

K.K.T.C
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TARÇININ (CINNAMOMUM SP.) BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

GONCAGÜL ÖZBALIKÇI

BİYOKİMYA

YÜKSEK LİSANS PROJESİ

LEFKOŞA 2011

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne,

Bu alışma j¼rimiz tarafından Biyokimya Programında Y¼ksek Lisans Projesi olarak kabul edilmiştir.

J¼ri Başkanı: Prof. Dr İhsan alış

Danışman: Prof. Dr. G¼ldal Mehmetçik

¼ye: Yrd. Doç. Dr. Dudu ¼zkum

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu ¼niversitesi Lisans¼st¼ Eğitim-¼ęretim ve Sınav Y¼netmelięi'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

Prof. Dr. İhsan alış

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam başta olmak üzere yüksek lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli danıőman hocam Prof. Dr. Güldal Mehmetçik`e ve değerli katkıları ile beni yetiőtiren tüm hocalarıma sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Yakın Doğu niversitesindeki eğitim hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim ve her zaman yanımda olan arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Özbalıkçı, G., Tarçının (*Cinnamomum sp.*) Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi, Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa,2011.

Bu çalışmada tarçın (*Cinnamomum*) bitkisinin farmasotik etkileri araştırılmıştır. Bitkiler, tarih öncesi dönemlerde antik toplumlarda tedavi edici olarak kullanılmaktaydı. Bitkilerin farmakolojideki önemleri bunların çok farklı yapılar ve çok çeşitli maddeler taşımalarından kaynaklanır. Günümüzde bitkilerin içerisinde bulunan hangi maddelerin tedavi edici olduğu ve hangi hastalıklarda olumlu sonuçlar verdiği üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Tarçın ile ilgili en çok çalışma yapılan konu diyabet üzerine olan etkisidir. Tip 2 diyabetin önlenmesinde ve düzenlenmesinde beslenmenin önemli olduğu üzerinde durulmaktadır, tarçında bulunan bazı suda çözünebilen polifenol polimerlerinin insülin bağımlı glukoz metabolizması üzerinde etkili olduğu ve böylelikle tarçının serum glukoz değerleri üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. Tarçın insüline benzer özellik göstererek şeker hastalarında serum glukoz değerlerini düzeltir, bunun yanında serum trigliserit ve kolesterol değerlerinde düşüşe yol açmaktadır. Düzenli olarak tarçın kullanan hastalarda HbA1c değerleri normal sınırlara düşmüştür. Araştırmalarda görülmüştür ki tarçında ayrıca ayrıca tansiyonu düşüren, antioksidan etkisi olan, anti-ülser etkili biyoaktif maddeler de mevcuttur. Öjenol ve sinnamik aldehit gibi bazı aromatik moleküllerden dolayı tarçın yağının anti mikrobiyal etkisi de mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Tarçın, sinnamik aldehit, bitkilerle tedavi, Tip2 diyabet, antioksidan, antimikrobiyal etki

ABSTRACT

Özbalıkçı G., The Effect of Cinnamon (*Cinnamomum sp.*) on Some Biological Parameters, Near East University, Institute of Health Sciences, Biochemistry Program, Master Thesis, Nicosia, 2011.

In this project, it is aimed to investigate the biological effects of cinnamon. Plants have been used as therapeutic agents in ancient times. Because plants contain a variety of compounds, this makes them important in pharmacology. Nowadays, there are many studies carried on about the investigation of plants and also their contents. The most widely carried out research about cinnamon is about its effects on Diabetes Mellitus. Prevention of diabetes, regulation of blood sugar and balanced diet are the main problems encountered.

It is stated that the water soluble polyphenol polymer component of cinnamon is effective on insulin dependent Diabetes Mellitus and cinnamon is known to decrease the serum glucose levels. Cinnamon shows similar effects as does insulin. It also decreases triglyceride and cholesterol levels in blood. Regular cinnamon intake also decreases HbA_{1c} levels to normal values. Furthermore it is stated that cinnamon lowers the blood tension, acts as antioxidants and has antiulcer effects. Also eugenol and cinnamic aldehyde which is found as aromatic components in cinnamon are shown to have antimicrobial effects.

Key Words: Cinnamon, Cinnamic aldehyde, therapy with plants, Type II diabetes, antioxidant, antimicrobial effect.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER Ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	1
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
12.1.Tarçın	4
2.2 Tarçının Tıp Tarihi Boyunca Kullanımı	5
2.3 Diyabet	6
2.3.1.Diyabet Nedir?	6
2.3.2 Klinik Sınıflandırma	6
2.3.2.1.Tip 1 Diyabet	8
2.3.2.2. Tip 2 Diyabet	8
2.4 İnsülin	9
2.4.1. İnsülin Nedir?	11
2.4.2 İnsülin Reseptörleri	12
2.4.3 Sinyal İletimi	14
2.4.4. İnsülinin Etkileri	14
2.4.5. İnsülin Direnci	14
2.5. Serbest Radikaller	16
2.5.1. Serbest Radikalın Tanımı	19
2.5.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	20
2.6 Antioksidan Sistem	48
3.LİTERATÜRDEKİ ARAŞTIRMALAR: KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR:

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANOVA: Varyans analizi; grupların ortalamaları arasında farkın olup olmasını test eder

Asetil-KoA: Asetil Koenzim A

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

BAD: Apoptozu (hücre ölümü) başlatan bir protein

BMI: vücut kütle indeksi

C: Karbon

Ca⁺²: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CAT: Katalaz

CCl₄: Karbon Tetraklorür

Cinnulin PR[®]: *Cinnamomum cassia* özütü içeren patentli bir ürün

CPM: Count per minute (dakikadaki sayım sayısı)

Crk: Birçok sinyal yolağında rol alan bir adaptör protein

D-C¹⁴: Karbonun radyoaktif izotopu

dL: Desilitre

DMSO: Dimetilsülfoksit

DNA: Deoksiribonükleik asit

ESI: Elektrosprey İyonizasyonu

Fe^{III}-PPD2: Ferric-tripirydiltriazine

Fe⁺²: Demir (II)

Fe⁺³: Demir (III)

Foxo1 : Forkhead box protein O1, glukoz 6-fosfataz ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü

FRAP: Ferric Reducting Antioxidant Power (Plazmanın toplam antioksidan kapasitesi)

Fyn: Hücre büyümesi kontrolünde yer alan bir protein tirozin kinaz

g: Gram

GluT4: Glukoz transporter 4, yağ dokusunda ve çizgili kasta bulunan insülin ile regule edilen glukoz taşıyıcısı

Grb-2: Growth factor receptor-bound protein 2, sinyal iletiminde rol alan bir adaptör protein

GSH: Glutasyonun indirgenmiş formu

GSHPx: Glutasyon Peroksidaz

GSK3β: Glycogen synthase kinase 3 beta, glikojen sentazı fosforilleyen bir enzim

GSSG: Glutasyonun oksitlenmiş hali

H⁺: Hidrojen

H[•] Hidrojen radikali

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin, geçmiş iki-üç aya ait kan şekeri seviyesini belirtir

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HO[•]: Hidroksi radikali

HO₂[•] Uyarılmış su molekülü

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

H₂O: Su

H₂O₂: Hidrojen peroksit

IL6: İnterlökin 6

IRS1 İnsülin Reseptör Substratı 1

IRS2 İnsülin Reseptör Substratı 2

Kcal: Kilokalori

kDa: Kilodalton

kg: Kilogram

L: Litre

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

m: Metre

MDA: Malondialdehit

MHCP: Metilhidroksikalkon polimeri

mg: Miligram

ml: Mililitre

mmHg: Milimetre civa

mmol: Milimol

N: Normal

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

Nck: Sitoplazmik protein NCK, bir adaptör protein

nM: Nanomolar

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

O₂: Oksijen

O₂^{•-}: Süperoksit anyonu

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

pH: Bir çözeltinin asitlik veya bazlığının ölçüsü

PH: Plekstrin Homoloji

pmol: Pikomol

PTEN: Hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan bir fosfataz, *PTEN* geninde meydana gelen mutasyonlar kansere neden olur.

PTB: Fosfotirozin bağlanma altbirimi

PTP1B: Protein tirozin fosfataz 1B

PVDF: Polyvinylidene Fluoride Membrane; hidrofobik bir membran

P13: Fosfatidil inozitol-3

RBC: Eritrosit (Alyuvar)

RNA: Ribonükleik asit

RH: Alkil

Rpm: Dakikadaki devir sayısı

RO[•] :Alkolsi radikali

ROO[•] :Peroksi radikali

ROOH: Hidroperoksit

ROOR: Peroksit

SBP: Sistolik kan basıncı

SDS: Sodyum dodesil sülfat, polianyonik denatüre edici bir deterjan

SH: Thiol grubu

SHC: Hücre ölümü (apoptoz) mekanizmasında rol alan bir protein

SHP2: Protein tirozin fosfataz 1D (PTP-1D). PTP (Protein tirozin fosfataz) ailesi üyeleri hücre büyümesi, farklılaşması ve onkojenik transformasyon gibi birçok hücreyel olayda yer alan sinyal molekülleridir.

SOD: Süperoksit Dismutaz

SPSS: İstatistik paket programı, bilgisayarda istatistik hesapları yapmaya yarar

Src: Proto-onkojenik bir tirozin kinaz

TNF α : Tumor necrosis faktör alfa

Tween 80: Noniyonik bir deterjan

UV: Morötesi ışık

Zn⁺²: Çinko

°C : Derece Santigrat

% : Yüzde

3T3L1: Yağ dokusu ile ilgili araştırmalarda kullanılan hücreler

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1 *Cinnamomum zeylanicum* (*C. Verum*)

2

2.2 İnsülin biyosentezi

9

2.3: İnsülin reseptörü

10

2.4: İnsülin reseptörünün etkilediği yolaklar

12

2.5: Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonları

17

2.6. Lipit peroksidasyonu

18

3.1 3T3-L1 yağ hücrelerinde insülin reseptörünün

30

tirozin fosforilasyonu.

3.2 MHCP ve/veya insülin hücreye glukoz alınımı üzerindeki etkisi

31

3.3 Tarçının insülin aktivitesi üzerindeki etkisi

33

3.4 Biyolojik olarak aktif tarçın özütünün HPLC ayrımı

34

3.5 Aromatik bileşenlerin yapısı

42

(soldan sağa) öjenol, *trans*-sinnamaldehit

TABLÖLAR

Sayfa

3.1: Tip 2 diyabetli bireylerde tarçının 22 glukoz seviyeleri üzerindeki etkisi	
3.2. Tip 2 diyabetli bireylerde tarçının 22 trigliserit seviyeleri üzerindeki etkisi	
3.3 Çalışmadaki grupların vücut parametreleri 23	
3.4 6 haftalık süre boyunca tarçın kullanan grupta 24 kan parametrelerinin değişimi	
3.5 6 haftalık süre boyunca plasebo grubunda 24 kan parametrelerinin değişimi	
3.6 Tarçının HbA1c üzerine etkisi 25	
3.7 Gruplara ait başlangıç değerleri 27	
3.8 12 hafta boyunca günde 500 mg 28 Cinnulin PF® kullanmanın etkileri	
3.9 60 dakika boyunca glikojen depolarındaki radyoaktivite	32

3.10: Cinnulin verilen grupta zamana bağlı olarak bazı parametrelerin değişimi.	36
3.11 Plasebo verilen grupta zamana bağlı olarak bazı parametrelerin değişimi.	37
3.12 Taręın özütünün CCl ₄ tarafından zehirlenmiş ratlardaki etkisi	40
3.13 Taręın yağının disk difüzyon metoduna göre farklı mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisi	43
3.14. Taręının ve anti-ülser ilacının mide pH` ına etkisi	46
3.15 Taręının ve anti-ülser ilacının mide özsuyu miktarına etkisi	47
3.16. Taręının ve anti-ülser ilacının midedeki ülser kaynaklı yara boyutuna etkileri	48

1.GİRİŞ

Günümüzden binlerce yıl önce insan, bitkilerin tedavi edici gücünü tanımış ve sağlıklı yaşayabilmek için bitkilerden yararlanmıştır. Eski Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar tarafından temelleri atılan bitkilerle tedaviyi, daha sonraki çağların insanları da kullanmış ve onu sürekli olarak zenginleştirmişlerdir. Eski devirlerde ilaçların neredeyse tamamına yakın kısmı bitkilerden hazırlanıyordu. Son 60-70 yıl içinde kimya dalındaki gelişmelerin teknolojiye uygulanması sonucu ilaç olarak kullanılabilir çok sayıda sentetik madde hazırlanmış ve bitkisel ilaçların tüm ilaçlar içindeki oranı azalmıştır. Bununla birlikte günümüzde bitkisel ilaçların öneminin tamamen kaybolduğu sanılmamalıdır. Bitkilerin farmakolojideki önemleri bunların çok farklı yapılarda ve çok çeşitli maddeler taşımalarından kaynaklanmaktadır. Bitkilerin diyabeti tedavi etmek için kullanılması yaklaşık olarak MÖ 1550` lü yıllara dayanır (*Gray ve Flat, 1997*).

Bu çalışmanın materyalini, Çin Tarçını (*Cinnamomum cassia*) ve Seylan Tarçını (*Cinnamomum zeylanicum*) bitkileri ile ilgili yerli ve yabancı literatürler oluşturmaktadır. Bu literatürler incelenmiş ve bir derleme yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarçın

Defnegiller (*Lauraceae*) familyasındandır; Tarçının bilimsel adındaki cins adı *Cinnamomum`dur*. Anayurdu Güney ve Güneydoğu Asya`dır. İklimin uygun olmayışı nedeniyle tarçın ülkemizde yetişmemektedir. Tropikal bölgelerin bitkisi ve birçok türü olan hoş kokulu ağaç ya da ağaççıklardır. Bu türlerden önemli olan ikisi Seylan tarçını (*C.zeylanicum*) ile Çin tarçını (*C.cassia*) dır (*Anabritanicca, 1990*).

Boyu 12 metreye ulaşabilen, bu dört mevsim yeşil ağacın dalları köşelidir. Kırmızımsı kahverengi kabuğu kalın, kokulu ve pürtüklüdür. Oval ya da mızrak başı şeklinde büyük, ince tüylü yapraklarının üstü yeşil, altı kahverengidir; olgunlaşınca derimsi bir hal alırlar. Beyaz ya da sarı, küçük çiçekleri vardır. Meyvesi mavimsidir ve üstü beyaz beneklerle kaplıdır (Şekil 1.1) (*Swerdlow, 2007*).

Tarçının anavatanının geçmiş yıllarda Seylan adıyla bilinen, bugün Hindistan'ın güneydoğusunda yer alan Sri Lanka adası olduğu kabul edilir. Tarçın bitkisinin bilimsel adı *Cinnamomum* Malezya dilinde yer alan ve tatlı odun anlamına gelen "koyu manis" kavramından gelir. Bu isim Yunancaya kinnamomon şeklinde geçmiş ve daha sonra Latince cinnamomum şeklini almıştır. Tarçın dilimize ise Hindistan'da kullanılan ve Çin odunu anlamına gelen "dal chini" den gelmektedir. Dal chini zamanla tar çin şeklini almıştır (Atlas, 2009).

Her dem yeşil olan bu ağaçların Hindistan'dan Malezya'ya kadar yayılış gösteren yaklaşık 275 türü vardır. Türkiye'de kullanılan tarçın Seylan tarçını olarak bilinen *Cinnamomum zeylanicum* bitkisinin gövdesine ait kurutulmuş kabuklardır. Seylan tarçını yapraklarında görülen boyuna uzanmış üç damar nedeniyle kolayca ayırt edilebilmektedir (Atlas,2009).

Tarçın ağacının yaprakları, 7-18 santimetre uzunluğundadır, çiçekleri yeşile yakın renktedir ve hoş olmayan bir tatları vardır.



Şekil 1.1. *Cinnamomum Zeylanicum (C. Verum)* (Koehler's Medicinal-Plants,1887)

Seylan tarçını Sri Lanka, Hindistan ve Myanmar'da yetiştirilir. Kışın yapraklarını dökmeyen alçak boylu ağaçtır. Bu ağacın körpe dalları kesilir, kabukları soyulur, mantar tabakaları çıkarılır, tabakalar birbirinin içine konulup sarılarak kurutulur. Kurudukça kıvrılıp borumsu bir görünüm alan bu kabuklar ya parçalar halinde ya da toz haline getirilerek kullanılır. Açık kahverengi ve tatlımsı tadı hoş olan bu tarçın türü makbuldür. Eskiden altından daha değerli olan bu ürün Mısır'da ölümlerin mumyalanmasında, ortaçağ Avrupa'sında ise dinsel ayinlerde kullanılırdı (Anabritannica,1990).

Çin tarçını daha büyük bir ağaç olup 10-12 metreye kadar uzayabilir. Kışın yaprağını dökmeyen bu türün de gövde ve dallarının kabuğu soyularak yukarıdaki yöntemle elde edilen tarçın, Seylan tarçınına göre daha

yakıcı, keskin ve daha az değerlidir (Anabritannica, 1990).

Her iki tür tarçının da başlıca bileşeni, uçucu bir yağ olan sinnamik aldehittir. Tarçın baharat olmasının yanı sıra çeşni ve koku vermesi için bazı yemek, tatlı ve şaraplara katılır. Ağacın meyvesinden elde edilen tarçın esansı, parfüm endüstrisinde kullanılır (Anabritannica, 1990).

Tatlı baharatlar sınıfında yer alan tarçın keskin aromalı, ısıtıcı özellikli bir baharattır. Bu özelliklerinden dolayı zindeleştirici bir gücü vardır. Tarçının lezzeti (aroması) bileşeninde bulunan bir aromatik esansiyel yağdan kaynaklanır. Tarçın yüzde 4 oranında yağ içerir. Bu yağ, tarçın ağacının gövdesinin ezdikten sonra deniz suyunda ıslatılıp damıtılması ile elde edilir. Yağ altın sarısı rengindedir ve tarçının karakteristik kokusuna sahiptir. Tarçın yağının aromatik bir tadı vardır. Keskin tadın ve esansın kaynağı sinnamik aldehittir. Yağın bileşenleri içerisinde etil sinnamat, öjenol, sinnamik aldehit, beta karyofillen, linalol ve metil kavikol bulunur (Atlas, 2009).

Çin Tarçın Kabuğu (*Cortex Cinnamomi Cassiae*)

Cinnamomum cassia ağaçlarının genç sürgünlerinin kurutulmuş kabuklarıdır. Genç sürgünlerden soyulmuş kabuklar, 1-3 mm kalınlıkta oluk biçiminde, tarçın renginde, kısa kırılışlı, kısmen ya da tamamen mantar tabakası ile örtülü, iç yüzeyi açık kahverengi veya sarımsı kahverengidir. Mikroskopta incelendiğinde mantar dokusu, parenkima dokusunda nişasta, enine kesitte dizi halinde salgı hücreleri, sklerenkima lifleri ve taş hücreleri ile taş hücresi kümeleri göze çarpar (Tanker ve Tanker, 1990).

Kabukların su buharı distilasyonu ile % 1-2 oranında uçucu yağ elde edilir. Bu yağ *Oleum Cinnamomi Cassiae* adı verilir. Uçucu yağ sarımsı esmer renktedir, havada durdukça koyulaşır ve kırmızımsı bir renk alır. Kendine özgü tarçın kokusu vardır. Yoğunluğu 1.045 ile 1.063 arasındadır. Bu nedenle sudan ağır yağlar arasında yer alır. Uçucu yağ %75-90 arasında sinnamik aldehit ve az miktarda hidrosinnamik aldehit taşır. Bu maddeler propilbenzen türevi bileşiklerdir (Tanker ve Tanker, 1990).

Seylan Tarçın Kabuğu (*Cortex Cinnamomi Ceylanici*)

Cinnamomum zeylanicum'un genç dallarının, soyulmuş kabuklarıdır. Dallar kesildikten sonra, önce bir iki gün fermantasyona bırakılır, ondan sonra, kabuklar soyulur, mantar tabakası çıkarılır ve 24 saat kadar hafif ısıda kurutulup iç içe konur. 0.2-1 mm kalınlığında, dış yüzü açık kahverengi-tarçın rengi, donuk, boyuna çizgiler taşıyan ve iç yüzü esmer kahverengi

olan oluklar halindedir. Kolayca kırılır, kırılma yüzeyi beyazımsı ve kısa liflidir. Özel tarçın kokusu ve tarçın lezzetinde, önce şekerli sonra yakıcı bir tadı vardır. Anatomik yapısı incelendiğinde sklerenkima lifleri, taş hücrelerinden meydana gelmiş bir mekanik halka, parenkima dokusunda nişasta ve salgı hücreleri görülür. Cassia tarçınından farklı olarak, mantar tabakası yoktur. Bitkinin yaprak, kabuk ve dal uçlarının su buharı distilasyonu ile %0.5-1 oranında bir uçucu yağ elde edilir. Bu uçucu yağ *Oleum Cinnamomi ceylanici* adını alır. Açık sarı renkli, havada gittikçe koyulaşan ve yoğunluğu 1.023-1.040 arasında olduğu için sudan ağır olan bir yağdır. Uçucu yağ %65-75 oranında sinnamik aldehit ve bunun yanında hidrosinamik aldehit taşır. %4-10 kadar öjenol içermektedir. Öjenol aromatik bir bileşik oluk propil benzen türevidir. Eczacılıkta seylan tarçını kullanılır (*Tanker ve Tanker*, 1990).

Tarçın Kabuğu Yağının Bileşimi: Metil-n-amil keton, furfural, 1- α -pinen, 1-fellandren, p-simen, benzaldehit, nonil aldehit, hidrosinamik aldehit (fenilpropil aldehit), kuminaldehit, sinnamik aldehit (%65-70), 1-linalol, linalil izobütirat, öjenol, karyofillen (*Gunther*, 1950).

Eskiden beri aromatik, tıbbi ve koruyucu özellikleri nedeniyle değerli olmuştur. Eski Mısırlılar tarçını kutsal bir adak ve mumyalama yağı olarak kullanırlardı. Araplar da tarçın hasadı ile ilgili büyümlü masallarıyla tarçın ticaretini tekelleştirmişlerdi. Eski Mısırlılar tarçını yaşam ağacı olarak görürdü. Avrupalılar ise ağacın cennetten geldiğine inanırdı. Bugün baharat, tütüsü, diş macunu ve ağız gargarası tatlandırıcısı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (*Swerdlow*, 2007).

2.2 Tarçının Tıp Tarihi Boyunca Kullanımı

Dioscorides'e göre; bütün tarçın türlerinin ısıtıcı, teskin edici etkisi vardır. Mür (kokulu, yapışkan bir reçine türü) ile karıştırılıp içildiğinde adet geciktirici etki yapar. Hayvan zehirlerine karşı etkilidir. Diüretik etkileri vardır, yağı güneş yanığına karşı etkilidir, ayrıca öksürüğe karşı kullanılabilir. Değerli yağlarla birlikte hazırlandığında böbrek ve idrar yolu rahatsızlıklarına iyi gelir.

İbn-i Sina, el-Kânûn fi't-Tıbb adlı eserinde; Tarçını, bütün hastalıklara karşı etkili bitkisel ilaçlar arasında saymaktadır. İbn-i Sina'ya göre tarçın türlerinin bazısı hoş bazısı ise kötü kokulu olmasına rağmen bütün tarçınların etkisinin, ısıtıcı ve düzeltici olduğu, bütün kötü etkileri

çekip iyileştirdiği ifade edilmektedir. Bunlara ek olarak tarçın kullanımı ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir. Mercimek gibi olan benlere, kızartı ve çillere iyi gelir. Sirkeyle birlikte dudaklardaki uçuklara iyi gelmektedir. Temre (ciltte beliren küçük, kırmızı, yuvarlak, pütürlü izler) şeklindeki yaraları iyileştirir. Tarçın yağının felç üzerinde olağanüstü olumlu etkisi vardır. Baştaki ağırlık hissini giderir, beyni rahatlatır. Kronik nezleye karşı kullanılır, kulak ağrısını giderir. Katarakta ve bütün göz hastalıklarına iyi gelir, gözdeki ağır rutubeti giderir. Öksürüğe karşı yararlıdır, göğüsteki zararlı maddeleri atar. Karaciğerdeki tıkanıklıkları açar ve onu güçlendirir. Mideyi güçlendirir ve rutubetini kurutur. Ödeme karşı yararlıdır. Rahim ve böbrek ağrılarına yararlıdır. İdrar ve regl söktürücüdür. Basura karşı kullanılmaktadır. Titreme nöbetinde özellikle yağı kullanılır. Böcek sokmalarına iyi gelmektedir. İbn-i Şerîf de Yâdigâr adlı kitabında tarçının tıbbi kullanımdan sıkça bahsetmiştir. Şerafettin Sabuncuoğlunun yazdığı Mücerreb-name adlı eserinde tarçın; nezleye, öksürüğe karşı, zihin açıcı, ishale karşı, göze su inmesine karşı kullanılmıştır. Salih Bin Nasrullah, Gayetülbeyan Fi tedbiri Bedenil İnsan adlı eserinde tarçını (*Cinnamomum zeylanicum*) şöyle tanımlamıştır:

“Meşhurdur. Tabiatı üçüncü derecede ıssıdır, kurudur, seddelerini açar, etlerde su toplanmasına yararlıdır. Kalbe ferahlık verir. Mideyi kuvvetlendirir. Bütün organları düzeltir. Başta ve göğüste yaşlıkları giderir. Öksürüğe yararlıdır. Zekâyı artırır. Yeller dağıtır. Eğer sürme yapıp göze çekilirse gözün nurunu artırır. Yüzdeki fazlalıkları giderir” (*Gürson ve Özçelikay, 2005*).

2.3 Diyabet

2.3.1. Diyabet Nedir?

Diabetes Mellitus; polifaji (aşırı acıkma), polidipsi (aşırı susama) gibi belirtilerinin yanı sıra zayıflama ve enfeksiyonlarla kendini gösteren bir hastalık olduğundan eski çağlardaki bilim adamlarının da gözünden kaçmamış, belirtilerinden yola çıkarak bu hastalığı tanımlamaya çalışmışlardır. 1878 yılında Alman bilim adamı Ebers'in Mısır'da bulduğu, M.Ö. 1500 yıllarında yazdığı sanılan Papirüslerde; fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık tanımlanmaktadır. 'Diabet' Yunanca'da 'sifon' anlamına gelip aşırı idrar yapımını ifade etmektedir. M.Ö. 150 yılında Kapadokya'da yaşayan Areteus ilk olarak '*diabetes*' adını kullanmıştır. M.S. 9. yy da Razi ve 10-11. yy da İbn-i Sina'da bu hastaların idrarının tatlı olduğundan ve susuzluk hissinden bahsetmiştir. Diyabet uzun süre bir böbrek hastalığı olarak düşünülmüştür. 1776 yılında Mathew

Dobson fermantasyon tekniğini kullanarak idrardaki tatlı maddenin şeker olduğunu ortaya koymuş; 1815 yılında Chevreul bu şekerin 'glikoz' olduğunu saptamış; William Cullen de diabet kelimesine tatlı / ballı anlamına gelen mellitus kelimesini eklemiş ve hastalığa '*Diabetes Mellitus*' denmiştir (Cosansu, 1998).

1860 yılında Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875`de Claud Bernard'ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1889`da Mering ve Minkowski'nin pankreatomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımladıktan sonra diyabet çalışmaları hız kazanmıştır. 1922`de Best ve Banting tarafından insülinin keşfedilmesinden sonra hastalığın tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir (Cosansu, 1998) (Hatemi, 1996).

Diyabet; pankreastan salgılanan insülin hormonunun yetersizliği veya insülinin etkisine dokularda direnç olması sonucu kandaki şeker miktarının yükselmesi ile ortaya çıkan ömür boyu devam eden bir hastalıktır. Sağlıklı bireylerde besinlerin parçalanması yolu ile kana geçen şeker pankreastan salgılanan insülin hormonu yardımıyla hücrelere taşınır. Diyabetli bireylerde insülin eksik veya etkisiz olduğu için şeker hücre içine giremez ve kanda miktarı yükselir (hiperglisemi). Kan şekeri belli bir düzeyi geçince ise idrarla şeker atılmaya başlar. İdrardaki şeker miktarının artması ile sık idrara çıkma, aşırı susama ve çok su içme görülür. İnsülin eksikliği veya yetersizliğine bağlı olarak hücreler glikozu kullanamaz. Bu nedenle gerekli olan enerji yağlar ve proteinlerden sağlanır. Bunun sonucunda idrarda keton (aseton) oluşur.

Diyabetin en büyük problemleri kan şekeri seviyesinin 5-10 kat artmasıdır. Bunun sonucunda hayatı tehlikeye atan durumlar gelişir. Polidipsi (aşırı susama), polifaji (aşırı acıkma), poliüri (aşırı idrar üretimi). İnsülinin yokluğunda trigliseritler yağ asitlerine yıkılırlar. Yağ asitleri yüksek oranda enerji içerir fakat büyük miktarlarda bulduklarında karaciğerde beta-keto asitleri oluştururlar ve böylelikle kanın asitliği artar, bunun sonucunda birey komaya girebilir. Yağ yıkımına ek olarak doku proteinlerinin yıkılması yoluna da gidilir. İnsülin enjekte edilmesi ile glukoz dokular tarafından kandan alınır ve yağ yıkımı azalır ve buna ek olarak protein sentezi gerçekleşir ve böylece problemler geriye döndürülmüş olur. Düzenli insülin tedavisi; göz ve böbrek problemleri, sinirlerin hasarı ve damarlarla ilgili problemler gibi uzun zamanlı sağlık sorunlarının oluşmasını da engeller (White, 2008).

Diyabetin sınıflandırılması diyabetin ortaya çıkış nedeni veya zamanı ile bağlantılıdır. İnsülinin yetersiz olması veya hiç olmaması durumunda “insüline bağlı diyabet”, yani tip 1 diyabet ortaya çıkar. İnsülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan diyabete ise “insüline bağlı olmayan diyabet” veya yeni ismi ile tip 2 diyabet adı verilmektedir.

2.3.2 Klinik Sınıflandırma

2.3.2.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet'in en önemli nedeni otoimmün olaylar sonucu pankreas β hücrelerinin tahrip olmasıdır ve mutlak bir insülin eksikliği söz konusudur. Çoğunlukla başlangıç yaşı 30` un altındadır ve genellikle poliuri, polidipsi, polifaji, halsizlik ve kilo kaybı şikâyetleri üzerine tanı konur. Başlangıç ani ve hızlıdır. Ketoasidoz koması ve hipoglisemi gibi akut komplikasyonların sık yaşandığı diyabet tipidir ve ömür boyu eksojen insülin tedavisine gereksinim vardır. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %10-15` i Tip 1 diyabetiktir (*Tanyeri, 1996*).

2.3.2.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet genellikle 40 yaş sonrasında başlayan, yaş arttıkça görülme sıklığı artan, klasik diyabet belirtilerinin çok belirgin olmadığı, kronik komplikasyonların sık görüldüğü, başlangıçta genellikle insülin tedavisine gerek duyulmayan, diyet ve oral diyabetik ajan ile tedavi edilebilen diyabet tipidir. Tüm diyabetlilerin %85-90` ı tip 2 diyabetiktir.

Tip 2 diyabet yıllarca asemptomatik olarak kalabilir. Kişi ya komplikasyonlarla ya da tesadüfen bakılan kan ve idrar tetkikindeki anormallikle hasta olduğunu öğrenir. Genellikle tanı konduğunda hastaların çoğunda bir ya da daha fazla komplikasyon gelişmiştir (*Klein ve diğerleri, 1992*).

Tip 2 diyabetteki yetersiz insülin salınışının neden olduğu esas sorun; glukozun uyardığı insülin cevabının kaybolmasıdır. Glukoz alımından sonra insülin konsantrasyonu Tip 2 diyabetlilerde normalden daha düşüktür. İnsülin salgısının azalması nedeniyle hepatik glukoz üretimi baskılanmamaktadır. Karaciğerden devamlı glukoz üretimi ve intestinal sistemden dolaşıma devamlı glukoz geçişi ile hipergliseminin derecesi artmaktadır. Ayrıca insülin alımının azalması nedeniyle kas dokusuna

glukoz alımı azalmakta ve hiperglisemi şiddetlenmektedir. Bu tablonun ilerlemesi ile aşikâr açlık hiperglisemi ve diyabet tablosu oluşmaktadır.

Tip 2 diyabette gözlenen kronik hiperglisemi dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturmakta ve reseptörlerin insüline duyarlılığını azaltmaktadır. Glukoz toksisitesi denilen bu durum insülin reseptörleri dışında pankreas adacık β -hücreleri üzerinde de etkili olarak insülin salgılanmasını etkilemektedir. Bunun yanı sıra insüline karşı direnç gelişimine yol açmakta ve sonuçta β -hücre fonksiyonlarının ilerleyici kaybına neden olabilmektedir.

Klinik olarak Tip 2 Diyabet gelişimi 3 evreye ayrılabilir.

1. Preklinik evre: Hiçbir klinik belirti yoktur. İnsülin salgılanması bozuktur veya periferik insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılmaya çalışılarak normoglisemi devam ettirilir (*Gündoğdu ve Açıbay, 1996*).

2. Bozulmuş glukoz toleransı evresi: Periferik insülin direncini aşmak için pankreas β hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla β hücre bitkinliğine ve insülin salgı yetmezliğine neden olduğunda kişi artık oral glukoz yüklemesine patolojik yanıt verir. Bu dönemde açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal hiperglisemi ortaya çıkar. Özellikle karbonhidratlardan zengin besinlerin alınmasından sonra poliüri ve polidipsi oluşabilir. Bu evrede Koroner Kalp Hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenlerle komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu döneme kompanse dönem de denilmektedir. Kompanse dönemden aşikâr diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir. Kompanse dönemde periferik insülin direnci gelişimine katkısı olan faktörler azaltılabilirse diyabetin ortaya çıkışı da geciktirilebilmektedir (*Gündoğdu ve Açıbay, 1996*).

3. Aşikâr diyabet evresi: Kompanse periferik insülin direnci dönemi olarak adlandırılan ilk iki evre 10-20 yıl sonra açlık hiperglisemisinin ortaya çıkması ile aşikâr diyabet tablosuna dönüşür. Bu geçişte 3 fizyopatolojik mekanizma rol oynar. Bunlar, β hücre fonksiyon ve sekresyonunda azalma, hepatik glukoz üretiminin artması, periferik insülin direncinin giderek artmasıdır (*Gündoğdu ve Açıbay, 1996*).

Aşikâr diyabet β hücre yedeğinin derecesine göre iki döneme ayrılır. İnsülin salgı yedeğinin yeterli olduğu başlangıç döneminde diyet ve oral antidiyabetik yeterli olmaktadır. β hücre yedeğinin iyice azaldığı ve

tedaviye rağmen gliseminin kontrol altına alınmadığı dönemde ise insülin tedavisi başlanmalıdır. Aşikâr diyabet evresinde bile klinik seyir oldukça sinsi seyredebilir. Hastaların yaklaşık %80'i obezdir. Özellikle abdominal bölgede yağ toplanması söz konusudur (*Gündoğdu ve Abay, 1996*).

2.4 İnsülin

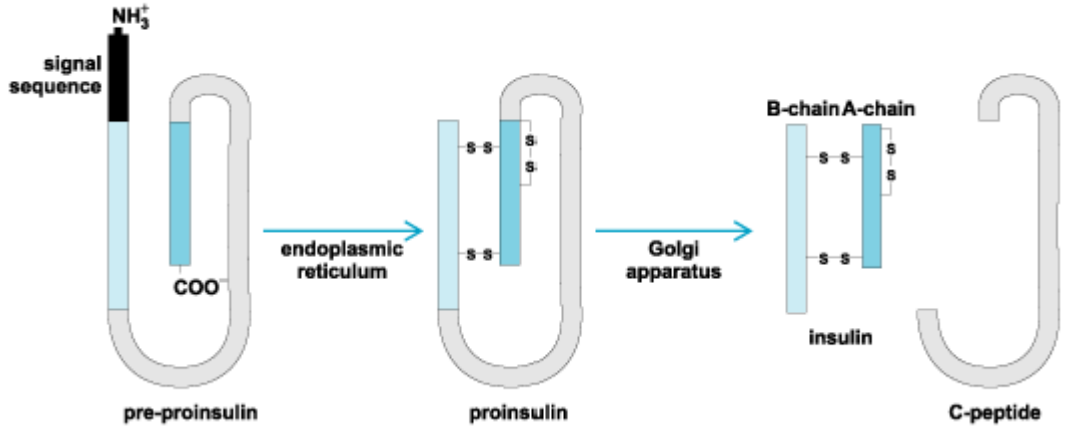
2.4.1. İnsülin Nedir?

İnsan insülini 51 amino asitten oluşur ve moleküler ağırlığı 6000 kDA dır. Kromozom 11 deki (11p15.5) proinsülin geninden sentezlenir. Proinsülin geni pre-proinsülin proteinini kodlar. Bu protein endoplazmik retikuluma yönelmiştir ve burada aminoterminal sinyal peptidinin kesilmesi ile proinsülin oluşur. Proinsülin, insülinin yalnızca %10 aktivitesine sahiptir. C peptidinin kesilmesi ile (rezidü 33-63) A ve B peptitlerinden meydana gelen insülin oluşur. İnsülin polipeptidinin kısa olan A zinciri 21; uzun olan B zinciri ise 30 amino asit içermektedir A ve B zincirleri arasındaki 3 disülfid bağı insülinin şeklini korumaya yaradığı için biyolojik aktivite için gereklidir (Şekil 2.2.) (*White, 2008*).

Pankreasın β hücrelerinde proinsülin olarak sentezlenen insülin molekülü daha sonra golgi kompleksi içindeki mikroveziküllere girerek proteazların etkisiyle C peptidini kaybeder (*Peter ve diğeri, 1992*).

C peptidin kopması insülinin Zn^{+2} iyonu ile birlikte kristaller halinde çökmesine neden olur. Kristallerde 6 molekül insülin yanında iki tane Zn^{+2} iyonu bulunur. Olgunlaşan veziküller golgiden sitoplâzma içine geçerler. İnsülin parsiyel eksositozla hücreden salgılanırken beraberinde Zn^{+2} iyonu ve aynı miktarda C peptit de salgılanır.

İnsülin depo veziküllerin hücre içi mikrotübülleri aracılığıyla hücre membranına taşınır, membran yapışma noktasından delinir ve sonunda vezikül dışarı atılarak insülinin β hücrelerinden salınımı gerçekleşir. Veziküllerin dışarı atılmasıyla sonuçlanan bu eksositoz şekline ‘emiyoitoz’ adı verilmektedir. β hücrelerinin uyarılması ile insülin salgılanmasında hücre içine giren Ca^{+2} ve cAMP rol oynamaktadır (*Wollheim ve Sharp, 1981*).



Şekil 2.2. İnsülin Biyosentezi:

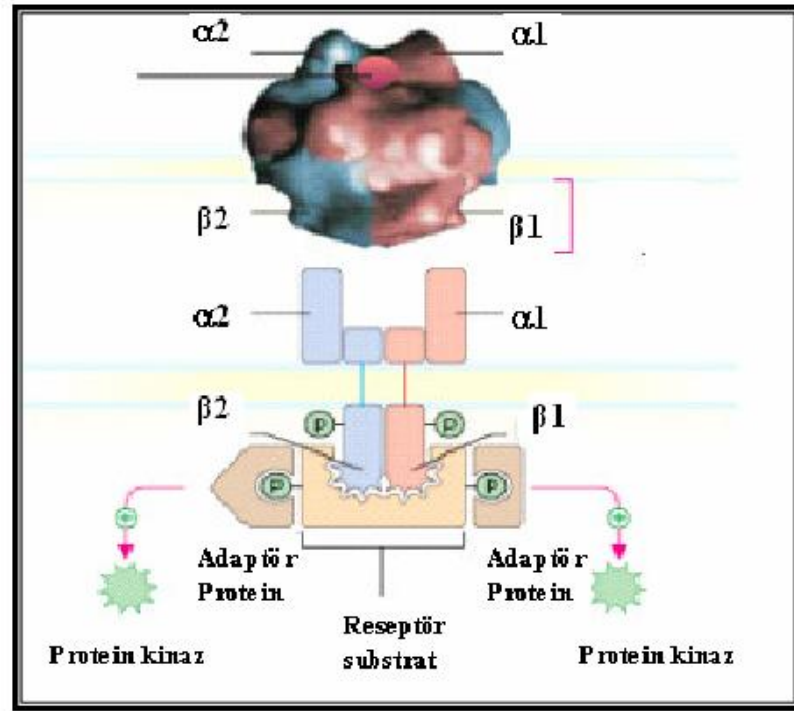
Pre-proinsülin sentezlendikten sonra sinyal sekansı sayesinde endoplazmik retikuluma yönelir, orada 3 disülfid bağları (S-S) ile stabilize edilmiş uygun konformasyona gelir. Sinyal sekansı kesilir, proinsülinin golgi cisimciğinde C peptidi ayrılır ve salgılanmak üzere insülin olarak paketlenir (White, 2008).

2.4.2 İnsülin Reseptörleri

Reseptör yaklaşık 350.000 daltonluk bir glikoproteindir. İnsülin etki mekanizmasında ilk olarak insülin hücrenin plazma membranındaki reseptör molekülüne bağlanır. Reseptör ve reseptöre bağlı insülinin oluşturduğu reseptör-hormon kompleksi, hücrede insülinin etkilerini başlatır.

Karaciğer ve yağ hücreleri gibi insüline hızla yanıt veren hücrelerde 200.000- 300.000 reseptör bulunur. İnsülin reseptörleri ayrıca hücre içinde ve çekirdek zarında da bulunurlar. İnsülin reseptörü devamlı sentez edilmekte ve yıkılmaktadır, yarı ömrü 7-12 saat arasındadır. Reseptör, granüllü endoplazmik retikulumdaki tek zincir peptidi olarak sentez edilmekte ve golgide hızlı bir glikozilasyona uğramaktadır. İnsülin reseptör ailesi integral membran proteinleridir. İnsülin reseptörü birbirine disülfid bağları ile bağlı iki α ve iki β alt biriminden oluşur. İki α alt birimi tamamen hücre dışı yerleşimlidir ve spesifik olarak insülinin bağlanmasından sorumludurlar. Bu alt birim bir hücre içi (intracelluar) tirozin kinazın aktivitesini kontrol eder. β alt birimlerinin üç bölgesi

vardır: α alt birimlerine bağlı küçük bir hücre dışı kısım, yaklaşık 20 amino asitlik bir transmembran kısım ve tirozin kinaz aktivitesine sahip büyük bir hücre içi kısım (Şekil 2.3.). Kromozom 19 üzerindeki 150 kilobazlık bir gen (22 ekzon içeren) insandaki reseptörün öncüsünü kodlar. Translasyon sonrasında 2 pro-reseptörler disülfid bağlı dimerleri meydana getirirler. Bu dimerler daha sonra glikolize olurlar ve bir heterotetrameri oluşturmak için iki extracelluar α -altbirim ve iki transmembran β -altbirime ayrılırlar (*Murray ve diğerleri*, 2003).



Şekil 2.3. İnsülin reseptörü

İnsülin reseptörü birbirine disülfid bağları ile bağlı iki α ve iki β alt biriminden oluşur. (*Murray ve diğerleri*, 2003).

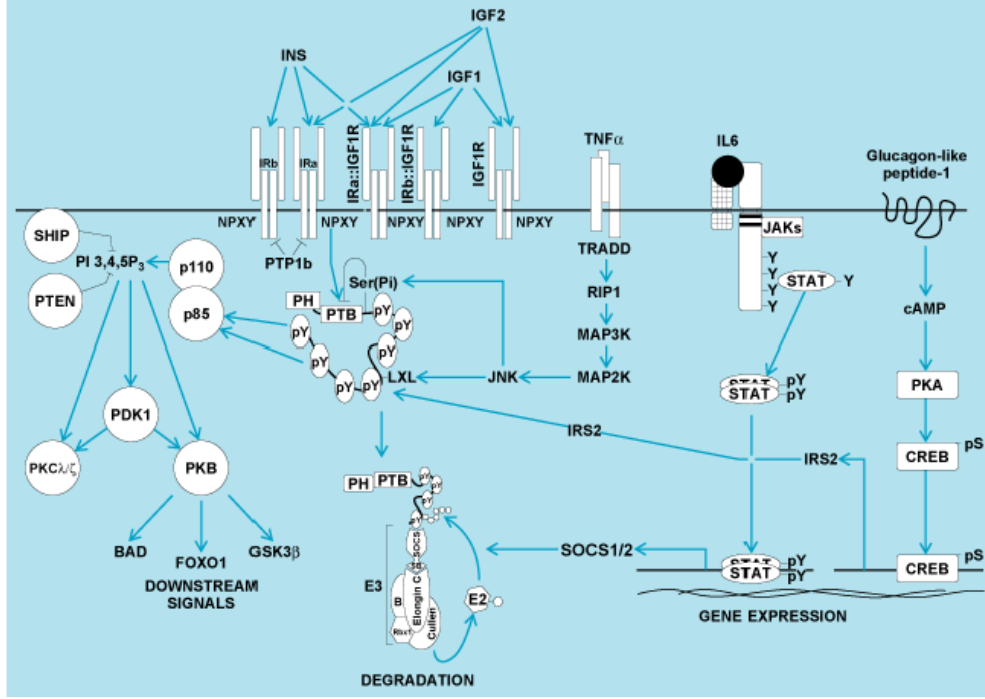
İnsülin reseptörüne bağlandığı zaman, olaylar bir takım basamaklarda gerçekleşir. İnsülinin bitişik α alt birimlere bağlanması, β alt birime ATP bağlanmasını ve tirozin otoposforilasyonunu kolaylaştırır. Böylelikle kinaz aktive olur ve hücredeki substratlar bir araya toplanır. Bu sinyal iletiminin ilk adımlarıdır.

İnsülin hücre içindeki etkisini; reseptörün tirozin kinazın aktivitesi ile hem kendisini hem de başka proteinleri tirozinler üzerinden fosforillemesi yolu ile gösterir. β alt birimindeki tirozin kinaz, insülin bağlı

olmadığı zaman α alt birimi tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon insülinin bağlanmasıyla ortadan kalkar. Kinazın hücre içindeki başlıca substratı bir protein olan insülin reseptörü substrat-1` dir. (IRS1) (*Montgomery ve diğerleri, 2000*).

2.4.3 Sinyal İletimi:

Hücredeki insülin sinyalleri IRS1 veya IRS2` nin (insülin reseptör substratı 1 veya 2) tirozin fosforilasyonu yoluyla üretilir. IRS proteinleri birçok interaksiyon domaini ve fosforilasyon motifleri bulundurlar. Bunların sayesinde regüle edici sinyaller üretilir. IRS proteinleri NH₂-terminal pleckstrin homology (PH) domaini (yaklaşık 100 rezidülük altbirimdir ve hücre içi sinyal iletiminde rol alır) fosfotirozin bağlanma domaini (PTB), birçok tirozin ve serin fosforilasyon bölgesi bulunan değişik uzunlukta COOH terminal kuyruğu bulundurur. PH ve PTB domainleri IRS proteinlerinin aktive olmuş insülin reseptörleri ile etkileşim içerisinde olmasını sağlarlar. IRS 1/2 nin COOH terminalinde bulunan tirozin fosforilasyon bölgeleri birçok efektör proteinlere: P13- kinaz, SHP2 ve Fyn gibi enzimler veya Grb-2, nck, crk, Shb gibi adaptörlere bağlanırlar. Bu sinyal proteinleri yoluyla IRS1/2 karbonhidrat ve lipid metabolizması için gerekli gen ekspresyonları gerçekleştirir. IRS proteinlerinin tirozin fosforilasyonu yoluyla PI3-kinaz (phosphatidylinositol 3-kinase) simule edilir. PI-3 plazma membranında phosphatidylinositol 3.4.5-tris-phosphate 1 (PI 3,4,5P3) üretir, bu ürün de hücrelerde belli başlı serin kinazların aktivitesini düzenler. Bu serin kinazlardan biri, protein kinaz B (PKB), özellikle önemlidir çünkü BAD (hücrenin hayatta kalması için önemli), GSK3 β (hücre büyümesi ve glikojen sentezinde önemli) Foxo1 (gen ekspresyonunu kontrol eder) gibi diğer proteinlerin fosforilasyonuna yol açar (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. İnsülin reseptörünün etkilediği yollar (White, 2008).

2.4.4. İnsülinin Etkileri

Fizyolojik aktivite:

Karbonhidrat içeren yemekler yenilmesi kan glukoz seviyesinin 80 mg/dl den 130 mg/dl ye yükselmesine neden olur. Bu yükselmeye karşılık İnsülin salgılanır ve böylelikle yaklaşık olarak 90 dakika içerisinde orjinal glukoz seviyesine geri dönülür. Sağlıklı insanlarda, normalde kanda yaklaşık olarak 0,2–1 ng/ml insülin mevcuttur. Karbonhidrat içeren bir öğün tüketildiğinde ise insülin 1–5 ng/ml seviyesine çıkar.

Kan glukoz seviyesi insülin salgılanması için önemli bir sinyaldir. Glukoz pankreatik beta hücrelerine girerek ATP üretimini artırır ve böylelikle insülin salgısı simule edilir.

Yemek sırasında, ince bağırsak hücrelerden salgılanan diğer hormonlar beta hücrelerine ulaşarak insülin salgısını artırır. İnsülin beta hücrelerinden salgılandıktan sonra karaciğere ve oradan periferel dokulara gider. İnsulini yıkan enzim karaciğerde bol miktarda bulunur. Bu nedenle salgılanan insülinin yaklaşık %50 karaciğerden geçerken yıkıma uğrar. İnsülinin insan vücudunda yarılanma ömrü 10 ila 30 dakika arasındadır. İnsülin glukozun karaciğer tarafından üretimini durdurur, kas ve yağ

hücreleri tarafından glukoz alınımını artırır. Doku tipine göre glukoz ya enerji üretimi için kullanılır veya depo edilir (White, 2008).

İnsülinin Kas Üzerine Etkileri

İnsülin kas hücresinde glukoz, potasyum, amino asit, fosfor ve ketonların hücre içine taşınmasını artırır. Hücrede glikolizi, glikojenezi ve protein sentezini uyarır, protein katabolizması ve amino asit salınımını baskılar (Dimitriadis ve diğerleri, 1997).

İnsülinin Adipoz Doku Üzerine Etkileri

İnsülin lipolizin inhibisyonunu ve lipojenezin uyarılmasını sağlamaktadır. İnsülinin etkisi ile glukozun hücre içine girişi uyarılır ve hücre içinde glukozun glikoliz ve heksoz-fosfat yolu ile kullanımı artar. Glikolizdeki artış, α -gliserofosfat ve Asetil-KoA konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Hekzos-fosfat yolundan elde edilen NADPH'ın hücre içi düzeyinin yükselmesi ile de lipojenez hızlanır. İnsülin ayrıca trigliseritlerin periferde parçalanmasını ve oluşan serbest yağ asitlerinin hücre tarafından tutulmasını uyarır.

İnsülinin Karaciğer Üzerine Etkileri

Glukozun hücre içine girmesine direkt etkisi yoktur; sadece kan glukoz düzeyi belirgin derecede yükseldiği zaman glukozun hücre içine girişi uyarılır. Hücre içi glukoz düzeyinin yükselmesi, insülin etkisi ile glikojen sentaz aktivitesinin artmasına neden olur. Bu da glikojen yapımını artırır. İnsülin ayrıca bazı glikolitik enzimleri (fosfofruktokinaz, pirüvat kinaz, pirüvat dehidrojenaz) uyarır; bazı önemli glikojenik enzimleri de (pirüvat karboksilaz, fosfoenol pirüvat karboksilaz, fruktoz 1,6 difosfataz, glukoz-6-fosfataz) baskılar. Diğer taraftan, insülin etkisi ile karaciğer hücresi tarafından amino asitlerin tutulmasındaki azalma glukoneogenez için önemli bir kaynağın kısıtlanmasına neden olur.

İnsülin, fosforilaz enziminin aktivitesini inhibe ederek glukozun dolaşıma salınımını önler. Karaciğerde insülinin etkisi ile iki lipojenik enzim olan asetil KoA karboksilaz, yağ asit sentetaz ve heksoz-fosfat yolu enzimleri de aktive olur. Bu değişimler hepatik lipogenezi hızlandırır.

1889' da kan şeker seviyesinin pankreasın salgıları tarafından kontrol edildiği bulunmuştur. 1921'de ise pankreastan saflaştırılmış insülin diyabet hastalarını tedavi etmekte ilk defa kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda

bilim adamları ve doktorlar insülinin karaciğerde, kas ve yağ dokularındaki etkilerini göstermişlerdir. 1930'ların ortalarında insülinin kullanılmasının yaygınlaşmasından sonra diyabetin farklı iki alt türü olduğu ortaya çıkmıştır. Tip 1 (insülin bağımlı) ve Tip 2 (insülin dirençli). 1950'de insülin için spesifik antikorlar kullanılarak hiperinsülineminin (kanda insülin seviyesinin yükselmesi) tip 2 diyabetin bir sonucu olduğu ortaya çıkmıştır. Hücre yüzeyindeki insülin reseptörleri 1970'de ilk kez tanımlanmış ve tirozin kinaz aktiviteleri yaklaşık olarak 10 yıl sonra gösterilebilmiştir.

2.4.5. İnsülin Direnci:

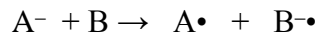
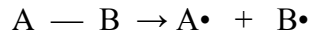
İnsülin direnci diyabetin altında yatan esas sebep olduğundan moleküler temelini anlamak önemlidir. İnterlökin-6 (IL6) ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF α) birer sitokindir, lökositlerden enfeksiyon sırasında veya obez insanlarda adipoz hücrelerinden salgılanırlar ve insülin direncine neden olurlar. Bu sitokinler IRS proteinlerinde serin fosforilasyonuna yol açarak tirozin fosforilasyonu gerçekleştirmesini engellerler.

Protein veya lipit fosfatazları olan PTP1B, SHIP 2, PTEN insülin direncine neden olur.

2.5. Serbest Radikaller

2.5.1. Serbest Radikalin Tanımı

Serbest radikaller bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron içerdiklerinden yüksek reaktivitelidirler. Vücut dışından gelen etkilerle ve insan metabolizmasının doğal bir sonucu olarak oluşabilirler. Serbest radikaller, homolitik bağ kırılması veya elektron transfer reaksiyonları sonucunda oluşur (*Akpoyraz ve Durak, 1995*).

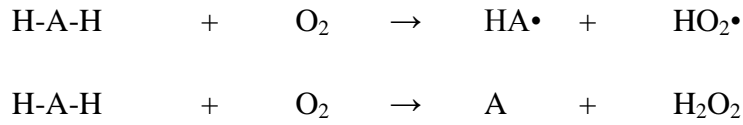


Radikal oluşumuna neden olan reaksiyonlar, radyasyonun absorblanması (iyonlaşma, U.V, termal) ve redoks reaksiyonları (elektron transferleri, metal katalizli reaksiyonlar ve enzim katalizli reaksiyonlar) sonucu meydana gelirler. Oksijen insan yaşamı için hayati olmasına karşın, normal metabolizma sonrasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda zarar verme potansiyeline sahiptirler. Oksijen türevi serbest radikaller:

süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksi ($HO\cdot$), peroksi ($ROO\cdot$) ve alkoksi ($RO\cdot$) radikalleridir.

$H\cdot$ ve $HO\cdot$ gibi serbest radikaller iyonize radyasyon vasıtası ile oluşur. İyonlaşmamış radyasyon ise kovalent bağları homolitik olarak parçalayarak serbest radikaller meydana getirebilir. Örneğin C-C bağının homolitik olarak kırılması için gereken enerjiye karşılık gelen U.V. radyasyonun dalga boyu yaklaşık olarak 300nm dir. Termal enerji de, serbest radikal oluşturabilir. Bazı bağlar dayanıksızdır ve 30-50° C arasında bile homolitik olarak kırılabilirler. Bu bileşikler (örneğin peroksit), serbest radikal reaksiyonlarını başlatıcı maddelerdir (*Akpoyraz ve Durak, 1995*).

Serbest radikaller nonenzimatik olarak redoks reaksiyonları sonucunda oluşabilir. İki bağlı bir molekülün, tek bağlı bir molekül yardımıyla yükseltgenmesi veya indirgenmesi sonucu bir serbest radikal meydana gelebilir. Şekilde bir divalent (iki bağlı) AH_2 'nin oksidasyonu görülüyor (*Akpoyraz ve Durak, 1995*).



Elektron transfer sisteminde bulunan flavin içeren enzimler, “hem” içeren peroksidazlar ve peroksidaz benzeri enzimler serbest radikallerin oluşumunu katalizleyen enzim gruplarıdır.

Birçok hücrel enzimün elektron transfer reaksiyonları, serbest radikal ara ürünleri veren tek elektronlu geçişleri içerirler. Aerobik organizmalarda, oksijen; çok yaygın olarak bulunduğu ve çok kolay bir şekilde elektron alabilmesi nedeniyle oksijen merkezli serbest radikaller, hücrel serbest radikalik reaksiyonların araçlarıdır. Oksijenin indirgenmesi sonucunda primer bir radikal olan anyonik yapıdaki süperoksit radikali $O_2^{\cdot-}$ oluşur (*Akpoyraz ve Durak, 1995*).

Fe^{+3} , tiyoller, askorbatlar yardımı ile Fe^{+2} ye indirgenir, sonrasında Fe^{+2} moleküler oksijene bir elektron vererek Fe^{+3} e yükseltgenir. Sonuçta $O_2^{\cdot-}$ radikali oluşur.

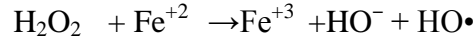
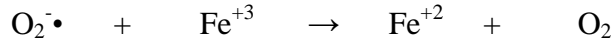


Tek elektronlu otooksidasyon sonucu oluşan diğer bir ürün de hidrojen peroksittir.



Bu reaksiyona $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin kendiliğinden dismutasyonu denir, fakat reaksiyon süperoksit dismutaz tarafından katalizlendiğinde reaksiyon 10^4 kat daha hızlı ilerler. Bütün olarak bakıldığında $\text{O}_2^{\cdot-}$ veren hücrel reaksiyonlar ayrıca yan ürün olarak H_2O_2 verirler.

Hidroksil radikalinin ($\text{HO}\cdot$) oluşması için, H_2O_2 ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin varlığı yetmez, Fe gibi bir geçiş elementi de gereklidir. Reaksiyon demir katalizli Haber-Weis reaksiyonuna göre yürürler.



2.5.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Radikaller son derece aktif moleküllerdir. Radikalite reaksiyonlar, zincir reaksiyonları olup üç basamakta incelenir. Başlama adımı, radikal oluşumunu kapsar. İlerleme adımı ise ortaya çıkan serbest radikaller üzerinden yürür. Bu sırada hücrel hasarlar meydana gelir. İlerleme basamağı ya sorunsuz devam eder ya da radikal yakalayıcı (süpürücü) maddeler yardımı ile sonlanır. Radikal yakalayıcı maddeler, hücrenin sağlıklı gelişimi için gereklidir. Serbest radikaller bu antioksidan mekanizmalar tarafından yok edilmezse hücrel toksisite meydana gelir. Serbest radikaller proteinler, nükleik asitler, DNA, zar yapısındaki lipitler ve sitozolik moleküllere zarar vererek hücre yapısını bozabilir.

Kükürt içeren aminoasitler ve doymamış aminoasitlerin (triptofan, tirozin, fenilalanin, metiyonin, sistin, histidin) serbest radikallerle reaksiyonları sonucunda yapılarında değişiklikler ortaya çıkar. Aktifliği bu aminoasitlere bağlı enzimler, radikallere maruz kaldığı zaman inhibe olurlar. Sitoplazmik ve membran proteinleri, çapraz bağlanma sonucu dimerleşirler. Çok aktif olan $\text{HO}\cdot$ radikali peptit ve aminoasitlerde hidroksilasyona yol açarak onların yapı ve fonksiyonlarını bozar.

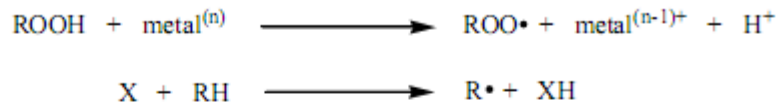
Membran kolesterolü ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallere reaksiyona girerek, peroksidasyona uğrarlar (*Akpoyraz ve Durak, 1995*).

Lipid Peroksidasyonu:

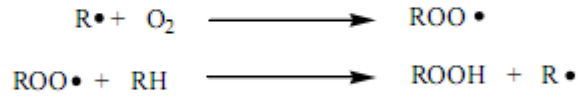
Lipid peroksidasyonu, hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan bir olaydır; zar fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olarak zar lipid yapısını değiştirir (Thomas,1999).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile başlar. Lipid peroksidasyonu bir zincir tepkimesi şeklinde başlar ve kendi kendini devam ettirir (Şekil 2.5.). Zincir reaksiyonların hücre membranına hasarı geri dönüşümsüzdür (Murray ve diğerleri, 1996).

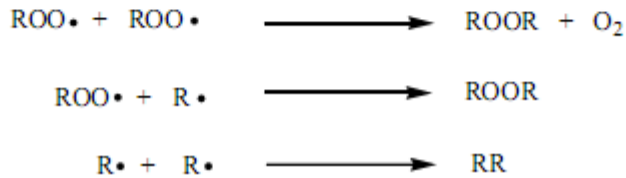
(1) Başlatılma:



(2) İlerleme:



(3) Sonlanma:

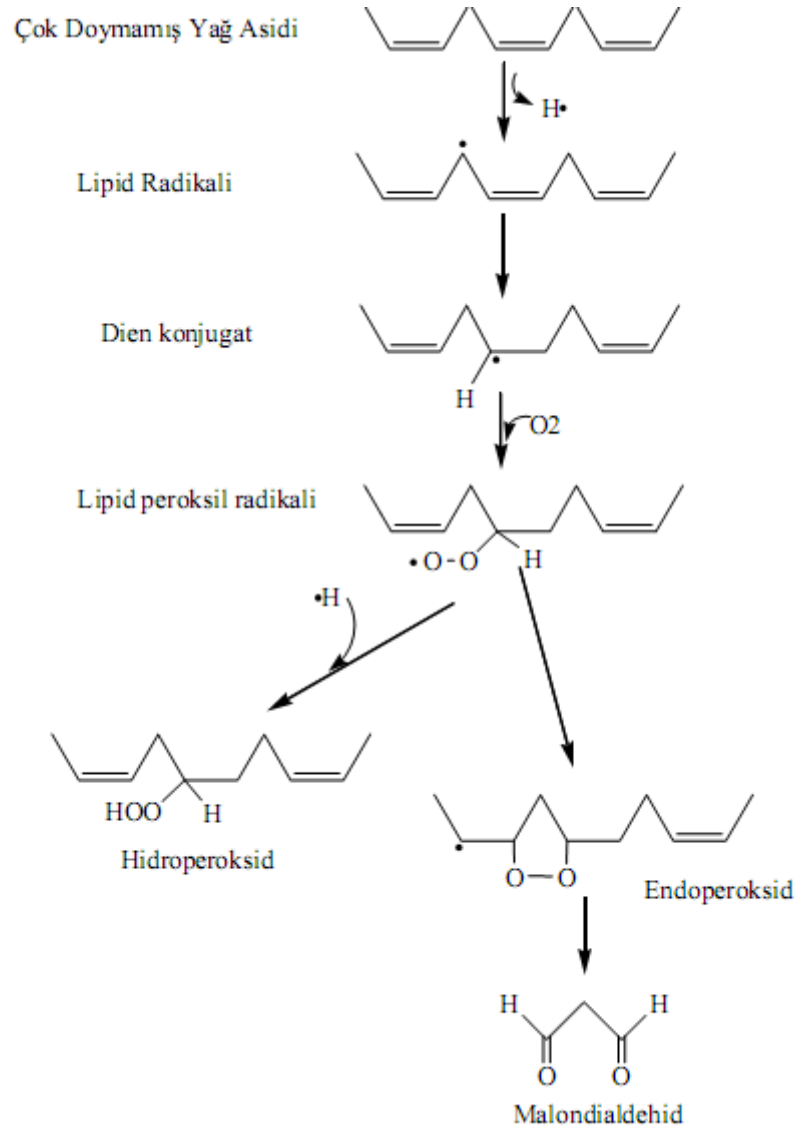


Şekil 2.5. Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonları (Murray ve diğerleri, 1996)

Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona kolaylıkla maruz kalabilen yapılardır. Lipid peroksidasyonunun kimyasal yolu Şekil ' de gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonu tepkimeleri serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asiti zincirinin α -metilen gruplarından bir hidrojen uzaklaştırması ile başlamaktadır. Uzaklaşan hidrojen atomu sebebiyle karbon atomu üzerinde bir adet elektron kalır ki bu da yağ asiti zincirinin radikal olmasına neden olur. Oluşan lipid radikali kararsız bir bileşiktir. Molekül stabil duruma gelebilmek için molekül içi bağlarını tekrar düzenler ve konjuge dien yapısına döndürür. Reaksiyon moleküler oksijenin lipid radikali ile etkileşmesi ve lipid peroksi radikalinin oluşmasıyla devam eder. Lipid peroksi radikali, membran yapısında bulunan diğer çoklu doymamış

yağ asidi zincirlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşmasına yol açarken, kendisi de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksite dönüşmüş olur. Böylece tek bir substrat radikal diğer yağ asitlerini tetikleyerek birden çok lipid hidroperoksit oluşmasına sebebiyet verir. Bu tetikleme olayının ne zaman sona ereceği ortamda bulunan oksijen ve antioksidan miktarına bağlıdır. Hidroperoksitler Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyona kolaylıkla maruz kalabilen yapılardır. Hidroperoksitler oldukça istikrarlı moleküller olup yapıları ancak yüksek sıcaklıkla veya demir, bakır gibi geçiş metallerine maruz kalmakla bozulabilir (*Södergren, 2000*).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşikler ile etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşmesi ile son bulur (Thomas, 1999). Oluşan son ürünlerden birisi de kan plazmasında kolaylıkla teşhis edilebilen ve oksidatif stres ölçümlerinde kullanılan MDA molekülüdür (Şekil 2.6.)



Şekil 2.6. Lipit peroksidasyonu

Bu bileşikler, membranın geçirgenliğini ve viskozitesini önemli oranda değiştirirler. Malondialdehit, membran bileşenlerinin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu durum membran iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitelerinin değişmesine ve birçok olumsuz durumun ortaya çıkmasına yol açar.

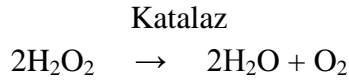
2.6 Antioksidan Sistem

Serbest radikaller, yıkıcı etkilere sahiptirler buna karşılık organizmalar kendilerini bu etkilerden koruyacak sisteme sahiptirler.

Antioksidan sistemin üyeleri, farklı hücrelerde ve farklı serbest radikalleri kontrol altına aldıkları için birbirlerini tamamlayıcıdır. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; ortamda bulunan radikallerle reaksiyona girerek daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz (CAT) gibi enzim sistemleri birincil antioksidanlardır. Bu antioksidan enzimler serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi biyomoleküllere zarar vermesini sınırlandırır. İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi maddelerdir (*Koca ve Karadeniz, t.y*).

Katalaz ve Peroksidaz:

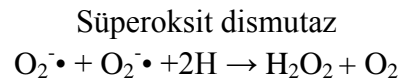
SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit (H₂O₂) katalaz enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülür.



Hidrojen peroksit, biyomoleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle beraber OH• radikali gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır. Peroksidazlar da katalaz enzimiyle aynı özelliklere sahiptir (*Koca ve Karadeniz, t.y*).

Süperoksit Dismutaz (SOD):

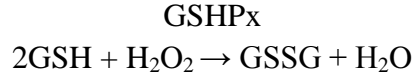
Süperoksit anyonunun (O₂^{-•}), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijene dönüşümünü katalizler. Aslında, süperoksit anyonu da hidrojen peroksit gibi bir oksidan olarak çoğu organik bileşik ile direkt olarak reaktif değildir ancak daha reaktif ve yüksek toksisiteye sahip oksijen türlerinin oluşmasına neden olabilir.



Glutatyon ve Glutatyon Peroksidaz (GSHPx):

Glutatyon tiyol grupları taşıyan bir tripeptittir. Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla serbest radikalleri yakalayan hücresel

antioksidanlardır. Glutasyon, transferazlar ve peroksidazlar gibi enzimlerin substratıdır. Glutasyon, hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna korur. GSHPx enzimi glutasyonun indirgenmiş formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürür.



Glutasyon aynı zamanda hücre içinde süperoksit anyonu ve hidroksi radikali gibi oksidanlarla enzim katalizi olmaksızın reaksiyona girebilir (*Koca ve Karadeniz, t.y*).

3.LİTERATÜRDEKİ ARAŞTIRMALAR:

Diabetes Care dergisinde yayınlanan habere göre, çaya atılan bir tarçın kabuğu bile, şeker hastalarının insülin değerlerini iyileştirebilir. Khan, laboratuvarında yapılan deneylerden sonra; tarçının etkisini, Tip 2 diyabet hastası kişilerin üzerinde test ettiklerini kaydetti. 40 gün boyunca her gün birkaç gram tarçın verilen şeker hastalarının kanındaki şeker düzeyinin, deneyin sonunda kontrol grubuna göre yüzde 20 oranında daha düşük olduğu tespit edildi. Tarçın verilen hastaların bazılarında, şeker hastalığının belirtilerinin tamamen yok olduğu kaydedildi fakat belirtilerin tedavi kesildikten sonra yeniden ortaya çıktığı söylendi (*Khan ve diğerleri, 2003*).

Alam Khan ve arkadaşları 2003 yılında tarçının diyabetli bireyler üzerindeki etkisini araştırmıştır. Tarçın ekstraktının laboratuvar koşullarında glukoz alımını ve glikojen sentezini artırdığı, insülin reseptöründeki fosforilasyonu artırdığı gösterilmiştir. İnsülin ayrıca lipid metabolizmasında kilit bir rol oynadığı için bu araştırmada öne sürülmüştür ki, tarçın tüketimi hem şeker hem de kandaki lipid oranlarını azaltmalıdır. Ve bu hipoteze dayanarak bir araştırma geliştirilmiştir (*Khan ve diğerleri, 2003*).

Khan ve arkadaşları, tarçının Tip 2 diyabet hastalarında kan şekeri, trigliserit, total kolesterol, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyelerinin düşmesine yardımcı olup olmadığını belirlemeye çalışmışlardır. Çalışmada Tip 2 diyabeti olan 60 hasta (yaş ortalaması 52,2 ± 6,32 olan 30 kadın ve 30 erkek) rastgele olarak 6 gruba ayrılmıştır. 1, 2 ve 3. gruplara sırası ile günlük 1, 3 ve 6 gr tarçın verilmiştir. Diğer 3 gruba ise plasebo kapsüller verilmiştir. Kapsüller 40 gün boyunca alınmıştır ve arkasından 20 günlük boş dönem geçtikten sonra biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. HDL hariç diğer parametreler

ortalama olarak: Açlık serum glukoz değeri (%18–29), trigiserit (%23–30), LDL (%7-27), total kolesterol (%12-26) düşmüştür. Plasebo kapsül alan bireylerde ise belirgin bir düşme görülmemiştir (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Çalışmada kullanılacak bireyler: Tip 2 diyabet hastası, 40 yaşından büyük, insülin tedavisi almayan, diğer sağlık sorunlarından dolayı ilaç kullanmayan ve açlık kan şekeri 7,8 ila 22,2 mmol/l (140–400 mg/dl) arasında olan kişiler olarak belirlenmiştir. Tip 2 diyabetli 60 kişi (30 kadın ve 30 erkek) seçilmiştir. Yaş aralığı placebo grupta 52 ± 6.87 tarçın kullanacak olanlarda 52.0 ± 5.85 dir. Her iki grubun da diyabetle yaşadığı süre de çok benzerdir. (Placebo grupta ortalama 6.73 yıl tarçın kullanacak grupta ise 7.10 yıl) Kadın ve erkekler de bu iki ana gruba eşit olarak dağıtılmıştır. Tarçın (*Cinnamomum Cassia*) ve buğday kapsülleri hazırlanmıştır. Her kapsülde 500gr tarçın veya buğday unu bulunmaktadır (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Bu çalışma için, tip 2 diyabetli 60 hasta rastgele olarak 6 gruba ayrılmıştır. Her grupta eşit sayıda birey vardır. Gruplar 40 gün boyunca tablet almıştır. İlk üç grup sırasıyla günde 2, 6 ve 12 adet 500 mg lık tarçın içeren kapsüllerden almıştır, Grup 4,5,6 ise bunlara uygun şekilde plasebo yani buğday unu içeren kapsüller almıştır. 41 ile 60. Günler arasında tarçın veya plasebo uygulanmamıştır. Kapsüller yemeklerden sonra alınmıştır. 0., 20.,40. ve 60. günlerde bireylerden yaklaşık olarak 5 ml açlık kanı alınmış ve şeker,trigliserit ve kolesterol değerleri hesaplanmıştır (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Diyete 1,3 veya 6 gr tarçın takviyesi 40 gün sonrasında serum glukoz değerlerinde belirgin bir düşüşe yol açmıştır (Tablo 3.1.). Test edilen seviyelerde doza bağımlılık görülmemiştir. Tablodan görüleceği üzere üç dozda de şeker seviyesinde benzer düşüşler gözlemlenmiştir. (% 18-29 arasında). Plasebo gruplarda herhangi bir zaman aralığında şeker seviyesinde belirgin bir fark görülmemiştir(*Khan ve diğerleri*, 2003).

Tablo 3.1. Tip 2 diyabetli bireylerde tarçının glukoz seviyeleri üzerindeki etkisi (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Grup	Tarçın dozu (g/gün) alınmasından sonra	Açlık glukoz seviyesi (mmol/l)			
		tarçın alınmadan önce 0.gün	tarçın takviyesi sırasında		tarçın
60.gün					
1 1.4	1	11.6 ± 1.7	10.3 ±1.1	8.7 ± 1.6	9.7 ±
2 1.6	3	11.4 ± 1.2	9.9 ± 1.1	9.4 ± 1.1	9.9 ±
3 1.8	6	13.0 ± 1.4	10.2 ± 1.3	9.2 ± 1.3	11.4 ±
4 1.0	plasebo 1	12.2 ± 1.0	12.7 ± 0.8	12.4 ± 1.1	12.6 ±
5 1.3	plasebo 2	12.4 ± 1.0	11.8 ± 0.9	12.7 ± 1.0	12.6 ±
6 1.3	plasebo 3	16.7 ± 1.4	16.7 ± 1.6	16.8 ± 1.7	17.0 ±

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Her grupta 10 kişi vardır.

Tarçın tüketiminin serum trigliserit seviyelerini zamana bağımlı olarak düşürdüğü belirlenmiştir (Tablo 3.2.). 20 gün sonunda günde 6 gram tarçın alan grupta daha belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. 40 gün sonrasında ise trigliserit seviyesindeki düşüşler %23 ile 30 arasındadır. Plasebo gruplarda serum trigliserit seviyelerinde değişim gözlemlenmemiştir (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Tarçın tüketen üç grupta serum glukoz ve trigliserit seviyelerine ek olarak kolesterol seviyelerinde de düşüşler gözlemlenmiştir, plasebo gruplarda yine herhangi bir değişim yoktur (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Tablo 3.2. Tip 2 diyabetli bireylerde tarçının trigliserit seviyeleri üzerindeki etkisi (*Khan ve diğerleri*, 2003).

Grup	Tarçın dozu (g/gün) sonra	Açlık trigliserit seviyesi (mmol/l)			
		tarçın alınmadan önce 0.gün	tarçın takviyesi sırasında		tarçın alınmasından 60.gün
			20.gün	40.gün	

1	1	2.25 ± 0.35	1.92 ± 0.18	1.37 ± 0.21	1.67 ± 0.21
2	3	2.75 ± 0.30	2.74 ± 0.49	2.01 ± 0.36	2.16 ± 0.52
3	6	2.48 ± 0.39	1.81 ± 0.28	1.91 ± 0.30	2.07 ± 0.32
4	plasebo 1	2.31 ± 0.32	2.38 ± 0.34	2.50 ± 0.30	2.45 ± 0.32
5	plasebo 2	2.28 ± 0.29	2.42 ± 0.31	2.39 ± 0.28	2.21 ± 0.29
6	plasebo 3	2.55 ± 0.34	2.66 ± 0.38	2.52 ± 0.40	2.65 ± 0.35

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Her grupta 10 kişi vardır (Khan A.2003).

Kristof Vanschoonbeek ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları araştırmada postmenapozal Tip 2 diyabetli kadınlarda tarçın kullanımının serum glukoz değerleri, glukoz toleransı ve lipit profili üzerindeki etkilerini göstermeye çalışılmıştır. Yaş ortalaması 62,9 ± 1,5 yıl ve BMI (vücut kitle indeksi) 30,4 ± 0,9 kg/m² olan 25 postmenapozal kadın 6 hafta sürecek olan bir deneye katılmışlardır (Tablo 3.3.). Bunlardan bir gruba tarçın içeren (1.5g/d *Cinnamomum Cassia*) diğer gruba ise plasebo kapsüller verilmiştir.500 mg`lık kapsüller günde 3 kez, yemeklerle beraber alınmıştır. Tarçın takviyesi almadan önce, 2.hafta ve 6.hafta kişilerden kan örnekleri alınmış ayrıca hastalara şeker yükleme uygulanmıştır (*Vanschoonbeek ve diğerleri, 2006*).

Tablo 3.3. Çalışmadaki grupların vücut parametreleri. (*Vanschoonbeek ve diğerleri, 2006*).

	Plasebo (n=13)	Tarçın (n=12)
Yaş (yıl)	64 ± 2	62 ± 2
Vücut ağırlığı(kg)	82.2 ± 4	85.4 ± 3.6
Boy (m)	1.65 ± 0.02	1.67 ± 0.02
BMI (kg/m²)	30.1 ± 1.4	30.7 ± 1.1
AKŞ (mmol/L)	8.28 ± 0.33	8.37 ± 0.59
İnsulin (pmol/L)	111.0 ± 15.5	110.1 ± 13.0
HbA1_c (%)	7.1 ± 0.2	7.4 ± 0.3
Diyabetle geçen süre (yıl)	7.1 ± 1.6	7.6 ± 1.4

BMI: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1_c: 3 aylık şeker

Değerler mean ± SEM olarak verilmiştir P>0.05 anlamlılık seviyesinde gruplar arası fark yoktur.

Deney plasebo kontrollü ve çift kör uygulanmış bir çalışmadır. Tarçın kullanacak grupta 13, plasebo grubunda ise 12 kişi vardır. Gruplara

atama yapılırken, yaş, BMI, tip 2 diyabet teşhisinden itibaren kaç yıl geçtiği, açlık kan şekeri ve tedavi tiplerinin iki grupta da benzer şekilde olmasına özen gösterilmiştir (Tablo 3.3). Çalışmaya başlamadan önce her kişiye OGTT (oral glukoz tolerans testi) uygulanmıştır. Öncelikle herkesten sabah açlık kanı alınmıştır daha sonra ise 250 mL suda çözülmüş 75 mg şeker verilmiştir. 120 dakika sonra ikinci kez kan alınmış ve şeker değerlerine bakılmıştır. Deney sırasında ise OGTT uygulanmadan önce ve uygulanmasından sonra 2 saat boyunca, her 30 dakikada bir kan örnekleri alınmıştır (*Vanschoonbeek ve diğerleri, 2006*).

Tablo 3.4. 6 haftalık süre boyunca tarçın kullanan grupta, kan parametrelerinin değişimi (*Vanschoonbeek ve diğerleri, 2006*).

	0.Hafta	2.Hafta	6.Hafta
Glukoz (mmol/L)	8.28 ±0.33	8.11±0.31	8.07±0.36
İnsulin (pmol/L)	111.0±15.5	104.3±13.9	104.9±16.2
HbA1c (%)	7.1±0.2	7.1±0.3	7.2±0.2
Kolestrol(mmol/L)	4.91±0.3	4.8±0.29	4.66±0.31
LDL(mmol/L)	3.04±0.25	2.91±0.24	2.77±0.24
HDL(mmol/L)	1.29±0.11	1.32±0.10	1.29±0.09

HbA1c: 3 aylık şeker, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tablo 3.5. 6 haftalık süre boyunca plasebo grubunda, kan parametrelerinin değişimi (*Vanschoonbeek ve diğerleri, 2006*).

	0.Hafta	2.Hafta	6.Hafta
Glukoz (mmol/L)	8.37±0.59	8.37±0.59	7.91±0.71
İnsulin (pmol/L)	110.1±13.0	113.5±12.1	106.4±13.2
HbA1c (%)	7.4±0.3	7.4±0.3	7.5±0.3
Kolestrol(mmol/L)	5.05±0.15	4.90±0.16	4.81±0.19
LDL(mmol/L)	3.06±0.15	2.92±0.14	2.85±0.16
HDL(mmol/L)	1.42±0.09	1.39±0.10	1.41±0.09

HbA1c: 3 aylık şeker, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tablolardan görüldüğü üzere, bu çalışmada 6 haftalık tarçın takviyesinin (1.5g *Cinnamomum Cassia*) açlık glukoz, insülin, HbA1c değerleri OGTT ve lipit profili üzerinde etkisi (Tablo 3.4.) (Tablo 3.5.) (*Vanschoonbeek ve diğerleri, 2006*).

Daha sonraki çalışmalarda ortaya çıkmıştır ki, tarçının şeker ve lipit profili üzerinde etkili olması tedavi süresi ile bağlantılıdır.

Paul Crawford, 2009 yılında tarçın tüketiminin HbA1C düzeyi üzerindeki etkisini test etmek için kontrollü randomize bir çalışma düzenlemiştir. Kontrol altına alınmamış Tip 2 diyabetli hastalara almakta oldukları olağan tedavilerine ek olarak günde 1g tarçın takviyesinin 3 aylık bir süreçte HbA1C düzeyleri üzerinde olumlu etkide bulunup bulunmadığı araştırılmıştır (Crawford, 2009).

Deneye katılan bireyler, son altı ay içerisinde laboratuarda ölçülen HbA1_c düzeyleri %7.0` in üzerinde olan hastalar arasından seçilmiştir. Hamile, yaşı 18`den küçük olan veya tarçına alerjisi olan bireyler çalışmaya alınmamışlardır. Deneklere yaşları ve HbA1_c değerleri sorulmuştur ve uygun görülen 109 kişi randomize olarak kontrol (54 kişi) ve tarçın takviyesi alacaklar (55 kişi) olarak gruplandırılmıştır. Tarçın takviyesi alacak olanların grubunda %58 erkek (32 kişi) ve %42 (23 kişi) kadın bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise %59 erkek (32 kişi) ve %41 kadın (22 kişi) bulunmaktadır. Tarçın alacak olan grubun başlangıç HbA1_c değeri ortalama olarak $8.47 \pm 1.8`$ dir ve kontrol grubunun başlangıç HbA1_c değeri ortalama olarak $8.28 \pm 1.3`$ dür. Katılımcılar ve uygulamacılar hangi gruplarda kimlerin bulunduğunu biliyordu fakat laboratuvar personeli kimin, hangi grupta olduğunu bilmeden ilk ve son HbA1_c değerlerini hesapladılar (Crawford, 2009).

Araştırmaya katılan hastalar, 90 gün boyunca olağan tedavilerine devam etmiştir, bunun yanında tarçın takviyesi alacak olan gruba günde 1 g tarçın verilmiştir (günde 500 mg tarçın içeren 2 tablet almışlardır). Bütün hastaların deneye başlamadan önce ve 90 gün sonra yani çalışmanın bitişinde HbA1_c değerleri ölçülmüştür. Tarçın kullanan grupta HbA1_c değerinde %0.83 lük bir düşüş gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda ise HbA1_c değeri 3 ay sonunda %0.37 azalmıştır (Tablo 3.6.) (Crawford, 2009).

Tablo 3.6. Tarçının HbA1c üzerine etkisi (P. Crawford, 2009).

	Başlangıç HbA1C	Son HbA1C	Fark
Tarçın alan grup (n:55)	8.47±1.8	7.64±1.7	-0.83
Kontrol grubu (n:54)	8.28 ±1.3	7.91 ± 1.5	-0.37

Tim Ziegenfuss ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları araştırmada metabolik sendromlu (Sendrom x) kişilerde tarçın tüketiminin ne gibi etkileri olduğunu bulmaya çalışmışlardır. Pre-diyabetik ve metabolik sendromlu 22 kişi (yaş: 46 ± 9.7 yıl BMI: 33.2 ± 9.3 kg/m² sistolik kan basıncı (SBP): 133 ± 17 mm Hg; açlık kan şekeri (AKŞ): 114.3 ± 11.6 mg/dL) rastgele olarak 2 gruba ayrılmıştır. 12 hafta boyunca gruplardan birine plasebo diğerine tarçın özütü verilmiştir. Tarçın özütü olarak 500mg/d Cinnulin PF® kullanılmıştır (*Ziegenfuss ve diğerleri, 2006*).

Zamana bağlı olarak grup değişimleri ANOVA analizi ile hesaplanmıştır. ($P < 0.05$). Sonuç olarak, Cinnulin PF® kullanan grupta plasebo kullanan gruba oranla AKŞ (-%8.4: 116.3 ± 12.8 mg/dL (önce), 106.5 ± 20.1 (sonra)), SBP (-%3.8: 133 ± 14 mm/Hg (önce), 128 ± 18 mm/Hg (sonra)), belirgin düşüşler gözlemlenmiştir. Vücuttaki yağ oranında küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı düşüşler vardır. (-%0.7: önce 37.9 ± 9.2 , sonra 37.2 ± 8.9). Kas oranında (lean) ise artış vardır. (+%1.1: önce 53.7 ± 11.8 kg sonra 54.3 ± 11.8 kg) Sonuç olarak özetle Cinnulin PF® kullanımının AKŞ ve SBP yi düşürdüğü için tarçın kullanımının metabolik sendrom riskini azalttığı söylenebilir (*Ziegenfuss ve diğerleri, 2006*).

Bütün olarak bakıldığında; yüksek kan şekeri, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite potansiyel olarak tehlikeli bir durumu “sendrom X” i yani metabolik sendromu işaret eder. 2001 yılında belirlenen kriterlere göre bel çevresinin erkeklerde 120 cm den, kadınlarda ise 88 cm den büyük olması, açlık serum trigliserit seviyesi nin 150 mg/dL (1.7mmol/L) den yüksek, açlık HDL kolestrol konsantrasyonu erkeklerde 40 mg/dL (1.0mmol/L) ve kadınlarda 50 mg/dL (1.2 mmol/L) den düşük, açlık kan şekerinin ise 110 mg/dL (6.1 mmol/L) den büyük veya kan basıncının 130 mm/Hg (sistolik) ve/veya 85mm/Hg (diastolik) den yüksek olmasından en az üç tanesine sahip olmak metabolik sendromlu olmak anlamına gelmektedir (*Ziegenfuss ve diğerleri, 2006*).

Bu randomize, plasebo kontrollü, çift kör (double blind) çalışmadaki amaç tarçın özütünün (Cinnulin PF®) prediyabetik kadın ve erkekler üzerindeki etkisini göstermektir. Hem kontrol hem de tarçın takviyesi alan gruptaki bireylerin deneyin başlangıcında ve 12 haftanın sonunda serum biyokimya, vücut ağırlığı ve parametreleri ölçülmüştür. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri deneye başlamadan önce (0. Hafta), çalışmanın ortasında (6.Hafta) ve sonunda (12.Hafta) ölçülmüştür (*Ziegenfuss ve diğerleri, 2006*).

Çalışmaya katılacak bireyler 30-60 yaş arasında, AKŞ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ila 125 mg/dL (6.9mmol/L) arasında, karaciğer ve böbrek

fonksiyon testleri normal olan kişilerdir. Örnekler rastgele olarak gruplara atanmıştır. Tarçın özütü alacak olan grupta 12, plasebo grupta ise 10 kişi vardır (Tablo 3.7.). 12 hafta boyunca her kişi günde 250 mg lık 2 kapsül almıştır. 500mg Cinnulin PF® nin 10g tarçın tozu içerdiği ve en az %1 oranında polifenol tip A polimerleri (biyoaktif bileşen) içerdiği belirtilmiştir. Belirli zamanlarda serum biyokimya testleri ve vücut parametrelerine bakılmıştır. Tansiyon ve kalp atışları ise 10 dakika oturarak dinlenme sonrasında ölçülmüştür (*Ziegenfuss ve diğerleri, 2006*).

Tablo 3.7. Gruplara ait başlangıç değerleri (*Ziegenfuss ve diğerleri, 2006*).

	Plasebo (n:10)	Cinnulin (n:12)
Genel bilgiler		
Cinsiyet (E/K)	3/7	8/4
Yaş (yıl)	45.6 ± 11.1	46.3 ± 8.8
Ağırlık (kg)	89.3 ± 30.6	93.1 ± 18.1
BMI(kg/m²)	34.4 ± 12.6	32.3 ± 5.7
Yağ yüzdesi (%)	43.8 ± 8.0	37.9 ± 9.2
Lean mass (kg)	43.9 ± 11.1	53.7 ± 11.8
Metabolik		
Sistolik kan basıncı	133 ± 22	133 ± 14
Diastolik kan basıncı	83 ± 14	83 ± 6
Şeker (mg/dL)	112 ± 10	116 ± 13
Kolesterol (mg/dL)	192 ± 49	85 ± 44

LDL	105 ± 52	107 ± 36
HDL	55 ± 14	50 ± 13
Dietary		
Kcal/gün	1706 ± 427	1741 ± 551
%Karbonhidrat	46 ± 13	43 ± 12
% Yağ	33 ± 9	33 ± 10
% Protein	20 ± 11	23 ± 7
Lif (gram/d)	14 ± 7	16 ± 8

BMI: Vücut kitle indeksi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

12 hafta sonra Cinnulin kullanan grupta SBP 133 ± 14 mm/Hg den 128 ± 18 mm/Hg ye düşmüştür (-%3,8). Plasebo grubunda ise SBP başlangıçta 133 ± 22 mm/Hg iken araştırmanın sonunda 142 ± 20 mm/Hg` dir. AKŞ; Cinnulin grubunda 12 hafta sonrasında belirgin olarak düşmüştür. Başlangıç değeri 116,3 ± 12,8 mg/dL iken son haftada 106,5 ± 20,1 mg/dL olmuştur (-%8.4). Plasebo grupta açlık kan şekeri başlangıçta 112,0 ± 10,0 mg/dL iken deneyin sonunda 113,1 ± 14,7 mg/dL olarak ölçülmüştür. Vücut bileşenleri: Cinnulin grubunda kas kütlesi %1,1 artmıştır. (53.7±11,8 kg dan 54,3±11,8 kg a yükselmiştir). Yağ kütlesi ise %0,7 düşmüştür. (37.9 ± 9,2 kg dan 37,2± 8,9 kg a düşüş) Plasebo grubunda kas kütlesi öncesinde 43,9 ± 11,1 kg iken sonra 43,1 ± 10,9 kg` dir. Yağ kütlesi ise önce 43,8 ± 8,0, sonra da 44.2 ± 9.0 dır (Tsblo 3.8.). (Ziegenfuss ve diğerleri, 2006).

Tablo 3.8. 12 hafta boyunca günde 500 mg Cinnulin PF® kullanmanın etkileri (Ziegenfuss ve diğerleri, 2006).

	Önce	Sonra	%değişim
SBP (mm Hg)	133 ± 14	128±18	-3.8
AKŞ (mg/dL)	116.3 ± 12.8	106.5 ± 20.1	-8.4
Kas Kütlesi (kg)	53.7±11.8	54.3±11.8	+1.1
Yağ Kütlesi (kg)	37.9 ± 9.2	37.2± 8.9	-0.7

SBP: Sistolik kan basıncı, AKŞ:Açlık kan şekeri

Araştırmanın sonucunda ortaya çıkıyor ki: 12 hafta boyunca günde 500 mg Cinnulin PF® kullanmak metabolik sendromun bazı risk

faktörlerini azaltıyor. Açlık kan şekerinde gözlemlenen değişim Khan ve arkadaşlarının düzenlediği araştırmaya kıyasla daha az çıkmıştır fakat Khan ve arkadaşları 1,3 ve 6 gr tarçın tozu kullanmışlardır. Bu deneyde ise tarçın ekstrelerinin ticari bir formülü kullanılmıştır.

Tip 2 diyabetin önlenmesinde ve düzenlenmesinde beslenmenin önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Tarçının serum glukoz değerleri üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Jarvill-Taylor K.J ve arkadaşları, metilhidroksikalkon polimeri ve insülin ile glukoz alımı, glikojen sentezi, fosfatidilinositol 3 kinaz bağımlılığı, glikojen sentaz aktivasyonu ve glikojen sentaz kinaz 3 aktivitesi üzerine karşılaştırmalı deneyler gerçekleştirilmiştir. İnsülin reseptörünün fosforilasyon seviyesi (düzeyi) de araştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmalarda ortaya çıkmıştır ki tarçında da bulunan bir hidroksikalkon 3T3-L1 yağ dokularında insülini taklit eder özelliğe sahiptir. (3T3-L1 hücreleri sinyal yolları ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılır ve yağ hücrelerinin bütün özelliklerini gösterdiği kabul edilir) (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

İnsülinin etkisini artıran (uzatan) veya insülin reseptörünü bertaraf eden bileşenler Tip 2 diyabet tedavisinde yararlı olabilir. Daha önceki çalışmalarda tarçından elde edilen özütün glukoz oksidasyonunda insüline benzer tepkiye neden olduğu bulunmuştur. Aktivasyonun insülin reseptörü üzerinde olabileceği öne sürülmüştür ve bunu test etmek için deney düzenlenmiştir. İnsülin reseptörü üzerine olan etkisini test etmek için tarçından elde edilen özüt, insülin reseptörünün kinaz bulduran bölgesi (B altbiriminin kesilmiş bir bölgesi) ile inkübe edilmiştir. Altbirim uygulamanın birinci dakikasında fosforile olmuştur ve reseptör 30 dakika içerisinde defosforile olmuştur. Bu deneyde sadece tarçın özütü, insülin reseptörünün kinaz domaini ve işaretlenmiş ATP kullanıldığından tarçın özütü içerisindeki bir madde ile kinaz domaini arasında direkt bir etkileşim olduğu söylenebilir. Tarçının hücre içerisine girdiği, oradaki kinaz domaini ile etkileşime girdiği ve insüline benzer bir etki yaptığı hipotezi öne sürülmüştür (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

Hücreler insüline enzimler ve düzenleyici proteinler vasıtası ile birçok cevap verirler. Kritik başlangıç adımı insülinin reseptörüne bağlanması ve kinaz domainlerinin transfosforilasyonudur. Fosforilasyon insülin reseptör substratı I-4 (IRS 1-4) proteini ve SHC üzerinden devam eder. Fosforile olduktan sonra bu proteinler Src homolojisi olan proteinler ile ilişkiye girer. Düzenleyici protein fosfatidilinositol -3-kinaz (PI-3-K),

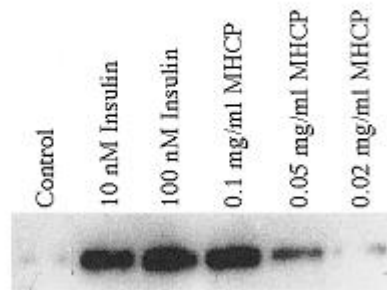
adaptör proteinler Grb2, Syr, Crk ve Nck bunlara örnek olarak gösterilebilir. PI-3K`nin fosforile IRS proteinleri ile olan ilişkisinden dolayı aktivasyonu o kadar yoğundur ki bu kinaz insülin sinyal yolağında kilit nokta olarak gösterilir (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

PI-3-K tarafından fosforile edilen yağlar, hücre membranının sitoplazmik yüzünde lokalize olmuşlardır ve protein kinaz B gibi Plekstin homoloji domainlerine bağlanırlar. Glikojen sentazın aktivasyonu için protein kinaz B`nin aktivasyonu gereklidir. Protein kinaz B GLUT4 ün translokasyonu ve aktivasyonunda ve glikojen sentaz kinazın inaktivasyonunda rol alır. Enzimlerin ve düzenleyici proteinlerin ilişkisi halen araştırma konusudur (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

İnsülin reseptörünün fosforilasyonu:

Saflaştırılmış insülin reseptörü MHCP ile muamele edilmiştir ve sonuç olarak MHCP`nin kinaz etkinliğini aktive ettiği ve reseptörün otofosforilasyonuna yol açtığı belirtilmiştir. Bozulmamış (bütün) hücrelerde de MHCP`nin insülin reseptörünün fosforilasyonuna yardımcı olup olmadığı insülin reseptör domainine spesifik antikörler (antifosfotirozin antikörleri) kullanılarak bulunmaya çalışılmıştır (Şekil 3.1.). MHCP ile muamele sonucunda insülin reseptörünün doza bağımlı olarak fosforile olduğu belirtilmiştir aynı şekilde insülin kontrolü de doza bağımlı olarak fosforilasyon sağlıyor. MHCP`nin kinaz etkinliğini aktive ettiği ve reseptörün otofosforilasyonuna yol açtığı belirtilmiştir (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

MHCP`nin kinaz etkinliğini aktive ettiği ve reseptörün otofosforilasyonuna yol açtığı belirtilmiştir.

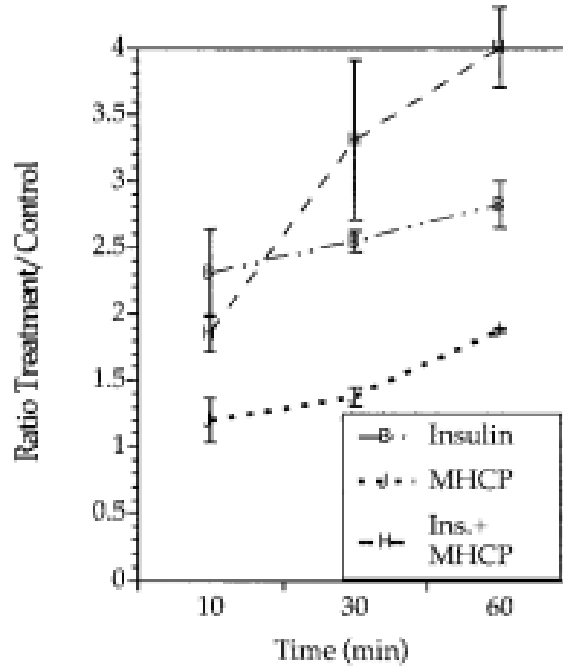


Şekil 3.1. 3T3-L1 yağ hücrelerinde insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonu. (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

3T3-L1 yağ hücreleri çeşitli dozlarda insülin veya metilhidroksikalkon polimeri (MHCP) ile 30 dakika inkübe edilmiş, yıkanmış ve parçalanmıştır (lysed). İnsülin reseptör β altbirimi immunoprecipitated, SDS page ile ayrılmış ve PVDF membrana transfer edilmiştir. Reseptör, antifosfotirozin antikoları ile işaretlenmiş ve deteksiyon yapılmıştır (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

Glukoz alımı:

Yağ hücreleri insülin, MHCP veya bu ikisinin kombinasyonu ile işlem görmüştür. Başlangıçtaki deneylerde, hücreler 10 dakika muamele edilmiş ve 5 veya 10 dakika süresince radyoaktif olarak işaretlenmiş deoksiglukoz ile etkileşime sokulmuştur. Deoksiglukoz kullanılması deneyin yeterli ATP heksokinaz seviyelerinde hücreler tarafından alınan deoksiglukoz'un glikojen formuna katılmadan (girmeden) deoksiglukoz-6-fosfat formunda olmasını sağlar. İnsülin ile etkileşime girmiş yağ hücrelerinin kontrol grubuna göre iki buçuk kat fazla glukoz transportu gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Daha önceki deneylerde de buna yakın sonuçlar elde edilmişti. MHCP ile muamele edilmiş hücreler ise 10 dakikalık bir sürede glukozu içine almadığından hücreler 10 dakika yerine daha uzun süre MHCP ile etkileşime sokulmuştur. Şekil 3.2.'de görüldüğü üzere insüline bağımlı glukoz alımı bir saatlik test periyodunda kademeli olarak artmaktadır. Sonuçlarda görülüyor ki MHCP ile muamele edilen hücrelerde 10 dakikadaki ve 30. Dakikadaki değerler hemen hemen kontrol ile aynıdır, fakat 60 dakika sonrasında belirgin bir şekilde şekerin hücre içine alımı artmıştır. MHCP'nin şekerin hücre içine alımını artırdığı fakat hücresel yanıtın gerçekleşmesi için belirli bir süreye ihtiyaç olduğu söylenebilir. Hücreler hem MHCP hem de insülin etkisinde olduğunda MHCP nin 10 dakikalık sürede insülinin etkisini engellediği grafikten görünebilir. Bu sonuçlara bakarak insülin ve MHCP karşılıklı etki içerisinde (sinerjik) çalıştığı söylenebilir (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).



Şekil 3.2. MHCP ve/veya insülin hücreye glukoz alınımı üzerindeki etkisi. 3T3-L1 yağ hücreleri insülin (100nM), MHCP (0.1mg/ml) veya insülin + MHCP ile muamele edilmiştir. 10., 30. ve 60. dakikalarda deoxy glucose nin hücre içine alımı ölçülmüştür (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

Glikojen sentezi:

Yağ hücreleri insülin ve/veya MHCP uygulamasından sonra glikojen sentezi oranı açısından incelenmiştir. Hücreler 30 dakika inkübe edilmiş, yıkanmış ve radyoaktif olarak işaretlenmiş glukoz ile bir saat tepkimeye sokulmuştur (Tablo 3.9.) (*K.J Jarvill-Taylor, R.A. Anderson ve D.J. Graves, 2001*).

Tablo 3.9. 60 dakika boyunca glikojen depolarındaki radyoaktivite (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

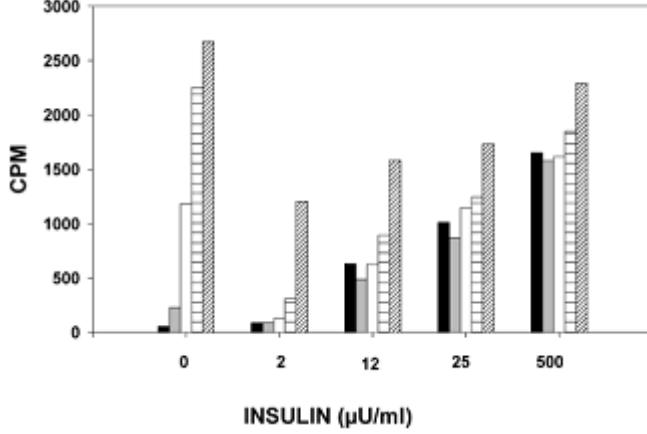
Insulin (nM)	0	2	10	50	200
Kontrol	1.0	1.2±0.2	1.6±0.3	2.6±0.2	3.5±0.4
0.05 mg/ml MHCP	1.5±0.2	1.5±0.1	2.2±0.7	5.0±0.9	6.3±1.8
0.1 mg/ml MHCP	2.4±0.7	2.7±0.8	4.7±1.7	7.6±2.3	7.7±1.6
0.2 mg/ml MHCP	3.2±0.3	4.4±1.5	8.0±3.8	10.9±1.2	...

3T3 yağ hücreleri değişik konsantrasyonlarda insülin, MHCP veya MHCP+insülin ile 30 dakikalığına tepkimeye sokulmuştur. D-C¹⁴ glukozun glikojen depolarına girmesi için 60 dakika beklenmiştir ve glikojen depolarındaki radyoaktivite ölçülmüştür (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

Sonuç olarak bu çalışmada MHCP'nin hem insülini taklit eder özellikte olduğu hem de insülini daha etkili hale getirdiği ortaya çıkmıştır. MHCP insüline benzer özellikte olmasına rağmen arada bazı farklılıklar da vardır; öncelikle, hücrelerin MHCP'ye verdiği cevap insüline oranla daha yavaştır. Buna ek olarak ortamda MHCP olduğunda, hücreler belli bir duraksama devresinden sonra glukozu içerisine almaktadır (*Jarvill-Taylor, Anderson ve Graves, 2001*).

Richard A. Anderson ve arkadaşları 2004 yılında düzenledikleri araştırmalarında tarçının içerisindeki hangi bileşenin insülinin etkisini artırarak glukoz metabolizmasında etkili olduğunu bulmaya çalışmışlardır. Tarçında bulunan bazı suda çözünebilen polifenol polimerlerinin insülin bağımlı glukoz metabolizmasını yaklaşık olarak 20 kat artırdığı ve antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir. Tarçının insülin benzeri aktivitesi şekil 3.3.'de gösterilmiştir. Veriler radyoaktif olarak işaretlenmiş glukozun insüline bağımlı olarak karbondiyoksit'e yıkılmasını gösteriyor. Dışarıdan insülin eklenmeyince (kontrol) dahi tarçının test edilen en üst dozunda yine bir insüline bağımlı aktivite gözlemlenmiştir. İnsülinin en yüksek dozunda ve tarçının en yüksek dozunda benzer maksimum aktivite görünmüştür. Farklı tarçın türlerinde aynı aktiviteler gözlemlenmiştir. Tarçının insülin etkisini artırıcı özelliği *epididymal fat cell assay* uygulanarak hesaplanmıştır. Özetle U-¹⁴C glukoz, glukoz ve yağ hücreleri insülin ve/veya tarçın özütü ile *Krebs-ringer phosphate* tamponu içerisinde (pH 7.1)

inkübe edilmiştir. Hücreler tarafından serbestlenen $^{14}\text{CO}_2$ ve hücrelerin içerisinde alınan ^{14}C miktarı spesifik kimyasallar kullanılarak hesaplanmıştır (*Anderson ve diğerleri, 2004*).



Şekil 3.3. Tarçının insülin aktivitesi üzerindeki etkisi (*Anderson ve diğerleri, 2004*).

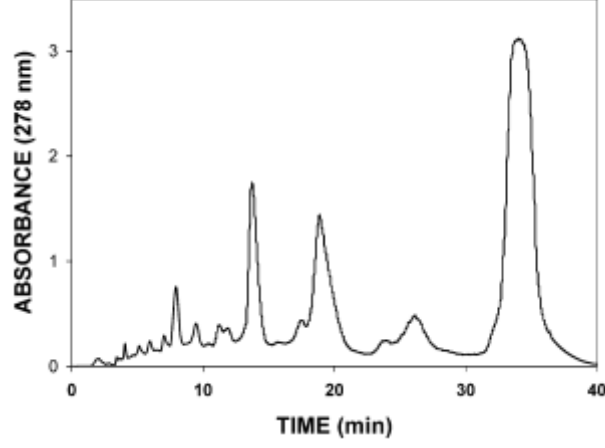
Siyah sütün tarçın eklenmemiş kontrol grubudur. Sonraki sütunlar ise her insülin seviyesinde saflaştırılmış tarçın miktarını temsil ediyor. İkinci (gri) sütün (7 mg/mL) 1:20 dilüe edilmiş. Beyaz sütün 1:10 dilüsyonu temsil ediyor. Yatay çizgili sütün 1:5 dilüsyon ve son olarak taralı sütün 1:2 dilüsyonu temsil ediyor. CPM ise (count per minute) dakikadaki sayım anlamına geliyor (*Anderson ve diğerleri, 2004*).

Tarçının insülin artırıcı etkisi gösterildikten sonra araştırmacılar tarçından elde edilen bazı bileşiklerin (sinnamik asit, cinnamide, öjenol, vs) biyoaktivitesini ölçmüşlerdir. Test edilenlerden hiçbiri insülin benzeri veya insülin etkisini artırıcı etki göstermemiştir (*Anderson ve diğerleri, 2004*).

Daha sonraki adımda insülini etkili hale getiren bileşiklerin izole edilmesi ve karakterizasyonu üzerine çalışılmıştır. Tarçındaki aktif bileşenleri elde etmek için önce insülin özütü hazırlanmış ve sonra insülin benzeri özelliği olan fraksiyonlar yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile (HPLC) purifiye edilmiştir (Şekil 3.4.) (*Anderson ve diğerleri, 2004*).

Tarçından aktif bileşenleri izole etmek için; 5 gram tarçın 100 ml 0.1N asetik asit içerisine eklenmiş ve 15 dakika 15 psi de otoklavlanmıştır. Supernatant uzaklaştırılmış, çözeltilinin üzerine etanol eklenmiş ve örnek gece boyunca 4°C de bırakılmıştır. Örnek Whatman #40 kâğıdı ile filtre edildikten sonra LH-20 kolonuna (5 x 15 cm) uygulanmıştır. (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, NJ). Kolon etanol ile dengeye getirilmiş

ve 600 ml etanol ile yıkanmıştır sonrasında örnek %50 asetonitril ve su ile elüe edilmiştir. İnsülin etkisini artırıcı özelliği olan fraksiyonlar HPLC ile saflaştırılmıştır.



Şekil 3.4. Biyolojik olarak aktif tarçın özütünün HPLC ayrımı. (*Anderson ve diğerleri*, 2004).

Şekil 3.4'te elüsyonun 14, 19, 26 ve 34 üncü dakikalarındaki pikler net bir şekilde görülebiliyor. Bunların polifenol polimerleri olduğu ve maksimum absorpsiyonlarının 279 nm de olduğu belirtilmiştir. Bu piklerin insülini etkileme özellikleri çok benzer bulunmuştur (*Anderson ve diğerleri*, 2004).

Kolondan geçirilen (SymmetryPrep C-18 kolonu) kromatografi fraksiyonları Kütle Spektrosuna göre moleküler ağırlığı 576 ila 1728 Da arasında değişen oligomerlerden oluşuyordu. 14, 19, 26 ve 34. Dakikalardaki piklerin sırası ile birer trimer, tetramer, trimer ve son pikin de oligomerlerin karışımından oluştuğu belirlenmiştir. Trimerler ve tetramerin moleküler kütlesi sırası ile 864 ve 1152 Da dır (*Anderson ve diğerleri*, 2004).

İnsüline benzer özellikteki fraksiyon üzerinde yapılan çalışmalar; HPLC, kütle spektroskopisi, ESI (elektrosprey iyonizasyonu) NMR (nükleer manyetik rezonans) sonucunda polifenol bileşenleri izole edilmiş ve tarçından elde edilen biyoaktif bileşen polifenol tip A polimeri olarak sınıflandırılmıştır (*Anderson ve diğerleri*, 2004).

Tarçının biyoaktif bileşimi Anderson ve arkadaşlarının yaptığı deneyde saflaştırılmış ve NMR ile analiz edilmiştir. İzole edilen bileşen polifenol tip A polimeri olarak sınıflandırılmıştır. Jarvill-Taylor ve

arkadaşları ise yaptıkları deneylerde MHCP'nin 3T3- yağ hücrelerinde insüline benzer etkisinin olup olmadığını veya MHCP'nin protein fosforilasyonuna yol açıp açmadığını göstermeye çalışmışlardır.

3T3- yağ hücreleri sinyal yollarının araştırıldığı çalışmalarda sıklıkla kullanılırlar ve yağ hücrelerinin bütün genel özelliklerini gösterdikleri varsayılır.

Tarçından izole edilen biyoaktif bileşen 2001 yılında Jarvill-Taylor ve arkadaşları tarafından insülini taklit eden özellikleri bulunan MHCP maddesi olarak sınıflandırılmıştır fakat daha sonraki yıllarda Anderson ve ekibinin yaptığı çalışmada suda çözülebilen polifenol tip-A polimerlerinin büyük ihtimalle MHCP maddesi olduğu yanılığını yapıldığını belirtmişlerdir.

TARÇININ ANTIOKSİDAN ETKİ:

Bu derlemede bahsedilen önceki çalışmalarda, tarçında bulunan polifenol bileşiklerinin insülin reseptörünü fosforile ederek, diyabetik bireylerde azalmış olan insülin etkisini artırdığı ve böylelikle glukozun hücre içine alımını artırarak serum glukoz seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir. Vücudun antioksidan dengesinin de beslenme ile alakalı olduğu bilinmektedir. Bitkisel gıdalarda bulunan fenolik bileşenler önemli antioksidanlar arasında sayılmaktadır.

Anne-Marie Roussel ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada, aşırı kilolu ve açlık kan şekeri kontrol altına alınmamış insanlarda tarçın kullanımının antioksidan etkisi olup olmadığını bulmaya çalışmışlardır. Polifenol bileşiklerinin antioksidan özelliği olabildiği öne sürülmüştür. Tarçın takviyesinin açlık kan şekerini düşürmenin yanı sıra, oksidatif stres için risk altında olan aşırı kilolu bireylerde antioksidan seviyesini düzelttiği ve oksidatif stresi azalttığı hipotezini kurmuşlardır. Oksidatif stres belirleyicileri olarak plazma malondialdehit (MDA) seviyesi, plazma tiyol (SH) grup oksidasyonu, FRAP (plazmanın toplam antioksidan kapasitesi), SOD ve GSHPx gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinin değerleri araştırılmıştır. Ayrıca açlık glikoz seviyesi ve insülin seviyesinin antioksidan sistem ile bağlantısı kurulmaya çalışılmıştır (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Plasebo kontrollü ve çift kör çalışmaya yirmi bir kişi katılmıştır. Yetişkin olan bu kişilerde açlık kan şekerinin 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ile 125 mg/dl (6,9 mmol/L) arasında olması, vücut kitle indeksinin (BMI) 25–45 kg/ml arasında olması, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal değerler arasında olması gibi özellikler aranıyordu.

Hamile, emziren, diyabetik, tiroit bozuklukları veya nörolojik bozuklukları olan kişiler çalışmaya alınmamıştır. Bunlara ek olarak son 30 gün içerisinde 10 kg dan fazla kilo değişikliği olan, günde 3 bardaktan fazla kahve veya kola içen, son altı ayda sigara içen veya sigarayı bırakan kişiler de çalışmaya alınmamıştır (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Roussel ve arkadaşlarının düzenlediği çalışmada bireyler randomize olarak plasebo ve tarçın grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tarçın grubunda yaş ortalaması 45.6 ± 2.7 yıl, BMI 32.3 ± 3.5 kg/ml olan 11 kişi, plasebo grubunda ise yaş ortalaması 45.8 ± 3.6 yıl, BMI 34.2 ± 4.2 kg/ml olan 10 kişi vardır. Çalışma grubuna 12 hafta boyunca günde 2 defa 250 mg tarçın içeren kapsül (Cinnulin PF) verilmiştir, kontrol grubuna ise plasebo kapsüller verilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce, çalışmanın 6. ve 12. haftalarında her bireyden heparinli tüplere açlık kanı alınmıştır ve plazma santrifügasyon ile ayrılmıştır. (Plazmalar çalışma tamamlanincaya kadar 6 ay boyunca -80 derecede saklanmıştır) (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Plazma protein oksidasyonu belirteçleri (marker) olan plazma tiyol gruplarının seviyesi Faure ve Lafond'un yöntemi ile belirlenmiştir. Bu yöntemde, standartlar ve plazma örneklerinin 412 nm de absorbansına bakılarak miktar tayini yapılıyor (*A. M. Roussel ve diğerleri, 2009*).

Lipit peroksidasyonu belirteci olan plazma MDA konsantrasyonları Richard ve arkadaşlarının belirttiği şekilde HPLC uygulanarak bulunmuştur (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Plazma antioksidan seviyesi, FRAP Demir (III) indirgeme/antioksidan güç diye adlandırılan metot kullanılarak hesaplanmıştır. FRAP metodu kalorimetrik bir yöntemdir ve antioksidanlar bu yöntemde indirgeyici maddelerdir. Bu metotta, düşük pH ta ferrik-tripirydiltriazine (Fe^{III} -TPDZ) kompleksi demir formunda indirgenir, bu kompleks mavi renktedir ve 593nm de absorpsiyondaki değişiklik elektron verici olan antioksidanların plazmadaki oranı ile bağlantılıdır. Absorbanstaki değişiklik standart değeri bilinen FRAP solüsyonu ile karşılaştırılarak plazmadaki antioksidan seviyesi bulunur. Eritrositlerdeki SOD aktivitesi; Marklund ve Marklund un metoduna göre hesaplandı, eritrositlerdeki Gpx aktivitesi ise Gunzer in metoduna göre hesaplandı (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Tablo 3.10. Cinnulin verilen grupta zamana bağlı olarak bazı parametrelerin değişimi. (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Parametreler	0.hafta	6.hafta	12.hafta
FRAP (μ Mol/L)	812 ± 38	874 ± 52.4	$918^* \pm 33$
PlazmaMDA(μ Mol/L)	2.7 ± 0.2	2.4 ± 0.1	$2.2^* \pm 0.1$

Plazma SH grupları (μMol/g protein)	4.89 \pm 0.2	5.26 \pm 0.2	5.56* \pm 0.20
RBC GPx (U/mg Hb)	41.3 \pm 2.8	41.5 \pm 2.6	41.86 \pm 0.7
RBC SOD (U/mg Hb)	1.17 \pm 0.05	1.15 \pm 0.1	1.20 \pm 0.1
AKŞ (mg/dL)	114 \pm 2.2	115 \pm 6.8	102* \pm 4.3
İnsulin (pmol/ml)	11.34 \pm 1.7	11.95 \pm 5.94	14.15 \pm 11.19???

FRAP:Ferric Reducting Activity Plasma, MDA: Malondialdehit, SH:Tiyol
RBC:Kırmızı kan hücresi, GPx: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit
dismutaz, AKŞ: Açlık kan şekeri

* 0. ile 12. Haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim var (p<0.05)

Tablo 3.11. Plasebo verilen grupta zamana bağlı olarak bazı parametrelerin değişimi. (Roussel ve diğerleri, 2009).

Parametreler	0.hafta	6.hafta	12.hafta
FRAP (μMol/L)	707 \pm 58	709 \pm 60	660 \pm 54
PlazmaMDA(μMol/L)	2.4 \pm 0.1	2.4 \pm 0.1	2.5 \pm 0.1
Plazma SH grupları (μMol/g protein)	5.26 \pm 0.2	5.14 \pm 0.1	4.97 \pm 0.2
RBC GPx (U/mg Hb)	45.68 \pm 3.10	46.67 \pm 3.4	46.2 \pm 3.4
RBC SOD (U/mg Hb)	1.30 \pm 0.05	1.27 \pm 0.03	1.37 \pm 0.05
AKŞ (mg/dL)	112 \pm 3.2	109 \pm 5.7	113 \pm 4.6
İnsulin (pmol/ml)	10.30 \pm 1.76	9.47 \pm 1.59	9.56 \pm 1.88

FRAP:Ferric Reducting Activity Plasma, MDA: Malondialdehit, SH:Tiyol
RBC:Kırmızı kan hücresi, GPx: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit
dismutaz, AKŞ: Açlık kan şekeri

Tablo 3.10. ve Tablo 3.11`de görülebileceği ve beklendiği üzere plasebo grupta çalışmanın başlangıcı ile bitişi arasında hiçbir parametrede belirgin bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Tarçın kullanan grupta, açlık kan şekeri 114 \pm 2.2 mg/dL den 102 \pm 4.3 mg/dL ye düşmüştür. İnsülin seviyesi tarçın takviyesinden etkilenmemiştir. Plazma oksidatif stress belirteçleri genel olarak 12. haftada düzelmişlerdir (P<0.05) FRAP ve plazma SH grupları yükselmiş, plazma MDA seviyesi ise düşmüştür. Dahası MDA ve plazma şeker seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. (r = 0.74, p= 0.014) RBC (kırmızı kan hücresi) antioksidan enzimleri olan SOD (süperoksit dismutaz) ve GPx (Glutasyon peroksidaz) tarçın takviyesinden

etkilenmemişlerdir. Antioksidan etki de hipoglisemik etki gibi 6.haftada değil de 12. haftada belirgin cevaplar vermiştir.

Oksidatif stress, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür. Tarçın kullanan grupta 12 haftalık süre sonunda, açlık kan şekeri normal seviyeye geri dönmüştür. Ne kadar süre ile tarçın takviyesi yapıldığı hipoglisemik etkinin gözlemlenebilmesi için önemlidir, açlık kan şekerinde 6. haftada değişim görünmemesine rağmen 12. haftada belirgin bir düşüş vardır. Bu çalışmada ortaya çıkmıştır ki plazma glukoz seviyesi ile plazma MDA değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. 12 hafta sonunda plazma MDA değerleri düşmüştür, MDA seviyesi lipid peroksidasyonu seviyesini gösterdiğinden ortaya çıkıyor ki lipid peroksidasyonu da azalmıştır. Yağların oksidasyonu aterosklerotik lezyonların oluşmasına neden olur, lipid peroksidasyonunu azalması demek, oksidatif hasarın ve kalp damar hastalığı riskinin azalması anlamına gelir. SH grupları azaldığı zaman, protein katlanmalarında bozukluklar (misfolding) artar, enzimlerin katalitik bölgelerinde aktivasyon azalır ve antioksidan etki de azalır. Tarçın kullanan grupta 12 hafta sonrasında plazma SH grupları artmıştır, bu sonuç tarçının hem yağları hem de proteinleri oksidasyondan koruduğu tezini güçlendiriyor. Paralel olarak FRAP yükselmiştir. Bu çalışmada tarçın alımı, kırmızı kan hücreleri içerisindeki antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırmamıştır (*Roussel ve diğerleri, 2009*).

Lipit peroksidasyonu ve reaktif oksijen türleri tarafından meydana getirilen hasar diyabetin komplikasyonları arasında önemli bir yere sahiptir. Klinik çalışmalar göstermiştir ki besin yoluyla alınan antioksidanlar diyabetin birçok komplikasyonunun ortaya çıkmasını yavaşlatır. Polifenoller genelde antioksidan aktivite gösterdiği için tarçından elde edilmiş insülin etkisini artırıcı bileşenlerin antioksidan etkileri de araştırılmıştır. Sonuçta görülmüştür ki bu maddeler deney farelerinde reaktif oksijen bileşenlerinin oluşmasını engellemiştir.

Said S. Moselhy ve Husein K.H.Ali, 2009 yılında yaptıkları çalışmada tarçın özütünün karaciğer üzerinde koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Tarçının suda ve etanolde çözülmüş formlarının, karbon tetraklorür (CCL₄) enjekte edilmiş karaciğer hücrelerinde yükselmiş AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) değerlerini normale döndürdüğü gösterilmiştir (*Moselhy ve Ali, 2009*).

CCl₄ enjekte edilmiş farelerde karaciğer hücrelerinde meydana gelen hasar nedeniyle yüksek AST ve ALT enzimatik aktiviteleri gözlemlenmektedir. Bir hafta boyunca günde, 200 mg/kg tarçın ekstaktı (etanol veya suda çözülmüş) takviyesi alan farelerde, tarçın almayanlara oranla yüksek serum AST ve ALT değerleri eski haline dönmüştür. CCl₄ tarafından zehirlenmiş farelerde karaciğer MDA seviyesi belirgin şekilde artmıştır bunun yanında antioksidan enzimler olan SOD ve CAT aktiviteleri azalmıştır. Tarçının MDA seviyesini azaltıp, SOD ve CAT aktivitesini düzenlediği (artırdığı) belirtilmiştir (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Reaktif oksijen formundaki serbest radikaller hücrelerde normalde bulunurlar fakat oksidatif stres sonucunda bu reaktif türlerin aşırı üretimi, antioksidan savunma sistemindeki dengeyi bozar ve serbest radikaller oluşur. Bu reaktif türler biyomoleküller ile tepkimeye girerek hücresel hasara ve hatta hücre ölümüne yol açabilirler. Kanser ve kalp-damar hastalıkları serbest radikallerin vücuda verdiği zararlar vasıtası ile tetiklenebilir. Antioksidanlarca zengin meyve ve sebzelerin tüketimi bu hastalıkların ortaya çıkma olasılığını azaltır (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Moselhy ve Ali yaptıkları bu çalışmada 60 ila 80 gram ağırlığı arasında olan 40 Albino Wister faresi kullanmışlardır. Hayvanlar 10`ar birey içeren 4 gruba ayrılmışlardır. Grup 1 (kontrol) ve Grup 2 (CCl₄) deki farelere birer doz CCl₄ uygulanmıştır. (1ml/kg). Grup 3 ve Grup 4; 100 mg/kg oranında suda veya etanolde çözülmüş tarçın ekstraktını oral yolla günde bir defa 7 gün boyunca almışlardır. Son dozdan 24 saat sonra hayvanlar analiz edilmiştir. Kan örnekleri alınmış, karaciğer çıkarılıp 2 parçaya ayrılmıştır; bu karaciğer parçalarından bir tanesi 20°C`te analiz için bekletilmiş ve diğeri ise histopatolojik çalışmalar için kullanılmıştır. AST ve ALT seviyesinin serumdan tayin edilmesi için Reitman ve Frankel in 1957 tarihli methodu kullanılmıştır. Karaciğer dokusunda MDA, SOD, CAT seviyesi tayin edilmiştir, bunun için karaciğer dokusu küçük parçalara ayrılmış, ortamdaki fazla kandan kurtulmak için soğuk izotonik solüsyon ile yıkanmıştır. 50 mM potasyum fosfat tamponunda (pH 7,4) buz üzerinde cam homojenizatör ile karaciğer homojenatları hazırlanmıştır. 4°C`te 5000 rpm`de 15 dakika santrifüj ile hücre kalıntıları uzaklaştırılmıştır. Süpernatant MDA, SOD ve CAT seviyesi hesaplanmasında kullanılmıştır. İstatistiksel hesaplamalar, SPSS paket programı ile yapılmıştır. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verilmiş ve ortalamalar arasındaki fark tek yönlü ANOVA ve student t test ile hesaplanmıştır. P <0.05 olarak verilmiştir (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Tarçın özütünün CCl₄ tarafından zehirlenmiş farelerdeki etkisi Tablo 3.12.'de görülüyor. CCl₄ grubunda serum AST ve ALT değerleri kontrol grubuna oranla belirgin bir şekilde artmış görülüyor. Su veya etanolda çözülmüş tarçın ekstraktı verilmiş gruplarda yükselmiş karaciğer enzim aktivitelerinin normale döndüğü ve etanol grubunda daha belirgin bir düşüş olduğu belirtilmiştir. Sonuçlar ortaya çıkarmıştır ki, CCl₄ grubunda kontrol grubuna oranla karaciğer MDA seviyesi yükselmiştir. Ekstraktlarla tedavi bu yükselişi engelleniştir. SOD ve CAT aktiviteleri CCl₄ grubunda düşmüştür fakat tarçın ekstraktı verilen her iki grupta da yüksektir (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Tablo 3.12. Tarçın özütünün CCl₄ tarafından zehirlenmiş farelerdeki etkisi (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Parametreler	Kontrol Grubu	CCl ₄ Grubu	Sudaki	Etanol
			ekstakt	ekstraktı
			+ CCl ₄	+ CCl ₄
SerumAST (Iu/ml)	38.4±4.56	74.0±7.86	47.9±7.14	41.6±5.08
SerumALT (Iu/ml)	42.4±4.56	84.0±7.86	46.9±7.14	41.6±5.08

MAD (mmol/mg/protein)	2.31±0.14	6.14±0.57	2.94±0.27	2.16±0.32
SOD (mmol/mg/protein)	216.8±13.8	109.5±34.0	212.7±25.8	189.3±23.2
CAD (mmol/mg/protein)	97772.4±2667.7	2192.0±146.6	8582.6±1482.5	4281.3±935.3

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz,
MAD:Malondialdehit, SOD:Süperoksit dismutaz,CAD:Katalaz

Serum AST ve ALT değerleri, karaciğer dokusundaki harabiyet ile artar. Bu araştırmada CCl₄ deneysel bir hasar meydana getirmiştir. Toksik bir metabolit olan CCl₃ radikali sitokrom P450 tarafından üretilir ve daha sonra, triklorometil peroksi radikalini oluşturmak üzere oksijen ile reaksiyona girer. Bu radikaller makromoleküllere kovalent olarak bağlanır ve karaciğerin lipid membranında hasar meydana getirir. Tarçın ekstaktı verilen farelerde serum AST ve ALT değerlerinin eski haline dönmesi, tarçın ekstaktının hepatik doku hasarını onardığı sonucunu doğrular (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Serbest radikallerin oluşumu ve/veya antioksidan sistemin yeterli olamaması sonucu gerçekleşen oksidatif stress kanser oluşumunda önemli rol oynar. Hücre membran hasarı sırasında birçok enzimler dolaşıma karışır ve onların serumda tayini hastalıkların belirleyicisidir (*Moselhy ve Ali, 2009*).

SOD, oksiradikaller ile savaşan ilk antioksidan enzimdir. Süperoksitin hidrojen perokside dismutasyonunu gerçekleştirir. CAT ise bir peroksizomal hem proteindir, SOD tarafından katalizlenen reaksiyon ile oluşan hidrojen peroksidin ortamdaki uzaklaştırılmasında rol oynar. SOD ve CAT beraber çalışarak reaktif oksijen türlerine karşı savunma mekanizmasında rol oynarlar (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Tarçının aseton ekstaktı yüksek oranda fenolik bileşikler içerir. Fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri vardır. Serbest radikalleri temizleyerek lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarının oluşmasını engellemek en önemli antioksidan mekanizmasıdır. Su ve etanolda çözülmüş tarçın ekstraktları verilen farelerde, lipid peroksidasyonunun azalmasından MDA seviyesi belirgin bir şekilde azalmıştır, SOD ve CAT aktiviteleri ise artmıştır. Özetle; bu çalışmada görülmüştür ki, SOD ve CAT aktiviteleri CCl₄ enjekte edilen farelerde azalmıştır fakat tarçın tedavisi

verilen farelerde SOD ve CAT aktiviteleri eski seviyesine yükselmiştir. Yükselmiş AST ve ALT seviyeleri de aynı şekilde düşmüştür. Görülüyor ki, tarçın özütü hepatik hasarı engelliyor ve geriye döndürüyor (*Moselhy ve Ali, 2009*).

Tarçın özütünden elde edilen antioksidan etki, diyabetin tedavisinde ek katkılar sağlar. Botanik antioksidanlar çoklu doymamış yağ asit peroksidasyonunu engellediği için hücre zarının bütünlüğünün korunmasında destekleyicidir. Membrandaki fosfolipit içeriği insülinin bağlanabilme özelliğini etkiler. Genel olarak membran daha çok doymamış yağ asidi içerdikçe glukoz daha iyi kullanılır, değerlendirilebilir.

Baharatın farklı özellikleri ve kullanımı tarih öncesi dönemlerde antik toplumlarda bile bilinmekteydi. Son yüzyılda baharatın gıdalara lezzet ve aroma verici, bakterisidal, bakteriostatik, fungistatik, tansiyon düşürücü, antioksidatif, diüretik etkileri ve diğer fonksiyonlar için farklı kullanımları üzerine birçok rapor görülmektedir. Bazı baharatlar antimikrobiyal etkiye sahiptir ve farklı toplumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Baharatın mikroorganizmalar üzerine etkileri; mikroorganizmanın türüne ve baharattaki uçucu yağ konsantrasyonuna bağlıdır. Esansiyel yağların bileşim ve miktarları baharat cinsine, üretim şekline, iklime ve yetiştirildiği bölgenin coğrafi yapısına bağlı olarak değişmektedir (*Aran, 1988*).

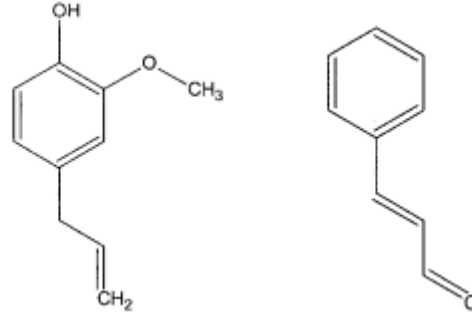
Baharat içinde bulunan antimikrobiyal etkili esansiyel yağların çoğu bir hidroksil grup içeren fenol yapısındaki bileşiklerdir. Bu nedenle fenolik bileşikler antimikrobiyal etkinlik açısından çeşitli çalışmalara konu olmaktadır.

TARÇININ ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ:

Baharatlar, çok eski zamanlardan beri yiyeceklere özel bir tad ve koku vermesinin yanında, yiyecekleri muhafaza ederken koruyucu olarak kullanılmaktadır. Baharatların antimikrobiyal etkileri üzerine ilk tanımlama 1976'da Antony van Leeuwenhoek tarafından yapılmıştır. Leeuwenhoek demiştir ki, karabiber eklenmesinden sonra kuyu suyundaki 'animalcules' sayısı ve aktivitesi azalmıştır (*Holley ve Gill, 2004*).

Tarçın yağının antimikrobiyal etkisi öjenol ve sinnamik aldehit gibi bazı aromatik moleküllerden dolayıdır (Şekil 3.6.) öjenol ve sinnamik

aldehit in hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde etkisi vardır fakat bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Öjenol'un *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* nin üremesini engellediği, sinnamik aldehitin ise *Clostridium botulinum* , *Staphylococcus aureus* , *E. coli* ve *Salmonella enterica* üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir.



Şekil 3.5. Aromatik bileşenlerin yapısı :(soldan sağa) öjenol, *trans*-sinnamaldehit

(Holley ve Gill, 2004).

Çoğu yazar tarafından baharatların antimikrobiyal etkileri hücre membranı ile olan etkileşimine atfedilse de aslında baharatların bakterisit (bakteriyi yok eden) etkisinin mekanizması tam olarak çözülememiştir. öjenol ve sinnamik aldehit in antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan çalışmalardaki sonuçlar çelişkili olsa da, hem membran ile etkileşimi hem de spesifik hücresel enzimlerin inhibisyonunu destekleyen sonuçlar vardır (Holley ve Gill, 2004).

Bitkilerden türlü yollarla çıkarılan uçucu yağlar, biyolojik olarak aktif bileşenler içerirler ve antibakteriyal özelliklere sahiptirler. 2006 yılında Savarimuthu Ignacimuthu ve arkadaşları 21 bitkiden elde ettikleri yağların antimikrobiyal etkilerini hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde araştırmışlardır. Gram negatif olarak *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus vulgaris*, gram pozitif olarak da *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri kullanılmıştır. Uçucu yağların antibakteriyal aktivitesini taramak için disk difüzyon metodu kullanılmıştır. Mueller Hinton Broth içerisinde 18 saat 37°C de bekletilen kültürler, izotonik solusyon ile 10⁵ CFU/ml ye seyreltilmiştir. 500 mikrolitre süspansiyon steril pamuklu çubuk ile Mueller-Hinton agar üzerine yayılmıştır. Esansiyel (uçucu) yağlar %10 dimetilsülfoksit (DMSO) ve difüzyonun kolaylaşması için Tween 80

içerisinde çözülmüştür. 50 µl uçucu yağ, aseptik koşullarda steril disklerle (6 mm yarıçapında Whatman no 5) 1:1, 1:5, 1:10 ve 1:20 dilüsyonlarda uygulanmıştır. Negatif kontrol olarak sadece DMSO ile ıslatılmış disk, pozitif kontrol olarak ise 25µl Streptomisin içeren disk kullanılmıştır. Kültürler 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 18 saat 37°C de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin ardından, inhibisyon olan bölgenin yarıçapı hesaplanmıştır. Deneyler 3 er kez tekrarlanmış ve bunun ortalaması alınmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Deneylerde gram pozitif ve gram negatif bakterilerin tarçın yağına duyarlı olduğu bulundu. Tarçın yağı *P.aeruginosa* (33.3 mm), *B.subtilis* (29.9mm), *P.vulgaris* (29.4mm), *K.pneumoniae* (27.5 mm) ve *S.aureus* (20.8mm) türleri üzerinde etkiliydi (Tablo 3.13.).

Tablo 3.13. Tarçın yağının disk difüzyon metoduna göre farklı mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisi (*Holley ve Gill, 2004*).

	1:1	1:5	1:10	1:20
<i>S.aureus</i>	20.8 \pm 0.5	1.87 \pm 0.2	14.8 \pm 0.2	13.7 \pm 0.28
<i>B.subtilis</i>	29.9 \pm 0.7	27.8 \pm 1.1	2.41 \pm 1.1	22.8 \pm 0.2
<i>K.pneumoniae</i>	27.5 \pm 0.5	23.5 \pm 0.5	20.9 \pm 0.2	18.6 \pm 0.5
<i>P.vulgaris</i>	29.4 \pm 0.5	27 \pm 0	18.6 \pm 1.52	1.41 \pm 0.4
<i>P.aeruginosa</i>	33.3 \pm 1.6	32.2 \pm 0.5	24.4 \pm 0.5	21 \pm 0
<i>E.coli</i>	29.8 \pm 0.7	26 \pm 1	23.8 \pm 1	21 \pm 0.2

Sayısal veriler inhibisyon bölgesini gösteriyor (mm). Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir (*Ignacimuthu, Prabuseenivasan ve Jayakumar, 2006*).

Richard A. Holley ve Alexander O. Gill, enerji üretemeyen hücrelerin ortama adapte olamayacağı ve ayrıca çoğalamayacağını düşünerek öjenol ve sinnamik aldehit in bakterilerde ATP üretimi, yani enerji mekanizması üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Deneylerde enerji metabolizmaları birbirinden farklı olduğu için gram pozitif bakteriler olan *Lactobacillus sakei* ve *Listeria monocytogenes* kullanılmıştır. Sonuç olarak öjenol'un doza bağımlı bakterisit etkisi olduğu ve bu etkinin tarçın yağı ile

muamele edildikten 15 dakika sonra ortaya çıktığı, öjenol'un her iki bakteri üzerinde etkisi bulunduğu belirtilmiştir. Sinnamik asit ise öjenola oranla daha az etkili bir bakterisit ajandır. *L.monocytogenes* üzerinde bakterisit etki yaratmak için kullanılan öjenol'un yaklaşık olarak 6 katı sinnamik aldehit kullanıldığında ancak etkili olduğu ve *Lactobacillus sakei* üzerinde ise 0.5 M sinnamik asidin bile etkili olmadığı gözlemlenmiştir (Holley ve Gill, 2004).

Titik Nuryastuti ve çalışma arkadaşları 2009 yılında, tarçının antimikrobiyal etkisini araştırmışlardır. Çalışmada, tarçın yağının *Staphylococcus epidermidis* 'in planktonik ve biyofilm kültürleri üzerindeki etkisi, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerle kıyaslanmıştır. MIC, tarçın yağının mikrobiyal üremeyi %99.9 oranında durduran en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. Tarçın, *S.epidermitis* türünün hem planktonik hem de biyofilm formları üzerinde antimikrobiyal olarak etkili bulunmuştur (Nuryastuti, 2009).

Staphylococcus epidermidis, hastane enfeksiyonlarına yol açan gram pozitif bir bakteridir. Hastane enfeksiyonlarını tedavi etmek çok zordur, çünkü bu enfeksiyonlara yol açan bakteriler birçok antimikrobiyal ajana dayanıklı hale gelmişlerdir. Ayrıca bu bakterilerin biyofilm oluşturabilmesi de tedaviyi zorlaştıran etmenlerdendir. Biyofilm formasyonu ortamda antimikrobiyal maddeler bulunması veya yüksek sıcaklık, yüksek etanol konsantrasyonu, ozmotik basınç gibi değişen ortam koşullarından etkilenebilir. Önceki çalışmalarda gösterilmiştir ki antibiyotikler biyofilm yapısında bulunan mikroorganizmalar üzerinde planktonik benzerlerine kıyasla daha az etkilidirler. Bu sebeplerden dolayı bu araştırmada tarçının hem biyofilm formundaki hem de planktonik mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisi araştırılmıştır. Klorheksidin, triklosan ve gentamisin pozitif kontroller olarak kullanılmıştır (Nuryastuti, 2009).

Tarçın yağı, özel bir aroması olduğundan dolayı gıda endüstrisinde en sık kullanılan esansiyel yağlardandır. **Tarçın ağacının kabuklarından elde edilen yağın antibakteriyal aktivitesini gösteren birçok yayın vardır.** Tarçın yağında bulunan aktif bileşenin sinnamaldehit olduğu belirtilmiştir. Sinnamaldehit bakterilerde solunum zinciri, elektron transferi ve substrat oksidasyonunu engelleyerek oksidatif fosforilasyonu, aktif transportu, DNA, RNA, protein, lipid ve polisakkarit sentezine engel olur. Buna ek olarak uçucu yağların bir önemli özelliği de hidrofobik olmalarıdır, böylelikle hücre zarının lipid katmanının yapısını bozarlar ve hücreyi protonlara daha açık hale getirirler. Bakteri hücrelerine verilen bu

zararlardan dolayı hücreden kritik moleküller ve iyonlar dışarıya çıkar ve böylelikle bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir (*Nuryastuti, 2009*).

Tarçın ile etkileşime sokulmuş biyofilmlerde beklenmeyen bir şekilde görülmüştür ki, tarçın yağının biyofilm oluşturan bakterileri öldürmenin yanında biyofilm yapısını bozduğu da görülmüştür. Bu da demektir ki tarçın bakterileri biyofilm oluşturdıkları yüzeyden ayırabilir (*Nuryastuti, 2009*).

TARÇININ ANTİ-ÜLSER ETKİSİ:

Amr A. Reza ve Maysa M. Elmallh, 2010 yılında yaptıkları çalışmada tarçın özütünün anti-ülser etkilerini göstermişlerdir.

Ülser mide-bağırsak sistemini etkileyen bir hastalıktır. Mide asidi salgılanmasındaki artışla beraber midede mukozal hasar meydana gelir. Bu hastalığın sebeplerinden bazıları; stres, sigara, beslenme bozukluklarıdır. Bitkilerin tedavideki etkileri son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu çalışmada, tarçın ve bir ülser ilacı olan ZantacTM Ranitidine kıyaslanmıştır. Tarçın suda çözülmüş şekilde deney farelerine ağızdan verilmiştir. 10 g tarçın 100 ml su içerisinde kaynatılmış, süzölmüş ve 50°C` de konsantre edilmiştir. Doz etkisini araştırmak için gruplar yaratılmış ve sırası ile 100, 200, 300, 400 mg/kg (vücut ağırlığı) tarçın solüsyonu verilmiştir. Deneyde negatif ve pozitif kontrol grupları vardır. Negatif kontrol grubu ZantacTM Ranitidin kullanmıştır, pozitif kontrol grubuna ise hiçbir tedavi verilmemiştir. Tarçının ülser üzerindeki etkilerini gösterebilmek için gruplar arasında, mide sıvısının pH'ı, mide sıvısının miktarı, ülser bölgesinin (midedeki yaranın) büyüklüğü, gibi parametreler kıyaslanmıştır. Araştırmanın sonunda ortaya çıkmıştır ki, tarçın ülser tedavisinde olumlu etkiye sahiptir, doza bağımlı iyileşme oranı gözlemlenmiştir, dahası tarçın, ZantacTM Ranitidin`den daha etkilidir (*Reza ve Elmallh, 2010*).

Deney 7 gün sürmüş ve sonrasında deney farelerinin midesi kesilerek çıkarılmış ve mide öz sıvısı alınmıştır. 7 gün boyunca farelere normal diyetleri uygulamışlardır fakat ek olarak hangi grupta iseler ona uygun tarçın solüsyonu verilmiştir. Negatif ve kontrol gruplarına ise 1 ml izotonik solüsyon verilmiştir. 7 gün sonrasında fareler 12 saat boyunca aç bırakılmıştır, açlık periyodundan sonra Pozitif gruba ülser ilacı verilmiştir, son olarak bütün hayvanlara oral olarak 0.5 ml/100 gr etanol verilmiştir.

Etanol verilmesinden 4 saat sonra deney farelerinin mideleri kesilerek çıkarılmıştır. (Hayvanlar, etik ilkelere uygun olarak öldürülmüştür). Aşağıdaki tablolarda (Tablo 3.14.) (Tablo 3.15.) (Tablo 3.16.) ülser ile ilgili parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmaları gösterilmiştir (*Rezq ve Elmallh, 2010*).

Tarçın verilen farelerde mide özsuyunun pH'ı artmıştır, yani asitlik derecesi azalmıştır. 200, 300 ve 400 mg/kg tarçın solüsyonu verilen farelerde pH kontrol grubuna ve hatta ülser ilacı verilen gruba oranla anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.05$) Fakat 200, 300 ve 400 mg/kg grupları kendi aralarında istatistiksel olarak farksızdır (Tablo 3.14.).

Tablo 3.14. Tarçının ve anti-ülser ilacının mide pH'ına etkisi (*Rezq ve Elmallh, 2010*).

Gruplar	Mide özsuyunun pH'ı (ortalama \pm standart sapma)
Pozitif Grup	4.70 \pm 0.26
Kontrol Grubu	5.80 \pm 0.46
100 mg/kg Tarçın	6.5 \pm 0.45
200 mg/kg Tarçın	7.9 \pm 0.19
300 mg/kg Tarçın	8.4 \pm 0.37
400 mg/kg Tarçın	8.6 \pm 0.19

Mide özsuyunun miktarı da ülserin derecesi ile bağlantılıdır. Pozitif grup ile anti ülser ilacı verilen farelerin mide sıvısı miktarı aynıdır fakat tarçın verilen farelerin mide sıvısı pozitif ve kontrol farelere oranla daha azdır. 100mg/kg tarçın verilen grup ile pozitif grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardır. 200, 300, 400 mg/kg tarçın verilen grupların mide özsuyu miktarı istatistiksel olarak farksızdır. Fakat bu grupların mide öz

suyu 100 mg/kg tarçın verilen grup ve kontrol grubuna oranla daha azdır (Tablo 3.15.).

Tablo 3.15 Tarçının ve anti-ülser ilacının mide özsuyu miktarına etkisi (*Rezq ve Elmallh, 2010*).

Gruplar	Mide özsuyunun miktarı (cm ³)
Pozitif Grup	4.60±0.52
Kontrol Grubu	4.30±0.37
100 mg/kg Tarçın	2.9±0.19
200 mg/kg Tarçın	2.00±0.16
300 mg/kg Tarçın	1.70±0.20
400 mg/kg Tarçın	1.60±0.19

Ülser yarasının boyutu, hastalığın derecesinin bir göstergesidir. Yaranın boyutu, anti-ülser ilacı verilen farelerde pozitif gruba oranla daha küçüktür, daha önceki parametrelerde olduğu gibi hangi dozda olursa olsun tarçın verilen gruplarda yara pozitif grupla kıyasla daha küçüktür. Yine diğer parametrelerde olduğu gibi 100 mg/kg `dan daha fazla tarçın verilen gruplar bu gruba göre daha çok iyileşme göstermiştir fakat kendi aralarında istatistiksel olarak farklı değillerdir (Tablo 3.16.).

Tablo 3.16. Tarçının ve anti-ülser ilacının midedeki ülser kaynaklı yara boyutuna etkileri (*Rezq ve Elmallh, 2010*).

Gruplar	Yaranın boyutu (mm)
Pozitif Grup	7.40±0.87
Kontrol Grubu	5.90±0.60
100 mg/kg Tarçın	3.20±0.54
200 mg/kg Tarçın	1.50±0.16
300 mg/kg Tarçın	0.92±0.12
400 mg/kg Tarçın	0.70±0.12

KAYNAKLAR:

- AnaBritannica (1990). Tarçın. (c.20, s. 404-405).
- Anderson, R.A., Broadhurst, B.L., Polansky, M. M. , Schmidt, W.F., Khan A., Flanagan, V.P., Schoene, N.W., Graves, D.J. (2004). Isolation and Characterization of Polyphenol Type-A Polymers from Cinnamon with Insulin-like Biological Activity *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52 (1), 65-70.
- Akpoyraz, M., Durak, I. (1995). Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası* 48, 253-262.
- Atlas Keşif kitaplığı, (2009) Hoş tatlar, Acılar ve Kokular, Baharat Atlası Özel Koleksiyon s.19
- Aran, N. (1988). Baharatın antimikrobiyal etkileri. 20.Diyabet ve Beslenme Günleri, 16-18 Haziran. 5. Diyabet Yıllığı, 383-387, İstanbul
- Boden, G., Ray, T.K., Smith, R.H., Owen. O.E. (1983) Carbohydrate oxidation and storage in obese noninsulin dependent diabetic patients. Effect of improving glycemic control. *Diabetes* 32:982-987
- Crawford, P. (2009). Effectiveness of cinnamon for lowering HbA1C in patients with type 2 diabetes; a randomized, controlled trial. *Journal of The American Board Famile Medicine*. 22(5), 507-512.
- Coşansu. O. (1998). Tip II Diabetes Mellitus`lu hastalarda immunoglobulin düzeyleri (IgA, IgM, IgG) ve İmmunoglobulin düzeylerinin glisemi regülasyonu ve kronik komplikasyonlarla ilişkisi, TC Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastahanesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul
- Dimitriadis G, Billings MP, Bevan S, Leigton B, Krause U, Piva T, Tegos K,
Challis RAJ, Wegener, Newsholme AE (1997) : The Effects of Insulin on Transport and Metabolism of Glucose in Skeletal Muscle from Hyperthyroid and Hypothyroid Rats. *European Journal of Clinical Investigation* 27 475-483,
- Gıda Mühendisliği Dergisi*. 16, 32-37

- Gürson, O., Özçelikay, G. (2005). Tarçın`ın Tarih boyunca ve Günümüzdeki kullanımını. *OTAM (Ankara Üniversitesi Osmanlı Tarihi Araştırma ve Uygulama Merkezi Dergisi)*.18, 171-182.
- Gray, A. M., Flatt, P. R. (1997). Pancreatic and extra-pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant, *Medicago sativa* (lucerne). *British Journal of Nutrition*. 78, 325-334.
- Gündoğdu, S., Açıbay, Ö. (1996). Tip 2 diyabetin evreleri ve takip kriterleri, *Aktüel Tıp* 1(7), 557-59
- Gunther, E. (1950) *The Essential Oils*, Van Nostrand Company, London.
- Holley R.A., Gill, A.O. (2004). Mechanisms of Bactericidal Action of Cinnamaldehyde against *Listeria monocytogenes* and of Eugenol against *L. Monocytogenes* and *Lactobacillus sakei*. *Applied and Enviromental Microbiology*. 70 (10), 5750-5755.
- Hatemi, H. (1996) Diabetes Mellitusun Tarihçesi, *Aktüel Tıp*. 1(7), 497-99
- Ignacimuthu, S., Prabuseenivasan, S., Jayakumar, M. (2006). In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BioMedCentral Complementary and Alternative Medicine* 6(39) sayfa numarası yok
- Jarvill-Taylor, K.J., Anderson, R.A., Graves, D.J. (2001). A Hydroxychalcone Derived from Cinnamon Functions as a Mimetic for Insulin in 3T3-L1 Adipocytes *Journal of the American College of Nutrition*. 20 (4) , 327–336.
- Koehler's *Medicinal-Plants* (1887) *Cinnamomum Zeylancium (C. Verum)* <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Koeh-182.jpg>
- Khan, A., Safdar, M., Khan, M.M.A., Khattak, K.N., Anderson, R.A. (2003). Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26, 3215–3218.
- Koca, N.,Karadeniz, F. (2003). Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. *Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi*
- Klein, R., Harris, M. I., Welborn, T. A, Knuiman, M.W. (1992). Onset of NIDDM occurs at least 4-7 year before clinical diagnosis. *Diabetes Care*.15(7),815-19.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2003) *Harper's Illustrated Biochemistry*, Twenty-Sixth Edition. S: 439-448.

Montgomery R, Conway T, Spector A (2000) Biochemistry: Molecular Endocrinology.

Moselhy, S.S., Ali, H.K.H. (2009). Hepatoprotective Effect of Cinnamon Extracts Against Carbon Tetrachloride Induced Oxidative Stress and Liver Injury in Rats. *Biological Research*. 42, 93-98.

Nuryastuti, T., Mei, H.C., Busscher, H.J., Irvati, S., Aman, A.T., Krom, B.P. (2009) Effect of Cinnamon Oil on icaA Expression and Biofilm Formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Applied and Environmental Microbiology* 75 (21), 6850-6855.

Peter, F.H., Karam, J.H., Saler, P.R. (1992). Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus *Basic and Clinical Endocrinology* Third Edition, Prentice-Hall International Inc. Toronto 592-650.

Rezq, A.A., Elmallh, M.M. (2010) Anti-ulcer Effect of Cinnamon and Chamomile Aqueous Extracts in Rat Models. *Journal of American Science*. 6(12):209-216.

Roussel, A.M., Hininger, I., Benaraba, R., Ziegenfuss, T.N., Anderson, R.A. (2009). Antioxidant Effects of a Cinnamon Extract in People with Impaired Fasting Glucose That Are Overweight or Obese. *Journal of the American College of Nutrition*. 28, 16-21.

Södergen, E. 2000. Lipid peroxidation in vivo. Uppsala University. Uppsala, 61

Swerdlow, J. L. (2007). Şifalı Bitkiler, Doğanın eczanesinden 100 mucize, geleneksel ve modern tıpta kullanımı. National Geographic Türkiye, s.95.

Tanker, M., Tanker, N. (1990). Farmakognazi, cilt 2 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları 65, 347-349

Tanyeri, F. (1996) Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı, *Aktüel Tıp* 1:7,500-503.

Thomas, J.A. (1999). Including glutathione, a peptide for cellular defense against oxidative stress, 594s.

Vanschoonbeek, K., Thomassen, B.J.W., Senden, J.M., Wodzig W.K.W.H., Loon, L.J.C. (2006). Cinnamon Supplementation Does Not Improve Glycemic Control in Postmenopausal Type 2 Diabetes Patients. *The Journal of Nutrition* 136, 977-980.

White, M.F. (2008). Insulin. *AccessScience*

Wollheim, C.B, Sharp, G.W.G. (1981). Regulation of Insulin Release by Calcium. *Physiological Reviews*. 61,914.

Ziegenfuss, T.N., Hofheins, J.E., Mendel, R.W., Landis, J., Anderson, R.,A. (2006). Effects of a Water Soluble Cinnamon Extract on Body Composition and Features of the Metabolic Syndrome in Pre-Diabetic Men and Women. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 3(2), 45-53.