

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TARÇIN EKSTRAKTI UYGULANAN DİABETİK RATLARIN  
PANKREAS DOKUSUNDA NGF (NERVE GROWTH FACTOR-  
SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ) VE Trk-A (TİROZİNKİNAZ A)  
RESEPTÖRÜ DAĞILIMININ İMMUNOHİSTOKİMYASAL  
OLARAK İNCELENMESİ**

**Şükran YEDİEL ARAS**  
**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI**

**2016-KARS**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TARÇIN EKSTRAKTI UYGULANAN DİABETİK RATLARIN  
PANKREAS DOKUSUNDA NGF (NERVE GROWTH FACTOR-  
SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ) VE Trk-A (TİROZİNKİNAZ A)  
RESEPTÖRÜ DAĞILIMININ İMMUNOHİSTOKİMYASAL  
OLARAK İNCELENMESİ**

**Şükran YEDİEL ARAS**

**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI**

**Bu tez Kafkas Üniversitesi BAP tarafından 2015-VF-04 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2016-KARS**

TC  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Şükran YEDİELARAS tarafından hazırlanmış olan '**Tarçın Ekstraktı Uygulanan Diabetik Ratların Pankreas Dokusunda NGF (Nerve Growth Factor-Sinir Büyüme Faktörü) Ve Trk-A (Tirozinkinaz A) Reseptörü Dağılımının İmmunohistokimyasal Olarak İncelenmesi**' adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmenliği uyarınca değerlendirilerek oy ..*birliği*..... ile ..*kabul*.. edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 03/ 06/ 2016

Adı Soyadı:

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Nevin KURTDEDE

Üye: Prof. Dr. Şahin ASLAN

Üye: Prof. Dr. Emel ERGÜN

Üye: Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Üye: Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI

*[Handwritten signatures of the jury members]*

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun **14/ 06.16** gün ve ..**10/68**..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY

*[Handwritten signature of Prof. Dr. Ali Rıza AKSOY]*  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma baharat olarak kullanılan ve aynı zamanda tıp alanında da kullanım alanı bulunan tarçın ekstraktının oral yolla uygulanmasının, ratların pankreas dokusunda NGF ve Trk-A reseptörü salınımı üzerine etkilerinin araştırılması amacı ile yapıldı.

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, çalışmalarımın yönlendirilmesinde ve devamında her türlü desteği sağlayan, ilgisi, sabrı ve manevi desteği ile de her zaman yanımda olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI'ya, tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Şahin ASLAN'a, yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Turgay DEPREM'e ve Yrd. Doç. Dr. Serap KORAL TAŞÇI'ya, katkılarından dolayı Prof. Dr. Hasan ÖZEN, Prof. Dr. Muammer TILKI, Yrd. Doç. Dr. Hamit USLU ve Yrd. Doç. Dr. Pınar AKSU'ya, laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen doktora öğrencisi arkadaşlarım Hasan ASKER ve Serap İLHAN'a, maddi ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan eşim Atahan Yasin ARAS'a, tüm sıkıntı ve zorluklara rağmen bugünlere gelmeme ve bu güzellikleri yaşamama vesile olan aileme ve adını yazamadığım emeği geçen herkese çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	V
TABLolar DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
RESİMLER DİZİNİ .....	IX
ÖZET.....	XI
SUMMARY .....	XII
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>1. 1. Pankreas.....</b>	<b>2</b>
1. 1. 1. Anatomisi.....	2
1. 1. 2. Embriyolojisi .....	2
1. 1. 3. Histolojisi .....	3
<b>1. 2. Diabetes Mellitus .....</b>	<b>5</b>
1. 2. 1. Diabet Türleri.....	6
1. 2. 2. Diabetin Belirtileri ve Tanı Kriterleri.....	6
1. 2. 3. Uzun Vadeli Diabetin Komplikasyonları.....	7
1. 2. 4. İnsülin .....	7
1. 2. 5. Streptozotosin Uygulaması ile Deneysel Diabet Oluşturulması .....	7
<b>1. 3. Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor- NGF).....</b>	<b>8</b>
1. 3. 1. NGF'nin Keşfi .....	8
1. 3. 2. NGF' nin Biyolojik Yapısı.....	8
1. 3. 3. NGF Sentezi ve Transportu .....	9
1. 3. 4. NGF' nin Fonksiyonları .....	10
<b>1. 4. Trk-A Reseptörü ve Fonksiyonları.....</b>	<b>12</b>
<b>1. 5. Tarçın .....</b>	<b>13</b>
1. 5. 1. Tarçının Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri.....	14
<b>2. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>15</b>
<b>2. 1. Materyal.....</b>	<b>15</b>
2. 1. 1. Deney Hayvanı Materyali Temini .....	15
2. 1. 2. NGF, Trk-A ve STZ Temini .....	15
2. 1. 3. Tarçın Temini.....	15

2. 2. Metot .....	16
2. 2. 1. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	16
2. 2. 2. Kan şekeri Düzeylerinin Belirlenmesi .....	16
2. 2. 3. Ağırılık Ölçümlerinin Yapılması .....	16
2. 3. Çalışmalarda Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları .....	17
2. 3. 1. Sodyum Sitrat Çözeltisinin Hazırlanışı .....	17
2. 3. 2. Streptozotosin Çözeltisinin Hazırlanışı .....	17
2. 3. 3. Tarçın Ekstraktı'nın Hazırlanışı .....	17
2. 3. 4. Tris-EDTA Solüsyonunun Hazırlanışı .....	17
2. 4. Tarçın Ekstraktı'nın Uygulanması .....	18
2. 5. Doku Örneklerinin Alınması .....	18
2. 6. İstatistiksel Değerlendirmeler .....	18
2. 7. Histolojik İncelemeler .....	18
2. 8. İmmunohistokimyasal İncelemeler .....	19
3. BULGULAR .....	20
3. 1. Canlı Ağırılık Bulguları .....	20
3. 2. Açlık Kan-Glikoz Değerleri .....	22
3. 3. Mikroskopik Bulgular .....	24
3. 4. İmmunohistokimyasal Bulgular .....	30
3. 4. 1. NGF İmmunoreaktivitesi .....	30
3. 4. 2. Trk-A İmmunoreaktivitesi .....	39
4. TARTIşMA ve SONUÇ .....	48
5. KAYNAKLAR .....	53
6. ÖZGEÇMİş .....	60

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>SİMGE</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
gr	Gram
%	Yüzde
>	Büyük
≥	Büyük Eşit
mg	Miligram
dl	Desilitre
kg	Kilogram
ml	Mililitre
mol	Molar
pH	Asitlik
°C	Santigrad Derece
mm	Milimetre
DAB-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Diaminobenzidine-hidrojenperoksit

<b>KISALTIMA</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
NT	Nörotrofin
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
BDNF	Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü
Trk	Tirozinkinaz
p75	Protein 75
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
Shh	Sonic Hedgehog
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
IDF	Uluslar Arası Diyabet Federasyonu
EASD	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi

cDNA	Komplementer DNA
kDa	Kilodalton
CFA	Complate Freund Adjuvant
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
mRNA	Mesajcı RNA
siRNA	Küçük Interferans RNA
ki	Kilolitre
LDL-C	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HA1C	Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)
STZ	Streptozotosin
i.p	Intraperitoneal
HCL	Hidroklorik Asit
PBS	Fosfat Buffer Salin
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
TGL	Trigliserid
TC	Total Kolesterol
RT-PCR	Real Time PCR



## TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Gruplara göre dişi ratların canlı ağırlık tartımlarının istatistiksel değerlendirmesi .....	20
Tablo 2. Gruplara göre erkek ratların canlı ağırlık tartımlarının istatistiksel değerlendirmesi .....	21
Tablo 3. Gruplara göre dişi ratların canlı ağırlık tartımlarının istatistiksel değerlendirmesi .....	22
Tablo 4. Gruplara göre dişi ratların canlı ağırlık tartımlarının istatistiksel değerlendirmesi .....	23
Tablo 5. Dişi ve erkek ratların pankreas dokusundaki NGF immunoreaktivitesinin semikantitatif analiz sonuçları .....	38
Tablo 6. Dişi ve erkek ratların pankreas dokusundaki Trk-A immunoreaktivitesinin semikantitatif analiz sonuçları .....	47

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Sayfa No**

Şekil 1: Nörotrofin reseptör etkileşimleri .....9

## RESİMLER DİZİNİ

## Sayfa No

Resim 1. Dişi rat. Kontrol grubu. Pankreas dokusu.....	25
Resim 2. Dişi rat. Sham grubu. Pankreas dokusu.....	25
Resim 3. Dişi rat. Tarçın grubu. Pankreas dokusu.....	26
Resim 4. Dişi rat. Diabet grubu. Pankreas dokusu.....	26
Resim 5. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreas dokusu.....	27
Resim 6. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreas dokusu.....	27
Resim 7. Erkek rat. Sham grubu. Pankreas dokusu.....	28
Resim 8. Erkek rat. Tarçın grubu. Pankreas dokusu.....	28
Resim 9. Erkek rat. Diabet grubu. Pankreas dokusu.....	29
Resim 10. Erkek rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreas dokusu.....	29
Resim 11. Dişi rat. Kontrol grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	30
Resim 12. Dişi rat. Sham grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	31
Resim 13. Dişi rat. Tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	31
Resim 14. Dişi rat. Diabet grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	33
Resim 15. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	33
Resim 16. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	34
Resim 17. Erkek rat. Sham grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	35
Resim 18. Erkek rat. Tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	35
Resim 19. Erkek rat. Diabet grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	36
Resim 20. Erkek rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.....	37
Resim 21. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda NGF negatif kontrol.....	37
Resim 22. Dişi rat. Kontrol grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	39
Resim 23. Dişi rat. Sham grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	40
Resim 24. Dişi rat. Tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	40
Resim 25. Dişi rat. Diabet grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	42
Resim 26. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	42
Resim 27. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	43
Resim 28. Erkek rat. Sham grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	44

Resim 29. Erkek rat. Tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	44
Resim 30. Erkek rat. Diabet grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	45
Resim 31. Erkek rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.....	46
Resim 32. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreasda Trk-A negatif kontrol.....	46

## ÖZET

**Tarçın Ekstraktı Uygulanan Diabetik Ratların Pankreas Dokusunda NGF (Nerve Growth Factor-Sinir Büyüme Faktörü) ve Trk-A (Tirozinkinaz A) Reseptörü Dağılımının İmmunohistokimyasal Olarak İncelenmesi.**

Çalışmada 60 adet (30 erkek + 30 dişi) *Sprague Dawley* cinsi rat kullanıldı. Deney grupları kontrol, sham, tarçın, diabet ve diabet+tarçın olarak belirlendi. Diabet ve diabet+tarçın gruplarına intraperitoneal (i.p) STZ (Streptozotosin) enjeksiyonu yapılarak diabet oluşturuldu. Daha sonra tarçın ve diabet+tarçın gruplarına tarçın ekstraktı 14 gün boyunca 200 mg/kg olacak şekilde oral gavaj yolu ile verildi. Çalışma sonunda ratlara servikal dislokasyon uygulandıktan sonra alınan pankreas dokuları rutin histolojik işlemlerden geçirilerek parafinde bloklandı. Bu bloklardan alınan kesitlere immunohistokimyasal yöntemler uygulandı. Sonuç olarak bütün gruplardan elde edilen canlı ağırlık ve açlık kan glikozu ölçümleri değerlendirmesinde diabet ve diabet+tarçın grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ). Ratların pankreas dokusunda NGF immunoreaktivitesinin bütün gruplarda asinuslar, pars ekskretorya, duktus ekskretoryus ve Langerhans adacıklarında olduğu görüldü. Diabet grubunda Langerhans adacıklarındaki NGF immunoreaktivitesinin azaldığı, tarçın uygulamasından sonra diabet+tarçın grubunda immunoreaktivitenin arttığı belirlendi. Trk-A immunoreaktivitesi ise kontrol, sham ve tarçın gruplarında asinuslar ve Langerhans adacıklarında görüldü. Diabet grubunda Langerhans adacıklarında Trk-A immunoreaktivitesinin tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Tarçın uygulamasından sonra diabet+tarçın grubunda Langerhans adacıklarında Trk-A immunoreaktivitesinin olmadığı tespit edildi. Bu sonuçlardan yola çıkarak yüksek kan glikoz düzeyini düşürücü etkisi olduğu bilenen tarçının NGF salınımı üzerine artırıcı etkisi olduğu ancak Trk-A reseptörü salınımını etkilemediği belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** NGF, Trk-A, tarçın, pankreas, immunohistokimya.

## SUMMARY

**Immunohistochemical Examination of Cinnamon Extract Administration on the Distribution of NGF (Nerve Growth Factor) and Trk-A (Tyrosin Kinase A) Receptor on Diabetic Rats Pancreatic Tissue.**

In this study, 60 (30 male+30 female) *Sprague Dawley* rats were used. Experimental groups were defined as control, sham, cinnamon, diabetes and diabetes+cinnamon. For the formation of experimental diabetes (diabetes and diabetes-cinnamon groups), STZ injection was performed. After verifying diabetes, cinnamon extract was administered daily 200 mg /kg by oral gavage route for 14 days to cinnamon and diabetes-cinnamon groups. At the end of the experiment rats were euthanized by cervical dislocation and obtained pancreatic tissue. These tissue were embedded in paraffin after routine histological processing. The immunohistochemically methods were performed on the sections. As a result; In all groups, body weight and fasting blood glucose obtained from male and female rats and the values were statistically evaluated. Between diabetes and diabetes+cinnamon groups with control were determined significant difference by statistically on female and male rats. NGF immunoreactivity was observed in acinus, the pars excretory, ductus excretoryus and islets of Langerhans on female and male rats pancreatic tissues of all groups. NGF immunoreactivity was decreased in the islets of Langerhans in diabetes group, increased in the diabetes+cinnamon group on female and male rats. Trk-A immunoreactivity was observed in acinus and the islets of Langerhans on female and male rats pancreatic tissues of the control, sham and cinnamon groups. Trk-A immunoreactivity was observed in the absence the islets of Langerhans on female and male rats pancreatic tissues of diabetes and diabetes+cinnamon groups. Based on this result, it was determined that the cinnamon which is effective on blood glucose levels, has positive effect on the production of NGF but did not affect the releasing Trk-A receptors.

**Keywords:** NGF, Trk-A, cinnamon, pancreas, immunohistochemistry.

## 1. GİRİŞ

Diabet, hiperglisemi durumunun meydana gelmesi ile tanımlanan önemli bir hastalıktır (Xu ve ark. 1999). Pankreasta bulunan beta ( $\beta$ ) hücre sayısının belirgin derecede azalmasının diabetin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir. Diabet hastalığının iki tipi vardır. Tip 1 diabette  $\beta$  hücrelerinin tümünün immun yıkımı söz konusu iken, tip 2 diabette ise  $\beta$  hücrelerinin bir kısmının zarar gördüğü bildirilmiştir (Pipeleers ve ark. 2001). Ayrıca Tip 2 diabette canlı kalan  $\beta$  hücrelerinin sağlıklı pankreasta bulunan  $\beta$  hücreleri kadar insülin sentezleyemediği ve üretilen insülin miktarının yüksek kan glukoz seviyesini düşürmeye yetmediği belirtilmiştir (Butler ve ark. 2003).

Tarçın defnegiller (Lauraceae) ailesine mensup, bilimsel adı cinnamon olarak bilinen, güney ve güneydoğu Asya' da yetişen ve birçok türü olan hoş kokulu bir ağaçtır (Annabritanica 1990). Tarçının asıl anavatanının eskiden Seylan olarak bilinen Sirilanka olduğu kabul edilir. Dilimize ise Hindistan'da kullanılan 'dal-chini' yani 'çin odunu' anlamını taşıyan kelimeden geçmiştir. Zamanla 'dal-chini' tarçın adını almıştır (Atlas 2009). Tarçının yüksek kan glikozunu düşürdüğü, hasarlı olan  $\beta$  hücrelerini onardığı ve diabet hastalığı üzerinde olumlu etkileri olabileceği ifade edilmektedir (Jia ve ark. 2009, Kumar ve ark. 2012).

Nörotrofinler (NT) polipeptit yapılı büyüme faktörleridir. Yetişkin bir sinir sisteminde sinaptik fonksiyonların kontrolü, plastisite, nöronal yaşam morfolojisi ve farklılaşmasını sürdürmek için nörotrofinler gereklidir. Ancak nörotrofinlerin sinir sistemi dışındaki sistemlerde de farklı fonksiyonlarının olduğu belirtilmiştir (Reichardt ve ark. 2006, Bayar ve ark. 2010). Sinir büyüme faktörü (NGF); Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), NT-3, NT-4, NT-5, NT-6, NT-7 gibi nörotrofin ailesinin ilk keşfedilen üyelerindendir (Bayar ve ark. 2010). NGF; nöroblast çoğalması, dorsal kök gangliyonu olgunlaşması, akson büyümesi gibi görevleri olan ve periferel uyarıma karşı reaksiyon gösteren doku ile bu dokuyu uyaran sinirler arasında mesaj alıcı rolü olan trofik bir protein olarak tanımlanmıştır (Friess ve ark. 1999, Berker 2005, Faydacı ve ark. 2005). NGF'nin hücre yüzeyinde bulunan iki çeşit reseptöre bağlandığı belirtilmiştir. Bunlardan

birinin Tirozin kinaz A (Trk-A) diğ erinin ise Tirozin kinaz aktivitesi olmayan p75 oldu ğ u ifade edilmiştir (Trim ve ark. 2000, Faydacı ve ark. 2004, Dang ve ark. 2006).

## **1. 1. Pankreas**

### **1. 1. 1. Anatomisi**

Pankreas anatomik olarak üst karın bölgesinin arka duvarına yakın bir şekilde yerleş en başlangıç kısmı duodenum içinde kalan ve uç kısmı ise dalağ a yakın bir bölgede bulunan bir organdır. Ağırlığı 150 gr kadar olup bağ dokulu bir kapsül ile sarıdır. Kan damarları, sinirler ve beze ait kanallar da bu bağ dokulu kısımda yer alır. Konumu pankreası ağır travmalardan korumaktadır. (Junqueira and Carneiro 2009, Öber ve İzzetoğ lu 2010). Pankreas dört anatomik bölgeden oluşur. Baş kısmı duodenumun 2. ve 3. konkav bölgesine girer, boyun kısmı portal ven ile temas kurar, ana gövdesi aortanın ön kısmında bulunur ve kuyruk kısmı ise dalak hilusuna yakın bir bölgede sonlanır (Kierszenbaum 2006). Pankreas dokusunun kanlanması; çölyak arter, üst mezenterik arter ve dalak arterinden (splanik) gelen kan damarları aracılığı ile sağlanır (Junqueira and Carneiro 2009). Pankreasın ekzokrin kısmına ait hücreler tarafından birçok enzim salgılanıp depolanırken, Langerhans adacıklarında bulunan hücreler tarafından da bazı hormonlar sentezlenir ( Junqueira ve ark. 1993).

### **1. 1. 2. Embriyolojisi**

Pankreas duodenumun iç kısmını döşeyen endodermin iki tomurcuk şeklinde çıkıntı yapması ile gelişmeye başlar (Sadler 1996). Bu tomurcuklanmalar ön barsağ ın kaudal kısmının hem dorsalinde hem de ventralinde meydana gelir. Kökenini korda dorsalisten alan Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)'nün etkisi ile dorsal pankreas tomurcuğ unun gelişimi uyarılır. Bu faktör Sonic Hedgehog (Shh) geni ekspresyonunu baskılayarak görevini yerine getirir. Daha sonra hem dorsal hem de ventral tomurcuklanmanın gelişeceğ i bölgede Pdx-1 geni aktivasyonu gerçekleşir. Bu olay normal pankreas epiteli gelişimi için gereklidir (McGeady ve ark. 2011). Pankreasın sol lobu dorsal pankreas



tomurcuğundan köken alır. Bu tomurcuğun endodermal epiteli çoğalır ve dallanmalar meydana gelir. Pankreas asinuslarını oluşturan yapılar küçük dallanmaların sonlarında yer alan hücre kümeleridir. Pankreasın ekzokrin kısmını oluşturan yapılar ise asinuslar ve dallanmalardır ( Özer ve ark. 2007).

Duodenumun sağa doğru kıvrımlanması ile C şeklinde bir yapı meydana gelir. Bu durumda ventral pankreas tomurcuğu dorsal tomurcuğun hemen altında ve arkasında yer alır (Sadler 1996). Ventral pankreas tomurcuğunun oluşmaya başladığı kısım safra kesesinin ventralinde hepatik tomurcuklanmanın oluşmaya başladığı bölgedir. Ventral ve dorsal tomurcuklanmaların karşılaştığı bölge kaynaşıp büyüyerek pankreasın sağ lobunu şekillendirirken, bu tomurcukların kanalları da pankreas kanallarını oluşturur (Özer ve ark. 2007). Pankreasın parankimatöz dokusundan köken alan pankreas adacıkları (Langerhans) fetal hayatın 3. ayında gelişmeye başlar ve dokunun tamamı içine yayılır. Fetal hayatın yaklaşık 5. ayında insülin salgılanmaya başlar. Parankimal hücrelerden glukagon ve somatostatin salgılayan hücreler de köken alır. Pankreasın bağ dokusu ise pankreas tomurcuğunun çevresindeki splanik mezodermden gelişir (Sadler 1996).

### 1. 1. 3. Histolojisi

Pankreas, ekzokrin kısmını çok sayıda tubulo asiner salgılama biriminin oluşturduğu bir organdır. Langerhans adacıkları ise bu salgı birimlerinin arasına dağınık halde yerleşmiştir. Pankreası dış kısmından bağ dokulu bir kapsül sarar ve organın içine doğru girerek organı lop ve lopçuklara ayırır ( Bacha ve Bacha 2000, Gülmez 2010).

**Ekzokrin Pankreas:** Bileşik tubulo asiner yapıdadır (Kierszenbaum 2006). Asinus olarak da isimlendirilen yapıların lümenini büyük piramidal hücreler çevreler. Asiner hücreler apikal yüzleri ile lümenin yüzeyine sıkı bir şekilde bağlanırlar ve bazal kısımları da bazal lamina ile desteklenir. Asiner hücreler sentrobazal bir çekirdeğe sahiptir. Kemirgenlerde bazen iki çekirdekte görülebilir (Treuting ve Dintzis 2012). Asinuslar yaklaşık 40-50 kadar asiner hücre içerirler; iç kısımlarında ise 5 kadar sentroasiner hücre vardır ki bunlar lümenine kadar uzanan kanalın etrafında bulunan hücrelerdir (Öber ve İzzetoğlu 2010). Asiner hücrelerde granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı belirgin bir şekilde görülür. Apikal kısımda kümelenmiş halde farklı sindirim enzimlerini

içeren zimogen granüller bulunur. Bu enzimler duodenuma geçince aktifleşir (Treuting ve Dintzis 2012). Bu granüller amilaz, lipaz, elastaz, tripsinojen, ribo-deoksiribonükleaz gibi sindirim proenzimlerini taşırlar. Asiner hücrelerin bazal kısımlarında kolesistokinin hormonu ve asetil kolin için reseptörler bulunur (Öber ve İzzetoğlu 2010). Asiner hücrelerde bulunan zimogen granüller duodenumda bulunan enteroendokrin hücrelerinin salgıladığı kolesistokinin etkisi ile uyarılır. Sekretin hormonunun etkisi ile de kanallara ait epitel hücreler uyarılır ve pankreas kanallarına bikarbonat iyonları ve su salınımı gerçekleştirilir. Asinusların lumeni ilk akıtıcı kanal olan pars inisyalise açılır. Pankreasta akıtıcı kanallardan pars sekretorya bulunmadığı için pars inisyalisler pars ekskretoryaya açılır. Pars ekskretoryalar ana akıtıcı kanal olan duktus pankreatikus'a o da duodenuma açılır (Gülmez 2010).

**Endokrin Pankreas:** Pankreas adacıkları diye de isimlendirilen yapılardan oluşur. Pankreas adacıkları pankreas hacminin yaklaşık % 4,5'lik kısmını oluşturur. Sağlıklı bir insanda yaklaşık 3 milyon kadar adacık bulunur ve ortalama çapları 0.1 mm' dir. Adacıklar birleştirildiğinde kütlesi 2 gr kadar olmaktadır. Langerhans adacıkları diye de adlandırılan büyük adacık kümelerini kan damarlarının etrafını çevreleyen küçük adacıklar oluşturur (Ionescu-Tirgoviste ve ark. 2015). Adacığın periferinde yer alan alfa hücreleri glukagon hormonunu (düşük kan şekere yanıt olarak) salgılar. Adacık hücrelerinin toplamının % 5-30 kadarını oluşturur. Beta hücreleri insülin hormonu salgılayarak hiperglisemi durumunda kan şekeri düşürmede görev alır ve adacık hücrelerinin % 60-80 kadarını oluşturur. Delta hücreleri somatostatin salgılayarak insülin ve glukagon salınımı üzerinde düzenleyici etki gösterir (Eurell and Frappier 2006). Bu hücrelerin dışında başka bir hücre grubu daha vardırki bunlar F hücreleridir. Bu hücreler pankreatik polipeptid salgılar. Bu sayede somatostatin ve pankreas enzimlerinin salınımı inhibe edilirken, safra kesesinin kontraksiyonu da inhibe edilir ve safra salgılanması engellenir (Gülmez 2010).

## 1. 2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, Yunancada sifon (içinden sıvı akan ikiye bükülü bir tüp) anlamına gelen 'Diabet' ve Latince 'bal gibi tatlı' anlamına gelen 'mellitus' sözcüklerinin birleşiminden meydana gelir (Kalyani ve Margolis 2012). Diabet hastalığı Antik dönem tıbbında idrarda herhangi bir anormal tat yok ise 'şekersiz diabet' olarak adlandırılmış fakat doktorların mecburen tattıkları idrarda 'bal tadı' var ise 'şekerli diabet' olarak nitelendirilmiştir (Darnaud ve Darnaud 2006). Bu nedenle birçok kişi tarafından bu hastalığın 'şeker hastalığı' olarak bilinmesi hastalığın sadece bir yönünü ortaya koymaktadır (Kalyani ve Margolis 2012). Günümüzde ise Diabetes mellitus hastalığı; insülinin eksik salgılanması, etki mekanizmasındaki bozukluklar veya her iki faktörün de bulunması sonucu görülen hiperglisemi ile belirti veren kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Türkiye Diabet Vakfı 2013). Bu durumda organizma karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamaz ve tıbbi bakım gerekir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013).

Aslında tarihçesi çok eskilere dayanan Diabetes mellitus hastalığı ilk önce Mısır Ebers Papirusları tarafından (milattan 1500 yıl önce) idrar yolu ile şeker kaybının gerçekleştiği bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Cappadocia'lı Areateus tarafından bu hastalığa Diabetes adı verilmiştir (Milattan 200 yıl sonra). Langerhans tarafından pankreas adacıklarının keşfinin ardından nöro-hormonal diabet mekanizması tanımlanmış ve daha sonra V. Mering ve Minkowski tarafından şeker hastalığının merkez organı belirlenmiştir. 1922 yılında pankreastan salınan insülinin keşfi hastalığın tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır (Bağrıaçık 1997).

Günümüzde diabet hastalığının dünya ve ülkemizdeki oranları incelendiğinde; Uluslar Arası Diyabet Federasyonunun 2013 yılı verilerine göre dünya nüfusunun % 8.3'ünün diabet hastası olduğu bildirilmiştir. Bu oranın 2013 yılında 382 milyon kişi iken 2035 yılında artarak 592 milyon kişi olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'nin Avrupa ülkeleri arasında diabet prevalansı en yüksek olan ülke olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde 20-79 yaş arası 7 milyon diabetli olduğu ve bu oranla Avrupa ülkeleri sıralamasında Rusya ve Almanyadan sonra 3. sırada yer aldığı ifade edilmiştir. Ayrıca 2035 yılında Türkiye'deki diabetli hasta sayısının dünya sıralamasında ilk 10 ülke arasında yer alacağı bildirilmektedir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014).

### 1. 2. 1. Diabet Türleri

Diabetes Mellitusun 2 türü vardır.

**a) Tip 1 Diabet;** Vücutta insülinin üretilmemesi ya da çok az üretilmesi durumu Tip 1 diabet olarak tanımlanmaktadır. Kalıtım, pankreası etkileyip zarar veren mikroorganizmalar, bağışıklık sisteminde meydana gelen sorunların pankreastaki insülin yapan hücrelere zarar vermesi gibi nedenleri bulunur (Yıldız 2008). Tip 1 diabet çoğunlukla 30 yaşından önce ve kilosuna normal olan kişilerde görülür. Bu nedenle erken yaş diabeti de denilir. Nadiren yetişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir. Tip 1 diabetli hastalar hergün insülin iğneleri yapılarak tedavi edilmektedir (Kalyani ve Margolis 2012).

**b) Tip 2 Diabet;** İnsülinin yeterli miktarda üretildiği ancak kullanılmadığı durumlarda ortaya çıkar. Nedenleri arasında; obezite, kalıtım, stres, hipertansiyon ve gebelik yer almaktadır (Yıldız 2008). Diabetli hastaların %90-95' ini Tip 2 diabetliler oluşturur ve ileri yaşlarda görülür. Bu hastaların çoğunluğu obezdir. Günümüzde çocukluk yaşlarında da obezitenin artış göstermesi Tip 2 diabetin çocuklukta görülmesine neden olmaktadır. Beslenme tarzının değiştirilmesi, kilo verme ya da oral ilaç kullanımı insüline gerek kalmadan tedavide yararlı olabilmektedir (Kalyani ve Margolis 2012).

### 1. 2. 2. Diabetin Belirtileri ve Tanı Kriterleri

Diabet hastalığı; polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme, idrar yolu enfeksiyonu, kaşıntı, ciltte kuruluk, yorgunluk, ayaklarda uyuşma gibi belirtilerle kendini gösterir (Türkiye Diyabet Vakfı 2013). Diabetin tanısı için belirlenen kriterler konusunda 2003-2010 yılları arasında ADA (American Diabetes Association- Amerikan Diabet Birliği), WHO (World Health Organization- Dünya Sağlık Örgütü), IDF (International Diabetes Federation- Uluslararası Diabet Federasyonu ), EASD (European Association for the Study of Diabetes- Avrupa Diabet Çalışma Birliği) tarafından yapılan düzenlemelerde açlık plazma glikoz düzeyinin  $\geq 126$  mg/dl, OGTT (oral glikoz tolerans testi) düzeyinin  $\geq 200$  mg/dl, rastgele plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzeri, Hemoglobin A1C düzeyinin 6,5 mg/dl ve üzeri olması ayrıca bu dört tanı kriterinden

herhangi biri ile tanı koyulabileceği bildirilmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013).

### 1. 2. 3. Uzun Vadeli Diabetin Komplikasyonları

Uzun vadede devam eden diabet hastalığı beraberinde birçok komplikasyonun da oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Bunlar: koroner kalp hastalıkları, inme ve periferik arter hastalıkları, nefropati, retinopati, katarakt, glokom, nöropati, deri, ağız ve diş eti enfeksiyonları, ayak problemleri (Kalyani ve Margolis 2012), diabetik diyare veya kabızlık, idrar kaçırma problemleri, kadın ve erkeklerde cinsel sorunlardır (Öztekin Kazancıbaşı 2014).

### 1. 2. 4. İnsülin

Pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. Kanda bulunan glikozun enerji kaynağı olarak kullanan hücrelere geçişine yardımcı olur (Kalyani ve Margolis 2012). Endüstriyel olarak çeşitli hayvanların (domuz ve öküz) pankreasından elde edilmesinin yanısıra son zamanlarda yüksek maliyetler kullanılarak sentetik olarak da elde edilmektedir. İnsülin üç aşamalı olarak kan glikozunu düşürür:

- 1- Glikozun hücre içine alınmasını sağlar.
- 2- Glikojen sentezlenmesini teşvik eder.
- 3- Glikozun yağ asitlerine dönüşümünü destekleyerek lipid şeklinde depolanmasını hızlandırır (Darnaud ve Darnaud 2006).

### 1. 2. 5. Streptozotosin Uygulaması ile Deneysel Diabet Oluşturulması

Streptozotosin (STZ) kalıcı diabet hastalığının oluşturulması için kullanılan bir ilaçtır. STZ gram pozitif bir bakteri olan *Streptomyces achromogenes* tarafından sentezlenir (Dolan 1997). STZ pankreas  $\beta$  hücrelerinde özel bir toksisite meydana getirdiği için diabet ile ilgili çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır

(Akbarzadeh 2007). STZ uygulaması ile hem insüline bağımlı diabet (tip 1) hem de insüline bağımlı olmayan diabet (tip 2) oluşturulabileceği bildirilmiştir (Kwon ve ark. 1994, Szkudelski 2001). Yetişkin ratlarda insüline bağımlı diabet oluşturmak için gerekli olan intravenöz ve intraperitoneal STZ dozunun 40- 60 mg/kg olduğu (tek doz) ancak 40 mg/kg'ın altındaki dozların etkisiz olabileceği ifade edilmiştir (Ganda ve ark. 1976, Kwon ve ark. 1994). Tip 2 diabet oluşturmak için yeni doğan ratlara tek doz intravenöz veya intraperitoneal yolla 100 mg/kg STZ uygulamasının etkili olabileceği belirtilmiştir (Portha 1974).

### **1. 3. Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor- NGF)**

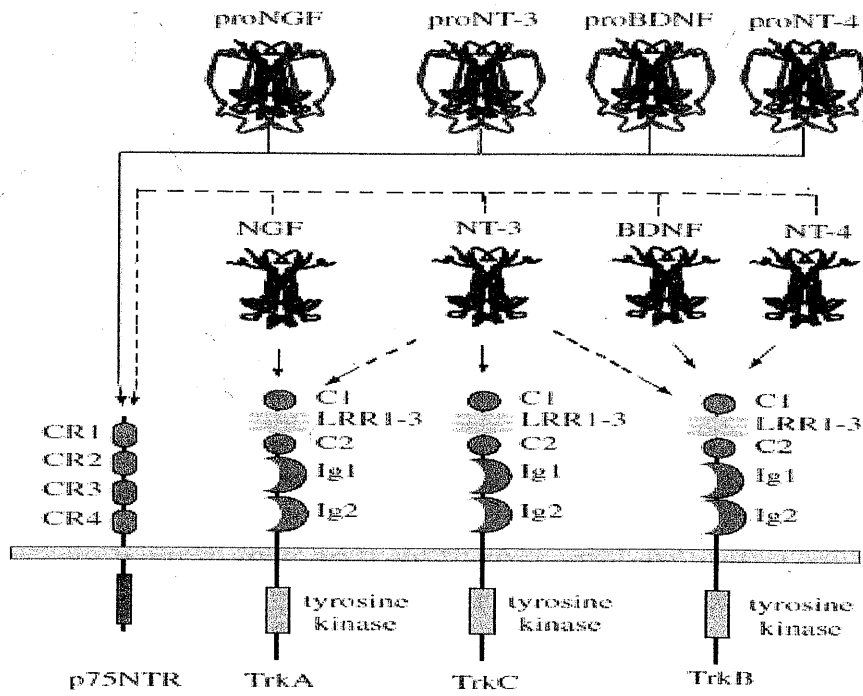
#### **1. 3. 1. NGF'nin Keşfi**

Başlangıçta tümör dokularından yayıldığı ve tümör dokusunun yaşamasına destek olduğu düşünülen bu faktörü bir tesadüf sonucunda Stanley Cohen ve R. Levi-Monthalcini başka bir amaçla kullandıkları yılan zehiri içerisinde tümör hücrelerinden daha fazla miktarda bulunduğunu belirlemişlerdir. Daha sonra zehirin bulunduğu bezlere benzerliği nedeniyle fare submandibüler tükürük bezini incelemişlerdir. Sonuç olarak bu faktörün fare tükürük bezinde yılan zehirinden daha fazla miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bir süre sonra tükürükte bulunan bu faktörü saflaştırmışlar ve 44,000 dalton ağırlığında bir protein olduğu belirtilen Sinir Büyüme Faktörü [Nerve Growth Factor (NGF)] olarak adlandırmışlardır (Cohen ve ark. 1954, Levi-Monthalcini ve Cohen 1956, Cohen 1960). R. Levi-Monthalcini 13 Ekim 1986 yılında bu başarılı çalışması ile Nobel ödül konseyi tarafından ödüllendirilmiştir (Aloe 2004).

#### **1. 3. 2. NGF'nin Biyolojik Yapısı**

NGF geninin insanda birinci kromozomun kısa kolu üzerinde yer aldığı belirtilmiştir (Francke ve ark. 1983). NGF'nin aktif kısmı olan cDNA'nın 33 kDa ağırlığında olduğu ve proteolitik bölünme ile çoğaldığı bildirilmiştir (Darling ve ark. 1983).

Tirozin kinazlar (Trk), nörotrofinler tarafından aktive edilen transmembran proteinleridir ve Trk-A, Trk-B, Trk-C olmak üzere üç tipi bulunur. Nörotrofinler Trk reseptörlerine karşı yüksek duyarlılığa sahiptir. NGF; Trk-A reseptörüne, BDNF, NT-4, NT-5, NT-6; Trk-B reseptörüne, NT-3 ise Trk-C reseptörüne bağlanır (Friess ve ark. 1999). NGF ve Trk-A reseptörü embriyonal ve postnatal hayatta periferik ve santral sinirlerin gelişimi, farklılaşması, yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmesi ve nörotransmitter maddelerin düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir ( Friess ve ark. 1999, Faydacı ve ark. 2004, Bayar ve ark. 2010).



**Şekil 1.** Nörotrofin reseptör etkileşimleri. Dört memeli nörotrofininin her birinin ana etkileşimleri gösterilmektedir. Pronötrofinlerin her biri p75NTR'ne bağlanır; Trk reseptörüne bağlanmazlar. Pronötrofinler proteoliz yoluyla olgunlaşır ve her bir olgun nötrofin p75NTR ne bağlanarak aktifleşirler. Ama Trk reseptörlerinin daha özel bir etkileşimi vardır. Bunlardan NGF özellikle Trk A'ya bağlanır, BDNF ve NT 4; Trk B'yi tanıır, NT 3; Trk C 'yi aktive eder. Bazı hücrel bağlanmalarda NT3, Trk A ve B'yide düşük düzeyde aktive edebilir (Reichardt ve ark. 2006).

### 1. 3. 3. NGF Sentezi ve Transportu

İnsanlarda gebeliğin 15-16. haftalarında neokortekste, 23-28. haftalarında hipokampusta NGF ekspresyonunun olduğu gözlemlenmiştir (Pizutti ve ark. 1990). Ayrıca insanlarda NGF reseptörlerinin retinadaki Müller glial hücrelerinde, serebellumda

ve retina gangliyon hücrelerinin aksonlarında bulunduğu belirlenmiştir (Schatteman 1988). NGF'nin innerve dokular ve sinir hücreleri arasındaki mesaj alıcı rolünü özel hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirdiği, daha sonra reseptörleri aracılığı ile sinirsel uyarıma duyarlı hücrelerden alınarak nöronların aksonlarına doğru aktarıldığı ifade edilmiştir (Schwab ve ark. 1982, Schwab ve Thoenen 1983, Mistiko ve ark. 1987). Endositoz ve membran transportu üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre NGF'nin sinir hücrelerinin membranöz vezikülleri ile aksonlar boyunca taşınıp içselleştirildiği bildirilmiştir (Thoenen 1980).

NGF'nin görevini yerine getirebilmesi için belirli bir konsantrasyona ulaşması gerektiği yani reseptörlerine yetebilecek kadar NGF bulunması gerektiği ifade edilmiş, eksojen kaynaklı NGF'nin yeterli konsantrasyona ulaştığında nöronların yaşamsal faaliyetlerini artırdığı belirtilmiştir. Ancak uyarımın olmadığı doğal bir süreçte NGF üreten bir dokunun normal bir dokuya transplante edilmesinin hücre ölümüne neden olduğu ifade edilmiştir (Hamburger 1984). Ayrıca yapılan farklı çalışmalarda anti NGF uygulanarak NGF yoksunluğunun yaratıldığı durumlarda sempatik ve duyuşal nöronlarda dejenerasyon olduğu gözlemlenmiştir. Sinir sisteminde NGF'nin duyarlı olduğu üç hücre tipi bildirilmiştir. Bunlar: periferel duyu nöronları, merkezi kolinerjik nöronlar ve sempatik nöronlardır (Heumann 1987). NGF sinirlere özel büyüme faktörü olarak belirtilmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalar sinir sistemi dışında da görevlerinin olduğunu göstermiştir (Okada 2004). NGF sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen sadece merkezi ve periferel sinir sistemine ait hedef dokulardan değil aynı zamanda mast hücreleri, lenfositler, yağ doku hücreleri, pankreatik  $\beta$  hücreleri, kıl folikülleri (Aloe ve Levi-Montalcini 1977, Aloe ve ark. 1994, Chaldakov ve ark. 2009, Laurenzi ve ark. 1994, Sornelli 2009), düz kas hücreleri, fibroblastlar (Faydacı ve ark. 2004, Işık 2005), sinir hücresi aksonlarını içeren dokular, Schwann hücrelerinden de NGF sentezlendiği ifade edilmiştir (Davies 1987, Chaldakov ve ark. 2009).

#### **1. 3. 4. NGF' nin Fonksiyonları**

İnsan retina endotel hücrelerinin 48-72 saat NGF ile uyarılması sonucunda retina sinir hücrelerini çoğalmaya teşvik ettiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar iskemiye uğrayan sinirler üzerinde NGF' nin anjiyogenik katkısı olabileceğini düşündürmüştür



(Chandrakala ve ark. 2012). NGF' nin kanser dokusu içindeki endotel hücrelerinde mikrovasküler damar oluşumunun hızlandığı belirlenmiş ve buna göre yılan zehri disintegrinlerinin moleküler temelli kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik yeni bir anjiyostatik ilaç geliştirilmesi için faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Walsh ve ark. 2012). NGF' nin tek gözü görmeyen ratlarda görsel korteks duyarlılığını düzenlediği yönünde bulgular elde edilmiş, yapılan çalışmada gözün 2. ve 3. katmanına eksojen olarak NGF uygulanmıştır. Sonuç olarak; NGF yüksek frekanslı stümlasyon ile uzun süreli potansiyalizasyon meydana getirmiştir. Bu sonuçlar NGF' nin sinaptik duyarlılığı etkileyebileceğini düşündürmüştür (Brancucci ve ark. 2004). Ayrıca pek çok patolojik koşulda meydana gelebilecek ağrı durumunda kronik ağrının nedenlerinden biri olarak anormal NGF düzeylerinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (Kumar ve ark. 2012).

Deri altı enjeksiyon ile dermis tabakasındaki sempatik liflerin içine Complete Freund Adjuvant (CFA) (içinde mineral yağı ve immunopotansiyatör bulunan antijen emülsiyon solüsyonu) enjekte edilmiş ve sonuç olarak uygulama bölgesinde NGF düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Yüksek NGF düzeylerinin ağrıyı artırıcı olabileceği belirtilmiştir (Osikowicz ve ark. 2013). Ayrıca kronik pankreatit dokularında bulunan genişlemiş pankreatik sinirlerde zayıf ya da orta derecede NGF immunoreaktivitesi gözlemlenmiş ve artan NGF ve Trk-A düzeylerinin artrit, sistit, inflamatuvar dermatoz gibi hastalıklarda kronik ağrı ve inflamasyonu artırabileceği belirtilmiştir (Friess 1999).

NGF' nin hem sinir hücresi tümörlerinde hem de diğer tümörlerde tümör hücre büyümesini artırdığı, ancak küçük hücreli akciğer kanserinde kanser hücresi yayılımını azalttığı gözlenmiştir (Zhu ve ark. 2001, Okada ve ark. 2004). Yapılan bir araştırmada akciğer kanserli insan hücresi incelenerek Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve NGF reseptörlerinin dağılımına bakılmıştır. Bu araştırmada hem küçük hücreli kanser hücreleri hem de küçük hücreli olmayan vakalar kullanılmış, yapılan ölçümlerde hücre yüzeylerinde EGF ve NGF' nin özel reseptörlerine rastlanmıştır. Küçük hücreli kanser vakalarında NGF reseptörlerine rastlanırken, küçük hücreli olmayan kanser vakalarında EGF reseptörlerine rastlanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak NGF düzeyindeki farklılıkların, akciğer kanserinin farklı histolojik tiplerinin belirlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmüştür (Sherwin 1985). Nörodejenaratif bir hastalık olan Alzheimer' in aksonal taşımadaki sorunlardan ya da nörotropinlerin dengesiz dağılımından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. NGF yoksunluğunda transmitter

maddelerin üretiminde bir azalma meydana geldiği ve bu durumda kolinerjik nöronlarda bir büzülme meydana gelerek kolinerjik iletimi azalttığı belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan akut NGF tedavisi ile asetil kolin ya da asetil kolin inhibitörlerinin miktarı artırılarak bu belirtilerin durdurulabileceği bildirilmiştir (Schindowski ve ark. 2008).

İmmun sistem ve sinir sisteminde eksojen NGF uygulamasının sinir hücrelerinde NGF'ye karşı bir duyarlılık meydana getirdiği ancak anti NGF verildiğinde sinir hücrelerinin öldüğü gözlemlenmiştir. Elde edilen bu bulgulardan yola çıkarak NGF'nin apoptozise neden olan sinyalleri başlattığı sonucuna varılmıştır (Bayar ve ark. 2010). Glokom ve Diabetik Retinopati hastalığında; retina gangliyon hücrelerinde NGF'nin etkilerine bakılmış, yapılan çalışmada hem kontrol hem de deney gruplarına oküler olarak NGF uygulanmıştır. Sonuç olarak damla şeklinde NGF uygulamasının retina dejenerasyonuna karşı koruyucu bir etki gösterebileceği ve tedavide farmakolojik olarak önemli bir yaklaşım olabileceği ifade edilmiştir (Colafrancesco ve ark. 2011). Streptozotosin uygulamasını takiben 4 saat sonra yapılan adacık hücre kültürlerinde  $\beta$  hücrelerindeki insülin sekresyonunun %80 azaldığı, NGF ve glikoz salınımının 10 kat arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak erken dönemde NGF sentezlenmesinde görülen artışın hücrelerin hayatta kalması ve diabet oluşumunu engellemek için endojen bir tepki olabileceği ifade edilmiştir (Larrieta ve ark. 2006). Ayrıca NGF'nin yenidoğan ratların pankreas  $\beta$  hücrelerinde kalsiyum kanallarının modülasyonunu sağlayarak insülin salgılanmasının uyardığı bildirilmiştir (Navarro-Tableros ve ark. 2007).

#### **1. 4. Trk-A Reseptörü ve Fonksiyonları**

Trk-A reseptörü periferik sinir sisteminin gelişmesi ve yaşamsal faaliyetlerini devam ettirebilmesi için gerekli olan bir tirozinkinaz reseptörüdür. Trk-A reseptörü düzeyi ve aktivitesindeki artışın ısıya duyarlılık ve inflamatuvar ağrıyı artırdığı belirtilmiştir (Kiris ve ark. 2014). Gelişim esnasında sinir uçlarının tümünde ilk olarak hedef hücrelerin yaşamına aracılık eden Trk-A reseptörünün bulunduğu belirlenmiş, Trk-A aktivasyonunun olmaması ya da eksik olması durumunda duyu nöronlarının %70-85'inin kaybolduğu ifade edilmiştir (Silossantiago ve ark. 1995).

Her bir Trk ve nörotropin ekspresyon düzeyi ve üretimi; hücre tipi, gelişim evreleri, bağlı olduğu bölge ve birçok faktörden etkilenebilir. Bunun yanı sıra yetişkinlerde Trk-A, B ve C mRNA'larının özel fonksiyonlara sahip nöronların %10-35'inde bulunduğu ve diğer nöronlarda da benzer düzeylerde olduğu belirtilmiştir (Koshiba ve ark. 2002). Trk-A sinyal yollarının kanser hücresi proliferasyonundaki rolü incelendiğinde hücre siklusunun G<sub>0</sub> ve G<sub>1</sub> fazında hücre çoğalmasını inhibe ettiği görülmüştür (Zhang ve ark. 2015). NGF, Trk-A ve p75 arasındaki etkileşimi incelemek amaçlanmış ve NGF, TRK-A, p75 proteinlerinin üretimi ve hasarlarının ortak bir dizi reaksiyondan oluştuğu belirtilmiş, NGF'nin Trk-A ve p75'e geri dönüşümlü olarak bağlandığı ve NGF ve Trk-A arasında otofosforilasyon gerçekleştiği ifade edilmiştir. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre 5 mg NGF için Trk-A'nın inhibitör dozunun 10 ki-30 ki arasında olduğu bildirilmiştir (Toni ve ark. 2014). Adelinat siklaz uygulamasının PC12 hücrelerinde Trk-A aktivasyonunu artırdığı, nörotrofik faktörler ortamdan uzaklaştırılsa bile hayatta kalan hücre sayısında artış olduğu bildirilmiştir (Lee ve ark. 2002). Pankreatik asiner hücrelerde NGF reseptörlerinin dağılımına bakılmış ve embriyonal dönemdeki pankreas kanalı hücrelerinde Trk-A ekspresyonu olduğu belirlenmiştir. NGF verilerek Trk-A fosforilasyonu oluşturulduğunda bazı genlerin indüklendiği görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkarak pankreas kanalı hücrelerinde Trk-A'nın fonksiyonel olabileceği bildirilmiştir (Miralles ve ark. 1999). NGF ve yüksek affiniteli reseptörü Trk-A'nın sinir sistemi dışında pankreasta sentezlenmesi ile insülin ve glikoz metabolizması üzerinde NGF ve Trk-A'nın etkileri olabileceği ifade edilmiştir (Rosenbaum ve ark 2001).

### 1. 5. Tarçın

Tarçın tatlı baharatlar sınıfında yer alan keskin aromalı bir baharattır. Yağ içeriği %4 oranındadır (Atlas 2009). Bu bitkinin kabukları baharat olarak kullanımının yanı sıra tıbbi amaçlarla da kullanılmaktadır. Tarçının iki önemli türü vardır; bunlar Seylan tarçını ve Çin tarçınıdır. (Aslan ve Orhan 2012). Tarçının her iki türünün de en önemli bileşeni sinnamik aldehit denilen uçucu bir yağdır (Annabritanica 1990). Çin tarçınının kabuklarının dilatasyonu ile % 1-2 oranında uçucu bir yağ elde edilir ve bu yağın % 75-90'ını sinnamik aldehit oluştururken az bir bölümünde hidrosinamik aldehit oluşturur.

Seylan tarçınından ise % 0,5-1 oranında uçucu bir yağ elde edilir ve bu yağ % 65-75 oranında sinnamik aldehit içerir (Tanker ve Tanker 1990). Tarçın yağının içeriğinde ayrıca etil sinnamat, beta karyofillen, linalol, öjenol ve metil kavikal denen maddeler de bulunur (Atlas 2009). Tarçının suda çözülen bileşenlerinden olan prosiyadin tip A polimeri bileşenin, antioksidan, insülin güçlendirici, glikoz toleransı kontrolü gibi etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Broadhurst ve ark. 2000).

### 1. 5. 1. Tarçının Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Tarçının polifenollerinin glikojen sentez aktivitesini etkileyerek glikojen depolanmasını artırdığı, polifenol tip A polimerlerinin antioksidan ve insülin etkisini güçlendirici etkisi bulunduğu ve bu nedenle glikoz toleransında ve tip 2 diabet tedavisinde yararlı olabileceği ifade edilmiştir (Broadhurst ve ark. 2000, Anderson ve ark. 2004). Tarçın yapısında bulunan sinnamaldehitin karaciğer glikojen düzeyi ve insülin düzeylerini artırırken kan glikozu ve total kolesterol düzeylerini azalttığı ifade edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak tarçının antidiabetik, antioksidan, hipolipidemik, insülin salınımını teşvik edici ve insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterdiği, ayrıca protein trosinfosfataz ve insülin reseptör kinaz aktivitesini düzenlenmesinde rolü olduğu belirtilmiştir (Sheng ve ark. 2008, Kumar ve ark. 2012). Tarçın kullanımının açlık glikozu, total kolesterol, LDL-C ve trigliserit düzeyleri üzerine düşürücü etki gösterirken HDL düzeyini artırdığı ancak HA1C (hemoglobin a 1 c) düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (Allen ve ark. 2013). Sağlıklı bireylerde oral tarçın alındıktan sonra mide boşalmasının önemli derecede geciktiği ve yemek sonrası glikoza verilen yanıtın düşük düzeyde gerçekleştiği bildirilmiş (Hlebowicz ve ark. 2007), ayrıca tokluk hissini artırdığı ve tarçının glikoza bağımlı insülinotropik yanıt üzerinde etkili olabileceği ifade edilmiştir (Hlebowicz ve ark. 2009).

Bu çalışmada yüksek kan glikozunu düşürmede etkili olduğu bildirilen tarçın ekstraktının pankreastan salgılanıp insülin ve glikoz metabolizmasını düzenleyici rolleri olduğu ifade edilen NGF ve Trk-A reseptörü dağılımı üzerindeki etkisinin immunohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan 19.06.2014 tarih ve 65202830/ 118 sayılı etik kurul numarası ile onay alınmıştır. Çalışmanın deneysel aşamaları Kafkas Üniversitesi Hayvancılık Araştırma ve Uygulama Merkezi ile Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

### 2. 1. Materyal

#### 2. 1. 1. Deneysel Hayvanı Materyali Temini

Çalışmada kullanılan deneysel hayvanları Atatürk Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Çalışmada 60 adet ( 30 erkek + 30 dişi) *Sprague Dawley* cinsi rat kullanıldı. Hayvanlar  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta, % 60-65 düzeyinde nemin ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı koşullarda, her gün altları temizlenen kafeslerde ve her kafeste 6 hayvan olacak şekilde *ad-libitum* olarak beslendi. Beslenme için kullanılan rat yemleri Erzurum Bayramoğlu Yem Fabrikası'ndan temin edildi. Yemler özel çelik kaplarda, su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Uygulamalara 1 haftalık adaptasyon süresinden sonra başlandı ve uygulamalar her gün 17: 00 ile 18:00 saatleri arasında yapıldı.

#### 2. 1. 2. NGF, Trk-A ve STZ Temini

Deneysel gruplarına uygulanan NGF (Abcam-AB6198), Trk-A (Abcam-AB76291) ve STZ (Streptozotosin) (Sigma-S0130) soğuk zincir şartlarına dikkat edilerek temin edildi. Çalışma süresince  $-22^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

#### 2. 1. 3. Tarçın Temini

Tarçın toz halde (Seylan tarçını) Bağdat Baharat firmasından temin edildi.

## 2. 2. Metot

### 2. 2. 1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Gruplar aşağıdaki gibi oluşturuldu:

1. Kontrol Grubu (n=12) (6 dişi +6 erkek): Herhangi bir uygulama yapılmadı.
2. Sham Grubu (n=12) (6 dişi +6 erkek): Sodyum sitrat çözeltilisi 50 mg/kg intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.
3. Tarçın Grubu (n=12) (6 dişi +6 erkek): Tarçın ekstraktı 14 gün boyunca 200 mg/kg olarak oral gavaj yolu ile uygulandı.
4. Diabet Grubu (n=12) (6 dişi +6 erkek): Streptozotosin (STZ) (50 ml sitrik asit + 40 ml disodyum hidrojen fosfat tampon çözeltilisinde çözdürüldü ve pH: 4.5 olarak ayarlandı) 50 mg/kg i.p. olarak uygulandı.
5. Diabet+ tarçın Grubu (n=12) (6 dişi +6 erkek): Streptozotosin (STZ) (50 ml sitrik asit + 40 ml disodyum hidrojen fosfat tampon çözeltilisinde çözdürüldü ve pH: 4.5 olarak ayarlandı) 50 mg/kg i.p. olarak uygulandı ve oral gavaj yolu ile 14 gün boyunca 200 mg/kg tarçın ekstraktı verildi.

### 2. 2. 2. Kan şekeri Düzeylerinin Belirlenmesi

Ratlara herhangi bir madde uygulanmadan 8 saat açlık sonrası kuyruk veninden kan alınarak glikometre (On Call Plus) ile ölçölüp kan glikoz seviyeleri belirlendi. Aynı gün STZ uygulaması yapıldı. Üç gün sonra tekrar 8 saat süresince aç bırakılan ratlardan kan alınıp açlık kan şekerleri ölçüldü. Açlık kan şekeri 250 mg/dL düzeyinde olan ratlar tip I diabetli olarak kabul edildi. Aynı şekilde çalışmanın bitiminde de 8 saat süresince aç bırakılan ratların kuyruk veninden alınan kan ile açlık kan şekerleri ölçüldü ve kan glikoz düzeyleri belirlendi.

### 2. 2. 3. Ağırlık Ölçümlerinin Yapılması

Tüm ratların ağırlık ölçümleri çalışmanın 1. gününde STZ uygulamasından hemen önce ve deneysel aşamanın sonunda 8 saatlik açlık sonrası yapıldı.

## **2. 3. Çalışmalarda Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları**

### **2. 3. 1. Sodyum Sitrat Çözeltisinin Hazırlanışı**

Sodyum sitrat dihidrat 0,294 g ( $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O = 294,1$  g/mol) alınıp deiyonize su kullanılarak hacimi 100 ml'ye ayarlandı ve 1 Normal HCl ile pH'sı 4.5 olacak şekilde hazırlandı.

### **2. 3. 2. Streptozotosin Çözeltisinin Hazırlanışı**

Sodyum sitrat çözeltisinden 21 mg/1 ml olacak şekilde alındı ve içerisine streptozotosin eklenerek çözdürüldü. Streptozotosin çözeltisi ışık ve ıstıdan etkilenebileceği için hazırlanan tüpün etrafı alüminyum folyo ile sarıldı. Enjeksiyon süresi boyunca içi buz dolu olan beher içinde saklandı ve taze olarak hayvanlara uygulandı. Diabet oluşturulacak ratların ağırlıklarına göre kg'a 50 mg olacak şekilde 1 ml'lik insülin enjektörü ile i.p. olarak tek doz şeklinde enjekte edildi (Gajdosik ve ark. 1999).

### **2. 3. 3. Tarçın Ekstraktı'nın Hazırlanışı**

Toz haldeki tarçından 10 gr alınıp 100 ml etanolde çözdürüldü. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 24 saat boyunca çalkalayıcıda çalkalanmaya bırakıldı. Süre dolduktan sonra karışım filtre kağıdı yardımı ile süzüldü. Çözücü içeriği Rotary evaporatorde düşük basınç ve düşük sıcaklıkta uzaklaştırıldı. Ekstraktlar deney yapılıncaya kadar  $-20^{\circ}C$  de muhafaza edildi (Sharafeldin ve Rizvi 2015).

### **2. 3. 4. Tris-EDTA Solüsyonunun Hazırlanışı**

- Tris 1.21 gr.
- EDTA 0.37 gr.
- Distile su 1000 ml Tween 20 0.5 ml eklendi, iyice karıştırılarak pH: 9.0 olarak ayarlandı ve  $4^{\circ}C$  saklandı.

#### **2. 4. Tarçın Ekstraktı'nın Uygulanması**

Hazırlanan tarçın ekstraktı 200 mg/kg olacak şekilde 1 ml distile suda çözdürülerek tarçın ve diabet+tarçın gruplarına 14 gün boyunca oral gavaj yolu ile uygulandı (Jia ve ark. 2009).

#### **2. 5. Doku Örneklerinin Alınması**

Oral gavaj uygulanmasının tamamlanmasını takiben ratların tamamı bir gece önceden aç bırakıldı kan şekeri ölçümlerinin ardından genel anestezi altında servikal dislokasyon yoluyla pankreasları alındı. Alınan pankreas dokuları histolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için %10'luk formol solüsyonunda tespit edildi.

#### **2. 6. İstatistiksel Değerlendirmeler**

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (20.0) paket programından faydalanıldı. Gruplar arasındaki (kontrol, sham, tarçın, diabet, diabet+tarçın) farklılıkları belirlemek için One Way ANOVA testi yapıldı. Önemli çıkan gruplar arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için ise Duncan Testi kullanıldı.

#### **2. 7. Histolojik İncelemeler**

Çalışmada kullanılan pankreas dokuları tespit işleminden sonra rutin doku takip işlemlerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında alınan kesitlere Crossman'ın üçlü boyaması ve Heamatoksilen-Eosin boyama tekniği uygulandı (Luna 1968).



## 2. 8. İmmunohistokimyasal İncelemeler

İmmunohistokimyasal incelemeler için krom alum jelatin ile kaplanmış lamalar üzerine parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon ve dehidrasyon işlemlerinin ardından endojen peroksit aktivitesini önlemek için hidrojen peroksitin metanoldeki (%3) çözeltisinde 15 dakika bekletildi. Kesitler PBS (Fosfatlı Buffer Solüsyonu) ile yıkandıktan sonra antijenik reseptörlerin açığa çıkarılması amacıyla NGF uygulanan dokular Sitrat Buffer solüsyonunda (pH 6.0), Trk-A uygulanan dokular ise tris EDTA buffer solüsyonu içinde mikrodalgada 600 watt, 10 dakika kaynama işlemine tabi tutuldu. PBS ile yıkanan dokulara Avidin-Biotin-Peroksidaz tekniği uygulandı (Hsu 1981). Blocking Solüsyon A (İnvitrogen- Histostatin Plus Bulk Kit) ile 10 dakika inkübe edilen dokulara daha sonra PBS ile dilüe edilen NGF (Abcam-AB6198) (1/600 dilüsyon) ve Trk-A (Abcam-AB76291) (1/400 dilüsyon) primer antikoları uygulandı. NGF uygulanan dokular +4 derecede bir gece boyunca inkübe edildi. Ardından Biotinylated Second Antibody ve Streptavidin Preoksidase solüsyonları (İnvitrogen- Histostatin Plus Bulk Kit) 30'ar dakika uygulandı. Trk-A uygulanan dokularda ise primer antikor oda ısısında 1 saat, Biotinylated Second Antibody: 1 saat ve Streptavidin Preoksidase: 30 dakika uygulandı. PBS ile yıkanan dokulara renk ortaya çıkarıcı substrat olarak DAB-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Diaminobenzidine-hidrojenperoksit) (Shu ve ark.1988) uygulandı. Kesitlerin üzerine kromojen solüsyonu eklendikten sonra ışık mikroskobunda kontrol edilerek immunoreaktivitenin durumuna göre reaksiyon PBS ile durduruldu. Distile su ile yıkandıktan sonra zıt boyama için hematoksilin boyaması uygulandı. Daha sonra kesitler dehidre edilip, immunmount ile kaplandı. Kesitlerde boyanma derecesi kriter olarak alınıp semikantitatif bir yöntemle skorlama yapıldı. Değerlendirmelerde: zayıf boyanma (1), orta derecede boyanma (2), kuvvetli boyanma (3) özelliklerine göre 0'dan 3'e kadar skor verildi. İmmunohistokimyasal boyamanın spesifik olup olmadığını belirlemek amacı ile bütün gruplardan alınan pankreas dokularına primer antikor ilave edilmeden (negatif kontrol) diğer bütün prosedürler aynı şekilde uygulandı.

Histolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus Bx51, Japan) değerlendirildikten sonra fotoğraflandırıldı.

### 3. BULGULAR

#### 3. 1. Canlı Ağırlık Bulguları

Ratların canlı ağırlık tartımları grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi ve bulgular aşağıdaki tablolarda verildi (Tablo 1, 2).

Tablo 1. Gruplara göre dişi ratların canlı ağırlık tartımlarının istatistiksel değerlendirmesi.

Grup↓ - Gün→	1. gün	17. gün	T	P
Kontrol (gr)	307± 1,71 <sup>aA</sup>	308,16± 6,54 <sup>aA</sup>	0,17	0,86
Sham (gr)	302,83± 5,98 <sup>aA</sup>	306,16± 4,22 <sup>aA</sup>	0,45	0,66
Tarçın (gr)	302,66± 8,37 <sup>aA</sup>	294,33± 6,34 <sup>aA</sup>	0,78	0,45
Diabet (gr)	302,16± 7,42 <sup>aA</sup>	195± 18,81 <sup>bB</sup>	7,68	0,00
Diabet+tarçın (gr)	296,6± 2,33 <sup>aA</sup>	211,16± 3,56 <sup>bB</sup>	20,07	0,00
F	0,4	59,35		
P	0,8	0,00		

A, B: Aynı satırda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

a, b: Aynı sütunda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Dişi ratların diabet ve diabet+tarçın grubunun kendi arasında canlı ağırlık ortalamaları bakımından çalışmanın 17. gününde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (p<0.05). Fakat birinci güne oranla çalışma sonunda her iki grubun ağırlık ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü belirlendi (p<0.05).

Tablo 2. Gruplara göre erkek ratların canlı ağırlık tartımlarının istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup↓ - Gün→	1. gün	17. gün	T	P
Kontrol (gr)	424,83± 5,16 <sup>Ba</sup>	439,66± 3,94 <sup>Aa</sup>	2,28	0,04
Sham (gr)	423,83± 3,61 <sup>Ba</sup>	437,66± 3,94 <sup>Aa</sup>	2,58	0,02
Tarçın (gr)	429,33± 2,04 <sup>Aa</sup>	420,83± 5,12 <sup>Aa</sup>	1,54	0,17
Diabet (gr)	436,33± 2,19 <sup>Aa</sup>	386± 17,91 <sup>Bb</sup>	2,79	0,03
Diabet+tarçın (gr)	418,66± 6,37 <sup>Aa</sup>	308,5± 12,77 <sup>Bc</sup>	7,71	0,00
F	2,46	27,68		
P	0,07	0,00		

A, B: Aynı satırda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Erkek ratların diabet ve diabet+tarçın grubunun kendi aralarında canlı ağırlık ortalamalarında çalışmanın 17. gününde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi (p<0.05). Her iki grupta da canlı ağırlık ortalamalarının 1. güne oranla 17. gün azaldığı ancak diabet+tarçın grubunda önemli derecede düştüğü belirlendi.

### 3. 2. Açlık Kan-Glikoz Değerleri

Ratların canlı açlık kan şekeri ölçümleri grupların kendi içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi ve bulgular aşağıdaki tablolarda verildi (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Gruplara göre dişi ratların açlık kan şekeri ölçümlerinin istatistiksel değerlendirmesi.

Grup\ - Gün→	1. gün	3. gün	17.gün	F	P
Kontrol	83,83± 1,62 <sup>aB</sup>	83,16± 1,37 <sup>bB</sup>	91,83± 1,16 <sup>cA</sup>	11,86	0,00
Sham	82,83± 2,28 <sup>aA</sup>	78± 1,93 <sup>bA</sup>	84,5± 2,04 <sup>cA</sup>	2,6	0,11
Tarçın	87,66± 4,05 <sup>aA</sup>	77,33± 1,42 <sup>bB</sup>	83,5± 2,04 <sup>cA</sup>	3,57	0,05
Diabet	90,16± 1,85 <sup>aB</sup>	375± 20,75 <sup>aA</sup>	359,16±17,99 <sup>aA</sup>	101,43	0,00
Diabet+tarçın	88,16± 2,46 <sup>aB</sup>	349,83± 13,01 <sup>aA</sup>	295,5± 30,82 <sup>bA</sup>	50,83	0,00
F	1,41	198,28	69,73		
P	0,26	0,00	0,00		

A, B: Aynı satırda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Dişi ratların diabet ve diabet+tarçın grubunun açlık kan şekeri ortalamalarında 3. ve 17. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p<0.05) ancak diabet+tarçın grubunun 17. gün açlık kan şekeri ortalamalarının istatistiğe yansımamış olsada düştüğü görüldü.

Tablo 4. Gruplara göre erkek ratların açlık kan şekeri ölçümlerinin istatistiksel değerlendirilmesi.

Grup↓ - Gün→	1. gün	3. gün	17. gün	F	P
Kontrol	76,67± 2,45 <sup>ba1</sup>	76 ± 2,76 <sup>ca</sup>	80,33± 2,21 <sup>ca</sup>	0,87	0,43
Sham	76,67± 1,40 <sup>ba</sup>	78,33± 1,72 <sup>ca</sup>	77,83± 2,19 <sup>ca</sup>	0,22	0,8
Tarçın	87,83± 3,59 <sup>aa</sup>	77,33± 1,85 <sup>ca</sup>	78± 1,31 <sup>ca</sup>	5,74	0,01
Diabet	84,50± 1,33 <sup>ab</sup>	373,33± 6,31 <sup>aa</sup>	363,67± 6,83 <sup>aa</sup>	913,13	0,00
Diabet+tarçın	88,83± 2,98 <sup>ac</sup>	331,16± 10,27 <sup>ba</sup>	245,16± 34,55 <sup>bb</sup>	34,6	0,00
F	5,32	718,67	68,02		
P	0,00	0,00	0,00		

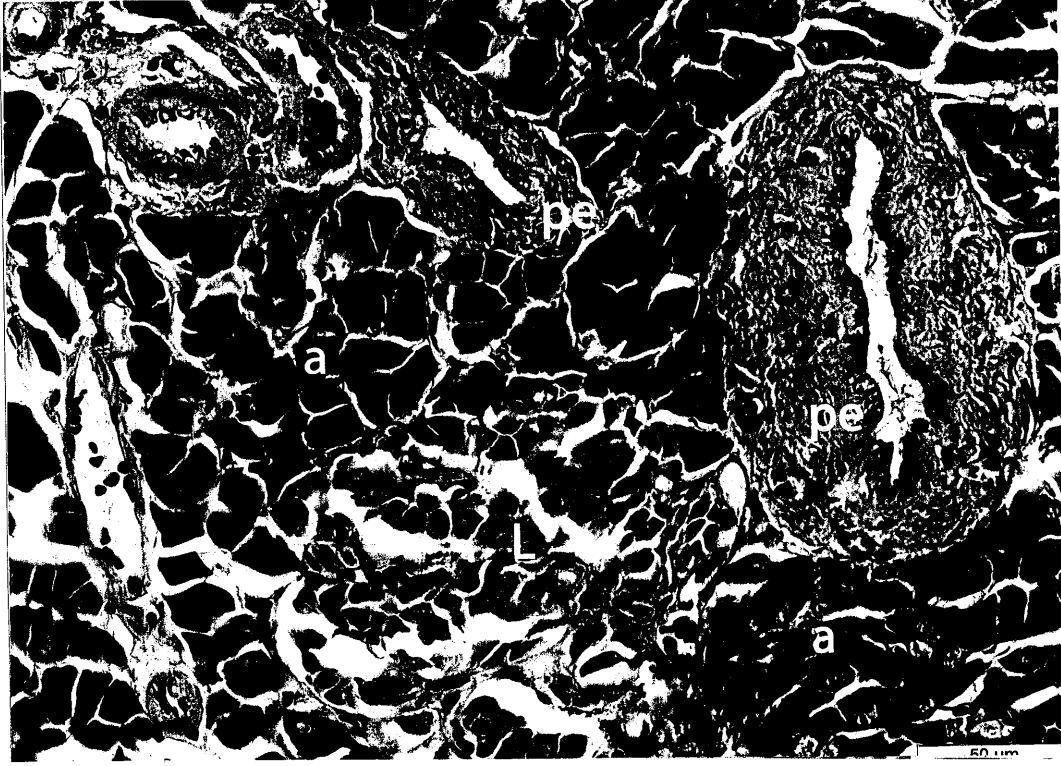
A, B, C: Aynı satırda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).

a, b, c: Aynı sütunda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).

Erkek ratların diabet grubunun açlık kan şekeri ortalamalarında 3. ve 17. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Ancak diabet+tarçın grubunun 17. gün açlık kan şekeri ortalamalarının istatistiksel olarak önemli derecede düştüğü belirlendi ( $p<0.05$ ).

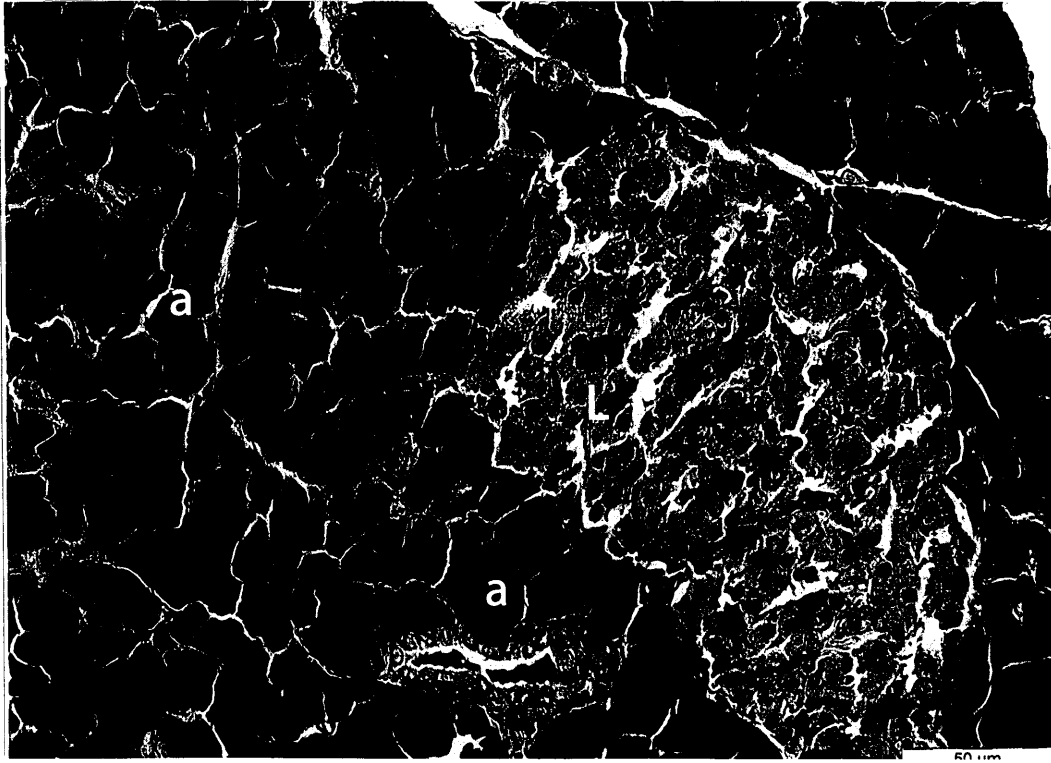
### 3. 3. Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik incelemeler sonucunda dişi ve erkek ratların pankreas dokularında Langerhans adacıkları, asinuslar, pars inisyalis, pars ekskretorya, duktus ekskretoryus ve kan damarları belirlendi (Resim 1-6). Yapılan incelemelerde kontrol, sham ve tarçın gruplarına ait dişi ve erkek ratların pankreas dokusunda asinuslar ve Langerhans adacıklarının normal histomorfolojiye sahip olduğu görüldü (Resim 7, 8). Diabet grubundaki dişi ve erkek ratların pankreas dokusunda Langerhans adacıklarında hücre yoğunluğunun azaldığı özellikle adacıkların periferinde belirgin bir şekilde azalma olduğu gözlemlendi (Resim 9). Diabet+tarçın grubundaki dişi ve erkek ratların pankreas dokusunda asinusların normal yapıda olduğu, Langerhans adacıklarında ise hücre yoğunluğunun normale yakın bir görüntü sergilediği belirlendi (Resim 10).



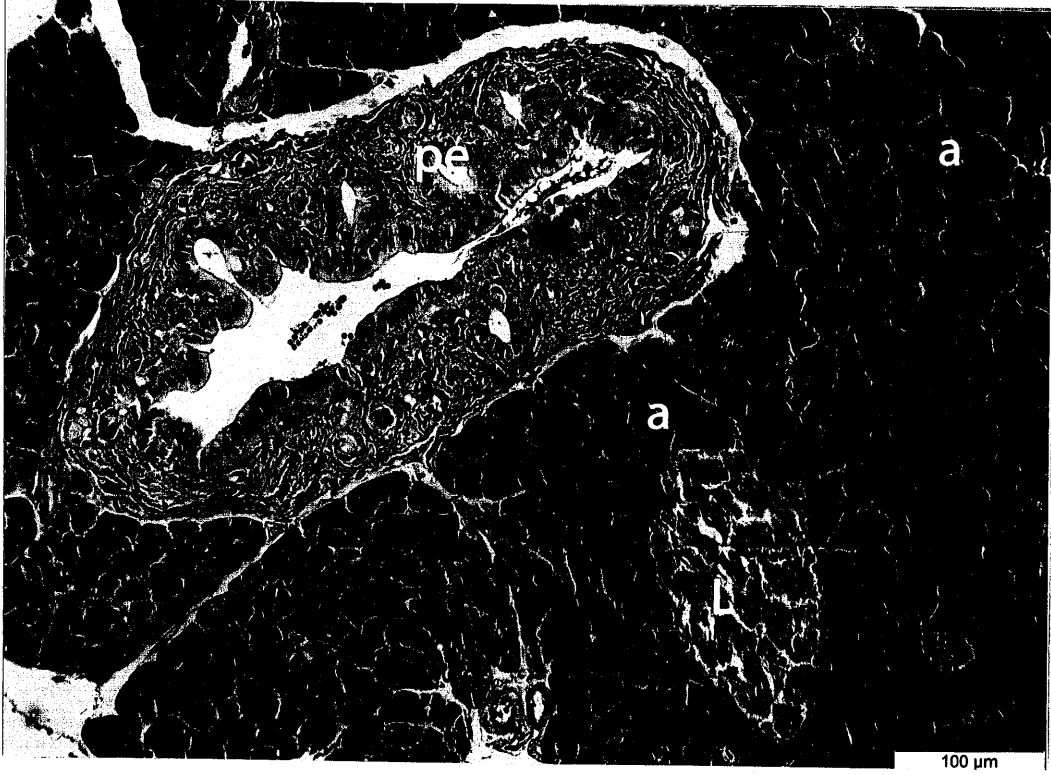
Resim 1. Dişi rat. Kontrol grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı, pe: Pars ekskretorya. Triple boyama



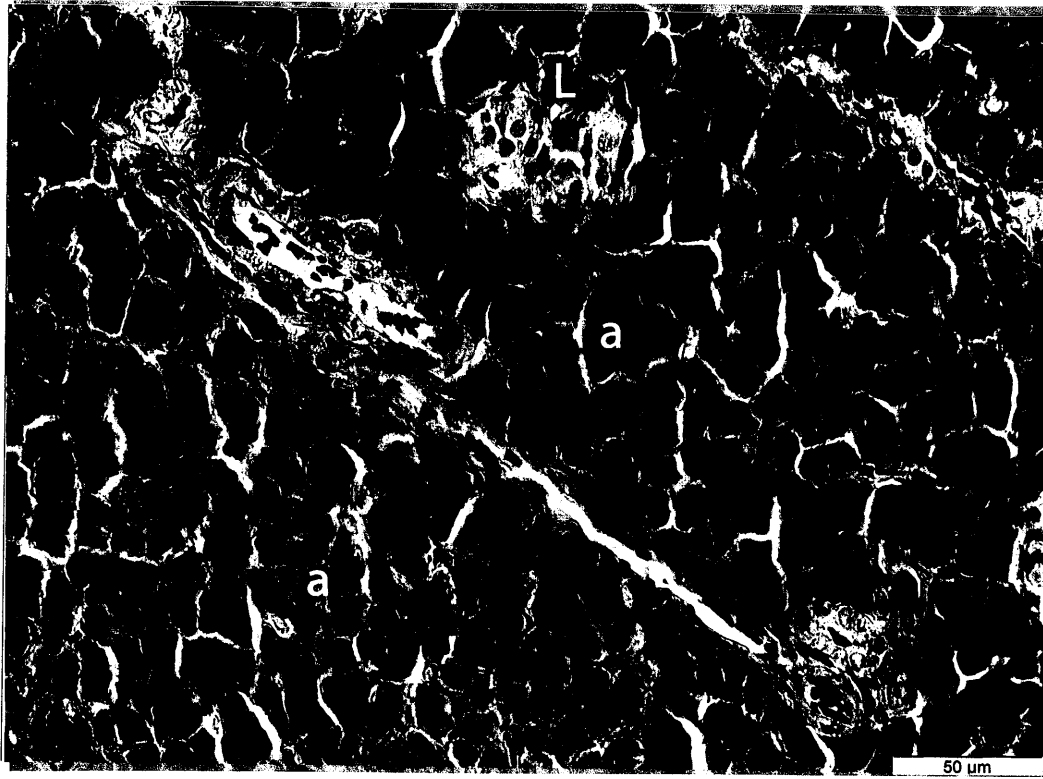
Resim 2. Dişi rat. Sham grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı, Triple boyama.



Resim 3. Dişi rat. Tarçın grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı, pe: Pars ekskretorya, de: Duktus ekskretoryus. Triple boyama.



Resim 4. Dişi rat. Diabet grubu. Pankreas dokusu.

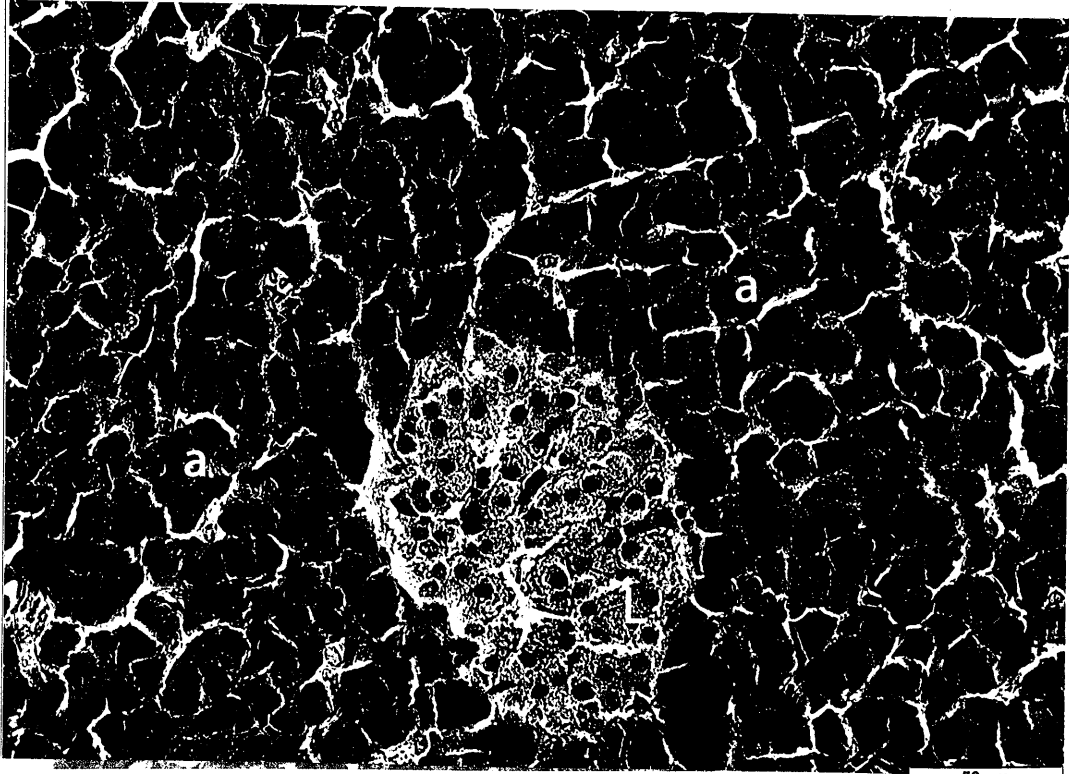
a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı, Triple boyama.





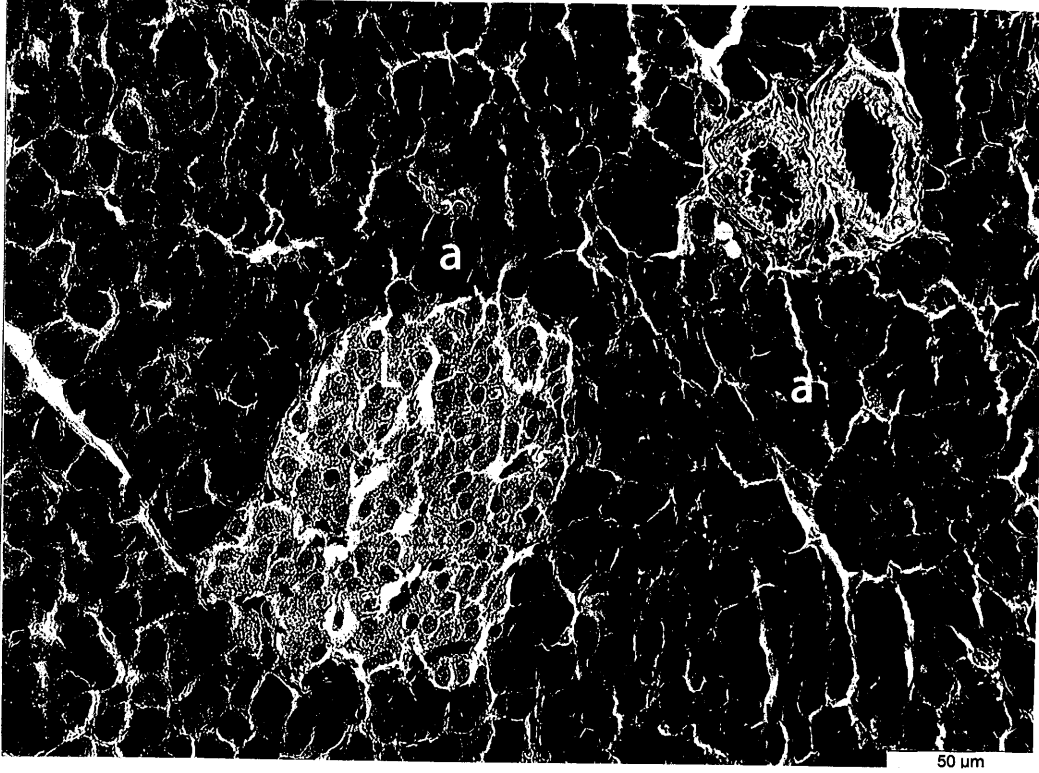
Resim 5. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı. Triple boyama.



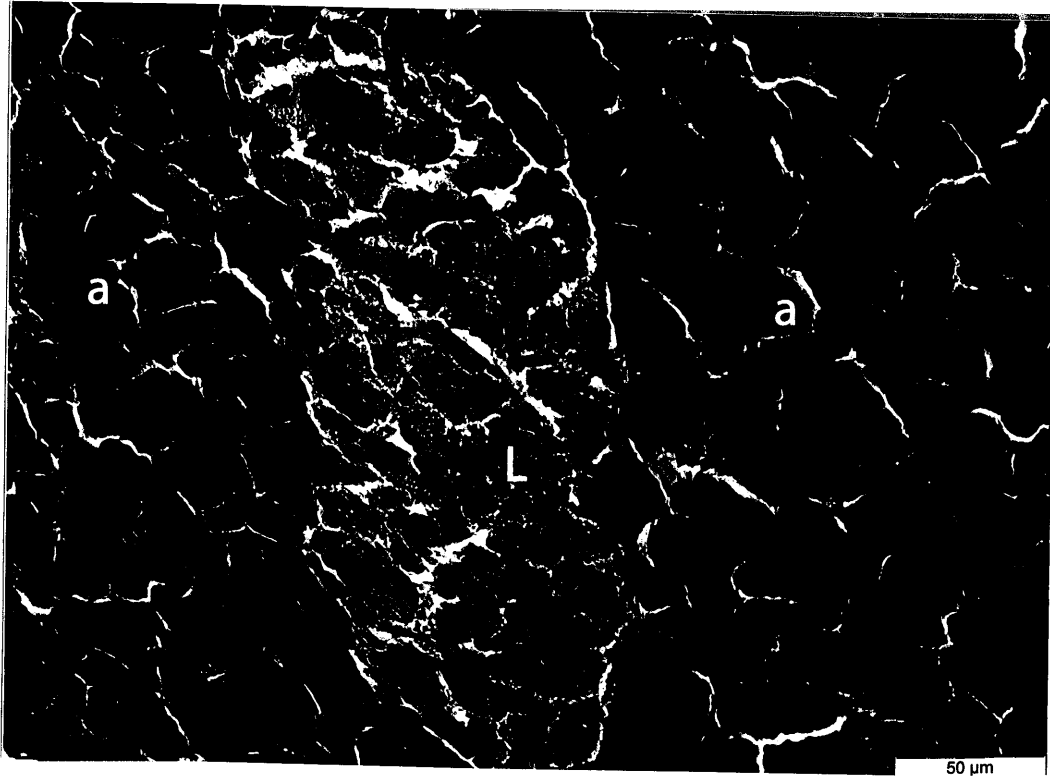
Resim 6. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı, Hematoksilen-Eosin boyama.



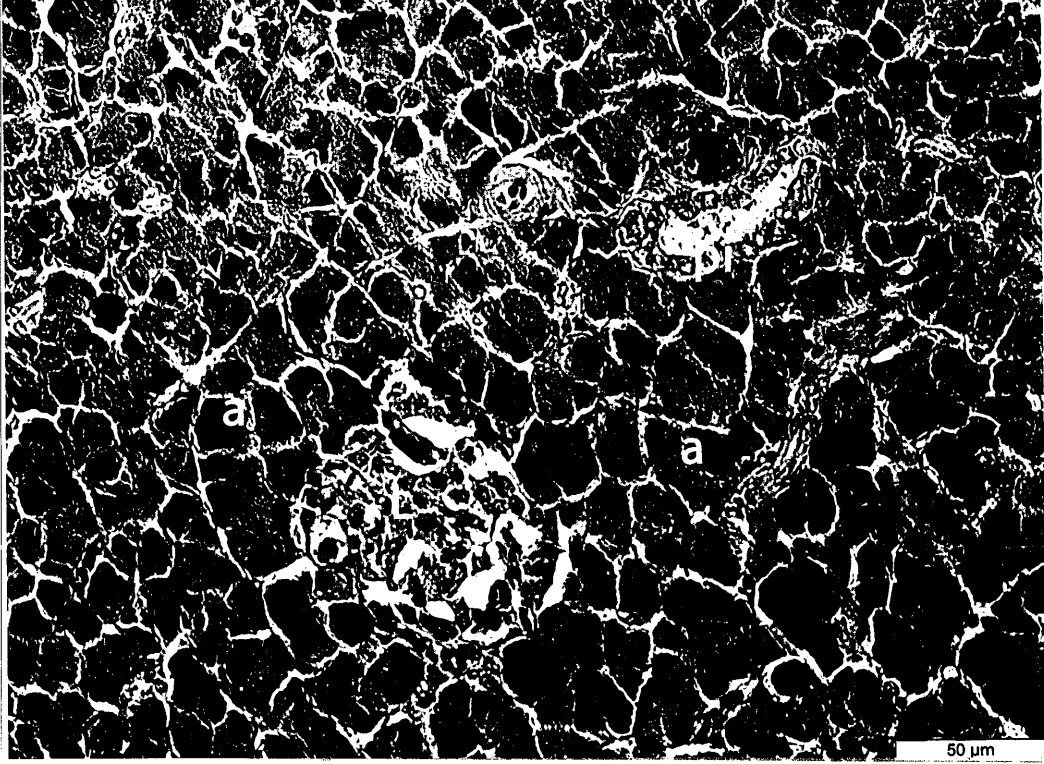
Resim 7. Erkek rat. Sham grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı. Triple boyama.



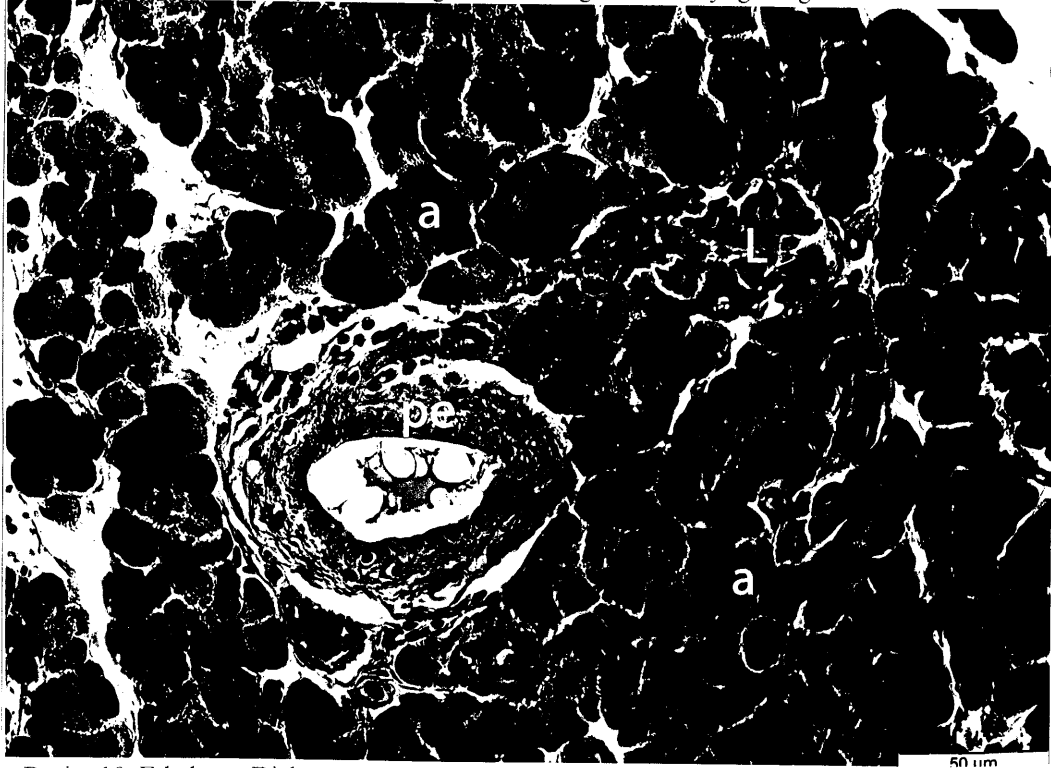
Resim 8. Erkek rat. Tarçın grubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, L: Langerhans adacığı. Hematoksilen-Eosin boyama.



Resim 9. Erkek rat. Diabet gubu. Pankreas dokusu.

a: Asinuslar, pi: Pars inisyalis, L: Langerhans adacığında hücre yoğunluğunun azalması. Hematoksilen-



Resim 10. Erkek rat. Diabet+tarçın gubu. Pankreas dokusu.

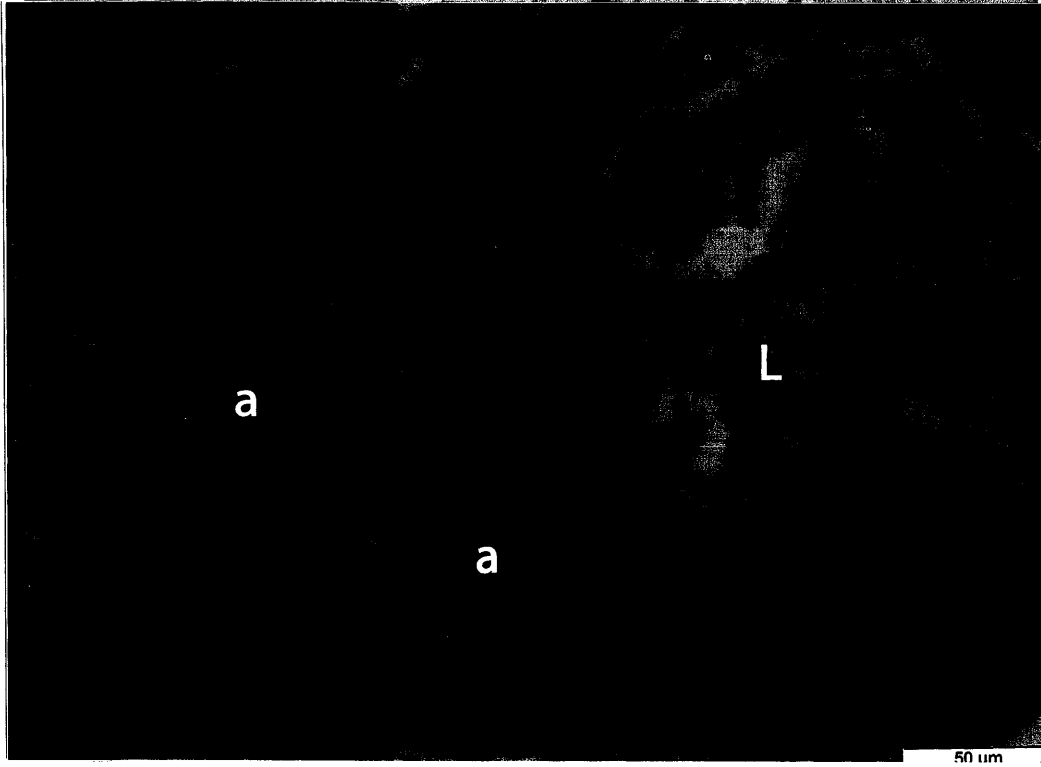
a: Asinuslar, pe: Pars ekskretorya, L: Langerhans adacığında normale yakın hücre yoğunluğu. Hematoksilen-Eosin boyama.

### 3. 4. İmmunohistokimyasal Bulgular

#### 3. 4. 1. NGF İmmunoreaktivitesi

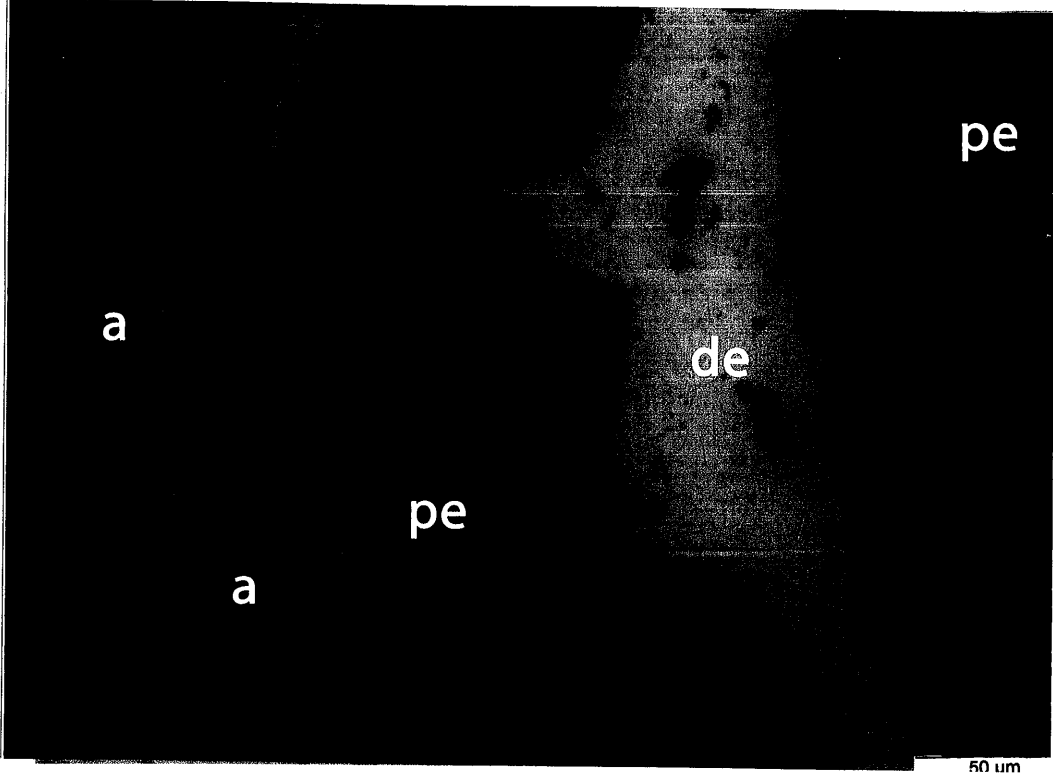
##### 3. 4. 1. 1. Dişi Ratların Pankreas Dokusunda NGF İmmunoreaktivitesi

Kontrol, sham ve tarçın grubu dişi ratların pankreas dokusunda ekzokrin ve endokrin kısımlarda NGF immunoreaktivitesi belirlendi. Asinuslar, pars inisyalis, pars ekskretorya ve duktus ekskretoryusun epitel hücrelerinde orta derecede diffüz sitoplazmik reaksiyon görüldü. Langerhans adacıklarında kuvvetli diffüz sitoplazmik immunoreaktivite tespit edildi (Tablo 5, Resim 11, 12, 13).



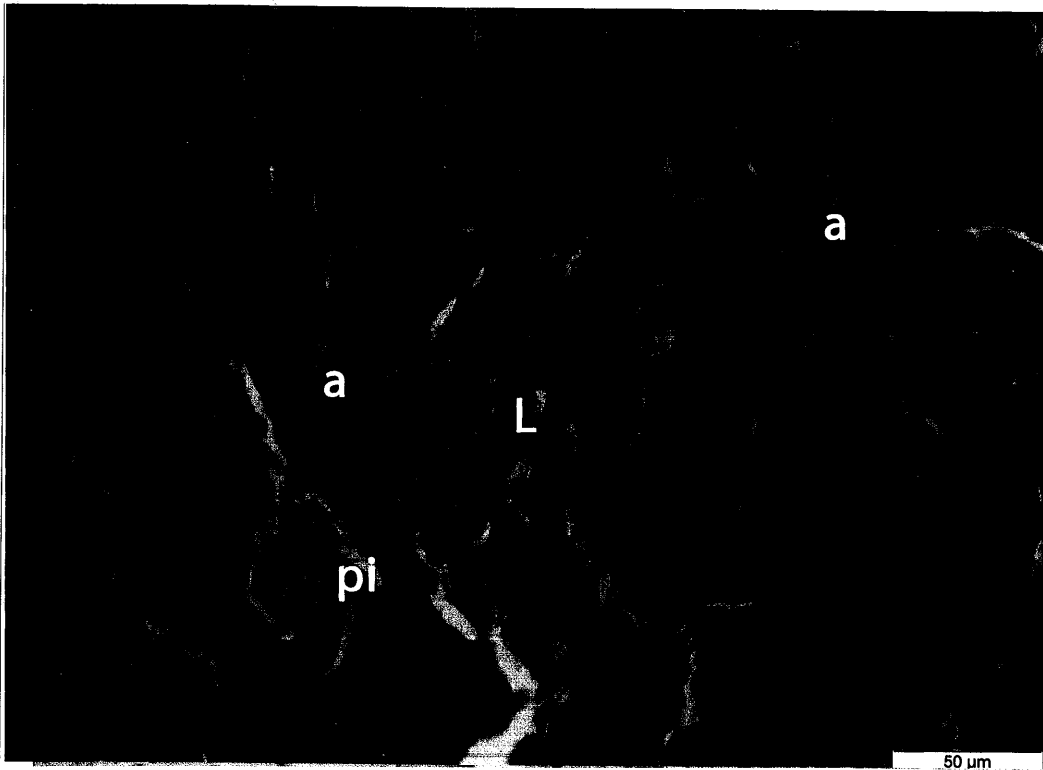
Resim 11. Dişi rat. Kontrol grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

a: Asinuslarda orta, L: Langerhans adacığında kuvvetli derecede immunoreaktivite.



Resim 12. Dişî rat. Sham grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

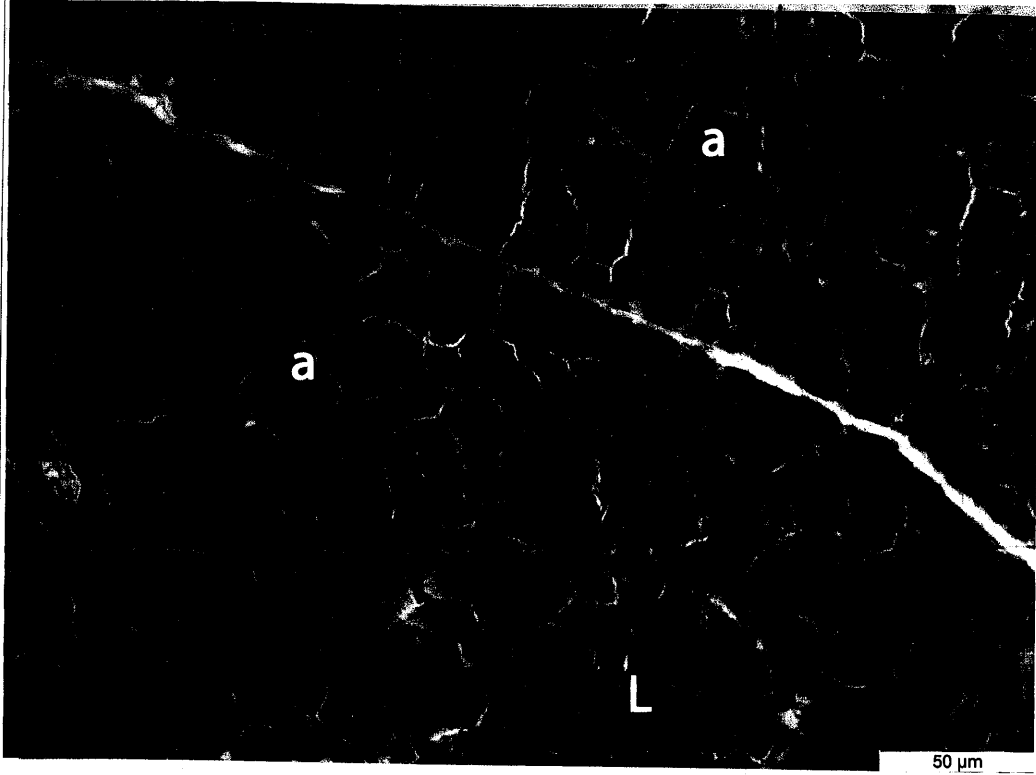
a: Asinoslarda, pe: Pars ekskretoryada ve de: Duktus ekskretoryusta orta derecede immunoreaktivite.



Resim 13. Dişî rat. Tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

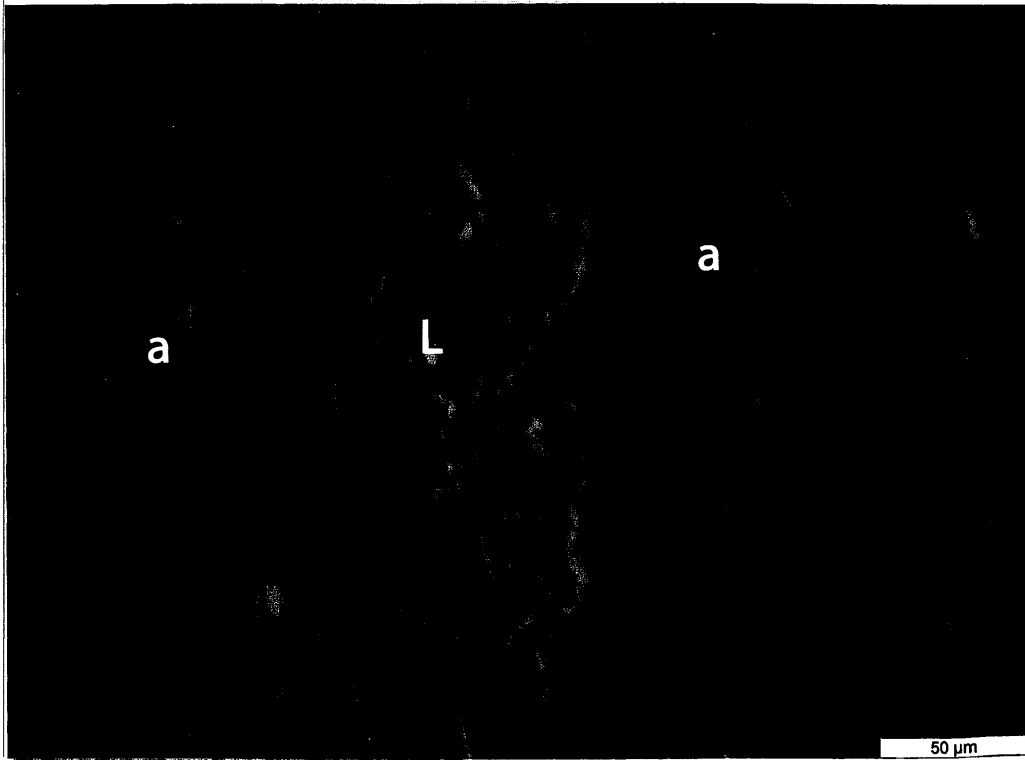
a: Asinoslarda ve pi: Pars inisyaliste orta, L: Langerhans adacığında kuvvetli derecede immunoreaktivite.

Diabet ve diabet+tarçın grubu dişi ratların pankreas dokusunda asinuslar, pars inisyalis, pars ekskretorya ve duktus ekskretoryusun NGF immunoreaktivitesi yönünden kontrol grubuyla benzer özellikte olduğu belirlendi. Diabet grubunda Langerhans adacıklarında zayıf diffüz sitoplazmik, diabet+tarçın grubunda ise orta derecede diffüz sitoplazmik immunoreaktivite tespit edildi (Tablo 5, Resim 14, 15).



Resim 14. Dişi rat. Diabet grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

a: Asinoslarda orta, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite.

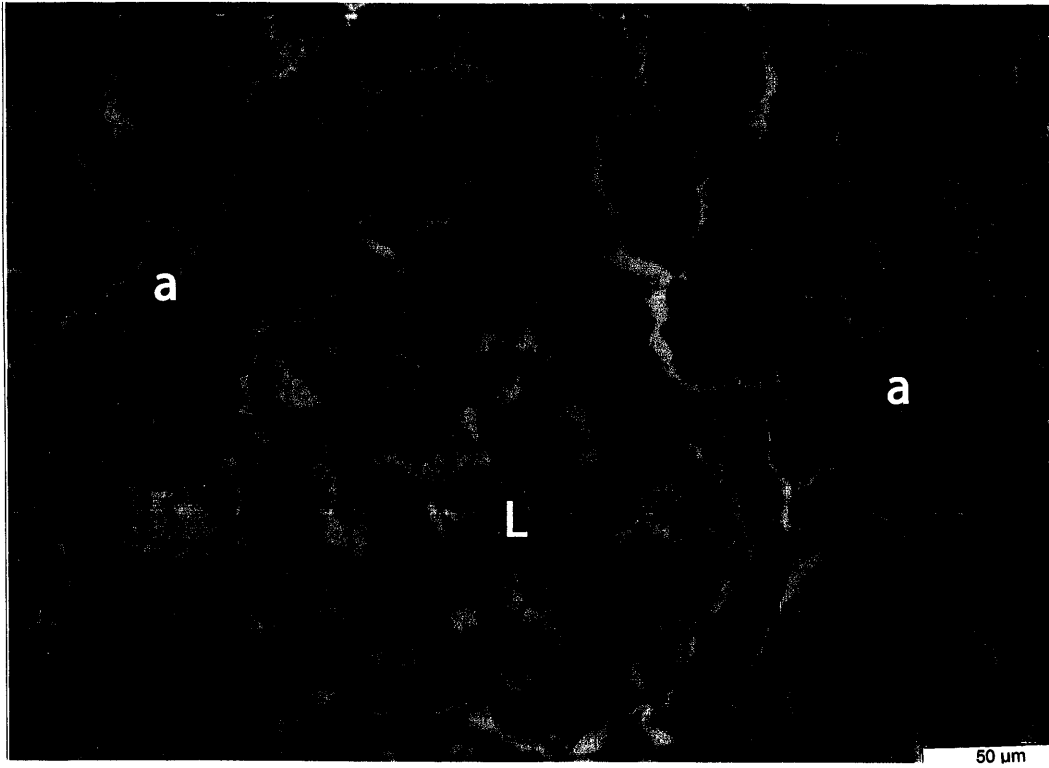


Resim 15. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

a: Asinoslarda ve L: Langerhans adacığında orta derecede immunoreaktivite.

### 3. 4. 1. 2. Erkek Ratların Pankreas Dokusundaki NGF İmmunoreaktivitesi Bulguları

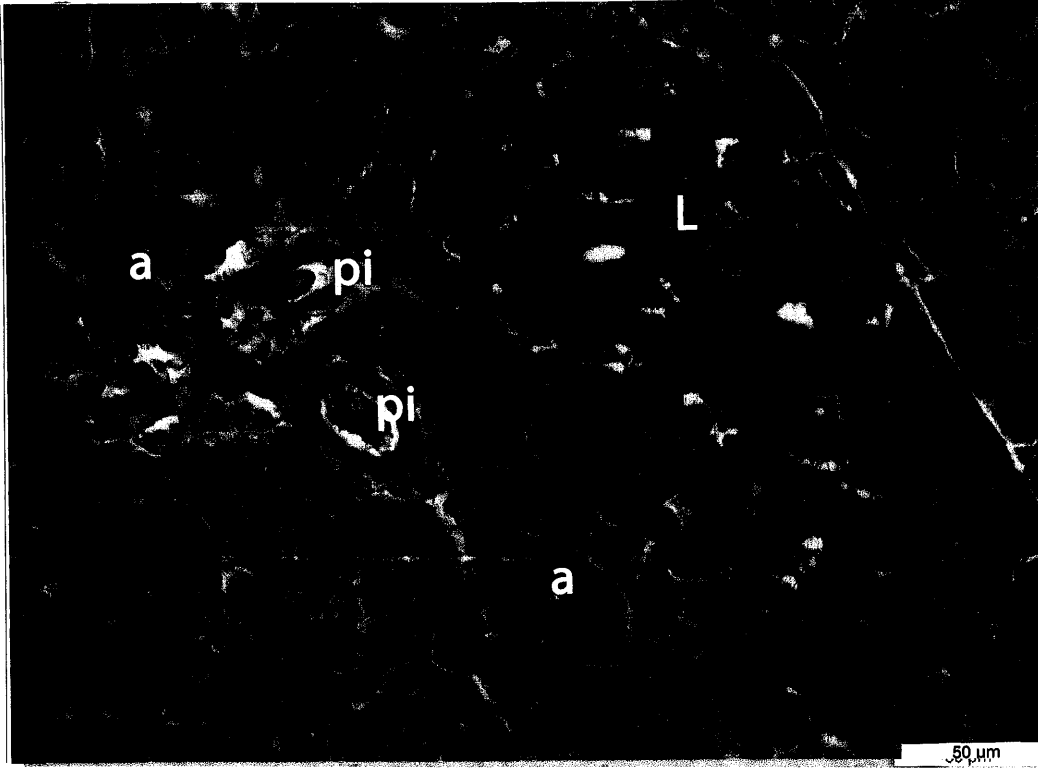
Kontrol, sham ve tarçın grubu erkek ratların pankreas dokusunda ekzokrin ve endokrin kısımlarda NGF immunoreaktivitesi belirlendi. Asinuslar, pars inisyalis, pars ekskretorya ve duktus ekskretoryusun epitel hücrelerinde orta derecede diffüz sitoplazmik reaksiyon görüldü. Langerhans adacıklarında kuvvetli diffüz sitoplazmik immunoreaktivite tespit edildi (Tablo 5, Resim 16, 17,18).



Resim 16. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

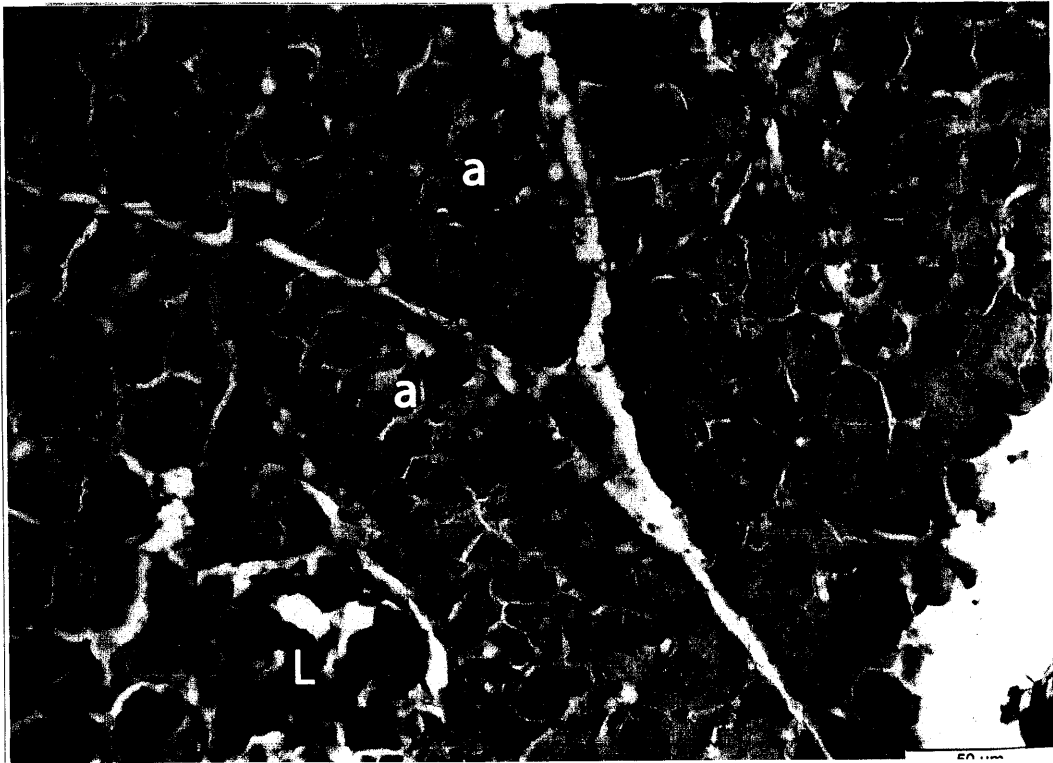
a: Asinoslarda orta, L: Langerhans adacığında kuvvetli derecede immunoreaktivite.





Resim 17. Erkek rat. Sham grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

a: Asinularda ve pi: Pars inisyaliste orta, L: Langerhans adacığında kuvvetli derecede immunoreaktivite.



Resim 18. Erkek rat. Tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

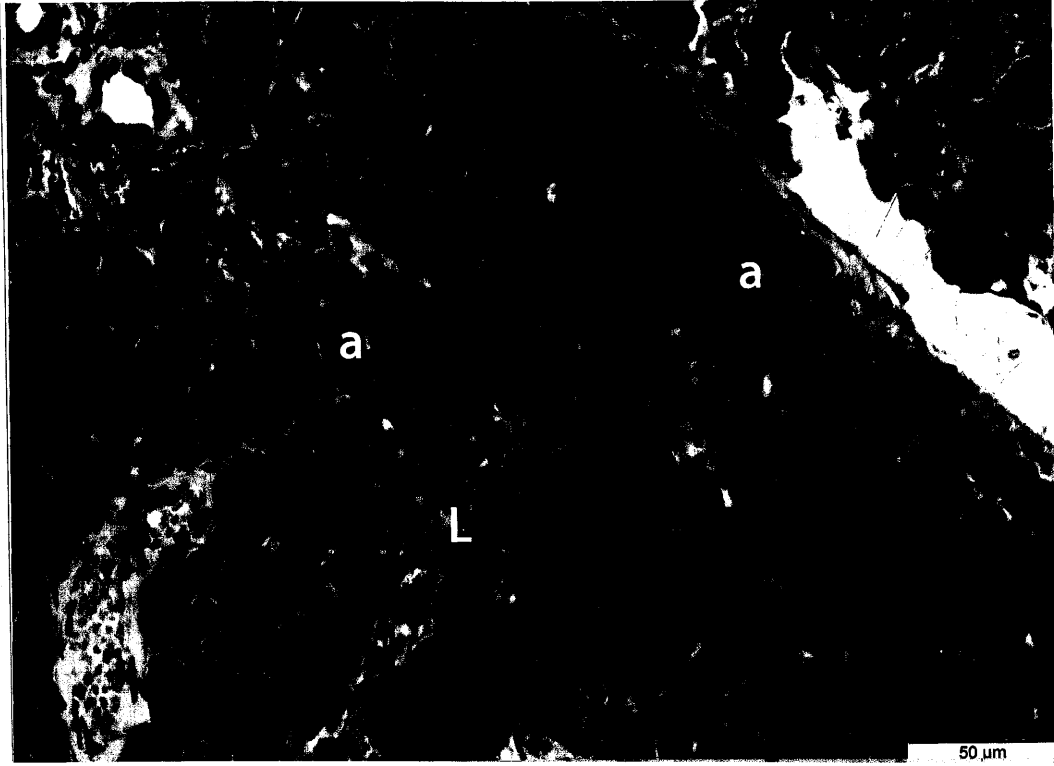
a: Asinularda orta, L: Langerhans adacığında kuvvetli derecede immunoreaktivite.

Diabet ve diabet+tarçın grubu erkek ratların pankreas dokusunda asinuslar, pars inisyalis, pars ekskretorya ve duktus ekskretoryusun NGF immunoreaktivitesi yönünden kontrol grubuyla benzer özellikte olduğu belirlendi. Diabet grubunda Langerhans adacıklarında zayıf diffüz sitoplazmik, diabet+tarçın grubunda ise orta derecede diffüz sitoplazmik immunoreaktivite tespit edildi (Tablo 5, Resim 19, 20).



Resim 19. Erkek rat. Diabet grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.

a: Asinuslarda orta, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite.



Resim 20. Erkek rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda NGF immunoreaktivitesi.  
a: Asinoslarda ve L: Langerhans adacığında orta derecede immunoreaktivite.



Resim 21. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda NGF negatif kontrol.  
a: Asinuslar, pi: Pars inisyalis.

Genel olarak bakıldığında bütün grupların pankreas dokusunda NGF immunoreaktivitesinin olduğu görüldü. Ayrıca immunoreaktivitenin görüldüğü bölgeler, özelliği ve şiddeti bakımından dişi ve erkek pankreas dokuları arasında bir fark olmadığı belirlendi.

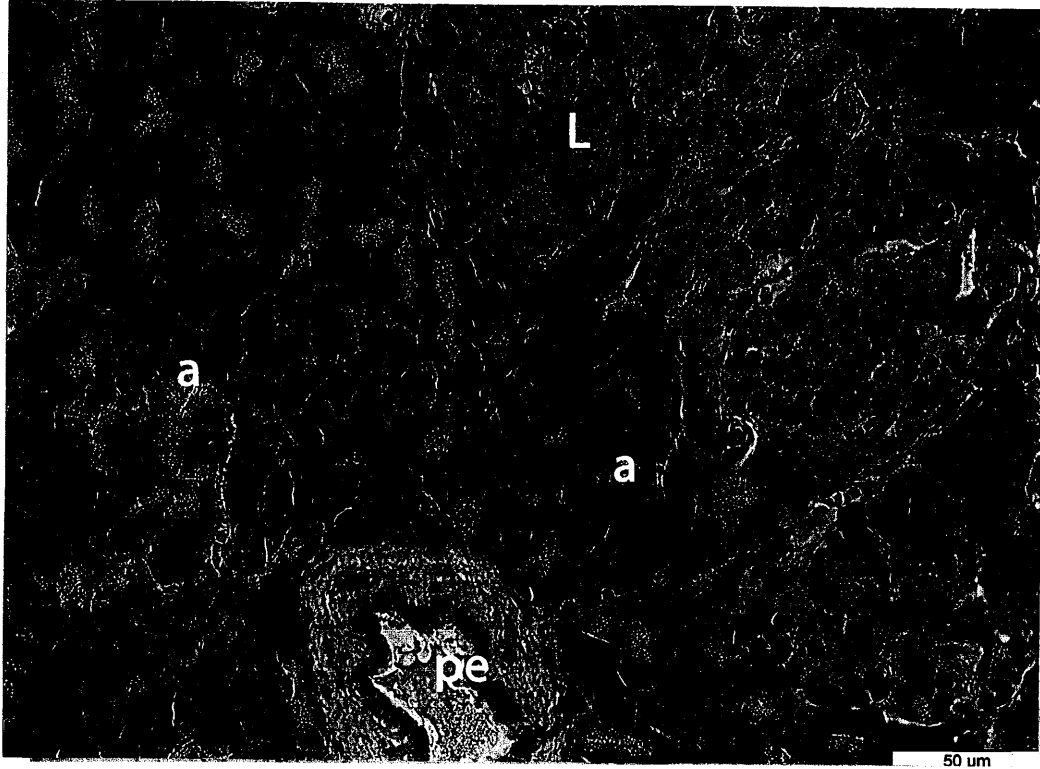
Tablo 5. Dişi ve erkek ratların pankreas dokusundaki NGF immunoreaktivitesinin semikantitatif analiz sonuçları.

Dişi (n: 30) ve Erkek (n: 30)	Kontrol n: 12	Sham n: 12	Tarçın n: 12	Diabet n: 12	Diabet+tarçın n: 12
Asinuslar	2	2	2	2	2
Pars inisyalis	2	2	2	2	2
Pars ekskretorya	2	2	2	2	2
Duktus ekskretoryus	2	2	2	2	2
Langerhans adacıkları	3	3	3	1	2

### 3. 4. 2. Trk-A İmmunoreaktivitesi

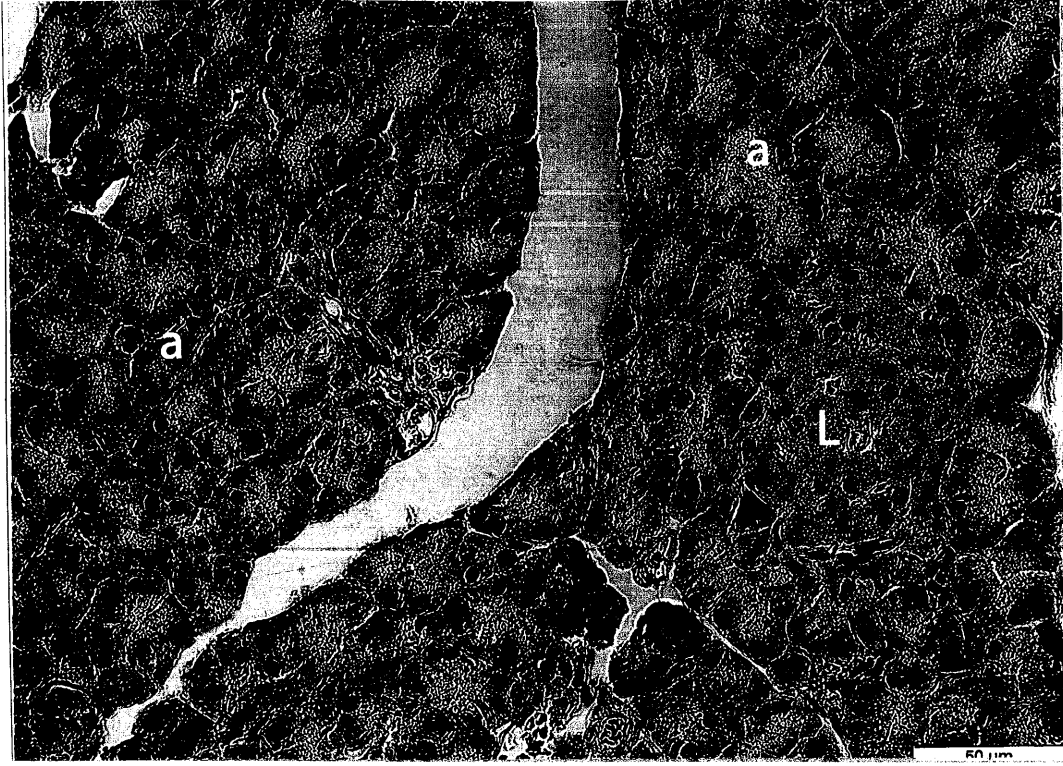
#### 3. 4. 2. 1. Dişi Ratların Pankreas Dokusunda Trk-A İmmunoreaktivitesi

Kontrol, sham ve tarçın grubu ratların pankreas dokusunda asiner hücrelerin sitoplazmasında kuvvetli derecede, granüler özellikle Trk-A immunoreaktivitesi belirlendi. Pars inisyalis, pars ekskretorya, duktus ekskretoryus ve kan damarlarında reaksiyon olmadığı görüldü. Langerhans adacıklarında ise zayıf derecede, diffüz sitoplazmik immunoreaktivite olduğu tespit edildi (Tablo 6, Resim 22, 23, 24).



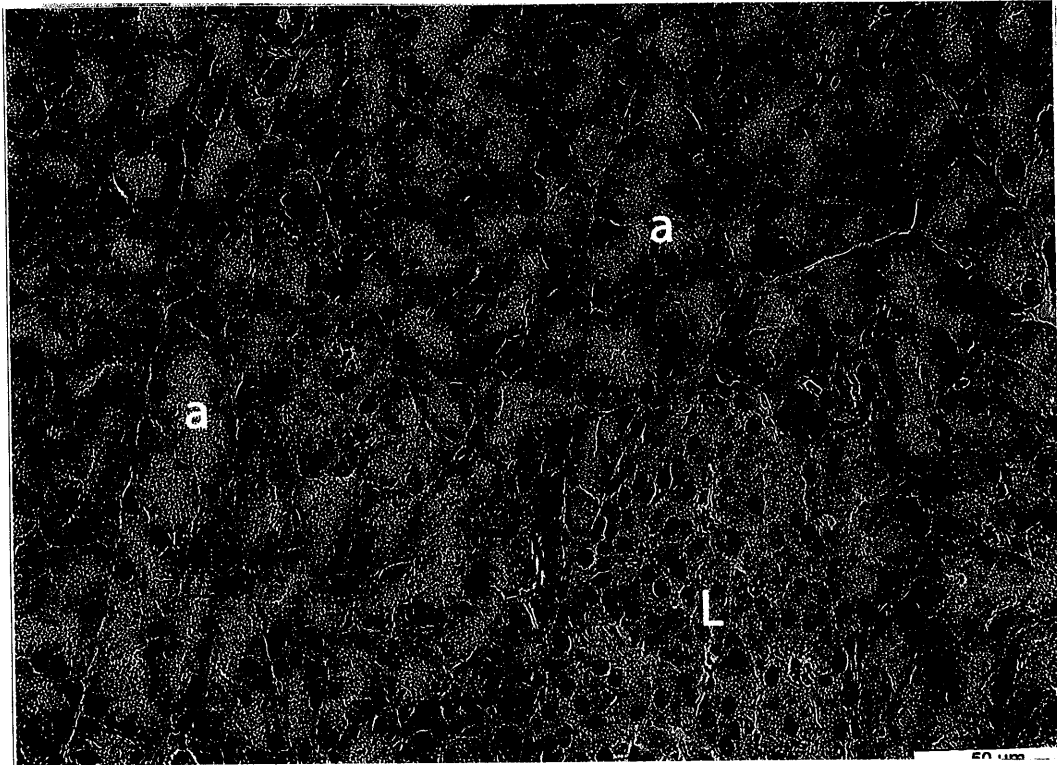
Resim 22. Dişi rat. Kontrol grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

a: Asinüslerde kuvvetli, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite, pe: Pars ekskretoryada immunoreaktivite yokluğu.



Resim 23. Dişi rat. Sham grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

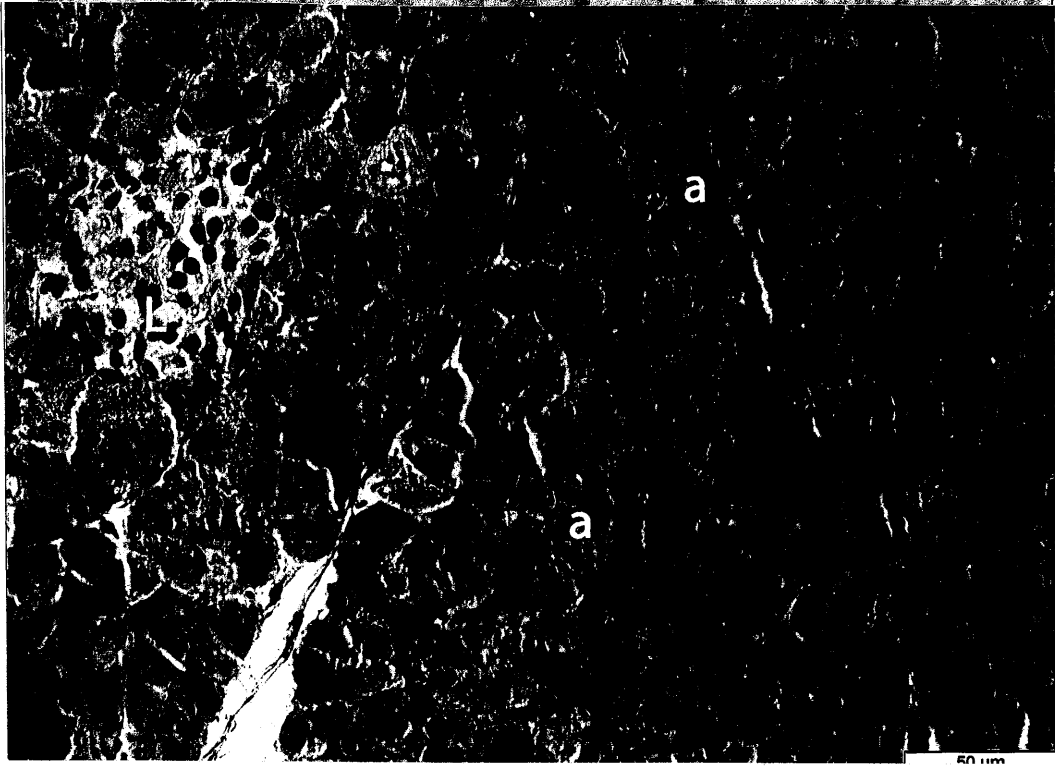
a: Asinularda kuvvetli, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite.



Resim 24. Dişi rat. Tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

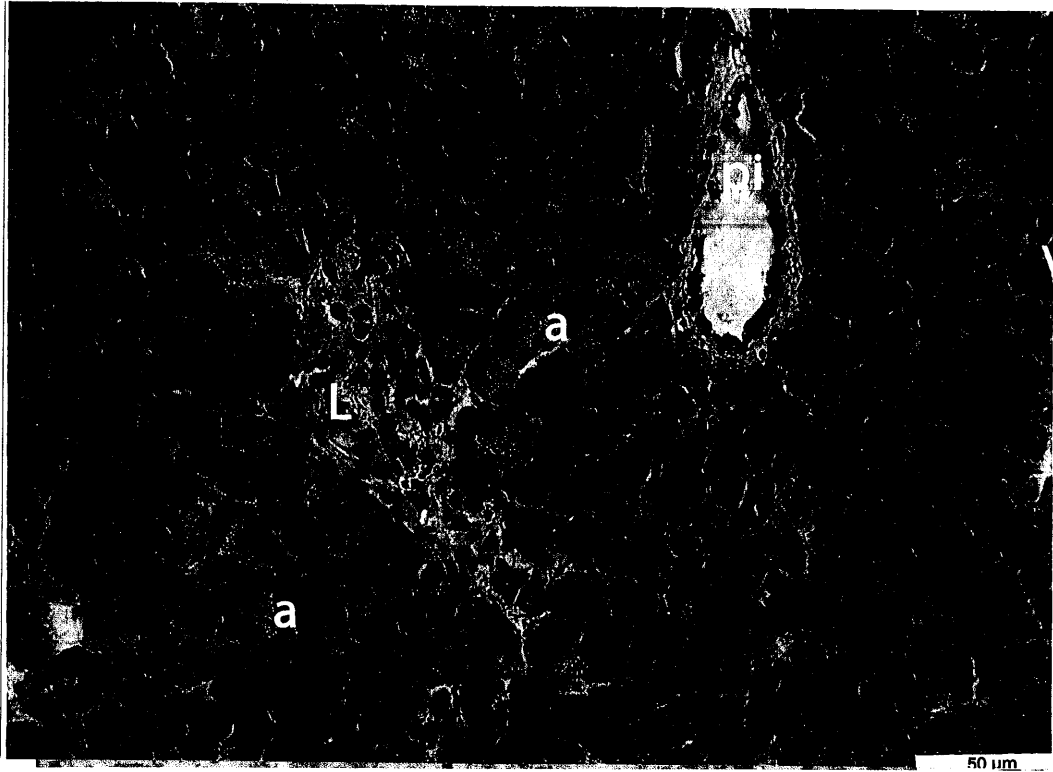
a: Asinularda kuvvetli, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite.

Diabet ve diabet+tarçın grubu dişi ratların pankreas dokusunda asiner hücrelerde ve pankreas kanallarındaki Trk-A immunoreaktivitesi kontrol grubu ile benzer özellikler gösterdi. Kontrol grubundan farklı olarak diabet ve diabet+tarçın gruplarında Langerhans adacıklarında immunoreaktivite olmadığı belirlendi (Tablo 6, Şekil 25, 26).



Resim 25. Dişi rat. Diabet grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

a: Asinularda kuvvetli immunoreaktivite, L: Langerhans adacığında immunoreaktivite yokluğu.



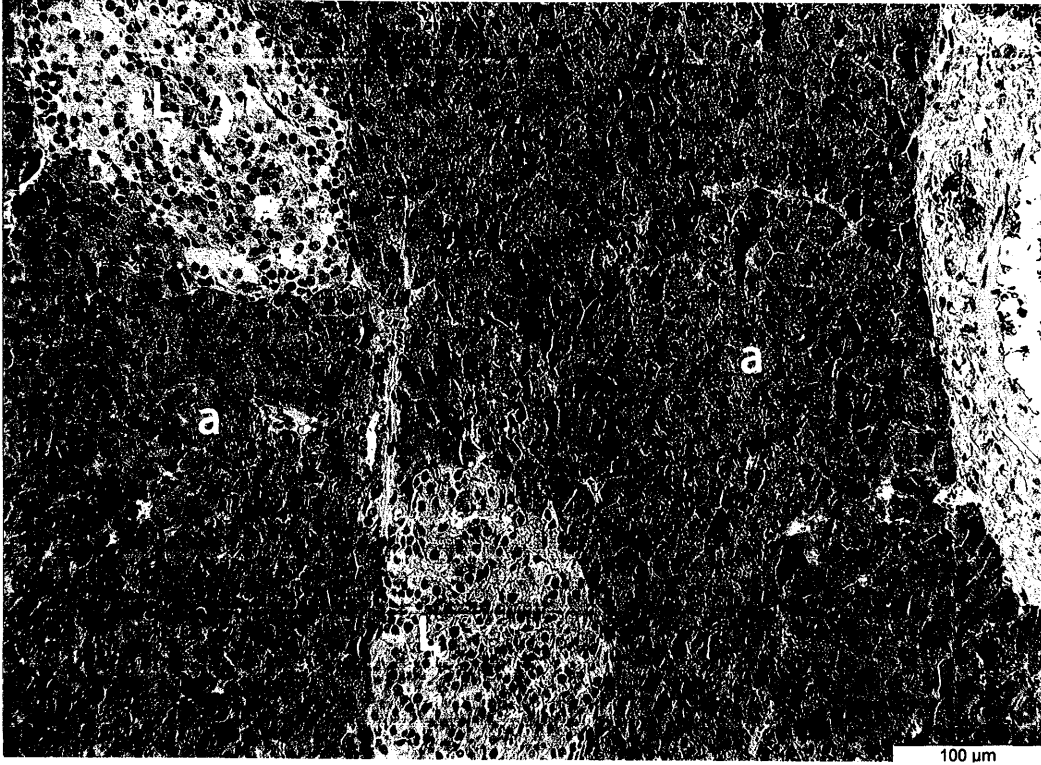
Resim 26. Dişi rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

a: Asinularda kuvvetli immunoreaktivite, pi: Pars inisyalis ve L: Langerhans adacığında immunoreaktivite yokluğu.



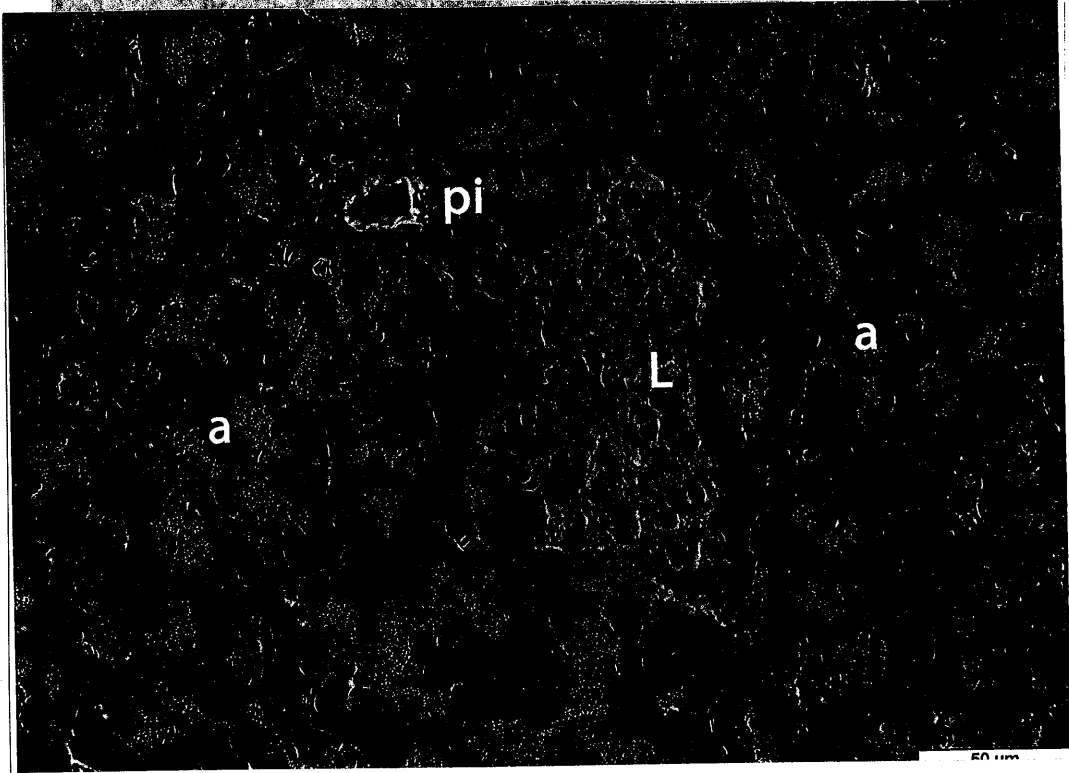
### 3. 4. 2. 2. Erkek Ratların Pankreas Dokusunda Trk-A İmmunoreaktivitesi

Kontrol, sham ve tarçın grubu ratların pankreas dokusunda asiner hücrelerin sitoplazmasında kuvvetli derecede, granüler özellikte Trk-A immunoreaktivitesinin olduğu belirlendi. Pars inisyalis, pars ekskretorya, duktus ekskretoryus ve kan damarlarında reaksiyon olmadığı görüldü. Langerhans adacıklarında ise zayıf derecede, diffüz sitoplazmik immunoreaktivite olduğu tespit edildi (Tablo 6, Resim 27, 28, 29).



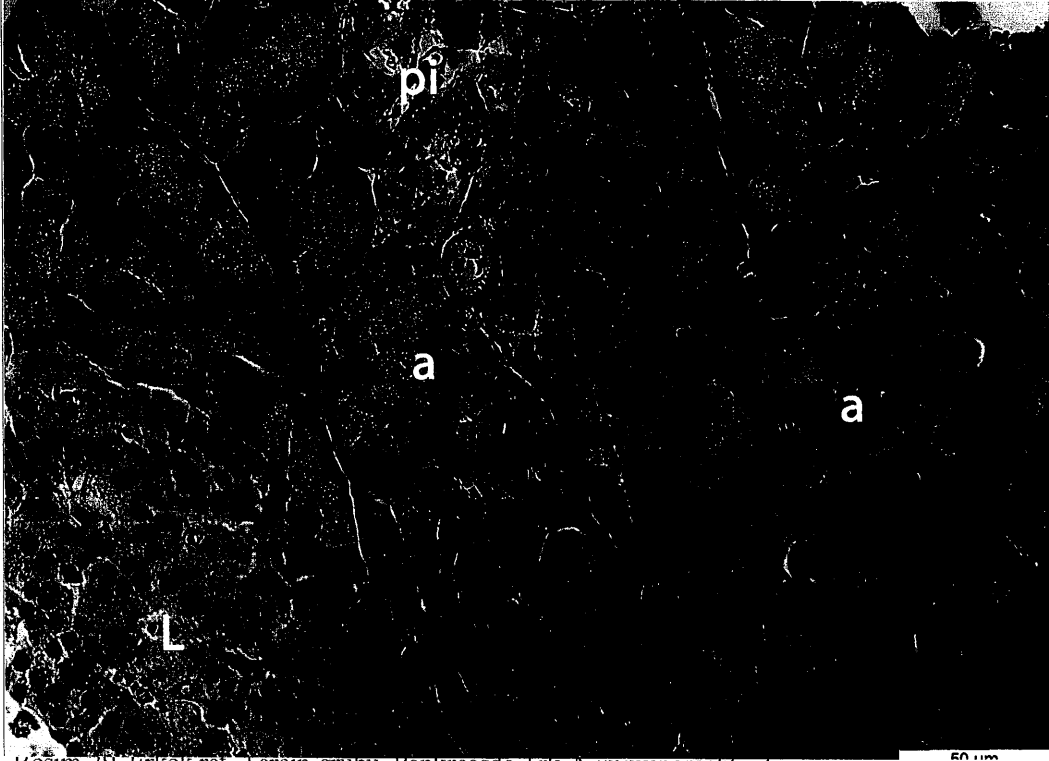
Resim 27. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

a: Asinularda kuvvetli, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite.



Resim 28. Erkek rat. Sham grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

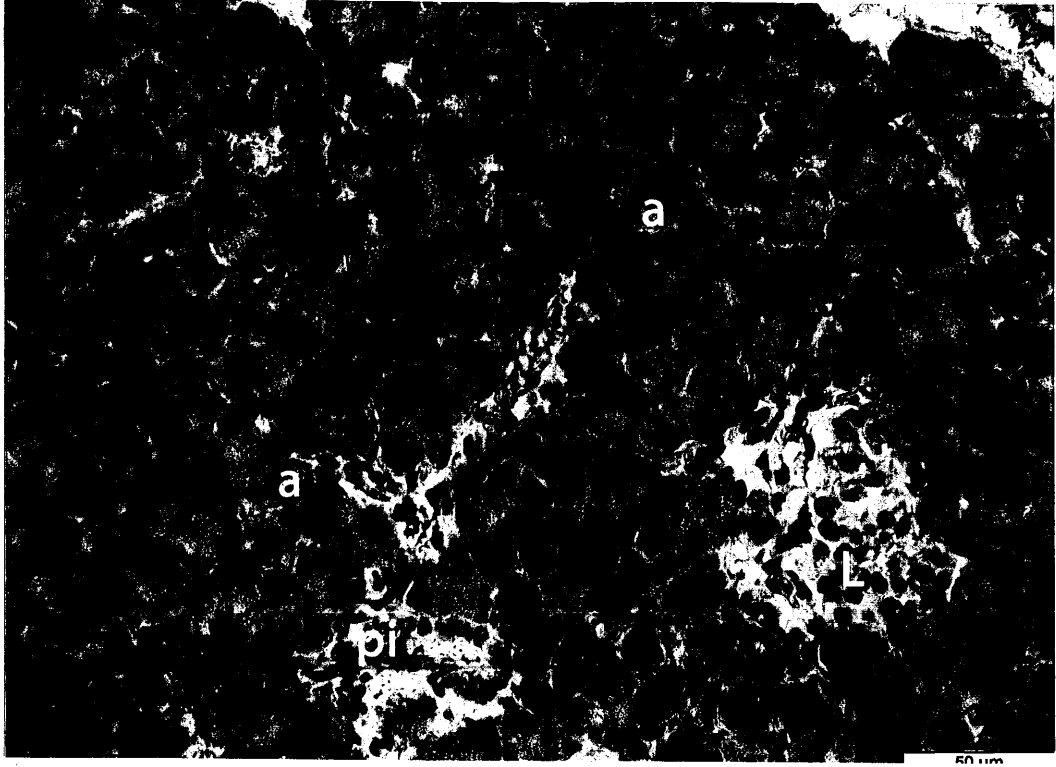
a: Asinularda kuvvetli, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite, pi: Pars inisyaliste immunoreaktivite yokluğu



Resim 29. Erkek rat. Tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

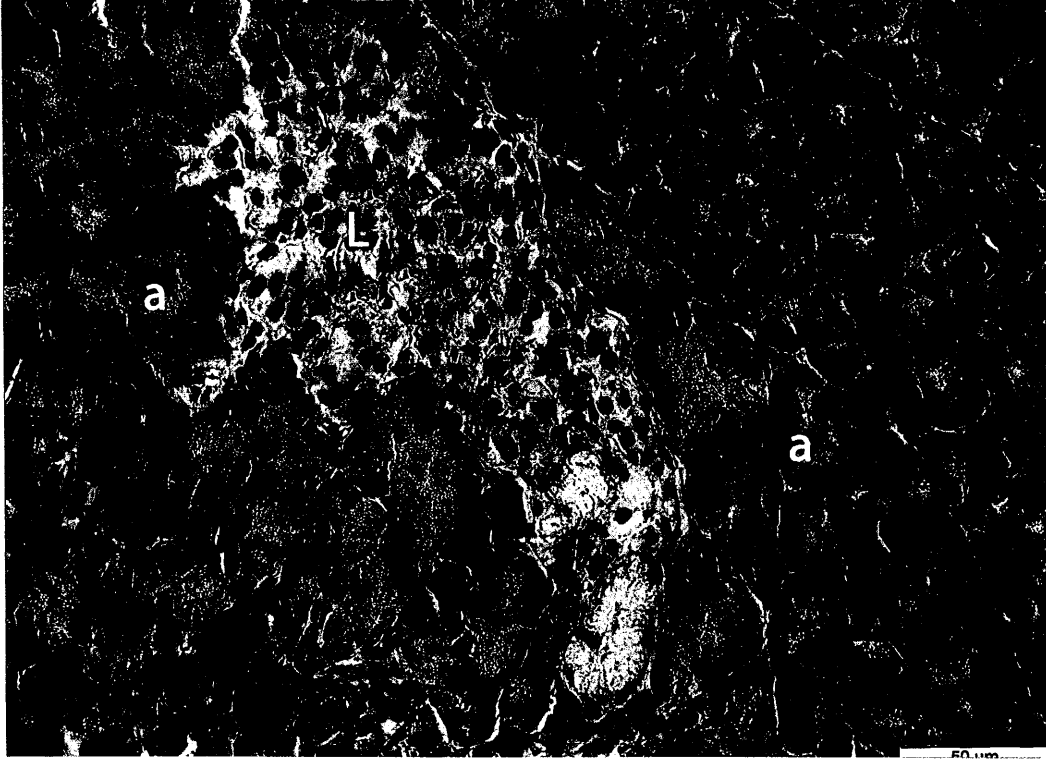
a: Asinularda kuvvetli, L: Langerhans adacığında zayıf derecede immunoreaktivite, pi: Pars inisyaliste immunoreaktivite yokluğu.

Diabet ve diabet+tarçın grubu erkek ratların pankreas dokusunda asiner hücrelerde ve pankreas kanallarındaki Trk-A immunoreaktivitesi kontrol grubu ile benzer özellikteydi. Kontrol grubundan farklı olarak diabet ve diabet+tarçın gruplarında Langerhans adacıklarında immunoreaktivite olmadığı belirlendi (Tablo 6, Resim 30, 31).



Resim 30. Erkek rat. Diabet grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

a: Asinuslarda kuvvetli derecede immunoreaktivite, L: Langerhans adacığında ve pi: Pars inisyaliste immunoreaktivite yokluğu.



Resim 31. Erkek rat. Diabet+tarçın grubu. Pankreasda Trk-A immunoreaktivitesi.

a: Asinüslerde kuvvetli derecede immunoreaktivite, L: Langerhans adacığında immunoreaktivite yokluğu.



Resim 32. Erkek rat. Kontrol grubu. Pankreasda Trk-A negatif kontrol.

a: asinuslar, L: Langerhans adacığı, de: Duktus ekskretoryus, pe: Pars ekskretorya.

Genel olarak bakıldığında bütün grupların pankreas dokusunda Trk-A immunoreaktivitesi görüldü. Ayrıca immunoreaktivitenin görüldüğü bölgeler, özelliği ve şiddeti bakımından dişi ve erkek ratlar arasında bir fark olmadığı belirlendi.

Tablo 6. Dişi ve erkek ratların pankreas dokusundaki Trk-A immunoreaktivitesinin semikantitatif analiz sonuçları.

Dişi (n:30) ve Erkek (n: 30)	Kontrol n: 12	Sham n: 12	Tarçın n: 12	Diabet n: 12	Diabet+tarçın n: 12
Asinuslar	3	3	3	3	3
Langerhans adacıkları	1	1	1	0	0

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabet hastalığında risk faktörlerinden biri olarak kabul edilen obezite (aşırı kilolu olma- şişmanlık) enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik ile birlikte gelişen, fiziksel aktivite azlığı ya da hareketsiz yaşam ve sağlıksız beslenme düzeninin de etki ettiği kronik bir hastalıktır. Genetik ve çevresel etkilerle meydana gelen obeziteye çoğunlukla sentetik kimyasallar ve bazı fitoöstrojenler gibi doğal gıda bileşenleri de neden olmaktadır. Bunların adipositlerin yapısını değiştirdiği ifade edilmektedir (Altunkaynak ve Özbek 2006, Kayar ve Utku 2013, Lumbrano ve ark. 2013). Tarçının vücut ağırlığı ve yağ kütlesi üzerindeki etkilerine bakıldığı zaman fare adiposit gen ekspresyonu regülasyonunu sağladığı belirlenmiş, obez diabetik dişi ratlarda tarçın ekstraktı uygulaması ile (200mg/kg ve 400 mg/kg ) vücut ağırlığı ve vücut yağ kütlesinin azaldığı, karaciğer enzimlerinin ve lipid düzeyinin normal seviyeye ulaştığı, serum insülin düzeylerinin arttığı, glikoz ve leptin düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (Cao ve ark. 2010, Shalaby ve Saifan 2014). Benzer şekilde tarçın içeren gıda takviyesi kullanımının obez ya da kilolu pre-diabetik ve tip 2 diabetli kadın ve erkek hastalarda açlık kan glikozu, beden kitle indeksi, vücut ağırlığı ve yağ kütlesini önemli derecede azalttığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Vafa ve ark. 2012, Liu ve ark. 2015). Çalışmamızda dişi ratlarda diabet ve diabet+tarçın grubununun 17. gün ağırlık ortalamalarında birinci güne oranla düşüş olduğu; ancak, çalışma sonunda diabet ve diabet+tarçın grubu arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlendi. Erkek ratlarda ise diabet, diabet+tarçın gruplarının ağırlık ortalamalarında düşme olduğu, özellikle diabet+tarçın grubundaki ağırlıkların belirgin derecede düştüğü görüldü. Erkek ratlardan elde edilen sonuçların belirgin düzeyde farklılık göstermesi tarçın uygulamasının diabetik erkek ratlarda ağırlıkların azalmasına etki edebileceğini düşündürdü.

Tarçının dişi farelerde yüksek kan glikozunu düşürücü, lipid metabolizmasını düzenleyici, karbonhidratların barsaklardan emilimini yavaşlatıp kan şekerini baskılayıcı etkisi olduğu ve insülin benzeri etki göstererek tip 2 diabet hastalığında iyileştirici rolü olabileceği belirtilmiştir (Cheng ve ark. 2012, Kim ve ark. 2006). Rahman ve ark. (2010)'nın yaptığı çalışmada diabetli dişi ratlara tarçın ekstraktı uygulanmış ve uygulanan tarçın ekstraktı dozuna bağlı olarak kan glikoz, TGL, TC, LDL-C, ALT, AST düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Diabetik dişi ratlarda tarçın ekstaktı uygulaması ile

tarçın polifenollerinin uygulanan doz ile orantılı olarak kan glikoz düzeylerinin azalıp plazma insülin düzeylerinin arttığı ifade edilmiştir (Jia ve ark. 2009). Fakat diabetik dişi ve erkek ratlarda günlük insan dozu 6 gr olarak baz alınıp 200 gr rat için 120 mg/kg tarçın ekstraktı tek doz olarak uygulandıktan sonra yüksek kan glikozunun düştüğünün belirlenmesi ve karaciğer, böbrek ve pankreas dokularında histokimyasal olarak herhangi bir toksik etkiye rastlanmamış olması tarçının olumlu etkileri olarak düşünülmüştür. Bu durumda tarçın uygulama dozunun önemsiz olduğu öne sürülmüştür (Ranasinghe ve ark. 2012). Bu çalışmaların aksine tip 2 diabetli 35 hastaya 1gr tarçın içeren kapsüller sabah ve akşam bir tane olacak şekilde verilmiş çalışma sonunda uzun süreli tarçın kullanımının glikoz düzeylerini değiştirmedeği belirlenmiş ve tarçının diabet tedavisinde kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (Hasanzade ve ark 2013). Bizim çalışmamızda da literatür bilgilerinden (Jia ve ark. 2009, Ranasinghe ve ark. 2012) yola çıkarak diyabet oluşturulan ratlara 200 mg/kg olacak şekilde tek doz tarçın ekstraktı oral gavaj yoluyla 14 gün boyunca uygulandı. Çalışma sonunda elde ettiğimiz sonuçlara göre özellikle diabet+tarçın grubu erkek ratlarda yüksek kan şekeri düzeylerinde düşme olduğunun gözlenmesi bazı literatür (Jia ve ark. 2009, Rahman ve ark. 2010, Ranasinghe ve ark. 2012) bilgileri ile benzerlik gösterdi. Bu sonuçlar tarçının antidiabetik etkisinin doza ve cinsiyete göre farklılık gösterebileceğini düşündürdü.

Tarçının yapısında bulunan sinnamaldehitin diabetik ratlarda kan glikoz düzeylerini düşürdüğü, plazma insülin düzeylerini arttırdığı ve STZ ile zarar gören pankreas  $\beta$  hücrelerinde hasarlı olan hücreleri rejenere ettiği belirlenmiştir. Tarçının  $\beta$  hücrelerinden insülini serbest bırakarak glikoz düşürücü etki yaptığı ayrıca antioksidan etki ile  $\beta$  hücrelerini koruyup rejenere ettiği ifade edilmiştir (Subash-babu ve ark. 2014). Fakat sağlıklı bireylerde yüksek dozlarda sinnamaldehit verilmesinin pankreatik hücreleri deforme ettiği, hücrelerin çoğunda çekirdek değişimi olduğu, zimogen granüllerin tükendiği ayrıca kan damarlarının dilate ve sıkışık olduğu bildirilmiştir (Atalla ve El-Makawy 2007). Stz ile diabet oluşturulmuş ratların pankreas dokuları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde asiner hücrelerde ve Langerhans adacıklarında dejenerasyon olduğu belirlenmiş ayrıca, inflamasyon ve hemoraji gibi bulgulara da rastlandığı ifade edilmiştir (Elbe ve ark. 2015). Yapılan mikroskopik değerlendirmeler sonucunda tarçın grubu dişi ve erkek ratlarda pankreas dokusunda patolojik bir bulguya rastlanmamış, diabet grubu dişi ve erkek ratlarda Langerhans adacıklarındaki hücre yoğunluğunun

azaldığının görülmesi ve diabet+tarçın grubunda kontrole yakın bir hücre yoğunluğu tespit edilmesi tarçının hücrel rejenarasyon ve doku tamirinde rolleri olabileceğini düşündürmüştür.

Başlangıçta sinirlere özgü bir büyüme faktörü olarak keşfedilen NGF' nin yapılan primer hücre kültürlerinde fetüs ve erişkin pankreas dokusunda  $\beta$  hücrelerinden sentezlendiği belirlenmiş NGF' nin  $\beta$  hücrelerinin duyarlılığını ayarladığı ve sinir hücresi gelişimini uyardığı bildirilmiştir (Polak ve ark. 1993). Embriyonal ve fetal pankreasta Langerhans adacıklarındaki insülin salgılayan hücreler ve bunlarla bağlantılı olan küçük kanallarda Trk-A immunoreaktivitesi ve RT-PCR analizleri ile adacıkları çevreleyen mezenşimal hücrelerde NGF mRNA'sının tespit edilmesi pankreas gelişiminde ve insülin salgılayan hücrelerin embriyonal dönemdeki farklılaşma evrelerinde NGF ve Trk-A rolleri olabileceği kanısına varılmıştır (Miralles ve ark. 1998). Bizim çalışmamızdan elde edilen immunohistokimyasal bulgulara bakıldığında bütün grupların pankreas dokusunda ekzokrin ve endokrin kısımlarda NGF ve Trk-A immunoreaktivitesinin olduğu belirlendi. Bu sonuçlar pankreas dokusunun gelişiminde, ekzokrin ve endokrin pankreas hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan hücrel sinyallerin devamlılığının sağlanmasında ve bu bölgelerden sentezlenen hormonların sentez ve salınımında da NGF ve Trk-A' nın rollerinin olabileceğini düşündürmektedir.

NGF ve Trk-A nın pankreas dokusundaki dağılımı incelendiği çalışmalarda normal pankreasın ekzokrin kısmında orta, sinir tellerinde zayıf derecede diffüz sitoplazmik reaksiyon olduğu ve endokrin kısımda NGF immunoreaktivitesinin olmadığı belirlenmiştir (Schneider ve ark. 2001). Trk-A immunoreaktivitesinin pankreas kanallarında ve arterlerin tunika muskularis katmanında zayıf olduğu, adacık hücrelerinde ise orta derecede, sitoplazmik ve granüler tarzda olduğu belirtilmiştir (Schneider ve ark. 2001). Bir başka araştırmada pankreas dokusundaki NGF immunoreaktivitesinin kanallar, asiner hücreler ve sinir tellerinde zayıf, arter ve ven duvarında orta yoğunlukta olduğu bildirilmiştir. Trk-A immunoreaktivitesinin yalnızca sinir tellerinde, arter ve ven duvarında orta derecede olduğu ifade edilmiştir. Kronik pankreatitli hastaların pankreas dokularında ise NGF ve Trk-A immunoreaktivitesinin artış gösterdiği belirtilmiştir. Bu sonuçların NGF / Trk-A yolu etkileşimlerinin morfolojik değişimlere ve ağrı sendromuna neden olabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (Friess ve ark. 1999). Çalışmamızda literatür (Friess ve ark. 1999, Schneider ve ark. 2001) bilgileri ile benzer şekilde ratların



pankreas dokusunda asinuslarda, pankreas kanallarında, ve Langerhans adacıklarında diffüz sitoplazmik NGF immunoreaktivitesi olduğu belirlendi. Asinuslar ve Langerhans adacıklarında Trk-A immunoreaktivitesi olduğu tespit edildi. Asiner hücrelerdeki Trk-A immunoreaktivitesinin granüler özellikte olması literatür (Schneider ve ark. 2001) verileri ile benzerdi fakat literatür verilerinin aksine Langerhans adacıklarında diffüz sitoplazmik Trk-A immunoreaktivitesi olduğu belirlendi. Bu veriler pankreas dokusu tarafından sentezlenip salgılandığı belirlenen NGF ve Trk-A'nın sentezlenmesinde hücrel farklılıkların olabileceğini düşündürdü.

Diabet oluşturulduktan sonra pankreas dokusu histolojik olarak incelendiğinde Langerhans adacıklarındaki hücrelerin sayılarının azaldığı, western blot analizlerinde ise NGF ve Trk-A protein düzeylerinde düşüş olduğu belirlenmiştir (Sposato ve ark. 2007). Ratların pankreas dokusunda NGF ve insülin sinyallerinin bloke edilmesi ile hayatta kalan hücre sayısının kontrole oranla düştüğü, 16 saat boyunca glikoz kültürüne alınan hücrelerin yaklaşık %17' sinin apoptozise uğradığı görülmüştür. Bu durumun NGF ile kısmen, insülin ile tamamen ortadan kaldırılabilirdiği ifade edilmiştir (Navarro-Tableros ve ark. 2004). Benzer şekilde çalışmamızda diabet ve diabet+tarçın grubu ratlarda Langerhans adacıklarındaki hücreliliğin azaldığı, NGF immunoreaktivitesini önemli ölçüde düşüştüğü, Trk-A immunoreaktivitesini ise tamamen ortadan kalktığı belirlendi. Bu veriler STZ uygulamasının adacık hücrelerine zarar vermesi sonucu NGF ve Trk-A düzeylerindeki değişimlere neden olabileceğini akla getirdi.

Sağlıklı bireylerde pankreatik  $\beta$  hücreleri tarafından hem üretildiği hem sentezlendiği belirlenen NGF'nin parakrin ve otokrin yollarla Na kanal yoğunluğunu ayarladığı ve insülin salınımını düzenlediği ifade edilmiştir (Vidaltamayo ve ark. 2002). Yapılan hücre kültürü çalışmalarında dişi ratların  $\beta$  hücreleri glikoz kültürüne konulduğunda NGF düzeylerinin 3 kat arttığı, NGF kültürüne konulduğunda Trk-A mRNA' larının 6 kat arttığı bildirilmiştir (Rosenbaum ve ark. 1998). Ayrıca NGF salgısının artışına bağlı olarak insülin salgısının da arttığı (Rosenbaum ve ark. 2001) ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda diabet-tarçın grubu ratlarda Langerhans adacıklarında azalmış olan NGF immunoreaktivitesinin tarçın ekstraktı uygulandıktan sonra kontrole yakın düzeyde arttığı, Trk-A immunoreaktivitesinin değişmediği tespit edildi. Bu sonuçlar tarçının adacık hücrelerindeki NGF salgısında artışa neden olduğunu ve buna

bağlı olarak diabette artmış olan kan glikozu düzeylerinin düzenlenmesinde NGF'nin rolleri olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda tarçın uygulamasının canlı ağırlık ve açlık kan şekeri üzerine olan etkileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde özellikle diabetik erkek ratlarda tarçın uygulamasının ağırlık ve kan glikozu düzeylerindeki düşüşlerde etkili olabileceği düşünüldü. İmmunohistokimyasal olarak pankreas dokusunda NGF ve Trk-A dağılımına bakıldığında immunoreaktivitenin şiddeti, görüldüğü bölgeler ve özelliği bakımından cinsiyetler arasında farklılık olmadığı belirlendi. Diabet oluşturulduktan sonra ratların Langerhans adacıklarındaki NGF immunoreaktivitesinin azaldığı, Trk-A immunoreaktivitesinin ise tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Diabetli ratlara tarçın uygulandıktan sonra pankreas dokusunda NGF düzeylerinde artış, Trk-A düzeylerinde ise bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Bu verilerden yola çıkarak tarçın uygulamasının yüksek kan glikozunu düşürmede etkili olduğu ve Langerhans adacıklarındaki NGF düzeylerinde artış meydana getirerek diabet hastalığının tedavisinde ve diabete bağlı olarak meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesinde olumlu etkileri olabileceği sonucuna varıldı.

## 5. KAYNAKLAR

- Akbarzadeh A. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J Clin. Biochem.*, 22 (2): 60-64.
- Allen WR, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung JO. (2013). Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann. Fam. Med.*, 11 (5): 452-459.
- Aloe L, Levi-Montalcini R. (1977). Mast Cells increase in tissues of neonatal rats injected with the Nerve Growth Factor. *Brain Res.*, 133: 358-366.
- Aloe L, Bracci-Laudiero L, Alleva E, Lambiase A, Micera A, Tirassa P. (1994). Emotional Stress induced by parachute jumping changes blood Nerve Growth Factor levels and the distribution of Nerve Growth Factor receptors in lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.*, 91(22): 10440-10444.
- Aloe L. (2004). Levi-Montalcini R.: The discovery of Nerve Growth Factor and modern neurobiology. *Trends in Cell Biol.*, 14 (7): 395-9.
- Altunkaynak BZ, Özbek E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Derg.*, 13 (4): 138-142.
- Anderson RA, Broadhurst LC, Polansky MM, Schmidt FW, Kahan A, Flanagan VP, Schoene WN, Graves JD. (2004). Isolation and characterization of polyphenol type-a polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J. Agric. Food Chem.*, 52: 65-70.
- Annabritanica. (1990). *Tarçın*, 20: 404-405.
- Aslan M, Orhan N. (2012). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Mised*, 23-24: 27-38.
- Atalla S, El-Makawy A. (2007). Could cinnamaldehyde be harmful? histological, cytogenetical and biochemical studies on its effect on some organs of mice. *The Egyptian Journal of Histology*, 30 (2): 447- 464.
- Atlas keşif kitaplığı. (2009). Hoş tatlar, acılar ve kokular baharat atlası özel koleksiyon. 19.
- Bacha JW, Bacha LM. (2000). *Veretinary Histology*, 2. Baskı, p:121.
- Bağrıaçık N. (1997). Diabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *Diabetes Mellitus Sempozyumu*. 9-18.
- Bayar M, Özer B, Beştaş A, Çeribaşı S, Özercan İ. (2010). Effects of anti-NGF on apoptosis in rats with experimentally induced sepsis model. *Türk. Klin. Med. Sci.*, 30(4): 1127-33.
- Berker E. (2005). Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg.*, 51: 1-5.
- Brancucci A, Kuczewski N, Vaceuszach S, Ocattaneo A, Domenici L. (2004). Nerve Growth Factor favours longterm depression over long-term potentiation in layer II-III neurones of rat visual cortex. *J. Physiol.*, 559:2; 497-506.
- Broadhurst LC, Polansky MM, Anderson RA. (2000). Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J. Agric. Food Chem.*, 48: 849- 852.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. (2003). Cell deficit and increased cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52: 102-110.

- Cao H, Graves DJ, Anderson RA. (2010). Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes. *Phyomedicine*, 17: 1027-1032.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L. (2009). NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokines to metabokines. Relevance to neuropsychiatric and cardiometabolic diseases. *Riv. Psichiatr.*, 44 (2): 79-87.
- Chandrakala SJ, Bhatwadekar AD, Jiang Y, Boulton ME, Steinle JJ, Grant MB. (2012). Nerve Growth Factor promotes endothelial progenitor cell-mediated angiogenic responses. *IOVS*, 53 (4): 2030-37.
- Cheng MD, Khun P, Poulev A, Rojo LE, Lila AM, Raskin I. (2012). In vivo and in vitro anti diabetic effects of aqueous cinnamon extract and cinnamon polyphenol-enhanced food matrix. *Food Chem.*, 135 (4): 2994-3002.
- Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. (1954). Nerve Growth-Stimulating Factor isolated from sarcomas 37 and 180. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 40 (10):1014-8.
- Cohen S. (1960). Purification of a nerve growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum. *Proc. N. A. S.*, 46: 302-311.
- Colafrancesco V, Coassin M, Simona Rossi S, Aloe L. (2011). Effect of eye NGF administration on two animal models of retinal ganglion cells degeneration. *Ann. Ist. Super Sanità*, 47 (3); 284-289.
- Dang C, Zhang Y, Ma Q, Shimahara Y. (2006). Expression of Nerve Growth Factor receptors is correlated with progression and prognosis of human pancreatic cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 21: 850-858.
- Darling TLJ, Petrides PE, Beguin P, Frey P, Shooter EM, Selby M, Rutter WJ. (1983). The biosynthesis and processing of proteins in the mouse 7S Nerve Growth Factor complex. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 22: 427-433.
- Darnaud J, Darnaud C. (2006). *Diyabet. Çeviri editörü: Ergüden I. 1. Baskı. Dost Kitabevi Yayınları.*
- Davies AM, Lumsden AGS, Rohrer H. (1987). Neural crest-derived proprioceptive neurons express NGF receptors but are not supported by NGF in culture. *Neurosci.*, 20: 37-46.
- Dolan ME. (1997). Inhibition of DNA repair as a means of increasing the antitumor activity of DNA active agents. *Adv. Drug. Del. Rev.*, 26:105-118.
- Elbe H, Öztürk F, Taşlıdere E, Çetin A, Doğan Z, Avcı S, Türköz Y. (2015). Wistar albino sıçanlarda streptozotocin ile oluşan diyabetik pankreas hasarında caffeic acid phenethyl ester (CAPE)'nin tedavi edici etkileri. *Muğla Sıtkı Koçman Üniv. Tıp Derg.*, 2 (1): 22- 29.
- Eurell JA, Frappier BL. (2006). *Textbook of veterinary histology. 6. Baskı, Blackwell Publishing, 316-317.*
- Faydacı G, Tarhan F, Gül AE, Erbay E, Kuyumcuoğlu U. (2004). Mesane çıkım obstrüksiyonunda Nerve Growth Factor reseptörünün rolü. *Türk. Ürol. Derg.*, 30(1): 72-79.
- Francke D, De Martinville B, Coussens L, Ullrich A. (1983). The human gene for the beta subunit of Nerve Growth Factor is located on the proximal short arm of chromosome 1. *Science*, 16; 222 (4629):1248-51.
- Friess H, Zhu ZW, Di Mola FF, Kulli C, Graber HU, Andren-Sandberg A, Zimmermann A, Korc M, Reinshagen, M, Büchler MW. (1999). Nerve Growth Factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.*, 230 (5): 615-624.
- Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. (1999). Streptozotocin-induced experimental diabetes in male wistar rats. *Gen. Physiol. Biophys.*, 18: 54-62.

- Ganda OP, Rossi AA, Like AA. (1976). Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes*, 25: 595-603.
- Gülmez N. (2010). Sindirim sistemi III: sindirim bezleri. İçinde: Özer A: Veteriner özel histoloji, 2. Basım, Nobel Yayın Dağıtım, p: 188-190.
- Hamburger V, Yip JW. (1984). Reduction of experimentally induced neuronal death in spinal ganglia of the chick embryo by Nerve Growth Factor. *J. Neurosci*, 4: 767-774.
- Hasanzade F, Toliat M, Emami AS, Emamimoghaadam Z. (2013). The effect of cinnamon on glucose of type II diabetes patients. *J. Tradit. Complement. Med.*, 3(3): 171-174.
- Heumann R. (1987). Regulation of the synthesis of Nerve Growth Factor. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 132: 133-150.
- Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. (2007). Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying and satiety in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 85: 1552-6.
- Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO, Hlebowicz A, Lindstedt S, Höglund P, Holst JJ. (2009). Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1 and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89: 815-21.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H. (1981). Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.*, 29: 577-580.
- Ionescu-Tirgoviste C, Gagniuc PA, Gubceac E, Mardare L, Popescu I, Dima S, Militaru M. (2015). A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci. Rep.*, 29; 5: 14634; doi: 10.1038/srep14634.
- Işık A. (2005). Ağrının fizyopatolojisi. *Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg.*, 51: 8-13.
- Jia Q, Liu X, Wu X, Wang R, Hu X, Li Y, Huang C. (2009). Hypoglycemic activity of a polyphenolic oligomer-rich extract of cinnamon (*Cinnamomum parthenoxylon*) bark in normal and Streptozotocin induced diabetic rats. *Phytotherapy*, 16: 744-750.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelly OR. (1993). *Basic histology*. Barış kitapevi, 7. Baskı. 375-378.
- Junqueira LC, Carneiro J. (2009). *Temel Histoloji/ text and atlas*. Çeviri editörleri: Solakoğlu S, Aytekin Y. Nobel Tıp Kitapevleri, 11. Baskı. 321-323.
- Kalyani RR, Margolis S. (2012). *Diyabet korunma, tanı ve tedavi rehberi*. Çeviri: Şensoy Ü. 1. Baskı. Bzd Yayın ve İletişim Hizmetleri.
- Kashibaa H, Uchidaa Y, Senbab E. (2002). Distribution and colocalization of NGF and GDNF family ligand receptor mRNAs in dorsal root and nodose ganglion neurons of adult rats. *Mol. Brain Res.*, 110: 52-62.
- Kayar H, Utku S. (2013). Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. *Mersin Üniv. Sağ. Bilim. Derg.*, 6(2): 1-8.
- Kierszenbaum AL. (2006). *Histoloji ve hücre biyolojisi*. Çeviri editörü: Demir R. Palme yayıncılık, 453-459.
- Kim H, Hyun HS, Choung YS. (2006). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J. Ethnopharmacol.*, 104: 119-123.
- Kwon SN, Lee HS, Choi SC, Kilo T, Sung Lee H. (1994). Nitric oxide generation from streptozotocin. *Faseb J.*, 8: 529-33.

- Kumar S, Vasudeva N, Sharma S. (2012). GC-MS analysis and screening of antidiabetic, antioxidant and hypolipidemic potential of cinnamomum tamala oil in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. *Cardiovascular Diabetol.*, 11: 95.
- Larrieta ME, Vital P, Mendoza-Rodriguez A, Cerbon M, Hiriart M. (2006). Nerve Growth Factor increases in pancreatic b cells after streptozotocin-induced damage in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 231: 396- 402.
- Laurenzi MA, Barbany G, Timmusk T, Lindgren JA, Persson H. (1994). Expression of mRNA encoding neurotrophins and neurotrophin receptors in rat thymus, spleen tissue and immuno competent cells. *Eur. J. Biochem.*, 223: 733-741.
- Lee FS, Rajagopal R, Kim AH, Chang PC, Chao MV. (2002). Activation of Trk neurotrophin receptor signaling by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptides. *J. Biol. Chem.*, 277 (11): 9096–9102.
- Levi-Montalcini R, Cohen S. (1956). In vitro and in vivo effects a nerve growth-stimulating agent isolated from snake venom. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 42 (9): 695-9.
- Li J, Ma Q, Liu H, Guo K, Li F, Li W, Han L, Wang F, Wu E. (2011). Relationship between neural alteration and perineural invasion in pancreatic cancer patients with hyperglycemia. *Plos one*, 6(2): e17385.
- Liu Y, Cotillard A, Vatier C, Bastard JP, Fellahi S, Stévant M, Allatif O, Langlois C, Bieuvelet S, Brochot A, Guilbot A, Clément K, Rizkalla SW. (2015). A dietary supplement containing cinnamon, chromium and carnosine decreases fasting plasma glucose and increases lean mass in overweight or obese pre-diabetic subjects: a randomized, placebo-controlled trial. *Plos one*, 10 (9): e0138646 DOI:10.1371.
- Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, Lenzi A, Gnassi L. (2013). Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases?. *Oxid. Med. Cell. Longev.* Article ID 640673.
- Luna LG. (1968). *Manual of histologic staining methods of armed forces institute of pathology*. Third ed. Mc Graw-Hill Book Comp. London.
- McGeady TA, Quinn PJ, FitzPatrick ES, Ryan MT. (2011). *Veteriner embriyoloji, Çeviri Editörleri: Çelik İ, Öznurlu Y. Medipres Matbaacılık*, 223-225.
- Misko TP, Radeke MJ, Shooter EM. (1987). Nerve Growth Factor in neuronal development and maintenance. *J. Exp. Biol.*, 132: 177-190.
- Miralles F, Philippe P, Czernichow P, Scharfmann R. (1998). Expression of Nerve Growth Factor and its high-affinity receptor Trk-A in the rat pancreas during embryonic and fetal life. *J. Endocrinol.*, 156: 431–439.
- Miralles F, Czernichow P, Scharfmann R. (1999). Pancreatic acinar AR42J cells express functional nerve growth factor receptors. *J. Endocrinol.*, 160: 433–442.
- Navarro-Tableros V, Sa´nchez-Soto MC, Garcia S, Hiriart M. (2004). Autocrine regulation of single pancreatic b cell survival. *Diabetes*, 53: 2018- 2023.
- Navarro-Tableros V, Fiordelisio T, Hernandez-Cruz A, Hiriart M. (2007). Nerve Growth Factor promotes development of glucose-induced insulin secretion in rat neonate pancreatic b cells by modulating calcium channels. *Channels*, 1 (6): 408- 416.
- Okada Y, Eibl G, Guha S, Duffy JP, Reber HA, Hines OJ. (2004). Nerve Growth Factor stimulates MMP-2 expression and activity and increase invasion by human pancreatic cancer cells. *Clin. Exp. Metastas.*, 21: 285-292.

- Osikowicz M, Longo G, Allard S, Cuello AC, Ribeiro-da-Silva A. (2013). Inhibition of endogenous NGF degradation induces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats. *Molecular Pain*, 9; 37.
- Öber A, İzzetoğlu Turgay G. (2010). *Histoloji*. 2. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım. 192-194, 265-266.
- Özer A, Özfiliz N, Erdost H, Zık B. (2007). *Veteriner embriyoloji*. 3. Baskı. Nobel Yayın Dağıtım. 251-252.
- Öztekin Kazancıbaşı E. (2014). *Soru ve yanıtlarla diyabet*. Sağlık Adası Yayınları, 2. Baskı.
- Pipeleers D, Hoorens A, Marichal-Pipeleers M, Van de Casteele M, Bouwens L, Ling Z. (2001). Role of pancreatic cells in the process of cell death. *Diabetes*, 50 (1): 52-57.
- Pizutti A, Borsini G, Falini A, Rugarli EI, Sidoli A, Barelle FE, Scarlato G, Silani V. (1990). Detection of beta Nerve Growth Factor mRNA in the human fetal brain. *Brain Res.*, 518: 337-341.
- Polak M, Scharfmann R, Seilheimer B, Eisenbarth G, Dressler D, Verma MI, Potter H. (1993). Nerve Growth Factor induces neuron-like differentiation of an insulin-secreting pancreatic beta cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, 5781-5785.
- Portha B, Levacher C, Picon L, Rosselin G. (1974). Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. *Diabetes*, 23:889-95.
- Rahman EANS, Abdel-Haleem AMH, Al Mudhaffar HM. (2010). Anti diabetic effects of cinnamon powder and cinnamon aqueous extract on serum glucose of rats. *IJFSNPH*, 3 (2): 183-197.
- Ranasinghe P, Perera S, Gunatilake M, Abeywardene E, Gunapala N, Premakumara S, Perera K, Lokuhetty D, Katulanda P. (2012). Effects of cinnamon zeylanicum on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacog. Res.*, 4 (2): 73-79.
- Reichardt FL. (2006). Neurotrophin-Regulated signalling pathways. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, 361: 1545-1564.
- Rosenbaum T, Sánchez-Soto MC, Hiriart MA. (2001). Nerve Growth Factor increases insulin secretion and barium current in pancreatic b-cells. *Diabetes*, 50: 1755-1762.
- Rosenbaum T, Vidaltamayo R, Sánchez-Soto MC, Hiriart MA. (1998). Pancreatic b cells synthesize and secrete Nerve Growth Factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95: 7784-7788.
- Sadler TW. (1996). *Medical embriology*. Çeviri editörü: Başaklar C. 7. Baskı, Palme Yayıncılık, p: 245.
- Schatteman GC, Gibbs L, Lanahan AA, Claude P, Bothwell M. (1988). Expression of NGF receptor in the developing and adult primate central nervous system. *J. Neurosci.*, 8: 860-873.
- Schindowski K, Belarbi K, Bue'e L. (2008). Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes, Brain And Behavior*, 7 (1): 43-56.
- Schneider MB, Standop J, Ulrich A, Wittel U, Friess H, André-Sandberg A, Pour PM. (2001). Expression of Nerve Growth Factors in pancreatic neural tissue and pancreatic cancer. *J. Histochem. Cytochem*, 49 (10): 1205-1210.
- Schwab ME, Heumann R, Thoenen H. (1982). Communication between target organs and nerve cells: retrograde axonal transport and site of action of Nerve Growth Factor. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 46: 125-134.
- Schwab ME, Thoenen H. (1983). Retrograde axonal transport. In *Handbook of Neurochemistry*, vol. 5 (ed. A. Lajtha). New York, London: Plenum Publishing Corporation, 381-404.

- Shalaby MA, Saifan HY. (2014). Some pharmacological effects of cinnamon and ginger herbs in obese diabetic rats. *J. Intercult. Ethnopharmacol.*, 3 (4): 144-9.
- Sharafeldin K, Rizvi RM. (2015). Effect of traditional plant medicines (cinnamomum zeylanicum and syzygium cumini) on oxidative stress and insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal Of Basic & Applied Zoology*, 72: 126–134.
- Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang Y. (2008). Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res.*, Article ID 581348.
- Sherwin SA, Minna JD, Gazdar AF. (1981). Expression of epidermal and Nerve Growth Factor receptors and soft agar growth factor production by human lung cancer cells. *Cancer Res.*, 41: 3538-3542.
- Shu S, Ju G, Fan L. (1988). The glucoseoxidase-dan-nickel in peroksidase histochemistry of the nervous system. *Neurosci. Lett.*, 85: 169-171.
- Silossantiago I, Molliver DC, Ozaki S, Smeyne RJ, Fagan AM, Barbacid M, Snider WD. (1995). Non-TrkA-expressing small DRG neurons are lost in TrkA deficient mice. *J. Neurosci.*, 15 (9): 5929–5942.
- Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. (2009). Adipose tissue-derived Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen. Physiol. Biophys.*, 28: 179-183.
- Sposato V, Manni L, Chaldakov GN, Aloe L. (2007). Streptozotocin-induced diabetes is associated with changes in NGF levels in pancreas and brain. *Archives Italiennes de Biologie*, 145: 87-97.
- Subash-Babu P, Alshatwi AA, Ignacimuthu S. (2014). Beneficial antioxidative and antiperoxidative effect of cinnamaldehyde protect streptozotocin-induced pancreatic b-cells damage in wistar rats. *Biomol. Ther.*, 22 (1): 47-54.
- Szkudelski T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.*, 50: 536-546.
- Tanker M, Tanker N. (1990). *Farmakoginezi*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 65 (2): 347-349.
- Thoenen H, Barde YA. (1980). Physiology of Nerve Growth Factor. *Physiol. Rev.*, 60: 1284-1335.
- Toni T, Dua P, Van Der Graaf PH. (2014). Systems pharmacology of the NGF signaling through p75 and TrkA receptors. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 3, e150.
- Treuting PM, Dintzis SM. (2012). Comparative anatomy and histology, a mouse and human atlas. Elsevier's Science & Technology Rights Department, 1. Baskı. 203-209.
- Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S. (2000). Hepatic stellate cells express the low affinity Nerve Growth Factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to Nerve Growth Factor stimulation. *Am. J. Pathol.*, 156(4): 1235-1243.
- Türkiye Diyabet Vakfı. (2013). *Diyabet Tanı Ve Tedavi Rehberi*. 3. Baskı.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2013). *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Klavuzu*, 6. Baskı.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2014). *Türkiye Diyabet Programı 2015-2020*. 2. Baskı



Walsh EM, Kim R, Del Valle L, Weaver M, Sheffield J, Lazarovici P, Marcinkiewicz C. (2012). Importance of interaction between nerve growth factor and  $\alpha 9\beta 1$  integrin in glioma angiogenesis. *Neuro-oncology*, 14 (7): 890-901.

Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. (1999). Exendin-4 stimulates both  $\beta$ -cell replication and neogenesis, resulting in increased  $\beta$ -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*, 48 (8): 2270-2276.

Vafa M, Mohammadi F, Shidfar F, Sornaghi MS, Heidari I, Golestan B, Amiri F. (2012). Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int. J. Prev. Med.*, 3: 531-6.

Vidaltamayo R, Sánchez-Soto MC, Hiriart M. (2002). Nerve Growth Factor increases sodium channel expression in pancreatic  $\beta$  cells: implications for insulin secretion. *FASEB J. Express Article* 10.1096/fj.01-0934fje.

Yıldız E. (2008). *Diyabet ve Beslenme*. 1. Baskı. Klasmat Matbaacılık.

Zhang J, Wang LS, Ye SL, Luo P, Wang BL. (2015). Blockage of tropomyosin receptor kinase A (TrkA) enhances chemo-sensitivity in breast cancer cells and inhibits metastasis in vivo. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8 (1): 634-641.

Zhu Z, Friess H, Wang L, Bogardus T, Kore M, Kleeff J, Büchler W. (2001). Nerve Growth Factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 7: 105-112.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

08.03.1984 yılı KARS/Selim doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Sarıkamış'ta tamamladım. 1999-2000 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Muş Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü'nü kazandım ve aynı okuldan 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu yüksek lisans sınavını kazanıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladım. Sağlık Bakanlığı'nın 2006 yılında yaptığı yerleştirme ile Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nöroloji Yoğun Bakım Hemşiresi olarak çalışmaya başladım. Daha sonra 2007 yılında Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı başka bir yerleştirme ile Kars Devlet Hastanesinde çalışmaya başladım. Yüksek lisans eğitimimi 2009 yılında tamamlayıp Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Halen Kars Harakani Devlet Hastanesinde çalışmaktayım.