

Antidiabetik Aktiviteli Bitkilerin Araştırılmasında Kullanılan Biyolojik Yöntemler

Yelda AKÇOŞ*, Nurten EZER*

Özet: Diabetes mellitus, pankreas β -hücrelerinden insülinin az salgılanması, hiç salgılanmaması ya da hedef hücrelerin insüline duyarlılığında azalma sonucu oluşan bir sendromdur.

Bu derlemede insülinin etki mekanizması ve kan glukozu üzerine etkisi, diabetin oluşma mekanizması ve tedavisi yanında, antidiabetik aktiviteli bitkilerin araştırılmasında kullanılan antidiabetik aktivite tarama testleri ve antidiabetik etki mekanizmasının araştırılmasına yönelik testler incelenmiştir.

Anahtar sözcükler : İnsülin, Diabetes mellitus, Antidiabetik aktiviteli bitkiler, Antidiabetik aktivite tarama testleri, Antidiabetik etki mekanizmasının araştırılmasına yönelik testler

Geliş tarihi : 5.10.1993

Kabul tarihi : 10.5.1994

Biological Methods in the Investigation of Plants Having Antidiabetic Activity

Summary: Diabetes mellitus is a syndrome, that occurs as a consequence of inadequate insulin secretion, lack of its secretion from pancreatic β -cells or as a reduction of the sensitivity of the target cells against insulin.

In the present review, besides the mechanism of insulin action and its effect on blood glucose levels, the mechanisms involved in the etiology of the diabetes and its treatment, screening tests used in plants with potential antidiabetic activity and mechanisms underlying this effect have also been reviewed.

Keywords : Insulin, Diabetes mellitus, Plants with antidiabetic activity, Screening tests of the antidiabetic activity, Tests for the investigation of mechanisms underlying the antidiabetic activity.

Giriş

Diabetes mellitus(=şeker hastalığı), insan hayatının alışkanlık ve zevklerini kökten değiştiren; kontrol edilmediğinde retinopati, nefropati ve nöropati gibi çeşitli komplikasyonlara neden olan; insülin hormonu yokluğu, yetersizliği ya da hedef hücrelerin insüline duyarlılığında azalma ile karakterize bir sendromdur. Bazı hastalar, oral antidiabetik denen ilaçlarla tedavi edilebilirken; bazıları da insülin ve enjeksiyon olayı ile birlikte yaşamak durumunda kalmaktadır.

İnsülin, her sağlıklı insanda salgılanan bir hormondur ve hormonlar, genetik şifreleri nedeniyle yerlerini sentetik, bitkisel ve hayvansal ilaçlara bırakamamaktadırlar. Amaç, insülin hormonu ye-

rine geçebilecek, enjeksiyonu önleyebilecek bir ilacın keşfidir. Bugün dünyada ozmotik pompalar, insülin salınımı yapan pankreas adacıklarının yerleştirilmesi ve pankreas nakli üzerine de çalışmalar yapılmaktadır.

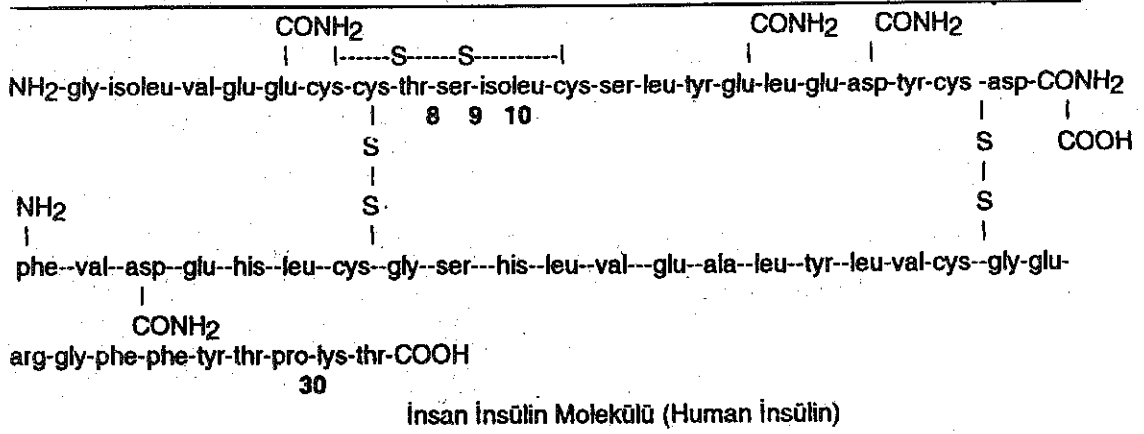
Antidiabetik etkili droglar ve araştırılmalarında kullanılan yöntemlere geçmeden önce, insülin ve diabete kısaca değinmek; bu vazgeçilmez hormonun etki mekanizması ve hastalığın seyrini anlamak açısından faydalı olacaktır.

İnsülin Nedir?

İnsülin, pankreasın β hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hormon, molekül ağırlığı 5734 olan bir polipeptittir. İki peptit zinciri disülfid bağı ile bağlıdır Tablo 1¹.

(*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye-ANKARA.

Tablo 1. İnsan ve hayvan insülinlerinin kimyasal yapısı



Sığır İnsülini (Beef İnsülin)	8-ala	9-ser	10-val	30-ala-COOH
Domuz İnsülini	thr	ser	soleu	
At İnsülini	thr	gly	soleu	
Koyun İnsülini	ala	gly	val	

Eskiden kullanılan sığır ve domuz insülinlerinin immünojenik yapıları nedeniyle görülen problemler, günümüzde rekombinant DNA tekniği ile elde edilen insan insülini (Human İnsülin) kullanılması ile giderilmiştir².

İnsülinin Etki Mekanizması

İnsülin, hedef hücrelerin membranlarında yer alan reseptörlerine bağlanarak hücre içi postreseptör süreçleri harekete geçirir ve bazı metabolik süreçleri hızlandırarak(+), ya da yavaşlatarak(-) fizyolojik etkisini gösterir (Şekil 1). Hücre membranında glukoz ve aminoasit transportunu, glikolitik enzim aktivitesini artırır. Glikojen sentez aktivitesinin stimülasyonu ile glikojen yapımı artar. cAMP'nin lipolitik etkisinin inhibe edilmesiyle trigliserit yapımı bloke olur ve gliserofosfat ve yağ asitlerinden lipogenez olayı stimüle edilir.

İnsülin salınımı yeterli olmadığı zaman hücrelere glukoz girişi azalır, glukoz kullanımı aksar. Glikojenden glukoz yapımı nedeniyle kan-glukoz seviyesi yükselir. Buna hiperglisemi denir. Laktat, piruvat, aminoasit ve gliserol de kan-glukozunu yükseltirler. Bu durumda glukozüri meydana gelir. Bunu osmotik diürez izler ve sonuçta poliüri ve po-

lipidisi meydana gelir. Daha çok Tip 1 diabette ortaya çıkan bu durumda dehidratasyon ve hipotansiyon da oluşur. İnsülin eksikliği bazı hastalarda protein ve yağ metabolizmasında şiddetli değişimlere neden olur. Aminoasit transportu etkilenir ve protein sentezi durur. Glukoz yapımı için gerekli substrat oluşur. Lipoliz meydana gelir. Hücreler enerji için yağa dönüşürler. Serbest yağ asitleri ve gliserol seviyesi artar. Yağ asitleri 2C fragmentine ve asetil CoA'ya okside olurlar. β-OH butirik asit ve asetoasetik asit oluşur. Bu maddeler, glukoz kullanımını bozar, dolaşıma metabolik asitlerin aşırı miktarda katılımına neden olurlar. Sonuçta, "metabolik asidoz" meydana gelir^{3,4}.

İnsülinin Kan Glukozu Üzerine Etkisi ve İnsülin Çeşitleri

Proteolitik enzimlerle parçalanması nedeniyle oral yoldan inaktif olan insülinin, etki sürelerine göre preparatları hazırlanmaktadır^{3,5}. Bunlar, kısa, orta ve uzun etki süreli olmak üzere sınıflandırılmaktadır:

Kısa etki süreli insülin : Regüler insülin
(Kristalize, Zink)
Semi lente insülin

Orta etki süreli insülin : İnsülin globin
İnsülin NPH
Lente insülin

Uzun etki süreli insülin : Protamin zink insülin
Ultra lente insülin

Bu tip insülinlerin kan glukozu üzerine etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir⁵.

Tablo 2. Kısa, orta ve uzun etkili insülin preparatlarının kan glukozu üzerine etkileri

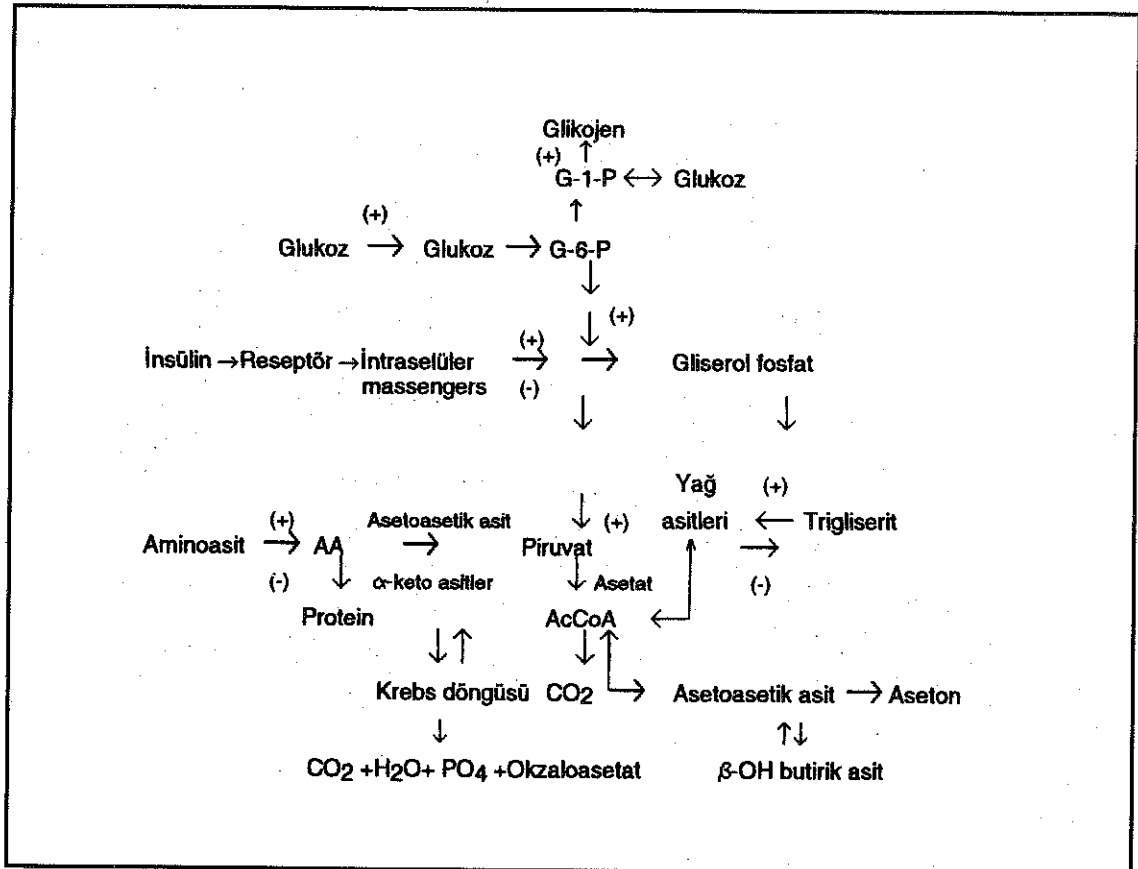
İnsülin tipi	Aktivite başlangıcı (saat)	Maks. etki süresi (saat)	Etki süresi (saat)
Regüler insülin	1	2-3	6-8
Semi-lente insülin	1/2-3/4	5-7	12-18
İnsülin globin	2-4	10-14	18-22
İnsülin NPH	1-2	6-10	12-14
Lente İnsülin	1-1/2	14-18	26-30
Protamin zink insülin	6-8	16-24	24-36
Ultra lente insülin	5-8	22-26	34-36

Diabetin Oluşma Nedeni

İnsülin hormonu yokluğunda ya da yetersizliğinde kan glukozu hücre içine giremez ve hücreler enerji gereksinimlerini karşılayamazlar. Bu durumda yapılarındaki proteinleri parçalarlar. Buna "katabolizma" denir. İnsülin yokluğu bu olayı hızlandırır. Kan şekeri yüksekliği uzun sürdüğünde insülin salınımı artar. Bir süre sonra β hücreleri yorulur ve hormon salınımı durur. Buna Diabetes mellitus(=şeker hastalığı) denir. Birbirinden oldukça farklı semptomlar veren çeşitli tipleri vardır. Bu tiplerin ortak özelliği, kan-glukoz seviyesinin yükselmiş olmasıdır. Kan-glukoz düzeyi üzerinde etkili olabilen pek çok faktör olduğuna göre diabetin kısmen kalıtsal, kısmen çevresel ve kısmen de hormonal etkenlerin birlikte devreye girmesinin bir sonucu olduğu öne sürülebilir⁶.

Diabetin günümüzde tanımlanan iki tipi vardır:

- 1) Jüvenil diabet(Tip 1 diabet, insüline bağımlı diabet)



Şekil 1. İnsülinin Etki Mekanizması

2) Erişkin tip diabet (Tip 2 diabet, insüline bağımlı olmayan diabet)

1) Pankreasın Langerhans adacıklarının harap olmasından kaynaklanır. Hücreleri yıkan unsur kesin olarak bulunamamıştır. Virüsler, ya da otoimmünitenin sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bu tip diabet, çocuk ve gençlerde görülür. Tedavide insülin kullanılır.

2) β Hücrelerinden insülin sentezi, depolanması ve salgılanmasında herhangi bir bozukluk yoktur. İnsülin salgılanmasında da bozukluk yoktur. Plazma insülin düzeyi azalmış, normal, hatta yükselmiş olabilir. Bunun sebepleri ile ilgili değişik görüşler ileri sürülmektedir^{7,8,9}. Hastanın dışardan insüline genellikle ihtiyacı yoktur. Diyet ve oral antidiyabetiklerde (Biguanidinler, sülfonilüre grubu ilaçlar vb.) tedavi edilir⁶.

Diabet Teşhisi

Tip-1 diabette glukozüri ve ketonüri dışında, herhangi bir zamanda plazma glukoz seviyesi 200 mg/dL'den fazladır. Tip-2 diabette ise açlık plazma glukoz seviyesi 14 mg/dL'den fazladır. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) için kişiye 1.75 mg/kg-75 g glukoz içirildikten 2 saat sonra 200 mg/dL'nin üzerinde bulunan plazma-glukoz seviyesi diabeti gösterir¹⁰.

Bitkisel Droglarda Antidiyabetik Aktivite Tayini

Antidiyabetik aktivite tayininde, bitkisel materiyalden uygun solvanlarla hazırlanan ekstrakt, toz halinde ya da değişik kromatografik yöntemler uygulanarak izole edilen etken maddeleri halinde, kg başına ağırlık saptanarak deney hayvanına oral ya da intraperitoneal yolla verilebilir. Etken maddelerin yapı tayininden sonra akut ve kronik toksisite deneyleri yapılarak ED₅₀ ve LD₅₀ değerleri tespit edilmelidir.

Test numunesinin verilmiş yolu ve zamanı: Materyal verildikten 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6 saat sonra kan glukozu ölçülür. Deney, 18, 24 saate kadar yayılabilir^{11,12,13,14,15}.

Antidiyabetik aktivite tayininde, antidiyabetik aktivite tarama testleri ve/veya antidiyabetik etki

mekanizmasının araştırılmasına yönelik testlerden yararlanılmaktadır.

I - Antidiyabetik Aktivite Tarama Testleri:

Bu testler, in vivo deneyler olup, değişik başlıklar altında ölçümler verilmiştir.

Normal hayvanlarda plazma-glukoz konsantrasyonunun ölçümü:

Kullanılacak deney hayvanları, standart laboratuvar şartlarında bir gece aç bırakıldıktan sonra kan glukozunu düşürecek dozda etken madde verilir. Bu doz da denemelerle tespit edilir. İnsülin reseptörlerinin en çok bulunduğu bölgelerden biri olan orbital sinüslerden 1., 3. ve 5. saatlerde alınan kan örnekleri, 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Glukoz oksidaz metodu ile plazma-glukoz konsantrasyonu ölçülür. Maksimum hipoglisemik aktivite tespit edilir^{14,16,17,18,19}. Maksimum hipoglisemik aktivitenin görüldüğü saatte, 1 mg/kg glukoz verilmesinden 10., 20., 30 ve 50 dakika¹⁷, ya da 60 ve 120 dakika sonra¹⁵ plazma-glukoz seviyesi ölçülür. β hücrelerinin glukozu afinitesi nedeniyle hiperglisemi meydana getirilmiştir^{15,17}.

Kronik diabet oluşturma:

Kronik diabet oluşturmak için kimyasal, cerrahi, genetik ve viral diabet modelleri kullanılmaktadır^{4,6,20}. Pankreatektomi (pankreasın çıkarılması), subtotal pankreatektomi (pankreasın bir bölümünün çıkarılması) ve elektrokoter gibi cerrahi yöntemler ile spontan diabet de diyebileceğimiz genetik diabet modelleri, çok kullanılmalarına karşılık bunlar, bitkisel droglar için denenmemiştir. Ayrıca nadir kullanılmakla birlikte, virüsler ile oluşturulan viral diabet yöntemi de bitkisel droglarda uygulanmamıştır. Buna karşılık, bitkiler üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite tayini çalışmalarında en çok kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Yöntemin esası, pankreas β hücrelerinden insülin salınımının engellenmesidir. Bunun için en çok kullanılan kimyasal ajanlar <alloksan> ve <streptozotosin>dir. Her iki bileşik de tip-1 diabet oluşturmaktadır²⁰. Ancak, streptozotosin, neonatal sıçanlarda tip-2 diabet oluşturmak için de kullanılmaktadır²¹.

Alloksan, 2,4,5,6-tetraokspirimidin yapısında bir madde olup, ilk kez 1940'lı yıllarda ürik asitin oksidasyon ürünü olarak bulunmuştur. İlk deneyler, tavşanlar üzerinde yapılmış ve kronik diabet oluşturduğu görülmüştür. Kobay ve bazı kuş cinslerinde ise direnç olduğu halde (Tablo - 3) siçan, köpek, balık ve diğer hayvanlarda insülin eksikliğine bağlı olarak bir takım semptomlar görülmüştür. Bunun sebebi, β hücrelerinin yıkıma uğramasıdır. Alloksan, organizmaya girdiğinde önce dialurik asite indirgenir, sonra otooksidasyona uğrayarak hidrojenperoksit, süperoksit anyonu ve serbest -OH radikallerini verir^{6,20}. Serbest radikallerin, DNA hasarına ve poli (ADP-riboz) sentezinin aktivasyonuna neden oldukları bilinmektedir. Bu enzimin aktivasyonunun, hücre içi nikotinamid nükleotidlerinin tüketilmesine, NAD (H), NADP(H), GSH ve ATP konsantrasyonlarında azalmalara ve buna bağlı olarak hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunda ve sitozolik geçiş metallerinin miktarında artışlara sebep olacağı ileri sürülmüştür. Bu durum, hücre hasarıyla sonuçlanmaktadır²². Bütün hücrelerde aktif oksijen radikalleri olduğu halde neden sadece β hücreleri tahrip olmaktadır? Bunun nedeni, β hücrelerinde aktif O_2 radikallerini inaktive eden glutatyon peroksidaz enziminin aktivasyonunda herhangi bir defektin bulunabilmesi olasılığıdır^{6,20}.

Alloksan ile diabetik yapılmış hayvanlarda kan glukoz seviyesi şu şekilde ölçülebilir: 40 mg/kg allosan, pH = 4 tamponunda çözülüp i.v. verilir. Böylece insülin salınımı durdurulur. Hayvana uygun dozda etken madde verilir. 1., 3. ve 5. saatlerde alınan örneklerde kan glukoz seviyesi ölçülür^{12,13,14,15,18,19}.

Streptozotosin, 2-deoksimetil-nitrozüre glukopiranoz yapısında bir bileşiktir. Bu maddenin oluşturduğu diabet, aktif oksijen radikalleri üzerinden gerçekleşir. β hücrelerinin glukozu afinitesi çok fazladır. Streptozotosin, bir glukoz grubu taşıması nedeniyle doğrudan β hücrelerine yönelmektedir.

Alloksan ile streptozotosinin ortak özelliği, tek etkin doz şeklinde uygulandıklarında bile nekroz yapmalarıdır. Her iki ajanın, zamana karşı çizilen kan-glukoz eğrileri birbirine benzemektedir^{6,20}.

Diabet oluşturmak için nadir olarak kullanılan diğer kimyasal ajanlar ise, siproheptadin, kazaen, pentamidin, vakor ve heksametilmelamindir⁶.

Kimyasal ve cerrahi yöntemlerin uygulandığı değişik hayvan türlerinde ölçülen kan-glukoz seviyeleri, karşılaştırmalı olarak Tablo 3'de gösterilmiştir⁴.

Tablo 3. Normal, depankreatize ve diabetik hayvanlarda kan glukozu seviyeleri

Türler	Normal kan glukozu (mg/100 mL)	Uygulanan yöntem	Uygulama sonrası kan glukozu (mg/100 mL)
Kurbağa	51	A	100-328
Kertenkele	74-113	A	150-209
Karakurbağası	23	Pb	104 (54-162)
Baykuş	155-226	A	Değişme yok
Güvercin	160	A	300
Ördek	108 (97-133)	A	126
Ördek	100-125	P	200
Fare	94	A	111-371
Siçan	101	Pc	135
Siçan	101	P	213
Kobay	160	A	Etkisiz
Tavşan	60-120	A	476-581
Kuzu	30-50	P	140-200
Keçi	35	A	75-165
Kedi	108	P	592(338-1050)
Köpek	100-110	P	475-510
Maymun	75-80	P	200-400

A: Alloksan uygulama; P: Pankreasın çıkarılması; Pb: Pankreasın bir bölümünün çıkarılması; Pc: Elektrokoter

Plazma-insülin seviyesinin ölçümü:

Normal hayvanlarda maksimum aktivitenin saptandığı saatte alınan kan, 200 rpm'de 4°C'de 15 dakika santrifüj edilerek insülin radyoimmünassay kit ile plazma insülin seviyesi ölçülür¹⁷.

Maksimum aktivitenin görüldüğü saatte 1 mg/kg glukoz uygulanarak akut diabet oluşturulmuş hayvanlarda 20 dakika sonra plazma-insülin seviyesi ölçülür.

Sirküle eden insülin seviyesine etki:

Deney hayvanına uygun dozda madde verildikten 6 saat sonra 50 mg/kg sodyum pentobarbital i.p. ve-

rilip, 6. saatte insülin sirkülasyonunun konsantrasyonundaki artma ya da azalma tayin edilir¹⁵.

II - Antidiabetik Etki Mekanizmasının Araştırılmasına Yönelik Testler:

Bu testler in vitro deneyler olup, izole doku ya da organlar üzerinde yapılır. İzole doku ya da organ olarak, sıçan pankreası ve diyaframı, fare karaciğeri, adipositler ve epididimal yataklar kullanılır. Adipositlere bağlı insülin miktarı, Langerhans adacıklarından insülin salınımı ve karaciğer mutlak enzimlerine olan etki saptanabilir.

Adipositlere bağlı insülinin ölçülmesi:

Adipositler, insülin reseptörlerinin bulunduğu yağ hücreleridir. Rodbell metoduna göre normal ve etken madde yüklü farelerin epididimal yataklarından çıkarılan adipositler, % 1 albumin içeren Krebs-Ringer bikarbonat tamponu (pH = 7,6) içinde süspanse edilerek (1-2x10 hücre/mL) 200 µL alınır; buna 0-1000 ng/mL etiketsiz insülinde 100 µL ve 0.06 ng/mL 96 µci/µg¹²⁵ ile etiketlenmiş insülinde eklenir. 40 dakika 24°C'de inkübe edilerek radyoaktivitesi ölçülür. İyot¹²⁵'e bağlı insülin miktarından serbest etiketsiz insülin miktarı çıkartılarak adipositlere bağlı insülin miktarı ölçülür. Etiketsiz insülin dozuna karşı bağlı insülinin serbest insüline oranı grafiğe geçirilir¹⁷.

Karaciğer mutlak enzimleri üzerine etki:

Karaciğer ve periferde bulunan mutlak enzimler insülinin, glukozu hücre içine almasını sağlarlar.

Hepatik enzimlerinin hazırlanması: Deney hayvanına etken madde enjeksiyonundan sonra çıkarılan karaciğer, % 0.9 NaCl solüsyonu ilave edilip, homojen olarak buzla soğutulur ve ağırlığının bir kaç katı soğuk solüsyon eklenerek santrifüj edildikten sonra homojenat ve üst fazlar ayrılır. 3., 5. ve 7. saatlerde enzim aktiviteleri ölçülür.

Hepatik glukokinaz ve heksokinaz aktivitesinin ölçümü: Karaciğer, 0,15 M KCl ve 1mM EDTA solüsyonu ilave edildikten sonra buzla soğutulur. Daha sonra ağırlığının 2 katı tampon çözeltisi (0,01 M sistein ve 1 mM EDTA/0,1M Tris-HCl pH = 7,4) ile karıştırılıp, 4°C'de 20 dakika santrifüj edilir. Spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçülür.

Hepatik glukoz-6-fosfataz aktivitesinin ölçümü: Karaciğer ağırlığının 40 katı 0,1M sitrat-KOH pH = 6,5 tamponu ilave edildikten sonra homojen olarak buzla soğutulur ve süzülür. Glukoz-6-fosfattan açığa çıkan fosforik asitin konsantrasyonu, kolorimetrik olarak tayin edilir.

Hepatik fosfofruktokinaz aktivitesinin ölçümü: Karaciğer, ağırlığının 10 katı 100mM KF, 15mM EDTA ve 50mM HEPES-KOH pH = 7,4 tamponu ile karıştırılıp buzla soğutulduktan sonra 4°C'de 15 dakika santrifüj edilir ve üst fazda spektrofotometrik olarak aktivite tayini yapılır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin ölçümü: Karaciğer, ağırlığının 4 katı 1mM EDTA ve 50mM Tris-HCl pH = 4 tamponu ile karıştırılıp buzla soğutulduktan sonra 4°C'de 15 dakika santrifüj edilir; üst fazda spektrofotometrik tayin yapılır.

Glikojen sentetaz aktivitesinin ölçümü: Karaciğer homojenizati, -20°C'de ağırlığının 10 katı % 60 gliserol, 50mM NaF ve 5mM EDTA solüsyonu ile karıştırılır. Spektrofotometrik tayin sonucu aktivitenin azalması beklenir. Dolayısıyla glikojen içeriği de azalacaktır.

Fosforilaz aktivitesinin ölçümü: Karaciğer homojenizati üzerinden Hepatik Glukoz-6-fosfataz aktivitesinde olduğu gibi Glukoz - 1 - fosfattan açığa çıkan fosforik asit konsantrasyonu kolorimetrik olarak ölçülür.

Karaciğer glikojen içeriğinin ölçümü:

Yaklaşık 100 mg karaciğer 2 mL % 30 KOH solüsyonu ile 20 dakika kaynatılır. 4 mL % 95 EtOH eklenip buzla soğutulduktan sonra 30 dakika 4°C'de bekletilir. 2000 rpm. de 15 dakika santrifüj edilir. 1 mL su ilave edilerek Antron-H₂SO₄ metodu ile glikojen içeriği ölçülür¹⁷.

Langerhans adacıklarının izolasyonu:

Deney hayvanından çıkarılan pankreas, kollogenaz ile inkübe edilip, 15 dakika 37°C'de 1 mL pH = 7.4 tamponu içinde bekletildikten sonra alınan örnekler üzerinden insülin seviyesi tayin edilir¹⁵.

Tablo 4. Antidiabetik Aktiviteli Bitkiler ve Etkili Bileşenleri

Familiya	Bitki	Etken madde ya da ekstre	Lit.
Apiaceae	Anethum graveolens	Anameran A, B, C, D, E, Kemferol, Kersetol	(23)
Araliaceae	Cuminum nigrum	Sulu ve MeOH ekstresi	(11)
	Panax ginseng	Panaksan A, B, C, D, E Panaks saponin	(23)
Boraginaceae	Lithospermum erythrorhizon	Lithospermum A, B, C	(24)
Compositae	Atractylodes japonica	Atraktan A, B, C	(25)
	Centaurea corçubionensis	Apigenol, Naringetol Kersetol, Luteolol Pelargonidol, Isowertisin	(15)
Cucurbitaceae	Momordica charantia	Karantin	(14,23)
	Momordica foetida	Foetidin	(14)
Dioscoriaceae	Dioscorea dumerotum	Dioskoretin	(14)
Ephedraceae	Ephedra distachya	Efedran A, B, C, D, E	(26)
Ericaceae	Vaccinium oxycoccus	Kersetol, İzokersetol Mirtillin, Neomirtillin	(23)
	Galega officinalis	Galegin	(23)
Fabaceae	Glycyrrhiza uralensis	İzolikiritigenol	(23)
	Trigonella foenum-graecum	Trigonellin	(23)
Fagaceae	Quercus infectoria	Kersetol, Tanen	(23)
Gentianaceae	Swertia chirata	Swerkirin	(23)
Graminae	Oryza sativa	Orizabran A, B, C, D	(16)
	Saccharum officinarum	Poliholozit fr.	(27)
Juglandaceae	Juglans regia	Kersetol heteroziti	(27)
Lilaceae	Allium cepa	Kersetol, Siyanidol Peonidol, Allisin	(23)
	Allium sativum	Allisin	(23)
Malvaceae	Anamarrhena asphodeloides	Anameran A, B, C, D	(28)
	Malva verticillata	Peptidoglikan	(23)
Moraceae	Morus alba	Moran A	(29)
	Morus nigra	Mulberrin	(29)
Myrtaceae	Myrtus communis	Mirisetol	(23)
Oleaceae	Olea europaea	Luteolol	(23)
Polyporaceae	Ganoderma lucidum	Ganoderan A, B, C	(17)
Ranunculaceae	Aconitum carmichaeli	Akonitan A, B, C, D	(30)
Rosaceae	Eriobotrya japonica	EtOH ekstresi	(13)
	Rosa canina	Vit. C., Karotenoit	(13)
Rutaceae	Sarcopoterium spinosum	Kersetol, Tormentik asit	(13)
	Citrus bergamia	Flavanon	(23)
Solanaceae	Solanum tuberosum	Kemferol, Kersetol Peonidol, Pelargonidol	(23)

Antidiabetik Aktiviteli Bitkiler

Antidiabetik aktiviteli bitkiler, Angiospermae alt bölümünde yaygın olmalarına karşılık, Pteridophyta bölümünden *Lycopodium clavatum* (Lycopodiaceae) ve Gymnospermae alt bölümünden *Taxus cuspidata*'nın (Taxaceae)'da bu tip aktiviteleri bildirilmiştir²³. Angiospermae alt bölümüne ait anti-

diabetik aktiviteli bitkilerden bazıları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Sonuç ve Tartışma

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, halk arasında kullanımı çok uygun olan ve antidiabetik aktivitesi tespit edilmiş pek çok bitkisel droga rastlan-

maktadır. Bu drogların antidiabetik aktivite tayinleri, "Antidiabetik Aktivite Tarama Testleri" yardımıyla yapılmaktadır. Hem tip-1 hem de tip-2 diabetes oluşturmaya yönelik bu testler, değişik hayvan türleri üzerinde denetlenmektedir. Bitkisel droglar üzerinde yapılan antidiabetik aktivite tayinlerinde Tip-1 diabetes, genellikle kimyasal yöntemler uygulanarak oluşturulmaktadır. Bunun için en çok, pankreas β hücrelerini tamamen tahrip eden alloxan kullanılmaktadır. Tip-2 diabetes ise, normal hayvanlarda glukoz yüklemesi yapılarak geçici bir süre kan-glukoz seviyesinin yükseltilmesi ile meydana getirilmektedir. Bu tip diabetes, plazma insülin seviyesi ve dolaşıma katılan insülin seviyesi de ölçülmektedir. Tip-2 diabetes modellerinde etkili bulunan bitkisel ekstre ya da saf bileşiklerin, bazı enzim basamaklarına etki ettikleri; glukoz kullanımını veya metabolizmasını arttırdıkları ya da insülin salınımını stimüle ettikleri bildirilmektedir.

Tarama testleri sonunda aktif bulunan ekstre ya da saf bileşiklere, etki mekanizmalarını araştırmak üzere, antidiabetik aktivite tarama testlerine nazaran daha pahalı ve uygulaması zor olan testler uygulanmaktadır. Bunlar, izole doku ya da organlar üzerinde gerçekleştirilmektedir. Sonuçta aktif bulunan bitkisel ekstre veya saf bileşiklerin aktivite başlangıçları, maksimum etki saatleri, gün boyunca etki süreleri, verilmiş yolu ve dozu tespit edildikten sonra ED₅₀ ve LD₅₀ değerleri de belirlenerek bu tip maddeler, tedavi alanına sokulabilirler.

Tip-1 diabetes olan bir hasta için en büyük nimetin, enjeksiyondan kurtulmak olacağı düşünülürse, oral yolla kullanılabilecek drogların değeri daha iyi anlaşılacaktır. Dileğimiz, bu konudaki çalışmaların yoğunlaştırılması ve sentetik ilaçların yanında bitkisel drogların da tedavideki önemli yerlerini almalarıdır.

Kaynaklar

1. Tyler, V.E., Brady, L. R., Robbera, J. E., "Peptide Hormones and the Endocrine System", *Pharmacognosy*, Philadelphia, Lea&Febiger, pp. 264-266, 1988.
2. Akın, A., "Rekombinant DNA Teknolojisi", *Ankara Eczacı Odası Bülteni*, 10, 75-81, 1988.

3. Kryston, M. D., Leonard, J., "Clinical Clues and Laboratory Criteria in the Diagnosis of Diabetes Mellitus", Kryston, M. D., Leonard, J., Shaw, R. A. (eds), *Endocrinology and Diabetes*, New York, Grune and Stratton, pp. 312-313, 1975.
4. Zarrow, M. X., Yochim, J. M., Mc Carthy, J. L., Sanborn, R. C., *Experimental Endocrinology*, New York, Academic Press Inc., pp. 385-390, 1965.
5. Au Service Du Diabétique, "Renseignements pour le Diabétique", Ames Company. Division Miles Laboratories, Ltd. Rexdale, Ontario, pp. 2-15, 1972.
6. Karasu, Ç., Altan, M.: "Diabetes Oluşturan İlaçlar ve Kimyasal Maddeler", *Eczacılıkta Yenilikler*, Ankara Üniv. Ecz. Fak. Yayınları No: 60, Ankara, Ankara Üniv. Basımevi, pp. 80-85, 1987.
7. De Pirro, R., Roth, R. A., Rossetti, L., Goldfine, I. D., "Characterization of the Serum from a Patient with Insulin Resistance and Hypoglycemia", *Diabetes*, 33, 301-304, 1984.
8. Cheng, K., Larner, J., "Intracellular Mediators of Insulin Action", *Ann. Rev. Physiol.*, 47, 405-424, 1985.
9. Sliker, L. J., Roberts, E. F., Shaw, W. N., Johnson, W. T., "Effect of Streptozocin-Induced Diabetes on Insulin-Receptor Tyrosine Kinase Activity in Obese Zucker Rats", *Diabetes*, 39, 619-625, 1990.
10. Sperling, M. A., "Diabetes Mellitus", Kaplan, S. A. (ed), *Clinical Pediatric Endocrinology*, Philadelphia, W. B. Saunders Company, pp. 131, 1990.
11. Akhtar, M. S., Ali, M. R., "Study of Hypoglycemic Activity of Cuminum nigrum Seeds in Normal and Alloxan Diabetic Rabbits", *Plant. Med.*, 51, 81-85, 1985.
12. Akhtar, M. S., Khan, Q. M., Khaliq, T., "Effect of Euphorbia prostrata and Fumaria parviflora in Normoglycemic and Alloxan-treated Hyperglycemic Rabbits", *Plant. Med.*, 50, 138-142, 1984.
13. Noreen, W., Wadood, A., Hidayat, H. K., Wahid, S. A. M., "Effect of Eriobotrya japonica on Blood Glucose Levels of Normal and Alloxan-treated Rabbits", *Plant. Med.*, 54, 196-199, 1988.
14. Marquis, V. O., Adanlavo, T. A., Olanıy, A. A., "The effect of Foetidin from Momordica Foetida on Blood Glucose Level of Albino Rats", *Plant. Med.*, 31, 367-377, 1977.
15. Chucia, M. T., Lamela, M., Gato, A., Cadavid, I., "Centaurea corcubionensis: A Study of Its Hypoglycemic Activity in Rats", *Plant. Med.*, 53, 107-109, 1987.

16. Hikino, H., Takahashi, M., Oshima, Y., Konno, C., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Oryzabrans A, B, C and D, Glycans of Oryza sativa Bran", *Plant. Med.*, 53, 1-3, 1987.
17. Hikino, H., Ishiyama, M., Suzuki, Y., Konno, C., "Mechanisms of Hypoglycemic Activity of Ganoderan B: A Glycan of Ganoderma lucidum Fruit Bodies", *Plant. Med.*, 55, 423-428, 1989.
18. Hikino, H., Konno, C., Mirin, Y., Hayashi, T., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Ganoderans A and B, Glycans of Ganoderma lucidum Fruit Bodies", *Plant. Med.*, 51, 339-340, 1985.
19. Tomoda, M., Gonda, R., Kasahara, Y., Hikino, H., "Glycan Structures of Ganoderans B and C., Hypoglycemic Glycans of Ganoderma lucidum Fruit Bodies", *Phytochemistry*, 25, 2817-2820, 1986.
20. Bell, R. H., Hye, R. J., "Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology", *J. Surg. Res.*, 35, 433-460, 1983.
21. Portha, B., Blondel, O., Serradas, P., Mc Evoy, R., Giroix, M. H., Kergoat, M., Bailbe, D., "The Rat Models of Non-Insulin Dependent Diabetes Induced by Neonatal Streptozotocin", *Diabete & Metabolisme*, 15, 61-75, 1989.
22. Şahin, G., "Serbest Radikaller ve Önemi", *H. Ü. Ecz. Fak. Dergisi*, 11, 57-69, 1991.
23. Lewis, W. H., Elvin-Lewis, M. P. F., "Diabetes Mellitus", *Medical Botany*, New York, Sans, 213-218, 1977.
24. Konno, C., Mizuno, T., Hikino, H., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Lithospermans A, B, C, Glycans of Lithospermum erythrorhizon Roots", *Plant. Med.*, 51, 157-158, 1985.
25. Konno, C., Suzuki, Y., Oishi, K., Munakata, E., Hikino, H., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Atractans A, B and C, Glycans of Atractylodes japonica Rhizomes", *Plant. Med.*, 51, 102-103, 1985.
26. Konno, C., Mizuno, T., Hikino, H., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Ephedrins A, B, C, D and E, Glycans of Ephedra distachya Herbs", *Plant. Med.*, 51, 162-163, 1985.
27. Takahashi, M., Konno, C., Hikino, H., "Isolation and Hypoglycemic activity of Saccharans A, B, C, D, E and F, Glycans of Saccharum officinarum Stalks", *Plant. Med.*, 51, 258-260, 1985.
28. Takahashi, M., Konno, C., Hikino, H., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Anemarans A, B, C and D, Glycans of Anemarrhena asphodeloides Rhizomes", *Plant. Med.*, 51, 100-102, 1985.
29. Hikino, H., Mizuno, T., Oshima, Y., Konno, C., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Moran A, a Glycoprotein of Morus alba Roots Barks", *Plant. Med.*, 51, 159-160, 1985.
30. Konno, C., Murayama, M., Sugiyama, K., Arai, M., Murakami, M., Takahashi, M., Hikino, H., "Isolation and Hypoglycemic Activity of Aconitans A, B, C and D, Glycans of Aconitum carmichaeli Roots", *Plant. Med.*, 51, 160-161, 1985.