Uygun değil
Y5	329,3	4,031212807	Uygun değil

Yaprak numunelerinin tamamının farmakope standartlarını karşılamadığı görülmüştür.

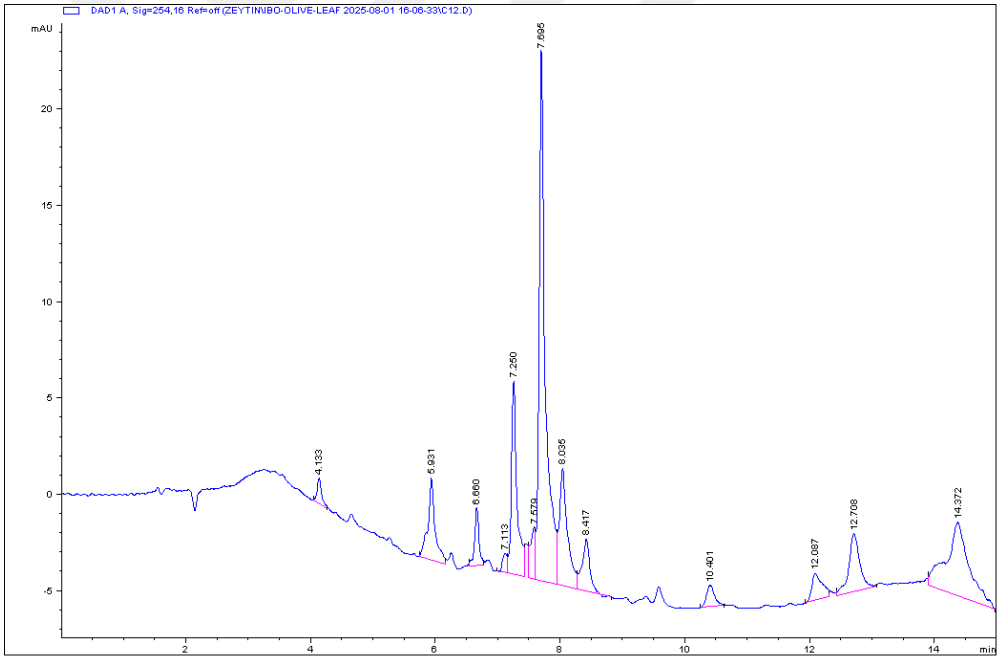


Şekil 3.3. Y1 numunesine ait kromatogram

Çizelge 3.16. Zeytin çay numunelerine ait YPSK analizleri sonucu elde edilen olöropein içerikleri

Numune Kodu	A1	Olöropein (%)	Farmakopeye göre;
Ç1	192,8	2,343297886	Uygun değil
Ç2	113,8	1,387159243	Uygun değil
Ç3	103,8	1,283085388	Uygun değil
Ç4	196,6	2,299087188	Uygun değil
Ç5	191,7	2,193748623	Uygun değil

Çay numunelerinin tamamının farmakope standartlarını karşılamadığı görülmüştür.

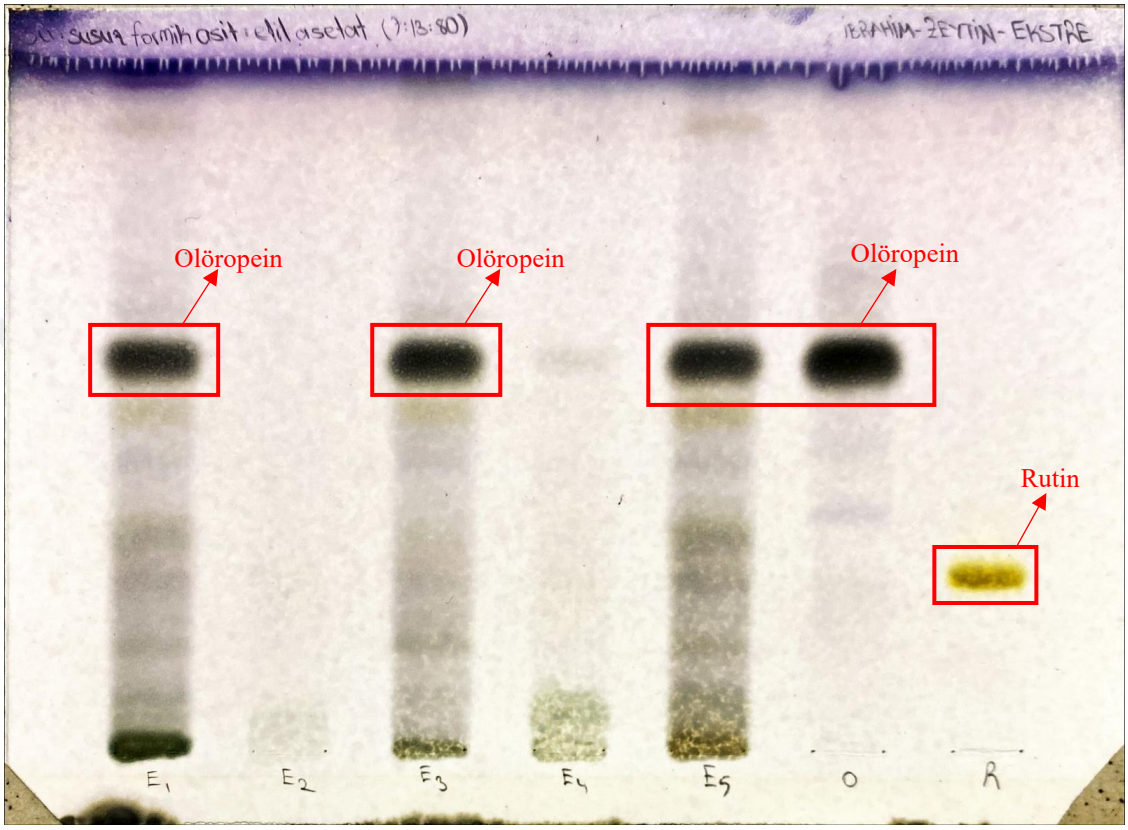


Şekil 3.4. Ç1 numunesine ait kromatogram

3.2. Ekstre Numuneleri İçin Bulgular

3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Zeytin ekstresi numunelerinin silika jel plak R üzerinde çalışılan ince tabaka kromatografisi sonucu Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Zeytin ekstresi (E1, E2, E3, E4, E5) numuneleri test çözeltilerinin ve olöropein R, rutin R standartlarının İTK plağında sürüklenmiş hallerinin gün ışığındaki görüntüsü

Zeytin ekstresi numunelerine ait test çözeltileri ve şahit çözeltiler tatbik edildikten sonra plak tank içinde sürüklenmeye bırakılmıştır. 10 cm'nin üzerinde bir ilerleme olmuştur. Sürüklenmeden sonra havada kurutulan plak üzerine *anisaldeht R* tespit çözeltisi püskürtülmüştür. Ardından 105 °C etüvde 5 dakika ısıtılarak, gün ışığında incelenmiştir.

E1, E3, E5 numunlerinin verdiği lekelerin farmakopeye uygun olduğu görülmüş; E4 numunesinde belli belirsiz bir leke gözlenmiştir. E2 numunesinde ise hiç leke görülmemiştir.

3.2.2. Kurutma Kaybı

Farmakopeye göre 0,500 g zeytin yaprak ekstresi 105 °C'lik etüvde 3 saat kurutularak tespit edildiğinde kayıp oranının en fazla %8,0 olması gerekmektedir. Çizelge 3.15'te kurutma kaybı testi için 2 paralel çalışma sonucunda elde edilen bulgular yer almaktadır.

Çizelge 3.17. Zeytin kuru yaprak ekstrelerinin kurutmada kayıp bulguları

Numune Kodu	Toplam Kurutma Kaybı (%)	Farmakopeye göre;
E1	4,7615	Uygun
E2	62,878	Uygun değil
E3	3,76	Uygun
E4	84,838	Uygun değil
E5	4,1542	Uygun

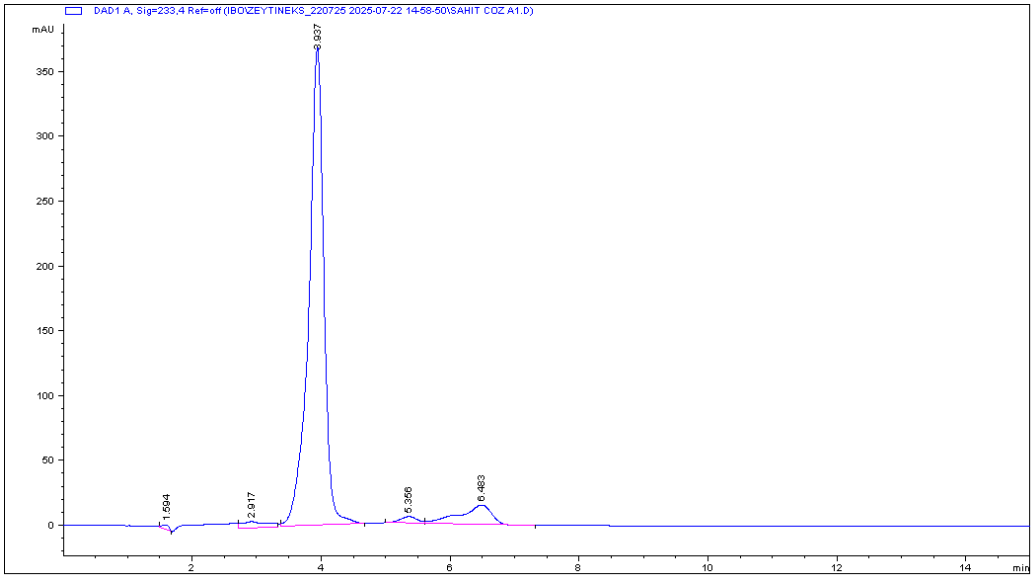
3.2.3. Sıvı Kromatografisi

Farmakopeye göre zeytin yaprağından hazırlanan kuru ekstrelerin içeriğinde en az %16,0 olöropein bulunmalıdır. YPSK analizleri sonucunda Çizelge 3.18'de ekstrelere ait olöropein içerikleri yer almaktadır. Şahit çözelti (a) ve farmakopeye uygunluğu gözlemlenen E3 numunesine ait kromatogramlara sırasıyla Şekil 3.6 ve Şekil 3.7'de yer verilmiştir.

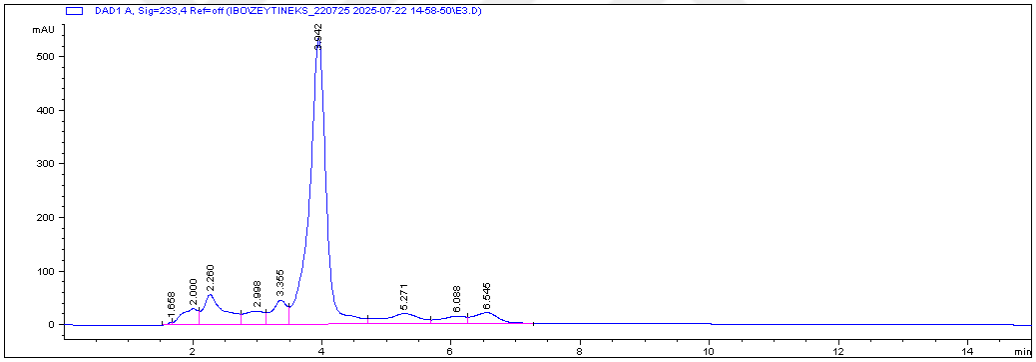
Çizelge 3.18. Zeytin ekstresi numunelerine ait YPSK analizleri sonucu elde edilen olöropein içerikleri

Numune Kodu	A1	Olöropein (%)	Farmakopeye göre;
E1	7362,4	15,51261066	Uygun değil
E2	209,8	0,442049565	Uygun değil
E3	9577	20,17878305	Uygun
E4	447,6	0,943095259	Uygun değil
E5	8634,2	18,19229911	Uygun

Ekstre numunelerinden sadece E3 ve E5 kodlu numunelerin farmakopeye uygun olduğu görülmüştür.



Şekil 3.6. Şahit çözelti (a)'ya ait kromatogram



Şekil 3.7. E3 numunesine ait kromatogram

4. TARTIŞMA

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı, insanlık tarihinde önemli bir yer tutmuş ve farklı kültürlerde yaygın olarak benimsenmiştir. İnsanlar, yüzyıllar boyunca bitkilerin çeşitli özelliklerinden yararlanarak hastalıkları tedavi etmeye çalışmışlardır (Yeşil vd., 2024). Bitkisel tedavilerin tarihi, M.Ö. dönemlere kadar uzanmaktadır. Bu dönemde insanlar, bitkilerin besin ve ilaç olarak kullanımı konusunda deneyimler kazanmıştır. Geleneksel tedavi yöntemlerinin, kırsal ve gelişen bölgelerde hâlâ yaygın bir şekilde kullanıldığı gözlemlenmiştir (Ergün vd., 2019). Günümüzde ise bitkilerin etkinliği üzerine yapılan bilimsel çalışmalar, birçok hastalığın tedavisinde bitkilere yönelmenin artan bir eğilim olduğunu ortaya koymaktadır. Kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi modern çağın yaygın hastalıklarına karşı bitkisel kökenli tedavi yöntemlerinin araştırılması hız kazanmıştır (Duysak, 2023).

Zeytin ve zeytin yaprağı, hem tarihsel hem de modern tıpta önemli sağlık faydaları sunan bitkisel kaynaklardır. Zeytin, Akdeniz ikliminin karakteristik bir özgül bitkisi olarak geniş bir coğrafyada, özellikle Akdeniz ülkelerinde yetişmektedir ve uzun süredir beslenme alışkanlıklarının ayrılmaz bir parçası olmuştur. Zeytin meyvesi ve yaprağı, sahip olduğu fenolik bileşikler, flavonoitler ve antioksidanlar açısından zengin bir içerik sunarak sağlık üzerindeki yararlarıyla dikkat çekmektedir (Salık ve Çakmakçı, 2021). Zeytin yaprağı, geleneksel olarak birçok hastalığın tedavisinde kullanılırken, modern araştırmalarda zeytin yaprağı ekstrelerinin çeşitli sağlık yararları üzerine yapılan bilimsel incelemeler artmıştır. Araştırmalar, zeytin yaprağının antioksidan, antienflamatuar ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle olöropein, zeytin yaprağında bol miktarda bulunan bir bileşiktir ve bu bileşik, hücresel stresle başa çıkma mekanizmalarını desteklerken, aynı zamanda bağışıklık sisteminin güçlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (Gürbüz ve Öğüt, 2018). Olöropeinin, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarla ilişkilendirilen birçok faydalı etkisi olduğu bildirilmiştir (Akbay, 2021).

Bitkilerin doğadan toplanması, kurutulması, muhafaza edilmesi ve kullanılması süreçleri dikkatli ve denetimli bir şekilde yürütülmelidir. Tıbbi kullanıma uygunluklarının belirlenmesi için gerekli değerlendirmelerin yapılması zorunludur. Bu tez kapsamında *O. europaea* L. drog örnekleri, internet satış platformları, çeşitli firmalar ve Ankara ilindeki farklı aktar dükkânlarından temin edilmiştir. Çalışma sürecinde elde edilen bitkisel materyaller üzerinde farmakognozik analizler gerçekleştirilmiştir. Toplanan *O. europaea* L. yaprakları Y1, Y2, Y3, Y4, Y5; bitki çayları Ç1, Ç2, Ç3, Ç4, Ç5 ve ekstreler ise E1, E2, E3, E4, E5 şeklinde kodlanarak değerlendirilmiştir.

Makroskobik inceleme bulgularına göre, yaprak örnekleri Türk Farmakopesi 2017 monografında belirtilen tanımlayıcı özelliklerle uyum göstermektedir. Ancak, incelenen drog ambalajlarında yaprakların yanı sıra küçük dal parçalarının da bulunduğu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, numunelerde kullanılan temel bitkisel materyalin doğru tür olan zeytin yaprağı olduğu anlaşılmakla birlikte, örneklerin yalnızca saf yapraklardan oluşmadığı, küçük dal parçacıklarının da bulunduğu gözlenmiştir.

O. europaea yaprakları ve çay droglarında bulunması gereken karakteristik mikroskobik yapılar Çizelge 2.1'de özetlenmiştir. Numuneler, Leica marka mikroskop kullanılarak detaylı şekilde incelenmiş, tespit edilen yapısal unsurlar ölçeklendirilerek bilgisayar ortamında fotoğraflanmıştır. Mikroskobik analizler, çok sayıda preparat hazırlanarak tekrarlanmış; imkânlar dâhilinde en temsil edici görüntüler titizlikle seçilmiştir. Elde edilen fotoğraflar, toplam 10 numune için sırasıyla Çizelge 3.2., Çizelge 3.3., Çizelge 3.4., Çizelge 3.5., Çizelge 3.6., Çizelge 3.7., Çizelge 3.8. ve Çizelge 3.9'da sunulmuştur. Yapılan mikroskobik incelemelerde, farmakopedeki 'Zeytin Yaprağı' monografında belirtilen mikroskobik yapılarla büyük oranda benzerlik gözlemlenmiştir. Farmakopede D, G, H ve L kodları ile tanımlanan 'Sünger mezofilinin bazı parenkimatik parçaları ile birlikte, sklerenkima demetini andıran taş hücreleri' ifadesine karşılık olarak, çalışmamızda bu taş hücrelerinin demet halinde değil, bağımsız sklerenkima lifleri şeklinde bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, yapılan mikroskobik analizlerde başka bitkilere özgü herhangi bir karakteristik yapıya rastlanmamış ve numuneler farmakope kriterlerine uygun bulunmuştur.

İnce tabaka kromatografisi ile gerçekleştirilen analizlerin sonuçları Şekil 3.1 ve Şekil 3.2'de görsel olarak sunulmuştur. Zeytin yaprağı ve çay numunelerinin analizinde hareketli faz olarak farmakopedeki su R:metanol R:metilen klorür R (1,5:15:85) sistemi tercih edilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yaprak ve çay numunelerinden hazırlanan test çözeltilerinin, farmakopeye uygun olarak hazırlanan standart çözeltilerle aynı noktalarda renk oluşturduğu gözlemlenmiştir. Plak üzerindeki standart referans çözeltisinin leke verdiği bölgelerde numunelerin de benzer şekilde renk oluşturması, analiz edilen örneklerin içinde beklenen standart bileşiğin bulunduğunun göstergesi olmuştur. Bu doğrultuda, İTK analizleri sonucunda tüm zeytin yaprağı ve çay numunelerinde *Olöropein R* bileşiğinin varlığı doğrulanmıştır. Zeytin ekstresi içeren numunelerin analizinde ise farmakopedeki su R:susuz formik asit R:etil asetat R (7:13:80) hareketli faz sistemi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, E1, E3 ve E5 kodlu ekstre numunelerinin farmakope monografında belirtildiği şekilde standart ile uyumlu leke verdiği belirlenmiştir. Buna karşılık, E2 numunesinde herhangi bir lekeye rastlanmamış; E4 numunesinde ise oldukça silik ve belirsiz bir leke tespit edilmiştir.

Türk Farmakopesi 2017'ye göre, 1,000 g öğütülmüş *Olea europaea* yaprakları ve çay drogları, 105 °C sıcaklıktaki etüvde 2 saat süreyle kurutulduğunda, kabul edilebilir maksimum nem kaybı oranı %10,0 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, yaprak ve çay numunelerinde kurutma kaybı deneyi her bir numune için ikişer paralel örnekle yürütülmüştür. Toplam 20 numunenin ölçümleri alınmış ve elde edilen sonuçların ortalamaları kullanılarak kayıp oranları hesaplanmış; bu veriler Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12'de sunulmuştur. Zeytin yaprak numunelerinde, %5,56 ile en düşük kurutma kaybı Y2 numunesinde gözlenirken, Y4 numunesinde %6,3544 ile en yüksek kayıp tespit edilmiştir. Çay numunelerine bakıldığında ise, %5,6368 ile Ç2 numunesi en düşük kaybı göstermiş; Ç1 numunesinde ise %6,2445 ile en yüksek kayıp oranı belirlenmiştir. Sonuç olarak, tüm yaprak ve çay numunelerinin kurutma kaybı oranlarının %10 sınırının altında kalması, bu örneklerin farmakope standartlarıyla uyumlu olduğunu ortaya koymuştur.

Türk Farmakopesi 2017'ye göre, 0,500 g *Olea europaea* ekstresinde kurutma kaybının en fazla %8,0 olması gerekmektedir. Bu çalışmada, ekstre içeren numunelere ait kurutma kaybı deneyi her bir numune için iki paralel örnek üzerinden gerçekleştirilmiştir. Toplam 10 numuneden elde edilen ölçümler değerlendirilerek ortalama kayıp oranları hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 3.15'te raporlanmıştır. Yapılan analizlerde, E1, E3 ve E5 kodlu ekstre numunelerinin kurutma kayıplarının %8,0 sınırının altında olduğu ve farmakope standartlarına uygunluk gösterdiği belirlenmiştir. Ancak E2 ve E4 numunelerinde bu sınırın oldukça üzerinde kayıp oranları tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni olarak, söz konusu numunelerin sıvı formdaki ekstreler olması düşünülmektedir.

Olea europaea yaprak ve çay droglarında yapılan kül tayini analizlerinde, elde edilen kül miktarının en fazla %9,0 olması beklenmektedir. Bu çalışmada, 10 farklı numunenin her biri için ikişer paralel ölçüm yapılarak kül testleri gerçekleştirilmiş; elde edilen sonuçlar Çizelge 3.13 ve Çizelge 3.14'te sunulmuştur. Hesaplanan ortalama kül yüzdelerine göre, yaprak numunelerinde en düşük kül oranı %5,5865 ile Y5 numunesinde tespit edilirken, en yüksek oran %7,5783 ile Y1 numunesinde gözlenmiştir. Çay numuneleri açısından değerlendirildiğinde ise, en düşük kül oranının %5,8342 ile Ç1 numunesinde, en yüksek oranın ise %8,2165 ile Ç5 numunesinde olduğu belirlenmiştir. Hem yaprak hem de çay numunelerinde kül miktarlarının %9,0 sınırının altında kalması, analiz edilen örneklerin kül içeriği bakımından farmakope standartlarına uygun olduğunu ortaya koymuştur.

Sıvı kromatografi analizlerine göre, *Olea europaea*'nın kuru yapraklarında en az %5,0 olöropein bulunması gerekmektedir. Bu doğrultuda, zeytin yaprakları ve çay droglarından YPSK'ye uygun ekstreler hazırlanarak analiz edilmiştir. Sonuçlar Çizelge 3.15 ve Çizelge 3.16'da sunulmuş olup, hem yaprak hem de çay numunelerinin tamamında olöropein miktarlarının %5'in altında kaldığı belirlenmiştir. Y ve Ç serisi numunelerde belirlenen olöropein miktarları sırasıyla %0,72-4,03 ve %1,28-2,34 aralığında bulunmuştur. Bu değerler, literatürde metanol ve etanol ekstraksiyonu ile elde edilen %0,5–5,2 aralığıyla (Altınyay ve Altun, 2006; El-Shenawy vd., 2022; Khezami vd., 2023) büyük ölçüde uyumludur. Özellikle Ç serisi numunelerin %1–2,5 düzeyinde kalması, düşük ekstraksiyon verimi bildiren çalışmalara paralel sonuçlar vermektedir (Martínez-Navarro vd., 2022; Hadidi vd., 2023). Bununla birlikte, Güzelmeriç vd. (2020) tarafından %12,36–15,89 aralığında raporlanan yüksek değerlerle kıyaslandığında, elde ettiğimiz sonuçların oldukça düşük olduğu görülmektedir. Yaprak ve çay numunelerindeki düşük olöropein düzeylerinin, üretim aşamasında uygulanan kurutma ve paketleme işlemlerinin fenolik bileşiklerde bozulmaya yol açmasından ve üreticiler arasındaki standartizasyon farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle, elde edilen örneklerin farmakope standartlarını karşılamadığı sonucuna varılabilir.

Türk Farmakopesi 2017'de, zeytin yaprağı kuru ekstrelerinde en az %16,0 oranında olöropein bulunması gerektiği belirtilmektedir. Bu doğrultuda, zeytin ekstresi içeren numuneler YPSK yöntemine uygun şekilde hazırlanarak analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 3.18'de gösterilmiştir. Buna göre, %20,1788 olöropein içeren E3 ve %18,1923 olöropein içeren E5 numunelerinin farmakope standartlarını sağladığı, %15,5126 olöropein oranına sahip E1 numunesinin ise bu değere oldukça yakın olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, E2 ve E4 numunelerindeki düşük olöropein miktarının, bu örneklerin sıvı ekstre olarak temin edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. E1, E3 ve E5 numunelerinde saptanan olöropein miktarları (%15,5–20,2) literatürdeki (Çizelge 1.2) pek çok çalışmadan daha yüksektir. Özellikle E3 (%20,18) sonucu, Güzelmeriç vd. (2020)'nin bildirdiği %12,36–15,89 aralığının da üzerinde bulunmuştur.

Yapılan literatür taramaları sonucunda, çalışmamıza kısmen yakın bir çalışma olduğu belirlenmiştir. Hürkul ve Güvenç (2010) tarafından gerçekleştirilen araştırmada, İstanbul, Ankara, Gaziantep, Mersin, Sivas ve Van illerindeki aktarlardan her ilden üçer örnek olmak üzere toplam 18 zeytin yaprağı örneği temin edilmiştir. Söz konusu örneklerde morfolojik analizler yapılmış ve yapraklardan alınan enine ile yüzeysel kesitler aracılığıyla anatomik özellikler belirlenip tanımlanmıştır. Çalışmanın temel amacı, zeytin yapraklarının anatomik ve

morfolojik özelliklerini ortaya koymak ve bu karakterlerin standartlar ile özellikle Avrupa Farmakopesi (2008) verileri doğrultusunda uygunluğunu değerlendirmektir. Araştırma sonuçları, aktarlardan temin edilen örneklerin *Olea europaea* türüne ait olmasına rağmen, morfolojik özelliklerinin Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen drog standartları ile uyumlu olmadığını göstermiştir (Hürkul & Güvenç, 2010).

Son yıllarda farklı tıbbi bitkilerin farmakope uygunluğunu değerlendiren çalışmalar, genel olarak standartlara uyumsuzluğun ön plana çıktığını ortaya koymaktadır. Örneğin, mürver çiçeklerinin Avrupa Farmakopesi 10.0'a göre incelendiği çalışmada değerlendirilen 10 numunenin hiçbirinin farmakope kalitesinde olmadığı bildirilmiştir (Türker vd., 2024). Benzer şekilde, zencefil rizom örneklerinin Avrupa Farmakopesi 8.0'a göre değerlendirildiği çalışmada 10 numuneden yalnızca 4'ünün farmakope kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (Sucu ve Gürbüz, 2021). Avrupa Farmakopesi 8.0'a göre incelenen kişniş örneklerine ilişkin araştırmada ise 12 numunenin tamamının standartlara uygun olmadığı belirlenmiştir (Ulutaş vd., 2021). Erzurum'da yürütülen bir çalışmada, papatya örneklerinden 3'ü aktarlardan, 1'i internetten ve 1'i eczaneden temin edilmiş; Türk Farmakopesi Avrupa Adaptasyonu 2016'ya göre yalnızca eczane kaynaklı numunelerin standartları karşıladığı gösterilmiştir (Kahyaoğlu vd., 2024). Biberiye uçucu yağ örneklerinin Türk Farmakopesi'ne göre değerlendirildiği çalışmada, gaz kromatografisi ve leke testi sonuçlarına göre bazı numunelerin farmakope kriterlerine uygun olmadığı bildirilmiştir (Yıldırım ve Fafal, 2025). Piyasada bulunan uçucu yağların farmakope uygunluğunu inceleyen başka bir araştırmada, 10 lavanta, 8 biberiye, 10 limon, 8 nane, 9 bergamot ve 6 fesleğen uçucu yağ numunesi farklı farmakope monograflarına göre analiz edilmiş; yalnızca 3 lavanta ve 1 biberiye örneğinin standartları karşıladığı tespit edilmiştir (Ergene vd., 2023). Nioli uçucu yağlarının Türk Farmakopesi 2017'ye göre incelendiği çalışmada ise 5 numuneden yalnızca 1'inin uygun olduğu saptanmıştır (Ergene ve Öztürk, 2024). Benzer şekilde, eczane ve aktarlardan temin edilen susam yağı örnekleri üzerine yapılan bir araştırmada, 6 numuneden yalnızca 2'sinin Türk Farmakopesi 2017'ye uygun olduğu belirlenmiştir (Şahin ve Kaya, 2025).

Bu bulgular, yalnızca *Olea europaea* değil, diğer tıbbi bitkilerin temininde de dikkatli olunması gerektiğini ve etkin kontrol mekanizmalarının hayata geçirilmesinin zorunlu olduğunu açıkça göstermektedir.

Ayrıca, tıbbi bitkilerden elde edilen drogların farmakope standartlarıyla uyumunun sağlanabilmesi için yalnızca piyasa denetimlerinin değil, aynı zamanda üretim ve yetiştirme süreçlerinin de iyileştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu noktada, iyi tarım uygulamaları, iyi üretim uygulamaları ve kalite kontrol analizleri ön plana çıkmaktadır. Kontrollü tarım ve

iyi tarım uygulamaları, bitkisel hammaddelerin izlenebilirliğini ve güvenilirliğini artırarak farmasötik kalite standartlarını sürdürülebilir şekilde karşılanmasına katkı sağlamaktadır. Bitkilerin kontrollü koşullar altında kültüre alınması, uygun ekolojik bölgelerde yetiştirilmesi, hasat zamanının doğru belirlenmesi ve kurutma saklama süreçlerinde standardizasyonun sağlanması, drog kalitesini doğrudan etkilemektedir. Literatürde de kültüre alınmış materyallerin morfolojik ve kimyasal açıdan daha homojen özellikler gösterdiği ve farmakope kriterlerini karşılama olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (WHO, 2003; EMA, 2006). Benzer şekilde, etkin kalite kontrol analizleri ile standardizasyonu sağlanmış ürünlerin farmasötik güvenilirliği artırdığı ve terapötik etkinliğin korunmasına katkı sağladığı vurgulanmaktadır (Ekor, 2014; Kunle vd., 2012; Gafner, 2018). Dolayısıyla, yalnızca piyasadaki hazır ürünlerin değil, tarladan son ürüne kadar tüm aşamaların titizlikle denetlenmesi ve uygun yetiştirme işleme koşullarının sağlanması, farmakope standartlarına uyumun ve halk sağlığının güvence altına alınmasında kritik bir rol üstlenmektedir.

Bu tez, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı laboratuvarında yürütülmüş olup, çeşitli aktarlardan, internet kaynaklarından ve firmalardan temin edilen zeytin yaprağı örnekleri üzerinde farmakognozik incelemeler yapılmıştır. Kendi türünde ilk farmakope analizi olma özelliği taşıyan bu çalışma, elde edilen bulguların literatüre kazandırılması ve zeytin yaprağı droglarının kalite değerlendirmesi konusunda bilimsel bir referans oluşturması açısından önemlidir. Farklı kaynaklardan sağlanan örnekler incelenmiş, sonuçlar literatür verileriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bulgular, hem akademik araştırmalar hem de endüstriyel uygulamalar için referans niteliği taşımakta; zeytin yaprağı droglarının farmakope standartlarıyla uyumunun ortaya konulmasına katkı sağlamaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, farklı kaynaklardan temin edilen *Olea europaea* yaprakları, çay drogları ve ekstreleri üzerinde farmakognozik incelemeler gerçekleştirilmiş; numuneler makroskobik, mikroskobik, İTK, kül tayini, nem kaybı ve YPSK yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

Makroskobik ve mikroskobik incelemeler, örneklerin genel olarak Türk Farmakopesi monografı ile uyumlu olduğunu ortaya koymuş; ancak drog ambalajlarında yapraklara ek olarak küçük dal parçalarının bulunduğu saptanmıştır. Mikroskobik bulgular, zeytin yapraklarına özgü karakteristik yapıların mevcut olduğunu göstermiştir.

İTK analizleri sonucunda tüm yaprak ve çay numunelerinde olöropein varlığı doğrulanmış, ekstre numunelerinden E1, E3 ve E5'in standart çözeltilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Kül tayini ve kurutma kaybı analizlerinde hem yaprak hem de çay droglarının farmakope standartlarını karşıladığı görülmüştür. Ancak YPSK analizlerinde, yaprak ve çay numunelerinin tamamında olöropein miktarlarının %5'in altında kaldığı, yalnızca E3 ve E5 kodlu ekstrelerin (sırasıyla %20,1788 ve %18,1923) farmakopede belirtilen minimum %16,0 sınırını sağladığı, E1 numunesinin ise bu değere yakın olduğu tespit edilmiştir. E2 ve E4 numunelerinin olöropein içeriklerinin düşük bulunması, sıvı ekstre formunda olmalarıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak analizi yapılan 15 numuneden yalnızca ikisinin (E3, E5) farmakopede belirtilen tüm standartları karşıladığı görülmüştür.

Elde edilen sonuçlar, piyasada satılan zeytin yaprağı ve çaylarının içerik bakımından yeterli standartları karşılamadığını, özellikle olöropein miktarlarının farmakope sınır değerlerinin altında kaldığını ortaya koymuştur. Bu durum, üretim ve işleme süreçlerindeki kurutma, paketleme ve saklama koşullarının fenolik bileşiklerin stabilitesini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca üreticiler arasında belirgin standartizasyon farklılıklarının olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, bitkisel ürünlerin farmakope standartlarına uygunluğunu sağlamak amacıyla kalite kontrol denetimlerinin artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle piyasada yaygın olarak bulunan çay ve ekstre formlarının daha etkin bir kontrol mekanizması ile denetlenmesi, halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, zeytin yaprağı ve ekstrelerinde özellikle olöropein olmak üzere etkin bileşiklerin standardizasyonunun sağlanması, ürünlerin güvenilirliği ve etkililiği için kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. Tüketicilerin bilinçsiz kullanımına bağlı olası risklerin önlenebilmesi

için bu ürünlerin yan etkileri, dozaj sınırları ve güvenli kullanımına ilişkin bilgilendirme çalışmalarına da ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak karşılaştırmalı analizler, ürünlerin kalite farklılıklarının daha net bir şekilde ortaya konmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca, bitkisel ürünlerde sahtecilik, karışım ve kontaminasyon gibi risklerin ortaya çıkarılabilmesi için gerekli çalışmaların yapılması yararlı olacaktır. Son olarak, ürünlerin içerik, etkin bileşik oranı, saklama koşulları ve kullanım talimatlarının açık, doğru ve denetlenebilir şekilde etiketlenmesi, hem tüketici güvenini artıracak hem de standardizasyon sürecine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Abaza, L., Youssef, N. B., Manai, H., Haddada, F. M., Methenni, K., & Zarrouk, M. (2011). Chétoui olive leaf extracts: Influence of the solvent type on phenolics and antioxidant activities. *Grasas y Aceites, 62*(1), 96–104. https://doi.org/10.3989/gya.044710

Abdel-Gayoum, A. A., Al-Hassan, A. A., Ginawi, I. A. M., & Alshankyty, I. M. (2015). The ameliorative effects of virgin olive oil and olive leaf extract on amikacin-induced nephrotoxicity in the rat. *Toxicology Reports, 2,* 1327–1333. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.09.007

Acar-Tek, N., & Ağagündüz, D. (2020). Olive leaf (Olea europaea L. folium): Potential effects on glycemia and lipidemia. *Annals of Nutrition and Metabolism, 76*(1), 10–15. https://doi.org/10.1159/000505508

Ajewole, S. (2024). The role of medicinal plants in Nigerian traditional medicine. https://doi.org/10.14293/pr2199.001210.v1

Al-Azzawie, H. F., & Alhamdani, M. S. S. (2006). Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences, 78*(12), 1371–1377. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.07.029

Ali-Shtayeh, M. S., Jamous, R. M., & Jamous, R. M. (2012). Complementary and alternative medicine use amongst Palestinian diabetic patients. *Complementary Therapies in Clinical Practice, 18*(1), 16–21. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2011.09.001

Al-Khalil, S. (1995). A survey of plants used in Jordanian traditional medicine. *International Journal of Pharmacognosy, 33*(4), 317–323. https://doi.org/10.3109/13880209509065385

Allouche, Y., Warleta, F., Campos, M., Sanchez-Quesada, C., Uceda, M., Beltrán, G., & Gaforio, J. J. (2011). Antioxidant, antiproliferative, and pro-apoptotic capacities of pentacyclic triterpenes found in the skin of olives on MCF-7 human breast cancer cells and their effects on DNA damage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59*(1), 121–130. https://doi.org/10.1021/jf102319y

Al-Tardeh, S., & Al-Taradeh, M. (2019). Impact of quarries emissions on the leaf morpho-anatomy of three olive (*Olea europaea* L.) cultivars grown in Palestine. *African Journal of Plant Science, 13*(9), 255–263. https://doi.org/10.5897/AJPS2018.1740

Amel, B. (2013). Traditional treatment of high blood pressure and diabetes in Souk Ahras District. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy, 5*(1), 12–20. https://doi.org/10.5897/JPP11.065

Bacelar, E., Correia, C., Moutinho-Pereira, J., Gonçalves, B., Lopes, J. E. L., & Torres-Pereira, J. (2004). Sclerophylly and leaf anatomical traits of five field-grown olive cultivars growing under drought conditions. *Tree Physiology, 24*(2), 233–239. https://doi.org/10.1093/treephys/24.2.233

Barca, C., Wiesmann, M., Calahorra, J., Wachsmuth, L., Döring, C., Foray, C., … Zinnhardt, B. (2021). Impact of hydroxytyrosol on stroke: Tracking therapy response on neuroinflammation and cerebrovascular parameters using PET-MR imaging and on functional outcomes. *Theranostics, 11*(9), 4030–4049. https://doi.org/10.7150/thno.48110

Beauchamp, G. K., Keast, R. S., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., … Breslin, P. A. (2005). Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature, 437*(7055), 45–46. https://doi.org/10.1038/437045a

Bellakhdar, J., Claisse, R., Fleurentin, J., & Younos, C. (1991). Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoea. *Journal of Ethnopharmacology, 35*(2), 123–143. https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90064-K

Benítez, G., González-Tejero, M. R., & Molero-Mesa, J. (2010). Pharmaceutical ethnobotany in the western part of Granada province (southern Spain): Ethnopharmacological synthesis. *Journal of Ethnopharmacology, 129*(1), 87–105. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.02.016

Beyaz, S., Gök, Ö., & Aslan, A. (2022). A research paper on the immunomodulatory and anti-inflammatory activities of olive tree (*Olea europaea* L.) leaf. *International Journal of Secondary Metabolite, 9*(3), 348–359. https://doi.org/10.21448/ijsm.1075283

Bhardwaj, K. (2004). History of botany in ancient civilizations. *International Journal of Botany, 10*(3), 221–235.

Blando, F., Mita, G., Di Sansebastiano, G. P., Nicoletti, I., & Donati, E. (2024). Highly efficient verbascoside production from olive (*Olea europaea* L. var. Cellina di Nardò) in vitro cell cultures. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 72*(2), 1162–1169. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c06604

Bouaziz, M., & Sayadi, S. (2005). Isolation and evaluation of antioxidants from leaves of a Tunisian cultivar olive tree. *European Journal of Lipid Science and Technology, 107*(7–8), 497–504. https://doi.org/10.1002/ejlt.200501166

Brahmi, F., Flamini, G., Issaoui, M., Dhibi, M., Dabbou, S., Mastouri, M., & Hammami, M. (2012). Chemical composition and biological activities of volatile fractions from three Tunisian cultivars of olive leaves. *Medicinal Chemistry Research, 21,* 2863–2872. https://doi.org/10.1007/s00044-011-9817-8

Briante, R., Febbraio, F., & Nucci, R. (2003). Antioxidant properties of low molecular weight phenols present in the Mediterranean diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51*(24), 6975–6981. https://doi.org/10.1021/jf034471r

Burattini, S., Salucci, S., Baldassarri, V., Accorsi, A., Piatti, E., Madrona, A., … Falcieri, E. (2013). Anti-apoptotic activity of hydroxytyrosol and hydroxytyrosyl laurate. *Food and Chemical Toxicology, 55,* 248–256. https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.12.049

Bülbül, H. E., & Yıldırım, Y. (2024). Seçilen tıbbi ve aromatik bitkiler için Türkiye ve G-8 ülkelerinin ticaret paterninin değişimi. *Parion Akademik Bakış Dergisi, 3*(1), 71–93.

Calahorra, J., Shenk, J., Wielenga, V. H., Verweij, V., Geenen, B., Dederen, P. J., … Kiliaan, A. J. (2019). Hydroxytyrosol, the major phenolic compound of olive oil, as an acute therapeutic strategy after ischemic stroke. *Nutrients, 11*(10), 2430. https://doi.org/10.3390/nu11102430

Carrara, M., Kelly, M. T., Griffin, L., & Margout-Jantac, D. (2024). Development and cross-validation of simple HPLC-fluorescence and UPLC-MS-UV methods for rapid determination of oleuropein in olive leaves. *Phytochemical Analysis, 35*(3), 476–482. https://doi.org/10.1002/pca.3256

Cero, M. D., Saller, R., & Weckerle, C. S. (2015). Herbalists of today's Switzerland and their plant knowledge: A preliminary analysis from an ethnobotanical perspective. *Complementary Medicine Research, 22*(4), 238–245. https://doi.org/10.1159/000438809

Cero, M. D., Saller, R., Leonti, M., & Weckerle, C. S. (2022). Trends of medicinal plant use over the last 2000 years in Central Europe. *Plants, 12*(1), 135. https://doi.org/10.3390/plants12010135

Chukwuma, E. C., Soladoye, M. O., & Feyisola, R. T. (2015). Traditional medicine and the future of medicinal plants in Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Studies, 3*(4), 23–29. https://doi.org/10.22271/plants

Circosta, C., Occhiuto, F., Gregorio, A., Toigo, S., & Di Pasquale, A. (1990). Cardiovascular activity of young shoots and leaves of *Olea europaea* L. and of oleuropein. *Planta Medica, 56*(3), 219–223. https://doi.org/10.1055/s-2006-960954

Cumaoglu, A., Rackova, L., Stefek, M., Kartal, M., Maechler, P., & Karasu, Ç. (2011). Effects of olive leaf polyphenols against H_2O_2 toxicity in insulin secreting β-cells. *Acta Biochimica Polonica, 58*(1), 45–50. https://doi.org/10.3390/metabo14110581

Darias, V., Bravo, L., Barquin, E., Herrera, D. M., & Fraile, C. (1986). Contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Islands. *Journal of Ethnopharmacology, 15*(2), 169–193. https://doi.org/10.1016/0378-8741(86)90154-6

De Bock, M., Derraik, J. G., Brennan, C. M., Biggs, J. B., Morgan, P. E., Hodgkinson, S. C., … & Cutfield, W. S. (2013). Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLOS ONE, 8*(3), e57622. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057622

De Feo, V., Aquino, R., Menghini, A., Ramundo, E., & Senatore, F. (1992). Traditional phytotherapy in the peninsula Sorrentina, Campania, southern Italy. *Journal of Ethnopharmacology, 36*(2), 113–125. https://doi.org/10.1016/0378-8741(92)90010-O

De Lucas, A. D., De La Ossa, E. M., Rincón, J., Blanco, M. A., & Gracia, I. (2002). Supercritical fluid extraction of tocopherol concentrates from olive tree leaves. *The Journal of Supercritical Fluids, 22*(3), 221–228. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(01)00132-2

De Pablos, L. M., González, G., Rodrigues, R., Garcia Granados, A., Parra, A., & Osuna, A. (2010). Action of a pentacyclic triterpenoid, maslinic acid, against *Toxoplasma gondii*. *Journal of Natural Products, 73*(5), 831–834. https://doi.org/10.1021/np900749b

Di Cicco, P., Maisto, M., Tenore, G. C., & Ianaro, A. (2020). Olive leaf extract from *Olea europaea* L. reduces palmitate-induced inflammation via regulation of murine macrophage polarization. *Nutrients, 12*(12), 3663. https://doi.org/10.3390/nu12123663

Dubey, V. K., Patil, C. R., Kamble, S. M., Tidke, P. S., Patil, K. R., Maniya, P. J., … & Patil, S. P. (2013). Oleanolic acid prevents progression of streptozotocin-induced diabetic nephropathy and protects pancreatic β-cells from oxidative stress. *Phytotherapy Research, 27*(12), 1783–1791. https://doi.org/10.1002/ptr.4922

Eidi, A., Eidi, M., & Darzi, R. (2009). Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytotherapy Research, 23*(3), 347–350. https://doi.org/10.1002/ptr.2629

Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology, 4,* 177. https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177

El-Amin, M., Virk, P., Elobeid, M. A., Almarhoon, Z. M., Hassan, Z. K., Omer, S. A., … & Al-Olayan, E. M. (2013). Anti-diabetic effect of *Murraya koenigii* (L.) and *Olea europaea* (L.) leaf extracts on streptozotocin-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 26*(2), 359–365. https://doi.org/10.22271/plants

Elshikh, M. S., & Almutairi, S. M. (2024). Microanatomy sectioning and phytochemicals overview in selected Oleaceae species. *South African Journal of Botany, 174,* 420–430. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2024.09.005

Ergene, B., & Öztürk, G. (2024). Piyasadan temin edilen nioli uçucu yağı örneklerinin farmakope analizi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 48*(1), 215–225. https://doi.org/10.53463/jfpau.1398083

Ergene, B., Haddur, D., Karaaslan, M., Özler, H. K. İ., & İşcan, G. S. (2023). Piyasada bulunan bazı uçucu yağların farmakope uygunluğunun değerlendirilmesi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 47*(1), 157–167. https://doi.org/10.53463/jfpau.1301234

Escobar-Talavera, J. F., Martínez-Navarro, M. E., Alonso, G. L., & Sánchez-Gómez, R. (2025). Determination of the main phenolic compounds of olive (*Olea europaea* L.) leaves by near infrared spectroscopy (NIR). *Scientific Reports, 15*(1), 29791. https://doi.org/10.1038/s41598-025-14292-6

Esmaeili-Mahani, S., Rezaeezadeh-Roukerd, M., Esmaeilpour, K., Abbasnejad, M., Rasoulian, B., Sheibani, V., … & Hajializadeh, Z. (2010). Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. *Journal of Ethnopharmacology, 132*(1), 200–205. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.013

European Medicines Agency. (2006). *Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin (EMEA/HMPC/246816/2005).* https://www.ema.europa.eu

Fakhraei, N., Abdolghaffari, A. H., Delfan, B., Abbasi, A., Rahimi, N., Khansari, A., … & Dehpour, A. R. (2014). Protective effect of hydroalcoholic olive leaf extract on experimental model of colitis in rat: Involvement of nitrergic and opioidergic systems. *Phytotherapy Research, 28*(9), 1367–1373. https://doi.org/10.1002/ptr.5139

Fanelli, V., Mascio, I., Falek, W., Miazzi, M. M., & Montemurro, C. (2022). Current status of biodiversity assessment and conservation of wild olive (*Olea europaea* L. subsp. *europaea* var. *sylvestris*). *Plants, 11*(4), 480. https://doi.org/10.3390/plants11040480

Fares, R., Bazzi, S., Baydoun, S. E., & Abdel-Massih, R. M. (2011). The antioxidant and anti-proliferative activity of the Lebanese *Olea europaea* extract. *Plant Foods for Human Nutrition, 66,* 58–63. https://doi.org/10.1007/s11130-011-0213-9

Fehri, B., Mrad, S., Aiache, J. M., & Lamaison, J. L. (1995). Effects of *Olea europaea* L. extract on the rat isolated ileum and trachea. *Phytotherapy Research, 9*(6), 435–439. https://doi.org/10.1002/ptr.2650090610

Fernandes, L. C. B., Costa, I. M., Freire, M. A. M., Lima, F. O. V., Neta, F. I., Lucena, E. E. S., … & Gúzen, F. P. (2021). Essential oils in experimental models of neuropsychiatric disorders: A systematic review. *Current Neuropharmacology, 19*(10), 1738–1759. https://doi.org/10.2174/1570159X19666210421091734

Ferreira, I. C., Barros, L., Soares, M. E., Bastos, M. L., & Pereira, J. A. (2007). Antioxidant activity and phenolic contents of *Olea europaea* L. leaves sprayed with different copper formulations. *Food Chemistry, 103*(1), 188–195. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.08.006

Fki, I., Sayadi, S., Mahmoudi, A., Daoued, I., Marrekchi, R., & Ghorbel, H. (2020). Comparative study on beneficial effects of hydroxytyrosol- and oleuropein-rich olive leaf extracts on high-fat diet-induced lipid metabolism disturbance and liver injury in rats. *BioMed Research International, 2020,* 1315202. https://doi.org/10.1155/2020/1315202

Flemmig, J., Kuchta, K., Arnhold, J., & Rauwald, H. W. (2011). *Olea europaea* leaf (Ph. Eur.) extract as well as several of its isolated phenolics inhibit the gout-related enzyme xanthine oxidase. *Phytomedicine, 18*(7), 561–566. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.10.021

Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Takeda, Y., … & Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey VII: Folk medicine in middle and west Black Sea regions. *Economic Botany, 49*(4), 406–422. https://doi.org/10.1007/BF02863092

Gafner, S. (2018). Quality control of herbal medicines: Challenges and solutions. *HerbalGram, 119,* 46–57.

Gastaldo, P. (1978). *Compendio della flora officinale italiana* (Vol. 25). *Fitoterapia.*

Ghanbari, R., Anwar, F., Alkharfy, K. M., Gilani, A. H., & Saari, N. (2012). Valuable nutrients and functional bioactives in different parts of olive (*Olea europaea* L.)—A review. *International Journal of Molecular Sciences, 13*(3), 3291–3340. https://doi.org/10.3390/ijms13033291

Ghazanfar, S. A., & Al-Al-Sabahi, A. M. (1993). Medicinal plants of northern and central Oman (Arabia). *Economic Botany, 47*(1), 89–98. https://doi.org/10.1007/BF02862209

Ghimire, B., Jeong, M. J., Suh, G. U., Heo, K., & Lee, C. H. (2018). Seed morphology and seed coat anatomy of *Fraxinus, Ligustrum* and *Syringa* (Oleeae: Oleaceae) and its systematic implications. *Nordic Journal of Botany, 36*(10), e01866. https://doi.org/10.1111/njb.01866

Ghomari, O., Sounni, F., Massaoudi, Y., Ghanam, J., Kaitouni, L. B. D., Merzouki, M., & Benlemlih, M. (2019). Phenolic profile (HPLC-UV) of olive leaves according to extraction procedure and

assessment of antibacterial activity. *Biotechnology Reports, 23,* e00347. https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00347

Giacometti, J., & Grubić-Kezele, T. (2020). Olive leaf polyphenols attenuate the clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis and provide neuroprotection by reducing oxidative stress, regulating microglia and SIRT1, and preserving myelin integrity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020,* 1–20. https://doi.org/10.1155/2020/6125638

Goldsmith, C. D., Vuong, Q. V., Stathopoulos, C. E., Roach, P. D., & Scarlett, C. J. (2014). Optimization of the aqueous extraction of phenolic compounds from olive leaves. *Antioxidants, 3*(4), 700–712. https://doi.org/10.3390/antiox3040700

Gonçalves, S., Gomes, D., Costa, P., & Romano, A. (2013). The phenolic content and antioxidant activity of infusions from Mediterranean medicinal plants. *Industrial Crops and Products, 43,* 465–471. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.07.066

Goulas, V., Exarchou, V., Troganis, A. N., Psomiadou, E., Fotsis, T., Briasoulis, E., & Gerothanassis, I. P. (2009). Phytochemicals in olive-leaf extracts and their antiproliferative activity against cancer and endothelial cells. *Molecular Nutrition & Food Research, 53*(5), 600–608. https://doi.org/10.1002/mnfr.200800204

Guerin, J. C., & Reveillere, H. P. (1985). Antifungal activity of plant extracts used in therapy. II. Study of 40 plant extracts against 9 fungal species.

Gupta, N., Sharma, D., & Rani, R. (2023). *Bombax ceiba* Linn: A critical review on phytochemistry, traditional uses, pharmacology, and toxicity from phytopharmaceutical perspective. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,* 8–15. https://doi.org/10.22159/ijpps.2023v15i1.46533

Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., & Vural, M. (Eds.). (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler).* Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. ISBN 978-605-60425-7-7

Haloui, E., Marzouk, Z., Marzouk, B., Bouftira, I., Bouraoui, A., & Fenina, N. (2010). Pharmacological activities and chemical composition of the *Olea europaea* L. leaf essential oils from Tunisia. *Journal of Food, Agriculture & Environment, 8,* 204–208. https://doi.org/10.1234/jfae.2010.8.2.204

Hardiana, H., Rasnovi, S., & Zumaidar, Z. (2019). Use of plants as traditional medicine in swamedication in Pidie communities. *Jurnal Natural, 19*(2), 35–41. https://doi.org/10.24815/jn.v19i2.13192

Hashim, Y. Z. Y., Worthington, J., Allsopp, P., Ternan, N. G., Brown, E. M., McCann, M. J., … & Gill, C. I. (2014). Virgin olive oil phenolics extract inhibit invasion of HT115 human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Food & Function, 5*(7), 1513–1519. https://doi.org/10.1039/C4FO00090K

Hashmi, M. A., Khan, A., Hanif, M., Farooq, U., & Perveen, S. (2015). Traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Olea europaea* (olive). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015,* 541591. https://doi.org/10.1155/2015/541591

Hermans, M. P., Lempereur, P., Salembier, J., Maes, N., Albert, A., Jansen, O., … & Pincemaïl, J. (2020). Supplementation effect of a combination of olive (*Olea europaea* L.) leaf and fruit extracts in the clinical management of hypertension and metabolic syndrome. *Antioxidants, 9*(9), 872. https://doi.org/10.3390/antiox9090872

Hong, L., Guo, Z., Huang, K., Wei, S., Liu, B., Meng, S., & Long, C. (2015). Ethnobotanical study on medicinal plants used by Maonan people in China. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 11,* 1–35. https://doi.org/10.1186/s13002-015-0019-1

Huang, Y. L., Oppong, M. B., Guo, Y., Wang, L. Z., Fang, S. M., Deng, Y. R., & Gao, X. M. (2019). The Oleaceae family: A source of secoiridoids with multiple biological activities. *Fitoterapia, 136,* 104155. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.04.010

Huguet-Casquero, A., López-Méndez, T. B., Gainza, E., & Pedraz, J. L. (2020). Development and validation of an eco-friendly HPLC-DAD method for the determination of oleuropein and its applicability to several matrices: Olive oil, olive leaf extracts and nanostructured lipid carriers. *Green Chemistry, 22*(11), 3495–3505. https://doi.org/10.1039/d0gc00965b

Hürkul, M. M., & Güvenç, A. (2010). Çeşitli illerimizde aktarlarda satılan zeytin yaprağı (Olive Leaf) üzerinde morfolojik ve anatomik çalışmalar. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3*(3), 21–29.

İpek, A., Barut, E., Gülen, H., & İpek, M. (2012). Assessment of inter- and intra-cultivar variations in olive using SSR markers. *Scientia Agricola, 69*(5), 327–335. https://doi.org/10.1590/s0103-90162012000500007

Jalarama Reddy, K., Jayathilakan, K., & Pandey, M. C. (2015). Olive oil as functional component in meat and meat products: A review. *Journal of Food Science and Technology, 52,* 6870–6878. https://doi.org/10.1007/s13197-015-1852-x

James, P., Silpa, S., & Keshavachandran, R. (2014). Bioinformatics strategies associated with important ethnic medicinal plants. *Agricultural Bioinformatics,* 171–178. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1880-7_10

James, P., Taidy-Leigh, L., Bah, A. J., Kanu, J. S., Kangbai, J. B., & Sevalie, S. (2018). Prevalence and correlates of herbal medicine use among women seeking care for infertility in Freetown, Sierra Leone. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018,* 1. https://doi.org/10.1155/2018/9493807

Jemai, H., El Feki, A., & Sayadi, S. (2009). Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57*(19), 8798–8804. https://doi.org/10.1021/jf901280r

Jemai, H., Mahmoudi, A., Feryéni, A., Fki, I., Bouallagui, Z., Choura, S., … & Sayadi, S. (2020). Hepatoprotective effect of oleuropein-rich extract from olive leaves against cadmium-induced toxicity in mice. *BioMed Research International, 2020,* 1–9. https://doi.org/10.1155/2020/4398924

Kahyaoğlu, B., Yuca, H., & Özbek, H. (2024). Erzurum'da farklı kaynaklardan temin edilen papatya örneklerinin Türk Farmakopesi Avrupa Adaptasyonu-2016'ya göre bazı özelliklerinin

değerlendirilmesi. *Current Research in Health Sciences, 1*(2), 70–76. https://doi.org/10.5281/zenodo.12510752

Kaneko, Y., Sano, M., Seno, K., Oogaki, Y., Takahashi, H., Yokozawa, M., … & Shirasuna, K. (2019). Olive leaf extract (Oleavita) suppresses inflammatory cytokine production and NLRP3 inflammasomes in human placenta. *Nutrients, 11*(5), 970. https://doi.org/10.3390/nu11050970

Kasole, R., Martin, H., & Kimiywe, J. (2019). Traditional medicine and its role in the management of diabetes mellitus: "Patients' and herbalists' perspectives". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019,* 1–12. https://doi.org/10.1155/2019/2835691

Kayıran, S. D., Parlak, M., & Oral, D. (2023). Ethnobotany of medicinal plants used in dermatology in Türkiye: A review. *Turkish Journal of Botany, 47*(6), 408–463. https://doi.org/10.55730/1300-008x.2779

Keskin, D., Ceyhan, N., Uğur, A., & Dbeys, A. D. (2012). Antimicrobial activity and chemical constitutions of West Anatolian olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Journal of Food, Agriculture & Environment, 10*(2), 99–102.

Khan, Y., Panchal, S., Vyas, N., Butani, A., & Kumar, V. (2007). *Olea europaea*: A phyto-pharmacological review. *Pharmacognosy Reviews, 1*(1), 114–118. https://doi.org/10.4103/0973-7847.30006

Khelouf, I., Karoui, I. J., Lakoud, A., Hammami, M., & Abderrabba, M. (2023). Comparative chemical composition and antioxidant activity of olive leaves (*Olea europaea* L.) of Tunisian and Algerian varieties. *Heliyon, 9*(12), e22217. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22217

Khlif, I., Hamden, K., Damak, M., & Allouche, N. (2012). A new triterpene from *Olea europea* stem with antidiabetic activity. *Chemistry of Natural Compounds, 48,* 799–802. https://doi.org/10.1007/s10600-012-0386-y

Kiliç, Ö., Kök, M., & Yıldırımli, Ş. (2021). Some plants used as diabetic in Turkey traditional medicine. *Central European Journal of Botany, 7,* 13–25. https://doi.org/10.13187/cejb.2021.1.13

Kipkore, W., Wanjohi, B., Rono, H., & Kigen, G. (2014). A study of the medicinal plants used by the Marakwet community in Kenya. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 10,* 1–22. https://doi.org/10.1186/1746-4269-10-24

Ko, K. W., Kang, H. J., & Lee, B. Y. (2009). Antioxidant, antimicrobial, and antiproliferative activities of olive (*Olea europaea* L.) leaf extracts. *Food Science and Biotechnology, 18*(3), 818–821. https://doi.org/10.1007/s10068-009-0110-6

Koch, E. R., & Deo, P. (2016). Nutritional supplements modulate fluorescent protein-bound advanced glycation endproducts and digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. *BMC Complementary and Alternative Medicine, 16*(1). https://doi.org/10.1186/s12906-016-1329-0

Kokwaro, J. O. (2009). *Medicinal plants of East Africa.* University of Nairobi Press.

Kolb, K. L., Gomes, S. M., & Lombardi, J. A. (2020). Leaf anatomy as a taxonomy tool for the identification of Brazilian native species of *Chionanthus* (Oleaceae). *Flora, 266,* 151590. https://doi.org/10.1016/j.flora.2020.151590

Korukluoğlu, M., Şahan, Y. B., Yiğit, A., Özer, E. T., & Güçer, Ş. (2010). Antibacterial activity and chemical constitutions of *Olea europaea* L. leaf extracts. https://doi.org/10.1111/j.1745-4549.2008.00318.x

Korukluoğlu, M., Şahan, Y., & Yiğit, A. (2008). Antifungal properties of olive leaf extracts and their phenolic compounds. https://doi.org/10.1111/j.1745-4565.2007.00096.x

Kunle, O. F., Egharevba, H. O., & Ahmadu, P. O. (2012). Standardization of herbal medicines – A review. *International Journal of Biodiversity and Conservation, 4*(3), 101–112. https://doi.org/10.5897/IJBC11.163

Kyriakopoulou, C. I., & Kalogianni, D. P. (2020). Genetic identification of the wild form of olive (*Olea europaea* var. *sylvestris*) using allele-specific real-time PCR. *Foods, 9*(4), 467. https://doi.org/10.3390/foods9040467

Lafka, T. I., Lazou, A. E., Sinanoglou, V. J., & Lazos, E. S. (2013). Phenolic extracts from wild olive leaves and their potential as edible oils antioxidants. *Foods, 2*(1), 18–31. https://doi.org/10.3390/foods2010018

Laguerre, M., López-García, G., Lecomte, J., Figueroa-Espinoza, M. C., Barouh, N., & Villeneuve, P. (2009). Characterization of olive-leaf phenolics by electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Oil Chemists' Society, 86*(12), 1157–1165. https://doi.org/10.1007/s11746-009-1452-x

Lawrendiadis, G. (1961). Contribution to the knowledge of the medicinal plants of Greece. *Planta Medica, 9*(02), 164–169. https://doi.org/10.1055/s-00000058

Le Tutour, B., & Guedon, D. (1992). Antioxidative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds. *Phytochemistry, 31*(4), 1173–1178. https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)80255-D

Lee, O. H., & Lee, B. Y. (2010). Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in *Olea europaea* leaf extract. *Bioresource Technology, 101*(10), 3751–3754. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.12.052

León, L., Díaz-Rueda, P., Belaj, A., Rosa, R. d. l., & Carrascosa, C. (2020). Evaluation of early vigor traits in wild olive germplasm. *Scientia Horticulturae, 264,* 109157. https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.109157

Lockyer, S., Rowland, I., Spencer, J. P. E., Yaqoob, P., & Stonehouse, W. (2016). Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: A randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition, 56*(4), 1421–1432. https://doi.org/10.1007/s00394-016-1188-y

Loumou, A., & Giourga, C. (2003). Untitled. *Agriculture and Human Values, 20*(1), 87–95. https://doi.org/10.1023/a:1022444005336

Lozano-Castellón, J., López-Yerena, A., Olmo-Cunillera, A., Jáuregui, O., Pérez, M., Vallverdú-Queralt, A., & Lamuela-Raventós, R. M. (2020). Health-promoting properties of oleacein: Antioxidant and anti-inflammatory activity. *Antioxidants, 9*(8), 722. https://doi.org/10.3390/antiox9080722

Lumaret, R., Ouazzani, N., Michaud, H., Vivier, G., Deguilloux, M., & Giusto, F. D. (2004). Allozyme variation of oleaster populations (wild olive tree) (*Olea europaea* L.) in the Mediterranean basin. *Heredity, 92*(4), 343–351. https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800430

Malheiro, R., Rodrigues, N., Manzke, G., Bento, A., Pereira, J. A., & Casal, S. (2013). The use of olive leaves and tea extracts as effective antioxidants against the oxidation of soybean oil under microwave heating. *Industrial Crops and Products, 44,* 37–43. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.10.023

Marchi, S., Tognetti, R., Minnocci, A., Borghi, M., & Sebastiani, L. (2008). Variation in mesophyll anatomy and photosynthetic capacity during leaf development in a deciduous mesophyte fruit tree (*Prunus persica*) and an evergreen sclerophyllous Mediterranean shrub (*Olea europaea*). *Trees, 22*(4), 559–571. https://doi.org/10.1007/s00468-008-0216-9

Markhali, F. S., Teixeira, J. A., & Rocha, C. M. (2020). Olive tree leaves—A source of valuable active compounds. *Processes, 8*(9), 1177. https://doi.org/10.3390/pr8091177

Markin, D., Duek, L., & Berdicevsky, I. (2003). In vitro antimicrobial activity of olive leaves. *Mycoses, 46*(3–4), 132–136. https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2003.00859.x

Martínez-Navarro, M. E., Cebrián-Tarancón, C., Alonso, G. L., & Salinas, M. R. (2021). Determination of the variability of bioactive compounds and minerals in olive leaf along an agronomic cycle. *Agronomy, 11*(12), 2447. https://doi.org/10.3390/agronomy11122447

Martínez-Navarro, M. E., Cebrián-Tarancón, C., Salinas, M. R., & Alonso, G. L. (2022). Evolution of oleuropein and other bioactive compounds in Arbequina olive leaves under different agronomic conditions. *Horticulturae, 8*(6), 530. https://doi.org/10.3390/horticulturae8060530

Martín-García, B., Verardo, V., León, L., De la Rosa, R., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., & Gómez-Caravaca, A. M. (2019). GC-QTOF-MS as valuable tool to evaluate the influence of cultivar and sample time on olive leaves triterpenic components. *Food Research International, 115,* 219–226. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.08.085

Marwah, R. G., Fatope, M. O., Al Mahrooqi, R., Varma, G. B., Al Abadi, H., & Al-Burtamani, S. K. S. (2007). Antioxidant capacity of some edible and wound healing plants in Oman. *Food Chemistry, 101*(2), 465–470. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.02.001

Mazid, M. F., Khan, T. A., & Mohammad, F. (2012). Medicinal plants of rural India: A review of use by Indian folks. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2*(3), 286–304. https://doi.org/10.35652/igjps.2012.35

Medina, E., Brenes, M., Romero, C., García, A., & Castro, A. D. (2007). Main antimicrobial compounds in table olives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55*(24), 9817–9823. https://doi.org/10.1021/jf0719757

Megersa, M., Asfaw, Z., Kelbessa, E., Beyene, A., & Woldeab, B. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Wayu Tuka district, East Welega Zone of Oromia Regional State, West Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 9*(1). https://doi.org/10.1186/1746-4269-9-68

Montó, F., Arce, C., Noguera, M. A., Ivorra, M. D., Flanagan, J., Roller, M., … & D'Ocón, P. (2014). Action of an extract from the seeds of *Fraxinus excelsior* L. on metabolic disorders in hypertensive and obese animal models. *Food Function, 5*(4), 786–796. https://doi.org/10.1039/c3fo60539f

Moreno, J. A. O. (2014). *Modelización del ciclo fenológico reproductor del olivo (Olea europaea L.)* (Doctoral dissertation, Universidad de Córdoba, Spain).

Moreno-Alías, I., León, L., Rosa, R. d. l., & Rapoport, H. F. (2008). Morphological and anatomical evaluation of adult and juvenile leaves of olive plants. *Trees, 23*(1), 181–187. https://doi.org/10.1007/s00468-008-0266-z

Mudonhi, N., & Nunu, W. N. (2021). Traditional medicine utilisation and maternal complications during antenatal care among women in Bulilima, Plumtree, Zimbabwe. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology, 7*(1). https://doi.org/10.1186/s40748-021-00130-w

Muhammad Khalid Saeed, S., Javaria, S., Ullah, S., Khan, M. S., Zaman, A., Muhammad, K., … & Rehman, S. (2024). Bioactive compounds and antiradical capacities of diverse extracts of *Olea europaea* L. leaves from Pakistan. *Health Sciences Journal, 2*(2), 68–75. https://doi.org/10.59365/hsj.2(2).2024.90

Musa, A., Shady, N. H., Ahmed, S. R., Alnusaire, T. S., Sayed, A. M., Alowaiesh, B. F., … & Abdelmohsen, U. R. (2021). Antiulcer potential of *Olea europaea* L. cv. Arbequina leaf extract supported by metabolic profiling and molecular docking. *Antioxidants, 10*(5), 644. https://doi.org/10.3390/antiox10050644

Musolino, V., Macrì, R., Cardamone, A., Serra, M., Coppoletta, A. R., Tucci, L., … & Mollace, V. (2022). Nocellara del Belice (*Olea europaea* L. cultivar): Leaf extract concentrated in phenolic compounds and its anti-inflammatory and radical scavenging activity. *Plants, 12*(1), 27. https://doi.org/10.3390/plants12010027

Nieto, F. R., Cobos, E. J., Entrena, J. M., Parra, A., García-Granados, A., & Baeyens, J. M. (2013). Antiallodynic and analgesic effects of maslinic acid, a pentacyclic triterpenoid from *Olea europaea*. *Journal of Natural Products, 76*(4), 737–740. https://doi.org/10.1021/np300783a

Nora, N. B., Kadi, H., Snouci, M., Meddah, B., & Moussaoui, A. (2012). Antibacterial activity and phytochemical screening of *Olea europaea* leaves from Algeria. *The Open Conference Proceedings Journal, 3*(1), 66–69. https://doi.org/10.2174/1876326x01203020066

Obied, H. K., Prenzler, P. D., Ryan, D., Servili, M., Taticchi, A., Esposto, S., … & Robards, K. (2008). Biosynthesis and biotransformations of phenol-conjugated oleosidic secoiridoids from *Olea europaea* L. *Natural Product Reports, 25*(6), 1167. https://doi.org/10.1039/b719736e

Omagari, K., Koba, C., Nagata, A., Ngo, L., Yamasaki, M., Fukuda, A., … & Tsuneyama, K. (2021). Olive leaf powder prevents nonalcoholic steatohepatitis in Sprague–Dawley rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Clinical Nutrition Open Science, 37,* 47–59. https://doi.org/10.1016/j.nutos.2021.04.002

Orak, H. H., Karamać, M., Amarowicz, R., Orak, A., & Penkacik, K. (2019). Genotype-related differences in the phenolic compound profile and antioxidant activity of extracts from olive (*Olea europaea* L.) leaves. *Molecules, 24*(6), 1130. https://doi.org/10.3390/molecules24061130

Ölmez, E., Vural, K., Gök, Ş., Öztürk, Z., Kayalar, H., Ayhan, S., … & Var, A. (2015). Olive leaf extract improves the atherogenic lipid profile in rats fed a high cholesterol diet. *Phytotherapy Research, 29*(10), 1652–1657. https://doi.org/10.1002/ptr.5445

Pang, K., Lumintang, J. N., & Chin, K. (2021). Thyroid-modulating activities of olive and its polyphenols: A systematic review. *Nutrients, 13*(2), 529. https://doi.org/10.3390/nu13020529

Park, Y., Cho, Y. J., Sung, N., Park, M. J., Guan, X., Gibbons, W. E., … & Han, S. J. (2022). Oleuropein suppresses endometriosis progression and improves the fertility of mice with endometriosis. *Journal of Biomedical Science, 29*(1). https://doi.org/10.1186/s12929-022-00883-2

Perrinjaquet-Moccetti, T., Busjahn, A., Schmidlin, C., Schmidt, A., Bradl, B., & Aydogan, C. (2008). Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytotherapy Research, 22*(9), 1239–1242. https://doi.org/10.1002/ptr.2455

Petrovska, B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews, 6*(11), 1. https://doi.org/10.4103/0973-7847.95849

Pushpanathan, K., Hanafi, M., Mashohor, S., & Fazlil Ilahi, W. F. (2021). Machine learning in medicinal plants recognition: A review. *Artificial Intelligence Review, 54*(1), 305–327. https://doi.org/10.1007/s10462-020-09847-0

Rhizopoulou, S. (2007). *Olea europaea* L. A botanical contribution to culture. *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences, 2*(4), 382–387.

Ribeiro, R. D. A., de Barros, F., de Melo, M. M. R. F., Muniz, C., Chieia, S., das Graças Wanderley, M. D., … & Trolin, G. (1988). Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo, Brasil. *Journal of Ethnopharmacology, 24*(1), 19–29. https://doi.org/10.1016/0378-8741(88)90136-5

Rufino-Palomares, E. E., Reyes-Zurita, F. J., García-Salguero, L., Mokhtari, K., Medina, P. P., Lupiáñez, J. A., & Peragón, J. (2013). Maslinic acid, a triterpenic anti-tumoural agent, interferes with cytoskeleton protein expression in HT29 human colon-cancer cells. *Journal of Proteomics, 83,* 15–25. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.02.031

Ruzzolini, J., Peppicelli, S., Andreucci, E., Bianchini, F., Scardigli, A., Romani, A., … & Calorini, L. (2018). Oleuropein, the main polyphenol of *Olea europaea* leaf extract, has an anti-cancer effect on human BRAF melanoma cells and potentiates the cytotoxicity of current chemotherapies. *Nutrients, 10*(12), 1950. https://doi.org/10.3390/nu10121950

Ryan, D., & Robards, K. (1998). Critical review. Phenolic compounds in olives. *Analyst, 123*(5), 31R–44R.

Sarwar, G., Anwar, T., Chaudhary, M. S., Jamil, M., Kamal, A., Mustafa, A. E. M., … & Zaman, W. (2023). Study of comparative morphology of eight cultivated genotypes of *Olea europaea* L. *Horticulturae, 9*(6), 696. https://doi.org/10.3390/horticulturae9060696

Sato, H., Genet, C., Strehle, A., Thomas, C., Lobstein, A., Wagner, A., … & Saladin, R. (2007). Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 362*(4), 793–798. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.06.130

Segura-Carretero, A., Menéndez-Menéndez, J., & Fernández-Gutiérrez, A. (2010). Polyphenols in olive oil: The importance of phenolic compounds in the chemical composition of olive oil. In *Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention* (pp. 167–175). Academic Press.

Shu, M. X. L. (1996). *Olea.* In *Flora of China* (Vol. 15, pp. 295–298).

Sirtori, C. R., Arnoldi, A., & Cicero, A. F. G. (2015). Nutraceuticals for blood pressure control. *Annals of Medicine, 47*(6), 447–456. https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1078905

Sofo, A., Manfreda, S., Dichio, B., Fiorentino, M., & Xiloyannis, C. (2007). The olive tree: A paradigm for drought tolerance in Mediterranean climates. https://doi.org/10.5194/hessd-4-2811-2007

Sokooti, R., Dezfoulnejad, M. C., & Baboli, M. J. (2020). Effects of olive leaf extract (*Olea europaea* Leecino) on growth, haematological parameters, immune system and carcass composition in common carp (*Cyprinus carpio*). *Aquaculture Research, 52*(6), 2415–2423. https://doi.org/10.1111/are.15091

Somova, L. I., Shode, F. O., & Mipando, M. (2004). Cardiotonic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine, 11*(2–3), 121–129. https://doi.org/10.1078/0944-7113-00329

Somova, L. I., Shode, F. O., Ramnanan, P., & Nadar, A. (2003). Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *Journal of Ethnopharmacology, 84*(2–3), 299–305. https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00332-x

Sucu, M., & Gürbüz, İ. (2021). Farklı kaynaklardan temin edilen zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe) rizom örneklerinin farmakopeye uygunluğunun araştırılması. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 11*(3), 481–491.

Sudjana, A. N., D'Orazio, C., Ryan, V., Rasool, N., Ng, J., Islam, N., … & Hammer, K. A. (2009). Antimicrobial activity of commercial *Olea europaea* (olive) leaf extract. *International Journal of Antimicrobial Agents, 33*(5), 461–463. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.026

Susalit, E., Agus, N., Effendi, I., Tjandrawinata, R. R., Nofiarny, D., Perrinjaquet-Moccetti, T., … & Verbruggen, M. (2011). Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with captopril. *Phytomedicine, 18*(4), 251–258. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.016

Süntar, I. P., Akkol, E. K., & Baykal, T. (2010). Assessment of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Olea europaea* L. *Journal of Medicinal Food, 13*(2), 352–356. https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0067

Şahın, S., Şamlı, R., Tan, A., Barba, F. J., Chémat, F., Cravotto, G., … & Lorenzo, J. M. (2017). Solvent-free microwave-assisted extraction of polyphenols from olive tree leaves: Antioxidant and antimicrobial properties. *Molecules, 22*(7), 1056. https://doi.org/10.3390/molecules22071056

Şahin, H. A., & Kaya, G. İ. (2025). Eczane ve aktarlar'da satılan bazı susam yağı örnekleri üzerinde kalite kontrol çalışmaları. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 49*(1), 71-78.

Tadić, J., Dumičić, G., Veršić Bratinčević, M., Vitko, S., Liber, Z., & Radić Brkanac, S. (2024). Comparative analysis of cultivated and wild olive genotypes to salinity and drought stress. *Frontiers in Plant Science, 15.* https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1423761

Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z. H., & Lyoussi, B. (2007). Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology, 110*(1), 105-117. https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.011

Tarchi, I., Olewnik-Kruszkowska, E., Aït-Kaddour, A., & Bouaziz, M. (2025). Innovative process for the recovery of oleuropein-rich extract from olive leaves and its biological activities: Encapsulation for activity preservation with concentration assessment pre and post encapsulation. *ACS Omega, 10*(6), 6135–6146. https://doi.org/10.1021/acsomega.4c10858

Tarchoune, I., Sgherri, C., Eddouzi, J., Zinnai, A., Quartacci, M. F., & Zarrouk, M. (2019). Olive leaf addition increases olive oil nutraceutical properties. *Molecules, 24*(3), 545. https://doi.org/10.3390/molecules24030545

Temiz, M. A., & Temur, A. (2019). The effect of olive leaf extract on digestive enzyme inhibition and insulin production in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 66*(2), 163-169. https://doi.org/10.33988/auvfd.423491

Torres, M., Pierantozzi, P., Searles, P. S., Rousseaux, M. C., García-Inza, G., Miserere, A., … & Maestri, D. (2017). Olive cultivation in the southern hemisphere: Flowering, water requirements and oil quality responses to new crop environments. *Frontiers in Plant Science, 8.* https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01830

Torul, H., Küçükboyacı, N., Tamer, U., & Karasu, Ç. (2020). Evaluation of phenolic compounds and protective effects of olive (Olea europaea L.) leaf extracts on endothelial cells against hydrogen peroxide-induced toxicity. *Journal of Research in Pharmacy, 24*(4), 497-507. https://doi.org/10.35333/jrp.2020.198

Tsoumani, M., Kontogianni, V., Kellici, T., Mavromoustakos, T., Gerothanassis, I., Tzakos, A., & Tselepis, A. (2016). Antiplatelet effect of the main triterpenoids of an olive leaf extract. *Atherosclerosis, 252*, e98. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.561

Türker, M., Negiz, H., Özüpek, B., & Orhan, D. D. (2024). Piyasada satılan mürver çiçeklerinin Avrupa Farmakopesi kriterlerine göre kalite kontrolleri ve fenolik bileşiklerinin YPSK analizi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 14*(3), 561-578.

Türkmenoğlu, G., Sarıkaya, A. G., Uzun, A., & Fakir, H. (2024). Prediction of present and future distribution areas of *Juniperus drupacea* Labill. and determination of ethnobotany properties in Antalya province, Türkiye. *Open Life Sciences, 19*(1). https://doi.org/10.1515/biol-2022-0883

Ugolini, T., Cecchi, L., Sani, G., Digiglio, I., Adinolfi, B., Ciaccheri, L., Zanoni, B., Melani, F., & Mulinacci, N. (2025). Seasonal and cultivar-dependent phenolic dynamics in Tuscan olive leaves: A two-year study by HPLC-DAD-MS for food by-product valorization. *Separations, 12*(8), 192. https://doi.org/10.3390/separations12080192

Ulutaş, E., Bulut, S., & Orhan, D. D. (2021). Piyasada kişniş olarak satılan örneklerin Avrupa Farmakopesi kriterleri yönünden incelenmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 11*(3), 492-501.

Umeno, A., Takashima, M., Murotomi, K., Nakajima, Y., Koike, T., Matsuo, T., & Yoshida, Y. (2015). Radical-scavenging activity and antioxidative effects of olive leaf components oleuropein and hydroxytyrosol in comparison with homovanillic alcohol. *Journal of Oleo Science, 64*(7), 793-800. https://doi.org/10.5650/jos.ess15042

Uslu, N., & Özcan, M. M. (2022). Effect of collection period and irrigation process on antioxidant activity and phenolic compounds of olive leaves. *Akademik Gıda, 20*(2), 122-131. https://doi.org/10.24323/akademik-gida.1149746

Vanella, L. (2012). Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines. *International Journal of Oncology*. https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1428

Vardanian, S. A. (1978). Phytotherapy of bronchial asthma in medieval Armenian medicine. *Terapevticheskii Arkhiv, 50*(4), 133-136.

Verma, N., Jha, K. K., Chaudhary, S., Singh, O., & Kumar, A. (2014). Phytochemistry, pharmacology and traditional uses of *Leptadenia pyrotechnica*—An important medicinal plant. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research, 2*(1), 128-134. https://doi.org/10.30750/ijpbr.2.1.20

Villalva, M., Silván, J. M., Guerrero-Hurtado, E., Gutiérrez-Docio, A., Hierro, J. N. d., Alarcón-Cavero, T., … & Martínez-Rodríguez, A. J. (2022). Influence of in vitro gastric digestion of olive leaf extracts on their bioactive properties against *H. pylori*. *Foods, 11*(13), 1832. https://doi.org/10.3390/foods11131832

Wainstein, J., Ganz, T., Boaz, M., Dayan, Y. B., Dolev, E., Kerem, Z., … & Madar, Z. (2012). Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *Journal of Medicinal Food, 15*(7), 605-610. https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0243

Wang, D., Lu, J., Zhou, J., & Wong, V. K. W. (2024). Useful or not? The discussion of traditional Chinese medicine to treat COVID-19 on a Chinese social networking site. *BMJ Global Health, 9*(6), e014398. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-014398

Wong, R. H. X., Garg, M. L., Wood, L. G., & Howe, P. R. C. (2014). Antihypertensive potential of combined extracts of olive leaf, green coffee bean and beetroot: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Nutrients, 6*(11), 4881-4894. https://doi.org/10.3390/nu6114881

World Health Organization. (2003). *WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants.* World Health Organization.

Xu, X., Huang, H., Lin, S., Zhou, L., Yi, Y., Lin, E., … & Fang, J. (2024). Twelve newly assembled jasmine chloroplast genomes: unveiling genomic diversity, phylogenetic relationships and evolutionary patterns among oleaceae and jasminum species. *BMC Plant Biology, 24*(1). https://doi.org/10.1186/s12870-024-04995-9

Yao, J., Wu, J., Yang, X., Yang, J., Zhang, Y., & Du, L. (2014). Oleuropein induced apoptosis in HeLa cells via a mitochondrial apoptotic cascade associated with activation of the c-Jun NH2-terminal kinase. *Journal of Pharmacological Sciences, 125(*3), 300-311. https://doi.org/10.1254/jphs.14012FP

Yıldırım, F., & Fafal, T. (2025). Biberiye Uçucu Yağ Örneklerinin Kalite Kontrol Analizleri. *Mersin University School of Medicine Lokman Hekim Journal of History of Medicine & Folk Medicine, 15*(2).

Yoon, L., Liu, Y., Park, H., & Kim, H. (2015). Olive leaf extract elevates hepatic pparαmrna expression and improves serum lipid profiles in ovariectomized rats. *Journal of Medicinal Food, 18*(7), 738-744. https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3287

Yuan, H., Ma, Q., Li, Y., & Piao, G. (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules, 21*(5), 559. https://doi.org/10.3390/molecules21050559

Zafra, A., Rodríguez-García, M. I., & Alché, J. d. D. (2010). Cellular localization of ros and no in olive reproductive tissues during flower development. *BMC Plant Biology, 10*(1). https://doi.org/10.1186/1471-2229-10-36

Zaman, W., Lee, E. M., & Park, S. (2024). Taxonomic identification of ligustrum foliosum nakai: a comprehensive study of macro- and micromorphology. *Microscopy Research and Technique, 88*(2), 611-617. https://doi.org/10.1002/jemt.24723

Zargari, A. (1997). *Iranian medicinal plants*. Tehran: Tehran University Publications, 136.

Zhang, C., Zhang, J., Xin, X., Zhu, S., Niu, E., Wu, Q., ... & Liu, D. (2022). Changes in phytochemical profiles and biological activity of olive leaves treated by two drying methods. *Frontiers in Nutrition, 9*, 854680.

Zhang, X., Cao, J., & Zhong, L. (2009). Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 379*, 581-586. https://doi.org/1007/s00210-009-0399-7

Zheng, S., Huang, K., & Tong, T. (2021). Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69*(22), 6145-6155. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01404

Zheng, S., Wang, Y., Fang, J., Geng, R., Li, M., Zhao, Y., … & Tong, T. (2021). Oleuropein ameliorates advanced stage of type 2 diabetes in db/db mice by regulating gut microbiota. *Nutrients, 13*(7), 2131. https://doi.org/10.3390/nu13072131

Zuluaga, G., Sarmiento, I., Pimentel, J., Correal, C., & Andersson, N. (2021). Cultivation and use of medicinal plants and association with reporting of childhood asthma: a case-control study in the bogotá savanna. *Medwave, 21*(04), e8196-e8196. https://doi.org/10.5867/medwave.2021.04.8196