

Eylül 2020

Doktora Tezi - Biyoloji Bölümü

ARZUHAN ŞİHOĞLU TEPE

T.C

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***CINNAMOMUM ZEYLANICUM* (BLUME) KABUĞUNDAN ELDE EDİLEN
UÇUCU YAĞIN ANTI-ALZHEİMER, ANTI-DİYABETİK, TİROZİNAZ
İNHİBİTÖR VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
ANA BİLEŞENLERİN ANTAGONİSTİK/SİNERJİK ETKİLEŞİMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

BİYOLOJİ BÖLÜMÜ

DOKTORA TEZİ

ARZUHAN ŞİHOĞLU TEPE

Eylül 2020

***CINNAMOMUM ZEYLANICUM* (BLUME) KABUĞUNDAN ELDE EDİLEN
UÇUCU YAĞIN ANTI-ALZHEİMER, ANTI-DİYABETİK, TİROZİNAZ
İNHİBİTÖR VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
ANA BİLEŞENLERİN ANTAGONİSTİK/SİNERJİK ETKİLEŞİMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Gaziantep Üniversitesi

Biyoloji Bölümü

Doktora Tezi

Danışman

Prof. Dr. Mehmet ÖZASLAN

Arzuhan ŞİHOĞLU TEPE

Eylül 2020



© 2020 [Arzuhan ŞİHOĞLU TEPE]

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

Arzuhan ŞİHOĞLU TEPE

ABSTRACT

**INVESTIGATION OF ANTI-ALZHEIMER, ANTI-DIABETIC,
TYROSINASE INHIBITORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF THE
ESSENTIAL OIL OBTAINED FROM THE BARKS OF *CINNAMOMUM
ZEYLANICUM* (BLUME) AND DETERMINATION OF
ANTAGONISTIC/SYNERGISTIC INTERACTIONS OF THE MAJOR
COMPOUNDS**

ŞİHOĞLU TEPE, Arzuhan

Ph.D. in Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet ÖZASLAN

September 2020

168 pages

This study was designed to determine the anti-Alzheimer, anti-diabetic, skin whitening, and antioxidant activities of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* (Blume) as well as the determination of antagonistic/synergic interactions of its major compounds. As a result of GC-FID and GC-MS analyzes, 22 components were identified representing 99.79% of the oil. (*E*)-Cinnamaldehyde (CAL) (81.39%) and (*E*)-cinnamyl acetate (CAS) (4.20%) were determined as the major compounds. The oil and main compounds showed over 78.0% inhibitory activity on cholinesterases. In monoamine oxidase (MAO) A and MAO-B inhibition assays, both oil and CAL showed as high activity as rasagiline. The oil also showed high inhibitory activity on self and Cu²⁺ induced A β ₁₋₄₂ aggregation. While the essential oil and main components exhibited moderate inhibitory activity on α -amylase, they exhibited significant activity in tyrosinase inhibitory and antioxidant activity tests. The antagonistic and/or synergistic interactions of CAL and CAS on each other were also tested in the study.

Keywords: *Cinnamomum zeylanicum*, anti-Alzheimer, anti-diabetic, tyrosinase inhibitory, antioxidant

ÖZET

***CINNAMOMUM ZEYLANICUM* (BLUME) KABUĞUNDAN ELDE EDİLEN UÇUCU YAĞIN ANTI-ALZHEİMER, ANTI-DİYABETİK, TİROZİNAZ İNHİBİTÖR VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI VE ANA BİLEŞENLERİN ANTAGONİSTİK/SİNERJİK ETKİLEŞİMLERİNİN BELİRLENMESİ**

ŞİHOĞLU TEPE, Arzuhan

Doktora Tezi, Biyoloji Bölümü

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Mehmet ÖZASLAN

Eylül 2020

168 Sayfa

Bu çalışma, *Cinnamomum zeylanicum* (Blume) kabuğundan elde edilen uçucu yağın anti-Alzheimer, anti-diyabetik, tirozinaz inhibitör ve antioksidan aktivitelerinin ve ana bileşenlerin antagonistik/sinerjik etkileşimlerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. GC-FID ve GC-MS analizleri sonucunda, yağın % 99.79'unu temsil eden 22 bileşen tanımlanmıştır. (*E*)-Sinnamaldehit (CAL) (% 81.39) ve (*E*)-sinnamil asetat (CAS) (% 4.20) yağın ana bileşenleri olarak tespit edilmiştir. Yağ ve ana bileşenler, kolinesterazlar üzerinde % 78.0'in üzerinde inhibitör aktivite göstermiştir. Monoamin oksidaz (MAO) A ve MAO-B inhibisyon analizinde, hem yağ hem de CAL rasagilin kadar yüksek aktivite göstermiştir. Yağ ayrıca, kendiliğinden ve Cu^{2+} ile indüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ birikimi üzerinde yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. Uçucu yağ ve ana bileşenler, α -amilaz üzerinde ılımlı inhibitör aktivite sergilerken, tirozinaz inhibisyonu ve antioksidan aktivite testlerinde önemli aktivite sergilemişlerdir. Çalışmada ayrıca, CAL ve CAS'ın birbirleri üzerindeki antagonistik ve/veya sinerjik etkileşimleri de test edilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Cinnamomum zeylanicum*, anti-Alzheimer, anti-diyabetik, tirozinaz inhibitör, antioksidan



Canım oğlum ve kızıma....

TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince tüm bilgilerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan, her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen ve tezimde büyük emeği olan, aynı zamanda kişilik olarak bana çok şey katan Gaziantep Üniversitesi öğretim üyelerinden danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZASLAN'a,

Çalışmalarım boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, sabrı ve anlayışıyla her konuda desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Halil KILIÇ'a,

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimleriyle destek sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Sibel BAYIL OĞUZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bu çalışmaya FEF.DT.18.14 proje numarası ile finansal destek sağlayan Gaziantep Üniversitesi BAP Birimine ve her ne kadar sağladıkları mali kaynak kullanılmadan iade edilse de, Kilis 7 Aralık Üniversitesi BAP Komisyon Başkanlığına (Proje No: 1828MAP3) da şükranlarımı sunarım.

Arzuhan ŞİHOĞLU TEPE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT	i
ÖZET	ii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	xii
LATİNCE CİNS ADLARI KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
1.1. <i>Cinnamomum</i> Cinsi ve Etnofarmakolojik Potansiteli Hakkında	
Genel Bilgi	1
1.1.1. <i>Cinnamomum</i> Cinsinin Tarihsel Geçmişi	1
1.1.2. Dünya Üzerinde Yayılış Gösteren Önemli <i>Cinnamomum</i> Türleri	1
1.1.3. <i>Cinnamomum</i> Cinsi Üyelerinin Kullanım Alanları	2
1.1.4. <i>Cinnamomum</i> Cinsi Üyelerinin Ana Bileşenleri	3
1.1.5. Neden <i>C. cassia</i> Yerine <i>C. zeylanicum</i> ?	4
1.2. Alzheimer Hastalığı Hakkında Genel Bilgi	5
1.2.1. Alzheimer Hastalığının Histopatolojisi	5
1.2.1.1. Nörofibriler Yumaklar	6
1.2.1.2. Amiloid Plaklar	8
1.2.1.3. Nöron Kaybı	10
1.2.1.4. Sinaps Kaybı	11
1.2.1.5. Gliosis ve İnflamasyon	11
1.2.1.6. Kolinerjik Kayıp	11
1.2.2. Alzheimer Hastalığının Tedavisi	12

1.2.2.1. Kolinesteraz İnhibitörleri	12
1.2.2.2. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri	12
1.2.2.3. Anti-Amiloid Ajanlar	13
1.3. Diyabet Hastalığı ve Enzimatik İnhibisyon Yoluyla Tedavi Stratejileri	14
1.3.1. Diyabet Hastalığı	14
1.3.2. Diyabet Hastalığının Enzimatik İnhibisyon Yoluyla Tedavisinde Bitkisel Bileşenlerin Kullanımı	16
1.3.2.1. α -Amilaz İnhibitörleri	16
1.3.2.2. α -Glukosidaz İnhibitörleri	18
1.4. Cilt Beyazlaştırıcı Ajanlar ve Tıbbi Önemleri	20
1.4.1. Melanogenez Sürecinin Düzenlenmesi	21
1.4.2. Tirozinaz ve Melanin Sentezindeki Rolü	22
1.4.3. Tirozinaz İnhibitörleri	23
1.4.3.1. İnsan Tirozinaz İnhibitörleri	24
1.5. Antioksidanlar ve Canlı Sistemlerdeki Önemi	27
1.5.1. Redoks Homeostazi'nin Önemi	27
1.5.2. Bitkisel Antioksidanlar	28
1.6. Amaç	30
BÖLÜM 2	31
LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ	31
2.1. <i>C. zeylanicum</i> 'un Antimikrobiyal Aktivite Potansiyeli	31
2.2. <i>C. zeylanicum</i> 'un Anti-Parazitik Aktivite Potansiyeli	39
2.3. <i>C. zeylanicum</i> 'un Kan Basıncı, Glisemik Düzey ve Lipitler Üzerindeki Etkileri	39
2.4. <i>C. zeylanicum</i> 'un Antioksidan Aktivite Potansiyeli	42
2.5. <i>C. zeylanicum</i> 'un Anti-Alzheimer Aktivite Potansiyeli	44
2.6. <i>C. zeylanicum</i> 'un Diğer Aktiviteleri	46
2.7. <i>C. zeylanicum</i> 'un Toksik Etkisi	47

BÖLÜM 3	49
MATERYAL VE METOD	49
3.1. Bitkisel Materyalin Temini	49
3.2. Uçucu Yağın Kimyasal Kompozisyonunun Belirlenmesi	49
3.3. Anti-Alzheimer Aktivitenin Tespiti	51
3.3.1. ChE İnhibitör Aktivite	51
3.3.2. Monoamin Oksidaz (A ve B) İnhibitör Aktivite	52
3.3.3. Kendiliğinden ve Cu ²⁺ Tarafından İndüklenen Aβ ₁₋₄₂ Birikiminin İnhibisyonu	52
3.4. Anti-Diyabetik Aktivitenin Tespiti	53
3.4.1. α-Amilaz İnhibitör Aktivite	53
3.5. Cilt Beyazlaştırıcı Aktivitenin Tespiti	54
3.5.1. Tirozinaz İnhibitör Aktivite	54
3.6. Antioksidan Aktivitenin Tespiti	54
3.6.1. Fosfomolibdenyum Testi	54
3.6.2. CUPRAC Testi	55
3.6.3. FRAP Testi	55
3.6.4. DPPH Radikal Giderim Testi	55
3.6.5. ABTS Radikal Katyonu Giderim Testi	56
3.7. Aktif Uçucu Yağ Bileşenlerinin Birbiri Üzerindeki Sinerjik/Antagonistik Etkilerinin Belirlenmesi	56
3.8. Verilerin İstatiksel Analizi	56
BÖLÜM 4	57
BULGULAR	57
4.1. Uçucu Yağın Kimyasal Kompozisyonu	57
4.2. Örneklerin AChE İnhibitör Aktiviteleri	59
4.3. Örneklerin BChE İnhibitör Aktiviteleri	62
4.4. Örneklerin MAO-A İnhibitör Aktiviteleri	64
4.5. Örneklerin MAO-B İnhibitör Aktiviteleri	66
4.6. Örneklerin Kendiliğinden İndüklenen Aβ ₁₋₄₂ Birikimini İnhibe	

Etme Kapasiteleri	68
4.7. Örneklerin Cu^{2+} Tarafından İndüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ Birikimini İnhibe Etme Kapasiteleri	71
4.8. Örneklerin α -Amilaz İnhibitör Aktiviteleri	73
4.9. Örneklerin Tirozinaz İnhibitör Aktiviteleri	76
4.10. Örneklerin Antioksidan Aktiviteleri	78
BÖLÜM 5	84
TARTIŞMA VE SONUÇ	84
5.1. <i>C. zeylanicum</i> Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu	84
5.2. AChE İnhibitör Aktivite	90
5.3. BChE İnhibitör Aktivite	93
5.4. MAO-A İnhibitör Aktivite	95
5.5. MAO-B İnhibitör Aktivite	98
5.6. $\text{A}\beta_{1-42}$ Birikiminin İnhibisyonu	99
5.7. α -Amilaz İnhibitör Aktivite	103
5.8. Tirozinaz İnhibitör Aktivite	107
5.9. Antioksidan Aktivite	110
5.10. Genel Değerlendirme	116
KAYNAKLAR	119
ÖZGEÇMİŞ	164

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. <i>C. zeylanicum</i> 'un antimikrobiyal aktivite potansiyeli	32
Tablo 2.2. <i>Cinnamomum</i> cinsi üyelerinin ve fitokimyasallarının Alzheimer hastalığı üzerindeki etkisine ilişkin yapılan çalışmalar	44
Tablo 4.1. <i>C. zeylanicum</i> uçucu yağının kimyasal kompozisyonu	58
Tablo 4.2. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının AChE inhibitör aktiviteleri	61
Tablo 4.3. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının BChE inhibitör aktiviteleri	64
Tablo 4.4. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının MAO-A inhibitör aktiviteleri	66
Tablo 4.5. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının MAO-B inhibitör aktiviteleri	68
Tablo 4.6. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının kendiliğinden indüklenen A β ₁₋₄₂ birikimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri	70
Tablo 4.7. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının Cu ²⁺ tarafından indüklenen A β ₁₋₄₂ birikimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri	73
Tablo 4.8. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının α -amilaz inhibitör aktiviteleri	75
Tablo 4.9. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının tirozinaz inhibitör aktiviteleri	77
Tablo 4.10. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının fosfomolibdenyum, CUPRAC ve FRAP sistemlerinden elde edilen antioksidan aktiviteleri	82

Tablo 4.11. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının serbest radikal giderim aktiviteleri	83
Tablo 5.1. <i>C. zeylanicum</i> 'un farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların ana bileşenleri	84



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Toksik A β_{1-42} oligomerlerinin oluşumu	9
Şekil 3.1. İzlenen deneysel yöntemin akış şeması	50
Şekil 4.1. (<i>E</i>)- ve (<i>Z</i>)-sinnamaldehit'in moleküler yapıları	59
Şekil 4.2. (<i>E</i>)-Sinnamil asetat'ın moleküler yapısı	59
Şekil 4.3. Örneklerin AChE inhibitör aktiviteleri	60
Şekil 4.4. Örneklerin BChE inhibitör aktiviteleri	63
Şekil 4.5. Örneklerin MAO-A inhibitör aktiviteleri	65
Şekil 4.6. Örneklerin MAO-B inhibitör aktiviteleri	67
Şekil 4.7. Örneklerin, kendiliğinden indüklenen A β_{1-42} birikimini inhibe etme kapasiteleri	69
Şekil 4.8. Örneklerin, Cu ²⁺ tarafından indüklenen A β_{1-42} birikimini inhibe etme kapasiteleri	72
Şekil 4.9. Örneklerin α -amilaz inhibitör aktiviteleri	74
Şekil 4.10. Örneklerin tirozinaz inhibitör aktiviteleri	76
Şekil 4.11. Örneklerin fosfomolibdenyum testinden elde edilen antioksidan aktiviteleri	79
Şekil 4.12. Örneklerin CUPRAC testinden elde edilen antioksidan aktiviteleri	80
Şekil 4.13. Örneklerin FRAP testinden elde edilen antioksidan aktiviteleri	81

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ
(ALFABETİK SIRAYA GÖRE)

$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
ABTS	: 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazoline-6-sülfonik asit)
ACEs	: Akarboz eşdeğeri
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ACP	: Asit fosfataz
AGE	: Advanced glycation end products/İleri glikasyon son ürünleri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATCI	: Asetiltiokolin iyodür
A β	: Amiloid beta proteini
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BTCI	: Bütiriltiokolin iyodür
CAL	: Sinnamaldehit
CAS	: Sinnamil asetat
CCl ₄	: Karbon tetraklorür
CEs	: Kurkumin eşdeğeri
ChE	: Kolinesteraz
CoA	: Koenzim A
COX	: Siklooksijenaz
Cu	: Bakır
CuCl ₂	: Bakır (II) klorür, kuprik klorür
CUPRAC	: Bakır (II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite
CYP450	: Sitokrom P450

DCM	: Diklorometan
dk	: Dakika
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	: 5,5-Ditiobis (2-nitrobenzoik) asit
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etil alkol
eV	: Elektronvolt
FAD	: Flavın adenin dinükleotit
FID	: Flame Ionization Detector/Alev iyonizasyon dedektörü
FRAP	: Ferric reducing antioxidant power/ $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ indirgeme esaslı antioksidan kapasite
g	: Gram
GABA	: gama-Aminobütirik asit
GALAEs	: Gallik asit eşdeğeri
GC	: Gaz kromatografisi
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı tip 4 protein
GMP	: Good manufacturing practices/İyi üretim uygulamaları
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin
HCl	: Hidroklorik asit
HDL	: High density lipoprotein/Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HEMn-MP	: Human Epidermal Melanocytes, neonatal, moderately pigmented donor/İnsan epidermal melanositleri, neonatal, orta pigmentli donör

HEPES	: 4-(2-hidroksietil)-1-piperazineetansülfonik asit
HFIP	: Hekzafloro-2-propanol
HIV	: Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
I ₂	: İyot
IC ₅₀	: Maksimum yarı inhibitör konsantrasyonu
i.p.	: İntra peritoneal (Periton içi)
KAES	: Kojik asit eşdeğeri
KCl	: Potasyum klorür
kg	: Kilogram
KI	: Potasyum iyodür
LD ₅₀	: Letal Doz/Test hayvanlarının % 50'sini öldüren doz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Low density lipoprotein/Düşük yoğunluklu lipoprotein
m	: Metre
M	: Molar
MAO	: Monoamin oksidaz
MBC	: Minimum bakterisidal konsantrasyon
MDR	: Multi drug resistance/Çoklu ilaç direnci
MelanoDermTM	: Fonksiyonel melanosit içeren epidermal doku modeli
MeOH	: Metil alkol
mg	: Miligram
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
Mn	: Manganez
MPTP	: N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

MS	: Mass Spectrometry/Kütle Spektrometresi
MSD	: Mass Selective Detector/Kütle seçici dedektör
NaCl	: Sodyum klorür
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NaOH	: Sodyum hidroksit
NIST	: National Institute of Standards and Technology/ Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü
nm	: Nanometre
nM	: Nanomolar
PC12	: Adrenal medullar tümör hücre hattı
PEP	: Fosfoenolpiruvat
pg	: Pikogram
pH	: Power of Hydrogen/Hidrojenin gücü
ppm	: Parts per million/Milyonda bir parça
REs	: Rasagilin eşdeğeri
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
sAPP	: Küçük amiloid öncül proteini
Se	: Selenyum
STZ	: Streptozotosin
TBARS	: Tiobarbitürik asit reaktif bileşenler
TEs	: Troloks eşdeğeri
ThT	: Tioflavin T
TPTZ	: 2,4,6-Tris(2-piridil)-s-triazin
TRP	: Tyrosinase related protein/Tirozinaz ilişkili protein
UV	: Ultraviyole
v/w	: Hacim/kütle
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor/Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

	Reseptörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zn	: Çinko
μg	: Mikrogram
μL	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre
μM	: Mikromolar



LATİNCE CİNS ADLARI KISALTMALAR LİSTESİ
(ALFABETİK SIRAYA GÖRE)

<i>A. aegypti</i>	: <i>Aedes aegypti</i>
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>A. flavus</i>	: <i>Aspergillus flavus</i>
<i>A. fragrantissima</i>	: <i>Achillea fragrantissima</i>
<i>A. fumigatus</i>	: <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A. lwoffii</i>	: <i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>A. nididans</i>	: <i>Aspergillus nididans</i>
<i>A. niger</i>	: <i>Aspergillus niger</i>
<i>A. ochraceus</i>	: <i>Aspergillus ochraceus</i>
<i>A. parasiticus</i>	: <i>Aspergillus parasiticus</i>
<i>A. terreus</i>	: <i>Aspergillus terreus</i>
<i>A. tessellatus</i>	: <i>Anopheles tessellatus</i>
<i>B. abortus</i>	: <i>Brucella abortus</i>
<i>B. cereus</i>	: <i>Bacillus cereus</i>
<i>B. coaguiaris</i>	: <i>Bacillus coaguiaris</i>
<i>B. licheniformis</i>	: <i>Bacillus licheniformis</i>
<i>B. melitensis</i>	: <i>Brucella melitensis</i>
<i>B. pendula</i>	: <i>Betula pendula</i>
<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. aromaticum</i>	: <i>Cinnamomum aromaticum</i>
<i>C. burmannii</i>	: <i>Cinnamomum burmannii</i>
<i>C. camphora</i>	: <i>Cinnamomum camphora</i>
<i>C. cardunculus</i>	: <i>Cynara cardunculus</i>
<i>C. cassia</i>	: <i>Cinnamomum cassia</i>
<i>C. cordatum</i>	: <i>Cinnamomum cordatum</i>
<i>C. cortex</i>	: <i>Cinnamomum cortex</i>

<i>C. difficile</i>	: <i>Clostridium difficile</i>
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C. iners</i>	: <i>Cinnamomum iners</i>
<i>C. krusei</i>	: <i>Candida krusei</i>
<i>C. longa</i>	: <i>Curcuma longa</i>
<i>C. loureirii</i>	: <i>Cinnamomum loureirii</i>
<i>C. neoformans</i>	: <i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>C. parapsilosis</i>	: <i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. parvum</i>	: <i>Cryptosporidium parvum</i>
<i>C. pauciflorum</i>	: <i>Cinnamomum pauciflorum</i>
<i>C. perfringens</i>	: <i>Clostridium perfringens</i>
<i>C. pseudotropicalis</i>	: <i>Candida pseudotropicalis</i>
<i>C. quinquefasciatus</i>	: <i>Culex quinquefasciatus</i>
<i>C. rhyncophyllum</i>	: <i>Cinnamomum rhyncophyllum</i>
<i>C. salviifolius</i>	: <i>Cistus salviifolius</i>
<i>C. sinensis</i>	: <i>Camellia sinensis</i>
<i>C. tamala</i>	: <i>Cinnamomum tamala</i>
<i>C. tropicalis</i>	: <i>Candida tropicalis</i>
<i>C. verum</i>	: <i>Cinnamomum verum</i>
<i>C. zeylanicum</i>	: <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>E. aerogenes</i>	: <i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>E. cloacae</i>	: <i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	: <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	: <i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. floccosum</i>	: <i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>G. officinalis</i>	: <i>Galega officinalis</i>
<i>H. capsulatum</i>	: <i>Histioplasma capsulatum</i>
<i>H. influenza</i>	: <i>Haemophilus influenza</i>
<i>H. pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>

<i>K. pneumonia</i>	: <i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>K. senegalensis</i>	: <i>Khaya senegalensis</i>
<i>L. cephalotes</i>	: <i>Leucas cephalotes</i>
<i>L. ivanovii</i>	: <i>Listeria ivanovii</i>
<i>L. monocytogenes</i>	: <i>Listeria monocytogenes</i>
<i>L. speciose</i>	: <i>Lagerstroemia speciose</i>
<i>M. audouini</i>	: <i>Microsporum audouinii</i>
<i>M. canis</i>	: <i>Microsporum canis</i>
<i>M. charantia</i>	: <i>Momordica charantia</i>
<i>M. furfur</i>	: <i>Malassezia furfur</i>
<i>M. gypseum</i>	: <i>Microsporum gypseum</i>
<i>M. smegmatis</i>	: <i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>M. tuberculosis</i>	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>O. persica</i>	: <i>Otostegia persica</i>
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. amarus</i>	: <i>Phyllanthus amarus</i>
<i>P. dulcis</i>	: <i>Periandra dulcis</i>
<i>P. fluorescens</i>	: <i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>P. granatum</i>	: <i>Punica granatum</i>
<i>P. humanus capitis</i>	: <i>Pediculus humanus capitis</i>
<i>P. mirabilis</i>	: <i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. urinaria</i>	: <i>Phyllanthus urinaria</i>
<i>P. vulgaris</i>	: <i>Proteus vulgaris</i>
<i>S. agalactiae</i>	: <i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>S. albus</i>	: <i>Staphylococcus albus</i>
<i>S. aromaticum</i>	: <i>Syzygium aromaticum</i>
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. cerevisiae</i>	: <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>S. cumini</i>	: <i>Syzygium cumini</i>
<i>S. dulcis</i>	: <i>Scoparia dulcis</i>

<i>S. enteritidis</i>	: <i>Salmonella enteritidis</i>
<i>S. faecalis</i>	: <i>Streptococcus faecalis</i>
<i>S. kouitchensis</i>	: <i>Swertia kouitchensis</i>
<i>S. paratyphi</i>	: <i>Salmonella paratyphi</i>
<i>S. pneumonia</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	: <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>S. typhi</i>	: <i>Salmonella typhi</i>
<i>S. typhimurium</i>	: <i>Salmonella typhimurium</i>
<i>T. indica</i>	: <i>Tamarindus indica</i>
<i>T. mentagrophytes</i>	: <i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>T. polium</i>	: <i>Teucrium polium</i>
<i>T. rubrum</i>	: <i>Trichophyton rubrum</i>
<i>T. tonsurans</i>	: <i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>V. arctostaphylos</i>	: <i>Vaccinium arctostaphylos</i>
<i>Y. enterocolitica</i>	: <i>Yersinia enterocolitica</i>

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. *Cinnamomum* Cinsi ve Etnofarmakolojik Potansiyeli Hakkında Genel Bilgi

1.1.1. *Cinnamomum* Cinsinin Tarihsel Geçmişi

Tarçın, Sri Lanka ve tropik Asya'ya özgü bir ağaçtır. Bu bitki, genellikle düşük rakımlı bölgelerde görülmesine rağmen, Güney Hindistan'da, rakımı 500 m'ye kadar olan yerlerde yetişebilmektedir. Ağaç, Ocak ayında çiçek açar ve meyveler Mayıs-Ağustos aylarında olgunlaşır. Tarçın yüz yıllardır insanoğlu tarafından baharat olarak kullanılmıştır. Ayurveda tıbbında (geleneksel Hint tıbbı), tarçın kabuğu, bulantı/kusma giderici, ishal kesici, gaz giderici ve genel uyarıcı olarak kullanılmaktadır (Krishna vd., 1946; Pao, 2000). Portekizliler, 16. yüzyıl başlarında, Sri Lanka'da Seylan tarçını yetiştirmeye başlamışlar ve daha sonra, 16. ve 17. yüzyıllarda, tarçını Avrupa'ya ithal etmişlerdir. 18. yüzyılda, 'East India Company', Avrupa'yı tarçın ihracatının ana merkezi haline getirmiştir. Daha sonra, hem Hollandalıların Seylan tarçını yetiştirmeye başlaması, hem de ağır ihracat vergileri nedeniyle tarçın ihracatında azalma görülmüştür (Senanayake ve Wijesekera, 1990). Ancak, Sri Lanka, tarçın kabuğu ve yağının en büyük tedarikçisi olmaya devam etmiştir (Senanayake vd., 1976). Gıda endüstrisi, özellikle Seylan tarçınını (gerçek tarçın, *C. zeylanicum*) tercih etmektedir, ancak ilaç üreticileri, hem Seylan tarçını hem de Çin tarçını (*cassia*) yağlarını birbirlerinin yerine kullanabilmektedirler. Çin, *cassia* yağının ana ihracatçısıdır (Senanayake vd., 1976).

1.1.2. Dünya Üzerinde Yayılış Gösteren Önemli *Cinnamomum* Türleri

Cinnamomum cinsi, 20'si Hindistan'da olmak üzere yaklaşık 250 türden oluşmaktadır. Endüstriyel açıdan değerli tarçın yağları genellikle *C. zeylanicum* kabuğu ve yaprağından, *C. cassia*'dan ve *C. camphora*'dan elde edilmektedir. Bununla birlikte, birkaç diğer *Cinnamomum* türü daha küçük ölçekte hidrodistilasyona tabi tutulmakta ve bu şekilde elde edilen yağlar, daha ziyade yerel olarak kullanılmakta veya bölgesel pazarlara ihraç edilmektedir (Sinha, 1987).

Çin tarçını, Endonezya'nın Sumatra ve Java adalarında (*C. burmannii*), Vietnam'da (*C. loureirii*), Hindistan'da ve Nepal'de (*C. tamala*) doğal olarak yayılış gösterir. *C. pauciflorum*, Güneydoğu Asya ülkelerinin tropikal yağmur ormanlarında 1800 m yüksekliğe kadar yayılış gösteren çalimsı bir ağaç türüdür. Bitkinin kabuğu tıbbi açıdan değerlidir ve kuzeydoğu Hindistan'da mide rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (**Sinha, 1987**). Bir diğer tarçın türü olan *C. cordatum* ise 6 m yüksekliğe kadar boylanabilen bir ağaçtır. Malezya yarımadasına endemiktir ve Perak ve Pahang eyaletlerinin dağlık ormanlarında bol miktarda bulunur. Ticari olarak kullanılmamakta, ancak geleneksel tıpta ağrıyı azaltmak için faydalanılmaktadır. *C. rhyncophyllum* 12 m uzunluğa ve 30 cm çapa sahip bir tarçın türüdür. Nadir bulunmaktadır ve Sumatra, Borneo ve Malezya yarımadasında yayılış gösterir. Ovalık alanlardan Kedah, Perak, Pahang ve Johore gibi tepelerdeki ormanlık alanlara doğru yayılış göstermiştir. Tüm *Cinnamomum* türlerinde olduğu gibi, bu ağacın da tüm kısımları aromatik ve geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Ancak bu bitki ticari açıdan henüz keşfedilmemiştir (**Kochummen, 1989**). *C. iners* ise Malezya'da çoğunlukla yol kenarlarında, gölgesinden faydalanılmak amacıyla dikilen bir ağaçtır ve genellikle çubuk yapımında kullanılır (**Jayaprakasha ve Rao, 2011**).

1.1.3. *Cinnamomum* Cinsi Üyelerinin Kullanım Alanları

Tarçın kabuğu baharat olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Aşçılıkta aroma verici özelliğinden dolayı sıklıkla tercih edilmektedir. Tarçın, çikolataların hazırlanmasında, birçok tatlının bileşiminde (elmalı turta, tarçınlı çörek vb.), baharatlı şeker, çay, sıcak kakao ve likörlerde (özellikle gerçek tarçın ithalatçısı olan Meksika'da) kullanılmaktadır. Orta Doğu'da, genellikle tavuk ve kuzu etine lezzet katmak için tercih edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tarçın (çoğunlukla Çin tarçını) ve şeker, gevreklerle, ekmek bazlı yiyeceklerle ve meyvelere lezzet katmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Tarçın tozu özellikle İran mutfağında çeşitli çorbalar, içecekler ve tatlıların yapımında baharat olarak tercih edilmektedir. Ayrıca Hindistan'ın Karnataka eyaletinde, "Sambar tozu" veya "BisiBelebath tozu"

yapımında da kullanıldığı bilinmektedir. Zengin bir aroması vardır ve eşsiz bir tada sahiptir. Tarçın aynı zamanda böcek kovucu olarak da kullanılmaktadır. Tarçın yaprağından elde edilen yağın, sivrisinek larvalarının öldürülmesinde çok etkili olduğu bulunmuştur. Tarçının tıbbi değeri bu bitkinin anti-mikrobiyal, anti-fungal, antiviral, antioksidan, anti-tümöral, tansiyon, kolesterol ve lipit düşürücü, hipoglisemik ve gastrointestinal sistemi koruyucu özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Tarçın geleneksel olarak diş ağrısını tedavi etmek ve ağız kokusu ile mücadele etmek için de kullanılmış olup, düzenli kullanımının soğuk algınlığına karşı direnç oluşturduğu ve sindirime yardımcı olduğu da düşünülmektedir. Ayurveda tıbbında 600'den fazla tarçın formülasyonu bulunmaktadır. Tarçının, midede şişkinlik, basur, menopoz, ishal, diş ağrısı, amip, kalp hastalıkları, ateş, öksürük, soğuk algınlığı, baş ağrısı, vb. durumlarda faydalı olduğu belirtilmiştir, ancak burada yer alan bilgilerin çok az bir kısmı klinik olarak test edilebilmiştir (**Bandara vd., 2012**).

1.1.4. *Cinnamomum* Cinsi Üyelerinin Ana Bileşenleri

Bitkinin kabuk, yaprak ve köklerinden elde edilen uçucu yağlar, kimyasal kompozisyonları açısından önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bu durum, farmakolojik etkilerinde de değişikliğe yol açmaktadır (**Shen vd., 2002**). Bitkinin farklı kısımları, aynı hidrokarbonlardan farklı oranlarda içermektedir. Bitkinin kabuklarında sinnamaldehit, yapraklarında öjenol ve köklerinde ise kamfor ana bileşen olarak bulunmaktadır (**Gruenwald vd., 2010**). Böylece tarçın, her biri farklı bir sektöre hitap eden farklı özelliklere sahip bir dizi farklı yağ içerir. Örneğin, ana bileşen olarak kamfor içeren kök, yaprak ve kabuğun aksine daha az ticari değere sahiptir. Tarçının çok çeşitli tıbbi özelliklere sahip olmasının nedeni muhtemelen bu kimyasal çeşitliliktir (**Paranagama vd., 2001**).

C. zeylanicum kabuğundan elde edilen uçucu yağın yaklaşık olarak % 80'ini *trans*-sinnamaldehit [(*E*)-sinnamaldehit], öjenol ve linalol oluşturmaktadır (**Chericoni vd., 2005**). Bitkiden bitkiye, yetiştirme koşullarına ve hasat zamanına bağlı olarak

değişmekle birlikte, *trans*-sinnamaldehit, toplam kabuk yağının yaklaşık % 49.9-62.8'ini oluşturmaktadır (Simić vd., 2004; Singh vd., 2007).

1.1.5. Neden *C. cassia* Yerine *C. zeylanicum*?

C. zeylanicum ve *C. cassia* arasındaki en önemli fark kumarin (1,2-benzopiron) içeriğidir (Archer, 1988). *C. cassia*'da kumarin seviyesi çok yüksektir ve düzenli olarak yüksek miktarlarda tüketildiği takdirde sağlık açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü'ne göre, 1 kg *C. cassia* tozu yaklaşık olarak 2.1-4.4 g kumarin içermektedir. Bu durum, 1 çay kaşığı *C. cassia* tozunun yaklaşık 5.8-12.1 mg kumarin içereceği anlamına gelir. Bu miktar, Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu tarafından, kumarin için önerilen günlük tolere edilebilir miktarın üzerindedir (0.1 mg/kg vücut ağırlığı/gün). Alman Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü raporunda yer alan verilere göre, özellikle *C. zeylanicum*, 'neredeyse hiç' kumarin içermemektedir. Kumarin'ler, güçlü antikoagülan, kanserojen ve hepatotoksik özellikleri olan sekonder fitokimyasallardır. Kumarin'den kaynaklanan etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gıda tüketimindeki kumarin toksisitesinin, nispeten düşük miktarlardaki baharat tüketimine rağmen, diğer gıdalarla karşılaştırıldığında, *C. cassia*'da yüksek konsantrasyonlarda bulunan kumarin'lerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Abraham vd., 2010). Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu, yüksek kumarin içeriğinden dolayı *C. cassia*'nın düzenli ve uzun süreli tüketiminin sakıncalı olduğunu belirtmektedir. Ek olarak, mevcut kanıtlara göre, kumarin'lerin, *C. cassia*'nın biyolojik aktivitelerine doğrudan katkıda bulunmadığı da görülmektedir. Bu nedenle, her ne kadar *C. cassia* birçok faydalı tıbbi özelliğe sahip olsa da, *C. zeylanicum* 'dan farklı olarak, kumarin içeriğinden dolayı farmasötik bir ajan olarak düzenli kullanımı mümkün görünmemektedir (Ranasinghe vd., 2013).

1.2. Alzheimer Hastalığı Hakkında Genel Bilgi

Alzheimer hastalığı, klinik araştırmalara göre % 60-80 oranında demans oluşumuna yol açan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Dünya nüfusunun tamamı göz önünde bulundurulduğunda, mevcut Alzheimer hastası sayısına her yıl 4.6 milyon yeni hasta eklendiği tahmin edilmektedir (**Ferri vd., 2005**). Hastalığa, 1907 yılında ilk olarak tanımlayan kişinin (Alman hekim Alois Alzheimer) adına ithafen Alzheimer hastalığı adı verilmiştir (**Alzheimer, 1907, 1911**). Hastalığın görülme sıklığı ile yaş arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır, yaş arttıkça hastalık riski de üssel olarak artmaktadır (**Katzman ve Saitoh, 1991; Taneli vd., 1999**). 60'lı yaşlarda hastalık % 0.1 oranında görülürken, yaşı 85'in üzerinde olanlarda hastalık görülme oranı % 47'ye kadar yükselebilmektedir (**Evans vd., 1989; Taneli vd., 1999**). Öngörüler, 2050 yılı itibariyle küresel nüfusun ¼'ünden fazlasının, Alzheimer hastalığı için riskli yaş sınırı olan 65'in üzerinde olacağını göstermektedir (**Olshansky vd., 1993**). Yaş ile birlikte üssel olarak artan risk oranından dolayı, 2050 yılı ve sonrası için Alzheimer hastalığının önemli bir sağlık sorunu haline gelmesi maalesef kaçınılmazdır. Güncel istatistiklere göre, ülkemizde 600.000'den fazla hastanın bu hastalığın pençesinde olduğu tahmin edilmektedir (**Taneli vd., 1999**).

1.2.1. Alzheimer Hastalığının Histopatolojisi

Alzheimer hastalığının en belirgin histolojik belirteci beyinde amiloid plakların ve nörofibriler yumakların oluşumudur. Hastalarda bu histolojik değişimlerin yanı sıra beyin dokusunda sinaps/nöron kaybı ve gelişme geriliği (atrofi) de görülmektedir (**Katzman ve Saitoh, 1991**). Amiloid plakların özellikle beynin neokorteks, hipokampus ve amigdala bölgelerinde yoğunlaştığı görülmektedir (**Khachaturian, 1985; Probst vd., 1987; Probst vd., 1991**). Yukarıda sayılan histolojik değişikliklerden amiloid plakların ve nörofibriler yumakların oluşumu, hastalığın kesin tanısı için gerekli olmakla beraber tek başına anlamlı kabul edilmemektedir. Çünkü her iki histolojik değişim de, bireyin yaşının artışı ile birlikte görülebilmektedir. Alzheimer hastalığı tanısının konulabilmesi için hem amiloid plakların hem de nörofibriler yumakların beyin dokusunda tipik bir dağılım

göstermesi ve miktarının da bu hastalığın histopatolojisine uygun olması gerekmektedir (Gürvit, 2004). Normal yaşlanma sürecinde, beyin neokorteks kısmında halihazırda plak oluşumu gözlenir. Bunun yanı sıra, yaşlanmaya bağlı olarak limbik sistemde de nörofibriler yumaklar birikmeye başlar (Braak ve Braak, 1991). Meydana gelen bu histolojik değişimlerin Alzheimer histopatolojisine ait olduklarının anlaşılması için, yukarıdaki durumun aksine, nörofibriler yumakların neokortekste, amiloid plakların ise limbik sistemde meydana geldiğinin kanıtlanması gerekmektedir. Ayrıca, limbik sistemde meydana gelen amiloid plakların nöritik plak adı verilen bir formasyonda bulunduğu gösterilmesi, Alzheimer hastalığının yüksek oranda bir doğruluk payıyla teşhis edilmesini kolaylaştıracaktır. Bazı araştırmacılar, nörofibriler yumakların önce limbik sistemde birikim gösterip daha sonra beyin neokorteks dokusuna geçmesinin normal yaşlanma fizyolojisi olduğunu, hatta hafif düzeyde bilişsel bozukluk veya demansa zemin hazırladığını iddia etmektedir (Gürvit, 2004).

Yukarıda verilen temel kriterler olan nörofibriler yumakların ve amiloid plakların oluşumunun yanı sıra, Alzheimer hastalığının teşhisinde kullanılan diğer bazı histopatolojik belirteçler de mevcuttur. Bunlar arasında gliosis olarak bilinen glial hücre artışı, enflamasyon, nöronların ve sinaptik bağlantılarının kaybı ve kolinerjik kayıp anlamına gelen ACh miktarında azalma yer almaktadır (Gürvit, 2004).

1.2.1.1. Nörofibriler Yumaklar

Nörofibriler yumak oluşumunun temelinde yatan ana etken tau proteininin aşırı derecede fosforile olmasıdır (hiperfosforilasyon). Tau proteini, 17. kromozom üzerinde bulunan (17q21) ve 16 ekzon içeren spesifik bir gen tarafından ifade edilen önemli bir proteindir. Bu protein, hücre içi iskelet elemanlarından olan mikrotübüllerin yapısal kararlılığından sorumludur. Tau ayrıca, impulsun, sinir hücrelerinin akson uzantılarından transferinde önemli rol oynamaktadır. Alzheimer hastalığında, aşırı derecede aktive olmuş kinazlar veya aktivitesi beklenen düzeyden daha düşük olan fosfatazlar nedeniyle tau proteini aşırı derecede fosforile olur. Bu

durum, tau proteininin mikrotübüllere bağlanmasını imkansız hale getirir. Normal şartlarda mikrotübüllere bağlanması gereken tau proteini, aşırı derecede fosforile olunca serbest bir formda ve çift sarmallı bir yapıda birikerek polimerize olmaya başlar. Bu durum, zamanla nöron hücrelerinin sitoplazmasında nörofibriler yumakların meydana gelmesine, hücre iskeleti stabilizasyonunun bozulmasına ve impulsun sinir hücrelerinin akson uzantılarından transferinin etkilenmesine yol açar. Ancak bu süreç kısa zamanda meydana gelebilen bir durum değildir. Nörofibriler yumakların meydana gelebilmesi için uzun yıllar gereklidir. Tau proteininin aşırı derecede fosforile olmasını engellemeye yönelik tedavi yaklaşımları ile, bu proteinin hücre içinde çift sarmallı polimerize yapılar şeklinde çökmesi ve nörofibriler yumakları oluşturması önlenabilir. Araştırmacılar, bu tür bir tedavinin Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini ileri sürmektedir (**Bennett vd., 2004; Braak ve Braak, 1991; Grober vd., 1999**). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, sinir hücreleri üzerinde toksik etkiye yol açan durumun, nörofibriler yumakların oluşumundan ziyade tau proteinindeki mutasyon olduğunu öne sürmektedir. Dolayısıyla, hem nörofibriler yumakların hem de amiloid plakların, Alzheimer hastalığına yol açan etkenler olmaktan ziyade, bu hastalığın sonucunda meydana gelen patolojiler oldukları düşünülmektedir. Ancak bu durumu çelişkili hale getiren bazı bulgular vardır. Ailesel kökenli Alzheimer hastalığında, aşırı derecede fosforile olmuş tau proteininden ziyade amiloid plakların üretiminde artış görülmektedir. İlave olarak, Alzheimer hastalığı dışındaki bazı hastalıklarda da fosforile olmuş tau proteinine rastlanmaktadır (**Goedert ve Spillantini, 2006**). Ancak şu bir gerçektir ki, aşırı derecede fosforile olmuş tau proteininin beyin dokusunda birikmesi nörodejenerasyonun en önemli kaynağıdır (**Goedert ve Spillantini, 2006; Hutton vd., 1998; Poorkaj vd., 1998; Spillantini vd., 1998**).

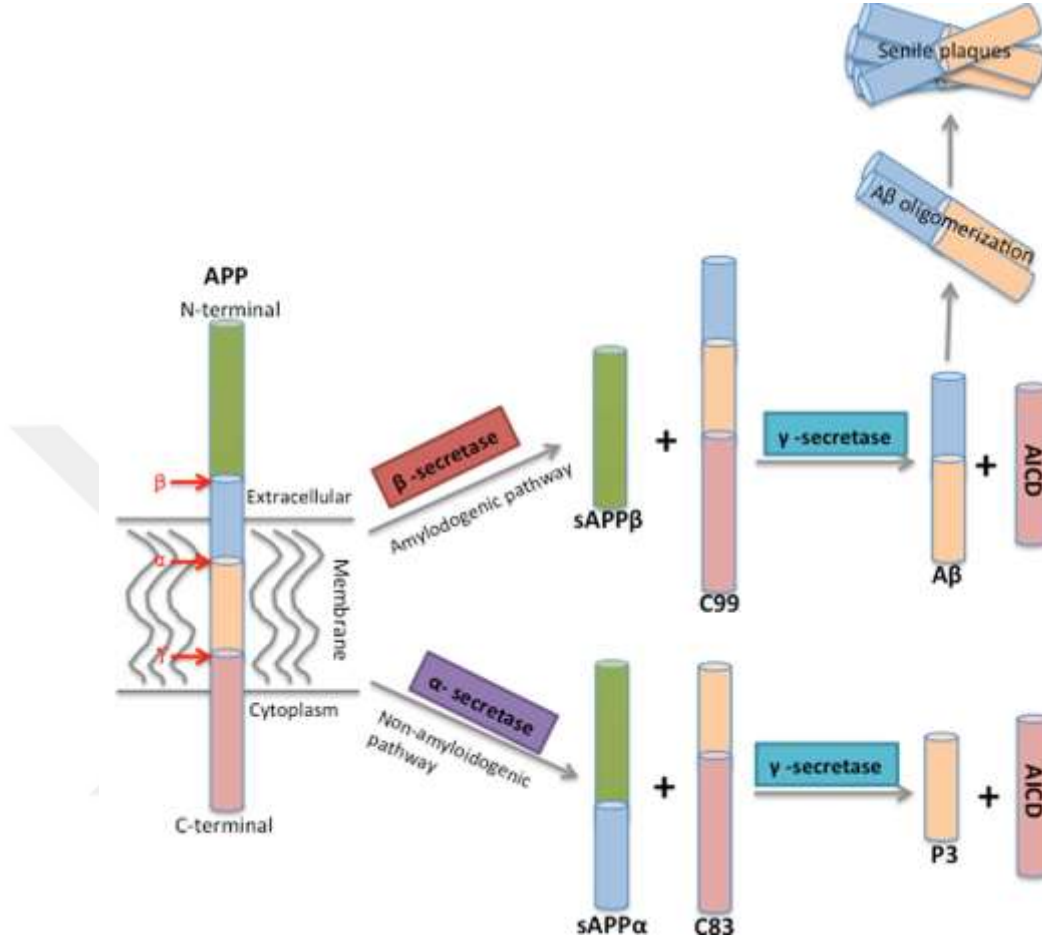
Yaşlılığın normal seyri ile beyinin limbik sisteminde meydana gelen nörofibriler yumakların miktarı arasında doğrusal bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalarında, meydana gelen demansın şiddetine bağlı olarak nörofibriler yumaklar önce limbik sisteme, daha sonra da beyin neokorteksine doğru yayılmış

gösterir. Bu yayılmanın şiddeti, normal yaşlanmadan ağır demansa kadar giden çeşitli hastalık evrelerine karşılık gelmektedir (Öztürk ve Karan, 2009).

1.2.1.2. Amiloid Plaklar

Amiloid plaklar, Alzheimer hastalığının ikinci en önemli histopatolojik değişiklik türüdür. Bu yapıların temel yapısal bileşenleri amiloid beta proteindir ($A\beta$). Bu protein, yaklaşık olarak 40-42 aminoasitten meydana gelmektedir. Amiloid beta proteini, temel olarak 21. kromozomun spesifik bir bölgesinde yer alan büyük bir transmembran proteinin (amiloid öncül proteini) enzimatik olarak kesilmesi sonucunda oluşan küçük bir protein molekülüdür (Şekil 1.1) (Glennner ve Wong, 1984a, 1984b; Masters vd., 1985). Amiloid öncül proteininin işlevi şimdiye kadar tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir (Öztürk ve Karan, 2009).

Araştırmacılar, amiloid öncül proteininin sinir hücrelerini koruyucu etkiye sahip bir protein olduğunu öne sürmektedir (Bird ve Miller, 2005). Çözünebilir formdaki amiloid plakların meydana gelmesi, Alzheimer hastalığı süresince meydana gelen ilk patolojik değişikliklerdendir. Hücre zarını boylu boyunca kateden amiloid öncül proteininin, hücre içine bakan bir C terminal ucu, zar içinde kalan ve 28 aminoasitten oluşan bir parçası ve hücre dışına uzanan bir de N terminal kısmı bulunmaktadır. Alzheimer hastalığında üretilen amiloid beta plaklar, hücre zarına gömülü halde bulunan 28 aminoasitlik parçanın bir bölümüdür. Amiloid öncül proteini, α -, β - ve γ -sekretazlar adı verilen enzimler yoluyla kesilerek daha küçük parçalara bölünmektedir. Bu enzimlerden ilki olan α -sekretaz, amiloid öncül proteinini Şekil 1.1'de gösterilen bölümden keser. Bu kesim noktası, amiloid beta proteininin de yaklaşık olarak orta noktasına denk gelmektedir. Bu kesim işlemi normal fizyolojik bir olaydır ve sonuçta küçük amiloid öncül proteini (sAPP) adı verilen hücre dışı yeni bir protein molekülü oluşur. Yapılan hücre kültürü çalışmalarında, bu moleküllerin, sinir hücreleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Öztürk ve Karan, 2009).



Şekil 1.1. Toksik A β_{1-42} oligomerlerinin oluşumu (Sun vd., 2015)

Ancak amiloid öncül proteini, diğer iki enzim olan β - ve γ -sekretazlar tarafından farklı şekillerde kesilir. β -sekretaz, amiloid öncül proteinini N terminal ucuna yakın bir noktadan keserken, γ -sekretaz ise C terminal ucuna yakın bir bölgeden kesim işlemi gerçekleştirir. Nomalin dışında gerçekleşen bu kesim işleminin sonucunda 40-42 aminoasit uzunluğunda amiloid β proteini meydana gelir. Meydana gelen bu fragmentlerden en zararlı olanı ve ilk çökeleni 42 aminoasitlik formdur (Iwatsubo vd., 1994). Bu moleküller daha sonra β diffüz plaklar şeklinde birikim göstermeye başlar (Cummings, 2004). Amiloid β plaklarının beyindeki küçük arterlerde birikmesine ‘amiloid anjiyopati’ adı verilir. Bu durum, damarlarda kanamalara neden olabilmektedir. Demansın erken aşamasındaki bireylerde, beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında amiloid β miktarında artış gözlenir. Amiloid β miktarı ile

beyindeki kavrama yeteneğinin azalması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Georganopoulou vd., 2005; Gong vd., 2003; Näslund vd., 2000). Dolayısıyla, Alzheimer hastalığında nörotoksisitenin kaynağının amiloid β oligomerleri olduğunu söylemek mümkündür (Gandy, 2005; Klein vd., 2001). Amiloid öncül proteinini sentezleyen gende meydana gelen mutasyonlar, $A\beta_{1-42}$ üretimini artırmaktadır (Citron vd., 1992; Suzuki vd., 1994). Şekil 1.1'den de açıkça görülebileceği üzere, Alzheimer hastalığında α -sekretaz metabolik yolu yerine β - ve γ -sekretaz yolları aktif hale gelmektedir. Dolayısıyla, β - ve γ -sekretaz enzimlerinin substratı olarak görev yapan amiloid öncül proteininin miktarındaki artış ya da bu enzimlerin aktivitesindeki artış amiloid β miktarını artırmaktadır. Yaşlanmanın normal fizyolojisi gereği her üç enzim de kullanılabilmektedir. 60'lı yaşlardan sonra, Alzheimer ya da demans gelişimine bakılmaksızın hemen hemen tüm bireylerde β - ve γ -sekretaz aktivitesine bağlı olarak amiloid β birikimi gözlenmektedir. Birikim bölgesi ise neokortekstir. Birikim gösteren amiloid β molekülleri gevşek plak formundadır. Oysa ki demans ya da Alzheimer hastalığı durumunda zararlı olan amiloid β molekülleri kıvrımlı bir forma dönüşmüşlerdir (Öztürk ve Karan, 2009).

1.2.1.3. Nöron Kaybı

Alzheimer hastalığında nörofibriler yumakların artışına bağlı olarak sinir hücresi kayıpları da görülür. Sinir hücresi kaybı beynin entorhinal korteks kısmından başlar. Ardından limbik sistem ve superior temporal sulkus'a doğru yayılır. Sinir hücresi kaybının yayılma şekli, tıpkı nörofibriler yumakların yayılmasına benzemektedir. Nörofibriler yumakların miktarının artması, sinir hücresi ölümlerini de beraberinde getirir. Ancak nörofibriler yumaklar sinir hücresi ölümlerinden tek başına sorumlu değildir. Zira, nörofibriler yumakların yoğun olduğu bazı kısımlarda sinir hücresi ölümlerinin az olduğu ya da hiç görülmediği de tespit edilmiştir. Nörofibriler yumakların dışında programlanmış hücre ölümü ya da apoptozis sürecinin de nöron kaybına yol açabileceği ifade edilmektedir (Gürvit, 2004).

1.2.1.4. Sinaps Kaybı

Alınan klinik biyopsi örneklerinde, demans ya da Alzheimer'in şiddeti ile sinaps kaybı arasında pozitif bir ilişkinin bulunduğu görülmektedir. Bazı sinaptik proteinlerin miktarlarında hastalığın şiddetine bağlı olarak önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir. Sinaptofizin bu proteinlerin en iyi bilinenlerindendir (Gürvit, 2004).

1.2.1.5. Gliosis ve İnflamasyon

Alzheimer hastalığında hem glial aktivasyon hem de enflamasyon patojenik sürecin önemli bir parçasıdır. Çünkü plaklar etrafında enflamasyon sürecine katılan pek çok maddenin varlığı tespit edilmiştir (Akiyama vd., 2000; Benveniste vd., 2001). Araştırmacılar, amloid β birikiminin hem astroglial hem de mikrogial hücrelerin aktivitesinde artışa yol açtığını ifade etmektedir. Bunun sonucunda bu hücrelerden enflamasyon ajanları salgılanmakta ve bu da sinir hücresi hasarına yol açmaktadır. Anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılarak gerçekleştirilen bazı tedaviler, bu hastalığın seyrinde kısmen de olsa işe yaramaktadır (Öztürk ve Karan, 2009).

1.2.1.6. Kolinergik Kayıp

Asetilkolin (ACh), beyinde bilişsel fonksiyonun yerine getirilmesinden sorumlu önemli bir nörotransmitter maddedir. Bu maddenin sentezlenebilmesi için kolin ve asetil CoA molekülleri gereklidir. Kolin asetil transferaz enzimi, bu substratları kullanarak ACh sentezini gerçekleştirir. Alzheimer hastalarında kolinergik sistemde dejenerasyon meydana gelmeye başlar (Davis, 1999). Bu hastalarda, ACh sentezinden sorumlu olan kolin asetil transferaz enziminin miktarında önemli ölçüde azalma (% 58-90) görülmüştür. ACh, bir sinir hücresinden veziküller aracılığıyla sinaptik boşluğa yayılır ve diğer sinir hücresine ulaşarak uyarıyı karşı tarafa taşır. Amiloid β 'nın meydana getirdiği toksisite, ACh sentezini ve salgılanmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Diğer yandan, ACh'ı asetat ve kolin moleküllerine hidrolize eden AChE enzimi de bu nörotransmitter maddenin işlevini ortadan kaldırmaktadır. Kolinesterazların iki temel çeşidi bilinmektedir. Bunlardan AChE

daha çok beyinin merkezi kısımlarında yer alırken, BChE ise periferel bölgelerde yoğunlaşmaktadır. Bu patofizyolojik bulgulara ilave olarak, ACh üreten hücreler olan kolinerjik sinir hücrelerinde de dejenerasyon başlar. Bu durum, ACh üretiminin daha da azalmasına yol açar (Öztürk ve Karan, 2009).

1.2.2. Alzheimer Hastalığının Tedavisi

1.2.2.1. Kolinesteraz İnhibitörleri

Yukarıdaki bölümde de açıklandığı üzere, nöronlar arasındaki kolinerjik iletimin hafıza ve bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Alzheimer hastalığında, kolin moleküllerinin enzimatik olarak yıkımının, ilgili enzimlerin inhibe edilmesi yoluyla durdurulması hafızayı olumlu yönde etkilemektedir. Bunun yanı sıra, kolinerjik antagonistlerin kullanılması da benzer sonuçlar doğurmaktadır. Kolinesteraz inhibitörlerinin ayrıca hem nikotinik hem de muskarinik reseptörleri uyarmak yoluyla nöronlar üzerinde koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir. Böylelikle dejenerasyona uğrayan kolinerjik iletim rejenere edilmeye başlar. Kolinesteraz inhibitörleri ayrıca amiloid öncül proteini üzerinden amiloid β oluşumunu da düzenlemektedir. Ancak, Alzheimer hastalığının tedavisinde kolinerjik bozukluğun tedavi edilmesi tek başına yeterli değildir. Kolinesteraz inhibitörlerinin yanı sıra MAO'nun inhibe edilmesi ve amiloid β olumununa yol açan etkenlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu tarz bir kombine yaklaşım Alzheimer hastalığı semptomlarının ciddi ölçüde gerilemesini sağlayacaktır (Davis, 1998; Small, 1998; Whitehouse, 1998).

1.2.2.2. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

MAO, beyinde, karaciğerde, bağırsak mukozasında ve diğer organlardaki dış mitokondriyal zarlarda bulunan ve dopamin, serotonin, norepinefrin, tiramin, triptamin ve MPTP nörotoksini de dahil olmak üzere biyogenik aminlerin (nörotransmitterler, vazoaaktif ve ksenobiyotik aminler) oksidatif deaminasyonunu katalizleyen FAD içeren bir enzimdir. MAO, substrat ve inhibitör seçiciliklerindeki farklılıkları ile ayırt edilen, MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izozim şeklinde

bulunmaktadır. MAO-A tercihen serotonin ve norepinefrin oksidasyonunu katalize eder ve klorgilin ile inhibe edilir, MAO-B ise feniletılamin ve benzılamin'in oksidasyonunu seçici olarak katalize eder ve (*R*)-deprenil tarafından inhibe edilir. Tiramin, dopamin ve triptamin, her iki enzimin de substratları gibi görünmektedir (**Ma vd., 2004; Weyler vd., 1990**). MAO, merkezi sinir sisteminde ve periferik organlarda önemli bir fizyolojik rol oynar. MAO-B'nin anormal aktivitesi, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörolojik bozukluklara neden olur, MAO-A ise depresyon gibi psikiyatrik durumlarda önemli rol oynar (**Drozak ve Kozłowski, 2006**). Biyojenik aminlerin MAO ile oksidasyonu, hücre oksidatif hasarı için bir risk faktörü oluşturabilen hidrojen peroksit ve aldehitlerin üretilmesiyle sonuçlanmaktadır (**Vindis vd., 2000**). Bu nedenle, MAO inhibitörlerinin tanımlanması, ilaç araştırmalarında büyük ilgi çekmektedir.

Yukarıda da ifade edildiği üzere, Alzheimer hastalığında bu izoenzimlerden MAO-B'nin aktivitesinde önemli ölçüde artış gözlenir. Bu durum, monoaminlerin daha fazla deamine olmasına neden olur. Beraberinde artan serbest radikal miktarı, hücreyi dejenerasyona karşı savunmasız hale getirir. Yapılan klinik çalışmalarda, selegilin adlı MAO-B inhibitörünün Parkinson hastalığındaki etkinliğinin kanıtlanmasının ardından, bu molekülün Alzheimer üzerinde de kullanılması fikri ortaya atılmıştır. Selegilin, Alzheimer hastaları üzerinde tek başına ya da E vitamini ile birlikte kombine halde denenmiştir. Her iki bileşiğin de hafıza üzerinde olumlu etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Özellikle düşük dozda MAO inhibitörü kullanımının hem oksidatif stresi hem de nörotoksin düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, MAO inhibitörlerinin Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (**Xuereb vd., 1991**).

1.2.2.3. Anti-Amiloid Ajanlar

Alzheimer hastalığının patolojisinde, A β oligomer düzeyini hedef alan tedavi stratejileri de, ana araştırma alanlarından birisidir. Şimdiye kadar, A β oluşumunu inhibe ederek bu peptitlerin seviyesini düşürmek (**Huang ve Mucke, 2012**), çözünür

A β seviyesini azaltmak ve A β 'yı beyinden temizlemek (Ono vd., 2006) gibi çeşitli tedavi edici yaklaşımlar benimsenmiştir. Günümüzde, Alzheimer hastalığının, enflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif hasar, sinaptik yetmezlik ve Tau hiperfosforilasyonu gibi çeşitli hücrel değişikliklerin ilerlemesine yol açtığı artık iyi bilinmektedir. Bu hücrel değişiklikler doğrudan A β üretimine yol açmaktadır (Maccioni vd., 2010). Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda, anti-amiloid etki gösteren bazı bitki türlerinin varlığı tespit edilmiştir (Durairajan vd., 2008; Fujiwara vd., 2006; Houghton ve Howes, 2005; Ishrat vd., 2009; Kang vd., 2011; Kumar vd., 2007; Luo, 2006; Papandreou vd., 2006; Zhang, 2012). Bu bitki türleri, özellikle, beyinde önceden oluşmuş A β fibrillerinin birikimi ve destabilizasyonu üzerinde spesifik etkiler sergilemektedirler (Agrawal vd., 2010; Goel vd., 2016). A β fibrillerinin birikimi, bu hastalıkta karşılaşılan en önemli patofizyolojik bulgu olduğundan, potansiyel anti-amiloid aktiviteye sahip bitki türleri, Alzheimer hastalığına karşı yeni ilaç geliştirmede oldukça faydalı olacaktır (Ono vd., 2006; Perry vd., 1998; Syad ve Devi, 2014).

1.3. Diyabet Hastalığı ve Enzimatik İnhibisyon Yoluyla Tedavi Stratejileri

1.3.1. Diyabet Hastalığı

Diyabet, vücudun normal fizyolojik aktivitelerini etkileyen endokrin bir hastalıktır (Cho vd., 2018; Ozkol vd., 2013). En yaygın formları, tip I veya insüline bağımlı diyabet ve tip II veya insüline bağımlı olmayan diyabettir (Bastaki, 2005; Boyle vd., 1999). Tip 1 diyabette pankreas insülin üretmez. Bu durum, daha çok çocuklarda ve ergenlerde görülür, ancak yaşamın daha sonraki aşamalarında da karşımıza çıkabilir. Genel semptomlar, aşırı idrar atılımı, susuzluk, yorgunluk ve kilo kaybıdır. Öte yandan, dünyadaki tüm diyabet vakalarının % 90'ını oluşturan tip 2 diyabet ise, esas olarak insülin direncinin bir sonucudur. Yetişkinler çoğunlukla tip 2 diyabetten etkilenir, ancak her geçen gün daha fazla yetişkine tip 2 diyabet tanısı konulmaktadır. Belirtiler, tip 1 diyabette görülenlere benzer olabilir, bununla birlikte, bazıları birkaç yıl sonra da ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabette, yüksek kan şekeri seviyesi veya hiperglisemi yaygındır (WHO, 2018a, 2018b).

2015 yılında dünyada yaklaşık 1.6 milyon kişi doğrudan diyabet nedeniyle hayatını kaybetmiştir (**WHO, 2018a, 2018b**). 2014 yılı verilerine göre, dünyada 422 milyon diyabetten hastası bulunduğu bildirilmiştir. Bu hastaların yetişkin nüfus içerisindeki oranının % 8.5 olduğu bilinmektedir (**WHO, 2016**). 2017 yılında ise, 18-99 yaşları arasındaki 451 milyon insanın diyabetten muzdarip olduğu bilinmektedir (**Cho vd., 2018**). Daha da önemlisi, dünya çapında diyabet hastası olan kişilerin sayısının 2040 yılında 642 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Bu tahmine, hem teşhis edilmiş hem de tanı konulmamış diyabet vakaları dahildir. Diyabet ile ilişkili komplikasyonlar, AGE'ler, pro-enflamatuar moleküller ve oksidatif stres oluşumunun neden olduğu nefropati, retinopati ve nöropati dahil olmak üzere mikrovasküler durumlardır. En sık görülen makrovasküler komplikasyonlar arasında ise ateroskleroz sayılabilir (**Sudhir ve Mohan, 2002**).

Hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yöntemler, post-prandiyal hiperglisemiye, yani yemekten sonra meydana gelen yüksek kan şekeri seviyesini yönetmek için kullanılmaktadır. Farmakolojik olmayan yöntemler, sağlıklı bir diyet ve düzenli fiziksel aktiviteden oluşmaktadır (**Chawla vd., 2016; Sudhir ve Mohan, 2002; WHO, 2018a, 2018b**). Farmakolojik ilaçlar (örneğin, α -glukosidaz inhibitörleri), esas olarak, karbonhidratların emilimini geciktirmek, insülin direncini azaltmak (örneğin, biguanitler), vücutta insülin salınımına neden olmak (örneğin, sülfonil-üreler), insüline hassasiyeti arttırmak (örneğin metformin) ve insülin'in etkisini taklit etmek için (örneğin insülin analogları) kullanılırlar (**Raptis ve Dimitriadis, 2001; Sudhir ve Mohan, 2002**). Bununla birlikte, bu ilaçların birçok yan etkisi vardır. Örneğin; sülfonil-üre, kilo artışına neden olabilir. Biguanit'ler zayıflığı, yorgunluğu ve laktik asidozu tetikleyebilir. Metformin, hastaların yaklaşık üçte birinde bulantı veya ishal, karın ağrısı ve ağızda metalik tad hissi oluşturur. α -Glukosidaz inhibitörleri ishale neden olabilirken, insülin kilo alımına veya hipoglisemiye neden olabilir (**Bastaki, 2005; Pandey vd., 2011**). Sözü edilen antidiyabetik ilaçlar, etkinliklerine rağmen, yan etkileri daha az olan alternatif tedavilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (**Pandey vd., 2011**).

Geleneksel tıbbi uygulamalardan önce, diyabet de dahil olmak üzere, çeşitli hastalıkların tedavisi için diyet önlemleri uygulanmakta ve bitkilerden faydalanılmaktaydı (**Chang vd., 2013b**). Aslında, bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları diyabetliler arasında hala yaygındır (**Al-Eidi vd., 2016; Chang vd., 2007; Falci vd., 2016**). Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları, ana akım olmayan uygulamaların, geleneksel tedaviler ile birlikte veya bunun yerine kullanılması anlamına gelmektedir. Bitkiler, antidiyabetik özelliklere sahip olduğu bilinen ve fitokimyasallar adı verilen, biyolojik olarak aktif birçok bileşiğin kaynağıdır ve bu bitkilerin birçoğu, diyabeti önlemek için halihazırda geleneksel olarak kullanılmaktadır (**Gupta vd., 2017**). Hindistan, Nijerya ve Bangladeş gibi ülkelerde kan şekeri seviyesini düşürmek için geleneksel olarak meyve suyu olarak veya kaynatılarak kullanılan *M. charantia* veya acı kabak popüler bir örnek olarak verilebilir (**Abo vd., 2008; Chacko, 2003; Ocvirk vd., 2013**). Şifalı bitkiler veya besin bitkileri, diyabet tedavisinde alternatif olarak kullanılabilir. Özellikle besin bitkileri, arzu edilen etkilerin sınırlı olduğu durumlarda geleneksel ilaçlarla birlikte uygulanabilmektedir (**Ali vd., 2013; Kibiti ve Afolayan, 2015**). Aslında, şu anda tip 2 diyabette kullanılan çeşitli farmasötik ilaçlardan bazıları bitkilerden elde edilmektedir. *G. officinalis*'den (Fransız leylak bitkisi) elde edilen bir biguanid bileşiği köken alınarak sentezlenen ve geliştirilen metformin bunun en tipik örneğidir. Bu alanda yoğun araştırmalar ve saha tecrübeleri sonucunda biriken bilgi, bitkisel kökenli yeni ilaçların keşfedilmesinde önemli bir yol olmuştur (**Chang vd., 2013b; Leung vd., 2017; Modak vd., 2007**).

1.3.2. Diyabet Hastalığının Enzimatik İnhibisyon Yoluyla Tedavisinde Bitkisel Bileşenlerin Kullanımı

1.3.2.1. α -Amilaz İnhibitörleri

α -Amilaz, hem tükürük bezi hem de pankreas tarafından salgılanır (**Ramasubbu vd., 2004**). Nişasta sindirimi ağızda tükürük α -amilaz'ı ile başlar. Ancak çiğneme ve yutma için geçen süreye bağlı olarak temas süresi az olabilir (**Wahbeh ve Christie, 2006**). İnsan tükürük amilazı, midenin asidik ortamında inaktive olur. Pankreas α -

amilaz endoenzimi, maltoz, izomaltoz ve oligomaltoz moleküllerini oluşturmak için α -1,4-glikoz bağlarını ayırır (Alpers, 2003; Wahbeh ve Christie, 2006). Bu nedenle, α -amilaz'ın inhibe edilmesi, potansiyel olarak hiperglisemi insidansını azaltmaya yardımcı olmaktadır.

Araştırmacılar, geleneksel olarak kullanılan 78 bitkinin α -amilaz inhibitör özelliklerini *in vitro* olarak test etmişlerdir (Seetaloo vd., 2019). Yapılan çalışmalarda, bazı bitkilerin α -amilaz'a karşı pozitif kontrolden daha fazla inhibisyon sağladığı bulunmuştur. Örneğin; Fas'ta diyabet tedavisinde geleneksel olarak kullanılan *C. salviifolius*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen su özütü, 217.10 ± 0.15 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeri gösterirken (Barkaoui vd., 2017), akarboz'un, *B. licheniformis* kaynaklı α -amilaz'a karşı IC_{50} değeri 311.20 ± 1.38 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir (Sayah vd., 2017). *P. amarus*'un farklı kısımları da pozitif kontrolden daha yüksek inhibisyon sergilemiştir. Bu bitkinin yaprağından elde edilen DCM özütü ve sapından elde edilen su özütü, 58.62 $\mu\text{g/mL}$ 'lik IC_{50} değeri sergileyen akarboz'un aksine, sırasıyla 10.435 $\mu\text{g/mL}$ ve 35.39 $\mu\text{g/mL}$ 'lik IC_{50} değerleri göstermiştir (Mahomoodally ve Muthoora, 2014). Ek olarak, bitkinin tüm kısımlarından elde edilen hekzan özütünün α -amilaz inhibisyon değeri (IC_{50}) 8.92 ± 3.4 $\mu\text{g/mL}$ olurken, pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz'dan elde edilen değer 83.33 ± 0.34 $\mu\text{g/mL}$ olduğu belirlenmiştir (Tamil vd., 2010). Ayrıca, *K. senegalensis* kökünden elde edilen özütün su, bütanol ve DCM fraksiyonlarının IC_{50} değerleri sırasıyla 130.23 ± 12.90 , 97.51 ± 5.72 ve 154.64 ± 6.67 $\mu\text{g/mL}$ iken, akarbozun IC_{50} değerinin 256.66 ± 20.52 $\mu\text{g/mL}$ olduğu tespit edilmiştir (İbrahim vd., 2014). *C. longa* rizomunun aseton ve izopropanol özütleri ise, insan pankreatik amilaz'ına karşı akarboz'dan (10.5 $\mu\text{g/mL}$) daha düşük IC_{50} değerleri (sırasıyla 7.4 $\mu\text{g/mL}$ ve 0.16 $\mu\text{g/mL}$) sergilemiştir. Ayrıca, rizomlardan elde edilen izopropanol özütleri, domuz pankreas amilaz'ını pozitif kontrolden daha etkili bir şekilde inhibe etmiştir. *S. cumini* tohumunun soğuk su ve sıcak su özütleri ise, sırasıyla domuz ve insan pankreas amilaz'ı üzerinde, akarbozdan daha yüksek inhibitör özellik göstermiştir (Ponnusamy vd., 2011).

Literatürde ayrıca, bazı bitki ve baharat türlerinin, pozitif kontrollerden daha iyi olmasa da, ümit verici inhibitör aktiviteler sergilediğine ilişkin veriler bulunmaktadır. Örneğin, *C. zeylanicum* kabuğunun MeOH özütü, akarboz ile karşılaştırıldığında ($IC_{50} = 34.5 \pm 2.0 \mu\text{g/mL}$), $37.1 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ 'lik bir IC_{50} değeri sergilemiştir (Salehi vd., 2013). *T. indica* yaprağının EtOH özütü, α -amilaz'ı % 67.1 oranında inhibe etmiştir. Bu değer, akarboz'dan daha etkindir (% 71.5) (Narkhede, 2012). Benzer şekilde, *L. cephalotes*'un yaprak ve meyvesi (Verma vd., 2017), *O. persica*'nın EtOAc fraksiyonu (Moein vd., 2017), *S. aromaticum* çiçeğinin MeOH özütü (Salehi vd., 2013) ve *S. dulcis* bitkisinin MeOH özütü (Mishra vd., 2013) ümit verici α -amilaz inhibisyonu göstermiştir.

1.3.2.2. α -Glukosidaz İnhibitörleri

Bağırsak epitelinden salgılanan memeli α -glukosidaz'ı, polisakaritlerin emilebilir monosakaritlere sindirilmesinde kilit bir katalizördür (Ahmad vd., 2017). Trehalaz, maltaz-glukoamilaz, laktaz ve sükras-izomaltaz, bu tipteki α -glukosidaz'lardandır (Van Beers vd., 1995). α -Glukozidaz'ların inhibisyonu, diyabet hastalığının tedavisinde önemli bir strateji haline gelmiştir.

Geleneksel olarak kullanılan çok sayıda bitki türü, glukozidaz inhibitör özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Bunlardan bir kısmının pozitif kontrolden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. *V. arctostaphylos* meyvesinin MeOH özütünün maya α -glukosidaz'ına karşı IC_{50} değerinin, akarboz ile karşılaştırıldığında ($IC_{50} = 10.4 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$) daha düşük olduğu gösterilmiştir ($3.9 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$) (Salehi vd., 2013). *S. cumini*'nin meyvesinden elde edilen su özütünün, *S. cerevisiae* kaynaklı α -glukosidaz'ı inhibe ettiği rapor edilmiştir ($IC_{50} = 20.9 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$). Bu değer, aynı test sisteminde akarboz için elde edilen değerden daha kuvvetlidir ($581.1 \pm 19.4 \mu\text{g/mL}$) (Trinh vd., 2016). Benzer şekilde, tohumların aseton, bütanol, EtOH ve EtOAc fraksiyonları, 1-deoksinojirimisin'e kıyasla daha etkili bulunmuştur (Shinde vd., 2008). Ayrıca, *C. zeylanicum*'un farklı bitkisel kısımları üzerinde yapılan birkaç çalışmada, pozitif kontrolden daha yüksek glukozidaz inhibisyonu elde edildiğini

görülmektedir. Örneğin; *C. zeylanicum* kabuğunun DCM, EtOAc ve hekzan özütlerinin, akarboz'a kıyasla daha yüksek α -glukosidaz inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Salehi vd., 2013). Ayrıca, MeOH özütünün inhibisyon değerinin de ($IC_{50} = 5.83 \mu\text{g/mL}$) akarboz'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($IC_{50} = 36.89 \mu\text{g/mL}$) (Shihabudeen vd., 2011). Ek olarak, *C. zeylanicum* yaprağının, *S. cerevisiae*'dan elde edilen α -glukosidaz'a karşı inhibitör aktivitesi test edilmiş ve yapraktan elde edilen uçucu yağın aktivitesinin, akarboz'a göre yedi kat daha etkili olduğu bulunmuştur (Aumeeruddy-Elalfi vd., 2018).

Ayrıca, *Phyllanthus* türlerine ait bitkilerin de pozitif kontrolden daha etkili glukozidaz inhibitörleri oldukları gösterilmiştir. *P. amarus*'un MeOH özütü, α -glukosidaz'ı, akarboz'a kıyasla daha etkili bir şekilde inhibe etmiştir (Mahomoodally ve Muthooru, 2014). Ek olarak, bitkinin su özütü, *S. cerevisiae* kaynaklı α -glukosidaz'a karşı, pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz'dan daha yüksek inhibitör aktivite sergilemiştir. Ayrıca, *P. urinaria*, akarboz'dan ($IC_{50} = 581.1 \pm 19.4 \mu\text{g/mL}$) daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur. Bu bitkinin su ve EtOH özütlerinin IC_{50} değerleri sırasıyla $14.6 \pm 4.6 \mu\text{g/mL}$ ve $39.7 \pm 9.7 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir (Trinh vd., 2016).

L. speciose yaprağı, Tayland'da geleneksel olarak diyabete karşı kullanılmaktadır (Neamsuvan vd., 2015). Bu bitkiden elde edilen su özütünün IC_{50} değerinin $5.4 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ olduğu tespit edilmiştir, bu değer, akarboz'dan 100 kat daha etkindir ($IC_{50} = 581.1 \pm 19.4 \mu\text{g / mL}$) (Trinh vd., 2016). *K. senegalensis* kökünden hazırlanan su, bütanol ve EtOAc özütleri, sırasıyla maya α -glukosidaz'ına karşı, 5.15 ± 1.10 , 2.89 ± 0.46 ve $23.89 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$ 'lik IC_{50} değerleri sergilerken, akarboz'un IC_{50} değerinin $55.59 \pm 5.22 \mu\text{g/mL}$ olduğu tespit edilmiştir (İbrahim vd., 2014). Ek olarak, *A. fragrantissima*'dan elde edilen butanol ve kloroform fraksiyonları ve EtOH özütünün, akarbozdan daha etkili bir α -glukosidaz inhibitörü olduğu tespit edilmiştir (Ezzat ve Salama, 2014). Benzer şekilde, *C. sinensis* yaprağının su, bütanol ve

EtOAc özütleri ile sediment fraksiyonunun, *S. cerevisiae*'dan izole edilen α -glukosidaz'a karşı akarboz'dan daha etkili olduğu bulunmuştur (Liu vd., 2016a).

Bazı bitkiler ise, glukozidaz'a karşı pozitif kontrole daha yakın değerler sergilemiştir. Örneğin, *B. pendula* yaprağının EtOH özütü, *S. cerevisiae* α -glukosidaz'ına karşı, akarboz ile karşılaştırıldığında neredeyse benzer düzeyde bir inhibitör aktivite göstermiştir (Bljajić vd., 2016). Ek olarak, *C. cardunculus*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen MeOH özütü, bademden elde edilen β -glukozidaz üzerinde % 50 oranında inhibisyon sergilemiştir. Bu değer, konduritol B epoksit'e oldukça yakın bir değerdir (Spínola ve Castilho, 2017). Benzer bir durum *P. granatum* için de geçerlidir. Bu bitkinin yaprağından elde edilen EtOAc özütü, akarboz'a oldukça yakın bir IC₅₀ değeri göstermiştir (Patel vd., 2014). Ayrıca, *S. kouitchensis*'in EtOH özütünün (Wan vd., 2013) ve *T. polium*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen MeOH özütünün (Salehi vd., 2013), *S. cerevisiae* α -glukosidaz'ı üzerindeki inhibitör etkinliğinin akarboz'a oldukça yakın olduğu tespit edilmiştir. Etkili bir başka glukosidaz inhibitörü olan *P. amarus*'un yapraklarından ve yaprak saplarından elde edilen su, dekoksasyon ve DCM özütlerinin inhibitör aktivitelerinin de akarboz'a oldukça yakın olduğu tespit edilmiştir (Mahomoodally ve Muthoora, 2014).

1.4. Cilt Beyazlaştırıcı Ajanlar ve Tıbbi Önemleri

Dünya nüfusunun yaklaşık % 15'inin (Asya başta olmak üzere) cilt beyazlatma ajanlarına yatırım yaptığı tahmin edilmektedir. Küresel endüstri analistleri, cilt beyazlatıcılar için küresel pazarın, Asya, Hindistan, Japonya ve Çin'deki yeni pazarların etkisiyle, 2020 yılına kadar 23 milyar dolara ulaşacağını tahmin etmektedirler. SIRONA biyokimya raporuna göre, Asya Pasifik'te cilt bakım ürünleri ve kozmetiklere harcanan yaklaşık para 13 milyar dolardır. Yalnızca Hindistan'da 2010 yılında cilt beyazlatıcı kremler ve cilt bakım ajanları için 432 milyon dolar harcandığı tahmin edilmektedir. Yakın tarihli bir anket, Hintli erkeklerin % 80'inin cilt beyazlaştırıcı kremler kullandığını ve tüketici sayısının

yıllık % 18 arttığını göstermiştir. Bu cilt beyazlatıcı ajanların moleküler etki mekanizması, cilt renginin ana kaynağı olan melanin'i azaltmaktır (**Pillaiyar vd., 2017**).

Melanin, esas olarak, epidermis melanosit'lerinden, yaklaşık 1:36 oranında bazal keratinosit'lerle birlikte üretilen ve insan derisi pigmentasyonundan sorumlu olan maddedir (**Solano vd., 2006**). Melanositler, UV-B ışınlarına cevap olarak, melanogenez adı verilen biyokimyasal süreç yoluyla melanin sentezlerler. Melanozom'larda sentezlenen melanin, epidermisteki komşu keratinosit'lere taşınır (**Tsatmali vd., 2002**). Normal fizyolojik koşullar altında, pigmentasyon, insan derisinin zararlı UV ışınlarına karşı korunmasında önemli bir etkiye sahiptir ve kamuflaj ve hayvan mimikrisinde (taklit) önemli bir evrimsel rol oynar (**Costin ve Hearing, 2007**). Bununla birlikte, aşırı melanin üretimi, çillerin oluşumu, solar lentigo (güneş-yaşlılık lekeleri), melazma (ciltte kahverengi lekelerin bulunması) (**Ahn vd., 2006; Iozumi vd., 1993; Li vd., 2003; Ünver vd., 2006**), kanser (**Brenner ve Hearing, 2008**) ve enflamasyon sonrası melanoderma (**Urabe vd., 1998**) gibi dermatolojik sorunlara neden olmaktadır. Ayrıca, sürekli UV ışınlarına maruz kalma, DNA hasarına, gen mutasyonlarına, kanser gelişimine ve bağışıklık sisteminin bozulmasına ya da aşırı ışınlamaya bağlı yaşlanmaya neden olabilir (**Yang vd., 2006**).

1.4.1. Melanogenez Sürecinin Düzenlenmesi

Melanogenez, enzimatik ve kimyasal olarak katalizlenen reaksiyonların bir kombinasyonunu içeren karmaşık bir yoldur. Melanosit'ler iki tip melanin üretir: sistein ya da glutatyon'un eşlenmesinden oluşan eumelanin (kahverengi-siyah) ve feomelanin (kırmızı-sarı) (**Pillaiyar vd., 2015; Schiaffino, 2010; Slominski vd., 2004**).

Melanogenez işlemi, L-tirozin'in dopakinon'a oksidasyonu ile başlatılır. Bu reaksiyonu katalizleyen anahtar enzim tirozinaz'dır. Elde edilen kinon, eumelanin ve

feomelanin sentezi için bir substrat görevi görür (**Halaban vd., 2002; Hearing ve Jiménez, 1987**). Dopakinon'un oluşumu, melanin sentezinde hızı sınırlayıcı bir adımdır, çünkü reaksiyon dizisinin geri kalanı fizyolojik bir pH değerinde kendiliğinden ilerleyebilir (**Halaban vd., 2002**). Dopakinon daha sonra, indolin lökodopakrom'u (siklodopa) meydana getirmek için intramoleküler siklizasyona uğrar. Lökodopakrom ve dopakinon arasındaki redoks tepkimesi, aynı zamanda tirozinaz için bir substrat olan ve yine enzim tarafından dopakinon'a oksitlenen dopakrom ve L-3,4-DOPA'nın (L-DOPA) oluşmasına yol açar. Dopakrom yavaş yavaş dihidroksi-indol ve dihidroksi indol-2-karboksilik asit oluşturmak üzere ayrışır. Sonraki işlem, dopakrom tautomeraz olarak bilinen molekülün TRP-2 tarafından kataliz edilmesidir. Sonuçta, bu dihidroksi indoller (dihidroksi indol ve dihidroksi indol-2-karboksilik asit) eumelanine oksitlenmiş olur. TRP-1'in, dihidroksi indol-2-karboksilik asit'in eumelanin'e oksidasyonunu katalizlediğine inanılmaktadır. Bu arada, dopakinon, sistein veya glutatyon varlığında 5-S-sisteinil-dopa veya glutotyonil DOPA'ya dönüştürülür. Sonraki oksidasyon, benzotiyazin ara maddelerini oluşturur ve son olarak feomelanin üretilmiş olur. Her ne kadar melanogenez metabolik yolunda bu üç enzim (tirozinaz, TRP-1 ve TRP-2) yer alsada, melanogenez için sadece tirozinaz gereklidir (**Pillaiyar vd., 2017**).

1.4.2. Tirozinaz ve Melanin Sentezindeki Rolü

Tirozinaz (monofenol veya *o*-difenol oksijen oksidoredüktaz, EC 1.14.18.1, sinonim: polifenol oksidaz), melanozom'ların membranında bulunan, çok işlevli ve membrana bağlı tip-3 bakır içeren bir glikoproteindir (**Sanchez-Ferrer vd., 1995**). Sadece melanosit hücreleri tarafından üretilir. Endoplazmik retikulum ve golgide işleminden geçirilmesinin ardından, melanozomlara aktarılır ve burada melanin pigmenti sentezlenmesini katalizler. Yapısal açıdan, iki bakır iyonu, tirozinaz'ın katalitik aktivitesinden sorumlu olan üç histidin aminoasiti ile çevrilidir (**Matoba vd., 2006**). Enzimin aktif bölgesinin, pigment oluşumunda görevli üç formu vardır: oksi, met ve deoksi. Aktif bölgede, iki bakır iyonu, monofenol'lerin difenol'lere hidroksilasyonunda (monofenolaz aktivitesi) ve *o*-difenol'lerin *o*-kinon'lara

oksidasyonunda (difenolaz aktivitesi) görev alan oldukça reaktif bir kimyasal ara ürün oluşturmak üzere dioksijen ile etkileşime girer (**Decker ve Tuczek, 2000; Jiménez-Atiénzar vd., 2005**). Tirozinaz ayrıca, dopamin oksidasyonunun dopakinonları meydana getirdiği nöromelanin üretim sürecini de katalizler (**Pillaiyar vd., 2017**).

Bununla birlikte, aşırı dopakinon üretimi, nöronal hasar ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Bu durum, tirozinaz'ın insan beynindeki nöromelanin oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini ve Parkinson, Huntington ve Alzheimer hastalıkları ile ilişkili nörodejenerasyondan sorumlu olabileceğini göstermektedir (**Cavalieri vd., 2002; Greggio vd., 2005; Hasegawa, 2010; Tessari vd., 2008; Vontzalidou vd., 2012**). Tirozinaz ayrıca, hasat sonrası süreçte, sebze ve meyvelerin kahverengileşmesini sağlayarak hızlı bozulmalarına yol açmaktadır (**Friedman, 1996; Mayer, 1986; Yi vd., 2010**). Bu nedenle, tirozinaz enzimini inhibe ederek melanin sentezinin düzenlenmesi, hiperpigmentasyonun önlenmesi noktasında araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır (**Pillaiyar vd., 2017**).

1.4.3. Tirozinaz İnhibitörleri

Tirozinaz, melanogenez yoluyla melanin sentezinde çok önemli bir enzim olduğundan, ilgili enzim, katalitik aktiviteyi doğrudan inhibe eden melanogenez inhibitörleri için en belirgin ve başarılı hedef haline gelmiştir. Ticari olarak temin edilebilen kozmetiklerin veya cilt beyazlaştırıcı maddelerin çoğu tirozinaz inhibitörleridir. Tirozinaz sadece melanositler tarafından üretildiğinden, inhibitörlerin tirozinaz'ı hedef alması, herhangi bir yan etkide bulunmadan hücrelerde melanogenezi spesifik olarak engelleyebilir. Hidrokinon (**Arndt ve Fitzpatrick, 1965; Heilgemeir ve Balda, 1981; Kligman ve Willis, 1975**), arbutin, kojik asit (**Gonçalez vd., 2013; Ki vd., 2013; Kumar vd., 2013**), azelaik asit (**Breathnach vd., 1989; Verallo-Rowell vd., 1989**), L-askorbik asit (**Huang vd., 2013; Shivhare vd., 2013; Yao vd., 2013**), elajik asit (**Chen vd., 2013; Son ve Heo, 2013; Won vd., 2014**) ve traneksamik asit (**Eimpunth vd., 2013; Hsieh vd., 2013**;

Tse ve Hui, 2013) gibi birçok tirozinaz inhibitörü, bazı dezavantajlara sahip olsalar da, cilt beyazlatıcı ajanlar olarak kullanılmaktadır.

Hidrokinon, memeli hücrelerine potansiyel olarak mutajeniktir ve kontakt dermatit, tahriş, yanma, karıncalanma hissi, lökoderma, tırnaklarda kestane lekeleri, hipokromia ve okronozis gibi bir dizi olumsuz reaksiyona yol açabilmektedir (**Curto vd., 1999; Engasser, 1984; Fisher, 1983; Romaguera ve Grimalt, 1985**).

Bir hidrokinon öncülü olan arbutin, doğal bir üründür ve tirozinaz'ı inhibe ederek melanin sentezini azaltır veya inhibe eder. Bununla birlikte, doğal arbutin formları kimyasal olarak kararsızdır ve kemik iliği için potansiyel toksisiteye sahip bazı benzen metabolitlerine katabolize olabilen hidrokinon'ların oluşumuna yol açabilir (**Zhou vd., 2009**). Kozmetik ürünlerde kojik asit kullanımı, kanserojen oluşundan ve depolanma sırasındaki dengesizliğinden dolayı sınırlandırılmıştır (**Fujimoto vd., 1999**). L-Askorbik asit, ısıya duyarlıdır ve kolayca bozulur (**Spínola vd., 2013**). Elajik asit suda çözünmez ve bu nedenle biyolojik olarak kullanımı sınırlıdır (**Arulmozhi vd., 2013**). Traneksamik asit için ise melanogenik yol henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (**Tse ve Hui, 2013**). Bu nedenle, yeni tirozinaz inhibitörlerinin geliştirilmesine büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

1.4.3.1. İnsan Tirozinaz İnhibitörleri

Her ne kadar çok sayıda tirozinaz inhibitörü mevcut olsa da ve bunların çoğu güçlü inhibitör aktiviteler gösterse de, bu inhibitörlerin hemen hemen hepsi mantar tirozinaz'ı üzerinde test edilmiştir. İnsan tirozinaz'ına karşı yeni inhibitörler bulma çabasında olan bazı araştırmacılar, tujaipisin'lerin (α , β ve γ izomerleri), mantar ve insan tirozinaz'ı üzerindeki inhibe edici etkilerini karşılaştırmışlardır (**Yoshimori vd., 2014**). Sonuçlar, β - ve γ - tujaipisin'lerin, insan tirozinaz'ını, sırasıyla 8.98 ve 1.15 μ M'lik IC_{50} değerleri ile doza bağlı bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Özellikle γ -tujaipisin, kojik aside göre oldukça yüksek aktivite göstermiştir ($IC_{50} = 17 \mu$ M). Yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları, tropolon iskeletinde yer alan izopropil'in

pozisyonunun, tujaolisin'in aktivitesi için belirleyici bir faktör olduunu ortaya koymuştur.

Araştırmacılar ayrıca, tujaolisin'in, mantar tirozinaz'ı üzerindeki inhibitör etkisini insan tirozinaz'ı ile karşılaştırmıştır. Sonuçlar, tujaolisin'lerin, insan ve mantar tirozin'lerine karşı inhibe edici aktivitelerinde büyük farklılıklar olduunu ortaya koymuştur. Kojik asit, mantar tirozinaz'ına göre, insan tirozinaz'ı üzerinde 10 kat daha zayıf inhibitör aktivite göstermiştir (Yoshimori vd., 2014).

Bitkisel kaynaklı bileşenler olan linderanolid B ve *Cinnamomum* köklerinden izole edilen subamolid A'nın, düşük dozlarda, mantar tirozinaz'ı üzerinde *in vitro* inhibitör özelliklerinin olduu rapor edilmiştir (Wang vd., 2011). Her iki bileşik de, çeşitli konsantrasyonlarda insan keratinosit'lerinin, melanosit'lerin ve fibroblast'ların canlılığına zarar vermemiştir. Düşük dozda yapılan uygulama (0.01-1.0 μ M), insan deri hücreleri üzerinde sitotoksite göstermemiştir. Çalışma, her iki bileşiğin de, 48 saatlik uygulamadan sonra, 1 μ M'lik dozda insan tirozinaz aktivitesini % 50 oranında inhibe ettiğini ve HEMn-MP hücrelerinde melanin oluşumunu etkili bir şekilde azalttığını (% 40 oranında azalma) ortaya koymuştur. Hem linderanolid B, hem de subamolid A, gözlemlenebilir toksite olmadan düşük dozlarda bile zebra balığı pigmentasyonunda dikkate değer bir *in vivo* inhibitör etki göstermiştir. Bu nedenle, bu iki bileşik, cilt beyazlatıcı ajan olarak kabul edilecek etkili yeni tirozinaz inhibitörleri olarak değerlendirilebilir.

Başka bir çalışmada, kojik asit, hidrokinon ve arbutin ile birlikte, iyi bilinen 4-bütıl resorsinol sınıfı bir bileşiğin, insan tirozinaz'ı üzerindeki inhibe edici etkileri ve ayrıca MelanoDermTM deri kültüründe hücrelerin çoğalması üzerindeki inhibitör özellikleri incelenmiştir (Kolbe vd., 2013). Sonuçlar, 4-bütıl rezorsinol'ün, 21 μ M'lik IC₅₀ değeri ile insan tirozinaz'ı üzerinde oldukça yüksek etki gösterdiğini ve 100 μ M'nin üzerindeki konsantrasyonlarda ise enzimi tümüyle inhibe ettiğini göstermektedir. 4-Bütıl rezorsinol, 500 μ M'lik IC₅₀ değeri ile kojik asit'ten 20 kat

daha etkili inhibitör aktivite sergilemiş ve 5.6 mM konsantrasyonda maksimum inhibisyon (% 89) elde edilmiştir. Arbutin ve hidrokinon'un, mM aralıkta IC₅₀ değerlerine sahip olduğu (arbutin için 6500 µM ve hidrokinon için 4400 µM) ve bu nedenle insan tirozinaz'ı üzerinde zayıf inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, ne arbutin ne de hidrokinon insan tirozinaz'ını tamamen inhibe edememiştir.

MelanoDermTM cilt kültürü modelinde, arbutin, melanin üretimi üzerinde 500 µM'lık bir IC₅₀ değeri ile marjinal bir etkinlik gösterirken, kojik asit, 400 µM'lık bir IC₅₀ değerine sahip olmuştur. İlginçtir ki, hidrokinon, melanin üretimini, 40 µM'ın altında bir IC₅₀ değeri ile inhibe etmiştir. Bu durum, muhtemelen, farklı bir tirozinaz inhibisyonu mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmada, 4-bütıl rezorsinol'ün, 13.5 µM'lık IC₅₀ değeri ile en güçlü inhibitör olduğu tespit edilmiştir. 4-Bütıl rezorsinol'ün *in vivo* etkinliği klinik çalışmalarla da doğrulanmıştır. Ön kolda yaşlılık lekeleri taşıyan hastaların, rastgele ikişer yaşlılık lekesine, günde iki kez 4-bütılresorsinol, 4-heksilresorsinol ve 4-feniletilresorsinol içeren bir formül uygulanmıştır. 4-bütılresorsinol, yaşlılık lekelerinin görünümünü 8 hafta içinde önemli ölçüde azaltırken, 4-heksilresorsinol ve 4-feniletilresorsinol, 12 hafta sonra önemli etkiler göstermiştir. İkinci bir çalışmada ise, 4-bütılresorsinol'ün, 4-heksilresorsinol ve 4-feniletilresorsinol'den daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hiperpigmentasyonda ortaya çıkan bu klinik sonuçlar, 4-bütılresorsinol'ün, pigmentasyon bozukluklarının giderilmesi için önemli bir aktif bileşen olabileceğini ortaya koymaktadır. Aslında, 4-bütılresorsinol, melazma'nın tedavisi için kullanılmaktadır. Yayımlanan tüm literatürlerde, 4-bütılresorsinol ile hazırlanan % 0.1'lik krem preparatının, melazma tedavisinde hızlı etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik sergilediği bildirilmiştir (**Huh vd., 2010a; Huh vd., 2010b**). Bir başka çalışmada, 4-bütılresorsinol'den hazırlanan % 0.3'lük krem preparatının, melazma'lı Hint hastalarda güvenli, etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (**Mohan vd., 2016**).

1.5. Antioksidanlar ve Canlı Sistemlerdeki Önemi

1.5.1. Redoks Homeostazi'nin Önemi

19. yüzyılda, Fransız fizyolog Claude Bernard (1813-1878), her canlı organizmanın sağlığı için önemli olan 'iç ortamın' korunmasının önemine dikkat çekmiştir. Hücre içi homeostazi'nin korunması, bazı hastalıkları önlemenin, hatta iyileştirmenin bir yoludur (**Bernard, 1974**). Bu aynı zamanda, oksijen (ROS), azot (RNS), sülfür (reaktif sülfür türleri) veya selenyumdan (reaktif selenyum türleri) türevlenen reaktif türlerin kolayca olumsuz yönde etkileyebileceği redoks homeostaz'ını da içerir (**Giles ve Jacob, 2002; Giles vd., 2017; Giles vd., 2001; Nasim vd., 2017**).

Reaktif türler, hem normal koşullar altında, hem de stres koşullarında (örneğin; mikrobiyal enfeksiyonlar, yoğun egzersiz veya kirleticilerin/toksinlerin ve farklı radyasyon tiplerinin etkisi altında) hücrenin farklı kısımlarında (örneğin; plazma membranı, kloroplast, mitokondri, peroksizom, endoplazmik retikulum, apoplast ve hücre duvarı) üretilir (**Poljsak vd., 2013**). Mitokondri, mitokondriyal elektron taşıma zinciri ve NADPH oksidaz reaksiyonu yoluyla, ana endojen oksitleyici madde kaynaklarından. Mitokondriyal orijinli olmayan serbest radikal kaynakları arasında ise mikrozomal CYP450 enzimleri, Fenton reaksiyonu ve peroksizomal beta oksidasyonu bulunmaktadır (**Gilca vd., 2007**). Bazı durumlarda, hücre içinde arka arkaya gerçekleşen seri redoks tepkimeleri de tetiklenir ve bu da reaktif metabolitlerin oluşumuna neden olabilir (**Giles ve Jacob, 2002; Giles vd., 2001**). Reaktif türlerin aşırı üretimi, genellikle 'oksidatif stres' olarak adlandırılan durumun ortaya çıkmasına neden olur (**Sahakyan vd., 2019**).

Bununla birlikte, ROS, konsantrasyonuna bağlı olarak hücre metabolizmasında ikili bir rol oynar. Düşük veya orta dereceli konsantrasyonlarda, hücre içi sinyal yollarında ikincil haberci görevi görürler, oysa yüksek konsantrasyonlarda biyomoleküllerde farklı türden hasarlara neden olabilirler (**Trchounian vd., 2016**). Sağlıklı hücreler, zamanla hücre hasarının artmasına neden olan reaktif türlerin oluşumu ve kullanımı arasında bir denge kurabilmektedir (**White vd., 2014**).

Organizmadaki redoks homeostaz'ı, hücre içi antioksidan moleküllerin, proteinlerin ve enzimlerin etkisiyle ve ayrıca diyet antioksidanlarının alımı ile yeniden tesis edilebilir (**Lubrano ve Balzan, 2015**). Dokularda, hem hücrelerdeki hem de hücre dışı matristeki ROS ve türevlerinin etkisiz hale getirilmesine yardımcı olan birçok ilave iç enzimatik savunma mekanizması aktive edilerek oksidatif strese yanıt verilir. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise, farklı reaktif türleri etkisizleştirme yeteneğine sahip moleküllerdir. Küçük antioksidan moleküller, metal şelatlayıcılar ve redoks aktif proteinlerle birlikte ROS'a karşı ilk savunma hattını sağlarlar (**El-Bahr, 2013**).

Memeli antioksidan savunma sistemleri, endojen antioksidanlarla sınırlı değildir (**Mironczuk-Chodakowska vd., 2018**). Vitaminler (E vitamini ve C vitamini) karotenoidler, polifenoller (flavonoidler, fenolik asitler, liganlar ve stilbenler) gibi diyet antioksidanları ve bazı mineraller (Zn, Se, Mn ve Cu) endojen antioksidanların aktivitesine katkıda bulunabilir. Endojen ve eksojen antioksidanlar, organizmanın redoks homeostazını korumak veya yeniden kurmak için sinerjik olarak etki gösterebilir (**Jacob, 2011**).

1.5.2. Bitkisel Antioksidanlar

Bitkiler, kendi redoks homeostaz'ını korumak için çeşitli antioksidan mekanizmalara sahiptir. Hayvan hücrelerine benzer şekilde, bitki hücreleri de, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidanlar üretebilir. Bunlar arasında, katalaz'lar, süperoksit dismutaz, peroksidaz'lar ve askorbat peroksidaz, monodehidroaskorbat redüktaz, dehidroaskorbat redüktaz ve glutatyon redüktaz gibi askorbat redüktaz döngüsünde yer alan diğer bazı enzimler bulunmaktadır (**Trchounian vd., 2016**). Bu enzimler, askorbat, glutatyon, karotenoidler, tokoferoller, antosiyaninler ve çeşitli fenolik bileşikler gibi enzimatik olmayan bitki antioksidanları ile desteklenmektedir (**Zujko vd., 2012**). Aslında, bitki bazlı antioksidanlar, enzimatik aktiviteleri düzenleyebildikleri için, ROS ve RNS'nin seviyesini kontrol etmede oldukça başarılıdır (**Ahmad, 2014**).

Antioksidan özelliklere sahip bitkisel kaynaklı bileşenlerin en yaygın grubu polifenollerdir (Avello vd., 2013; Kapravelou vd., 2015). Antioksidan aktiviteyi değerlendirmek için, FRAP, ABTS, DPPH gibi basit kimyasal yöntemlerden, hücresel bazlı deneyler, insan ve hayvan modelleri ve klinik deneylere kadar pek çok deneysel model yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. *İn vitro* çalışmaların sayısının daha fazla olmasının nedeni nispeten basit, hızlı ve ucuz olmalarıdır, ancak yine de bu çalışmalarda, metabolik, biyokimyasal ve diğer fizyolojik parametreler dikkate alınmaz (Avello vd., 2013; Lin vd., 2016). *İn vivo* çalışmalar temel olarak prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde veya laboratuvar hayvanları üzerinde gerçekleştirilir. Klinik denemelerin sayısı, bahsedilen *in vivo* çalışmaların sayısı ile kıyaslandığında oldukça düşüktür (Lin vd., 2016).

Basit kimyasal analizler, bitki özütlerinin ve bunların biyoaktif bileşenlerinin antioksidan aktivitesinin ön değerlendirmesi için en popüler olanlarıdır. *İn vitro* testlerin çoğunluğunu, redoks ile ilişkili kolorimetrik analizler oluşturmaktadır. Polifenoller, bir serbest atoma bir hidrojen atomu veya bir elektron verebilen fenolik hidroksil grupları nedeniyle, serbest radikalleri temizlemek için ideal bir kimyasal yapı sağlar. Ayrıca, eşlenmemiş elektron çiftlerini delokalize etmek için genişletilmiş konjuge aromatik sistemlere sahiptirler (Rubió vd., 2013).

Bununla birlikte, polifenollerin antioksidanlar olarak *in vitro* ve *in vivo* etkinliği hala tartışma konusudur ve dahası, bu konuda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, hayvanlardakine kıyasla son derece azdır. Diğer bir problem ise, polifenollerin biyoyararlanımıdır. Bu bileşenlerin insanlardaki ve hayvan modellerindeki potansiyel sağlık yararları, emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyonlarına bağlıdır. İnsan diyetinde bulunan en yaygın polifenoller, *in vivo* aktivitelerinin düşük olması, bağırsaktan zayıf bir şekilde emilmeleri, yüksek oranda metabolize olmaları ya da hızlı bir şekilde elimine olmaları nedeniyle vücutta yüksek düzeyde aktivite gösterememektedirler (Dai ve Mumper, 2010; Kusznierevich vd., 2011).

Bu belirgin dezavantajlara rağmen, antioksidanlar açısından zengin diyetler, bazı beslenme alışkanlıklarının ve bu alışkanlıkların sağlığını korunması ve belirli hastalıkların önlenmesi ile ilişkilendirilmesini amaçlayan epidemiyolojik çalışmaların odak noktasıdır. Günümüzde bu çalışmalar, demografik değişiklikler veya nüfusun yaşlanması ile sık sık gündeme gelmektedir (Manach vd., 2004). “NutRedOx” adlı organizasyon, bu “sağlıklı yaşam ve yaşlanma” yaklaşımının en çarpıcı örneklerinden birisidir (Wilson vd., 2017). Ünlü “Akdeniz Diyetini” çevreleyen gerçekler ve şehir efsaneleri ise, üzerinde titizlikle durulması gereken bir başka olgudur. Bu tür yerel diyetler, ayrıca, dünya genelinde yeni diyetlerin tasarımını mümkün kılan küresel ticaret pazarının arkasında yatan itici güçlerden birisidir. Bu nedenle, mutfak ve bilim uzmanlarının, günümüzde, çeşitli yerel diyetleri ve diyet gıdalarını örneklemek ve araştırmak için güçlerini giderek daha çok birleştirmesi şaşırtıcı değildir (Aguilera vd., 2016; Gil, 2017; Gil vd., 2011; Tur vd., 2019).

1.6. Amaç

Bu çalışmada amacı, *C. zeylanicum* bitkisinin gövde kabuklarından elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonunun yanı sıra, bu yağın ana bileşenleri olarak tespit edilen CAL ve CAS’ın kolinesteraz (AChE ve BChE), monoamin oksidaz (A ve B), A β ₁₋₄₂ agregasyonunun inhibisyonu, α -amilaz, tirozinaz ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi ve etkili derişim düzeylerinin tespit edilmesidir. Çalışmada ayrıca CAL ve CAS çiftler halinde 9:1’den 1:9’a kadar değişen oranlarda kombine edilerek aktivite testleri tekrarlanmış ve aralarındaki sinerjik/antagonistik ilişki belirlenmeye çalışılmıştır. Bu sayede gıda, kozmetik ve farmakoloji endüstrileri tarafından değerlendirilme potansiyeli bulunan yeni ve alternatif fitokimyasalların ve/veya fitokimyasal karışımlarının tespit edilmesi hedeflenmiştir.

BÖLÜM 2

LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ

2.1. *C. zeylanicum*'un Antimikrobiyal Aktivite Potansiyeli

Yapılan literatür araştırmaları sonucunda, *C. zeylanicum*'un, çok sayıda mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivitesinin test edildiği belirlenmiştir. Elde edilen veriler **Tablo 2.1**'de özetlenmiştir. Bu verilere göre, *C. zeylanicum*, bazı mikroorganizmalar üzerinde potansiyel antimikrobiyal etkinliğe sahiptir (*Y. enterocolitica*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, *S. albus*, *S. typhimurium*, *S. typhi*, *S. cerevisiae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *M. tuberculosis*, *M. smegmatis*, *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *K. pneumonia*, *H. pylori*, *H. influenza*, *E. coli*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. perfringens*, *C. difficile*, *B. melitensis*, *B. subtilis*, *B. coagulans*, *B. cereus*, *A. Lwoffii* ve *A. baumannii*) (**Ranasinghe vd., 2013**).

Ek olarak, *C. zeylanicum*'un çok sayıda mantar türlerine karşı da aktivite gösterdiği bilinmektedir (*T. tonsurans*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. gypseum*, *M. canis*, *M. audouini*, *M. furfur*, *H. capsulatum*, *E. floccosum*, *C. neoformans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans*, *A. terreus*, *A. parasiticus*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. fumigatus* ve *A. flavus*). *C. zeylanicum* ayrıca, insan rota virüsüne karşı da aktivite göstermiştir (**Tablo 2.1**) (**Ranasinghe vd., 2013**).

Yukarıda verilen çalışmalara ilave olarak, *C. zeylanicum*'dan elde edilen özüt ve/veya uçucu yağların hayvanlarda *in vivo* antimikrobiyal özellikleri de test edilmiştir. *C. zeylanicum* yağının, farelerde deneysel kriptosporidiyoz'un gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi araştırılmış ve duyarlı olan konakçıları, *C. parvum* gibi fırsatçı zoonotik parazitlere karşı korumada yararlı olduğu gösterilmiştir (**Abu El Ezz vd., 2011**). Araştırmacılar ayrıca, kronik *S. enteritidis* taşıyıcısı olan iki bebek vakası bildirmişlerdir (**Rosti ve Gastaldi, 2005; Rosti vd., 2008**). Bu bebeklere kısa

sürelili (10 gün) öğütölmüş *C. zeylanicum* uygulanması sonucunda, dışkı költürlerinin sonuçları negatif çıkmış ve klinik ya da mikrobiyolojik açıdan herhangi bir tekrarlama gözlenmemiştir. *C. zeylanicum*'un, flukonazol'e karşı dirençli ve duyarlı *Candida* türlerine karşı etkinliğı, yalancı membranlı *Candida* taşıyan HIV ile enfekte olmuş hastalarda çalışılmış ve 5 hastadan 3'ü oral kandidiyazis açısından düzelme göstermiştir (Quale vd., 1996). Bir diğeri araştırma grubu ise, sinnamaldehit ve doğal *C. zeylanicum* aromaları içeren şekerli sakızların total ve H₂S üreten tükürük anaerobları üzerindeki kısa süreli antimikrobiyal etkilerini araştırmıştır (Zhu vd., 2011). Deneklerin sakız çiğnemeye başlamasından 20 dk sonra, total ve H₂S üreten tükürük anaeroblarının sayısında önemli düşüşler gözlenmiştir.

Tablo 2.1. *C. zeylanicum*'un antimikrobiyal aktivite potansiyeli

Referans	Test edilen organizmalar	Sonuçlar
(Agasthya vd., 2009)	<i>S. typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> A/B, <i>E. coli</i> , <i>B. melitensis</i> , <i>B. abortus</i>	<i>C. zeylanicum</i> özütü yalnızca <i>B. melitensis</i> 'e karşı aktivite göstermiştir.
(Baratta vd., 1998)	<i>Y. enterocolitica</i> , <i>S. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. perfringens</i>	Uçucu yağ gıda zehirlenmesinden ve gıdaların bozulmasından sorumlu ve fekal kökenli organizmalara karşı önemli aktivite göstermiştir.
(Bayoub vd., 2010)	<i>S. aureus</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>A. baumannii</i>	<i>C. zeylanicum</i> özütü <i>A. baumannii</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>L. monocytogenes</i> ve <i>S. aureus</i> üzerinde inhibitör etki göstermiştir (MIC 0.4 mg/mL).

(Bhatia ve Sharma, 2012)	<i>C. albicans</i>	Test edilen tüm türler içinde, <i>C. zeylanicum</i> , en yüksek etkiyi <i>C. albicans</i> 'a karşı göstermiştir (MIC 7.81 µl/mL).
(Carmo vd., 2008)	<i>Aspergillus</i> türleri (<i>A. terreus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. fumigatus</i> ve <i>A. flavus</i>)	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağı, büyümeyi ve sporların çimlenmesini inhibe ederek ve hücrede morfolojik değişikliklere yol açarak oldukça kuvvetli anti- <i>Aspergillus</i> aktivite göstermiştir.
(Dubey vd., 2005)	<i>S. aureus</i> , <i>S. typhi</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> ve <i>B. subtilis</i>	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağı, tüm mikroorganizmaların gelişimini inhibe etmiştir. Gram negatif organizmalar, gram pozitif olanlara göre daha duyarlı bulunmuştur.
(Elumalai vd., 2016)	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> ve <i>B. subtilis</i>	İnhibisyon değerleri şu şekilde bulunmuştur: <i>K. pneumonia</i> (% 42.2), <i>S. aureus</i> (% 37.8), <i>B. subtilis</i> (% 40.0), <i>P. aeruginosa</i> (% 45.0), <i>E. coli</i> (% 40.0). <i>C. cassia</i> 'nın inhibitör

		aktivitesinin <i>C. zeylanicum</i> 'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
(Fabio vd., 2007)	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumonia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>K. pneumoniae</i> ve <i>H. influenza</i>	Test edilen 13 uçucu yağ içerisinde en kuvvetli aktiviteyi, tüm test mikroorganizmalarını inhibe eden <i>C. zeylanicum</i> ve kekik göstermiştir.
(Ferhout vd., 1999)	<i>M. furfur</i> ve <i>C. albicans</i>	Çalışılan 3 uçucu yağ içinde iki maya türüne karşı en kuvvetli aktiviteyi <i>C. zeylanicum</i> göstermiştir. <i>M. furfur</i> 'un <i>C. zeylanicum</i> 'a karşı daha duyarlı olduğu bulunmuştur.
(Gonçalves vd., 2005)	İnsan rota virüs	<i>C. zeylanicum</i> 'un yaprakları ve kabukları, insan rota virüsünün propagasyonunu sırasıyla % 32.4 ve % 33.9 oranlarında inhibe etmiştir.
(Guerra vd., 2012)	<i>Acinetobacter</i> sp.	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağı <i>Acinetobacter</i> sp.'nin gelişimini baskılamış ve antibiyotiklerle kombine

		edildiğinde sinerjik etki göstermiştir.
(Hosseininejad vd., 2011)	<i>H. pylori</i>	<i>C. zeylanicum</i> 0.3 µl/mL’lik IC ₅₀ dozunda <i>H. pylori</i> ’nin gelişimini tamamen inhibe etmiştir.
(Jantan vd., 2008)	<i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. tonsurans</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. audouini</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> ve <i>A. fumigatus</i>	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağının MIC değeri tüm test edilen funguslara karşı 0.04 to 0.63 µg/µL aralığında olmuştur.
(Leopold vd., 2002)	<i>S. aureus</i> , <i>P. fluorescens</i> ve <i>E. coli</i>	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağının <i>S. aureus</i> ve <i>E. coli</i> ’ye karşı aktif olduğu bulunmuştur. Ancak <i>P. fluorescens</i> ’in yağa karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir.
(Khan vd., 2009)	<i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> ve <i>C. albicans</i> ’ın MDR suşları, <i>K. pneumonia</i> , <i>E. coli</i> ve <i>C. albicans</i>	MDR suşları <i>C. zeylanicum</i> ’a karşı duyarlı bulunmuştur.
(Lima vd., 1993)	<i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>E. floccosum</i> ve <i>M. canis</i>	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağı, test edilen dermatofit suşların % 80’ini inhibe etmiş ve 10 mm’den daha fazla inhibisyon zonu

		oluşturmuştur.
(Maidment vd., 2006)	<i>S. albus</i> , <i>S. cerevisiae</i> ve <i>E. coli</i> B	<i>C. zeylanicum</i> EtOH özütü, su özütünden daha yüksek aktivite göstermiştir. Uçucu yağ, özüte göre daha yüksek aktivite göstermiş ve daha küçük MIC değerleri elde edilmiştir.
(Mandal vd., 2011)	Metisilin'e dirençli <i>S. aureus</i>	<i>C. zeylanicum</i> ve <i>C. aromaticum</i> , metisilin'e dirençli <i>S. aureus</i> üzerinde güçlü <i>in vitro</i> antibakteriyal aktivite sergilemiştir.
(Mastura vd., 1999)	<i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. canis</i> , <i>C. glabrata</i> ve <i>C. albicans</i>	<i>C. zeylanicum</i> , test edilen funguslara karşı orta düzeyde inhibitör aktivite göstermiştir. MIC değerlerinin 1.26-2.51 µg/µl arasında olduğu tespit edilmiştir.
(Meades vd., 2010)	<i>E. coli</i> (asetil-CoA karboksilaz inhibisyonu) ^[11]	<i>C. zeylanicum</i> , <i>E. coli</i> asetil-CoA karboksilaz enziminin karboksil transferaz bileşenini inhibe etmiştir.
(Mishra vd., 2008)	<i>S. pneumonia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>P. vulgaris</i> , <i>K. pneumonia</i> ve	İncelenen 3 uçucu yağ içerisinde test edilen mikroorganizmalara karşı

	<i>E. coli</i>	en yüksek aktiviteyi <i>C. zeylanicum</i> göstermiştir.
(Negi vd., 2007)	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. coagulans</i> ve <i>B. cereus</i>	<i>C. zeylanicum</i> meyvelerinden elde edilen tüm özütler antibakteriyal aktivite göstermiştir. EtOAc ve benzen özütleri, MeOH ve su özütlerine göre daha aktif bulunmuştur.
(Noudeh vd., 2010)	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> ve <i>B. subtilis</i>	<i>C. zeylanicum</i> , test edilen tüm gram-negatif ve gram-pozitif suşların gelişimini inhibe etmiştir.
(Rana vd., 2011)	<i>S. typhimurium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> ve <i>B. subtilis</i>	<i>C. zeylanicum</i> , test edilen 19 uçucu yağ içerisinde en yüksek antibakteriyal aktiviteyi göstermiştir.
(Senhaji vd., 2007)	<i>E. coli</i> O157:H7	% 0.05'lik uçucu yağ varlığında, 30 dk içinde, <i>E. coli</i> hücrelerinin büyük bir kısmının etkisiz hale geldiği ve MIC değerinin 625 ppm olduğu tespit edilmiştir.
(Shahverdi vd., 2007)	<i>C. difficile</i>	<i>C. zeylanicum</i> kabuklarından elde edilen uçucu yağ, klindamisin'in bakterisidal aktivitesini

		artırmış ve MIC değerini düşürmüştür.
(Singh vd., 1995)	<i>H. capsulatum</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. nididans</i> , <i>A. fumigatus</i> ve <i>A. flavus</i>	<i>C. zeylanicum</i> kabuklarından elde edilen uçucu yağ ve sinnamaldehit buharının, çok düşük dozlarda ve yüksek inokulum yoğunluğunda, solunum yolu mikozlarına neden olan test mantarlarına karşı toksik olduğu tespit edilmiştir.
(Sivakumar ve Jayaraman, 2011)	<i>M. tuberculosis</i>	<i>C. zeylanicum</i> 'un su ve EtOH özütünün, <i>M. tuberculosis</i> 'e karşı aktif olduğu bulunmuştur (MIC değerleri sırasıyla 100 µg/mL ve 200 µg/mL).
(Tekwu vd., 2012)	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv ve H37Ra suşları	H37Ra ve H37Rv suşlarına karşı elde edilen MIC değerlerinin sırasıyla 1024 µg/mL ve 512 µg/mL olduğu tespit edilmiştir. MBC değeri her iki suş için de >2048 µg/mL olarak belirlenmiştir.
(Unlu vd., 2010)	<i>S. pyogenes</i> , <i>S.</i>	<i>C. zeylanicum</i> uçucu yağı

	<i>typhimurium</i> , <i>S. pneumonia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P.</i> <i>mirabilis</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>L.</i> <i>monocytogenes</i> , <i>L. ivanovii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E.</i> <i>coli</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C.</i> <i>parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C.</i> <i>albicans</i> , <i>B. cereus</i> ve <i>A.</i> <i>lwoffii</i>	test edilen tüm mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir.
--	--	---

2.2. *C. zeylanicum*'un Anti-Parazitik Aktivite Potansiyeli

C. zeylanicum'un yaprak ve kabuk uçucu yağ yağlarının, *C. quinquefasciatus*, *A. tessellatus* ve *A. aegypti*'ye karşı sivrisinekleri kontrol özellikleri araştırılmıştır (Samarasekera vd., 2005). Kabuk yağı, *A. tessellatus* (LD₅₀ 0.33 µg/mL) ve *C. quinquefasciatus*'a (LD₅₀ 0.66 µg/mL) karşı yaprak yağından (LD₅₀ 1.03 ve 2.1 µg/mL) daha etkin bulunmuştur. Bir başka araştırma grubu ise, *C. zeylanicum*'un kabuk uçucu yağının, insan baş biti olarak bilinen *P. humanus capitis*'in yetişkin dişilerine ve yumurtalarına karşı doğrudan temas ve buhar fazı toksisitesi testlerinde d-fenotrin veya piretrum'dan daha az etkili olduğunu göstermişlerdir (Yang vd., 2005).

2.3. *C. zeylanicum*'un Kan Basıncı, Glisemik Düzey ve Lipitler Üzerindeki Etkileri

Araştırmacılar tarafından tarafından, *C. zeylanicum* özütlerinin, diyabet üzerindeki etkileri üzerine yapılan sistematik çalışmaların sonuçlarına göre, bitkinin hem *in vitro* hem de *in vivo* birçok faydalı etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (Bandara vd., 2012; Ranasinghe vd., 2013). *C. zeylanicum*'un *in vitro*; i) karbohidrat metabolizmasında yer alan enzimlerin (pankreatik α-amilaz ve α-glukosidaz) aktivitesini inhibe ederek post-prandiyal intestinal glikoz emilimini azaltma, ii)

GLUT-4'ün membran translokasyonu ile hücrel glukoz alımını uyarma, *iii*) glukoz metabolizmasını ve glikojen sentezini uyarma, *iv*) anahtar düzenleyici enzimler üzerindeki etkilerle glukoneogenezi inhibe etme, *v*) insülin salınımını uyarma ve *vi*) insülin reseptör aktivitesini kuvvetlendirme potansiyeline sahip olduğu tespit edilmiştir. Cinnamatannin B1, bu etkilerden sorumlu aktif bileşik olarak tanımlanmıştır (**Ranasinghe vd., 2013**).

C. zeylanicum'un *in vivo* yararlı biyolojik/farmakolojik özellikleri arasında ise; *i*) diyabetle ilişkili kilo kaybının azaltılması, *ii*) açlık kan şekerinin azaltılması, *iii*) LDL kolesterolün azaltılması ve HDL kolesterolün artırılması, *iv*) HbA1c düzeyinin düşürülmesi ve *v*) dolaşımdaki insülin seviyesinin artırılması yer almaktadır. *C. zeylanicum*'un, ayrıca, diyabetik nöropati ve nefropatiye karşı da etkili olduğu belirlenmiştir (**Ranasinghe vd., 2013**).

Diğer bazı araştırmacılar tarafından elde edilen veriler, yukarıda verilenleri doğrular niteliktedir (**Hassan vd., 2012**). Bu çalışmada, *C. zeylanicum*'un, diyabetik sıçanlarda HDL kolesterolü arttırırken, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit miktarını azalttığı belirlenmiştir. Benzer sonuçlar, hiperlipidemik albino tavşanlardan da elde edilmiştir (**Muhammad vd., 2012**). Bununla birlikte, hayvanlara, ortalama insan diyetine karşılık gelen düzeyde *C. zeylanicum* verilmesinin, lipit seviyelerini önemli ölçüde azaltmadığı gösterilmiştir (**Sambaiah ve Srinivasan, 1991**). *C. zeylanicum* özütünün ayrıca, normotansif, tuz yüklü hipertansif, hipertansif ve kendiliğinden hipertansif sıçanların ortalama arteriyel kan basıncı üzerindeki etkileri incelenmiştir (**Nyadjeu vd., 2011**). Bu çalışmada, intravenöz uygulamadan hemen sonra normotansif, hipertansif ve tuz yüklü hipertansif sıçanlarda arteriyel kan basıncında doza bağlı anlamlı bir azalma görülmüş, ancak arteriyel kan basıncındaki düşüşün, kendiliğinden hipertansif sıçanlarda doza bağlı olmadığı belirlenmiştir. Normotansif ve tuz yüklü hipertansif sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada da benzer bir durum rapor edilmiştir (**Wansi vd., 2007**). Bu araştırmanın sonuçlarına göre, ayrıca, *C. zeylanicum*'un sıçan torasik

aort segmentleri üzerinde vadilatör etkisinin olduğu gösterilmiş ve buna bağlı olarak hücre dışı Ca^{2+} 'yi inhibe edebileceği öne sürülmüştür. Bir başka çalışmada, tek bir yüksek fruktozlu kahvaltının 3 g tarçınla takviye edilmesinin, yüksek yağlı katı bir yemeğin gastrik boşalmasını geciktirdiği ve dolayısıyla post-prandiyal kan şekeri ve lipid konsantrasyonunu azalttığı yönündeki hipotez test edilmiştir (**Markey vd., 2011**). Tarçının, tek bir uygulamadan sonra, gastrik boşalma parametrelerini, post-prandiyal triaçil gliserol veya glikoz konsantrasyonlarını değiştirmediği sonucuna varılmıştır.

C. zeylanicum su özütünün, glikoz alımı açısından adipositlerde insülin benzeri bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (**Roffey vd., 2006**). Çalışmada 3T3-L1 adipositleri kullanılmıştır. Ancak, adiponektin salgısının eşzamanlı olarak olumsuz etkilendiği bildirilmiştir.

Araştırmacılar ayrıca, *C. zeylanicum*'un ana bileşenlerinden olan sinnamaldehit'in, STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanların kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkilerini çalışmışlardır (**Babu vd., 2007**). İlgili bileşiğin izolasyonu ve saflaştırılması için biyolojik aktivite temelli fraksiyonlama kullanılmıştır. Araştırmacılar, plazma glukoz düzeyinde ve glikozile edilmiş hemoglobinde önemli bir düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca, tedavi sürecinden sonra, plazma insülini ve hepatik glikojen seviyelerinde önemli bir artış olmuştur. Aynı zamanda, sinnamaldehit, değişmiş plazma enzimi seviyelerini (AST, ALT, LDH, ALP ve ACP) normal seviyelere geri döndürebilmiştir.

Diğer yandan *C. zeylanicum*'dan elde edilen sinnamaldehit'in, STZ ile indüklenmiş diyabetik sıçanların lipid seviyeleri üzerindeki etkileri daha ayrıntılı olarak da çalışılmıştır (**Babu vd., 2007**). Serum total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, tedavi sürecinden sonra, plazma HDL kolesterol seviyelerinde önemli bir artış olmuştur.

C. zeylanicum'dan elde edilen sinnamaldehit'in, piruvat kinaz, PEP karboksilaz ve GLUT4 translokasyonunun transkripsiyonel regülasyonu üzerindeki etkileri deneysel diyabetik sıçanlarda çalışılmıştır (Anand vd., 2010). 2 ay boyunca oral olarak verilen sinnamaldehit'in (20 mg/kg vücut ağırlığı), hepatik ve kas glikojen içeriğini önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Pankreas adacıklarının sinnamaldehit ile *in vitro* inkübasyonunun, insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu işlem aynı zamanda, piruvat kinaz ve PEP karboksikinaz'ın aktivitelerinde ve mRNA ekspresyon seviyelerinde önemli bir artışa neden olmuştur. Bu sonuçlar, *C. zeylanicum*'un diyabet tedavisi için aday bir terapötik ajan olduğunu göstermektedir.

C. zeylanicum yağının, diyabetik nefropati'nin erken aşamalarındaki iyileştirici etkisi de incelenmiştir. Uçucu yağ, kurutulmuş kabuğun hidrodistilasyonu yoluyla elde edilmiştir. Sonuçlar, tarçının, alloksan kaynaklı böbrek hasarına karşı doza bağlı bir koruma sağlayabileceğini göstermiştir (Mishra vd., 2010).

2.4. *C. zeylanicum*'un Antioksidan Aktivite Potansiyeli

C. zeylanicum kabuğundan elde edilen uçucu yağ ve öjenol'ün, 3-nitrotirosin oluşumunu azalttığı ve *in vitro* analizlerde peroksinitrit'in neden olduğu lipid peroksidasyonunu inhibe ederek çok güçlü aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Chericoni vd., 2005). Bir başka çalışmada, *C. zeylanicum* uçucu yağının, 100 ve 200 ppm konsantrasyonlarda sırasıyla % 55.9 ve % 66.9 antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Jayaprakasha vd., 2003). Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum*'un kurutulmuş meyvelerinden EtOAc, aseton, MeOH ve su ile elde edilen özütlerin antioksidan aktivite sıralamasının, su > MeOH > aseton > EtOAc şeklinde olduğu bildirilmiştir (Jayaprakasha vd., 2007). Bir başka çalışmada, tarçından elde edilen eterik (0.69 mg), MeOH (0.88 mg) ve su (0.44 mg) özütlerinin, oksidasyonu, sırasıyla % 68.0, % 95.5 ve % 87.5 oranında inhibe ettiği ifade edilmiştir (Mancini-Filho vd., 1998). İyonize edici radyasyonun doğal *C. zeylanicum* antioksidanları üzerindeki etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada, uygulanan doz aralığındaki ışınlamanın, tarçın bileşiklerinin antioksidan

potansiyeli üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (**Kitazuru vd., 2004**).

C. zeylanicum kabuğu özütlerinin, özellikle DPPH ve ABTS radikallerine karşı etkili birer serbest radikal giderici ajan olduğu, benzer bir durumun hidroksil ve süperoksit radikalleri için de geçerli olduğu tespit edilmiştir (**Mathew ve Abraham, 2006**). Diğer yandan, benzer bulgular başka araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir (**Prakash vd., 2007**). Bu çalışmaya göre, *C. zeylanicum* % 65.3 oranında antioksidan aktivite ve güçlü serbest radikal temizleme aktivitesi göstermiştir. Bir başka çalışma grubu, 18 ameliyathane personeline 10 gün boyunca günlük 100 mg/300 mL *C. zeylanicum* çayı tedavisi uygulamış ve kan örneklerini, lipid peroksidasyon seviyesi, total antioksidan potansiyel ve total tiyol molekülleri de dahil olmak üzere çeşitli oksidatif stres biyobelirteçleri açısından analiz etmişlerdir (**Ranjbar vd., 2006**). Tarçın ile deneklerin tedavisi sonucunda, hastaların plazma lipid peroksidasyon seviyelerinde belirgin bir azalma görülmüş, ancak 10 günlük *C. zeylanicum* tedavisi sonrasında plazma total antioksidan potansiyeli ve total tiyol molekülleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bir başka çalışmada ise, 54 sağlıklı gönüllünün her gün 100 mg/300 mL *C. zeylanicum* çayı ile tedavisinin, lipid peroksidasyonunda azalmaya ve kontrollerle karşılaştırıldığında total antioksidan potansiyel ve total tiyol moleküllerinde önemli derecede artışa neden olduğu bildirilmiştir. *C. zeylanicum* grubu için plazma TBARS ve total antioksidan potansiyel düzeyindeki artış, yalnızca normal çay verilenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**Ranjbar vd., 2007**).

Yapılan bir başka çalışmada, *C. zeylanicum* ve *C. aromaticum*'un antioksidan özelliklerinin, diyabetik komplikasyonları etkileyebileceği öne sürülmüştür. Her iki türde bulunan polifenolik bileşikler, 5-lipo-oksigenaz enzimini inhibe etmek suretiyle oksidatif stresi doza bağlı şekilde azaltmışlardır (**Anderson vd., 2004**). Ayrıca, *C. zeylanicum*'un yüksek düzeyde antioksidan aktiviteye sahip olduğu tespit

edilmiş ve bu bitkinin iyi bir doğal antioksidan olabileceğini rapor edilmiştir (Dudonne vd., 2009).

2.5. *C. zeylanicum*'un Anti-Alzheimer Aktivite Potansiyeli

C. zeylanicum'dan hazırlanmış su özütünün, Alzheimer hastalığının belirleyici özelliklerinden olan Tau birikimini ve filament oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Peterson vd., 2009). Özüt ayrıca, yeniden birleşen Tau filamentlerinin tamamen serbest hale geçmesini teşvik etmiş ve Alzheimer hastalarının beyinlerinden izole edilen eşleşmiş heliks şeklindeki filamentlerin morfolojisinde önemli bir değişikliğe neden olmuştur. Özütün, Tau'nun normal hücresel fonksiyonuna zararlı olmadığı bildirilmiştir. Özütten izole edilen bir proantosiyanidin trimeri'nin, bu inhibitör aktivitenin önemli bir kısmından sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Cinnamomum cinsine ait diğer üyelerle yapılan anti-Alzheimer aktivite çalışmaları **Tablo 2.2**'de verilmiştir. Tablodan da görülebileceği üzere, gerek bu cinse ait üyelerden elde edilen total özütler, gerekse izole edilen bileşikler (örneğin; medioresinol, kriptamigin ve sodium benzoat) Alzheimer hastalığı üzerinde ümit vaat edici aktiviteler sergilemişlerdir. Bu nedenle, bu türler üzerinde daha ayrıntılı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Tablo 2.2. *Cinnamomum* cinsi üyelerinin ve fitokimyasallarının Alzheimer hastalığı üzerindeki etkisine ilişkin yapılan çalışmalar

Bitki/bileşik	Etki mekanizması
<i>C. cortex</i> ve <i>C. cassia</i>	Kabuktan elde edilen MeOH özütü, Çin hamster ovaryum hücrelerinde A β üretimini azaltmıştır. Özütlerden izole edilen medioresinol ve kriptamigin'in, A β inhibitör etkinliği sırasıyla 10.8 ve 8.2 μ g/mL olarak tespit edilmiştir (Kang vd., 2016).
<i>C. verum</i>	Bu bitkiden elde edilen sodium benzoat'ın, fare

	mikroglial hücrelerinde lipid peroksidasyonu tarafından indüklenen ROS üretimini azalttığı ve A β oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Modi vd., 2015).
<i>C. tamala</i>	Bu bitkinin yapraklarından elde edilen MeOH özütü ve uçucu yağın ChE inhibitör aktivitesi araştırılmış, yağın, MeOH özütüne göre daha yüksek AChE (IC ₅₀ : 94.54 μ g/mL) ve BChE (IC ₅₀ : 135.56 μ g/mL) inhibitör aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Dalai vd., 2014a).
Sinnamaldehit, epikateşin	Polar tarçın özütünün Tau birikimini inhibe ettiğinin anlaşılması üzerine, aynı araştırmacılar tarafından, sinnamaldehit ve epikateşin'in, Tau birikimi üzerindeki inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. Sinnamaldehit ve epikateşin'in okside formunun, Tau birikimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (George vd., 2013).
Tarçın özütü	Bu çalışmanın tam metnine ulaşamamış ve çalışılan bitkisel materyalin latince ismi elde edilememiştir. Ancak, total özütün, nöronal PC12 hücreleri üzerinde A β oluşumunu inhibe ettiği ve transgenik fare modelleri üzerinde plak oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir (Frydman-Marom vd., 2011; Frydman-Marom vd., 2012).
Tarçın özütü	Bu çalışmada da çalışılan bitkisel materyalin latince ismine ulaşamamıştır. Ancak, total özütün, A β oluşumunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (Guo vd., 2010).
<i>C. cassia</i>	Bu bitkiden elde edilen özüt, PC12 rat

	feokromositoma ve primer nöronal hücreler üzerinde A β ₁₋₄₂ inhibitör aktivite sergilemiştir (Kim vd., 2007).
--	--

2.6. *C. zeylanicum*'un Diğer Aktiviteleri

C. zeylanicum'un, sekresyon azaltıcı ve mide ülserini rahatlatıcı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Alqasoumi, 2012). *C. zeylanicum* süspansiyonu ön-muamelesi, sıçanlarda, bazal mide asidi salgı miktarını azaltmış ve % 80 EtOH, 0.2 M NaOH ve % 25 NaCl ile indüklenen gastrik hemorajik lezyonları etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Bitki aynı zamanda, indometasin'e karşı anti-ülser aktivite göstermiştir. *C. zeylanicum* tedavisi, EtOH'ın yol açtığı azalmış gastrik duvar mukus seviyelerini de yeniden canlandırmıştır.

Bir başka araştırma grubu, magnezyum sülfat yoluyla ishal edilmiş farelerde, 100 ve 200 mg/kg dozlarda kullanılan *C. zeylanicum* özütünün, diyare'yi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (% 71.7 ve % 80.4) (Rao, 2012).

C. zeylanicum'un ve seçilmiş bitki özütlerinin ağrı kesici ve anti-enflamatuar etkilerinin araştırılması için iki hayvan modelinin kullanıldığı bir çalışmada, *C. zeylanicum*, termal uyarılara karşı doza bağımlı bir analjezik koruyucu etki göstermiştir. Ayrıca, *C. zeylanicum*'un, kronik enflamasyona karşı anti-enflamatuar etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Atta ve Alkofahi, 1998). Bu etkiler, diğer araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (Ganapaty ve Beknal, 2005).

C. zeylanicum'un, deneysel eksizyon yaralarının indüklendiği ve topikal *C. zeylanicum* içeren merhemlerle tedavi edilen otuz iki sıçanın kullanıldığı bir çalışmada, sıçanlarda kaydadeğer yara iyileşme özelliği gösterdiği belirtilmiştir. *C. zeylanicum* özütünün, yara iyileşme sürecini hızlandırdığı ve özellikle epitelizeasyonu artırdığı ifade edilmiştir (Farahpour ve Habibi, 2012). Wister sıçanlarda oral yolla verilen *C. zeylanicum*, insizyon yara modelinde yara kırılma kuvvetini önemli ölçüde

artırmış ve ölü alan yaralarında, granülasyon dokusu kırılma mukavemeti ve hidroksiprolin içeriği önemli ölçüde artmıştır (**Kamath vd., 2003**).

C. zeylanicum'un ayrıca, CCl₄ tarafından indüklenen karaciğer hasarlı sıçanlarla yapılan bir çalışmada, karaciğer koruyucu etki sergilediği gösterilmiştir (**Eidi vd., 2012**). 28 gün boyunca *C. zeylanicum* özütü uygulanmasının (0.01, 0.05 ve 0.1 g/kg), CCl₄ toksisitesinin karaciğerde meydana getirdiği hasarın belirteçleri (AST, ALT ve ALP) üzerinde önemli ölçüde azalma meydana getirdiği tespit edilmiştir. Ek olarak, *C. zeylanicum* ile muamele edilmiş sıçanlarda, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir.

Bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum*'dan elde edilen su özütünün, anjiyogenezde rol oynayan güçlü bir enzim olan VEGFR2 kinaz aktivitesini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Sonuç olarak, *C. zeylanicum*, VEGF'nin indüklediği endotel hücre proliferasyonunu, *in vitro* migrasyon ve damar tüpü oluşumunu, *ex vivo* aort halkasından yeni damar oluşumunu ve *in vivo* tümör tarafından indüklenen kan damarı oluşumunu inhibe etmiştir (**Lu vd., 2010**).

2.7. *C. zeylanicum*'un Toksik Etkisi

Hayvanlarda yapılan *in vivo* çalışmalar, *C. zeylanicum*'un, karaciğer ve böbrek üzerinde önemli derecede toksik etkisinin olmadığını ortaya koymuştur (**Ranasinghe vd., 2013**). İki hafta boyunca dişi farelere *C. zeylanicum* uygulanmış ve fare embriyolarının canlılığı, çekirdek sayısı ve embriyoların çekirdek sayısına göre dağılımı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (**Domaracký vd., 2007**). Tarçının, çekirdek sayısını önemli ölçüde azalttığı, embriyoların çekirdek sayısına göre dağılımını önemli ölçüde değiştirdiği ve bu değişikliklerin, sinnamaldehit'in anti-proliferatif etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular, *C. zeylanicum*'un, hayvanlarda önemli derecede abortif veya embriyo üzerinde toksik etkisinin olmadığını ileri süren başka çalışmalar ile çelişmektedir (**Lemonica ve Macedo, 1994**). Ayrıca, *C. zeylanicum*'un, üreme organı ağırlıklarında, sperm

hareketliliğinde ve sperm sayısında önemli bir artışa neden olduğu ve farelerde spermatotoksik etki göstermediği rapor edilmiştir (**Shah vd., 1998**).

C. zeylanicum'den elde edilen petrol eteri ve kloroform özütlerinin, insan ağız karsinomu hücre hattı ve L1210 fare lenfoid lösemi hücre hattı üzerinde sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (**Chulasiri vd., 1984**). Bu tümör hücreleri üzerinde, petrol eteri özütü varlığında elde edilen ortalama ED₅₀ değerlerinin sırasıyla 60 ve 24 pg/mL ve kloroform özütü varlığında elde edilen ortalama ED₅₀ değerlerinin ise sırasıyla 58 ve 20 pg/mL olduğu bulunmuştur.

C. zeylanicum kabuğundan elde edilen su özütünün, insan ve fare hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri de araştırılmıştır (**Singh vd., 2009**). Su özütünün, 0.16 mg/mL'nin hemen üzerindeki konsantrasyonlarda kanserli hücrelere karşı daha sitotoksik olduğu tespit edilmiştir. 1.28 mg/mL'lik konsantrasyonda uygulanan özüt, kanserli hücrelerin çoğunda % 35-85 oranında büyüme inhibisyonu sağlamıştır.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOD

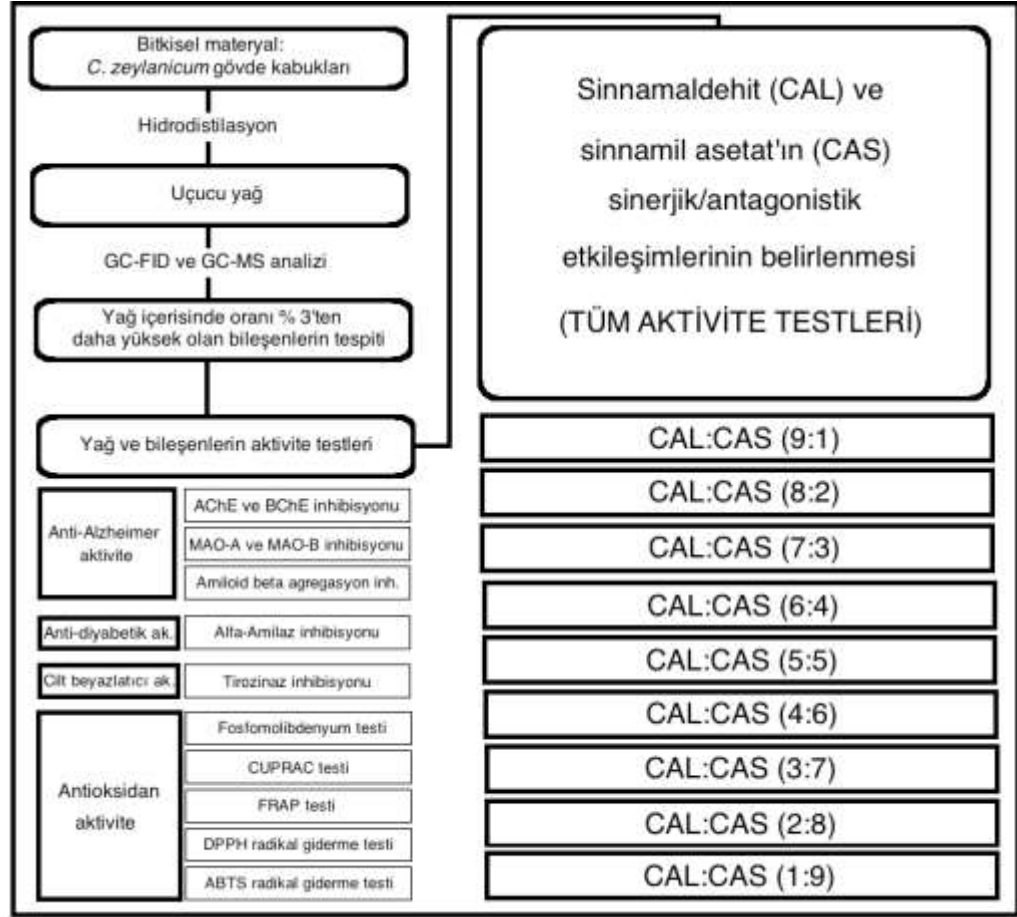
3.1. Bitkisel Materyalin Temini

Bu çalışma kapsamında kullanılan *C. zeylanicum* kabukları, Kilis/Merkez’de bulunan Mahir Baharat firmasından temin edildi. Bitkisel materyalin tür düzeyinde teşhisi, 08.02.2019 tarihinde, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü’nden Dr. Öğretim Üyesi Olcay CEYLAN tarafından gerçekleştirildi (**Herbaryum no: O-2987**). Bitkisel materyalin bir örneği, adı geçen bölümün herbaryumunda muhafaza edildi. Çalışma boyunca izlenen deneysel süreç **Şekil 3.1**’de verilmiştir.

Kuru haldeki *C. zeylanicum* kabukları, uçucu yağ veriminin artırılması amacıyla öncelikle mümkün olabildiğince küçük parçalara bölündü. Daha sonra Clevenger aparatı kullanılarak 3 saat süresince su distilasyonu işlemine tabi tutuldu. Elde edilen uçucu yağa (verim % 2.60 v/w), sudan arındırmak için susuz sodyum sülfat eklendi ve aktivite çalışmaları gerçekleştirilinceye kadar buzdolabı sıcaklığında (+4 °C’de) muhafaza edildi.

3.2. Uçucu Yağın Kimyasal Kompozisyonunun Belirlenmesi

Uçucu yağın kimyasal kompozisyonu GC-FID ve GC-MS analizleri yoluyla kromatografik olarak belirlendi. Kimyasal kompozisyon analizi sonuçlarına göre, yağ içerisindeki oranı % 3’ten yüksek olan bileşenlerin saf formları (standartlar formlar şeklinde satın alınmıştır) yukarıda belirtilen analiz süreçlerine tabi tutularak aktiviteden sorumlu olan bileşenler tespit edilmeye çalışıldı.



Şekil 3.1. İzlenen deneysel yöntemin akış şeması

Yağın GC-FID ve GC-MS analizleri, literatürde belirtilen analitik koşullar izlenerek gerçekleştirildi (Sarikurkcu vd., 2015). GC-MS analizi, Agilent Technologies 7890B GC sistem ile 5977B MSD ve FID dedektör (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) kullanılarak gerçekleştirildi. HP-SMS fused silika kılcal kolon (30.0 m x 0.25 mm, 0.25 µm film kalınlığında) ile birlikte taşıyıcı gaz olarak helyum (% 99.99 saflıkta) (akış hızı: 2.0 mL/dk) kullanıldı. GC fırını sıcaklığı 10 dakika 50 °C'de tutuldu ve 3 °C/dk hızında 150 °C'ye programlandı ve 10 dakika boyunca 150 °C'de sabit tutuldu, daha sonra 10 °C/dk hızda 250 °C'ye programlandı, ve sonra da 7 dakika boyunca 250 °C'de sabit tutuldu. Split oranı 1:20 olarak uygulandı (split akışı: 40 µl/dk). Enjektör sıcaklığı 250 °C'ye ayarlandı ve kütle spektrumları 70 eV'de kaydedildi. Kütle aralığı 35 - 450 m/z'ye ayarlandı. GC-FID analizi, PAL RSI 85

otomatik örnekleyici kullanılarak, aynı anda otomatik enjeksiyonla gerçekleştirildi ve 1.0 µL enjeksiyon uygulandı (Sarikurkcu vd., 2015).

GC analizi, Agilent 7890B GC sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. GC-MS ile aynı elüsyon sırasını elde etmek için, aynı kolon ve çalışma koşulları kullanılarak eş zamanlı üçlü enjeksiyonlar yapıldı. FID sıcaklığı 300 °C'ye ayarlandı. Bileşenlerin tanımlanması, aynı deneysel koşullar altında, homolog *n*-alkan serisi (C₈-C₃₀) referans alınarak birlikte enjeksiyonla belirlenen alıkonma indeksi temelinde gerçekleştirildi. Daha ileri teşhisler, bileşenlerin alıkonma zamanlarının literatür verileriyle karşılaştırılmasının yanı sıra, bileşenlerin kütle spektrumlarının NIST 05, Wiley 8th versiyon ve laboratuvardaki cihaza saf bileşenler ve bilinen uçucu yağlar enjekte edilerek kaydedilen verilerle karşılaştırmak suretiyle gerçekleştirildi (Adams, 2007).

3.3. Anti-Alzheimer Aktivitenin Tespiti

3.3.1. ChE İnhibitör Aktivite

ChE inhibisyon aktivite testleri, Ellman metodu kullanılarak, 96 kuyucuklu mikropklarda gerçekleştirildi (Ellman vd., 1961). 125 µl DTNB, 25 µl ATCI veya BTCİ çözeltileri, 50 µl numune çözeltisi içeren mikropklak kuyucuklarına ilave edildi. Daha sonra bu karışıma, tris-HCl tamponu (pH 8.0) içinde hazırlanan 25 µl AChE veya BChE çözeltisi ilave edildi. Her numune için, enzim çözeltisi yerine, *tris*-HCl tamponu kullanılarak boş bir numune hazırlandı. Tüm numuneler, 25 °C'de 15 dk boyunca inkübe edildi ve hem boş hem de numunelerin absorbans ölçümleri 405 nm'de yapıldı. Boş numunenin absorbansı, örneğinkinden çıkarıldı ve ChE inhibitör aktivite, hem inhibisyon (%) hem de galantamin eşdeğeri (µg GALAEs /g örnek) olarak ifade edildi (Ellman vd., 1961). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Pozitif kontrol olarak galantamin kullanıldı.

3.3.2. Monoamin Oksidaz (A ve B) İnhibitör Aktivite

Bu çalışmada, enzim kaynağı olarak rekombinant insan MAO-A ve MAO-B kullanıldı ve aktivite, kinuramin'in ortak substrat olarak kullanıldığı florimetrik bir yöntemle belirlendi (Li vd., 2017; Luo vd., 2017). Rekombinant insan MAO-A ve MAO-B enzimleri, Sigma-Aldrich'ten satın alındı ve testler gerçekleştirilinceye kadar -80 °C'de saklandı. Tüm enzimatik reaksiyonlar, potasyum fosfat tamponunda (100 mM, pH=7.4, 20.2 mM KCl içeren), toplam hacmi 200 µL olan ve kinuramin (MAO-A için 45 µM ve MAO-B için 30 µM) ve test bileşenleri (2 mg/mL) içeren ortamda gerçekleştirildi. Test bileşenlerinin çözeltileri, EtOH içinde hazırlandı. Kinuramin ve enzimler aynı fosfat tamponunda çözüldü. Reaksiyonlar, MAO-A veya MAO-B (7.5 µg/mL) ilave edilerek başlatıldı ve karışımlar 37 °C'de 30 dk inkübe edildi. Reaksiyonlar, 125 µL NaOH (2 M) ilavesiyle sonlandırıldı. Floresans, sırasıyla 310 nm ve 372 nm'de eksitasyon ve emisyon dalga boylarına sahip Cary Eclipse Floresans Spektrofotometre (Agilent) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar, hem inhibisyon (%) hem de rasagilin eşdeğeri (µg RES/g örnek) olarak hesaplandı (Li vd., 2017; Luo vd., 2017). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Pozitif kontrol olarak rasagilin kullanıldı.

3.3.3. Kendiliğinden ve Cu²⁺ Tarafından İndüklenen Aβ₁₋₄₂ Birikiminin İnhibisyonu

Aβ₁₋₄₂, ChinaPeptides Co. Ltd.'den ve ThT ise TCI (Shanghai) Development'dan satın alındı. HFIP, Energy Chemicals'dan satın alındı. Aβ₁₋₄₂, HFIP içinde çözüldü (1.0 mg/mL) ve 24 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Çözücü evapore edildikten sonra, HFIP ile ön muameleden geçirilmiş Aβ₁₋₄₂, susuz DMSO içinde 200 µM konsantrasyonda stok çözelti elde etmek amacıyla çözüldü ve kullanılabildiği kadar -80 °C'de saklandı. Test bileşiklerinin EtOH içinde (2.0 mg/mL) çözüldü. Test edilen bileşiklerle (25 µL, 2.0 mg/mL) Aβ₁₋₄₂ karışımı (25 µL, 25 µM), 24 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, 50 mM glisin-NaOH tamponunda 150 µL 5 µM ThT (pH = 8,5) eklendi. Floresans, sırasıyla 446 nm ve 490 nm'de eksitasyon ve emisyon dalga boylarına sahip Cary Eclipse Floresans Spektrofotometre (Agilent)

kullanılarak ölçüldü. Floresan yoğunlukları, arka plan aktivitesinin çıkarılmasından sonra hesaplandı. İnhibisyon (%), $(1 - \text{IFi}/\text{IFc}) \times 100$ formülüyle hesaplandı. Burada, IFi ve IFc, sırasıyla arka plan floresansının çıkarılmasından sonra, inhibitörün varlığında ve yokluğunda, $\text{A}\beta_{1-42}$ için elde edilen floresans yoğunluklarıdır (**Luo vd., 2017; Rosini vd., 2008**). Sonuçlar, hem inhibisyon (%) hem de kurkumin eşdeğeri (μg CEs/g örnek) olarak hesaplandı. Her ölçüm, üç tekrar şeklinde gerçekleştirildi ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak kurkumin kullanıldı.

Cu^{2+} tarafından indüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ birikiminin inhibisyonu için, $\text{A}\beta_{1-42}$ stok çözeltisi, HEPES tamponu içinde (20.0 mM, pH = 6.6, 150 mM NaCl içeren) seyreltildi ve Cu^{2+} çözeltisi, aynı HEPES tamponunu kullanarak hazırlandı. $\text{A}\beta_{1-42}$ (25.0 μl , 25.0 μM) ve Cu^{2+} (25.0 μl , 25.0 μM), test edilen bileşik karışımı (25.0 μl , 2.0 mg/mL) ile 37 °C'de 24 saat boyunca inkübe edildi. Daha sonra, 50 mM glisin-NaOH tamponu içinde 125.0 μL 5.0 μM ThT (pH = 8.5) eklendi (**Luo vd., 2017**). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Sonuçlar, hem inhibisyon (%) hem de kurkumin eşdeğeri (μg CEs/g örnek) olarak hesaplandı. Hesaplamalarda yukarıda verilen yol izlendi. Pozitif kontrol olarak kurkumin kullanıldı.

3.4. Anti-Diyabetik Aktivitenin Tespiti

3.4.1. α -Amilaz İnhibitör Aktivite

α -Amilaz inhibitör aktivite testi, Caraway-Somogyi I_2/KI yöntemi kullanılarak, 96 kuyucuklu mikropiplaklarda gerçekleştirildi (**Zengin vd., 2014**). Fosfat tamponu (pH 6.9) içinde hazırlanan 50 μl nişasta çözeltisi ve 25 μl α -amilaz çözeltisi, 25 μl örnek çözeltisi içeren mikropiplak kuyucuklarına ilave edildi. Enzim çözeltisi yerine fosfat tamponu kullanılarak, her örnek için bir kör numune hazırlandı. Tüm örnekler, 25 °C'de 15 dk inkübe edildi ve sonra reaksiyonu durdurmak için 25 μl HCl çözeltisi (1 M) eklendi. Daha sonra, tüm örneklerle, 100 μl I_2/KI ilave edildi ve 630 nm'de absorbans ölçümleri gerçekleştirildi. Körün absorbansı, örneğinkinden çıkarıldı ve α -

amilaz inhibitör aktivite, hem inhibisyon (%) hem de akarboz eşdeğeri cinsinden ifade edildi (mg ACEs/g örnek). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak akarboz kullanıldı.

3.5. Cilt Beyazlaştırıcı Aktivitenin Tespiti

3.5.1. Tirozinaz İnhibitör Aktivite

Tirozinaz inhibitör aktivite testi, 96 kuyucuklu mikrolaplarda, substrat olarak L-DOPA (40 µl, 10 mM) molekülünün kullanıldığı dopakrom metodu uygulanarak gerçekleştirildi (Orhan vd., 2014). 100 µl fosfat tamponu (pH 6.8) ve bu tamponda hazırlanan 40 µl tirozinaz çözeltisi, 25 µl örnek çözeltisi içeren mikrolap kuyucuklarına ilave edildi. Her örnek için, enzim çözeltisi yerine fosfat tamponu kullanılarak bir kör numune hazırlandı. Tüm örnekler, 15 dk 25 °C'de inkübe edildi ve kör ve numunenin her ikisinin absorbans ölçümleri de 492 nm'de gerçekleştirildi. Körün absorbansı, numuneninkinden çıkarıldı ve tirozinaz inhibitör aktivite, hem inhibisyon (%) hem de kojik asit eşdeğeri cinsinden hesaplandı (mg KAEs/g örnek) (Orhan vd., 2014). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak kojik asit kullanıldı.

3.6. Antioksidan Aktivitenin Tespiti

3.6.1. Fosfomolibdenyum Testi

Örneklerin toplam antioksidan aktiviteleri, literatürde verilen metot kullanılarak analiz edildi (Zengin vd., 2014). Örnek çözeltisi (0.1 mL) içeren test tüplerine, 3 mL reaktif çözeltisi (0.6 M sülfirik asit, 28 mM sodyum fosfat ve 4 mM amonyum molibdat) eklendi. Test tüpleri 95 °C'de 90 dk inkübe edildikten sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve absorbans değerleri 695 nm'de köre (3 mL reaktif çözeltisi ve 0.1 mL çözücü içerir) karşı ölçüldü. Örneklerin toplam antioksidan kapasiteleri, troloks eşdeğeri cinsinden hesaplandı (mg TEs/g örnek). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak troloks kullanıldı.

3.6.2. CUPRAC Testi

Örneklerin $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ indirgeme potansiyelleri, literatürde verilen CUPRAC metoduna göre analiz edildi (Apak vd., 2006; Zengin vd., 2014). CuCl_2 (1 mL, 10 mM), amonyum asetat (1 mL, 1 M, pH 7.0) ve neokuproin (1 mL, 7.5 mM) çözeltileri, 0.5 mL örnek çözeltisi içeren test tüplerine ilave edildi. Tüpler, ağızları kapalı şekilde, oda sıcaklığında, 30 dk karanlıkta tutuldu ve absorbans ölçümleri 450 nm'de gerçekleştirildi. Örneklerin CUPRAC indirgeme potansiyelleri, troloks eşdeğeri cinsinden hesaplandı (mg TEs/g örnek) (Apak vd., 2006; Zengin vd., 2014). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak troloks kullanıldı.

3.6.3. FRAP Testi

Örneklerin $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ indirgeme potansiyelleri FRAP yöntemi kullanılarak analiz edildi (Zengin vd., 2014). 40 mM HCl içinde hazırlanan asetat tamponu (0.3 M, pH 3.6), TPTZ (10 mM) ve FeCl_3 (20.0 mM) çözeltilerinin 10:1:1 oranında karıştırılmasıyla oluşturulan FRAP reaktifi (2 mL) 0.1 mL örnek çözeltisi içeren test tüplerine ilave edildi ve oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi. Karışımların absorbans ölçümleri 593 nm'de gerçekleştirildi. Örneklerin FRAP indirgeme potansiyelleri, troloks eşdeğeri cinsinden hesaplandı (mg TEs/g örnek) (Zengin vd., 2014). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde gerçekleştirildi ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak troloks kullanıldı.

3.6.4. DPPH Radikal Giderim Testi

Örneklerin serbest radikal giderme aktiviteleri, DPPH serbest radikali kullanılarak analiz edildi (Sarikurkcu, 2011; Zengin vd., 2014). EtOH içinde hazırlanan DPPH çözeltisi (1 mL, 0.4 mM), 1 mL örnek çözeltisi içeren test tüplerine ilave edildi. Körü hazırlamak için test tüpüne 1 mL EtOH/su karışımı eklendi. Örnekler oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk inkübe edildi ve absorbansları 517 nm'de ölçüldü. Örneklerin DPPH radikal giderme potansiyelleri, hem inhibisyon (%) hem de troloks eşdeğeri cinsinden hesaplandı (mg TEs/g örnek) (Sarikurkcu, 2011; Zengin vd.,

2014). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak troloks kullanıldı.

3.6.5. ABTS Radikal Katyonu Giderim Testi

Örneklerin ABTS radikal katyonu temizleme aktiviteleri literatürde verilen yöntem izlenerek gerçekleştirildi (Sarikurkcu, 2011; Zengin vd., 2014). ABTS radikal katyonu, 7.4 mM ABTS ve 2.45 mM potasyum persülfat çözeltilerinin reaksiyonu sonucunda elde edildi. Karışım 12-16 saat süresince karanlıkta bekletildi ve böylece aktif radikal oluşumu sağlandı (Sarikurkcu, 2011; Zengin vd., 2014). ABTS radikali çözeltisi, deneyden önce EtOH ile seyreltildi, böylece çözeltinin 734 nm'deki absorbansı 1.000 ± 0.020 'ye ayarlandı. 1 mL örnek çözeltisi, 2 mL ABTS çözeltisi ile karıştırıldı. Tüpler, ağzı kapalı şekilde 30 dk oda sıcaklığında tutuldu. Örneklerin absorbans ölçümleri 734 nm'de gerçekleştirildi. Örneklerin ABTS radikal giderme potansiyelleri, hem inhibisyon (%) hem de troloks eşdeğeri cinsinden hesaplandı (mg TEs/g örnek). Her ölçüm, üç tekrar şeklinde yapıldı ve ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Pozitif kontrol olarak troloks kullanıldı.

3.7. Aktif Uçucu Yağ Bileşenlerinin Birbiri Üzerindeki Sinerjik/Antagonistik Etkilerinin Belirlenmesi

Uçucu yağ ve ana bileşenlerin her birinin bireysel aktivitelerine ek olarak, farklı oranlarda CAL ve CAS kullanılarak hazırlanan örneklerin (CAL:CAS, 9:1 ila 1:9 arası) aktiviteleri, birbirleri üzerindeki antagonistik ve/veya sinerjistik etkileşimleri saptamak üzere test edildi.

3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri analizleri, SPSS v22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar, üç paralel ölçümün ortalama ve standart sapması şeklinde verildi. Karşılaştırma, Tukey'in One-way ANOVA testi ile yapıldı ve farklılıkların $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi. Öte yandan, DPPH ve ABTS testlerinden elde edilen veriler, Student *t*-Testi kullanılarak değerlendirildi.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Bu çalışmada, *C. zeylanicum* kabuklarından elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonu belirlenmiş, ardından, uçucu yağ ve yağ içerisinde % 3'ten daha yüksek oranda bulunan ana bileşenlerin sırasıyla anti-Alzheimer, anti-diyabetik, cilt beyazlaştırıcı ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Daha sonra, uçucu yağ ve ana bileşenlerin bireysel aktivitelerine ek olarak, bu bileşenlerin birbiri üzerindeki antagonistik ve/veya sinerjik etkileşimlerini belirlemek üzere, bileşenlerin farklı oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan örneklerin (CAL:CAS, 9:1'den 1:9'a kadar) aktiviteleri de test edilmiştir. Sonuçlar, sistematik bir şekilde aşağıda verilmiştir. Başlık 4.2'den itibaren bu bölümün sonuna kadar sunulan tüm veriler, *i*) okuyucu dostu olması açısından grafikler halinde ve *ii*) istatistiksel hesaplamaların, aritmetik ortalama ve standart sapma değerlerinin tam olarak görülebilmesi için de tablolar şeklinde sunulmuştur.

4.1. Uçucu Yağın Kimyasal Kompozisyonu

C. zeylanicum uçucu yağının kimyasal kompozisyonun belirlenebilmesi amacıyla GC-MS ve GC-FID analizleri gerçekleştirilmiştir. Uçucu yağın kimyasal kompozisyonu ve bileşenlerin kimyasal sınıflarına ilişkin bilgiler **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

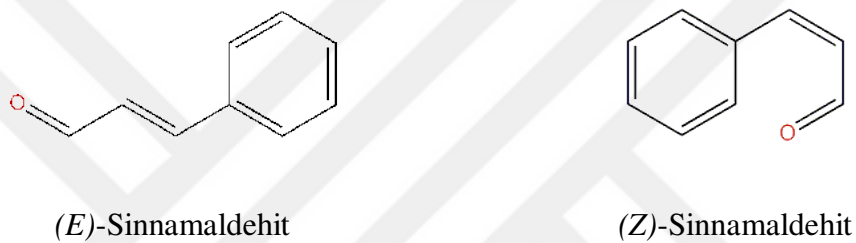
Gerçekleştirilen kromatografik analizler sonucunda, *C. zeylanicum* uçucu yağında, yağın % 99.79'unu temsil eden 22 bileşenin varlığı tanımlanmıştır. Yağda; aldehit (% 87.31), monoterpen (% 5.72), karboksilik ester (% 4.20), monoterpenol (% 1.54), benzopiron (% 0.35), seskiterpen (% 0.27), alkol (% 0.26) ve olefin [siklik olefin (% 0.08) ve asiklik olefin (%0.06)] grubu bileşenlerin yer aldığı görülmektedir (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. *C. zeylanicum* uçucu yağının kimyasal kompozisyonu

No	Rt (dk) ¹	RI ²	Bileşen	Kimyasal Sınıf	Oran (%)
1	5.427	890	Stiren	Asiklik olefin	0.06
2	6.641	939	α -Pinen	Monoterpen	1.60
3	7.086	954	Kamfen	Monoterpen	0.75
4	7.450	961	Benzaldehit	Aldehit	0.65
5	8.001	979	β -Pinen	Monoterpen	0.43
6	9.736	1024	<i>p</i> -Simen	Monoterpen	0.12
7	9.899	1029	Limonen	Monoterpen	0.55
8	10.004	1034	1,8-Sineol	Monoterpen	1.90
9	11.074	1059	γ -Terpinen	Siklik olefin	0.08
10	12.271	1083	α -Terpinolen	Monoterpen	0.07
11	12.791	1096	Linalol	Alkol	0.19
12	15.476	1162	Dihidro-sinnamaldehit	Aldehit	1.85
13	15.542	1169	Borneol	Monoterpen	0.30
14	16.053	1178	Terpinen-4-ol	Monoterpenol	0.58
15	16.661	1190	α -Terpineol	Monoterpenol	0.96
16	20.142	1222	(<i>Z</i>)-Sinnamaldehit	Aldehit	3.42
17	21.005	1266	(<i>E</i>)-Sinnamaldehit	Aldehit	81.39
18	21.728	1302	(<i>Z</i>)-Sinnamil alkol	Alkol	0.07
19	24.522	1376	α -Kopaen	Seskiterpen	0.14
20	26.273	1419	Karyofilen	Seskiterpen	0.13
21	26.942	1432	Kumarin	Benzopiran	0.35
22	27.561	1445	(<i>E</i>)-Sinnamil asetat	Karboksilik ester	4.20
Toplam					99.79

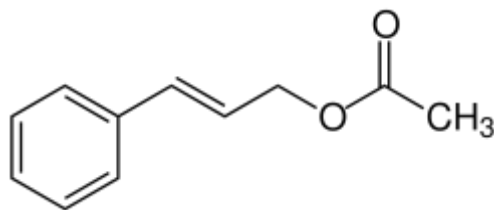
¹ Rt (dk): Alıkonma zamanı (dk)² RI: Retention index (HP-SMS fused-kılcal kolondaki *n*-alkanlara göre)

Tablo 4.1'den de görüleceği üzere, uçucu yağın önemli bir kısmını aldehit grubu bileşenlerin oluşturduğu görülmektedir. Yağda, özellikle sinnamaldehit grubu bileşenlerin [(*E*)-Sinnamaldehyt (CAL) ve (*Z*)-Sinnamaldehyt] yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu iki bileşenin, kimyasal yapı açısından birbirine oldukça benzer olduğu görülmektedir (**Şekil 4.1**). Yağ içerisinde (*E*)-sinnamaldehyt % 81.39 oranında bulunurken, (*Z*)-sinnamaldehyt miktarının ise % 3.42 olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.1. (*E*)- ve (*Z*)-sinnamaldehyt'in moleküler yapıları

Yukarıda belirtilen aldehit grubu bileşenlerin yanı sıra, bir karboksilik ester olan (*E*)-sinnamil asetat'ın (CAS), yağın diğer bir ana bileşeni olduğu belirlenmiştir (% 4.20 (**Şekil 4.2**). Uçucu yağda oranı % 1.0'den yüksek olan diğer bileşenlerin sırasıyla 1,8-sineol (%1.90), dihidro-sinnamaldehyt (% 1.85) ve α -pinene (% 1.60) olduğu tespit edilmiştir.

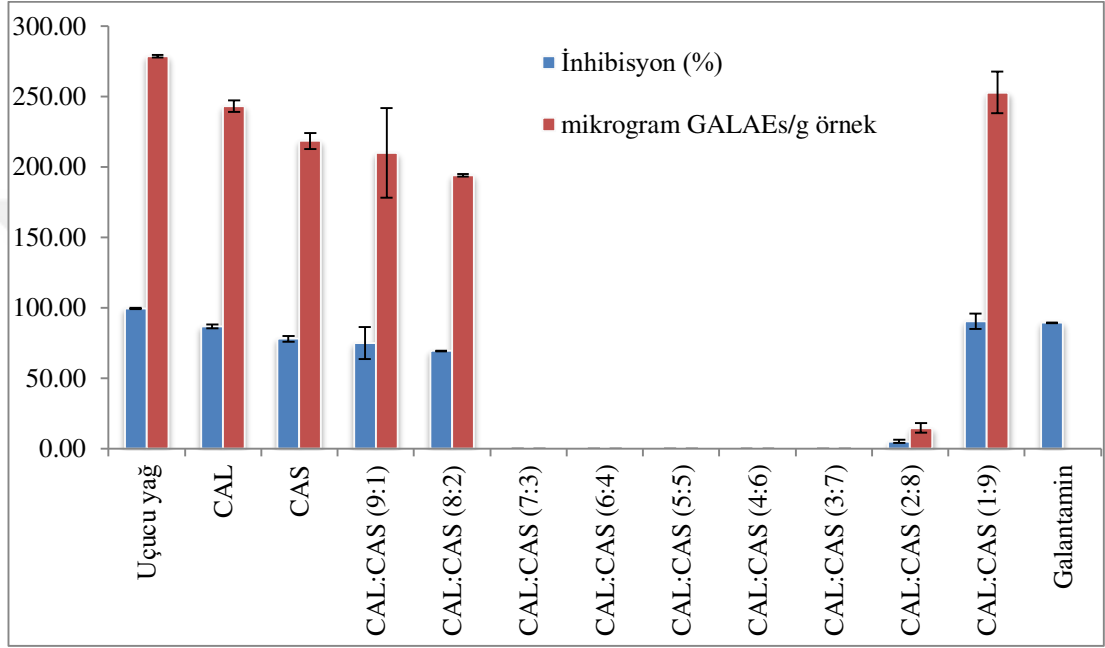


Şekil 4.2. (*E*)-Sinnamil asetat'ın moleküler yapısı

4.2. Örneklerin AChE İnhibitör Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların AChE inhibitör aktiviteleri Ellman metodu kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, **Şekil 4.3** ve **Tablo 4.2**'de verilmiştir. Örnekler 20.0

mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de galantamin eşdeğeri (μg GALAEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 5.0 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda galantamin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.3. Örneklerin AChE inhibitör aktiviteleri

Şekil 4.3'ten de görüleceği üzere, uçucu yağ, AChE üzerinde % 99.68 oranında inhibisyon sergilemiştir (278.72 μg GALAEs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamin'in aktivite değerinden daha yüksektir (% 89.40). Yağın ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın, uçucu yağa göre daha düşük inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Kendi aralarında değerlendirildiğinde, CAL'ın CAS'a göre daha aktif olduğu görülmektedir. CAL'in AChE inhibitör aktivitesi % 86.95 (243.13 μg GALAEs/g örnek) olarak bulunurken, CAS, % 78.16 (218.55 μg GALAEs/g örnek) inhibisyon sağlamıştır.

Tablo 4.2. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının AChE inhibitör aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	AChE inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(µg GALAEs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	99.68 ± 0.37 ^a	278.72 ± 1.03 ^a
2	CAL ⁴	86.95 ± 1.47 ^{abc}	243.13 ± 4.11 ^{abc}
3	CAS ⁵	78.16 ± 2.01 ^{bcd}	218.55 ± 5.61 ^{bcd}
4	CAL:CAS (9:1)	75.09 ± 11.34 ^{cd}	209.97 ± 31.72 ^{cd}
5	CAL:CAS (8:2)	69.43 ± 0.25 ^d	194.13 ± 0.71 ^d
6	CAL:CAS (7:3)	ad ⁶	ad
7	CAL:CAS (6:4)	ad	ad
8	CAL:CAS (5:5)	ad	ad
9	CAL:CAS (4:6)	ad	ad
10	CAL:CAS (3:7)	ad	ad
11	CAL:CAS (2:8)	5.22 ± 1.20 ^e	14.61 ± 3.36 ^e
12	CAL:CAS (1:9)	90.49 ± 5.28 ^{ab}	253.02 ± 14.77 ^{ab}
13	Galantamin ⁷	89.40 ± 0.38 ^{ab}	-

¹Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

²Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³GALAEs: Galantamin eşdeğeri. ⁴CAL: (*E*)-Sinnamaldehit. ⁵CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ad: Aktif değil. ⁷Galantamin 5.0 µg/mL konsantrasyonda kullanılmıştır.

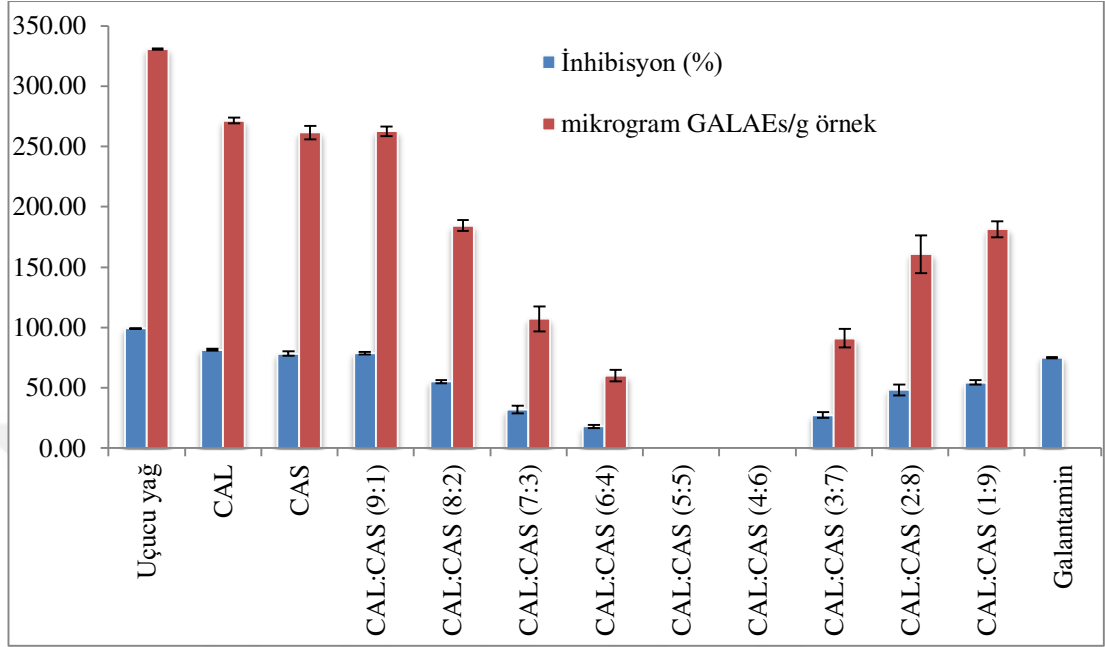
Şekil 4.3 ve **Tablo 4.2**'de, aynı zamanda, CAL ve CAS'ın değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan örneklerin AChE inhibitör aktivitelerine ilişkin veriler de sunulmuştur. CAL:CAS oranının 9:1'den 1:9'a kadar değişmesi ile birlikte, aktivitenin ters parabolik bir değişim gösterdiği tespit edilmiştir. CAL:CAS oranı 9:1 olduğunda % 75.09 (209.97 µg GALAEs/g örnek) oranında inhibisyon meydana gelirken, bu değer, CAL:CAS oranının 8:2 olmasıyla birlikte % 69.43'e gerilemiştir (194.13 µg GALAEs/g örnek).

CAL:CAS oranının 7:3'ten 3:7'ye kadar değiştiği parametrelerde, AChE üzerinde herhangi bir inhibitör aktivite görölmemiştir. Ancak, CAL:CAS oranı 2:8 iken aktivitenin zayıf bir şekilde tekrar ortaya çıktığı görölmektedir (% 5.22, 14.61 µg GALAEs/g örnek). CAL:CAS oranı 1:9 olduğunda aktivitede büyük bir yükselme görölmüştür (% 90.49, 253.02 µg GALAEs/g örnek). Bu değer, CAL ve CAS'ın bireysel inhibitör aktivitelerinden daha yüksektir. Karışım içerisindeki CAS oranının artması ile birlikte aktivitenin de arttığı görölmektedir.

4.3. Örneklerin BChE İnhibitör Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların BChE inhibitör aktiviteleri Ellman metodu kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, **şekil 4.4** ve **Tablo 4.3**'te verilmiştir. Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de galantamin eşdeğeri (µg GALAEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 5.0 µg/mL konsantrasyonda galantamin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Yapılan testler sonucunda, uçucu yağın, bu test sisteminde, AChE testindekine benzer bir aktivite profili sergilediği görölmektedir. Yağın BChE inhibitör aktivitesinin % 99.18 olduğu belirlenmiştir (330.72 µg GALAEs/g örnek). Yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın her ikisi de uçucu yağ kadar yüksek inhibitör aktivite gösterememiştir. Ancak CAL'ın BChE inhibitör aktivitesinin (% 81.41, 271.46 µg GALAEs/g örnek), CAS'tan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (% 78.42, 261.48 µg GALAEs/g örnek). Hem yağ hem de ana bileşenlerle elde edilen inhibisyon değerlerinin, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamin'den daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (% 74.83).



Şekil 4.4. Örneklerin BChE inhibitör aktiviteleri

CAL ve CAS'ın değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan örneklerin BChE inhibitör aktivitelerinin, Bölüm 4.2'de verilen aktivite sonuçlarında olduğu gibi, ters parabolik bir değişim gösterdiği tespit edilmiştir. CAL:CAS oranının 9:1'den 6:4'e kadar değişmesiyle birlikte BChE inhibitör aktivite kademeli olarak azalmış, oranın 5:5 ve 4:6 olduğu parametrelerde herhangi bir aktivite gözlenmemiş ve 4:6'dan 1:9'a kadar olan parametrelerde aktivitede tekrar kademeli bir artış gerçekleşmiştir. CAL ve CAS'ın yüksek oranda bulunduğu her iki uçta da (9:1 ve 1:9), aktivite değerlerinin, diğer testlerdekinden (ara düzeyler) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aktivite değerinin, özellikle, CAL'in miktarının yüksek olduğu deneyde (9:1) daha kuvvetli olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, AChE inhibitör aktivite testinde ortaya çıkan aktivite profilinin aksine, karışımdaki CAL oranının yüksek olmasının BChE inhibitör aktiviteyi daha fazla artırdığı görülmektedir. Zira, CAL:CAS oranı 9:1 iken elde edilen aktivite değeri % 78.78 (262.69 µg GALAEs/g örnek) iken, oranın 1:9 olduğu parametrede aktivite değerinin % 54.44'e (181.52 µg GALAEs/g örnek) gerilediği tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının BChE inhibitör aktiviteleri^{1,2}

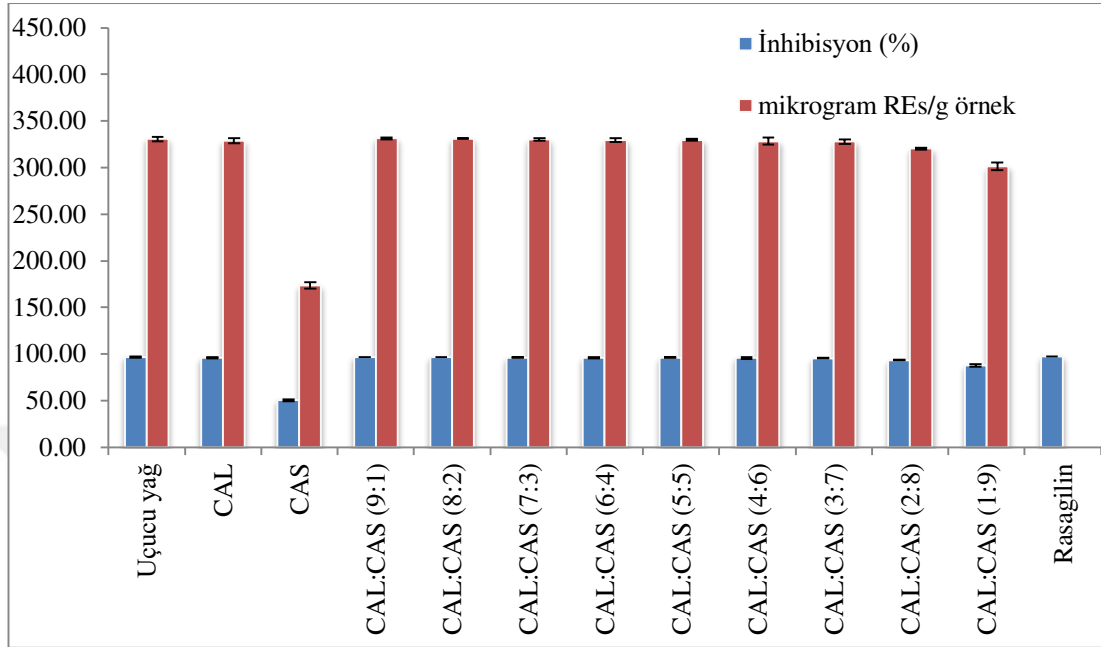
No	Örnekler	BChE inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(µg GALAEs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	99.18 ± 0.19 ^a	330.72 ± 0.65 ^a
2	CAL ⁴	81.41 ± 0.76 ^b	271.46 ± 2.53 ^b
3	CAS ⁵	78.42 ± 1.63 ^b	261.48 ± 5.45 ^b
4	CAL:CAS (9:1)	78.78 ± 1.22 ^b	262.69 ± 4.07 ^b
5	CAL:CAS (8:2)	55.27 ± 1.36 ^c	184.30 ± 4.52 ^c
6	CAL:CAS (7:3)	32.14 ± 3.14 ^d	107.18 ± 10.48 ^d
7	CAL:CAS (6:4)	18.05 ± 1.46 ^e	60.18 ± 4.86 ^e
8	CAL:CAS (5:5)	ad ⁶	ad
9	CAL:CAS (4:6)	ad	ad
10	CAL:CAS (3:7)	27.34 ± 2.31 ^d	91.15 ± 7.70 ^d
11	CAL:CAS (2:8)	48.21 ± 4.68 ^c	160.76 ± 15.62 ^c
12	CAL:CAS (1:9)	54.44 ± 1.98 ^c	181.52 ± 6.60 ^c
13	Galantamin ⁷	74.83 ± 0.56 ^b	-

¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ GALAEs: Galantamin eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehyt. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ ad: Aktif değil. ⁷ Galatamin 5.0 µg/mL konsantrasyonda kullanılmıştır.

4.4. Örneklerin MAO-A İnhibitör Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların MAO-A inhibitör aktiviteleri, kinuramin'in substrat olarak kullanıldığı florimetrik bir yöntem ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, **Şekil 4.5** ve **Tablo 4.4**'te verilmiştir. Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de rasagilin eşdeğeri (µg REs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 2.5 µM konsantrasyonda rasagilin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.5. Örneklerin MAO-A inhibitör aktiviteleri

Uçucu yağ, MAO-A üzerinde % 96.44 oranında inhibisyon sergilemiştir (330.64 µg REs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan rasagilin'in inhibisyon oranına oldukça yakın bir değerdir (% 97.42). Yapılan testler sonucunda, yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın inhibitör aktivitelerinin birbirinden belirgin bir şekilde farklı olduğu görülmektedir. CAL'ın MAO-A inhibitör aktivitesi % 95.96 (329.00 µg REs/g örnek) olarak belirlenirken, CAS yalnızca % 50.63 (173.57 µg REs/g örnek) inhibitör aktivite sergilemiştir.

Şekil 4.5 ve **Tablo 4.4**'ten açıkça görülebileceği üzere, CAL ve CAS'ın 9:1'den 5:5'e kadar olan kombinasyonlarında, MAO-A üzerindeki inhibitör aktivite % 96 dolaylarındadır. Oran 4:6 ve 3:7'ye doğru değiştiğinde, aktivite düzeyi % 95 dolaylarına gerilemiştir. CAL:CAS oranı 2:8 iken inhibisyon değeri % 93.46 olarak tespit edilirken (320.41 µg REs/g örnek), CAS derişiminin en düşük olduğu kombinasyon olan 1:9'da inhibitör aktivite % 87.86'ya düşmüştür (301.22 g REs/g örnek).

Tablo 4.4. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının MAO-A inhibitör aktiviteleri^{1,2}

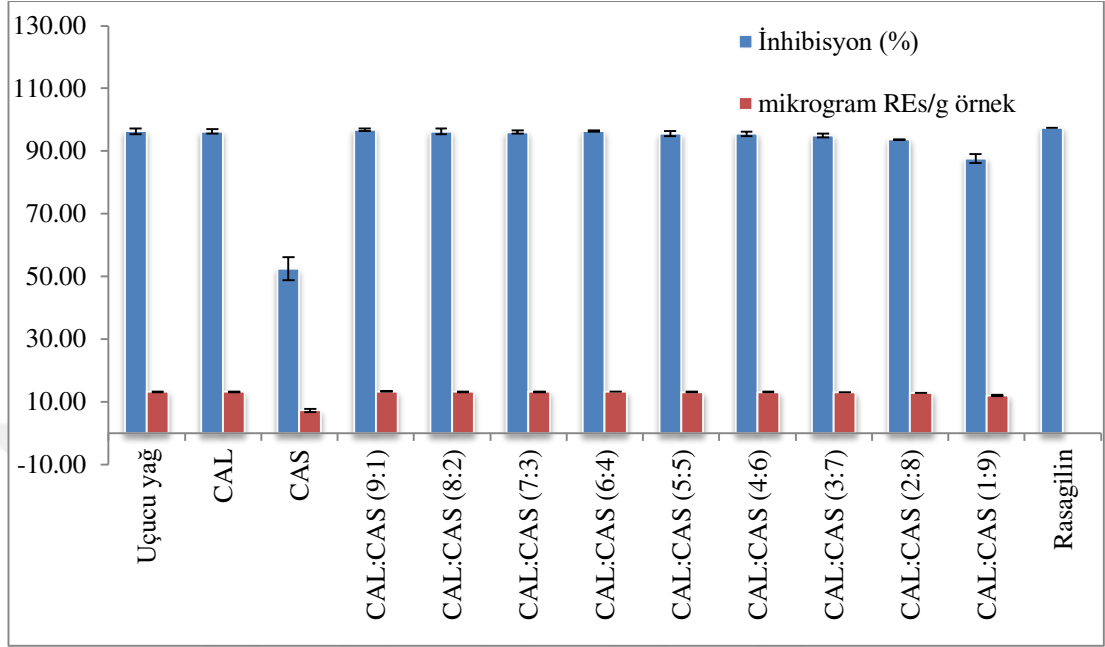
No	Örnekler	MAO-A inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(µg REs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	96.44 ± 0.66 ^{ab}	330.64 ± 2.27 ^a
2	CAL ⁴	95.96 ± 0.75 ^{ab}	329.00 ± 2.57 ^a
3	CAS ⁵	50.63 ± 1.07 ^e	173.57 ± 3.66 ^d
4	CAL:CAS (9:1)	96.62 ± 0.24 ^{ab}	331.26 ± 0.84 ^a
5	CAL:CAS (8:2)	96.59 ± 0.09 ^{ab}	331.15 ± 0.30 ^a
6	CAL:CAS (7:3)	96.29 ± 0.39 ^{ab}	330.12 ± 1.32 ^a
7	CAL:CAS (6:4)	96.10 ± 0.54 ^{ab}	329.48 ± 1.85 ^a
8	CAL:CAS (5:5)	96.16 ± 0.33 ^{ab}	329.70 ± 1.13 ^a
9	CAL:CAS (4:6)	95.80 ± 1.08 ^{ab}	328.46 ± 3.69 ^a
10	CAL:CAS (3:7)	95.64 ± 0.65 ^b	327.89 ± 2.24 ^a
11	CAL:CAS (2:8)	93.46 ± 0.27 ^c	320.41 ± 0.94 ^b
12	CAL:CAS (1:9)	87.86 ± 1.20 ^d	301.22 ± 4.13 ^c
13	Rasagilin ⁶	97.42 ± 0.03 ^a	-

¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ REs: Rasagilin eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehyt. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ Rasagilin 2.5 µM konsantrasyonda kullanılmıştır.

4.5. Örneklerin MAO-B İnhibitör Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların MAO-B inhibitör aktiviteleri, kinuramin'in substrat olarak kullanıldığı florimetrik bir yöntem ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, **Şekil 4.6** ve **Tablo 4.5**'te verilmiştir. Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de rasagilin eşdeğeri (µg REs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 0.001 µM rasagilin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.6. Örneklerin MAO-B inhibitör aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağı, MAO-B enzimi üzerinde % 96.32'lik bir inhibisyon sergilemiştir. MAO-A testinde olduğu gibi, bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan rasagilin'e neredeyse eşdeğer bir inhibisyon oranıdır. Benzer bir durum, yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS için de geçerlidir. CAL, MAO-B üzerinde % 96.29 inhibitör aktivite sergilerken, bu oran CAS için % 52.51 (7.20 µg REs/g örnek) olarak gerçekleşmiştir. Yağ ve CAL'ın inhibitör aktivite düzeylerinin rasagilin eşdeğeri cinsinden birbirine eşit olduğu görülmektedir (13.20 µg REs/g örnek).

Yağ ana bileşenlerinin farklı oranlarda kombine edilmesi ile hazırlanan örneklerin (9:1'den 1:9'a kadar) MAO-B inhibitör aktivite testlerinde de, MAO-A testinden elde edilenlere benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kombinasyonların tümünün % 87'nin üzerinde MAO-B inhibisyonu sağladığı görülmektedir. CAL:CAS oranının 9:1'den 6:4'e kadar olan kombinasyonlarında, inhibisyon değerinin % 96'nın üzerinde olduğu tespit edilirken, 5:5 ve 4:6'da bu değer % 95'e gerilemiştir. CAL:CAS oranının 3:7, 2:8 ve 1:9 olduğu kombinasyonlarda ise inhibisyon değeri kademeli

olarak azalmış ve sırasıyla % 94.99 (13.02 µg REs/g örnek), % 93.69 (12.84 µg REs/g örnek) ve % 87.61 (12.01 µg REs/g örnek) olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 4.5. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının MAO-B inhibitör aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	MAO-B inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(µg REs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	96.32 ± 0.86 ^{ab}	13.20 ± 0.12 ^{ab}
2	CAL ⁴	96.29 ± 0.76 ^{ab}	13.20 ± 0.10 ^{ab}
3	CAS ⁵	52.51 ± 3.72 ^d	7.20 ± 0.51 ^d
4	CAL:CAS (9:1)	96.89 ± 0.43 ^a	13.28 ± 0.06 ^a
5	CAL:CAS (8:2)	96.22 ± 0.91 ^{ab}	13.19 ± 0.12 ^{ab}
6	CAL:CAS (7:3)	96.07 ± 0.56 ^{ab}	13.17 ± 0.08 ^{ab}
7	CAL:CAS (6:4)	96.34 ± 0.21 ^{ab}	13.21 ± 0.03 ^{ab}
8	CAL:CAS (5:5)	95.54 ± 0.83 ^{ab}	13.10 ± 0.11 ^{ab}
9	CAL:CAS (4:6)	95.51 ± 0.74 ^{ab}	13.09 ± 0.10 ^{ab}
10	CAL:CAS (3:7)	94.99 ± 0.59 ^{ab}	13.02 ± 0.08 ^{ab}
11	CAL:CAS (2:8)	93.69 ± 0.12 ^b	12.84 ± 0.02 ^b
12	CAL:CAS (1:9)	87.61 ± 1.35 ^c	12.01 ± 0.18 ^c
13	Rasagilin ⁶	97.38 ± 0.02 ^a	-

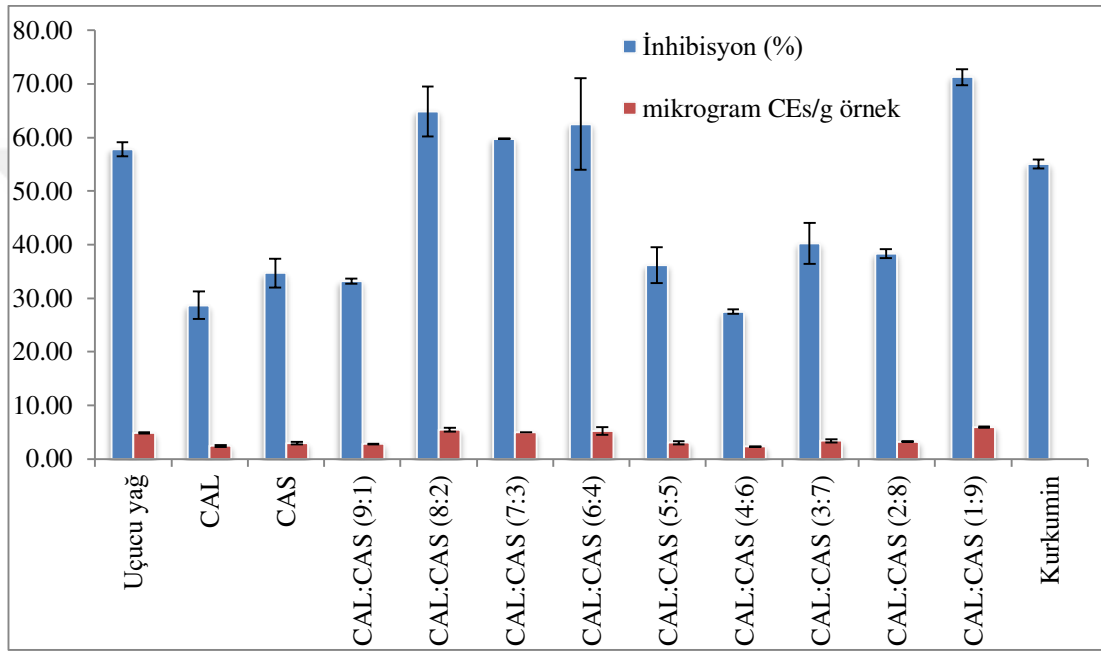
¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ REs: Rasagilin eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehit. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ Rasagilin 0.001 µM konsantrasyonda kullanılmıştır.

4.6. Örneklerin Kendiliğinden İndüklenen Aβ₁₋₄₂ Birikimini İnhibe Etme Kapasiteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların kendiliğinden indüklenen Aβ₁₋₄₂ birikimini inhibe etme kapasiteleri, ThT temeline dayanan florimetrik bir yöntem ile analiz edilmiştir.

Sonuçlar, **Şekil 4.7** ve **Tablo 4.6**'da verilmiştir. Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de kurkumin eşdeğeri (μg CEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 25.0 μM konsantrasyonda kurkumin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.7. Örneklerin, kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini inhibe etme kapasiteleri

Sunulan verilerden de görülebileceği üzere, *C. zeylanicum* uçucu yağı, kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini % 57.78 oranında inhibe etmiştir (4.83 g CEs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan kurkumin'den daha yüksektir (% 55.11).

Yağ ana bileşenleriyle yapılan deneylerden elde edilen sonuçlara göre, bileşenlerin hiçbirisi uçucu yağ kadar yüksek aktivite gösterememiştir. CAL ve CAS'ın inhibitör aktivite profilinin, tez çalışmasında şimdiye kadar elde edilen sonuçlardan farklı olduğu görülmektedir. Gerek kolinesteraz, gerekse MAO inhibitör aktivite testlerinde, CAL'ın aktivite düzeyi CAS'tan daha yüksek bulunurken, burada, CAS'ın CAL'a göre daha aktif olduğu belirlenmiştir. CAL ve CAS'ın kendiliğinden

indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini sırasıyla, % 28.68 (2.40 μg CEs/g örnek) ve % 34.68 (2.90 μg CEs/g örnek) oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	Kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikim inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(μg CEs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	57.78 $\pm$ 1.31 ^b	4.83 $\pm$ 0.11 ^a
2	CAL ⁴	28.68 $\pm$ 2.61 ^c	2.40 $\pm$ 0.22 ^b
3	CAS ⁵	34.68 $\pm$ 2.74 ^c	2.90 $\pm$ 0.23 ^b
4	CAL:CAS (9:1)	33.17 $\pm$ 0.52 ^c	2.77 $\pm$ 0.04 ^b
5	CAL:CAS (8:2)	64.89 $\pm$ 4.66 ^{ab}	5.42 $\pm$ 0.39 ^a
6	CAL:CAS (7:3)	59.78 $\pm$ 0.04 ^{ab}	5.00 $\pm$ 0.01 ^a
7	CAL:CAS (6:4)	62.52 $\pm$ 8.53 ^{ab}	5.22 $\pm$ 0.71 ^a
8	CAL:CAS (5:5)	36.22 $\pm$ 3.35 ^c	3.03 $\pm$ 0.28 ^b
9	CAL:CAS (4:6)	27.48 $\pm$ 0.39 ^c	2.30 $\pm$ 0.03 ^b
10	CAL:CAS (3:7)	40.25 $\pm$ 3.83 ^c	3.36 $\pm$ 0.32 ^b
11	CAL:CAS (2:8)	38.34 $\pm$ 0.87 ^c	3.20 $\pm$ 0.07 ^b
12	CAL:CAS (1:9)	71.29 $\pm$ 1.52 ^a	5.96 $\pm$ 0.13 ^a
13	Kurkumin ⁶	55.11 $\pm$ 0.83 ^b	-

¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ CEs: Kurkumin eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehit. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ Kurkumin 25.0 μM konsantrasyonda kullanılmıştır.

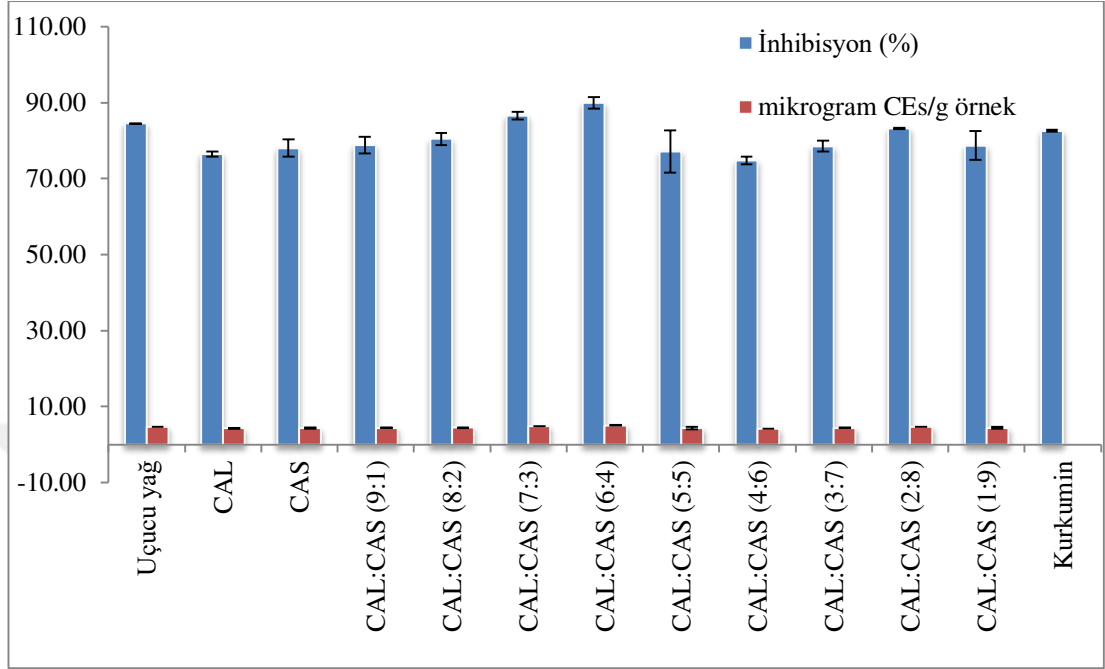
CAL:CAS oranının 9:1 olduğu parametrede inhibisyon oranının % 33.17 (2.77 μg CEs/g örnek) olduğu belirlenmiştir. Oran 8:2, 7:3 ve 6:4 iken elde edilen inhibisyon değerlerinin % 59'un üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu değer, uçucu yağın, yağ ana bileşenlerinin ve pozitif kontrolün inhibitör aktivitesinden daha yüksektir. CAL:CAS oranı 5:5, 4:6, 3:7 ve 2:8 olduğunda, inhibisyon oranının % 27.48-40.25

arasında değiştiği görülmektedir. Bu değer, yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın inhibitör aktivitelerine oldukça yakındır. Ancak, CAL:CAS oranının 1:9 olduğu parametreden elde edilen inhibisyon değeri, pozitif kontrol de dahil olmak üzere, bu testten elde edilen en yüksek değerdir (% 71.29, 5.96  g CEs/g örnek).

4.7. Örneklerin Cu²⁺ Tarafından İndüklenen A ₁₋₄₂ Birikimini İnhibe Etme Kapasiteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların Cu²⁺ tarafından indüklenen A ₁₋₄₂ birikimini inhibe etme kapasiteleri, ThT temeline dayanan florimetrik bir yöntem ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, şekil 4.8 ve Tablo 4.7'de verilmiştir. Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de kurkumin eşdeğeri ( g CEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 25.0  M konsantrasyonda kurkumin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Uçucu yağ, Cu²⁺ tarafından indüklenen A ₁₋₄₂ birikimini % 84.53 oranında inhibe etmiştir (4.71  g CEs/g  rnek). Bu değer, bu test siteminde pozitif kontrol olarak kullanılan kurkumin'in inhibisyon oranından daha yüksektir (% 82.58). Bölüm 4.6'da olduğu gibi, burada da, yağ ana bileşenleri, uçucu yağın kendisi kadar yüksek aktivite sergileyememiştir. Her ne kadar CAL ve CAS'ın bireysel aktivite düzeylerinin birbirine oldukça yakın olduğu tespit edilse de, CAS'ın inhibitör aktivite düzeyinin CAL'den biraz daha yüksek olduğu belirlenmiştir. CAL ve CAS'ın bireysel aktivite değerlerinin sırasıyla % 76.46 (4.26  g CEs/g örnek) ve % 78.03 (4.35  g CEs/g örnek) olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.8. Örneklerin, Cu^{2+} tarafından indüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ birikimini inhibe etme kapasiteleri

Uçucu yağ ana bileşenlerinin değişen oranlarda kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların % 74.48-90.0 aralığında inhibitör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. CAL:CAS oranının 4:6 olduğu parametre haricinde, diğer tüm testlerden elde edilen sonuçların, bileşenlerin bireysel aktivitelerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. CAL:CAS oranı 9:1 iken elde edilen inhibitör aktivite değeri % 78.80 (4.39 μg CEs/g örnek) iken, bu değer, oranın 6:4 olduğu parametreye kadar artış eğiliminde olmuş ve % 90.0'a ulaşmıştır (5.02 μg CEs/g örnek). Bu değer, aynı zamanda, bu test sisteminden elde edilen en yüksek değerdir. CAL:CAS oranının 5:5'ten 1:9'a kadar olan kombinasyonlarında inhibitör aktivite değerinin % 74.78-83.24 aralığında olduğu tespit edilmiştir. Aktivite düzeyi, karışım oranının 4:6 olduğu parametreye kadar azalma göstermiş, daha sonra 2:8'e kadar tekrar artmıştır. Oran 1:9 iken aktivite değeri % 78.72 (4.39 μg CEs/g örnek) olarak gerçekleşmiştir. Oran 7:3, 6:4 ve 2:8 iken tespit edilen aktivite değerlerinin pozitif kontrolden daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının Cu^{2+} tarafından indüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ birikimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	Cu^{2+} tarafından indüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ birikim inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(μg CEs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	84.53 ± 0.09 ^{abc}	4.71 ± 0.01 ^{abc}
2	CAL ⁴	76.46 ± 0.71 ^{cd}	4.26 ± 0.04 ^{cd}
3	CAS ⁵	78.03 ± 2.22 ^{bcd}	4.35 ± 0.12 ^{bcd}
4	CAL:CAS (9:1)	78.80 ± 2.24 ^{bcd}	4.39 ± 0.13 ^{bcd}
5	CAL:CAS (8:2)	80.43 ± 1.66 ^{bcd}	4.49 ± 0.09 ^{bcd}
6	CAL:CAS (7:3)	86.58 ± 1.04 ^{ab}	4.83 ± 0.06 ^{ab}
7	CAL:CAS (6:4)	90.00 ± 1.53 ^a	5.02 ± 0.09 ^a
8	CAL:CAS (5:5)	77.17 ± 5.57 ^{cd}	4.30 ± 0.31 ^{cd}
9	CAL:CAS (4:6)	74.78 ± 0.95 ^d	4.17 ± 0.05 ^d
10	CAL:CAS (3:7)	78.53 ± 1.46 ^{bcd}	4.38 ± 0.08 ^{bcd}
11	CAL:CAS (2:8)	83.24 ± 0.18 ^{abcd}	4.64 ± 0.01 ^{abcd}
12	CAL:CAS (1:9)	78.72 ± 3.86 ^{bcd}	4.39 ± 0.22 ^{bcd}
13	Kurkumin ⁶	82.58 ± 0.27 ^{abcd}	-

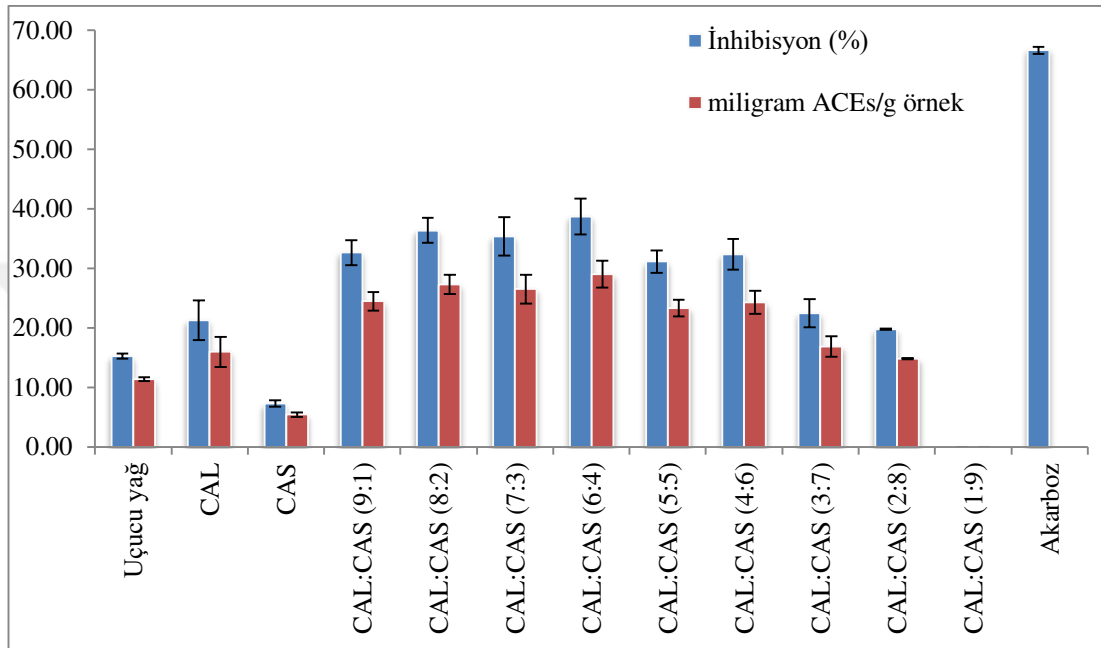
¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 2.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ CEs: Kurkumin eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehit. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ Kurkumin 25.0 μM konsantrasyonda kullanılmıştır.

4.8. Örneklerin α -Amilaz İnhibitör Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların α -amilaz inhibitör aktiviteleri, Caraway-Somogyi iyot/potasyum iyodür (I_2/KI) yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, **Şekil 4.9** ve **Tablo 4.8**'de verilmiştir. Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de akarboz eşdeğeri (mg

ACEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 1.0 mg/mL konsantrasyonda akarboz pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.9. Örneklerin α -amilaz inhibitör aktiviteleri

Şekil 4.9 ve **Tablo 4.8**'den de görülebileceği gibi, *C. zeylanicum* uçucu yağı, α -amilaz enzimi üzerinde % 15.25 oranında inhibisyon sağlamıştır (11.44 mg ACEs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz'dan oldukça düşüktür. Yağ ana bileşenleri CAL ve CAS ise, uçucu yağın kendisine kıyasla oldukça farklı bir aktivite profili sergilemiştir. CAL'ın, α -amilaz enzimi üzerindeki inhibisyon değerinin % 21.30 olduğu belirlenmiştir (15.98 mg ACEs/g örnek). CAS ise, hem CAL'a hem de uçucu yağın kendisine kıyasla daha düşük inhibitör aktivite göstermiştir (%7.29, 5.47 mg ACEs/g örnek).

Bu bölümde, uçucu yağ ana bileşenlerinin değişen oranlarda kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların α -amilaz inhibitör aktivitelerine ilişkin sonuçlar da verilmiştir. Elde edilen verilere göre, karışımlardan oluşan parametrelerin ters parabolik bir inhibitör aktivite eğrisi oluşturduğu görülmektedir.

Tablo 4.8. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının α -amilaz inhibitör aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	α -Amilaz inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(mg ACEs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	15.25 $\pm$ 0.44 ^{cd}	11.44 $\pm$ 0.33 ^{bc}
2	CAL ⁴	21.30 $\pm$ 3.38 ^c	15.98 $\pm$ 2.54 ^b
3	CAS ⁵	7.29 $\pm$ 0.51 ^{de}	5.47 $\pm$ 0.38 ^d
4	CAL:CAS (9:1)	32.65 $\pm$ 2.07 ^b	24.49 $\pm$ 1.55 ^a
5	CAL:CAS (8:2)	36.40 $\pm$ 2.11 ^b	27.31 $\pm$ 1.58 ^a
6	CAL:CAS (7:3)	35.40 $\pm$ 3.23 ^b	26.55 $\pm$ 2.43 ^a
7	CAL:CAS (6:4)	38.74 $\pm$ 3.04 ^b	29.06 $\pm$ 2.28 ^a
8	CAL:CAS (5:5)	31.15 $\pm$ 1.85 ^b	23.36 $\pm$ 1.38 ^a
9	CAL:CAS (4:6)	32.40 $\pm$ 2.56 ^b	24.30 $\pm$ 1.92 ^a
10	CAL:CAS (3:7)	22.50 $\pm$ 2.36 ^c	16.88 $\pm$ 1.77 ^b
11	CAL:CAS (2:8)	19.78 $\pm$ 0.10 ^c	14.83 $\pm$ 0.08 ^b
12	CAL:CAS (1:9)	ad ⁶	ad
13	Akarboz ⁷	66.66 $\pm$ 0.63 ^a	-

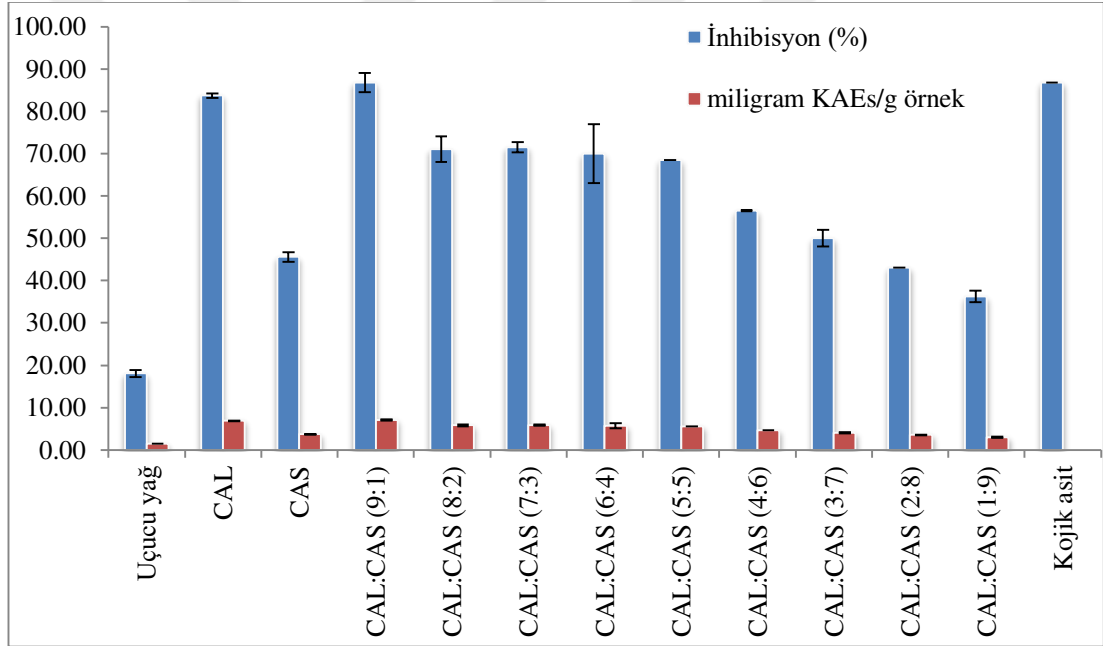
¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ ACEs: Akarboz eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehit. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ ad: Aktif değil ⁷ Akarboz 1.0 mg/mL konsantrasyonda kullanılmıştır.

CAL:CAS oranının 9:1 olduğu kombinasyonda aktivite değeri % 32.65 (24.49 mg ACEs/g örnek) olarak tespit edilirken, bu değer, CAL:CAS oranının 6:4 olduğu kombinasyona kadar düzenli bir şekilde artış göstermiş ve bu noktada % 38.74'lük (29.06 mg ACEs/g örnek) bir inhibisyon değerine ulaşılmıştır. CAL:CAS oranının 6:4'ten 2:8'e kadar değişmesiyle birlikte aktivite değeri de tekrar düşüş göstermiş ve % 19.78'e ulaşmıştır (14.83 mg ACEs/g örnek). CAL:CAS oranının 1:9 olduğu parametrede ise inhibitör aktivite tamamen kaybolmuştur.

4.9. Örneklerin Tirozinaz İnhibitör Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların cilt beyazlaştırıcı etkinliğinin test edilmesi amacıyla tirozinaz inhibitör aktiviteleri analiz edilmiştir. Sonuçlar, Şekil 4.10 ve Tablo 4.9'da verilmiştir. Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de kojik asit eşdeğeri (mg KAEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. 1.0 mM konsantrasyonda kojik asit pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.10. Örneklerin tirozinaz inhibitör aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağı, tirozinaz üzerinde % 18.08 (1.48 mg KAEs/g örnek) inhibitör aktivite göstermiştir. Bu değer, bu test sisteminde pozitif kontrol olarak kullanılan kojik asit'ten oldukça düşüktür (% 86.80). Uçucu yağ ana bileşenlerine ait standartlarla yapılan testlerde ise, yağın kendisinden oldukça yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Uçucu yağ içerisinde % 80'den daha yüksek oranda bulunduğu tespit edilen CAL'in, tirozinaz üzerinde % 83.75 oranında inhibisyon sağladığı görülmektedir (6.86 mg KAEs/g örnek). Bu değer, kojik asit'in inhibisyon değerine

oldukça yakındır. CAS ise, tirozinaz üzerinde % 45.58'lik inhibisyon sergilemiştir (3.73 mg KAEs/g örnek).

Tablo 4.9. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının tirozinaz inhibitör aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	Tirozinaz inhibisyonu	
		İnhibisyon (%)	(mg KAEs/g örnek) ³
1	Uçucu yağ	18.08 ± 0.82 ^f	1.48 ± 0.07 ^f
2	CAL ⁴	83.75 ± 0.50 ^a	6.86 ± 0.04 ^a
3	CAS ⁵	45.58 ± 1.07 ^{de}	3.73 ± 0.09 ^{de}
4	CAL:CAS (9:1)	86.85 ± 2.29 ^a	7.11 ± 0.19 ^a
5	CAL:CAS (8:2)	71.12 ± 3.04 ^b	5.82 ± 0.25 ^b
6	CAL:CAS (7:3)	71.50 ± 1.24 ^b	5.85 ± 0.10 ^b
7	CAL:CAS (6:4)	70.03 ± 6.96 ^b	5.73 ± 0.57 ^b
8	CAL:CAS (5:5)	68.56 ± 0.01 ^b	5.61 ± 0.01 ^b
9	CAL:CAS (4:6)	56.56 ± 0.18 ^c	4.63 ± 0.01 ^c
10	CAL:CAS (3:7)	50.02 ± 1.99 ^{cd}	4.09 ± 0.16 ^{cd}
11	CAL:CAS (2:8)	43.10 ± 0.02 ^{de}	3.53 ± 0.01 ^{de}
12	CAL:CAS (1:9)	36.26 ± 1.34 ^e	2.97 ± 0.11 ^e
13	Kojik asit ⁶	86.80 ± 0.02 ^a	-

¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ KAEs: Kojik asit eşdeğeri. ⁴ CAL: (E)-Sinnamaldehyt. ⁵ CAS: (E)-Sinnamil asetat. ⁶ Kojik asit 1.0 mM konsantrasyonda kullanılmıştır.

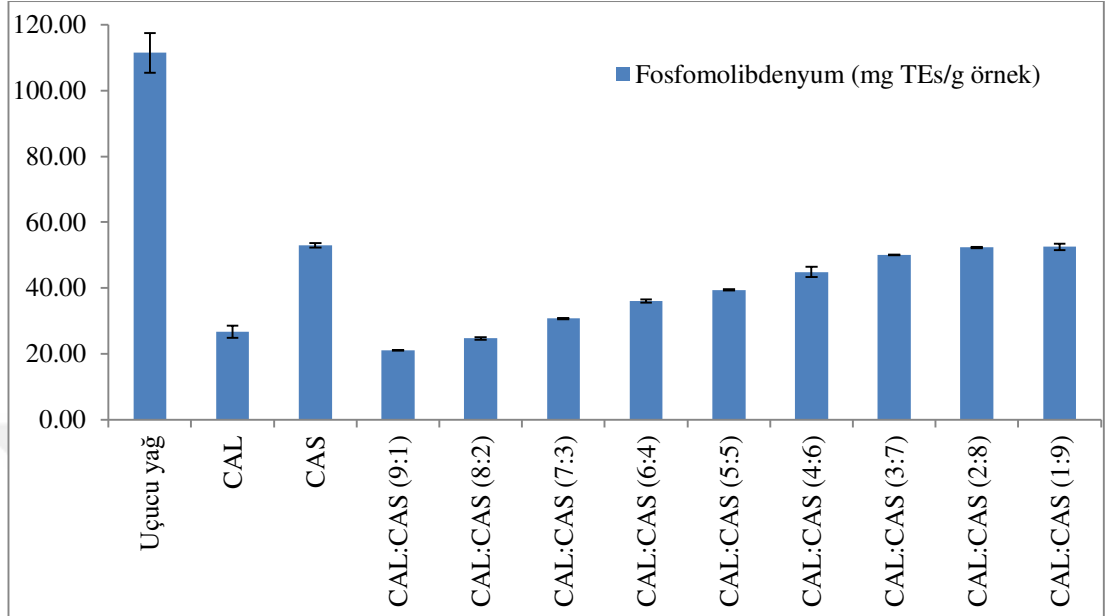
CAL ve CAS'ın birbirlerine değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan karışımlardan elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, CAL:CAS oranının 9:1'den 1:9'a kadar değişmesiyle birlikte tirozinaz inhibisyonunda düzenli aralıklarla düşüş gözlenmektedir. CAL:CAS oranının 9:1 olduğu parametre, tirozinaz üzerinde % 86.85 inhibisyon sağlamıştır (7.11 mg KAEs/g örnek). Bu değer, hem yağdan, hem de kojik asit'ten daha yüksektir. Oran 8:2 ve 7:3 iken elde edilen inhibisyon değerlerinin neredeyse birbirine eşit olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %

71.12 ve % 71.50). Oran 6:4 ve 5:5 iken elde edilen inhibisyon değerlerinin % 68-70 aralığında olduğu, bu noktadan itibaren ise inhibitör aktivitenin daha hızlı düştüğü belirlenmiştir. CAL:CAS oranı 1:9 olduğunda tirozinaz inhibisyonunun en düşük seviyeye ulaştığı ve % 36.26 olarak gerçekleştiği tespit edilmiştir (2.97 mg KAEs/g örnek).

4.10. Örneklerin Antioksidan Aktiviteleri

C. zeylanicum uçucu yağının, uçucu yağın ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların antioksidan aktivitelerinin test edilmesi amacıyla fosfomolibdenyum, CUPRAC, FRAP ve serbest radikal giderim (DPPH ve ABTS) testleri uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, **Şekil 4.11, 4.12, 4.13** ve **Tablo 4.10** ve **4.11**'de verilmiştir. Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. Sonuçlar, fosfomolibdenyum, CUPRAC, FRAP testleri için troloks eşdeğeri (mg TEs/g örnek) cinsinden ve serbest radikal giderim testleri için ise hem inhibisyon yüzdesi (%), hem de troloks eşdeğeri (mg TEs/g örnek) cinsinden verilmiştir. Fosfomolibdenyum, CUPRAC ve FRAP testlerinde, sonuçlar doğrudan troloks eşdeğeri cinsinden verildiğinden, ayrıca inhibisyon yüzdesi belirtilmemiştir. Radikal giderim testlerinde 0.1 mg/mL konsantrasyonda troloks pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

C. zeylanicum uçucu yağı fosfomolibdenyum testinde 111.46 mg TEs/g düzeyinde aktivite göstermiştir. Yağ ana bileşenlerinin hiçbirisi, bu test sisteminde, uçucu yağın kendisi kadar yüksek antioksidan aktivite sergileyememiştir. Yukarıdaki bölümlerin birçoğunda sunulan verilerin aksine, bu testte, CAS'ın CAL'den daha yüksek aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Fosfomolibdenyum testinde CAL ve CAS'ın antioksidan aktivitelerinin sırasıyla 26.71 ve 52.96 mg TEs/g olduğu belirlenmiştir.

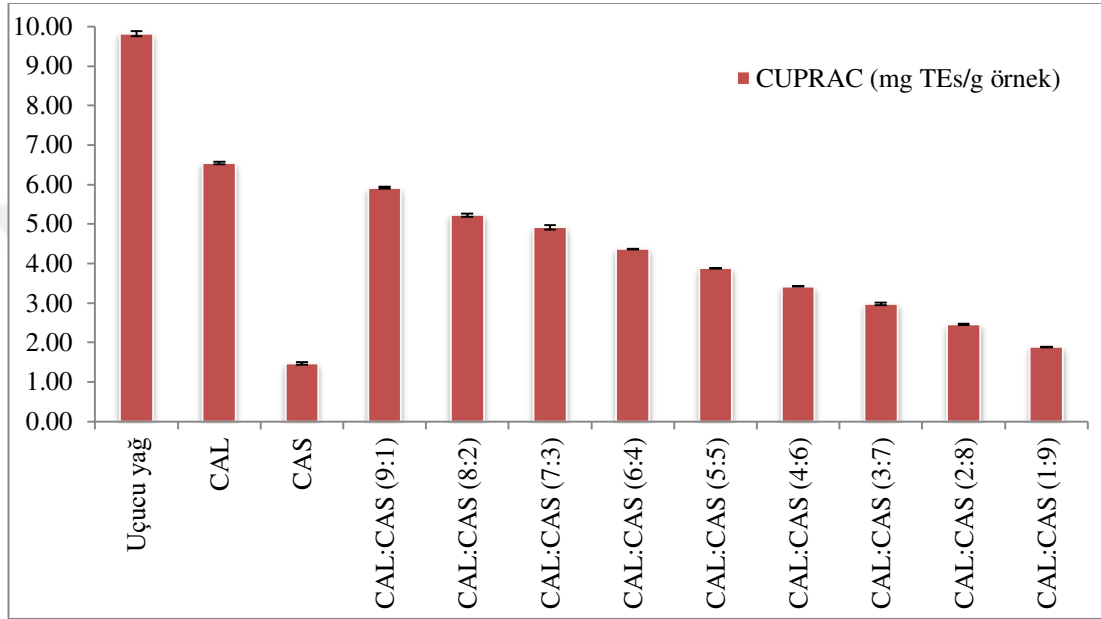


Şekil 4.11. Örneklerin fosfomolibdenyum testinden elde edilen antioksidan aktiviteleri

Fosfomolibdenyum testinde, CAL ve CAS'in değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan karışımlardan elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, karışımdaki CAS miktarının artmasıyla birlikte antioksidan aktivitenin de arttığı görülmektedir. CAL:CAS oranı 9:1 iken antioksidan aktivite değerinin 21.04 mg TEs/g olduğu ve bu değer, oranın 1:9'a kadar değişmesiyle birlikte kademeli olarak artış göstererek 52.53 mg TEs/g'a yükseldiği tespit edilmiştir.

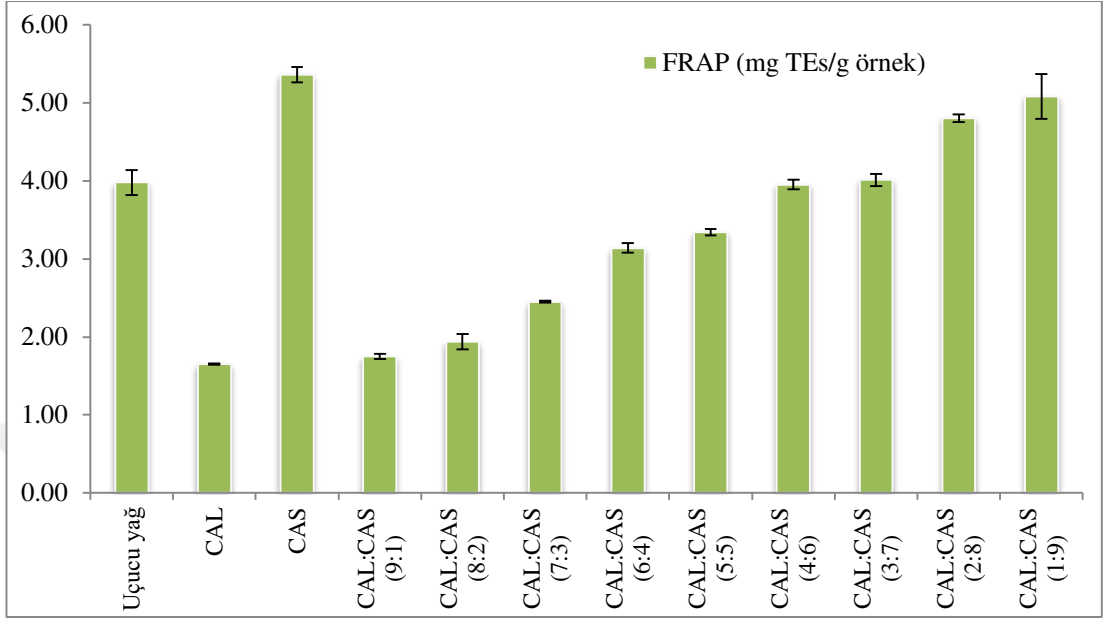
CUPRAC ve FRAP testlerinde, uçucu yağ, fosfomolibdenyum testine göre daha düşük aktivite sergilemiştir. Bu iki test sistemi kendi içinde karşılaştırıldığında, uçucu yağın, CUPRAC test sisteminden elde edilen aktivite potansiyelinin, FRAP test sisteminden elde edilenlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yağın CUPRAC ve FRAP testlerinden elde edilen aktivitelerinin sırasıyla 9.82 mg TEs/g ve 3.98 mg TEs/g olduğu tespit edilmiştir. Yağ ana bileşenlerinden CAL'in CUPRAC testindeki aktivitesinin (6.55 mg TEs/g örnek), CAS'a göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (1.47 mg TEs/g örnek). Ancak, yağ ana bileşenlerinin FRAP testinden elde edilen aktivite bulguları, CUPRAC testinden elde edilenlerin tam

tersidir. FRAP testinde, CAS'ın CAL'den daha daha etkin olduğu bulunmuştur. Bu test sisteminde CAL ve CAS'in aktivite değerlerinin sırasıyla 1.65 mg TEs/g ve 5.36 mg TEs/g olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.12. Örneklerin CUPRAC testinden elde edilen antioksidan aktiviteleri

CUPRAC testinde, CAL ve CAS'in değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan karışımlardan elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, karışımdaki CAL miktarının azalmasına paralel olarak, aktivite potansiyelinin de düştüğü görülmektedir. CAL:CAS oranının 9:1 olduğu parametrede aktivite değeri 5.92 mg TEs/g olarak tespit edilirken, bu değer, oranın 1:9 olduğu parametrede 1.89 mg TEs/g şeklinde gerçekleşmiştir.



Şekil 4.13. Örneklerin FRAP testinden elde edilen antioksidan aktiviteleri

FRAP testinde ise, CUPRAC testinden elde edilenin tam tersi bir durumun söz konusu olduğu görülmektedir. Burada, CAS miktarının artışı ile birlikte aktivitenin de arttığı görülmektedir. CAL:CAS oranının 9:1 olduğu parametrede aktivite değeri 1.75 mg TEs/g olarak gerçekleşirken, oranın 1:9 olduğu parametrede, bu değer, 5.08 mg TEs/g olarak kaydedilmiştir.

Bu bölümde ayrıca, *C. zeylanicum* uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların serbest radikal giderim aktiviteleri de verilmiştir. **Tablo 4.11**'den de görüleceği üzere, uçucu yağın ABTS üzerindeki radikal giderim aktivitesinin DPPH'a göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yağ, DPPH ve ABTS radikal giderim testlerinde sırasıyla % 3.49 (0.30 mg TEs/g örnek) ve % 19.20 (1.03 mg TEs/g örnek) aktivite sergilemiştir. Her iki değer de, pozitif kontrol olarak kullanılan troloks'un radikal giderim etkinliğinden oldukça düşüktür. Bu test sonucunda, ne yağ ana bileşenleri, ne de bu bileşenlerin değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan karışımların her iki radikal üzerinde de aktivite sergilemediği tespit edilmiştir.

Tablo 4.10. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının fosfomolibdenyum, CUPRAC ve FRAP sistemlerinden elde edilen antioksidan aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	Antioksidan aktivite (mg TEs/g örnek) ³		
		Fosfomolibdenyum	CUPRAC	FRAP
1	Uçucu yağ	111.46 ± 6.04 ^a	9.82 ± 0.06 ^a	3.98 ± 0.16 ^c
2	CAL ⁴	26.71 ± 1.90 ^{gh}	6.55 ± 0.03 ^b	1.65 ± 0.01 ^f
3	CAS ⁵	52.96 ± 0.73 ^b	1.47 ± 0.03 ^m	5.36 ± 0.10 ^a
4	CAL:CAS (9:1)	21.04 ± 0.17 ^h	5.92 ± 0.02 ^c	1.75 ± 0.03 ^f
5	CAL:CAS (8:2)	24.66 ± 0.47 ^{gh}	5.23 ± 0.04 ^d	1.94 ± 0.10 ^f
6	CAL:CAS (7:3)	30.70 ± 0.13 ^{fg}	4.92 ± 0.06 ^e	2.45 ± 0.01 ^e
7	CAL:CAS (6:4)	36.04 ± 0.52 ^{ef}	4.37 ± 0.01 ^f	3.14 ± 0.06 ^d
8	CAL:CAS (5:5)	39.42 ± 0.22 ^{de}	3.88 ± 0.01 ^g	3.34 ± 0.04 ^d
9	CAL:CAS (4:6)	44.88 ± 1.55 ^{cd}	3.42 ± 0.01 ^h	3.95 ± 0.06 ^c
10	CAL:CAS (3:7)	50.06 ± 0.09 ^{bc}	2.98 ± 0.03 ⁱ	4.01 ± 0.08 ^c
11	CAL:CAS (2:8)	52.29 ± 0.22 ^{bc}	2.46 ± 0.01 ^k	4.80 ± 0.05 ^b
12	CAL:CAS (1:9)	52.53 ± 0.99 ^{bc}	1.89 ± 0.01 ^l	5.08 ± 0.29 ^{ab}

¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ TEs: Troloks eşdeğeri. ⁴ CAL: (E)-Sinnamaldehit. ⁵ CAS: (E)-Sinnamil asetat.

Tablo 4.11. Uçucu yağın ve ana bileşenlerinin farklı oranlardaki karışımlarının serbest radikal giderim aktiviteleri^{1,2}

No	Örnekler	Serbest radikal giderim aktivitesi			
		DPPH		ABTS	
		İnhibisyon (%)	(mg TEs/g örnek) ³	İnhibisyon (%)	(mg TEs/g örnek)
1	Uçucu yağ	3.49 ± 0.13 ^b	0.30 ± 0.01	19.20 ± 1.10 ^b	1.03 ± 0.06
2	CAL ⁴	ad ⁶	ad	ad	ad
3	CAS ⁵	ad	ad	ad	ad
4	CAL:CAS (9:1)	ad	ad	ad	ad
5	CAL:CAS (8:2)	ad	ad	ad	ad
6	CAL:CAS (7:3)	ad	ad	ad	ad
7	CAL:CAS (6:4)	ad	ad	ad	ad
8	CAL:CAS (5:5)	ad	ad	ad	ad
9	CAL:CAS (4:6)	ad	ad	ad	ad
10	CAL:CAS (3:7)	ad	ad	ad	ad
11	CAL:CAS (2:8)	ad	ad	ad	ad
12	CAL:CAS (1:9)	ad	ad	ad	ad
13	Troloks ⁷	58.13 ± 0.77 ^a	-	93.07 ± 0.05 ^a	-

¹ Aynı sütundaki farklı harfler, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

² Örnekler 20.0 mg/mL konsantrasyonda test edilmiştir. ³ TEs: Troloks eşdeğeri. ⁴ CAL: (*E*)-Sinnamaldehit. ⁵ CAS: (*E*)-Sinnamil asetat. ⁶ ad: Aktif değil. ⁷ Troloks 0.1 mg/mL konsantrasyonda kullanılmıştır.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. *C. zeylanicum* Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu

Literatürde, *C. zeylanicum*'un değişik bitkisel kısımlarından elde edilen uçucu yağların kimyasal kompozisyonunun araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar **Tablo 5.1**'de özetlenmiştir.

Tabloda, yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kullanılan bitkisel kısımlar göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır. Bu sayede, hem aynı bitkisel kısımdan elde edilen uçucu yağ örneklerindeki ortak fitokimyasallardan yola çıkılarak kimyasal profil gözler önüne serilmiş, hem de farklı bitkisel kısımlardan elde edilen yağların kompozisyonlarındaki farklılıklar karşılaştırılabilmiştir.

Tablo 5.1. *C. zeylanicum*'un farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların ana bileşenleri

Bitki kısmı	Ana bileşenler	Kaynak
Yaprak	Öjenol (% 60.24 - 89.82), öjenil asetat (% 0.10 - 19.87), α -felandren (% 0.76 - 6.23), benzil benzoat (% 0.91 - 5.03), linalool (% 1.11 - 3.25), β -karyofilen (% 0.50 - 2.92)	(Joshi, 2019)
Yaprak	Öjenol (% 62.75), öjenol asetat (% 16.36), (<i>E</i>)-sinnamil asetat (% 6.65)	(Santamarina vd., 2015)
Yaprak	Öjenol (% 98.0)	(Jayawardena ve Smith, 2010)
Yaprak	Öjenol (% 73.27), <i>trans</i> - β -karyofilen (% 5.38), linalol (%	(Trajano vd., 2010)

	3.31), alkol sinnamik asetat (% 2.53)	
Yaprak	Öjenol (% 74.9)	(Höferl vd., 2009)
Yaprak	Öjenol (% 79.75), <i>trans</i> -sinnamaldehit (% 16.25)	(Wang vd., 2009)
Yaprak	Öjenol (% 90.2), β -karyofilen (% 2.0)	(Jantan vd., 2008)
Yaprak	Öjenol (% 89.1), linalol (% 4.3), benzil benzoat (% 3.1), sinnamaldehit (% 1.5)	(Dongmo vd., 2007)
Yaprak	Öjenol (% 76.60), linalol (% 8.5), piperiton (% 3.31)	(Raina vd., 2001)
Yaprak	2-Metoksi-3-(2-propenil) (% 74.65), karyofillen (% 8.46)	(Kiran vd., 2016)
Yaprak	1,8-Sineol (% 22.64), <i>o</i> -cymene (% 19.35), α -fellandren (% 9.98), α -pinen (% 5.24)	(Silveira vd., 2012)
Yaprak	Benzil benzoat (% 74.8), α -pinen (% 2.6), linalol (% 2.4), β -pinen (% 1.4), kamfen (% 1.3), limonen (% 1.3), α -fellandren (% 1.2)	(Tira-Picos vd., 2009)
Yaprak	Linalol (% 85.7), öjenol (% 3.1), β -karyofilen (% 2.4), (<i>E</i>)-sinnamaldeht (% 1.7)	(Jirovetz vd., 2001)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 95.89), öjenol (% 1.58)	(Kaskoos, 2019)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 57.97)	(Wang vd., 2018)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 69.88)	(Mahdavi vd., 2017)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 57.83),	(Al-Fekaiki vd., 2017)

	siklohekzan karboksilik asit (% 9.29), 6-oktodekanoik asit (% 8.41)	
Kabuk	Sinnamaldehit (% 63.97), öjenol (% 6.84)	(Jeon vd., 2017)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 67.21), öjenol (% 19.79)	(Jeon vd., 2017)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 79.74)	(Raeisi vd., 2016)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 52.3), α -kopaen (% 11.42), δ -kadinen (% 6.25), siklohekzan, 1-metil-3-(1-metilet) (% 5.2)	(Kazemi ve Mokhtariniya, 2016)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 88.2), benzil alkol (% 8.0), öjenol (% 1.0)	(Şimşek vd., 2013)
Kabuk	(<i>E</i>)-Sinnamaldehit (% 77.72), (<i>E</i>)-sinnamil asetat (% 5.99), 1.8-sineol (% 4.66)	(Andrade vd., 2012)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 90.33)	(Hassani vd., 2012)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 90.3)	(Fathi vd., 2012)
Kabuk	(<i>E</i>)-Sinnamaldehit (% 79.60)	(Golmohammad vd., 2012)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 77.3), kumarin (% 4.3)	(Nenov vd., 2011)
Kabuk	(<i>E</i>)-Sinnamaldehit (% 68.95), benzaldehit (% 9.94), (<i>E</i>)-sinnamil asetat (% 7.44)	(Unlu vd., 2010)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 90.0)	(Jayawardena ve Smith, 2010)
Kabuk	Sinnamaldehit (% 44.2), β -fellandren (% 8.0), β -karyofilen (% 4.3)	(Jantan vd., 2008)

	6.9), α -kopaen (% 4.8), linalol (% 4.8), <i>p</i> -simen (% 4.0), α -felandren (% 2.8)	
Kabuk	(<i>E</i>)-Sinnamaldehit (% 77.1), (<i>E</i>)- β -karyofilen (% 6.0), α -terpineol (% 4.4), öjenol (% 3.0)	(Marongiu vd., 2007)
Kabuk	<i>trans</i> -Sinnamaldehit (% 94.0)	(Politeo vd., 2006)
Kabuk	<i>trans</i> -Sinnamaldehit (% 68.4), limonen (% 13.2), öjenol (% 4.4), linalol (% 2.9), <i>trans</i> -sinnamil asetat (% 2.8)	(Baratta vd., 1998)
Meyve	Linalol (% 27.4), α -pinen (% 4.2), β -pinen (% 1.9)	(Kaul vd., 2003)
Meyve	α -Pinen (% 11.2), β -karyofilen (% 11.0), δ -kadinen (% 13.6), α -muurolol (% 9.8)	(Mallavarapu ve Ramesh, 2000)
Meyve sapı	(<i>E</i>)-Sinnamil asetat (% 36.59), (<i>E</i>)-karyofilen (% 22.36)	(Jayaprakasha vd., 2003)
Tomurcuk	<i>cis</i> - α -Bergamoten (% 27.38), α -kopaen (% 23.05)	(Jayaprakasha vd., 2002)
Çiçek	(<i>E</i>)-Sinnamil asetat (% 41.98), <i>trans</i> - α -bergamoten (% 7.97), karyofilen oksit (% 7.2)	(Jayaprakasha vd., 2000)
Tomurcuk ve çiçek	(<i>Z</i>)-Sinnamil asetat (% 6.1), humulen epoksit I (% 5.0), α -muurolol (% 4.9), α -kadinol (% 2.4), α -humulen (% 2.2), δ -kadinen (% 2.2)	(Kaul vd., 2003)
Sapçık	(<i>E</i>)-Sinnamil asetat (% 58.1-64.5),	(Kaul vd., 2003)

	β -karyofilen (% 9.6-11.1), neril asetat (% 1.4-2.0)	
Dal	(<i>E</i>)-sinnamaldehit (% 4.0), α -felandren (% 3.4), limonen (% 1.6)	(Kaul vd., 2003)

Tablo 5.1'den de görüleceği üzere, *C. zeylanicum*'un farklı bitkisel kısımlarına (yaprak, kabuk, meyve, meyve sapı, tomurcuk, çiçek, sapçık ve dal) ait pek çok uçucu yağ örneği araştırılmıştır. Aynı bitkisel kısımlardan elde edilen yağların fitokimyasal profilleri genellikle birbirlerine benzer bulunurken, farklı bitkisel kısımlarından elde edilen yağlar, birbirlerinden oldukça farklı fitokimyasal profiller sergilemiştir.

C. zeylanicum'un yaprak kısmından elde edilen yağların büyük bir kısmında öjenol'ün ana bileşen olduğu görülmektedir (Dongmo vd., 2007; Höferl vd., 2009; Jantan vd., 2008; Jayawardena ve Smith, 2010; Joshi, 2019; Raina vd., 2001; Santamarina vd., 2015; Trajano vd., 2010; Wang vd., 2009). Diğer yandan, öjenol'ün, yaprak uçucu yağında ana bileşen olmadığı bazı çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda; 2-metoksi-3-(2-propenil), benzil benzoat, 1,8-sineol, *o*-cymene ve linalol ana bileşenler olarak tespit edilmiştir (Jirovetz vd., 2001; Kiran vd., 2016; Silveira vd., 2012; Tira-Picos vd., 2009).

Yapraktan elde edilen yağların aksine, *C. zeylanicum*'un kabuk kısmından elde edilen yağların tamamında, sinnamaldehit ya da izomerlerinin ana bileşen olarak ön plana çıktığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, kabuk uçucu yağındaki sinnamaldehit oranı % 44.20–95.89 arasında değişmektedir. Sinnamaldehit'in yanı sıra, kabuk uçucu yağında ayrıca, çeşitli oranlarda siklohekzan karboksilik asit, 6-oktodekanoik asit, öjenol, α -kopaen, δ -kadinen, siklohekzan, 1-metil-3-(1-metilet), benzil alkol, sinnamil asetat, 1,8-sineol, benzaldehit, β -felandren, β -karyofilen, linalol, *p*-simen, α -felandren, α -terpineol ve limonen'in de bulunduğu rapor edilmiştir (Al-Fekaiki vd., 2017; Andrade vd., 2012; Baratta vd., 1998; Fathi vd.,

2012; Golmohammad vd., 2012; Hassani vd., 2012; Jantan vd., 2008; Jayawardena ve Smith, 2010; Jeon vd., 2017; Kaskoos, 2019; Kazemi ve Mokhtariniya, 2016; Mahdavi vd., 2017; Marongiu vd., 2007; Nenov vd., 2011; Politeo vd., 2006; Raeisi vd., 2016; Şimşek vd., 2013; Unlu vd., 2010; Wang vd., 2018).

C. zeylanicum meyvelerinden ve meyve sapından elde edilen uçucu yağların kimyasal kompozisyonlarının birbirlerinden oldukça farklı oldukları görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, meyve uçucu yağının ana bileşenlerinin linalol, α -pinen ve β -pinene olduğu belirlenirken (Kaul vd., 2003), bir başka çalışmada ise, α -pinen, β -karyofilen, δ -kadinen ve α -muurolol'un önemli oranda bulunduğu bildirilmiştir (Mallavarapu ve Ramesh, 2000). Meyve sapı ile yapılan bir başka çalışmada, (*E*)-sinnamil asetat ve (*E*)-karyofilen'in, yağ ana bileşenleri olduğu rapor edilmiştir (Jayaprakasha vd., 2003).

Çiçek ve tomurcuk uçucu yağları ile yapılan çalışmalarda, sinnamil asetat ve bergamoten'in ortak ana bileşenler olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra, α -kopaen, karyofilen oksit, humulen epoksit I, α -muurolol, α -kadinol, α -humulen ve δ -kadinen'in de önemli miktarda bulunduğu bildirilmiştir (Jayaprakasha vd., 2000; Jayaprakasha vd., 2002; Kaul vd., 2003). Ek olarak, sapçık ve dal uçucu yağları ile yapılan çalışmalarda, sinnamil asetat, β -karyofilen, (*E*)-sinnamaldehit ve α -felandren'in kaydadeğer miktarlarda bulunduğu görülmektedir (Kaul vd., 2003).

Her ne kadar uçucu yağın kimyasal kompozisyonu iklim şartlarına, toprak yapısına, yüksekliğe, bitkinin ontogenetik durumuna, toplanma zamanına vb. bağlı olarak değişkenlik gösterse de, tez çalışması kapsamında *C. zeylanicum* kabuklarından elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonunun [CAL (% 81.39), CAS (% 3.42)], literatürde kabuk uçucu yağları ile elde edilen verilerle tutarlı olduğu tespit edilmiştir.

5.2. AChE İnhibitör Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların AChE inhibitör aktiviteleri Bölüm 4.2'de verilmiştir.

Bölüm 4.2'de de sunulduğu üzere, uçucu yağ, AChE üzerinde % 99.68 oranında inhibitör aktivite göstermiştir (278.72 µg GALAEs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamin'in aktivite değerinden daha yüksektir (% 89.40). Yapılan literatür araştırması sonucunda, *C. zeylanicum* uçucu yağının AChE inhibitör aktivitesinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, bitkinin kabuk ve yaprak kısımlarından elde edilen su, EtOH, MeOH ve DCM:MeOH (1:1) özütlerinin AChE inhibitör aktivitelerinin test edildiği bazı çalışmalar bulunmaktadır (Arachchige vd., 2017; Dalai vd., 2014b; Kumar vd., 2012; Madhavadas ve Subramanian, 2017).

C. zeylanicum'dan elde edilen su özütünün, insülin direnci, hiperglisemi, nöronal kayıp ve bilişsel bozulma ile karakterize, monosodyum glutamat kaynaklı deneysel Alzheimer hastası sıçan modeli üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (Madhavadas ve Subramanian, 2017). HPLC analizi sonucunda, özütün ana bileşenlerinin, CAL (% 53.98), sinnamil alkol (% 19.91) ve proantosiyanidin'ler (% 11.72) olduğu tespit edilmiştir. Özütün, AChE üzerinde, % 76.6 oranında inhibisyon sağladığı rapor edilmiştir.

Bir başka çalışmada, *C. zeylanicum*'un yapraklarından elde edilen EtOH ve DCM:EtOH (1:1) özütleri ile, kabuklarından elde edilen EtOH ve DCM:EtOH (1:1) özütlerinin, *in vitro* AChE inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır (Arachchige vd., 2017). Çalışmanın sonuçlarına göre, özütlerin aktivitesinde, doz artışına paralel olarak artış görülmüştür. Ancak özütler, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamin ile karşılaştırıldığında, oldukça düşük aktivite sergilemiştir. Özütlerin IC₅₀ değeri

804.88 - 966.68 µg/mL aralığında bulunurken, galantamin 2.52 µg/mL aktivite sergilemiştir.

Bir çalışmada ise, *C. zeylanicum* kabuklarından elde edilen EtOH özütünün AChE inhibitör aktivitesi test edilmiş ve 100 µg/mL konsantrasyonda aktivitenin % 40.83 olduğu belirlenmiştir (**Kumar vd., 2012**). Diğer bir araştırmada ise, inhibitör aktivite değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (**Dalai vd., 2014b**). *C. zeylanicum* yapraklarından elde edilen MeOH özütünün test edildiği bu çalışmada, IC₅₀ değerinin 77.78 µg/mL olduğu rapor edilmiştir.

Her ne kadar yukarıda verilen çalışmalarda doğrudan uçucu yağ kullanılmamış olsa da, özütlerin fitokimyasal içeriği göz önünde bulundurulduğunda, tez çalışmasından elde edilen verilerle bir karşılaştırma yapmak mümkündür. Zira yapılan bir çalışmada, *C. zeylanicum* su özütünün, % 53.98 oranında CAL içerdiği görülmektedir (**Madhavadas ve Subramanian, 2017**). Bu durum, tez çalışmasında yağın da ana bileşeni olarak tespit edilen bu maddenin, aynı zamanda, suda çözünebilir nitelikte olduğunu göstermektedir ve tez çalışması ile kıyas yapabilmek için tutarlı bir bulgudur. Bazı çalışmalardan elde edilen sonuçların aksine (**Arachchige vd., 2017**), tez çalışmasından elde edilen AChE inhibisyon değerinin bazı literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmektedir (**Madhavadas ve Subramanian, 2017**). Ancak, tez çalışmasında, AChE inhibitör aktiviteye, CAL'den ziyade CAS'ın daha kuvvetli katkıda bulunduğu görülmektedir. Dolayısıyla, daha sağlıklı bir kıyaslama yapabilmek için, literatürde yer alan söz konusu çalışmada (**Madhavadas ve Subramanian, 2017**), özütün içerisinde CAS bulunup bulunmadığı ve miktarı hakkında bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Bu bilgiye, ilgili çalışma içerisinde yer verilmediği saptanmıştır.

Bölüm 4.2'de ayrıca, uçucu yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın da AChE inhibitör aktiviteleri sunulmuştur. Bu bileşenlerin, uçucu yağa göre daha düşük inhibitör aktivite gösterdiği ve CAL'ın bireysel aktivitesinin CAS'a göre daha

yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, CAL ve CAS'ın değişen oranlarda kombine edilmesiyle ile hazırlanan örneklerin AChE inhibitör aktiviteleri göz önünde bulundurulduğunda, karışım içerisindeki CAS miktarının artması ile birlikte (9:1'den 8:2'ye kadar) aktivitenin önce azalma gösterdiği, CAL:CAS oranının 7:3'ten 3:7'ye kadar değişmesiyle birlikte aktivitenin kaybolduğu ve oranın 3:7'den 1:9'a yükselmesi ile birlikte aktivitede büyük bir artış meydana geldiği görülmektedir. Her ne kadar CAL'in bireysel aktivitesi CAS'dan daha yüksek olsa da, 9:1'den 2:8'e kadar olan karışımlarda bileşenlerin birbiri üzerine antagonistik etkide bulunduğu ve bu nedenle, bu parametrelerdeki aktivitenin, bireysel bileşenler kadar yüksek olmadığı düşünülmektedir. CAL:CAS oranının 1:9 olduğu durumda, aktivitenin, bileşenlerin bireysel aktivitelerinden daha yüksek bulunmasının arkasında yatan mekanizmanın, bu konsantrasyonda, ilgili bileşenlerin birbiri üzerindeki sinerjik etkileşiminden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, CAL'in AChE inhibitör aktivitesine ilişkin bazı çalışmalar bulunmaktadır. Aynı araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada, CAL'in, test edilen bileşikler içerisinde en yüksek AChE inhibitör aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir (Saad vd., 2018; Saad vd., 2019). Bu literatür verilerinin ilkinde, CAL'in AChE inhibitör aktivitesi 18.93 mM (IC₅₀) olarak tespit edilirken (Saad vd., 2018), ikincisinde bu değer 23.93 mM'dır (Saad vd., 2019). Bir çalışmada, CAL'den azometin türevleri sentezlenmiş ve bu türevler içerisinde özellikle C1 ile kodlanan bileşiğin IC₅₀ değerinin 0.01 µM olduğu belirlenmiştir (Chigurupati vd., 2018). Bir başka çalışmada ise, 14 familyaya ait 22 bitkisel uçucu yağ ve bunların bazı bileşenleri AChE inhibitör aktiviteleri açısından test edilmiş ve bu bileşenler içerisinde en yüksek aktiviteyi CAL'in gösterdiği tespit edilmiştir (Kim vd., 2016). Bu araştırmacılara göre, CAL'in AChE inhibitör aktivitesi, muhtemelen spesifik olmayan kimyasal bir inhibisyonudur. CAL'in AChE inhibitör aktivitesine ilişkin yapılan son çalışmada ise, Sprague Dawley ratların CAL ile kronik tedavisinin, AChE'yi inhibe ettiği ve bu sayede beyindeki nörotransmitter seviyesinin arttığı rapor edilmiştir (Jawale vd., 2016).

CAL'in aksine, literatürde, CAS'ın AChE inhibitör aktivitesinin araştırıldığı yalnızca bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, çeşitli kimyasal sınıflara ait (monoterpenler, hidrokarbonlar, asetatlar, alkoller, aldehytler ve ketonlar) bazı bileşiklerin AChE inhibitör aktiviteleri araştırılmış ve CAS'ın, 0.26 OD.mg protein⁻¹.dk⁻¹ aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Taktak ve Badawy, 2019).

Literatürde, CAL ve CAS bileşenlerinin AChE inhibitör aktivitelerinin birlikte değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, özellikle CAL'in AChE inhibitör aktivitesi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların, tez çalışmasında, CAL için elde edilen AChE inhibitör aktivite bulguları ile tutarlı olduğu sonucuna varılmıştır.

5.3. BChE İnhibitör Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların BChE inhibitör aktiviteleri Bölüm 4.3'te verilmiştir.

Yapılan çalışma sonucunda, uçucu yağın BChE inhibitör aktivitesinin % 99.18 olduğu görülmektedir (330.72 µg GALAEs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamin'in aktivite değerinden daha yüksektir (% 74.83).

Literatür araştırması sonucunda, *C. zeylanicum* uçucu yağının BChE inhibitör aktivitesinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, bitkinin kabuk ve yaprak kısımlarından elde edilen su, EtOH, MeOH ve DCM:MeOH (1:1) özütlерinin BChE inhibitör aktivitelerinin test edildiği bazı çalışmalar bulunmaktadır (Arachchige vd., 2017; Dalai vd., 2014b; Kumar vd., 2012; Madhavadas ve Subramanian, 2017).

C. zeylanicum'dan elde edilen su özütünün, monosodyum glutamat kaynaklı deneysel Alzheimer hastası sıçan modelinde, BChE üzerinde % 64.8 oranında

inhibisyon sağladığı rapor edilmiştir (**Madhavadas ve Subramanian, 2017**). Bir başka çalışmada ise, kabuktan elde edilen EtOH ve DCM:MeOH (1:1) özütleri, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamin'den daha yüksek aktivite gösterirken, yapraktan elde edilen EtOH ve DCM:MeOH (1:1) özütlerinin inhibitör aktivitelerinin ise galantamin'e göre ılımlı düzeyde kaldığı belirtilmiştir (**Arachchige vd., 2017**).

C. zeylanicum'dan elde edilen özütlerin BChE inhibitör aktivitelerine ilişkin yapılan çalışmalar yukarıdakilerle sınırlı değildir. Gerçekleştirilen bir çalışmada, *C. zeylanicum* kabuklarından elde edilen EtOH özütünün BChE inhibitör aktivitesi test edilmiş ve 100 µg/mL konsantrasyonda aktivitenin % 51.53 olduğu belirlenmiştir (**Kumar vd., 2012**). Başka bir çalışmada ise, yapraklardan elde edilen MeOH özütünün IC₅₀ değerinin 88.62 µg/mL olduğu rapor edilmiştir (**Dalai vd., 2014b**).

Tez çalışması kapsamında, uçucu yağ varlığında elde edilen BChE inhibisyon değerinin, yukarıda verilen literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Özellikle yapılan bir çalışmada, *C. zeylanicum* su özütünün, % 53.98 oranında CAL içerdiği rapor edilmiştir (**Madhavadas ve Subramanian, 2017**). Tez çalışmasında, bu bileşenin, uçucu yağın en önemli ana bileşenlerinden birisi olduğu göz önünde bulundurulduğunda, elde edilen inhibisyon verisinin, yukarıda belirtilen çalışmadan (**Madhavadas ve Subramanian, 2017**) daha yüksek olmasının, beklenen bir sonuç olduğu ve literatür verisiyle tutarlı olduğu söylenebilir.

Bölüm 4.3'te ayrıca, CAL ve CAS'ın değişen oranlarda kombine edilmesi sonucunda oluşturulan karışımların BChE inhibitör aktivitelerine de yer verilmiştir. Örneklerin, AChE inhibitör aktivite testinden elde edilenlere benzer bir aktivite profili sergilediği görülmektedir. Karışım oranının 9:1'den 6:4'e kadar değişmesiyle birlikte BChE inhibisyonu kademeli olarak azalmış, oranın 5:5 ve 4:6 olduğu deneylerde herhangi bir aktivite gözlenmemiş ve 4:6'dan 1:9'a kadar olan parametrelerde aktivitede tekrar kademeli bir artış gerçekleşmiştir. Bölüm 4.2'de elde edilen verilerden farklı olarak,

bu test sisteminde, 7:3, 6:4 ve 3:7'lik karışımlarda da aktivite gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, örneklerin BChE inhibitör aktivitelerinin, AChE inhibitör aktivitelerinden daha etkili olduğunu söylemek mümkündür. Diğer yandan, Bölüm 4.2'de sunulan verilerde, artan CAS miktarının aktivitede önemli ölçüde artışa yol açtığı tespit edilirken, burada, CAL miktarının, aktivite üzerinde CAS'a göre daha baskın bir faktör olduğu görülmektedir. Zira, CAL miktarının maksimum olduğu karışımın (9:1) inhibitör aktivitesi % 78.78 iken, CAS miktarının maksimum olduğu karışımında (1:9) bu değer % 54.44'e gerilemiştir. Karışımların hiç birisi, CAL'in bireysel aktivitesi kadar yüksek inhibitör etkinlik sergileyememiştir. Bu durum, söz konusu iki bileşenin birbiri üzerinde aktiviteyi sınırlayıcı etki gösterdiğini düşündürmektedir. Özellikle artan CAS miktarının, CAL'in inhibitör aktivitesi üzerinde antagonistik etki oluşturduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, karışımların hiç birisinin (9:1 hariç) CAS'ın bireysel aktivitesi kadar etkin olmaması da, bu iki bileşenin birbiri üzerinde antagonist etkide bulunduğu varsayımını destekler niteliktedir.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, CAL'ın BChE inhibitör aktivitesi üzerine yapılmış yalnızca bir adet çalışmaya ulaşılrken (**Evtyugin vd., 1998**), CAS ve CAL-CAS ikilisinin BChE inhibitör aktivitelerine ilişkin herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bu durum, burada sunulan verilerin, literatür açısından ilk kayıt niteliği taşıdığını göstermektedir. Yukarıda bahsedilen çalışmada, benzaldehit ve sinnamaldehit türevlerinin, hidrazonyum iyonlarından dolayı, BChE üzerinde inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir (**Evtyugin vd., 1998**). Tez çalışması kapsamında, CAL'in BChE inhibitör aktivitesine ilişkin elde edilen verinin, bu çalışmadan elde edilenler ile uyumlu olduğu görülmektedir.

5.4. MAO-A İnhibitör Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların MAO-A inhibitör aktiviteleri Bölüm 4.4'te verilmiştir.

İlgili bölümden de görülebileceği üzere, *C. zeylanicum* uçucu yağı, MAO-A üzerinde % 96.44 oranında inhibisyon sağlamıştır. Bu değer, bu test sisteminde pozitif kontrol olarak kullanılan rasagilin'e oldukça yakındır. Dolayısıyla, yağın, 2.0 mg/mL konsantrasyonda oldukça yüksek bir etkinlik sağladığı ifade edilebilir.

Bölüm 4.4'te ayrıca, yağ ana bileşenlerinin ve bu bileşenlerin değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan örneklerin de MAO-A inhibitör aktivitelerine ilişkin sonuçlar verilmiştir. Uçucu yağda % 80'in üzerinde bir oranla temsil edilen CAL'in inhibitör aktivite düzeyinin, uçucu yağa oldukça yakın olduğu görülmektedir. Bu durum, yağın aktivitesine katkıda bulunan temel bileşenin CAL olduğunu göstermektedir. CAS ise, CAL'in neredeyse yarısı kadar etkinlik sergilemiştir. Ana bileşen kombinasyonlarıyla yapılan denemelerden elde edilen verilerin de bileşenlerin bireysel aktiviteleri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Kombinasyon içerisindeki CAL oranının en yüksek olduğu parametrede (9:1) aktivite düzeyi yüksek iken, CAS miktarının artışına paralel olarak aktivitenin de düştüğü gözlemlenmiştir. En düşük aktivite, CAS miktarının en yüksek olduğu parametreden (1:9) elde edilmiştir. Artan CAS miktarının aktivite üzerindeki negatif etkisi, bu bileşenin, CAL üzerinde derişime bağlı bir antagonistik etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, *C. zeylanicum*'un MAO-A üzerinde inhibitör aktivitesinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, tez çalışmasının bu bölümünden elde edilen verilerin, literatür açısından ilk kayıt olduğu söylenebilir.

Literatürde, CAS'ın MAO-A inhibitör aktivitesine ilişkin herhangi bir rapora ulaşılamamıştır. Benzer şekilde, CAL'in MAO-A üzerindeki etkinliğinin test edildiği çalışmaların sayısı da oldukça azdır. Dolayısıyla, tez çalışması kapsamında gerek *C. zeylanicum* uçucu yağına, gerekse yağ ana bileşenlerine ilişkin sunulan verilerin literatür açısından önemli bir katkı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, araştırmacılar, MAO katalizine ait metabolik yolu karakterize etmeye çalışmışlardır (**Kuttab vd., 2001**). Bu amaçla, rat karaciğer mikrozomlarında *e*-fenil-*trans*-1-(2-fenilsiklopropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin'in metabolik rotasını takip etmişlerdir. Bu süreçte 3 temel metabolik yolun teşhisini yapan araştırmacılar, bu metabolik yollardan birisinde, adı geçen bileşiğin N-dealkilasyonu sonucunda, 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin ve sinnamaldehit'in oluştuğunu tespit etmişler ve bu nedenle, adı geçen bileşiklerin, MAO inhibisyonunda önemli rol oynadıklarını rapor etmişlerdir.

CAL'in MAO inhibisyonu mekanizmasının aydınlatılmaya çalışıldığı bir çalışmada, siklopropilamin'lerin, oksidatif halka açılma reaksiyonu yoluyla CAL'a dönüştüğü ve bu durumun, inhibisyona giden yolun önemli bir aşaması olduğu belirtilmiştir (**Kim vd., 1991**). Aynı araştırma grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, siklopropilamin'lerin, α -sililamin'lerin ve hidrazin'lerin, MAO-A üzerindeki inaktivasyon mekanizması araştırılmıştır. Bu bileşikler içerisinde, özellikle siklopropilamin'lerin, siklopropan halka açılma reaksiyonu yoluyla CAL'a dönüşerek inhibitör aktivite sergilediği tespit edilmiştir (**Kim vd., 1995**).

CAL'in inhibitör aktivitesinin, kimyasal yapısında bulunan aldehit grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, yapısında aldehit grubu bulunan bir başka fitokimyasal olan perillaldehit'in, MAO-A üzerindeki inhibitör aktivitesinin (IC_{50}) 112.5 μ g/mL olduğu ve bu değerin, bu bileşenin izole edildiği uçucu yağın aktivite potansiyeline oldukça yakın olduğu rapor edilmiştir (IC_{50} = 159.1 μ g/mL) (**Sadaoui vd., 2018**). Bu nedenle araştırmacılar, yağın inhibitör aktivitesinden sorumlu bileşenin perillaldehit olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun, tez çalışmasından elde edilen verilerle tutarlı olduğu görülmektedir.

5.5. MAO-B İnhibitör Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların MAO-B inhibitör aktiviteleri Bölüm 4.5'te verilmiştir.

Uçucu yağ, pozitif kontrol olarak kullanılan rasagilin'e yakın bir inhibisyon oranı sergilemiştir. Bölüm 5.4'te de ifade edildiği gibi, literatürde, *C. zeylanicum*'un uçucu yağ ve/veya özütlerinin MAO inhibitör aktivitesine ilişkin yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Yağın ana bileşenlerinin inhibitör aktiviteleri değerlendirildiğinde, MAO-A test sistemindekine benzer bir aktivite profili ile karşılaşılmaktadır. Ana bileşen CAL'in aktivite düzeyinin rasagilin eşdeğeri cinsinden ifadesinin, uçucu yağ ile aynı olduğu görülmektedir. Bu durum, yağın inhibitör aktivitesinden sorumlu temel bileşenin CAL olduğunu düşündürmektedir. CAS'ın ise, CAL'in neredeyse yarısı oranında etkinlik sergilediği anlaşılmıştır.

Yağ ana bileşenlerinin bireysel aktivite potansiyelleri ile, bu bileşenlerin değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan örneklerin aktivite potansiyelleri arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. CAL oranının yüksek olduğu kombinasyonlarda aktivite değeri hem CAL'in, hem de uçucu yağın aktivite değerine oldukça yakın bulunmuştur. Ancak, CAL oranının giderek azaldığı kombinasyonlarda, aktivitede de paralel olarak düşüş gözlenmiştir. CAL:CAS oranının 1:9 olduğu kombinasyondan elde edilen veri, en düşük inhibisyon oranını yansıtmaktadır. Bu durum, aktiviteyi sınırlayan bileşenin CAS olduğunu ve CAL üzerinde doza bağlı olarak antagonistik etkide bulunduğunu göstermektedir.

Bölüm 5.4'te, CAS'ın MAO-A üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı herhangi bir literatür çalışmasının bulunmadığı belirtilmişti. Benzer şekilde, literatürde, bu bileşiğin MAO-B üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı herhangi bir çalışma da

bulunmamaktadır. Yine aynı bölümde belirtildiği üzere, CAL'in MAO-B üzerindeki etkinliğinin mercek altına alındığı çalışmaların sayısı da sınırlıdır (Kim vd., 1995; Kim vd., 1991; Kuttub vd., 2001; Williams vd., 1992). Bu çalışmaların ortak noktası, CAL'in MAO inhibitör aktiviteye önemli ölçüde katkıda bulunduğu ve bu katkının da özellikle molekülde yer alan aldehit grubundan kaynaklandığıdır. Bir literatür verisi, aldehit grubuna sahip bileşiklerin kayda değer MAO-B inhibisyonu sağladıklarına ilişkin önemli bir örnektir (Sadaoui vd., 2018). Bu çalışmada, yapısında aldehit grubu bulunan bir fitokimyasal olan perilladehit'in, MAO-B üzerindeki inhibitör aktivitesinin (IC_{50}) 40.5 $\mu\text{g/mL}$ olduğu ve bu değerin, bu bileşenin izole edildiği uçucu yağın aktivite potansiyeline önemli ölçüde katkıda bulunduğu rapor edilmiştir ($IC_{50} = 98.9 \mu\text{g/mL}$). Bu durum, tez çalışmasından elde edilen verileri destekler niteliktedir.

5.6. $A\beta_{1-42}$ Birikiminin İnhibisyonu

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların, kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini inhibe etme potansiyelleri Bölüm 4.6'da verilmiştir.

C. zeylanicum uçucu yağı, kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikiminin inhibisyonu testinde % 57.78 oranında etkinlik göstermiştir. Bu değer, bu test sisteminde pozitif kontrol olarak kullanılan kurkumin'in sergilediği değerin üzerindedir. Dolayısıyla, uçucu yağın, $A\beta_{1-42}$ birikimini, pozitif kontrol derecesinde inhibe etmeyi başardığı görülmektedir. Uçucu yağ ana bileşenlerinin, yağ kadar yüksek etkinlik sergileyemediği ve CAS'ın aktivite düzeyinin, CAL'den daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Adı geçen bileşenlerin aktivite değerleri % 28.68-34.68 aralığında kalmıştır.

Her ne kadar, CAS'ın aktivitesinin CAL'e göre daha yüksek olmasından dolayı, CAS miktarının daha yüksek olduğu karışımlarda, aktivitenin bu duruma paralel

olarak artması beklense de, gerçekte biraz daha farklı bir aktivite profili elde edilmiştir. CAL miktarının nispeten daha yüksek olduğu parametrelerde (8:2, 7:3, 6:4), aktivite düzeyi her iki bileşenin de üzerinde çıkmıştır. Karışım oranının 5:5, 4:6, 3:7 ve 2:8 olduğu parametrelerden elde edilen sonuçlar, bileşenlerin bireysel aktivitelerinden yüksek bulunurken, oranın 1:9 olduğu parametreden elde edilen verinin, diğer parametrelerden elde edilenlerden çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle bu parametreden elde edilen verinin, CAS'ın bireysel aktivitesi ile paralellik gösterdiği düşünülmektedir.

Her ne kadar Bölüm 4.6'da sunulan verilerle, uçucu yağ ana bileşenlerinin birbiri üzerindeki etkisine ilişkin bir yargıya varmak zor olsa da, bileşenlerin aynı karışım içerisinde sergiledikleri aktivite değerlerinden yola çıkarak, birbirleri üzerinde sinerjik etkileşimde bulundukları söylenebilir. Zira, karışım oranının 4:6 olduğu parametreden elde edilen verinin dışında, elde edilen diğer tüm veriler bu görüşü destekler niteliktedir. Dolayısıyla, bu iki bileşenin, birlikte hareket etmek suretiyle $A\beta_{1-42}$ birikimini daha etkili bir şekilde inhibe edebileceği düşünülmektedir.

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların, Cu^{2+} tarafından indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini inhibe etme potansiyelleri ise Bölüm 4.7'de verilmiştir.

İlgili bölümden de görüleceği üzere, *C. zeylanicum* uçucu yağı, Cu^{2+} tarafından indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini % 84.53 oranında inhibe etmiştir (4.71 μg CEs/g örnek). Bu değer, pozitif kontrol olarak kullanılan kurkumin'den daha yüksektir. Örneklerin, kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ birikimini inhibe etme kapasitelerinin araştırıldığı Bölüm 4.6'da olduğu gibi, burada da, yağ ana bileşenleri, uçucu yağın kendisi kadar yüksek aktivite sergileyememiştir. Ancak burada, CAL ve CAS varlığında elde edilen değerler, Bölüm 4.6'dakilere göre oldukça yüksek ve uçucu yağın aktivitesine oldukça yakın değerlerdir. CAL:CAS oranının 9:1'den 6:4'e kadar

değişmesiyle birlikte aktivite düzeyinde düzenli bir artış meydana gelmiştir. Bu durum, azalan CAL miktarına karşı, giderek artan CAS miktarının, aktiviteyi artırdığını düşündürmektedir. Bu bulgu, bileşenlerin bireysel aktiviteleri ile uyumludur. Ancak, CAL:CAS karışımının 5:5 ve sonraki değerlerinde, aktivite düzeyinde azalma veya artma yönünde anlamlı bir eğilim tespit edilememiştir. Fakat bahsi geçen parametrelerde, aktivitenin, en azından bileşenlerin bireysel aktivite düzeyinin altına düşmediği ve pozitif kontrol olarak kullanılan kurkumine oldukça yakın bir düzeyde olduğu görülmektedir.

Cu^{2+} iyonları, A β peptit birikiminin teşvik edilmesine ve buna bağlı olarak toksik bir ürün olan A β peptit miktarının artmasına neden olmaktadır. Her ne kadar, Cu^{2+} iyonlarının, amilod materyalden fibril oluşumuna ve birikimine doğru giden değişime aracılık ettiği bilinse de, bu mekanizma, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Smith vd., 2007).

Literatürde, çeşitli *Cinnamomum* türlerinden elde edilen özüt ve/veya uçucu yağların, A β proteininin birikimini engellediğine ilişkin çeşitli raporlar mevcuttur. Ancak, *C. zeylanicum*'dan elde edilen özüt ve/veya uçucu yağın ve yağ ana bileşenlerden birisi olan CAS'ın, A β proteini üzerindeki inhibitör aktivitesinin ele alındığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, tez çalışmasından elde edilen veriler, bu alan için ilk kayıt niteliği taşımaktadır.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, uçucu yağ ana bileşenlerinden CAL'in A β proteini üzerindeki inhibitör etkisine ilişkin bazı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, CAL'in, nöronal SHSY5Y hücrelerinde, A β proteininin birikimi üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmış ve böylelikle bu bileşiğin nöroprotektif potansiyelinin açığa çıkarılması amaçlamıştır (Emamghoreishi vd., 2019). Bu çalışma sonucunda, N-metil-D-aspartat ve adenosin reseptörlerinin baskılanmasında ve ryanodin reseptörlerinin uyarılmasında, CAL'in A β toksisitesi üzerindeki inhibitör etkisinin önemli rol oynadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, glikojen

sentaz kinaz-3 beta enziminin inhibe edilmesinin, CAL'in bu etkinliğine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir.

Bir başka çalışmada, CAL'in, farelerde lipopolisakarit kaynaklı nöroinflamasyona karşı hafızayı kuvvetlendirme üzerindeki etkisi araştırılmıştır (El-ezz vd., 2018). CAL, tek bir dozluk (0.8mg/kg, i.p.) lipopolisakarit enjeksiyonundan sonra, 50 mg/kg i.p. doz değerinde uygulanmış ve lipopolisakarit kaynaklı öğrenme ve hafıza bozukluğu, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve nöronal apoptozisi önemli ölçüde iyileştirdiği tespit edilmiştir. CAL'in ayrıca, farelerin beyinde A β ₁₋₄₂ proteininin birikimini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir.

Bir diğer çalışmada, her ne kadar, CAL'in, beyinde oluşan amiloid fibriller üzerindeki inhibitör etkinliğinin yerine, tavuk yumurtası beyaz lizozimindeki amiloid fibril oluşumuna etkisi araştırılsa da, hedef molekül aynı olduğundan, sonuçları açısından büyük önem arz etmektedir (Seraj vd., 2018). Çalışmada, CAL'in, düşük dozlarda bile, olgun fibrillerin yerine protofibrillerin oluşumunu teşvik ederek etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Benzer bulgular başka araştırmacılar tarafından da yayınlanmıştır. Yapılan bir çalışmada, ana bileşen olarak yüksek oranda CAL içeren *C. verum* özütünün, tavuk yumurtası beyaz lizozimindeki amiloid fibril oluşumu üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmıştır (Ramshini vd., 2015). Özüt yokluğunda inkübasyondan 48 saat sonra tipik amiloid fibriller ortaya çıkarken, 0.1-1.0 mg/mL konsantrasyon aralığında özüt kullanımı ile birlikte, fibril oluşumunun kaydadeğer ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Özütün, proteinin stabilizasyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ve böylelikle amiloid yapı ile rahatlıkla etkileşime girerek fibril oluşumunu engellediği belirlenmiştir.

Her ne kadar literatürde CAS'ın inhibitör aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu yer almasa da, CAL'ın amiloid beta proteinini inhibe etme potansiyeli hakkında

yayınlanan veriler, tez çalışmasından elde edilen verilerle uyumludur. Zira, tez çalışmasında, CAL de kaydadeğer bir aktivite sergilemiştir. Bu çalışmada, CAS'ın inhibitör aktivitesine ilişkin elde edilen verilerin doğrulanması edilmesi amacıyla, literatüre ilave çalışmaların eklenmesine ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

5.7. α -Amilaz İnhibitör Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların α -amilaz inhibitör aktiviteleri Bölüm 4.8'de verilmiştir.

İlgili bölümden de görüleceği üzere, *C. zeylanicum* uçucu yağı, α -amilaz üzerinde % 15.25 oranında inhibisyon sağlamıştır. Bu değer, yağın diğer aktiviteleri ile kıyaslandığında oldukça düşük bulunmuştur. Bu değer aynı zamanda, pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz'un neredeyse $\frac{1}{4}$ 'ü kadardır.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, *C. zeylanicum* uçucu yağının α -amilaz inhibitör aktivitesine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, CAL'in, değişik çalışmalarda araştırmacılar tarafından elde edilen özütlerin de ana bileşeni olduğu göz önünde bulundurulduğunda, özütlerle yapılan çalışmaları, tez çalışmasından elde edilenlerle kıyaslamak tutarlı sonuçlar doğuracaktır. Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda, *C. zeylanicum* özütlerinin, α -amilaz karşısında çeşitli düzeylerde inhibitör aktivite sergilediği görülmektedir.

Bazı araştırmacılar *C. zeylanicum* özütlerinin α -amilaz üzerinde kaydadeğer ölçüde inhibitör aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada, farklı bitkisel özütlerin, α -amilaz'ın bir malto-oligomer substratı olan 2-kloro-4-nitrofenil- β -D-maltoheptozid'in bölünme hızı üzerindeki etkinliği ölçülmüştür (Takács vd., 2017). Liyofilize edilmiş su özütlerinin varlığında ve yokluğunda, insan tükürük α -amilaz'ı tarafından katalize edilen hidroliz oranları belirlenmiş ve *C. zeylanicum* özütünün, kaydadeğer inhibitör aktivite sergilediği bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından

yapılan bir değerlendirmede, *C. zeylanicum*'un, pankreas α -amilaz'ını inhibe ederek bağırsaktan glukoz emilimini azaltma potansiyeli olduğu gösterilmiştir (**Ranasinghe vd., 2012**). *C. zeylanicum*'un, deneysel hayvanlarda, diyabetle ilişkili kilo kaybının azaltılması, açlık kan şekerinin, LDL ve HbA1c'nin düşürülmesi ve HDL kolesterolün arttırılması gibi etkilerinin olduğu vurgulanmıştır. Bitkinin ayrıca, insülin direnciyle ilişkili metabolik düzensizlikleri de önemli ölçüde iyileştirdiği rapor edilmiştir.

Yukarıda sunulan çalışmaların yanı sıra, *C. zeylanicum*'dan farklı çözücülerle elde edilen özütlerin, α -amilaz üzerinde düşük aktivite gösterdiğini belirten literatür verileri de mevcuttur. Bir alışmada, Hindistan orijinli iki farklı *Cinnamomum* türünden (*C. zeylanicum* ve *C. ceyminum*) elde edilen su özütlerinin anti-hiperglisemik etkisi araştırılmıştır (**Puttaswamy vd., 2018**). Çalışma sonucunda, *C. zeylanicum* ztnn düşük α -amilaz inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum*'dan elde edilen su-MeOH ztnn, STZ ile uyarılmış tip I diyabet hastası sıçanlardaki tedavi edici etkinliği araştırılmıştır (**Ozkol vd., 2013**). Diyabet gelişimi, tek doz i.p. STZ enjeksiyonu ile gerçekleştirilmiş (65 mg/kg vücut ağırlığı) ve sıçanlara 28 gün boyunca günlük 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda bitki özütü verilmiştir. ztn, açlık kan şekerini düzenleme ve α -amilaz inhibisyonu konularında kaydadeğer aktivite gösteremediği, ancak, lipid profilini iyileştirdiği, azalmış glutatyon içeriğini artırdığı ve eritrosit, retina ve lens dokularındaki lipid peroksidasyonu seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir.

Literatürde, yukarıda verilen birbirine zıt aktivite bulgularına ilave olarak, farklı *C. zeylanicum* ztlerinin, farklı bitkisel kısımların ya da özüt hazırlanırken uygulanan farklı yöntemlerin, α -amilaz inhibisyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bazı çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, kaynatma işleminin, *C. zeylanicum* ztnn sindirim enzimleri üzerindeki etkisi araştırılmış ve kaynatılmamış özütün, kaynatılmış olana göre α -amilaz üzerinde daha yüksek inhibitör aktiviteye neden olduğu belirlenmiştir (**Fernando vd., 2019**). Bir başka çalışmada, *C. zeylanicum*'dan

elde edilen ve % 100 tarçın iç kabuğu içeren Sri Lanka pazarındaki dört farklı katma değerli tarçın ürününün α -amilaz inhibitör aktivitesi araştırılmış ve tarçın örnekleri arasında en yüksek α -amilaz inhibitör aktivite, tarçın çubuğunun % 80 sulu metanol özütü tarafından sergilenmiştir (**Wickramasinghe vd., 2018**). Bir başka araştırma grubu ise dört farklı *C. zeylanicum* özütünün α -amilaz inhibitör aktivitesini araştırmış ve proantosiyeninlerce zengin atomize özütün diğerlerine göre daha yüksek aktivite gösterdiğini rapor etmiştir ($IC_{50} = 2.6 \mu\text{g/mL}$) (**de Souza vd., 2018**).

Tez çalışmasından elde edilen bulgular, *C. zeylanicum* uçucu yağının zayıf düzeyde α -amilaz inhibisyonu sergilediğini göstermektedir. Her ne kadar *C. zeylanicum*'un α -amilaz inhibitör aktivitesine ilişkin literatürde birbirinden farklı veriler bulunsada, tez çalışmasından elde edilen verilerin, yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir (**Ozkol vd., 2013; Puttaswamy vd., 2018**).

Yağ ana bileşenleri ise, uçucu yağın kendisinden oldukça farklı bir aktivite profili sergilemiştir. Yağın % 80'inden fazlasını oluşturan CAL'ın saf formu, α -amilaz üzerinde % 21.30 oranında inhibitör etkinlik gösterirken, CAS'ın aktivite değeri % 7.29'da kalmıştır. Elde edilen her iki değer de, pozitif kontrol olarak kullanılan akarboz'un inhibitör aktivite potansiyelinin oldukça altındadır.

Bölüm 4.8'de de ifade edildiği gibi, yağ ana bileşenlerinin çeşitli oranlarda kombine edilmesi ile oluşturulmuş karışımların aktiviteleri ters parabolik bir eğri oluşturmaktadır. CAL:CAS oranının 9:1 olduğu parametrede aktivite değerinin % 32.65 olduğu tespit edilmiştir. Bu değer, oranın 6:4'e kadar değişmesiyle birlikte kademeli olarak artış göstermiştir. Bu noktadan sonra, oranın 2:8 olduğu parametreye kadar aktivitede tekrar düşüş gözlemlenmiş ve CAL:CAS oranının 1:9 olduğu kombinasyonun test edildiği parametrede aktivite tamamen kaybolmuştur.

Karışımların aktivite değerleri ile, bileşenlerin bireysel aktivitelerinin birbiriyle tutarlı olduğu görülmektedir. CAL'in CAS'a göre yüksek olan aktivitesi,

kombinasyonların denendiği testlerin sonuçlarına da yansımıştır. Özellikle karışımdaki CAL oranının yüksek olduğu testlerde, aktivite değerleri nispeten daha yüksek bulunmuştur. CAS oranının yükseldiği parametrelerde ise aktivite değerinin düştüğü gözlemlenmiştir. CAL oranının 6'dan 1'e kadar azaldığı parametrelerde, orandaki bu değişime paralel olarak, aktivite düzeyinde de azalma gözlemlenmiştir. 9:1 ile 6:4 arasındaki parametrelerde, CAL oranının düzenli aralıklarla azalmasına rağmen aktivitede artış gözlenmesi, CAL'in aktivitesi üzerinde CAS'ın sinerjik etki gösterdiğini düşündürmektedir. Ancak, 6:4'ten 1:9'a kadar olan parametrelerde CAS miktarının tek başına artışı yeterli olmamış, CAL miktarının, aktivite için gerekli miktarın altına düşmesine bağlı olarak inhibisyon değerinin de düştüğü tespit edilmiştir.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, CAS'ın α -amilaz inhibitör aktivitesine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak CAL'in bu enzim üzerindeki inhibe edici özelliğine ilişkin bazı çalışmalar mevcuttur. Araştırmacılar, CAL'in, α -amilaz aktivitenin regülasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunduğunu, CAL takviyesinin, diyabetik hayvanlarda glikoz ve lipid homeostazisini geliştirdiğini ifade etmiş ve bu durumun, diyabetik müdahale için yeni bir seçenek olabileceği vurgulamışlardır (Zhu vd., 2017). Bir başka çalışmada ise, bitki özütlerindeki α -amilaz inhibitörlerinin kimyasal ve biyolojik profilleri araştırılmış ve test edilen özütler içerisinde, *C. zeylanicum*'da, α -amilaz inhibisyonundan sorumlu ana bileşenin CAL olduğu rapor edilmiştir (Okutan vd., 2014).

Bölüm 4.8'de sunulan veriler göz önünde bulundurulduğunda, CAL'in α -amilaz inhibitör aktivitesinin, CAS'a göre kaydadeğer oranda yüksek olduğu ve bu durumun, CAL ve CAS'ın değişen oranlarda kombine edilmesi ile hazırlanan örneklerin aktivitelerine doğrudan yansıdığı görülmektedir. Tez çalışması kapsamında, CAL'e ilişkin elde edilen bireysel aktivite verisi ile, yukarıda sunulan literatür verilerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

5.8. Tirozinaz İnhibitör Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların, tirozinaz inhibitör aktiviteleri Bölüm 4.9'da verilmiştir.

Bölüm 4.9'dan da görüleceği üzere, *C. zeylanicum* uçucu yağı, tirozinaz üzerinde % 18.08 oranında inhibitör aktivite sergilemiştir. Bu değer, bu test sisteminde pozitif kontrol olarak kullanılan kojik asit'in inhibitör aktivitesinden oldukça düşüktür.

Literatürde, *C. zeylanicum* uçucu yağının tirozinaz inhibitör aktivitesine ilişkin bazı çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, aralarında *C. zeylanicum*'un da bulunduğu 19 farklı bitki türünden elde edilen uçucu yağın tirozinaz inhibitör aktivitesi değerlendirilmiştir (Aumeeruddy-Elalfi vd., 2016). Çalışmanın sonuçlarına göre, *C. zeylanicum* uçucu yağı, pozitif kontrol olarak kullanılan kojik asit'e kıyasla kaydadeğer aktivite göstermiştir. Bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum* kabuğundan elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonu araştırılmış ve yağın % 77.1 oranında CAL içerdiği tespit edilmiştir (Marongiu vd., 2007). Uçucu yağ, önemli ölçüde tirozinaz inhibitör aktivite göstermiş ve tirozin'den melanin oluşumunu azaltmıştır. Yağ ayrıca, tirozinaz inhibitör aktivitesinden dolayı elma homojenatının kahverengileşmesini geciktirmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, CAL'in, inhibitör aktiviteden sorumlu bileşenlerden birisi olabileceğini ifade etmişlerdir.

İlgili bölümde ayrıca, uçucu yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın da tirozinaz inhibitör aktivitelerine yer verilmiştir. CAL, tirozinaz üzerinde % 83.75 oranında inhibitör aktivite gösterirken, CAS % 45.58'lik bir inhibisyon sergilemiştir. Her iki bileşenin bireysel aktivitesinin de uçucu yağdan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, yağ içerisinde, bu bileşenlerin aktivite potansiyellerini sınırlayan diğer bazı fitokimyasalların varlığını düşündürmektedir. Uçucu yağın büyük bir kısmının CAL'den meydana geldiği ve bu bileşenin bireysel inhibitör aktivitesinin, pozitif

kontrol olarak kullanılan kojik asit'e oldukça yakın bir değer olması, yağda bulunan bazı minör bileşenlerin muhtemel antagonistik etkisinin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın değişen oranlarda kombine edilmesiyle hazırlanan örneklerin tirozinaz inhibitör aktiviteleri de Bölüm 4.9'da sunulmuştur. Karışımların aktivite değerlerinin, bu bileşenlerin bireysel aktivite potansiyelleri ile son derece uyumlu olduğu belirlenmiştir. CAL'in CAS karşısındaki yüksek aktivite değeri, karışımlardan elde edilen sonuçların tümüne yansımıştır. CAL konsantrasyonunun yüksek olduğu kombinasyonlardan düşük olduğu kombinasyonlara doğru gidildikçe tirozinaz inhibisyonunda da azalma görölmüştür. CAL:CAS oranının 9:1 olduğu kombinasyonun sergilediği inhibitör aktivite değeri % 86.85 iken (bu değer pozitif kontrolden de yüksektir), oranın 1:9 olduğu parametrede aktivite değeri % 36.26'ya gerilemiştir. Aktivitedeki bu düşüş, doğrudan CAL miktarının azalmasına bağlı olabileceği gibi, artan CAS konsantrasyonunun CAL üzerindeki antagonistik etkisinin de aktivite düşüşüne neden olabileceği değerlendirilmiştir.

C. zeylanicum uçucu yağının aktivite potansiyeline ilave olarak, literatürde, CAL'in tirozinaz inhibitör aktivitesi konusunda yapılmış bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, pek çok *Cinnamomum* türünün ana bileşeni olduğu bilinen CAL'in, etkili bir tirozinaz inhibitörü olduğu rapor edilmiştir (**García vd., 2017**). Bir başka çalışmada ise, aktivite potansiyelinin araştırılması amacıyla incelenen bazı benzoilhidrazon'ların, tirozinaz'ı, CAL kadar etkili inhibe ettikleri belirtilmiştir (**Yan vd., 2014**). Sonuçları açısından ilginç olan bir diğer çalışmaya göre ise, melanosit uyarıcı hormon ve CAL ile uyarılmış B16 melanom hücrelerinde melanin içeriği ve tirozinaz aktivitesi düşmekle kalmamış, aynı zamanda, sitotoksite sergilenmeden tirozinaz ekspresyonu da azalmıştır (**Chou vd., 2013**). Bir başka araştırma grubu ise, CAL'in tirozinaz inhibitör aktivitesinin (IC_{50}) 4.04 mg/mL olduğunu ve bu bileşenin inhibisyon sabitinin (K_i) 2.38 mg/mL olarak belirlendiğini rapor etmiştir (**Chang**

vd., 2013a). Literatürde CAL'in tirozinaz inhibitör aktivitesini destekleyici bir diğer bulgu daha bulunmaktadır (**Marongiu vd., 2007**). *C. zeylanicum*'un tirozinaz inhibitör aktivitesini inceleyen bu araştırmacılar, bitkinin aktivitesinden sorumlu bileşenin CAL olduğunu ifade etmişlerdir.

Yukarıda verilen bilgilere ilave olarak, literatürde, CAL hibritlerinin ve bazı CAL türevlerinin tirozinaz inhibitör aktivitelere ilişkin bazı bulgular da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, CAL-GABA hibritinin etkili bir tirozinaz inhibitörü olduğu rapor edilmiştir (**Liu vd., 2016b**). Bir başka çalışmada, birer CAL türevi olan α -bromosinnamaldehit, α -klorosinnamaldehit ve α -metilsinnamaldehit'in tirozinaz üzerindeki inhibitör aktivitesi araştırılmıştır (**Cui vd., 2015**). Bileşiklerin, tirozinaz üzerinde hem monofenolaz hem de difenolaz aktivitesini ve *o*-kinon oluşumunu azaltabileceği ve bu inhibisyonun geri dönüşümlü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu türev bileşiklerin, enzimin bakır iyonları ile metal etkileşimi oluşturmamaları, aktif bölge merkezinin amino asitleri ile etkileşime girdikleri belirtilmiştir. CAL türevleri ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, benzaldehit tiyosemikarbazon'un bir türevi olan *trans*-CAL tiyosemikarbazon'un, tirozinaz enziminin hem monofenolaz hem de difenolaz aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (**Zhu vd., 2009**). Aldehit grubunun ayrıca, CAL'in tirozinaz inhibitör aktivitesinden sorumlu ana fonksiyonel yapı olduğunu ileri sürmüştür (**Lee, 2002**).

Literatür verileri, tez çalışmasından elde edilen verileri destekler niteliktedir. Zira CAL, hem uçucu yağdan hem de diğer ana bileşen olan CAS'da açıkça daha yüksek inhibitör aktivite sergilemiştir. Literatürde de belirtildiği üzere, bu durumun, adı geçen bileşiğin aldehit grubundan kaynaklanma olasılığı oldukça yüksektir (**Lee, 2002**).

5.9. Antioksidan Aktivite

C. zeylanicum uçucu yağının, yağ ana bileşenlerinin (CAL ve CAS) ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların, antioksidan aktiviteleri Bölüm 4.10'da verilmiştir.

Örneklerin antioksidan kapasiteleri, fosfomolibdenyum, CUPRAC, FRAP ve radikal giderim (DPPH ve ABTS) testleriyle tespit edilmiştir. Fosfomolibdenyum testinde, *C. zeylanicum* uçucu yağının 111.46 mg TEs/g aktivite sergilediği görülmektedir. Bu değer, aynı zamanda, bu test sisteminden elde edilen en yüksek aktivitedir. Uçucu yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS'ın, yağ kadar yüksek aktivite sergileyemediği görülmektedir. Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen testlerin büyük bir çoğunluğunda elde edilen verilerin aksine, burada, CAS'ın CAL'den daha yüksek aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Bu durum, yağ ana bileşenlerinin değişen oranlarda kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların aktivitesine de doğrudan yansımıştır. Karışımlarda, CAS miktarı arttıkça antioksidan aktivite miktarı da yükselmiştir. Bu bulgu, yağın aktivitesine, molekülde bulunan aldehit grubundan ziyade, asetat grubunun daha etkin katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Yapılan literatür araştırmasına göre, *C. zeylanicum* uçucu yağı ve özütlerinin fosfomolibdenyum yöntemi ile antioksidan aktivite potansiyelinin araştırıldığı bazı çalışmalara ulaşılmıştır. Yapılan bir çalışmada, *C. zeylanicum*'dan hidrodistilasyon yoluyla elde edilen uçucu yağın antioksidan aktivitesi araştırılmış ve yağın, fosfomolibdenyum kompleksi oluşumu sürecinde kaydadeğer antioksidan aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (**Jayaprakasha vd., 2003**). Bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum* meyve sapından elde edilen su özütünün, sosislerin daha uzun süre korunabilmesi amacıyla antioksidan bir katkı maddesi olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmış ve ısı muamelesinin, fosfomolibdenyum test sisteminde antioksidan aktiviteyi artırdığı rapor edilmiştir (**Nikousaleh ve Prakash, 2016**). Özütün, sosislerde oksidasyonu geciktirdiği için doğal bir antioksidan olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Tez çalışmasında test edilen örneklerden elde

edilen verilerin (özellikle uçucu yağ ve ana bileşen CAL), yukarıda verilen literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

Fosfomolibdenyum testinden elde edilenlere benzer bulgulara FRAP testinde de rastlanmıştır. Her ne kadar örneklerin FRAP testinde sergiledikleri aktivite değerleri fosfomolibdenyum testindekilere göre daha düşük olsa da, burada da yağ ana bileşenlerinden CAS'ın, CAL'e göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Karışımlar içerisindeki CAS miktarının artmasına paralel olarak aktivite değerinin de yükseldiği tespit edilmiştir. Burada ayrıca, CAS'ın bireysel aktivitesinin, yağın aktivite değerinden daha yüksek olduğunu da belirtmek gerekmektedir. Bu durum, uçucu yağ içerisinde, CAS'ın aktivitesinin sınırlayan diğer bazı fitokimyasalların varlığının mümkün olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, CAS'ın yağ içerisindeki miktarının düşük olmasının da, yağın antioksidan aktivitesinin CAS'a göre daha düşük olmasına yol açmış olabileceğini akıllara getirmektedir.

Literatürde, *C. zeylanicum* uçucu yağının, özütünün ve/veya ana bileşen CAL'in FRAP testinden elde edilmiş antioksidan aktivitesine ilişkin bazı veriler mevcuttur. Tez çalışması kapsamında uçucu yağın antioksidan aktivitesi üzerinde durulduğundan, burada öncelikle, *C. zeylanicum* uçucu yağına ilişkin literatür verileri değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, Nil Tilapyası adlı balık türünün besinine 45 gün boyunca 0.35 ve 0.70 g/kg dozlarda *C. zeylanicum* uçucu yağı eklenmiş ve filetolarda antioksidan kapasite ve lipid oksidasyonu araştırılmıştır (**Sary vd., 2019**). Besinine 0.35 g/kg konsantrasyonda uçucu yağ ilave edilen hayvanlarda FRAP testinden elde edilen aktivite verisi 17.85 $\mu\text{mol TE/g}$ olurken, 0.35 g/kg konsantrasyonda uçucu yağ ilave edilen hayvanlarda bu değer 20.57 $\mu\text{mol TE/g}$ olarak gerçekleşmiştir. Bir başka çalışmada ise, 12 farklı bitki türünden izole edilen uçucu yağ örneğinin antioksidan aktivitesi araştırılmış ve *C. zeylanicum* uçucu yağının, diğer bitkilerden elde edilen uçucu yağlara göre oldukça zayıf aktivite sergilediği tespit edilmiştir (**Politeo vd., 2006**). Uçucu yağ, denenen tüm konsantrasyon düzeylerinde (5.0-50.0 g/L) 1.0 mmol/L'den daha düşük aktivite

göstermiştir. Tez çalışması kapsamında, *C. zeylancum* uçucu yağının FRAP testinde düşük aktivite gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, bu verinin, yukarıda bahsedilen literatür verisiyle (**Politeo vd., 2006**) uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde, *C. zeylanicum* özütlerinin antioksidan aktivitesinin FRAP testi yoluyla araştırıldığı bazı çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, 250, 500 ve 1000 mg/mL konsantrasyonlardaki *C. zeylanicum* özütünün, sırasıyla 21.23, 65.01 ve 142.07 μM ET/g aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (**Goncalves Silva vd., 2018**). Bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum* kabuklarından elde edilen su özütünün, FRAP testinde 6.48 mmol Fe^{2+} /g aktivite gösterdiği belirlenmiştir (**Dudonne vd., 2009**). *C. zeylanicum*'un iki farklı yöntem ile özütlendiği (ultrasonikasyon ve mikrodalga özütleme) bir başka çalışmada ise, bu özütlerin antioksidan aktivite potansiyelleri karşılaştırılmıştır (**Gallo vd., 2010**). Ultrasonikasyon yoluyla elde edilen özüt 8.176 mmol Trolox/100 g aktivite gösterirken, bu değer, mikrodalga özütlemesi yoluyla elde edilen örnek için 240.045 mmol Trolox/100 g olmuştur. Araştırmacılar, mikrodalga özütlemesinin, örneklerin biyolojik aktivite potansiyellerini açığa çıkarmak için daha avantajlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, tez çalışması kapsamında uçucu yağ ana bileşenlerden birisi olarak tespit edilen CAS'ın bireysel aktivite potansiyeline ilişkin herhangi bir veriye ulaşılamamıştır. Bu nedenle, bu çalışma kapsamında, CAS'a ilişkin sunulan veriler literatür için ilk kayıt niteliği taşımaktadır. Ancak, diğer uçucu yağ bileşeni olan CAL'in aktivite potansiyeline ilişkin yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, CAL türevlerinin, FRAP testinde sınırlı düzeyde aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (**Hernandez-Vazquez vd., 2016**). Bir başka çalışmada ise, 1911.0 mg/L CAL içerdiği tespit edilen *C. cassia* aseton özütünün, FRAP testinde orta düzeyde (17.0-33.0 $\mu\text{mol/L}$) aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (**Jang vd., 2007**).

Literatürde, *Cinnamomum* türlerinin ana bileşenlerinden olan CAL ve öjenol'ün aktivite potansiyellerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Öjenol ve CAL'in aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, CAL'in ($38 \times 10^4 \mu\text{M}/\text{mM}$), öjenol'e göre ($127 \times 10^4 \mu\text{M}/\text{mM}$) 3.5 kat daha zayıf aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (**Sharma vd., 2017**). Bir başka çalışmada ise, ana bileşen olarak öjenol içeren *C. zeylanicum* uçucu yağının, FRAP testinde, $0.56 \mu\text{mol Ferro II}/\text{mL}$ aktivite gösterdiği belirtilmiştir (**Ribeiro-Santos vd., 2017**). Tez çalışmasında, *C. zeylanicum* uçucu yağı ana bileşenlerinden CAL'in, CAS'a göre daha düşük aktivite gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, bu verinin, literatür verileriyle son derece uyumlu olduğu görülmektedir.

CUPRAC testinde, tıpkı fosfomolibdenyum testinde olduğu gibi, en yüksek aktivite *C. zeylanicum* uçucu yağı tarafından sergilenmiştir. Ancak, yukarıda verilen antioksidan test sistemlerinden elde edilen verilerin aksine, burada, yağın aktivitesine katkıda bulunan bileşenin daha ziyade CAL olduğu görülmektedir. Zira, CAL'in aktivite potansiyelinin CAS'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, karışımların aktivite potansiyeline de yansımıştır. Karışımlardan elde edilen aktivite değerleri ile bileşenlerin bireysel aktiviteleri birbiriyle uyumludur. Karışımlardaki CAL oranının azalması ile birlikte aktivite değerinin de düştüğü görülmektedir. Bu durum, CAS'ın artan miktarının, CAL üzerinde aktiviteyi sınırlayıcı bir etken oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yapılan literatür araştırması sonucunda, *C. zeylanium* uçucu yağı ve/veya özütünün, ve yağ ana bileşeni olan CAS'ın bakır iyonu indirgeme kapasitesine ilişkin herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak, tez çalışması kapsamında, uçucu yağda % 80'in üzerinde bir oranla temsil edilen CAL'in bakır iyonu indirgeme kapasitesine ilişkin bir literatür çalışması bulunmaktadır (**Doost vd., 2019**). Her ne kadar bu çalışmada doğrudan CAL'in aktivitesine ilişkin bir veri yer almasa da, rapor edilen veri, aktivite potansiyeli hakkında fikir sahibi olmak için oldukça önemlidir. Bu çalışmada, serbest timol ve timol-CAL nanoemülsiyonunun bakır iyonu indirgeme

yetenekleri karşılaştırılmış ve timol-CAL nanoemülsiyonunun bakır iyonu indirgeme yeteneğinin, serbest timol'e göre yaklaşık olarak % 30 daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Doost vd., 2019). Tez çalışmasından elde edilen sonuçlara göre, CAL'in bakır iyonu indirgeme kapasitesi CAS'tan daha yüksektir. Bu durum, yağın aktivitesine katkıda bulunan temel bileşenin CAL olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, tez çalışmasından elde edilen sonuçların, bu çalışmada yayınlanan verilerle uyumlu olduğu görülmektedir.

Bölüm 4.10'da ayrıca, örneklerin serbest radikal giderim etkinliklerine de yer verilmiştir. Yapılan testler sonucunda, *C. zeylanicum* uçucu yağının DPPH ve ABTS radikalleri üzerinde zayıf etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Uçucu yağın ABTS üzerindeki giderim etkinliğinin, DPPH giderim potansiyelinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Uçucu yağ, her iki test sisteminde de pozitif kontrolün sergilediği aktivite düzeyinin oldukça altında bir aktivite sergilemiştir. Bu bölümde gerçekleştirilen testlerde, ne uçucu yağ bileşenlerinin, ne de bu bileşenlerin değişen oranlardan kombine edilmesiyle oluşturulan karışımların, sözü edilen serbest radikaller üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

Literatürde, *C. zeylanicum*'dan elde edilen uçucu yağ ve özütlerin DPPH ve ABTS test sistemlerinden elde edilen radikal giderim potansiyellerinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların büyük bir kısmında, özüt ve/veya uçucu yağın ABTS radikali üzerindeki giderim etkinliğinin, DPPH radikali üzerindeki giderim etkinliğine göre çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

C. zeylanicum'dan üç farklı gelişimsel aşamada toplanan yaprakların diklorometan özütlerinin elde edildiği bir çalışmada, bu özütlerin hem DPPH hem de ABTS radikalleri üzerindeki giderim etkinlikleri araştırılmıştır (Abeysekera vd., 2019). Olgunlaşmamış, kısmen olgunlaşmış ve olgunlaşmış yaprak özütlerinin DPPH giderim etkinliklerinin sırasıyla 16.54, 18.32 ve 260.66 mg TEs/g olduğu

belirlenirken, bu değerlerin ABTS giderim testinde sırasıyla 140.67, 227.63 ve 422.46 mg TEs/g'a yükseldiği rapor edilmiştir.

Besinine *C. zeylanicum* uçucu yağı ilave edilen kuzularla yapılan bir çalışmada, DPPH serbest radikal giderim aktivitesi 241.30 mg TEs/100 g olarak bulunurken, aynı örneğin ABTS radikal giderim etkinliğinin 1509.28 mg TEs/100 g olduğu tespit edilmiştir (**Ranucci vd., 2019**). Benzer bulgular, Nil Tilapyası ile yapılan çalışmadan da elde edilmiştir (**Sary vd., 2019**). Bu alışmada, Nil Tilapyası adlı balık türünün besinine 45 gün boyunca 0.35 ve 0.70 g/kg dozlarda *C. zeylanicum* uçucu yağı eklenmiş ve filetoların DPPH ve ABTS radikal giderim aktivitelerinin sırasıyla 10.44-12.47 $\mu\text{mol TE/g}$ ve 20.29-24.23 $\mu\text{mol TE/g}$ olduğu rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise, *C. zeylanicum* uçucu yağının ABTS serbest radikal giderim kapasitesinin, DPPH giderim kapasitesinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**Ribeiro-Santos vd., 2017**). Bu çalışmada, uçucu yağın DPPH giderim etkinliği 0.4 mg/mL olarak bulunurken, ABTS giderim aktivitesinin 1897.0 $\mu\text{mol ET/g}$ olduğu ifade edilmiştir.

Her ne kadar literatür verilerinin büyük bir kısmında, *C. zeylanicum*'dan elde edilen özüt ve/veya uçucu yağların ABTS üzerindeki etkinliğinin daha yüksek olduğu belirtilse de, bazı araştırmacılar tarafından elde edilen veriler bunun tam tersi doğrultudur (**Dudonne vd., 2009**). Bu araştırmacılara göre, *C. zeylanicum* kabuğundan elde edilen su özütünün DPPH ve ABTS radikal giderim etkinliklerinin sırasıyla % 84.43 ve % 64.88 olduğu görölmektedir. Tez çalışmasından elde edilen veriler, söz konusu literatür verileriyle uyuşmasa da, literatürdeki diğer pek çok çalışmanın sonuçları ile benzeşmektedir (**Abeysekera vd., 2019; Ranucci vd., 2019; Ribeiro-Santos vd., 2017; Sary vd., 2019**).

5.10. Genel Değerlendirme

Bu çalışma kapsamında, *C. zeylanicum* kabuğundan elde edilen uçucu yağın, yağ ana bileşenleri CAL ve CAS'ın ve bu bileşenlerin değişen oranlarda (9:1'den 1:9'a kadar) kombine edilmesiyle oluşturulmuş karışımların anti-Alzheimer, anti-diyabetik, cilt beyazlaştırıcı ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır.

Örneklerin anti-Alzheimer aktivitelerinin tespiti için kolinesteraz (AChE ve BChE), MAO (A ve B) ve $A\beta_{1-42}$ birikimi inhibitör aktivite testleri uygulanmıştır. Uçucu yağ, kolinesteraz ve MAO enzimleri üzerinde % 96'nın üzerinde inhibitör aktivite sergilemiştir. Bu testlerde, yağ ana bileşenleri olan CAL ve CAS da sırasıyla % 81-96 ile % 50-78 arasında inhibitör aktivite göstermiştir. Örneklerin $A\beta_{1-42}$ birikimi üzerindeki inhibitör aktivitesinin, kolinesteraz ve MAO inhibitör aktivite testlerinden elde edilenler kadar yüksek olmadığı tespit edilmiştir. Testlerin tümünde, yağ ana bileşenlerinden CAL'in, CAS'a göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, *C. zeylanicum* uçucu yağının, özellikle de yağ ana bileşenlerinden CAL'in, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabilecek etkili bir alternatif ajan olabileceğini göstermektedir.

Örneklerin anti-diyabetik ve cilt beyazlaştırıcı aktivitelerinin tespiti için sırasıyla α -amilaz ve tirozinaz inhibisyon testleri uygulanmıştır. Bu testler sonucunda, örnekler pozitif kontrole kıyasla önemli ölçüde cilt beyazlaştırıcı aktivite gösterirken, anti-diyabetik aktivitenin ılımlı olduğu tespit edilmiştir. Tıpkı anti-Alzheimer aktivite testlerinde olduğu gibi, burada da, yağ ana bileşenlerinden CAL'in CAS'a göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Dahası, tirozinaz inhibisyonu testinde, CAL, hem uçucu yağdan hem de CAS'tan onlarca kat daha yüksek aktivite göstermiştir. Bu sonuçlara göre, CAL'in, cilt beyazlaştırıcı doğal bir ajan olarak kozmetik endüstrisinde kullanılabilecek potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Örneklerin antioksidan aktivitelerinin sınırlı düzeyde kaldığı belirlenmiştir. Antioksidan aktivitenin tespiti amacıyla uygulanan fosfomolibdenyum, CUPRAC,

FRAP ve radikal giderim (DPPH ve ABTS) testlerinde, uçucu yağın, ana bileşenlere göre daha yüksek aktivite sergilediği tespit edilmiştir. Örneklerin fosfomolibdenyum testinden elde edilen aktivitelerinin, diğer testlerden elde edilenlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bitkisel ilaçların alternatif bir yaklaşım olarak kullanılması, günümüzde geleneksel ilaçların yetersizliği ve sentetik ilaçların yan etkileri nedeniyle giderek artmaktadır. Ancak, bitkisel ilaçların kullanımına ilişkin bazı kısıtlamaların olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Toksisite, yüksek dozda bitkisel ilaç kullanılması sonucunda ortaya çıkan en temel problemlerden birisidir. Ayrıca, bitkisel ilaçlar, istatistiksel olarak anlamlı bir klinik etkinliğe sahip değildir. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılacak olan bitkisel ilaçların, A β üretimi, fibrilasyonu, A β kaynaklı oksidatif stres, kolinesteraz ve MAO inhibisyonu ve nöroinflamasyon gibi geniş ve çeşitli hedefleri olmalıdır. Ayrıca, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılacak olan fitokimyasalların, kan beyin bariyerini geçebilecek özellikte olması gerekmektedir. Böylelikle, ilgili fitokimyasal, tedavi edici etkinliğini sergileyebilmek için biyolojik olarak aktif bir şekilde beyine ulaşması mümkün olabilir.

Doğal ürünlerden tedavi edici ajanların geliştirilmesindeki en önemli zorluklardan birisi, aktif bileşiklerin büyük miktarlarda elde edilememesidir. Maalesef, birçok bitkisel ilacın ve preparatlarının GMP kurallarına sıkı sıkıya bağlı kalmaksızın pazarlandığı görülmektedir. Düzensiz çevresel koşullar gibi dış faktörler de bitkisel ilaçların aktivitesini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, doktorlar ve ülkelerin sağlık otoriteleri tarafından, bitkisel ilaçların kullanımında daha dikkatli olunması gerekmektedir. İstene klinik faydalara ulaşabilmek için, dünya çapında uygun bilimsel kanıtların varlığı zorunlu olmalı ve üretim/güvenlik izleme koşulları oluşturulmalı, kimyasal olarak tanımlanmış ürünler için belirlenmiş standartlara uymalıdır.

Tez çalışması kapsamında değerlendirilen *C. zeylanicum* uçucu yağının ve yağ ana bileşeni olan CAL'in, Alzheimer hastalığının tedavisinde 'aday fitokimyasal' olarak değerlendirilebilmesi için gereken klinik öncesi testler tamamlanmalı ve ardından gerçekleştirilecek olan faz klinik testlerin sonuçları iyi dokümente edilmelidir. Bu aşamaların başarıyla tamamlanmasının ardından, CAL ve bu bileşen üzerinden sentezlenebilecek türev bileşiklerin, Alzheimer hastalığının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir. Tez konusu uçucu yağ ve ana bileşenlerin ayrıca cilt beyazlaştırıcı ajan olarak tıp ve kozmetik sektörlerinde alternatif tedavi stratejileri arasında değerlendirilebileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abeysekera, W.P.K.M., Arachchige, S.P.G., Abeysekera, W.K.S.M., Ratnasooriya, W.D., Medawatta, H.M.U.I. (2019). Antioxidant and glycemic regulatory properties potential of different maturity stages of leaf of Ceylon Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blume) *in vitro*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2019**, 2693795.
- Abo, K., Fred-Jaiyesimi, A., Jaiyesimi, A. (2008). Ethnobotanical studies of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in South Western Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, **115**(1), 67-71.
- Abraham, K., Wöhrlin, F., Lindtner, O., Heinemeyer, G., Lampen, A. (2010). Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data. *Molecular Nutrition & Food Research*, **54**(2), 228-239.
- Abu El Ezz, N., Khalil, F., Shaapan, R. (2011). Therapeutic effect of onion (*Allium cepa*) and cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) oils on cryptosporidiosis in experimentally infected mice. *Global Veterinaria*, **7**(2), 179-183.
- Adams, R.P. (2007). Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry. *Allured Publishing Corporation Carol Stream, IL*, **456**.
- Agasthya, A., Jayapal, N., Naveenkumar, E., Goud, N., Vijayanand, J., Hemapriya, J. (2009). *In vitro* study of antimicrobial activity of the South Indian spices against enteric pathogens. *Asian Journal of Microbiology, Biotechnology & Environmental Sciences*, **11**, 173-180.
- Agrawal, R., Mishra, B., Tyagi, E., Nath, C., Shukla, R. (2010). Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat. *Pharmacological Research*, **61**(3), 247-252.
- Aguilera, Y., Martin-Cabrejas, M.A., de Mejia, E.G. (2016). Phenolic compounds in fruits and beverages consumed as part of the mediterranean diet: their role in prevention of chronic diseases. *Phytochemistry Reviews*, **15**(3), 405-423.

- Ahmad, P. (2014). Oxidative damage to plants: antioxidant networks and signaling. Academic Press.
- Ahmad, R., Ahmad, N., Naqvi, A.A. (2017). *Ziziphus oxyphylla*: Ethnobotanical, ethnopharmacological and phytochemical review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **91**, 970-998.
- Ahn, S.J., Koketsu, M., Ishihara, H., Lee, S.M., Ha, S.K., Lee, K.H., Kang, T.H., Kima, S.Y. (2006). Regulation of melanin synthesis by selenium-containing carbohydrates. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **54(3)**, 281-286.
- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G.M., Cooper, N.R., Eikelenboom, P., Emmerling, M., Fiebich, B.L. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, **21(3)**, 383-421.
- Al-Eidi, S., Tayel, S., Al-Slail, F., Qureshi, N.A., Sohaibani, I., Khalil, M., Al-Bedah, A.M. (2016). Knowledge, attitude and practice of patients with type 2 diabetes mellitus towards complementary and alternative medicine. *Journal of Integrative Medicine*, **14(3)**, 187-196.
- Al-Fekaiki, D.F., Niamah, A.K., Al-Sahlany, S.T.G. (2017). Extraction and identification of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* barks and study the antibacterial activity. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, **7(3)**, 312-316.
- Ali, R.B., Atangwho, I.J., Kuar, N., Ahmad, M., Mahmud, R., Asmawi, M.Z. (2013). *In vitro* and *in vivo* effects of standardized extract and fractions of *Phaleria macrocarpa* fruits pericarp on lead carbohydrate digesting enzymes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13(1)**, 39.
- Alpers, D. (2003). Carbohydrates: Digestion, Absorption, and Metabolism. In: Caballero, B. (Ed.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. Academic Press, Oxford, pp., 881–887.
- Alqasoumi, S. (2012). Anti-secretagogue and antiulcer effects of cinnamon *Cinnamomum zeylanicum* in rats. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, **4**, 53-61.

- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zentralbl. Nervenhe. Psych.*, **18**, 177-179.
- Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, **4(1)**, 356-385.
- Anand, P., Murali, K., Tandon, V., Murthy, P., Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, **186(1)**, 72-81.
- Anderson, R.A., Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Schmidt, W.F., Khan, A., Flanagan, V.P., Schoene, N.W., Graves, D.J. (2004). Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52(1)**, 65-70.
- Andrade, M.A., das Graças Cardoso, M., Batista, L.R., Mallet, A.C., Machado, S.M. (2012). Essential oils of *Cinnamomum zeylanicum*, *Cymbopogon nardus* and *Zingiber officinale*: composition, antioxidant and antibacterial activities. *Revista Ciência Agronômica*, **43(2)**, 399-408.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Esin Karademir, S., Erçağ, E. (2006). The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **57(5-6)**, 292-304.
- Arachchige, S.P.G., Abeysekera, W.P.K.M., Ratnasooriya, W.D. (2017). Antiamylase, anticholinesterases, antiglycation, and glycation reversing potential of bark and leaf of ceylon cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blume) *In vitro*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, 5076029.
- Archer, A.W. (1988). Determination of cinnamaldehyde, coumarin and cinnamyl alcohol in cinnamon and cassia by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, **447(1)**, 272-276.
- Arndt, K.A., Fitzpatrick, T.B. (1965). Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. *JAMA*, **194(9)**, 965-967.

- Arulmozhi, V., Pandian, K., Mirunalini, S. (2013). Ellagic acid encapsulated chitosan nanoparticles for drug delivery system in human oral cancer cell line (KB). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **110**, 313-320.
- Atta, A., Alkofahi, A. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, **60(2)**, 117-124.
- Aumeeruddy-Elalfi, Z., Gurib-Fakim, A., Mahomoodally, M. (2016). Kinetic studies of tyrosinase inhibitory activity of 19 essential oils extracted from endemic and exotic medicinal plants. *South African Journal of Botany*, **103**, 89-94.
- Aumeeruddy-Elalfi, Z., Lall, N., Fibrich, B., Van Staden, A.B., Hosenally, M., Mahomoodally, M.F. (2018). Selected essential oils inhibit key physiological enzymes and possess intracellular and extracellular antimelanogenic properties *in vitro*. *Journal of Food and Drug Analysis*, **26(1)**, 232-243.
- Avello, M.A., Pastene, E.R., Bustos, E.D., Bittner, M.L., Becerra, J.A. (2013). Variation in phenolic compounds of Ugni molinae populations and their potential use as antioxidant supplement. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **23(1)**, 44-50.
- Babu, P.S., Prabuseenivasan, S., Ignacimuthu, S. (2007). Cinnamaldehyde—a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, **14(1)**, 15-22.
- Bandara, T., Uluwaduge, I., Jansz, E. (2012). Bioactivity of cinnamon with special emphasis on diabetes mellitus: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **63(3)**, 380-386.
- Baratta, M.T., Dorman, H.D., Deans, S.G., Figueiredo, A.C., Barroso, J.G., Ruberto, G. (1998). Antimicrobial and antioxidant properties of some commercial essential oils. *Flavour and Fragrance Journal*, **13(4)**, 235-244.
- Barkaoui, M., Katiri, A., Boubaker, H., Msanda, F. (2017). Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes in Chtouka Ait Baha and Tiznit (Western Anti-Atlas), Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, **198**, 338-350.

- Bastaki, A. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, **13(3)**, 111.
- Bayoub, K., Baibai, T., Mountassif, D., Retmane, A., Soukri, A. (2010). Antibacterial activities of the crude ethanol extracts of medicinal plants against *Listeria monocytogenes* and some other pathogenic strains. *African Journal of Biotechnology*, **9(27)**, 4251-4258.
- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Arnold, S.E. (2004). Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Archives of Neurology*, **61(3)**, 378-384.
- Benveniste, E.N., Nguyen, V.T., O'Keefe, G.M. (2001). Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, **39(5-6)**, 381-391.
- Bernard, C. (1974). Lectures on the phenomena of life common to animals and plants. Translation by Hebbel E. Hoff, Roger Guillemin [and] Lucienne Guillemin. Springfield (IL): Charles C. Thomas.
- Bhatia, M., Sharma, A. (2012). Inactivation of *Candidia albicans* in culture media by eight spices native to Indian subcontinent. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **16**, 125-129.
- Bird, T., Miller, B. (2005). Alzheimer's disease and other dementias. In: *Kaspar DL et al.; eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hil*, 2393-2406.
- Bljajić, K., Šoštarić, N., Petlevski, R., Vujić, L., Brajković, A., Fumić, B., de Carvalho, I.S., Končić, M.Z. (2016). Effect of *Betula pendula* leaf extract on α -glucosidase and glutathione level in glucose-induced oxidative stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, 1-8.
- Boyle, J.P., Engelgau, M.M., Thompson, T.J., Goldschmid, M.G., Beckles, G.L., Timberlake, D.S., Herman, W.H., Ziemer, D.C., Gallina, D.L. (1999). Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of

- African Americans with diabetes mellitus. *American Journal of Epidemiology*, **149**(1), 55-63.
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, **82**(4), 239-259.
- Breathnach, A.C., Nazzaro-Porro, M., Passi, S., Zina, G. (1989). Azelaic acid therapy in disorders of pigmentation. *Clinics in Dermatology*, **7**(2), 106-119.
- Brenner, M., Hearing, V.J. (2008). The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology*, **84**(3), 539-549.
- Carmo, E.S., Lima, E.O., Souza, E.L., Sousa, F.B. (2008). Effect of *Cinnamomum zeylanicum* blume essential oil on the growth and morphogenesis of some potentially pathogenic *Aspergillus* species. *Brazilian Journal of Microbiology*, **39**(1), 91-97.
- Cavalieri, E.L., Li, K.M., Balu, N., Saeed, M., Devanesan, P., Higginbotham, S., Zhao, J., Gross, M.L., Rogan, E.G. (2002). Catechol ortho-quinones: the electrophilic compounds that form depurinating DNA adducts and could initiate cancer and other diseases. *Carcinogenesis*, **23**(6), 1071-1077.
- Chacko, E. (2003). Culture and therapy: complementary strategies for the treatment of type-2 diabetes in an urban setting in Kerala, India. *Social Science & Medicine*, **56**(5), 1087-1098.
- Chang, C.-T., Chang, W.-L., Hsu, J.-C., Shih, Y., Chou, S.-T. (2013a). Chemical composition and tyrosinase inhibitory activity of *Cinnamomum cassia* essential oil. *Botanical Studies*, **54**(1), 10.
- Chang, C.L., Lin, Y., Bartolome, A.P., Chen, Y.-C., Chiu, S.-C., Yang, W.-C. (2013b). Herbal therapies for type 2 diabetes mellitus: chemistry, biology, and potential application of selected plants and compounds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, 1-33.
- Chang, H.Y., Wallis, M., Tiralongo, E. (2007). Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *Journal of Advanced Nursing*, **58**(4), 307-319.

- Chawla, A., Chawla, R., Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **20**(4), 546-551.
- Chen, Y.-S., Lee, S.-M., Lin, C.-C., Liu, C.-Y., Wu, M.-C., Shi, W.-L. (2013). Kinetic study on the tyrosinase and melanin formation inhibitory activities of carthamus yellow isolated from *Carthamus tinctorius* L. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, **115**(3), 242-245.
- Chericoni, S., Prieto, J.M., Lacopini, P., Cioni, P., Morelli, I. (2005). *In vitro* activity of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* and eugenol in peroxynitrite-induced oxidative processes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**(12), 4762-4765.
- Chigurupati, S., Selvaraj, M., Mani, V., Mohammad, J.I., Selvarajan, K.K., Akhtar, S.S., Marikannan, M., Raj, S., Teh, L.K., Salleh, M.Z. (2018). Synthesis of azomethines derived from cinnamaldehyde and vanillin: *in vitro* acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and *in silico* molecular docking studies. *Medicinal Chemistry Research*, **27**(3), 807-816.
- Cho, N., Shaw, J., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J., Ohlrogge, A., Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **138**, 271-281.
- Chou, S.-T., Chang, W.-L., Chang, C.-T., Hsu, S.-L., Lin, Y.-C., Shih, Y. (2013). *Cinnamomum cassia* essential oil inhibits α -MSH-induced melanin production and oxidative stress in murine B16 melanoma cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**(9), 19186-19201.
- Chulasiri, M., Picha, P., Rienkijkan, M., Preechanukool, K. (1984). The cytotoxic effect of petroleum ether and chloroform extracts from ceylon cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* nees) barks on tumor cells *in vitro*. *International Journal of Crude Drug Research*, **22**(4), 177-180.
- Citron, M., Oltersdorf, T., Haass, C., McConlogue, L., Hung, A.Y., Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Lieberburg, I., Selkoe, D.J. (1992). Mutation of the β -

- amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases β -protein production. *Nature*, **360(6405)**, 672-674.
- Costin, G.-E., Hearing, V.J. (2007). Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB Journal*, **21(4)**, 976-994.
- Cui, Y., Liang, G., Hu, Y.-H., Shi, Y., Cai, Y.-X., Gao, H.-J., Chen, Q.-X., Wang, Q. (2015). Alpha-substituted derivatives of cinnamaldehyde as tyrosinase inhibitors: inhibitory mechanism and molecular analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63(2)**, 716-722.
- Cummings, J. (2004). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 56.
- Curto, E.V., Kwong, C., Hermersdörfer, H., Glatt, H., Santis, C., Virador, V., Hearing Jr, V.J., Dooley, T.P. (1999). Inhibitors of mammalian melanocyte tyrosinase: *in vitro* comparisons of alkyl esters of gentisic acid with other putative inhibitors. *Biochemical Pharmacology*, **57(6)**, 663-672.
- Dai, J., Mumper, R.J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, **15(10)**, 7313-7352.
- Dalai, M.K., Bhadra, S., Chaudhary, S.K., Bandyopadhyay, A., Mukherjee, P.K. (2014a). Anti-cholinesterase potential of *Cinnamomum tamala* (Buch.-Ham.) T. nees & eberm. leaves. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, **13**, 691-697.
- Dalai, M.K., Bhadra, S., Chaudhary, S.K., Chanda, J., Bandyopadhyay, A., Mukherjee, P.K. (2014b). Anticholinesterase activity of *Cinnamomum zeylanicum* L. leaf extract. *Tang*, **4(2)**, 21-26.
- Davis, K. (1999). Alzheimer's disease: seeking new ways to preserve brain function. Interview by Alice V. Luddington. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, **54(2)**, 42-47.
- Davis, K.L. (1998). Future therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **59**, 14-16.

- de Souza, V.B., Thomazini, M., Barrientos, M.A.E., Nalin, C.M., Ferro-Furtado, R., Genovese, M.I., Favaro-Trindade, C.S. (2018). Functional properties and encapsulation of a proanthocyanidin-rich cinnamon extract (*Cinnamomum zeylanicum*) by complex coacervation using gelatin and different polysaccharides. *Food Hydrocolloids*, **77**, 297-306.
- Decker, H., Tucek, F. (2000). Tyrosinase/catecholoxidase activity of hemocyanins: structural basis and molecular mechanism. *Trends in Biochemical Sciences*, **25**(8), 392-397.
- Domaracký, M., Rehak, P., Juhás, Š., Koppel, J. (2007). Effects of selected plant essential oils on the growth and development of mouse preimplantation embryos *in vivo*. *Physiological Research*, **56**(1), 97-104.
- Dongmo, P.M.J., Tatsadjieu, L.N., Tchoumboungang, F., Sameza, M.L., Dongmo, B.N., Zollo, P.H.A., Menut, C. (2007). Chemical composition, antiradical and antifungal activities of essential oil of the leaves of *Cinnamomum zeylanicum* Blume from Cameroon. *Natural Product Communications*, **2**(12), 1287-1290.
- Doost, A.S., Van Camp, J., Dewettinck, K., Van der Meeren, P. (2019). Production of thymol nanoemulsions stabilized using Quillaja Saponin as a biosurfactant: Antioxidant activity enhancement. *Food Chemistry*, **293**, 134-143.
- Drozak, J., Kozłowski, M. (2006). Monoamine oxidase as a target for drug action. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, **60**, 498-515.
- Dubey, R., Rana, A., Shukla, R. (2005). Antibacterial activity of essential oils of some medicinal plants against certain human pathogens. *Indian Drugs*, **42**(7), 443-446.
- Dudonne, S., Vitrac, X., Coutiere, P., Woillez, M., Mérillon, J.-M. (2009). Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**(5), 1768-1774.
- Durairajan, S.S.K., Yuan, Q., Xie, L., Chan, W.-S., Kum, W.-F., Koo, I., Liu, C., Song, Y., Huang, J.-D., Klein, W.L. (2008). Salvianolic acid B inhibits A β

- fibril formation and disaggregates preformed fibrils and protects against A β -induced cytotoxicity. *Neurochemistry International*, **52(4-5)**, 741-750.
- Eidi, A., Mortazavi, P., Bazargan, M., Zaringhalam, J. (2012). Hepatoprotective activity of cinnamon ethanolic extract against CCI4-induced liver injury in rats. *Excli Journal*, **11**, 495-507.
- Eimpunth, S., Wanitphadeedecha, R., Manuskiatti, W. (2013). A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **27**, 7-18.
- El-Bahr, S.M. (2013). Biochemistry of free radicals and oxidative stress. *Science International*, **1(5)**, 111-117.
- El-ezz, D.A., Maher, A., Sallam, N., El-bairry, A., Kenawy, S. (2018). *Trans*-cinnamaldehyde modulates hippocampal Nrf2 factor and inhibits amyloid beta aggregation in lps-induced neuroinflammation mouse model. *Neurochemical Research*, **43(12)**, 2333-2342.
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres Jr, V., Featherstone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, **7(2)**, 88-95.
- Elumalai, S., Kesavan, R., Ramganes, S., Prakasam, V., Murugasen, R. (2016). Comparative study on anti-microbial activities of bark oil extract from *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum*. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, **7(1)**, 251-258.
- Emamghoreishi, M., Farrokhi, M.R., Amiri, A., Keshavarz, M. (2019). The neuroprotective mechanism of cinnamaldehyde against amyloid- β in neuronal SHSY5Y cell line: The role of N-methyl-D-aspartate, ryanodine, and adenosine receptors and glycogen synthase kinase-3 β . *Avicenna Journal of Phytomedicine*, **9(3)**, 271-280.
- Engasser, P.G. (1984). Ochronosis caused by bleaching creams. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **10(6)**, 1072-1073.

- Evans, D.A., Funkenstein, H.H., Albert, M.S., Scherr, P.A., Cook, N.R., Chown, M.J., Hebert, L.E., Hennekens, C.H., Taylor, J.O. (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA*, **262**(18), 2551-2556.
- Evtyugin, G., Ryapisova, L., Stoikova, E., Kashevarova, L., Fridland, S. (1998). Enzymatic determination of hydrazone salts of dialkyldithiophosphoric acids. *Journal of Analytical Chemistry (New York, NY)*, **53**(9), 869-875.
- Ezzat, S.M., Salama, M.M. (2014). A new α -glucosidase inhibitor from *Achillea fragrantissima* (Forssk.) Sch. Bip. growing in Egypt. *Natural Product Research*, **28**(11), 812-818.
- Fabio, A., Cermelli, C., Fabio, G., Nicoletti, P., Quaglio, P. (2007). Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganisms responsible for respiratory infections. *Phytotherapy Research*, **21**(4), 374-377.
- Falci, L., Shi, Z., Greenlee, H. (2016). Peer reviewed: multiple chronic conditions and use of complementary and alternative medicine among US adults: results from the 2012 National Health Interview Survey. *Preventing Chronic Disease*, **13**, E61.
- Farahpour, M., Habibi, M. (2012). Evaluation of the wound healing activity of an ethanolic extract of Ceylon cinnamon in mice. *Veterinárni Medicína*, **57**(1), 53-57.
- Fathi, Z., Hassani, A., Ghosta, Y., Abdollahi, A., Meshkatsadat, M.H. (2012). The potential of thyme, clove, cinnamon and ajowan essential oils in inhibiting the growth of *Botrytis cinerea* and *Monilinia fructicola*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **15**(1), 38-47.
- Ferhout, H., Bohatier, J., Guillot, J., Chalchat, J. (1999). Antifungal activity of selected essential oils, cinnamaldehyde and carvacrol against *Malassezia furfur* and *Candida albicans*. *Journal of Essential Oil Research*, **11**(1), 119-129.

- Fernando, I.T., Perera, K.I., Athauda, S.B., Sivakanesan, R., Kumar, N.S., Jayasinghe, L. (2019). Heat stability of the *in vitro* inhibitory effect of spices on lipase, amylase, and glucosidase enzymes. *Food Science & Nutrition*, **7(2)**, 425-432.
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, **366(9503)**, 2112-2117.
- Fisher, A. (1983). Hydroquinone uses and abnormal reactions. *Cutis*, **250**, 240-244.
- Friedman, M. (1996). Food browning and its prevention: an overview. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **44(3)**, 631-653.
- Frydman-Marom, A., Levin, A., Farfara, D., Benromano, T., Scherzer-Attali, R., Peled, S., Vassar, R., Segal, D., Gazit, E., Frenkel, D. (2011). Orally administrated cinnamon extract reduces β -amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. *PloS ONE*, **6(1)**, e16564.
- Frydman-Marom, A., Levin, A., Farfara, D., Benromano, T., Scherzer-Attali, R., Peled, S., Vassar, R., Segal, D., Gazit, E., Frenkel, D. (2012). Orally administrated cinnamon extract reduces fibrillization of beta-amyloid molecules and Inhibits the development of Alzheimer's disease in animal models. *Journal of Molecular Neuroscience*, **48**, S89-S89.
- Fujimoto, N., Onodera, H., Mitsumori, K., Tamura, T., Maruyama, S., Ito, A. (1999). Changes in thyroid function during development of thyroid hyperplasia induced by kojic acid in F344 rats. *Carcinogenesis*, **20(8)**, 1567-1572.
- Fujiwara, H., Iwasaki, K., Furukawa, K., Seki, T., He, M., Maruyama, M., Tomita, N., Kudo, Y., Higuchi, M., Saido, T.C. (2006). *Uncaria rhynchophylla*, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's β -amyloid proteins. *Journal of Neuroscience Research*, **84(2)**, 427-433.
- Gallo, M., Ferracane, R., Graziani, G., Ritieni, A., Fogliano, V. (2010). Microwave assisted extraction of phenolic compounds from four different spices. *Molecules*, **15(9)**, 6365-6374.

- Ganapaty, S., Beknal, A. (2005). Anti-inflammatory and analgesic activity of *Cinnamomum zeylanicum* leaf oil. *Indian Drugs*, **42(12)**, 824-825.
- Gandy, S. (2005). The role of cerebral amyloid β accumulation in common forms of Alzheimer disease. *The Journal of Clinical Investigation*, **115(5)**, 1121-1129.
- García, P., Ramallo, I.A., Furlan, R.L. (2017). Reverse Phase Compatible TLC-Bioautography for Detection of Tyrosinase Inhibitors. *Phytochemical Analysis*, **28(2)**, 101-105.
- Georganopoulou, D.G., Chang, L., Nam, J.-M., Thaxton, C.S., Mufson, E.J., Klein, W.L., Mirkin, C.A. (2005). Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102(7)**, 2273-2276.
- George, R.C., Lew, J., Graves, D.J. (2013). Interaction of cinnamaldehyde and epicatechin with tau: implications of beneficial effects in modulating Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, **36(1)**, 21-40.
- Gil, A. (2017). Bread and the Mediterranean diet: a duet for the prevention of chronic diseases. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **71**, 1358-1358.
- Gil, A., Ortega, R.M., Maldonado, J. (2011). Wholegrain cereals and bread: a duet of the Mediterranean diet for the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutrition*, **14(12A)**, 2316-2322.
- Gilca, M., Stoian, I., Atanasiu, V., Virgolici, B. (2007). The oxidative hypothesis of senescence. *Journal of Postgraduate Medicine*, **53(3)**, 207-213.
- Giles, G.I., Jacob, C. (2002). Reactive sulfur species: an emerging concept in oxidative stress. *Biological Chemistry*, **383(3-4)**, 375-388.
- Giles, G.I., Nasim, M.J., Ali, W., Jacob, C. (2017). The reactive sulfur species concept: 15 years on. *Antioxidants*, **6(2)**, 38.
- Giles, G.I., Tasker, K.M., Jacob, C. (2001). Hypothesis: the role of reactive sulfur species in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **31(10)**, 1279-1283.

- Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984a). Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **122**(3), 1131-1135.
- Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984b). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **120**(3), 885-890.
- Goedert, M., Spillantini, M.G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, **314**(5800), 777-781.
- Goel, A., Garg, A., Kumar, A. (2016). Effect of *Capparis spinosa* Linn. extract on lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, **54**, 126-132.
- Golmohammad, F., Eikani, M., Maymandi, H. (2012). Cinnamon bark volatile oils separation and determination using solid-phase extraction and gas chromatography. *Procedia Engineering*, **42**, 247-260.
- Goncalves Silva, R.M., Monetta Carvalho, A.C., Mاتيولli, L.S., Malagutti Figueiredo, C.C., Gomes, A.C., Ferreira, P.C., Silva, L.P. (2018). Genotoxicity and antioxidant activity of spices and herbs used in Brazilian cuisine. *Bioscience Journal*, **34**, 1327-1343.
- Gonçalez, M., Correa, M.A., Chorilli, M. (2013). Skin delivery of kojic acid-loaded nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of skin aging. *BioMed Research International*, **2013**, 271-276.
- Gonçalves, J., Lopes, R., Oliveira, D., Costa, S., Miranda, M., Romanos, M., Santos, N., Wigg, M. (2005). *In vitro* anti-rotavirus activity of some medicinal plants used in Brazil against diarrhea. *Journal of Ethnopharmacology*, **99**(3), 403-407.
- Gong, Y., Chang, L., Viola, K.L., Lacor, P.N., Lambert, M.P., Finch, C.E., Krafft, G.A., Klein, W.L. (2003). Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**(18), 10417-10422.

- Greggio, E., Bergantino, E., Carter, D., Ahmad, R., Costin, G.E., Hearing, V.J., Clarimon, J., Singleton, A., Eerola, J., Hellström, O. (2005). Tyrosinase exacerbates dopamine toxicity but is not genetically associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, **93**(1), 246-256.
- Grober, E., Dickson, D., Sliwinski, M.J., Buschke, H., Katz, M., Crystal, H., Lipton, R.B. (1999). Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiology of Aging*, **20**(6), 573-579.
- Gruenwald, J., Freder, J., Armbruster, N. (2010). Cinnamon and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **50**(9), 822-834.
- Guerra, F.Q.S., Mendes, J.M., Sousa, J.P., Morais-Braga, M.F., Santos, B.H.C., Melo Coutinho, H.D., Lima, E.O. (2012). Increasing antibiotic activity against a multidrug-resistant *Acinetobacter* spp by essential oils of *Citrus limon* and *Cinnamomum zeylanicum*. *Natural Product Research*, **26**(23), 2235-2238.
- Guo, J.-P., Yu, S., McGeer, P.L. (2010). Simple *in vitro* assays to identify amyloid- β aggregation blockers for Alzheimer's disease therapy. *Journal of Alzheimer's Disease*, **19**(4), 1359-1370.
- Gupta, R.C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., Roufogalis, B.D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **9**(1), 59.
- Gürvit, H. (2004). Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. *Nöroloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık*, 367-415.
- Halaban, R., Patton, R.S., Cheng, E., Svedine, S., Trombetta, E.S., Wahl, M.L., Ariyan, S., Hebert, D.N. (2002). Abnormal acidification of melanoma cells induces tyrosinase retention in the early secretory pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **277**(17), 14821-14828.
- Hasegawa, T. (2010). Tyrosinase-expressing neuronal cell line as *in vitro* model of Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **11**(3), 1082-1089.

- Hassan, S.A., Barthwal, R., Nair, M.S., Haque, S.S. (2012). Aqueous bark extract of *Cinnamomum zeylanicum*: a potential therapeutic agent for streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus (T1DM) rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **11**(3), 429-435.
- Hassani, A., Fathi, Z., Ghosta, Y., Abdollahi, A., Meshkatsadat, M.H., Marandi, R.J. (2012). Evaluation of plant essential oils for control of postharvest brown and gray mold rots on apricot. *Journal of Food Safety*, **32**(1), 94-101.
- Hearing, V.J., Jiménez, M. (1987). Mammalian tyrosinase—the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation. *International Journal of Biochemistry*, **19**(12), 1141-1147.
- Heilgemeir, G., Balda, B. (1981). Irreversible toxic depigmentation. Observations following use of hydroquinonemonobenzylether-containing skin bleaching preparations. *MMW, Munchener Medizinische Wochenschrift*, **123**(2), 47-48.
- Hernandez-Vazquez, E., Salgado-Barrera, S., Ramírez-Espinosa, J.J., Estrada-Soto, S., Hernández-Luis, F. (2016). Synthesis and molecular docking of N'-arylidene-5-(4-chlorophenyl)-1-(3, 4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbohydrazides as novel hypoglycemic and antioxidant dual agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **24**(10), 2298-2306.
- Hosseininejad, Z., Moghadam, S.D., Ebrahimi, F., Abdollahi, M., Zahedi, M.J., Nazari, M., Hayatbakhsh, M., Adeli, S., Sharififar, F. (2011). *In vitro* screening of selected Iranian medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, **5**(4), 282-285.
- Houghton, P.J., Howes, M.-J. (2005). Natural products and derivatives affecting neurotransmission relevant to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurosignals*, **14**(1-2), 6-22.
- Höferl, M., Buchbauer, G., Jirovetz, L., Schmidt, E., Stoyanova, A., Denkova, Z., Slavchev, A., Geissler, M. (2009). Correlation of antimicrobial activities of various essential oils and their main aromatic volatile constituents. *Journal of Essential Oil Research*, **21**(5), 459-463.

- Hsieh, P.-W., Chen, W.-Y., Aljuffali, A., Chen, C.-C., Fang, J.-Y. (2013). Co-drug strategy for promoting skin targeting and minimizing the transdermal diffusion of hydroquinone and tranexamic acid. *Current Medicinal Chemistry*, **20**(32), 4080-4092.
- Huang, C.-H., Sung, H.-C., Hsiao, C.-Y., Hu, S., Ko, Y.-S. (2013). Transdermal delivery of three vitamin C derivatives by Er: YAG and carbon dioxide laser pretreatment. *Lasers in Medical Science*, **28**(3), 807-814.
- Huang, Y., Mucke, L. (2012). Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, **148**(6), 1204-1222.
- Huh, S.Y., Shin, J.-W., Na, J.-I., Huh, C.-H., Youn, S.-W., Park, K.-C. (2010a). The efficacy and safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face trial. *Annals of dermatology*, **22**(1), 21-25.
- Huh, S.Y., Shin, J.W., Na, J.I., Huh, C.H., Youn, S.W., Park, K.C. (2010b). Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face trial. *The Journal of Dermatology*, **37**(4), 311-315.
- Hutton, M., Lendon, C.L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., Chakraverty, S., Isaacs, A., Grover, A. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, **393**(6686), 702-705.
- Ibrahim, M.A., Koorbanally, N.A., Islam, M.S. (2014). Antioxidative activity and inhibition of key enzymes linked to type-2 diabetes (α -glucosidase and α -amylase) by *Khaya senegalensis*. *Acta Pharmaceutica*, **64**(3), 311-324.
- Iozumi, K., Hoganson, G.E., Pennella, R., Everett, M.A., Fuller, B.B. (1993). Role of tyrosinase as the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, **100**(6), 806-811.
- Ishrat, T., Hoda, M.N., Khan, M.B., Yousuf, S., Ahmad, M., Khan, M.M., Ahmad, A., Islam, F. (2009). Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of

- Alzheimer's type (SDAT). *European Neuropsychopharmacology*, **19(9)**, 636-647.
- Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N., Ihara, Y. (1994). Visualization of A β 42 (43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: evidence that an initially deposited species is A β 42 (43). *Neuron*, **13(1)**, 45-53.
- Jacob, C. (2011). Redox signalling via the cellular thiolstat. *Biochemical Society Transactions*, **39**, 1247-1253.
- Jang, H.-D., Chang, K.-S., Huang, Y.-S., Hsu, C.-L., Lee, S.-H., Su, M.-S. (2007). Principal phenolic phytochemicals and antioxidant activities of three Chinese medicinal plants. *Food Chemistry*, **103(3)**, 749-756.
- Jantan, I.B., Karim Moharam, B.A., Santhanam, J., Jamal, J.A. (2008). Correlation between chemical composition and antifungal activity of the essential oils of eight *Cinnamomum* species. *Pharmaceutical Biology*, **46(6)**, 406-412.
- Jawale, A., Datusalia, A.K., Bishnoi, M., Sharma, S.S. (2016). Reversal of diabetes-induced behavioral and neurochemical deficits by cinnamaldehyde. *Phytomedicine*, **23(9)**, 923-930.
- Jayaprakasha, G., Jagan Mohan Rao, L., Sakariah, K. (2000). Chemical composition of the flower oil of *Cinnamomum zeylanicum* Blume. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48(9)**, 4294-4295.
- Jayaprakasha, G., Negi, P., Jena, B., Rao, L.J.M. (2007). Antioxidant and antimutagenic activities of *Cinnamomum zeylanicum* fruit extracts. *Journal of Food Composition and Analysis*, **20(3-4)**, 330-336.
- Jayaprakasha, G., Rao, L.J.M. (2011). Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **51(6)**, 547-562.
- Jayaprakasha, G.K., Jagan Mohan Rao, L., Sakariah, K.K. (2003). Volatile constituents from *Cinnamomum zeylanicum* fruit stalks and their antioxidant activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51(15)**, 4344-4348.

- Jayaprakasha, G.K., Rao, L.J., Sakariah, K.K. (2002). Chemical composition of volatile oil from *Cinnamomum zeylanicum* buds. *Zeitschrift für Naturforschung C*, **57(11-12)**, 990-993.
- Jayawardena, B., Smith, R.M. (2010). Superheated water extraction of essential oils from *Cinnamomum zeylanicum* (L.). *Phytochemical Analysis*, **21(5)**, 470-472.
- Jeon, Y.-J., Lee, S.-G., Lee, H.-S. (2017). Acaricidal and insecticidal activities of essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* barks cultivated from France and India against *Dermatophagoides* spp., *Tyrophagus putrescentiae* and *Ricania* sp. *Applied Biological Chemistry*, **60(3)**, 259-264.
- Jiménez-Atiénzar, M., Escribano, J., Cabanes, J., Gandía-Herrero, F., García-Carmona, F. (2005). Oxidation of the flavonoid eriodictyol by tyrosinase. *Plant Physiology and Biochemistry*, **43(9)**, 866-873.
- Jirovetz, L., Buchbauer, G., Ruzicka, J., Shafi, M.P., Rosamma, M. (2001). Analysis of *Cinnamomum zeylanicum* Blume leaf oil from south India. *Journal of Essential Oil Research*, **13(6)**, 442-443.
- Joshi, R.K. (2019). Chemical disparity in the oil from leaves of *Cinnamomum zeylanicum* Blume. *Flavour and Fragrance Journal*, **34(6)**, 443-449.
- Kamath, J.V., Rana, A., Roy Chowdhury, A. (2003). Pro-healing effect of *Cinnamomum zeylanicum* bark. *Phytotherapy Research*, **17(8)**, 970-972.
- Kang, I.-J., Jeon, Y.E., Yin, X.F., Nam, J.-S., You, S.G., Hong, M.S., Jang, B.G., Kim, M.-J. (2011). Butanol extract of *Ecklonia cava* prevents production and aggregation of beta-amyloid, and reduces beta-amyloid mediated neuronal death. *Food and Chemical Toxicology*, **49(9)**, 2252-2259.
- Kang, Y.J., Seo, D.-G., Park, S.-Y. (2016). Phenylpropanoids from cinnamon bark reduced β -amyloid production by the inhibition of β -secretase in Chinese hamster ovarian cells stably expressing amyloid precursor protein. *Nutrition Research*, **36(11)**, 1277-1284.
- Kaprielou, G., Martínez, R., Andrade, A.M., Lopez Chaves, C., López-Jurado, M., Aranda, P., Arrebola, F., Cañizares, F.J., Galisteo, M., Porres, J.M. (2015). Improvement of the antioxidant and hypolipidaemic effects of cowpea flours

- (*Vigna unguiculata*) by fermentation: results of *in vitro* and *in vivo* experiments. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **95**(6), 1207-1216.
- Kaskoos, R.A. (2019). GC/MS Profile and in-vitro Antidiabetic Activity of *Cinnamomum zeylanicum* Blume., Bark and *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague, Seeds. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **22**(2), 535-544.
- Katzman, R., Saitoh, T. (1991). Advances in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, **5**(3), 278-286.
- Kaul, P.N., Bhattacharya, A.K., Rajeswara Rao, B.R., Syamasundar, K.V., Ramesh, S. (2003). Volatile constituents of essential oils isolated from different parts of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blume). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **83**(1), 53-55.
- Kazemi, M., Mokhtariniya, S. (2016). Essential oil composition of bark of *Cinnamomum zeylanicum*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **19**(3), 786-789.
- Khachaturian, Z. (1985). Diagnosis of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, **42**, 1097-1195.
- Khan, R., Islam, B., Akram, M., Shakil, S., Ahmad, A.A., Ali, S.M., Siddiqui, M., Khan, A.U. (2009). Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules*, **14**(2), 586-597.
- Ki, D.-H., Jung, H.-C., Noh, Y.-W., Thanigaimalai, P., Kim, B.-H., Shin, S.-C., Jung, S.-H., Cho, C.-W. (2013). Preformulation and formulation of newly synthesized QNT3-18 for development of a skin whitening agent. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **39**(4), 526-533.
- Kibiti, C.M., Afolayan, A.J. (2015). Herbal therapy: A review of emerging pharmacological tools in the management of diabetes mellitus in Africa. *Pharmacognosy Magazine*, **11**(Suppl 2), S258.

- Kim, D.S., Kim, J.-Y., Han, Y.S. (2007). Alzheimer's disease drug discovery from herbs: neuroprotectivity from β -amyloid (1-42) insult. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **13**(3), 333-340.
- Kim, J., Jang, M., Shin, E., Kim, J., Lee, S.H., Park, C.G. (2016). Fumigant and contact toxicity of 22 wooden essential oils and their major components against *Drosophila suzukii* (Diptera: Drosophilidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **133**, 35-43.
- Kim, J.-M., Hoegy, S.E., Mariano, P.S. (1995). Flavin chemical models for monoamine oxidase inactivation by cyclopropylamines,. Alpha.-silylamines, and hydrazines. *Journal of the American Chemical Society*, **117**(1), 100-105.
- Kim, J.M., Bogdan, M.A., Mariano, P.S. (1991). SET photochemistry of flavin-cyclopropylamine systems. Models for proposed monoamine oxidase inhibition mechanisms. *Journal of the American Chemical Society*, **113**(24), 9251-9257.
- Kiran, S., Kujur, A., Prakash, B. (2016). Assessment of preservative potential of *Cinnamomum zeylanicum* Blume essential oil against food borne molds, aflatoxin B1 synthesis, its functional properties and mode of action. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, **37**, 184-191.
- Kitazuru, E., Moreira, A., Mancini-Filho, J., Delincee, H., Villavicencio, A.L.C.H. (2004). Effects of irradiation on natural antioxidants of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* N.). *Radiation Physics and Chemistry*, **71**(1-2), 39-41.
- Klein, W.L., Krafft, G.A., Finch, C.E. (2001). Targeting small A β oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends in Neurosciences*, **24**(4), 219-224.
- Kligman, A.M., Willis, I. (1975). A new formula for depigmenting human skin. *Archives of Dermatology*, **111**(1), 40-48.
- Kochummen, K. (1989). Family: Lauraceae, Tree Flora of Malaya, Vol. 4 (pp. 124–132): Longmans, Kuala Lumpur.

- Kolbe, L., Mann, T., Gerwat, W., Batzer, J., Ahlheit, S., Scherner, C., Wenck, H., Stäb, F. (2013). 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **27**, 19-23.
- Krishna, S., Kamath, H.R., Kudva, K.T., Kudva, K.G. (1946). Cinnamon-leaf oil. *Journal of Scientific and Industrial Research*, **4**, 464-466.
- Kumar, A., Naidu, P., Seghal, N., Padi, S. (2007). Effect of curcumin on intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Journal of Medicinal Food*, **10**(3), 486-494.
- Kumar, K.S., Vani, M.G., Wang, S.Y., Liao, J.W., Hsu, L.S., Yang, H.L., Hseu, Y.C. (2013). *In vitro* and *in vivo* studies disclosed the depigmenting effects of gallic acid: A novel skin lightening agent for hyperpigmentary skin diseases. *Biofactors*, **39**(3), 259-270.
- Kumar, S., Brijeshlata, D.S., Dixit, S. (2012). Screening of traditional Indian spices for inhibitory activity of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, **3**, 59-65.
- Kusznierewicz, B., Piasek, A., Bartoszek, A., Namiesnik, J. (2011). The optimisation of analytical parameters for routine profiling of antioxidants in complex mixtures by HPLC coupled post-column derivatisation. *Phytochemical Analysis*, **22**(5), 392-402.
- Kuttab, S., Shang, J., Castagnoli Jr, N. (2001). Rat liver microsomal enzyme catalyzed oxidation of 4-phenyl-trans-1-(2-phenylcyclopropyl)-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**(7), 1685-1689.
- Lee, H.-S. (2002). Tyrosinase inhibitors of *Pulsatilla cernua* root-derived materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **50**(6), 1400-1403.
- Lemonica, I.P., Macedo, A.B. (1994). Abortive and/or embryofetotoxic effect of *Cinnamomum zeylanicum* leaf extracts in pregnant rats. *Fitoterapia*, **65**(5), 431-434.
- Leopold, J., Gerhard, B., Martin, B., Jean, J., Leopold, N., Ousman, A. (2002). Chemical composition and antibacterial activities of the essential oils of

- Plectranthus glandulosus* and *Cinnamomum zeylrrnicum* from Cameroon. *Scientia Pharmaceutica*, **70(1)**, 93-99.
- Leung, E., Clementi, E., Wong, W. (2017). Advanced technologies charting a new path for traditional Chinese medicine drug discovery. *Pharmacological Research*, **117**, 65-66.
- Li, G., Ju, H.K., Chang, H.W., Jahng, Y., Lee, S.-H., Son, J.-K. (2003). Melanin biosynthesis inhibitors from the bark of *Machilus thunbergii*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **26(7)**, 1039-1041.
- Li, Y., Qiang, X., Luo, L., Yang, X., Xiao, G., Zheng, Y., Cao, Z., Sang, Z., Su, F., Deng, Y. (2017). Multitarget drug design strategy against Alzheimer's disease: Homoiso flavonoid Mannich base derivatives serve as acetylcholinesterase and monoamine oxidase B dual inhibitors with multifunctional properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **25(2)**, 714-726.
- Lima, E.O., Gompertz, O.F., Giesbrecht, A., Paulo, M.Q. (1993). *In vitro* antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes: Antimyzetische Aktivität ätherischer Öle von Heilpflanzen in vitro gegen Dermatophyten. *Mycoses*, **36(9-10)**, 333-336.
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., Kong, M., Li, L., Zhang, Q., Liu, Y. (2016). An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*, **21(10)**, 1374.
- Liu, S., Yu, Z., Zhu, H., Zhang, W., Chen, Y. (2016a). *In vitro* α -glucosidase inhibitory activity of isolated fractions from water extract of *Qingzhuan dark tea*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16(1)**, 378.
- Liu, T.-T., Tseng, Y.-W., Yang, T.-S. (2016b). Functionalities of conjugated compounds of γ -aminobutyric acid with salicylaldehyde or cinnamaldehyde. *Food Chemistry*, **190**, 1102-1108.

- Lu, J., Zhang, K., Nam, S., Anderson, R.A., Jove, R., Wen, W. (2010). Novel angiogenesis inhibitory activity in cinnamon extract blocks VEGFR2 kinase and downstream signaling. *Carcinogenesis*, **31**(3), 481-488.
- Lubrano, V., Balzan, S. (2015). Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World Journal of Experimental Medicine*, **5**(4), 218-224.
- Luo, L., Li, Y., Qiang, X., Cao, Z., Xu, R., Yang, X., Xiao, G., Song, Q., Tan, Z., Deng, Y. (2017). Multifunctional thioxanthone derivatives with acetylcholinesterase, monoamine oxidases and β -amyloid aggregation inhibitory activities as potential agents against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **25**(6), 1997-2009.
- Luo, Y. (2006). Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans* and *Ginkgo biloba* leaf extract. *Life Sciences*, **78**(18), 2066-2072.
- Ma, J., Yoshimura, M., Yamashita, E., Nakagawa, A., Ito, A., Tsukihara, T. (2004). Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, **338**(1), 103-114.
- Maccioni, R.B., Farías, G., Morales, I., Navarrete, L. (2010). The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, **41**(3), 226-231.
- Madhavadas, S., Subramanian, S. (2017). Cognition enhancing effect of the aqueous extract of *Cinnamomum zeylanicum* on non-transgenic Alzheimer's disease rat model: Biochemical, histological, and behavioural studies. *Nutritional Neuroscience*, **20**(9), 526-537.
- Mahdavi, V., Rafiee-Dastjerdi, H., Asadi, A., Razmjou, J., Achachlouei, B.F., Kamita, S.G. (2017). Effective management of the *Phthorimaea operculella* (Zeller) using PVA nanofibers loaded with *Cinnamomum zeylanicum* essential oil. *American Journal of Potato Research*, **94**(6), 647-657.
- Mahomoodally, M.F., Muthoora, D.D. (2014). Kinetic of inhibition of carbohydrate-hydrolysing enzymes, antioxidant activity and polyphenolic content of

- Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn.(Phyllanthaceae). *Journal of Herbal Medicine*, **4(4)**, 208-223.
- Maidment, C., Dyson, A., Haysom, I. (2006). A study into the antimicrobial effects of cloves (*Syzygium aromaticum*) and cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using disc-diffusion assay. *Nutrition & Food Science*, **36**, 225-223.
- Mallavarapu, G.R., Ramesh, S. (2000). Essential oil of the fruits of *Cinnamomum zeylanicum* Blume. *Journal of Essential Oil Research*, **12(5)**, 628-630.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79(5)**, 727-747.
- Mancini-Filho, J., Van-Koij, A., Mancini, D., Cozzolino, F., Torres, R. (1998). Antioxidant activity of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*, Breyne) extracts. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, **137(11)**, 443-447.
- Mandal, S., DebMandal, M., Saha, K., Pal, N.K. (2011). *In vitro* antibacterial activity of three Indian spices against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Oman Medical Journal*, **26(5)**, 319-323.
- Markey, O., McClean, C.M., Medlow, P., Davison, G.W., Trinick, T.R., Duly, E., Shafat, A. (2011). Effect of cinnamon on gastric emptying, arterial stiffness, postprandial lipemia, glycemia, and appetite responses to high-fat breakfast. *Cardiovascular Diabetology*, **10(1)**, 78.
- Marongiu, B., Piras, A., Porcedda, S., Tuveri, E., Sanjust, E., Meli, M., Sollai, F., Zucca, P., Rescigno, A. (2007). Supercritical CO₂ extract of *Cinnamomum zeylanicum*: chemical characterization and antityrosinase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **55(24)**, 10022-10027.
- Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L., Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **82(12)**, 4245-4249.

- Mastura, M., Azah, M.N., Khozirah, S., Mawardi, R., Manaf, A.A. (1999). Anticandidal and antidermatophytic activity of *Cinnamomum* species essential oils. *Cytobios*, **98(387)**, 17-23.
- Mathew, S., Abraham, T.E. (2006). Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts, through various *in vitro* models. *Food Chemistry*, **94(4)**, 520-528.
- Matoba, Y., Kumagai, T., Yamamoto, A., Yoshitsu, H., Sugiyama, M. (2006). Crystallographic evidence that the dinuclear copper center of tyrosinase is flexible during catalysis. *Journal of Biological Chemistry*, **281(13)**, 8981-8990.
- Mayer, A.M. (1986). Polyphenol oxidases in plants-recent progress. *Phytochemistry*, **26(1)**, 11-20.
- Meades, G., Henken, R.L., Waldrop, G.L., Rahman, M.M., Gilman, S.D., Kamatou, G.P., Viljoen, A.M., Gibbons, S. (2010). Constituents of cinnamon inhibit bacterial acetyl CoA carboxylase. *Planta Medica*, **76(14)**, 1570-1575.
- Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A.M., Zujko, M.E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, **63(1)**, 68-78.
- Mishra, A., Bhatti, R., Singh, A., Ishar, M.P.S. (2010). Ameliorative effect of the cinnamon oil from *Cinnamomum zeylanicum* upon early stage diabetic nephropathy. *Planta Medica*, **76(05)**, 412-417.
- Mishra, A.K., Mishra, A.S., Bhan-Bhargava, A., Pandey, A.K., Mishra, V. (2008). Antimicrobial activity of essential oils from the leaves of *Cinnamomum* spp. *National Academy Science Letters*, **31**, 341-345.
- Mishra, M., Mishra, A., Pradhan, D., Panda, A., Behera, R., Jha, S. (2013). Antidiabetic and antioxidant activity of *Scoparia dulcis* L. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **75(5)**, 610-614.
- Modak, M., Dixit, P., Londhe, J., Ghaskadbi, S., Devasagayam, T.P.A. (2007). Recent advances in Indian herbal drug research guest editor: Thomas Paul

- Asir Devasagayam Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **40(3)**, 163-173.
- Modi, K.K., Roy, A., Brahmachari, S., Rangasamy, S.B., Pahan, K. (2015). Cinnamon and its metabolite sodium benzoate attenuate the activation of p21rac and protect memory and learning in an animal model of Alzheimer's disease. *PloS ONE*, **10(6)**, e0130398.
- Moein, S., Pimoradloo, E., Moein, M., Vessal, M. (2017). Evaluation of antioxidant potentials and α -amylase inhibition of different fractions of Labiatae plants extracts: as a model of antidiabetic compounds properties. *BioMed Research International*, **2017**, 1-8.
- Mohan, N.M., Gowda, A., Jaiswal, A.K., Kumar, B.S., Shilpashree, P., Gangaboraiah, B., Shamanna, M. (2016). Assessment of efficacy, safety, and tolerability of 4-n-butylresorcinol 0.3% cream: an Indian multicentric study on melasma. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **9**, 21-27.
- Muhammad, F., Aslam, B., Ahmad, M., Shahzadi, A. (2012). Lipid lowering effect of *Cinnamomum zeylanicum* in hyperlipidaemic albino rabbits. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **25(1)**, 141-147.
- Narkhede, M.B. (2012). Evaluation of alpha amylase inhibitory potential of four traditional culinary leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **5(Suppl 2)**, 75-76.
- Nasim, M.J., Ali, W., Domínguez-Álvarez, E., da Silva Júnior, E.N., Saleem, R.S.Z., Jacob, C. (2017). Reactive selenium species: Redox modulation, antioxidant, antimicrobial and anticancer activities *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine* (pp. 277-302).
- Näslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K.L., Davies, P., Greengard, P., Buxbaum, J.D. (2000). Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*, **283(12)**, 1571-1577.
- Neamsuvan, O., Madeebing, N., Mah, L., Lateh, W. (2015). A survey of medicinal plants for diabetes treating from Chana and Nathawee district, Songkhla province, Thailand. *Journal of Ethnopharmacology*, **174**, 82-90.

- Negi, P., Jayaprakasha, G., Jaganmohan Rao, L. (2007). Antibacterial activity of *Cinnamomum zeylanicum* fruit extracts. *Sciences des Aliments*, **27(3)**, 245-250.
- Nenov, N., Gochev, V., Girova, T., Stoilova, I., Atanasova, T., Stanchev, V., Stoyanova, A. (2011). Low temperature extraction of essential oil bearing plants by liquefied gases. 6. Barks from cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Nees). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **14(1)**, 67-75.
- Nikousaleh, A., Prakash, J. (2016). Antioxidant Properties of Selected Spices Used in Iranian Cuisine and Their Efficacy in Preventing Lipid Peroxidation in Meat Sausages. *Journal of Agricultural Science and Technology*, **18(1)**, 67-78.
- Noudeh, G.D., Sharififar, F., Noodeh, A.D., Moshafi, M.H., Afzadi, M.A., Behravan, E., Aref, M., Sakhtianchi, R. (2010). Antitumor and antibacterial activity of four fractions from *Heracleum persicum* Desf. and *Cinnamomum zeylanicum* Blume. *J Med Plants Res*, **4(21)**, 2176-2180.
- Nyadjeu, P., Dongmo, A., Nguielefack, T.B., Kamanyi, A. (2011). Antihypertensive and vasorelaxant effects of *Cinnamomum zeylanicum* stem bark aqueous extract in rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, **8(1)**.
- Ocvirk, S., Kistler, M., Khan, S., Talukder, S.H., Hauner, H. (2013). Traditional medicinal plants used for the treatment of diabetes in rural and urban areas of Dhaka, Bangladesh—an ethnobotanical survey. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, **9(1)**, 43.
- Okutan, L., Kongstad, K.T., Jäger, A.K., Staerk, D. (2014). High-resolution α -amylase assay combined with high-performance liquid chromatography–solid-phase extraction–nuclear magnetic resonance spectroscopy for expedited identification of α -amylase inhibitors: Proof of concept and α -amylase inhibitor in cinnamon. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **62(47)**, 11465-11471.
- Olshansky, S.J., Carnes, B.A., Cassel, C.K. (1993). The aging of the human species. *Scientific American*, **268(4)**, 46-52.

- Ono, K., Hamaguchi, T., Naiki, H., Yamada, M. (2006). Anti-amyloidogenic effects of antioxidants: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1762**(6), 575-586.
- Orhan, D.D., Senol, F.S., Hosbas, S., Orhan, I.E. (2014). Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant properties of *Viscum album* L. samples collected from different host plants and its two principal substances. *Industrial Crops and Products*, **62**, 341-349.
- Ozkol, H., Tuluçe, Y., Dilsiz, N., Koyuncu, I. (2013). Therapeutic potential of some plant extracts used in Turkish traditional medicine on streptozocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *The Journal of Membrane Biology*, **246**(1), 47-55.
- Öztürk, G.B., Karan, M.A. (2009). Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*, **22**(3), 36-45.
- Pandey, A., Tripathi, P., Pandey, R., Srivatava, R., Goswami, S. (2011). Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, **3**(4), 504-512.
- Pao, C.H. (2000). Antimicrobial effect of cinnamon extract. *Taiwanese Journal of Agricultural Chemistry and Food Science*, **38**, 184-193.
- Papandreou, M.A., Kanakis, C.D., Polissiou, M.G., Efthimiopoulos, S., Cordopatis, P., Margarity, M., Lamari, F.N. (2006). Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **54**(23), 8762-8768.
- Paranagama, P., Wimalasena, S., Jayatilake, G., Jayawardena, A., Senanayake, U., Mubarak, A. (2001). A comparison of essential oil constituents of bark, leaf, root and fruit of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blum) grown in Sri Lanka. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, **29**(3-4), 147-153.

- Patel, A.N., Bandawane, D.D., Mhetre, N.K. (2014). Pomegranate (*Punica granatum* Linn.) leaves attenuate disturbed glucose homeostasis and hyperglycemia mediated hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Integrative Medicine*, **6(3)**, 307-321.
- Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P., Perry, N.S. (1998). Medicinal plants and Alzheimer's disease: Integrating ethnobotanical and contemporary scientific evidence. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **4(4)**, 419-428.
- Peterson, D.W., George, R.C., Scaramozzino, F., LaPointe, N.E., Anderson, R.A., Graves, D.J., Lew, J. (2009). Cinnamon extract inhibits tau aggregation associated with Alzheimer's disease *in vitro*. *Journal of Alzheimer's Disease*, **17(3)**, 585-597.
- Pillaiyar, T., Manickam, M., Jung, S.-H. (2015). Inhibitors of melanogenesis: a patent review (2009–2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **25(7)**, 775-788.
- Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V. (2017). Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **32(1)**, 403-425.
- Politeo, O., Jukić, M., Miloš, M. (2006). Chemical composition and antioxidant activity of essential oils of twelve spice plants. *Croatica Chemica Acta*, **79(4)**, 545-552.
- Poljsak, B., Šuput, D., Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, 956792.
- Ponnusamy, S., Ravindran, R., Zinjarde, S., Bhargava, S., Ravi Kumar, A. (2011). Evaluation of traditional Indian antidiabetic medicinal plants for human pancreatic amylase inhibitory effect *in vitro*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2011**, 1-10.
- Poorkaj, P., Bird, T.D., Wijsman, E., Nemens, E., Garruto, R.M., Anderson, L., Andreadis, A., Wiederholt, W.C., Raskind, M., Schellenberg, G.D. (1998).

- Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, **43(6)**, 815-825.
- Prakash, D., Suri, S., Upadhyay, G., Singh, B.N. (2007). Total phenol, antioxidant and free radical scavenging activities of some medicinal plants. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **58(1)**, 18-28.
- Probst, A., Brunnschweiler, H., Lautenschlager, C., Ulrich, J. (1987). A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathologica*, **74(2)**, 133-141.
- Probst, A., Langui, D., Ipsen, S., Robakis, N., Ulrich, J. (1991). Deposition of β /A4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. *Acta Neuropathologica*, **83(1)**, 21-29.
- Puttaswamy, N.Y., Rupini, G.D., Ahmed, F., Urooj, A. (2018). *In vitro* hypoglycemic potential of spices: Cinnamon and Cumi. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **31(6)**, 2367-2372.
- Quale, J.M., Landman, D., Zaman, M.M., Bumey, S., Sathe, S.S. (1996). *In vitro* activity of *Cinnamomum zeylanicum* against azole resistant and sensitive *Candida* species and a pilot study of cinnamon for oral candidiasis. *The American Journal of Chinese Medicine*, **24(02)**, 103-109.
- Raeisi, M., Tajik, H., Aminzare, M., Sangin Abadi, S., Yarahmadi, A., Yarahmadi, E., Tepe, B. (2016). The role of nisin, monolaurin, and EDTA in antibacterial effect of *Rosmarinus officinalis* L. and *Cinnamomum zeylanicum* Blume essential oils on foodborne pathogens. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **19(7)**, 1709-1720.
- Raina, V., Srivastava, S., Aggarwal, K., Ramesh, S., Kumar, S. (2001). Essential oil composition of *Cinnamomum zeylanicum* Blume leaves from Little Andaman, India. *Flavour and Fragrance Journal*, **16(5)**, 374-376.
- Ramasubbu, N., Ragunath, C., Mishra, P.J., Thomas, L.M., Gyémánt, G., Kandra, L. (2004). Human salivary α -amylase Trp58 situated at subsite- 2 is critical for enzyme activity. *European Journal of Biochemistry*, **271(12)**, 2517-2529.

- Ramshini, H., Ebrahim-Habibi, A., Aryanejad, S., Rad, A. (2015). Effect of *Cinnamomum verum* Extract on the Amyloid Formation of Hen Egg-white Lysozyme and Study of its Possible Role in Alzheimer's Disease. *Basic and Clinical Neuroscience*, **6(1)**, 29-37.
- Rana, I.S., Singh, A., Gwal, R. (2011). *In vitro* study of antibacterial activity of aromatic and medicinal plants essential oils with special reference to cinnamon oil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **3**, 376-380.
- Ranasinghe, P., Jayawardana, R., Galappaththy, P., Constantine, G., de Vas Gunawardana, N., Katulanda, P. (2012). Efficacy and safety of 'true'cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, **29(12)**, 1480-1492.
- Ranasinghe, P., Pigera, S., Premakumara, G.S., Galappaththy, P., Constantine, G.R., Katulanda, P. (2013). Medicinal properties of 'true'cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13(1)**, 275-284.
- Ranjbar, A., Ghaseminejhad, S., Takalu, H., Baiaty, A., Rahimi, F., Abdollahi, M. (2007). Anti oxidative stress potential of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) in operating room personnel; a before/after cross sectional clinical trial. *International Journal of Pharmacology*, **3(6)**, 482-486.
- Ranjbar, A., Ghasmeinezhad, S., Zamani, H., Malekirad, A.A., Baiaty, A., Mohammadirad, A., Abdollahi, M. (2006). Antioxidative stress potential of *Cinnamomum zeylanicum* in humans: a comparative cross-sectional clinical study. *Clinical Practice*, **3(1)**, 113-117.
- Ranucci, D., Branciarri, R., Cobellis, G., Acuti, G., Miraglia, D., Olivieri, O., Roila, R., Trabalza-Marinucci, M. (2019). Dietary essential oil mix improves oxidative stability and hygienic characteristic of lamb meat. *Small Ruminant Research*, **175**, 104-109.

- Rao, H.J. (2012). Lakshmi: Anti-diarrhoeal activity of the aqueous extract of the bark of *Cinnamomum zeylanicum* L. in mice. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **6**, 215-219.
- Raptis, S., Dimitriadis, G. (2001). Oral hypoglycemic agents: insulin secretagogues, α -glucosidase inhibitors and insulin sensitizers. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **109**(Suppl 2), S265-S287.
- Ribeiro-Santos, R., Andrade, M., de Melo, N.R., dos Santos, F.R., de Araújo Neves, I., de Carvalho, M.G., Sanches-Silva, A. (2017). Biological activities and major components determination in essential oils intended for a biodegradable food packaging. *Industrial Crops and Products*, **97**, 201-210.
- Roffey, B., Atwal, A., Kubow, S. (2006). Cinnamon water extracts increase glucose uptake but inhibit adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, **50**(8), 739-745.
- Romaguera, C., Grimalt, F. (1985). Leukoderma from hydroquinone. *Contact Dermatitis*, **12**(3), 183.
- Rosini, M., Simoni, E., Bartolini, M., Cavalli, A., Ceccarini, L., Pascu, N., McClymont, D.W., Tarozzi, A., Bolognesi, M.L., Minarini, A. (2008). Inhibition of acetylcholinesterase, β -amyloid aggregation, and NMDA receptors in Alzheimer's disease: a promising direction for the multi-target-directed ligands gold rush. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**(15), 4381-4384.
- Rosti, L., Gastaldi, G. (2005). Chronic salmonellosis and cinnamon. *Pediatrics*, **116**(4), 1057.
- Rosti, L., Gastaldi, G., Frigiola, A. (2008). Cinnamon and bacterial enteric infections. *Indian Journal of Pediatrics*, **75**(5), 529-530.
- Rubió, L., Motilva, M.-J., Romero, M.-P. (2013). Recent advances in biologically active compounds in herbs and spices: a review of the most effective antioxidant and anti-inflammatory active principles. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **53**(9), 943-953.

- Saad, M.M., Abou-Taleb, H.K., Abdelgaleil, S.A. (2018). Insecticidal activities of monoterpenes and phenylpropenes against *Sitophilus oryzae* and their inhibitory effects on acetylcholinesterase and adenosine triphosphatases. *Applied Entomology and Zoology*, **53**(2), 173-181.
- Saad, M.M., El-Deeb, D.A., Abdelgaleil, S.A. (2019). Insecticidal potential and repellent and biochemical effects of phenylpropenes and monoterpenes on the red flour beetle, *Tribolium castaneum* Herbst. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**(7), 6801-6810.
- Sadaoui, N., Bec, N., Barragan-Montero, V., Kadri, N., Cuisinier, F., Larroque, C., Arab, K., Khettal, B. (2018). The essential oil of Algerian *Ammodaucus leucotrichus* Coss. & Dur. and its effect on the cholinesterase and monoamine oxidase activities. *Fitoterapia*, **130**, 1-5.
- Sahakyan, N., Petrosyan, M., Koss-Mikołajczyk, I., Bartoszek, A., Gabour Sad, T., Nasim, M.J., Vanidze, M., Kalandia, A., Jacob, C., Trchounian, A. (2019). The Caucasian flora: a still-to-be-discovered rich source of antioxidants. *Free Radical Research*, **12**, 1-10.
- Salehi, P., Asghari, B., Esmaceli, M.A., Dehghan, H., Ghazi, I. (2013). α -Glucosidase and α -amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*, **7**(6), 257-266.
- Samarasekera, R., Kalhari, K.S., Weerasinghe, I.S. (2005). Mosquitocidal activity of leaf and bark essential oils of Ceylon *Cinnamomum zeylanicum*. *Journal of Essential Oil Research*, **17**(3), 301-303.
- Sambaiah, K., Srinivasan, K. (1991). Effect of cumin, cinnamon, ginger, mustard and tamarind in induced hypercholesterolemic rats. *Food/Nahrung*, **35**(1), 47-51.
- Sanchez-Ferrer, A., Rodriguez-Lopez, J., Garcia-Canovas, F. (1995). Tyrosinase: a comprehensive review of its mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1247**, 1-11.
- Santamarina, M.P., Roselló, J., Sempere, F., Giménez, S., Blázquez, M.A. (2015). Commercial *Origanum compactum* Benth. and *Cinnamomum zeylanicum*

- Blume essential oils against natural mycoflora in Valencia rice. *Natural Product Research*, **29(23)**, 2215-2218.
- Sarikurkcü, C. (2011). Antioxidant activities of solvent extracts from endemic *Cyclamen mirabile* Hildebr. tubers and leaves. *African Journal of Biotechnology*, **10(5)**, 831-839.
- Sarikurkcü, C., Zengin, G., Oskay, M., Uysal, S., Ceylan, R., Aktumsek, A. (2015). Composition, antioxidant, antimicrobial and enzyme inhibition activities of two *Origanum vulgare* subspecies (subsp. *vulgare* and subsp. *hirtum*) essential oils. *Industrial Crops and Products*, **70**, 178-184.
- Sary, C., Carbonera, F., Silva, M.C., Oliveira, M., Lewandowski, V., Todesco, H., Visentainer, J.V., Prado, I.N., Ribeiro, R.P. (2019). Effect of clove (*Eugenia caryophyllus*) and cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) essential oils in *Nile tilapia* diets on performance, antioxidant power and lipid oxidation in fillets. *Aquaculture Research*, **50(2)**, 673-679.
- Sayah, K., Marmouzi, I., Naceiri Mrabti, H., Cherrah, Y., Faouzi, M.E.A. (2017). Antioxidant activity and inhibitory potential of *Cistus salviifolius* (L.) and *Cistus monspeliensis* (L.) aerial parts extracts against key enzymes linked to hyperglycemia. *BioMed Research International*, **2017**, 1-7.
- Schiaffino, M.V. (2010). Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **42(7)**, 1094-1104.
- Seetaloo, A., Aumeeruddy, M., Kannan, R.R., Mahomoodally, M. (2019). Potential of traditionally consumed medicinal herbs, spices, and food plants to inhibit key digestive enzymes geared towards diabetes mellitus management—A systematic review. *South African Journal of Botany*, **120**, 3-24.
- Senanayake, U., Edwards, R., Lee, T. (1976). Cinnamon. *Food Tech. Australia*, **28**, 333-338.
- Senanayake, U., Wijesekera, R. (1990). *The volatiles of the Cinnamomum species*. Paper presented at the Proceedings of the 11th International Congress of

- essential oils, fragrances and flavours. New Delhi, India, 12-16 November, 1989 Vol. 4 Chemistry-analysis and structure.
- Senhaji, O., Faid, M., Kalalou, I. (2007). Inactivation of *Escherichia coli* O157: H7 by essential oil from *Cinnamomum zeylanicum*. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **11**(2), 234-236.
- Seraj, Z., Seyedarabi, A., Saboury, A.A., Habibi-Rezaei, M., Ahmadian, S., Ghasemi, A. (2018). Unraveling the novel effects of aroma from small molecules in preventing hen egg white lysozyme amyloid fibril formation. *PloS ONE*, **13**(1), e0189754.
- Shah, A., Al-Shareef, A., Ageel, A., Qureshi, S. (1998). Toxicity studies in mice of common spices, *Cinnamomum zeylanicum* bark and *Piper longum* fruits. *Plant Foods for Human Nutrition*, **52**(3), 231-239.
- Shahverdi, A., Monsef-Esfahani, H., Tavasoli, F., Zaheri, A., Mirjani, R. (2007). Trans-cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil reduces the clindamycin resistance of *Clostridium difficile* in vitro. *Journal of Food Science*, **72**(1), S055-S058.
- Sharma, U., Sharma, A.K., Gupta, A., Kumar, R., Pandey, A.K., Pandey, A. (2017). Pharmacological activities of cinnamaldehyde and eugenol: antioxidant, cytotoxic and anti-leishmanial aspects. *Cellular and Molecular Biology*, **63**(6), 73-78.
- Shen, Q., Chen, F., Luo, J. (2002). Comparison studies on chemical constituents of essential oil from *Ramulus cinnamomi* and *Cortex cinnamomi* by GC-MS. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, **25**(4), 257-258.
- Shihabudeen, H.M.S., Priscilla, D.H., Thirumurugan, K. (2011). Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutrition & Metabolism*, **8**(1), 46.
- Shinde, J., Taldone, T., Barletta, M., Kunaparaju, N., Hu, B., Kumar, S., Placido, J., Zito, S.W. (2008). α -Glucosidase inhibitory activity of *Syzygium cumini*

- (Linn.) Skeels seed kernel *in vitro* and in Goto–Kakizaki (GK) rats. *Carbohydrate Research*, **343**(7), 1278-1281.
- Shivhare, S., Malviya, K., Malviya, K., Jain, V. (2013). A review: Natural skin lighting and nourishing agents. *Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences*, **4**(1), 21-25.
- Silveira, S.M.d., Cunha Júnior, A., Scheuermann, G.N., Secchi, F.L., Vieira, C.R.W. (2012). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from selected herbs cultivated in the South of Brazil against food spoilage and foodborne pathogens. *Ciência Rural*, **42**(7), 1300-1306.
- Simić, A., Soković, M., Ristić, M., Grujić-Jovanović, S., Vukojević, J., Marin, P.D. (2004). The chemical composition of some Lauraceae essential oils and their antifungal activities. *Phytotherapy Research*, **18**(9), 713-717.
- Singh, G., Maurya, S., DeLampasona, M., Catalan, C.A. (2007). A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food and Chemical Toxicology*, **45**(9), 1650-1661.
- Singh, H., Srivastava, M., Singh, A., Srivastava, A. (1995). Cinnamon bark oil, a potent fungitoxicant against fungi causing respiratory tract mycoses. *Allergy*, **50**(12), 995-999.
- Singh, R., Koppikar, S.J., Paul, P., Gilda, S., Paradkar, A.R., Kaul-Ghanekar, R. (2009). Comparative analysis of cytotoxic effect of aqueous cinnamon extract from *Cinnamomum zeylanicum* bark with commercial cinnamaldehyde on various cell lines. *Pharmaceutical Biology*, **47**(12), 1174-1179.
- Sinha, S. (1987). Ethnobotany of Manipur medicinal plants. *Front. Bot*, **1**, 123-152.
- Sivakumar, A., Jayaraman, G. (2011). Anti-tuberculosis activity of commonly used medicinal plants of South India. *Journal of Medicinal Plants Research*, **5**(31), 6881-6884.
- Slominski, A., Tobin, D.J., Shibahara, S., Wortsman, J. (2004). Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiological Reviews*, **84**(4), 1155-1228.

- Small, G.W. (1998). The pathogenesis of Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **59**, 7-14.
- Smith, D.P., Ciccotosto, G.D., Tew, D.J., Fodero-Tavoletti, M.T., Johanssen, T., Masters, C.L., Barnham, K.J., Cappai, R. (2007). Concentration dependent Cu²⁺ induced aggregation and dityrosine formation of the Alzheimer's disease amyloid- β peptide. *Biochemistry*, **46**(10), 2881-2891.
- Solano, F., Briganti, S., Picardo, M., Ghanem, G. (2006). Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Research*, **19**(6), 550-571.
- Son, K., Heo, M. (2013). The evaluation of depigmenting efficacy in the skin for the development of new whitening agents in Korea. *International Journal of Cosmetic Science*, **35**(1), 9-18.
- Spillantini, M., Murrell, J., Goedert, M. (1998). Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 7737-7741.
- Spínola, V., Castilho, P.C. (2017). Evaluation of Asteraceae herbal extracts in the management of diabetes and obesity. Contribution of caffeoylquinic acids on the inhibition of digestive enzymes activity and formation of advanced glycation end-products (*in vitro*). *Phytochemistry*, **143**, 29-35.
- Spínola, V., Mendes, B., Câmara, J.S., Castilho, P.C. (2013). Effect of time and temperature on vitamin C stability in horticultural extracts. UHPLC-PDA vs iodometric titration as analytical methods. *LWT-Food Science and Technology*, **50**(2), 489-495.
- Sudhir, R., Mohan, V. (2002). Postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treatments in Endocrinology*, **1**(2), 105-116.
- Sun, X., Chen, W.-D., Wang, Y.-D. (2015). β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, 221.

- Suzuki, N., Cheung, T., Cai, X. (1994). An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science*, **264**, 1336-1340.
- Syad, A.N., Devi, K. (2014). Botanicals: a potential source of new therapies for Alzheimer's disease. *Botanicals: Targets Therapy*, **4**, 11-26.
- Şimşek, Ü.G., Ciftci, M., Doğan, G., Özçelik, M. (2013). Antioxidant activity of cinnamon bark oil (*Cinnamomum zeylanicum* L.) in Japanese quails under thermo neutral and heat stressed conditions. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **19(5)**, 889-894.
- Takács, I., Takács, Á., Pósa, A., Gyémánt, G. (2017). HPLC method for measurement of human salivary α -amylase inhibition by aqueous plant extracts. *Acta Biologica Hungarica*, **68(2)**, 127-136.
- Taktak, N.E., Badawy, M.E. (2019). Potential of hydrocarbon and oxygenated monoterpenes against *Culex pipiens* larvae: Toxicity, biochemical, pharmacophore modeling and molecular docking studies. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, **158**, 156-165.
- Tamil, I.G., Dineshkumar, B., Nandhakumar, M., Senthilkumar, M., Mitra, A. (2010). *In vitro* study on α -amylase inhibitory activity of an Indian medicinal plant, *Phyllanthus amarus*. *Indian Journal of Pharmacology*, **42(5)**, 280-282.
- Taneli, B., Sivrioğlu, Y., Taneli, T. (1999). Alzheimer disease. In: H Aydın, İT Uzbay eds. *Gülhane Psychopharmacology Symposium*. 1. Basım. *Ankara: Gülhane Military Medical Academy Printing Office*, 31-80.
- Tekwu, E.M., Askun, T., Kuete, V., Nkengfack, A.E., Nyasse, B., Etoa, F.-X., Beng, V.P. (2012). Antibacterial activity of selected Cameroonian dietary spices ethno-medically used against strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Ethnopharmacology*, **142(2)**, 374-382.
- Tessari, I., Bisaglia, M., Valle, F., Samorì, B., Bergantino, E., Mammi, S., Bubacco, L. (2008). The reaction of α -synuclein with tyrosinase possible implications for parkinson disease. *Journal of Biological Chemistry*, **283(24)**, 16808-16817.

- Tira-Picos, V., Gbolade, A., Nogueria, J., Ajibesin, K. (2009). Analysis of leaf essential oil constituents of *Cinnamomum zeylanicum* grown in Nigeria. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **12(1)**, 76-80.
- Trajano, V.N., Lima, E.O., Travassos, A.E., Souza, E.L. (2010). Inhibitory effect of the essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume leaves on some food-related bacteria. *Food Science and Technology*, **30(3)**, 771-775.
- Trchounian, A., Petrosyan, M., Sahakyan, N. (2016). Plant cell redox homeostasis and reactive oxygen species *Redox state as a central regulator of plant-cell stress responses* (pp. 25-50): Springer.
- Trinh, B.T., Staerk, D., Jäger, A.K. (2016). Screening for potential α -glucosidase and α -amylase inhibitory constituents from selected Vietnamese plants used to treat type 2 diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, **186**, 189-195.
- Tsatmali, M., Ancans, J., Thody, A.J. (2002). Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **50(2)**, 125-133.
- Tse, T.W., Hui, E. (2013). Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **12(1)**, 57-66.
- Tur, J.A., Jacob, C., Chaimbault, P., Tadayyon, M., Richling, E., Hermans, N., Nunes dos Santos, C., Diederich, M., Giblin, L., Elhabiri, M. (2019). Personalized nutrition in ageing society: redox control of major-age related diseases through the NutRedOx Network (COST Action CA16112). *Free Radical Research*, 1-8.
- Unlu, M., Ergene, E., Unlu, G.V., Zeytinoglu, H.S., Vural, N. (2010). Composition, antimicrobial activity and *in vitro* cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food and Chemical Toxicology*, **48(11)**, 3274-3280.
- Urabe, K., Nakayama, J., Hori, Y. (1998). In Norlund, J.J., Boissy, R.E. eds. The pigmentary system: physiology and pathophysiology. New York, NY: Oxford University Press, 909-913.

- Ünver, N., Freyschmidt-Paul, P., Hörster, S., Wenck, H., Stäb, F., Blatt, T., Elsässer, H.P. (2006). Alterations in the epidermal–dermal melanin axis and factor XIIIa melanophages in senile lentigo and ageing skin. *British Journal of Dermatology*, **155**(1), 119-128.
- Van Beers, E.H., Büller, H.A., Grand, R.J., Einerhand, A.W., Dekker, J. (1995). Intestinal brush border glycohydrolases: structure, function, and development. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **30**(3), 197-262.
- Verallo-Rowell, V., Verallo, V., Graupe, K., Lopez-Villafuerte, L., Garcia-Lopez, M. (1989). Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Dermato Venereologica. Supplementum*, **143**, 58-61.
- Verma, A., Kumar, A., Upreti, D.K., Pande, V., Pal, M. (2017). Fatty acid profiling and *In vitro* antihyperglycemic effect of *Leucas cephalotes* (Roth) spreng via carbohydrate hydrolyzing enzyme inhibition. *Pharmacognosy Magazine*, **13**(Suppl 1), S22-S25.
- Vindis, C., Séguélas, M.-H., Bianchi, P., Parini, A., Cambon, C. (2000). Monoamine oxidase B induces ERK-dependent cell mitogenesis by hydrogen peroxide generation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **271**(1), 181-185.
- Vontzalidou, A., Zoidis, G., Chaita, E., Makropoulou, M., Aligiannis, N., Lambrinidis, G., Mikros, E., Skaltsounis, A.-L. (2012). Design, synthesis and molecular simulation studies of dihydrostilbene derivatives as potent tyrosinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22**(17), 5523-5526.
- Wahbeh, G., Christie, D. (2006). Basic aspects of digestion and absorption, pediatric gastrointestinal and liver disease. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, **e2**, 10-19.

- Wan, L.-S., Chen, C.-P., Xiao, Z.-Q., Wang, Y.-L., Min, Q.-X., Yue, Y., Chen, J. (2013). *In vitro* and *in vivo* anti-diabetic activity of *Swertia kouitchensis* extract. *Journal of Ethnopharmacology*, **147**(3), 622-630.
- Wang, H.M., Chen, C.Y., Wen, Z.H. (2011). Identifying melanogenesis inhibitors from *Cinnamomum subavenium* with *in vitro* and *in vivo* screening systems by targeting the human tyrosinase. *Experimental Dermatology*, **20**(3), 242-248.
- Wang, R., Wang, R., Yang, B. (2009). Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, **10**(2), 289-292.
- Wang, Y., Zhang, Y., Shi, Y.-Q., Pan, X.-H., Lu, Y.-H., Cao, P. (2018). Antibacterial effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) bark essential oil on *Porphyromonas gingivalis*. *Microbial Pathogenesis*, **116**, 26-32.
- Wansi, S.L., Nyadjeu, P., Ngamga, D., Mbuyo, E., Nguetefack, T., Kamanyi, A. (2007). Blood pressure lowering effect of the ethanol extract from the stem bark of *Cinnamomum zeylanicum* (Lauraceae) in rats. *PharmacologyOnLine*, **3**, 166-176.
- Weyler, W., Hsu, Y.-P.P., Breakfield, X.O. (1990). Biochemistry and genetics of monoamine oxidase. *Pharmacology & Therapeutics*, **47**(3), 391-417.
- White, P.A., Oliveira, R., Oliveira, A.P., Serafini, M.R., Araújo, A.A., Gelain, D.P., Moreira, J.C., Almeida, J.R., Quintans, J.S., Quintans-Junior, L.J. (2014). Antioxidant activity and mechanisms of action of natural compounds isolated from lichens: a systematic review. *Molecules*, **19**(9), 14496-14527.
- Whitehouse, P.J. (1998). The cholinergic deficit in Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **59**, 19-22.
- WHO. (2016). Global Report on Diabetes, France.
- WHO. (2018a). Diabetes mellitus. [online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>.
- WHO. (2018b). Diabetes. [online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/>.

- Wickramasinghe, W., Peiris, L., Padumadasa, C. (2018). Chemical and biological studies of value-added cinnamon products in the Sri Lankan market. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **9(11)**, 4674-4681.
- Williams, C.H., Lawson, J., Backwell, F.C. (1992). Inhibition and inactivation of monoamine oxidase by 3-amino-1-phenyl-prop-1-enes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1119(2)**, 111-117.
- Wilson, D.W., Nash, P., Buttar, H.S., Griffiths, K., Singh, R., De Meester, F., Horiuchi, R., Takahashi, T. (2017). The role of food antioxidants, benefits of functional foods, and influence of feeding habits on the health of the older person: an overview. *Antioxidants*, **6(4)**, 81.
- Won, Y.-K., Loy, C.-J., Randhawa, M., Southall, M.D. (2014). Clinical efficacy and safety of 4-hexyl-1, 3-phenylenediol for improving skin hyperpigmentation. *Archives of Dermatological Research*, **306(5)**, 455-465.
- Xuereb, J., Perry, R., Candy, J., Perry, E., Bonham, J. (1991). Nerve cell loss in the thalamus in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain*, **114(3)**, 1363-1379.
- Yan, X., Peng, L., Yun, L., Shengwen, W., Xinling, Y. (2014). Design, synthesis and biological activity of novel (3-substituted phenyl-2-propen-1-ylidene)-benzoylhydrazones. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **34(6)**, 1118-1123.
- Yang, J.Y., Koo, J.H., Song, Y.G., Kwon, K.B., Lee, J.H., Sohn, H.S., Park, B.H., Jhee, E.C., Park, J.W. (2006). Stimulation of melanogenesis by scoparone in B16 melanoma cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, **27(11)**, 1467-1473.
- Yang, Y.-C., Lee, H.-S., Lee, S.H., Clark, J.M., Ahn, Y.-J. (2005). Ovicidal and adulticidal activities of *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil compounds and related compounds against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). *International Journal for Parasitology*, **35(14)**, 1595-1600.

- Yao, C.-L., Lin, Y.-M., Mohamed, M.S., Chen, J.-H. (2013). Inhibitory effect of ectoine on melanogenesis in B16-F0 and A2058 melanoma cell lines. *Biochemical Engineering Journal*, **78**, 163-169.
- Yi, W., Cao, R., Peng, W., Wen, H., Yan, Q., Zhou, B., Ma, L., Song, H. (2010). Synthesis and biological evaluation of novel 4-hydroxybenzaldehyde derivatives as tyrosinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**(2), 639-646.
- Yoshimori, A., Oyama, T., Takahashi, S., Abe, H., Kamiya, T., Abe, T., Tanuma, S.-i. (2014). Structure–activity relationships of the thujaplicins for inhibition of human tyrosinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22**(21), 6193-6200.
- Zengin, G., Sarikurkcü, C., Aktumsek, A., Ceylan, R. (2014). *Sideritis galatica* Bornm.: A source of multifunctional agents for the management of oxidative damage, Alzheimer's and diabetes mellitus. *Journal of Functional Foods*, **11**, 538-547.
- Zhang, H.-Y. (2012). New insights into huperzine A for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, **33**(9), 1170-1175.
- Zhou, H., Kepa, J.K., Siegel, D., Miura, S., Hiraki, Y., Ross, D. (2009). Benzene metabolite hydroquinone up-regulates chondromodulin-I and inhibits tube formation in human bone marrow endothelial cells. *Molecular Pharmacology*, **76**(3), 579-587.
- Zhu, M., Carvalho, R., Scher, A., Wu, C.D. (2011). Short-term germ-killing effect of sugar-sweetened cinnamon chewing gum on salivary anaerobes associated with halitosis. *The Journal of Clinical Dentistry*, **22**(1), 23-26.
- Zhu, R., Liu, H., Liu, C., Wang, L., Ma, R., Chen, B., Li, L., Niu, J., Fu, M., Zhang, D. (2017). Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacological Research*, **122**, 78-89.
- Zhu, Y.-J., Song, K.-K., Li, Z.-C., Pan, Z.-Z., Guo, Y.-J., Zhou, J.-J., Wang, Q., Liu, B., Chen, Q.-X. (2009). Antityrosinase and antimicrobial activities of trans-cinnamaldehyde thiosemicarbazone. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**(12), 5518-5523.

Zujko, M., Witkowska, A., Waśkiewicz, A., Sygnowska, E. (2012). Estimation of dietary intake and patterns of polyphenol consumption in Polish adult population. *Advances in Medical Sciences*, **57(2)**, 375-384.



ÖZGEÇMİŞ

Ünvanı Dr.
Adı-Soyadı Arzuhan ŞİHOĞLU TEPE
Doğum Tarihi ve Yeri Osmaniye - 05.11.1977
Fakülte Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölüm Biyoloji
E-posta/Web arzu_han23@hotmail.com
<http://arzuhan.bektastepe.net>



EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Üniversite/ Enstitü-Fakülte/Alan	Yıl
Lisans	İstanbul Üniversitesi- Biyoloji	1996-2000
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi- Biyoloji	2000-2003
Doktora	Gaziantep Üniversitesi- Biyoloji	2016-2020

MESLEKİ DENEYİM

Görev	Kurum	Yıl
Biyoloji Öğretmeni	Özel Final Anadolu Lisesi	2010-2013
Biyoloji Öğretmeni	Sivas Koleji	2001-2010

MAKALELER

A. SCI, SSCI, SCI–Expanded ve AHCI kapsamındaki dergilerde yayınlanmış makaleler

1. Istifli, E.S., Sihoglu Tepe, A., Sarikurkcü, C., Tepe, B. (2020). Interaction of certain monoterpenoid hydrocarbons with the receptor-binding domain of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), transmembrane serin protease 2 (TMPRSS2), cathepsin B, and cathepsin L (CatB/L) and their pharmacokinetic properties. *Turkish Journal of Biology*, 44, 242-264.
2. Sihoglu Tepe, A., Ozaslan, M. (2020). Anti-Alzheimer, anti-diabetic, skin-whitening, and antioxidant activities of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum*. *Industrial Crops and Products*, 145, 112069.
3. Kocak, M.S., Uren, M.C., Calapoglu, M., Sihoglu Tepe, A., Mocan, A., Rengasamy, K.R.R., Sarikurkcü, C. (2017). Phenolic profile, antioxidant and enzyme inhibitory activities of *Stachys annua* subsp. *annua* var. *annua*. *South African Journal of Botany*, 113, 128-132.
4. Sarikurkcü, C., Kocak, M.S., Uren, M.C., Calapoglu, M., Sihoglu Tepe, A. (2016). Potential sources for the management global health problems and oxidative stress: *Stachys byzantina* and *S. iberica* subsp. *iberica* var. *densipilosa*. *European Journal of Integrative Medicine*, 8(5), 631-637.
5. Tepe, B., Cakir, A., Sihoglu Tepe, A. (2016). Medicinal uses, Phytochemistry, and Pharmacology of *Origanum onites* (L.): A Review. *Chemistry and Biodiversity*, 13(5), 504-520.
6. Sihoglu Tepe, A., Tepe, B. (2015). Traditional use, biological activity potential

and toxicity of *Pimpinella* species. *Industrial Crops and Products*, 69, 153-166.

7. Gursay, N., Sihoglu Tepe, A., Tepe, B. (2009). Determination of *in vitro* antioxidative and antimicrobial properties and total phenolic contents of *Ziziphora clinopodioides*, *Cyclotrichium niveum*, and *Mentha longifolia* ssp. *typhoides* var. *typhoides*. *Journal of Medicinal Food*, 12(3), 684-689.
8. Goze, I., Alim, A., Sihoglu Tepe, A., Sokmen, M., Sevgi, K., Tepe, B. (2009). Screening of the antioxidant activity of essential oil and various extracts of *Origanum rotundifolium* Boiss. from Turkey. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(4), 246-254.
9. Tepe, B., Sihoglu Tepe, A., Daferera, D., Polissiou, M., Sokmen, A. (2007). Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Clinopodium vulgare* L. *Food Chemistry*, 103(3), 766-770.
10. Tepe, B., Daferera D., Sihoglu Tepe, A., Polissiou, M., Sokmen, A. (2007). Antioxidant activity of the essential oil and various extracts of *Nepeta flavida* Hub.-Mor. from Turkey. *Food Chemistry*, 103(4), 1358-1364.

PROJELER

1. Alzheimer hastalığına karşı potansiyel bir ajan olan *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae) kabuğu uçucu yağında kolinesteraz (AChE ve BuChE), monoamin oksidaz (A ve B) ve beta-amiloid agregasyon inhibitör aktiviteden sorumlu fitokimyasalların tayini. Araştırmacı, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı, Proje No: FEF.DT.18.14, (2018-2020), Proje tamamlandı (14.798,00 TL).
2. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağının AChE ve BChE inhibitör aktiviteden sorumlu fitokimyasalların tayini, antagonistik/sinerjik etkileşimlerinin

araştırılması. Araştırmacı, Kilis 7 Aralık Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı, Proje No: 1828MAP3, (2018-2020), Proje tamamlandı (19.223,31 TL).

KATILDIĞI KURS VE ETKİNLİKLER

- Gıda İşletmelerinin Özel Hijyen Şartları, Gıda Güvenilirliği ve İnsan Sağlığının Korunması, Sivas İl Milli Eğitim Müdürlüğü, Haziran 2013, Sivas.
- Eğitimde Kalite Standartları ve Süreç Yönetimi, Radar Eğitim Danışmanlık & Sivas Koleji, Mayıs 2012, Sivas.
- ISO 15189 Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonu, BIENQU International Registrars, ISO/TOE-2009/42 (42 saat), 2009, Ankara.
- ISO EIC 17025 Laboratuvar Akreditasyonu, BIENQU International Registrars, ISO/TAE-2009/46 (42 saat), 2009, Ankara.
- Sixth International Conference on Biotherapy, International Biotherapy Society, Haziran 2003, Sivas.
- Bilgisayar Kullanımı Sertifikası (90 saat), Sivas İl Milli Eğitim Müdürlüğü, Lisans Numarası: 71, Mayıs, 2003, Sivas.

ÖDÜLLER

1. Mersin (*Myrtus communis* L.) özütünün insan göğüs kanseri hücre hatları (MCF-7, MDA-MB 468 ve MDA-MB 231) üzerindeki apoptotik ve sitotoksik etkisinin araştırılması ve fenolik asit bileşiminin analizi. TÜBİTAK Ortaöğretim Öğrencileri Arası 44. Araştırma Projeleri Yarışması, Kayseri Bölge Birinciliği,

25-29 Mart 2013, Melikşah Üniversitesi, Kayseri.

2. *Thymbra spicata*'nın *Acanthamoeba castellanii* trofozoitleri ve kistleri üzerindeki antiparazitik etkisinin incelenmesi. TÜBİTAK Ortaöğretim Öğrencileri Arası 43. Araştırma Projeleri Final Yarışması, Mansiyon Ödülü, 04-08 Mayıs 2012, Ankara.
3. Kırmızı biber (*Capsicum annuum* L.) özütünün pBR322 plazmit DNA'sı üzerindeki DNA koruyucu aktivitesinin incelenmesi. TÜBİTAK Ortaöğretim Öğrencileri Arası 43. Araştırma Projeleri Final Yarışması, Mansiyon Ödülü, 04-08 Mayıs 2012, Ankara.
4. *Thymbra spicata*'nın *Acanthamoeba castellanii* trofozoitleri ve kistleri üzerindeki antiparazitik etkisinin incelenmesi. TÜBİTAK Ortaöğretim Öğrencileri Arası 43. Araştırma Projeleri Yarışması, Kayseri Bölge Birinciliği, 19-23 Mart 2012, Melikşah Üniversitesi, Kayseri.
5. Kırmızı biber (*Capsicum annuum* L.) özütünün pBR322 plazmit DNA'sı üzerindeki DNA koruyucu aktivitesinin incelenmesi. TÜBİTAK Ortaöğretim Öğrencileri Arası 43. Araştırma Projeleri Yarışması, Kayseri Bölge Birinciliği, 19-23 Mart 2012, Melikşah Üniversitesi, Kayseri.
6. *Thymus eigii* (M. Zohary & P.H. Davis) bitkisinden elde edilen uçucu yağın ratlarda antioksidan aktivitesinin incelenmesi. 12. MEF Ortaöğretim Öğrencileri Arası Proje Yarışması (Türkiye genelinde biyoloji alanında sergilenmeye değer bulunan ilk 10 proje arasında yer almıştır), MEF Okulları, 06-09 Mayıs 2003, Beşiktaş-İstanbul.