



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALDOZ REDÜKTAZ, α - AMİLAZ,
MONOAMİN OKSİDAZ VE KSANTİN OKSİDAZ
ENZİMLERİNİN İNHİBİSYONU**

**Beyhan KARA
Kimya Anabilim Dalı
Biyokimya Programı**

**Danışman
Prof.Dr. Refiye YANARDAĞ**

Haziran 2009

İSTANBUL



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALDOZ REDÜKTAZ, α -AMİLAZ,
MONOAMİN OKSİDAZ VE KSANTİN OKSİDAZ
ENZİMLERİNİN İNHİBİSYONU**

**Beyhan KARA
Kimya Anabilim Dalı
Biyokimya Programı**

**Danışman
Prof.Dr. Refiye YANARDAĞ**

Haziran 2009

İSTANBUL

Bu çalışma 03/07/2009 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Biokimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Nuriye AKEV
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Ayşen YARAT
Marmara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. İnci ARISAN-ATAÇ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi

Yrd. Doç. Dr. Özlem SAÇAN
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

Bu alışma **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliđinin 2277** numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim sırasında, tez çalışmalarımın yürütülmesi ve değerlendirilmesinde yardım ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca benden bilgi ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem SAÇAN' a teşekkür ederim. Ayrıca Arş. Gör. Sevim TUNALI ' ya, Arş. Gör. Mutluhan DÖĞER' e, Arş. Gör. Bertan B. BAYRAK' a, Arş. Gör. İ. Burcu TÜRKYILMAZ' a ve diğer çalışma arkadaşlarıma bana gösterdikleri ilgi ve anlayıştan dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği'ne teşekkür ederim.

Haziran 2009

Beyhan KARA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
SEMBOL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1.ENZİMLERİ ŞİFRELEYEN GENLER.....	4
2.2.ENZİMİN SUBSTRATLA BİRLEŞMESİ.....	5
2.3.ENZİMLERİN YAPISI.....	6
2.4.ENZİMLERİN ÖZELLİKLERİ.....	7
2.5.ENZİMLERİN AKTİVİTELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	8
2.6.ENZİM YETERSİZLİĞİNE BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN METABOLİK BOZUKLUKLAR	10
2.7.ALDOZ REDÜKTAZ.....	11
2.7.1.Yapısı.....	11
2.7.2.Görevleri	12
2.7.3.Metabolizmada ve sinyallerde AR.....	13
2.7.4.Detoksifikasyondaki Rolü.....	13
2.7.5. AR ' nin Neden Olduğu Hastalıklar	14
2.7.6.Aldoz Redüktaz İnhibitörleri.....	14
2.7.7.Gelecekteki Çalışmalar	17

2.8.ALFA AMİLAZ	18
2.8.1. Alfa Amilaz inhibitörleri	18
2.8.2. Diabetes Mellitus	19
2.8.3. Diabetes Mellitus Klinik Bulguları	20
2.8.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	20
2.8.5. Diyabet Tedavisi	21
2.8.5. Antidiyabetik Etkili Bitkisel Droglar	21
2.9.KSANTİN OKSİDAZ	23
2.9.1. Ksantin Oksidaz Yapısı	23
2.9.2. Pürin ve Primidin Nükleotidlerinin Yıkılımı	24
2.9.3. Gut Hastalığı	26
<i>2.93.1.Gut Hastalığının Nedeni Nedir?</i>	27
2.9.4. Gut Hastalığının Tedavi Yolları ..	28
<i>2.10.4.1.İlaç Tedavisi</i>	29
2.10.5. Ksantin Oksidaz İnhibisyonu	29
2.10.MONOAMİN OKSİDAZ	31
2.10.1. Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörleri	32
2.10.2. Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörlerinin Sınıflandırılması	33
<i>2.10.3.1.Selektif MAO İnhibitörleri</i>	33
<i>2.10.3.2.Selektif-olmayan geri-dönüşümsüz MAO A İnhibitörleri</i>	33
2.10.3. Farmakolojik Etkileri	33
<i>2.10.3.1.Akut Zehirlenme</i>	33
<i>2.10.3.2.Yan Etkileri</i>	34
2.10.4. Parkinson Hastalığı	34
2.10.5. Alzheimer Hastalığı	36
<i>2.10.5.1.Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörleri</i>	37
3. MALZEME VE YÖNTEM	38
3.1.DENEYDE KULLANILAN ALETLER	38
3.2.BİTKİ MATERYALİ	38
3.2.1. Sulu Ekstrelerin Hazırlanması	40
3.2.2. Etil Alkollü Ekstrelerin Hazırlanması	40

3.3.DENEY HAYVANLARI.....	40
3.4.ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ.....	41
3.5.ALFA AMİLAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ.....	42
3.5.KSANTİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ.....	43
3.5.MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ.....	44
4. BULGULAR	45
4.1.ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ.....	45
4.2.ALFA AMİLAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ.....	51
4.3.KSANTİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ.....	60
4.4.MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ.....	68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	70
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	89

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	: Enzimler, çeşitli şekillerde reaksiyonlara girerek ürün oluşturması.....	4
Şekil 2.1.1	: Üç boyutlu enzim molekülünün katlanmış polipeptid zincirinin yapısı..	4
Şekil 2.2.1	: Enzim substrat ilişkisi.....	6
Şekil 2.5.1	: Substrat miktarının reaksiyon hızına etkisi.....	8
Şekil 2.5.2	: Enzim miktarının reaksiyon hızına etkisi.....	8
Şekil 2.5.3	: Sıcaklığın reaksiyon hızına etkisi.....	9
Şekil 2.7.1.1	: Aldoz redüktaz enziminin yapısı (A ve B).....	11
Şekil 2.7.1.2	: Aldoz redüktaz enziminin aktif bölgesi.....	12
Şekil 2.7.2.1	: Aldoz redüktaz reaksiyon mekanizması.....	13
Şekil 2.7.6.1	: Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri.....	16
Şekil 2.7.6.2	: Poliols yolunun şematik diyagramı.....	17
Şekil 2.8.1	: Alfa amilazın yapısı.....	18
Şekil 2.9.1.1	: Ksantin oksidaz üç boyutlu yapı.....	24
Şekil 2.9.2.1	: Pürin Nükleozidlerinin yıkımı.....	25
Şekil 2.9.2.2	: Bazı organizmalarda ürik asidin oksidasyonu.....	26
Şekil 2.9.3.1.1	: Gut hastalığı.....	28
Şekil 2.10.1	: Monoamin Oksidaz A üç boyutlu yapı.....	31
Şekil 2.10.2	: Monoamin Oksidaz B üç boyutlu yapı.....	32
Şekil 4.1.1	: Labada Su Ekstresinin AR % İnhibisyon Değerleri.....	47
Şekil 4.1.2	: Maydanoz Su Ekstresinin AR % İnhibisyon Değerleri.....	47
Şekil 4.1.3	: Sakız Ağacı Yaprağı Etil Alkol Ekstresinin AR % İnhibisyon Değerleri.....	50
Şekil 4.1.4	: Kapari Çiçeği Etil Alkol Ekstresinin AR % İnhibisyon Değerleri.....	50
Şekil 4.2.1	: Sakız Ağacı Yaprağı Su Ekstresinin Alfa Amilaz % İnhibisyon Değerleri.....	55
Şekil 4.2.2	: Zeytin Yaprağı Su Ekstresinin Alfa Amilaz % İnhibisyon Değerleri.....	55
Şekil 4.2.3	: Sakız Ağacı Yaprağı Etil Alkol Ekstresinin Alfa Amilaz % İnhibisyon Değerleri.....	59
Şekil 4.2.4	: Zeytin Yaprağı Etil Alkol Ekstresinin Alfa Amilaz % İnhibisyon Değerleri.....	59
Şekil 4.3.1	: Kiraz sapı Su Ekstresinin XO % İnhibisyon Değerleri.....	64
Şekil 4.3.2	: Kırmızı Lahana Su Ekstresinin XO % inhibisyon Değerleri.....	64
Şekil 4.2.3	: Işgın Etil Alkol Ekstresinin XO % İnhibisyon Değerleri.....	67
Şekil 4.2.4	: Pazı Etil Alkol Ekstresinin XO % İnhibisyon Değerleri.....	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.2.1	: Bitki Materyallerinin Latince Adları.....	39
Tablo 4.1.1	: Sulu Bitki Ekstrelerinin AR Üzerindeki % İnhibisyon ve IC ₅₀ Değerleri.....	45
Tablo 4.1.2	: Etil Alkollü Bitki Ekstrelerinin AR Üzerindeki % İnhibisyon ve IC ₅₀ Değerleri.....	48
Tablo 4.2.1	: Sulu Bitki Ekstrelerinin Alfa Amilaz Üzerindeki % İnhibisyon ve IC ₅₀ Değerleri.....	51
Tablo 4.2.2	: Etil Alkollü Bitki Ekstrelerinin Alfa Amilaz Üzerindeki % İnhibisyon ve IC ₅₀ Değerleri.....	56
Tablo 4.3.1	: Sulu Bitki Ekstrelerinin XO Üzerindeki % İnhibisyon ve IC ₅₀ Değerleri.....	60
Tablo 4.3.2	: Kuersetinin XO üzerindeki % inhibisyon ve IC ₅₀ değerleri.....	62
Tablo 4.3.3	: Etil Alkollü Bitki Ekstrelerinin XO Üzerindeki % İnhibisyon ve IC ₅₀ Değerleri.....	65
Tablo 4.4.1	: Sulu Bitki Ekstrelerinin MAO Üzerindeki % İnhibisyon Etkileri....	68
Tablo 4.4.2	: Etil Alkollü Bitki Ekstrelerinin MAO Üzerindeki % İnhibisyon Etkileri.....	69

SEMBOL LİSTESİ

AR	: Aldoz redüktaz
AKR	: Aldo-keto redüktaz
ARİ	: Aldoz redüktaz inhibitörü
HNE	: 4-Hidroksinonenal
IC₅₀	: Aktivitenin % 50 sini inhibe eden konsantrasyon değeri
IDDM	: Tip I insüline bağımlı diyabet
MAO	: Monoamin oksidaz enzimi
MAOİ	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MAO-A	: Monoamin oksidaz A formu
MAO-B	: Monoamin oksidaz B formu
NIDDM	: Tip II insüline bağımlı olmayan diyabet
PKC	: Protein kinaz C
WHO	: Dünya sağlık örgütü
XO	: Ksantin oksidaz
XDH	: Ksantin dehidrojenaz
XOİ	: Ksantin oksidaz inhibitörü

ÖZET

ALDOZ REDÜKTAZ, α - AMİLAZ, MONOAMİN OKSİDAZ VE KSANTİN OKSİDAZ ENZİMLERİNİN İNHİBİSYONU

Bitkiler binlerce yıldan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bugün sağlık alanında halk ilaçlarının yerini sentetik ilaçların almasına karşın, dünyanın birçok yöresinde doğal ve bitkisel kaynaklı ilaçların kullanılışı hala yaygınlığını sürdürmektedir. Ancak bitkisel halk ilaçlarının bilimsel yönden araştırılarak olumlu ve olumsuz etkilerinin saptanması halk sağlığı bakımından yararlı olacaktır.

Çalışmamızda halk arasında diabet, gut, kalp hastalığı ve beyin hastalıklarının tedavisinde kullanılan çeşitli bitkilerin ve ilaç etken maddelerinin aldoz redüktaz, α -amilaz, ksantin oksidaz ve monoamin oksidaz aktivitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla çeşitli bitkilerden hazırlanacak sulu ve etil alkollü ekstrelerin enzim aktiviteleri üzerine inhibitör etkileri belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlardan bitki ekstrelerinin aldoz redüktaz, α -amilaz, monoamin oksidaz ve ksantin oksidaz üzerine farklı inhibitör etkileri gösterdikleri saptandı.

SUMMARY

INHIBITION OF ALDOSE REDUCTASE, α -AMYLASE, MONOAMINE OXIDASE AND XANTHINE OXIDASE ENZYMES

Plants have been used for treatment of various diseases for thousand of years. Although synthetic drugs take place of common drugs in medicinal area nowadays, in the most parts of the world, the use of natural and plant sources drugs is still quite widespread. Nevertheless, the scientific investigation of the positive and negative effects of the plant drugs will be useful for public health.

In our work, the effect of drug active substances and various plant extracts known to be used in the treatments of the diseases, as gout, heart disease, cerebral diseases: on aldose reductase, α -amylase, monoamine oxidase, xanthine oxidase activities was investigated. With this aim the inhibitor effect of active substances obtained from drug factories and water and ethanol extracts made from various plants on enzyme activities were analysed.

According to the results, it was determined that the plant extracts showed different inhibitory effects on aldose reductase, α -amylase, monoamine oxidase and xanthine oxidase.

1. GİRİŞ

Enzimler canlı organizmalarda kimyasal reaksiyonları hızlandıran ve hiçbir yan ürün oluşumuna fırsat vermeden % 100'lük bir verim sağlayan biyolojik katalizörlerdir. Proteinlerin en büyük özelleşmiş grubunu teşkil ederler. Katalitik aktiviteye sahip ribonükleik asit moleküllerinin küçük bir grubu hariç bütün enzimler protein yapısındadırlar.

Enzimler, doğal ortamları dışında yeterli koşullar sağlandığında dış ortamlarda da etkilerini gösterebilirler ve bundan dolayı pek çok alanda enzimlerden yararlanılabilmektedir. Bu nedenle enzimlerin yer aldıkları dokuların veya hücrelerin belirlenmesi, biyokimyasal reaksiyon işlevlerinin ortaya çıkarılması, etki mekanizmalarının ve kinetik özelliklerinin tüm ayrıntıları ile incelenmesi büyük önem taşımaktadır.

Aldoz redüktaz, aldo-keto redüktaz (AKR) enzim ailesine ait bir enzimdir. Aldoz redüktaz (AR) enziminin diyabetle ilişkisi yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Dünyada 200 milyon insanın diyabetli olduğu ve 2025 yılına kadar bu sayının 350 milyon kişiye çıkacağı beklenmektedir. Diyabetin global salgını ve kısmen diyabetik katarakt ile diyabetik retinopati gibi göz merceği komplikasyonlarına etkisi ciddi bir sorundur. Sıkı glisemik kontrollerle, diyabetik komplikasyonların önlenmesi umulmaktadır. Böylece insanda, AR nin psikolojik fonksiyonlarının çeşitliliğinin hafiflemesinde hedeflerden biri de AR inhibisyonunu araştırmaktır.

Amilazlar hidrolaz sınıfa dahil olan enzimlerdir. Mikroorganizmaların, hayvanların ve bitkilerin karbohidrat metabolizmasında önemli bir rol oynarlar. Alfa amilaz inhibitörleri de aldoz redüktaz inhibitörleri gibi şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.

Purin metabolizmasının son basamağında oluşan ürik asitin oluşumunda hipoksantin ve ksantin oksidasyonunu ksantin oksidaz (XO) enzimi katalizler ve süperoksit anyonları ile hidrojen peroksit üretir. Bu aktif oksijen türleri ksantin oksidaz vasıtasıyla iskemi reperfüzyonla dokularda oksidatif hasarlara neden olduğu ileri sürülmektedir. Ürikozürük ilaçlar ürik asitin idrara salgılanmasını artırır ya da ksantin oksidaz inhibitörleri ürik asit biosentezinde terminal basamağı bloke ederek, ürik asit konsantrasyonunu plazmada düşürür. XO inhibitörleri genellikle gut hastalığı tedavisinde kullanılır.

İngiliz farmakoloji birliğinin kurulmasından yıllar sonra monoamin oksidaz (MAO), farmakologların dikkatini çeken bir enzim olarak tanınmıştır. Çünkü enzim noradrenalin, adrenalin ve dopamin (ve sonra 5- hidroksitriptamin gibi) için önemli inaktivasyon yollarını katalizler. Sonraki yıllarda, depresif hastalıkların tedavisinde MAO inhibitörlerinin iyileştirici etkisinin olduğu saptanmıştır. MAO enziminin devam eden araştırmalarında MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoformu olduğu belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda MAO-B nin seçici inhibitörlerinin Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde iyileştirici role sahip olduğu bulunmuştur ve ilerleyen gelişmeler inhibitörlerin ciddi yan etkiler göstermeksizin antidepresan aktivite gösterdiğini belirlemiştir.

Bitkilerin sentezlenen kimyasal maddelere göre yan etkilerinin daha az olması ve maliyetlerinin düşük olması, bitkilere ve bitki ekstrelerine olan ilgiyi giderek artırmaktadır. Bu yüzden bitkilerden ve bitkisel kaynaklı olan birçok bileşikten çeşitli hastalıkların tedavisinde yararlanılmaktadır. Ancak bu kullanımların bilimsel dayanağının olup olmadığının araştırılması da buna paralel olarak önem kazanmaktadır. Enzim inhibitörlerinin yukarıda adı geçen hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilindiğinden, çalışmamızda çeşitli bitki ekstrelerinin aldoz redüktaz, alfa amilaz, ksantin oksidaz ve monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri incelendi.

2.GENEL KISIMLAR

Sulu çözeltilerde bazı reaksiyonlar çok yavaş meydana gelir, ya da enerji bakımından meydana gelmesi gerektiği halde, kendiliğinden oluşmaz. Reaksiyon ortamına bazı maddeler ilave edilirse reaksiyon hızı artar. Bu gibi maddelere katalizör denir. Organizmadaki metabolizma reaksiyonlarının pek çoğunu hızlandıran ve protein yapısında olan biolojik katalizörlere ise enzim adı verilir.

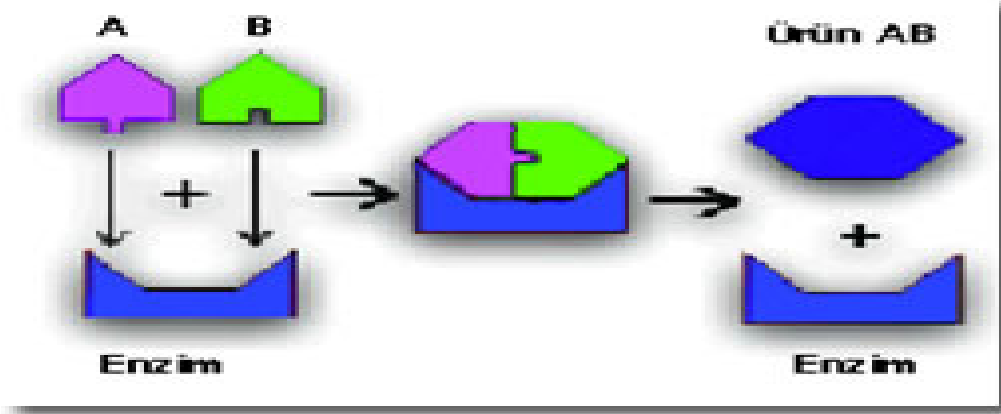
Enzimler iki maddenin birbirleriyle reaksiyona girmesi için gerekli aktivasyon enerjisini minimum düzeye indirir ve biokimyasal reaksiyonların fizyolojik temperatürde yani organizmanın koşullarında başlayabilmesini sağlar.

Enzimatik olaylar tarih öncesi devirlerden beri insanların dikkatini çekmiştir :

- a. Üzüm suyundan şarap yapılması [üzüm suyundaki şekerin alkole dönüşmesidir, bir fermantasyon olayıdır (enzimatik olay)].
- b. Sütten yoğurt ve peynir yapımı [sütteki proteinlerin (kazein) bakteriler veya renin tarafından çöktürülmesi].

Enzimler günümüzde endüstride özellikle besin teknolojisinde, ayrıca tıpta tanı ve tedavide kullanılmaktadır [1].

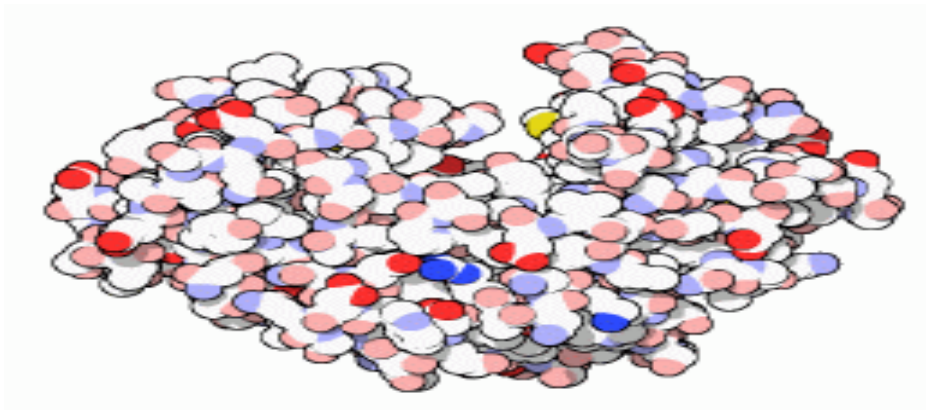
Enzimler şekerin yapısını değiştirir, yağları ve nişastayı parçalar, yeni besin maddeleri oluşturur ve atıkları atar. Aynı zamanda yaşlanmayı geciktirir, bağışıklık sisteminin direncini artırır, hafızayı güçlendirir, akciğerlerden karbon dioksiti temizlerler. Enzimler, insanı yaşatmak için sürekli olarak uğraşan özel yardımcıları gibi görev yaparlar. Şekil 2.1 de enzimlerin çeşitli şekillerde reaksiyonlara girerek ürün oluşturması verilmiştir.



Şekil 2.1. Enzimlerin çeşitli şekillerde reaksiyonlara girerek ürün oluşturmaları [2].

2.1.ENZİMLERİ ŞİFRELEYEN GENLER

Enzimler birer proteindir ve proteinlere has bir nitelik olan üç boyutlu yapı özelliklerine sahiptirler. Şekil 2.1.1. de üç boyutlu enzim molekülünün katlanmış polipeptid zincirinin yapısı verilmiştir. Amino asitlerin özelliklerine ve dizilimlerine göre enzimin etki edeceği reaksiyonlar ve hızları belirlenmiş olur. Bütün proteinler, genler tarafından kodlanır. Genler sentezlemiş oldukları enzimlere hangi görevleri üstlenmeleri gerektiğini de bildirir, yani onları şifrelerler. Enzimler, bu bilgiler doğrultusunda reaksiyona sokacakları moleküllere yönelirler. Genler, hem hücre içindeki proteinleri hem de enzim görevi gören proteinleri kodlarlar [2].



Şekil 2.1.1. Üç boyutlu enzim molekülünün katlanmış polipeptid zincirinin yapısı [2].

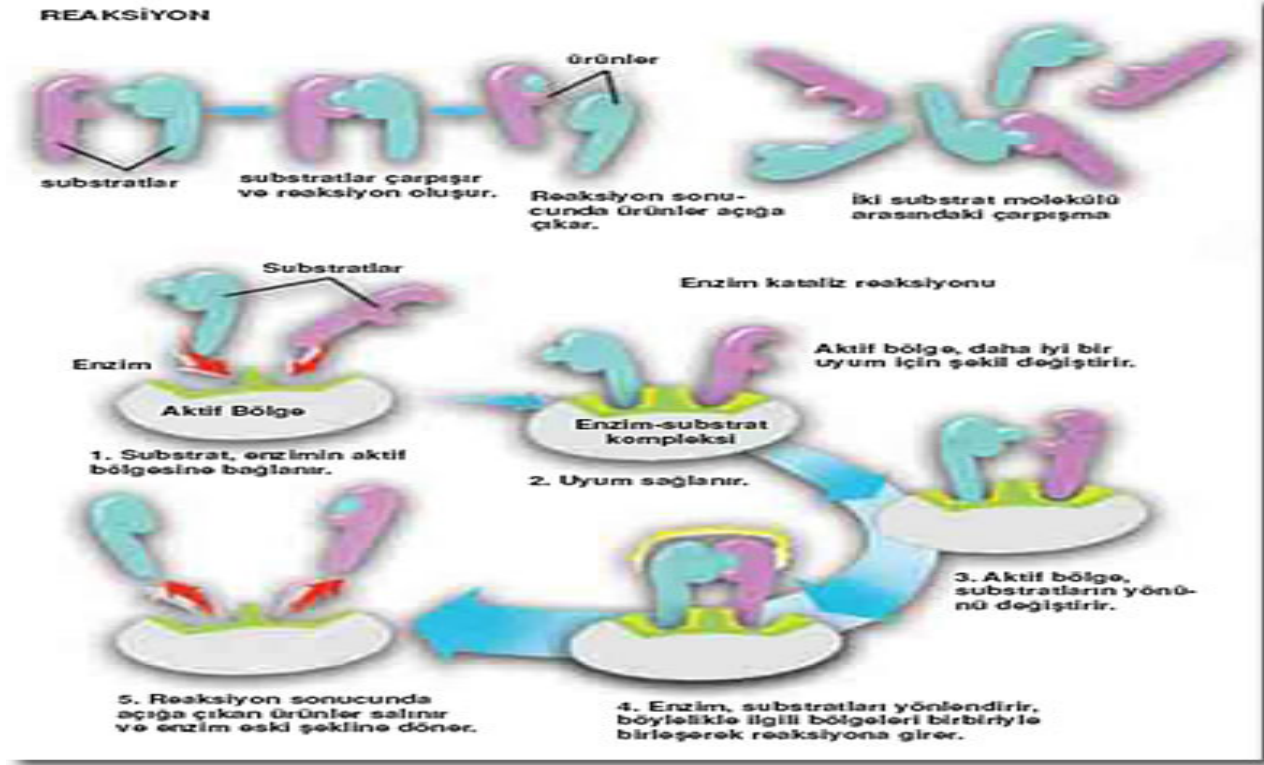
2.2.ENZİMİN SUBSTRATLA BİRLEŞMESİ

Enzimin substratla birleştiği ve katalitik reaksiyonun meydana geldiği kısma aktif bölge denir. Aktif bölge ikiye ayrılır:

- a. **Substrat bağlayan kısım** : Substratla bağlanmayı yapan bölge.
- b. **Katalizleyici kısım** : Substratın ürün veya ürünlere dönüşmesini sağlayan kimyasal reaksiyonu kataliz eder (kofaktör veya kofaktör içermeyen enzimlerde polipeptid zincirlerindeki bazı amino asitlerin özel bir şekilde gruplanmasıyla meydana gelen bölge).

Bazı enzimlerin katalitik aktivite göstermeleri için kofaktöre gereksinimleri vardır. Enzimlerin aktif bölgelerinin substratla birleşmesine uygun konformasyonları vardır. Enzim-substrat birleşmesi için kilit-anahtar modelinin var olduğu Fischer tarafından ileri sürülmüştür. Diğer bir deyişle, kilit ve anahtar uyumu enzimle substrat arasında da bulunmaktadır. Enzimlerin substratla birleşmesini açıklamada, Koshland tarafından ileri sürülen uyum oluşturma modeli de vardır. Bu modelde enzim, konformasyon değişikliğine uğrayarak, enzimdeki belirli fonksiyonel grupların kataliz için en uygun konuma gelmesi sağlanır. Şekil 2.2.1. de enzim substrat ilişkisi verilmiştir.

Enzim-substrat birleşmesinde çeşitli bağların rolü vardır. Enzimle substrat arasında çok defa kovalan bağlar meydana gelir. Bu bağlar enzimin apo enzim kısmı ile substrat arasında olur. Enzimin apoenzim kısmı yani protein kısmında substrat ile bağ meydana getiren gruplar, amino asit zincirinde bulunan serbest -SH, -OH, -NH₂ gibi gruplardır. Kofaktör içermeyen enzimlerde, bu gruplar substratı bağlarlar, başka ödevli gruplar ise substratı parçalarlar [1].



Şekil 2.2.1. Enzim substrat ilişkisi [2].

Enzimin aktif bölgesine yerleşen substrat, yerleştiği bölgenin üç boyutlu moleküler yapısı ile tam bir uyum içindedir.

Son yapılan araştırmalar, tıpkı bir eldivenin ele giyildiğinde elin şekline uyum sağlaması gibi, substrata uyum sağlamak için enzimlerin çok hafifçe şekil değiştirebildiklerini göstermiştir [3].

2.3.ENZİMLERİN YAPISI

Enzimlerin bazıları basit proteinlerdir, bunların katalitik etki gösteren kısmı polipeptid zinciridir. Bazı enzimlerin katalitik etki gösterebilmeleri için proteinden başka metal iyonuna, organik bir bileşiğe, bazılarının ise hem organik bir bileşiğe hem de metal iyonuna ihtiyacı vardır. Bu iyon veya organik bileşiğe kofaktör denir.

Organik bileşik veya iyon; enzimin protein kısmı ile oldukça sıkı birleşmiş ve ayrılmıyorsa prostetik grup, sıkı birleşmemiş veya ayrışabiliyorsa koenzim adını alır. Enzimlerin protein kısmına apoenzim denir [1].

Apoenzim ile kofaktörün oluşturduğu yapıya holoenzim (enzim) denir.

Apoenzim + Kofaktör = Holoenzim (enzim)

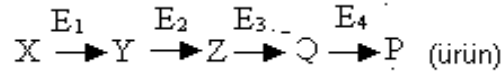
Substrat: Enzimlerin etki ettikleri maddelere substrat adı verilir.

Kofaktör: Enzimin kataliz edeceği kimyasal reaksiyonu belirler.

Apoenzim: Enzimin etki edeceği substratı belirler [1].

2.4.ENZİMLERİN ÖZELLİKLERİ

1. Etki ettiği maddenin sonuna “az” eki getirilerek, ya da katalizlediği tepkimenin çeşidine göre adlandırılırlar. Örnek olarak kitine etki eden kitinaz enzimini verebiliriz.
2. Enzimler reaksiyonları başlatmazlar, başlamış reaksiyonları hızlandırır.
3. Enzimler, hücre içinde sentezlenirler; hücre içi ve hücre dışı ortamlarda çalışırlar.
4. Enzimler etkilerini maddenin dış yüzeyinden başlatırlar; maddelerin yüzeyi ne kadar geniş olursa etkinlikleri o kadar hızlı olur.
5. Enzimler genellikle substrata spesifik olup, her enzim belli bir reaksiyonu katalizler.
6. Enzimler takım halinde çalışırlar. Birinin son ürünü kendisinden sonraki enzimin substratı olabilir.



Yukarıdaki reaksiyonlar dizisinde E_3 bozulursa ürün oluşmaz. Ürünün oluşabilmesi için ortama E_3 ilave edilmelidir.

7. Enzim tepkimeleri çift yönlü olup, moleküllerin parçalanmasını veya birleşmesini sağlarlar.
8. Denge noktası; yani, tepkimenin hangi yöne gideceği “termodinamik yasalarına” göre belirlenir.

2.5.ENZİMLERİN AKTİVİTELERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Protein yapıda olan enzimlerin aktivitelerini etkileyen birçok faktör bulunur:

a. Enzim Konsantrasyonu

Ortamda yeterli miktarda substrat var ise; reaksiyonun hızı, enzim konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artar. Enzim miktarının substrat konsantrasyonuna etkisi Şekil 2.5.1. de verilmiştir.

b. Substrat Konsantrasyonu

Ortamda yeterli miktarda enzim bulunduğu durumda, substrat miktarını arttırmaya devam ettiğimiz takdirde bir müddet sonra reaksiyonun hızı sabitleşir. Çünkü, ortamda bulunan enzimlerin tümü substratlarla reaksiyona girmiş olur [4]. Substrat miktarının reaksiyon hızına etkisi Şekil 2.5.2. de verilmiştir.



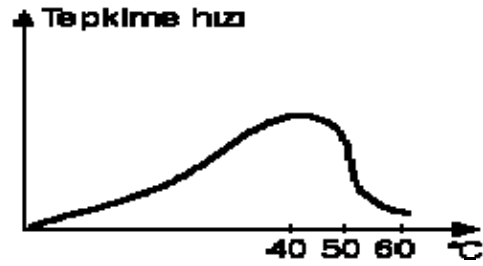
Şekil 2.5.1. Substrat miktarının reaksiyon hızına etkisi [2].



Şekil 2.5.2. Enzim miktarının reaksiyon hızına etkisi [2].

c. Sıcaklık

Enzim reaksiyonları vücut sıcaklığında hızlıdır. Sıcaklığın düşmesi reaksiyonu yavaşlatır, ancak, enzimlerin yapısına etki etmez. Sıcaklık yükseldikçe reaksiyonlar hızlanır, sıcaklığın belli bir dereceden (45-55 °C) sonra artması, enzimlerin yapısını bozacağından reaksiyon durur. Sıcaklığın tepkime hızına etkisi Şekil 2.5.3. te verilmiştir.



Şekil 2.5.3. Sıcaklığın reaksiyon hızına etkisi [2]

d. Ortam pH'sı

Her enzimin en iyi çalıştığı bir pH aralığı vardır. Bu aralık genellikle nötr'e yakın değerlerdir. Ancak asidik veya bazik ortamlarda çalışan enzimler de vardır. Örneğin pepsin enziminin en iyi etki ettiği pH 1,2'dir.

e. İnhibitörler

Enzim reaksiyonlarını yavaşlatan veya engelleyen maddelere inhibitörler denir. Substratlara çok benzeyen bu maddeler enzimlerle birleşerek, enzimi etkisiz hale getirirler.

f. Aktivatörler

Enzimatik reaksiyonları hızlandıran maddelere "aktivatör" denir. Özellikle mangan, nikel, klor ve magnezyum iyonları enzimlerin etkinliğini artırır.

g. Zamanın etkisi

Bir enzim reaksiyonunun hızı belirli bir zamanda üretilen ürünün miktarı ile belirlenmektedir.

- h. Reaksiyon ürünleri**
- i. Çeşitli iyonların konsantrasyonları**
- j. Radyoaktivite**
- k. Işık ve diğer fiziksel etmenler**

2.6.ENZİM YETERSİZLİĞİNE BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN METABOLİK BOZUKLUKLAR

Herhangi bir enzim doğuştan gelen ve DNA yapısında bir hataya bağlı olan genetik bir nedenle yapılamıyorsa, etki edeceği tepkime gerçekleşemez. Enzim yetersizliğinden dolayı anormallikler ortaya çıkar. Enzim hastalıkları, genellikle otozomal resesif olduklarından, en çok akraba evliliklerinden doğan çocuklarda görülmektedir.

2.7.ALDOZ REDÜKTAZ

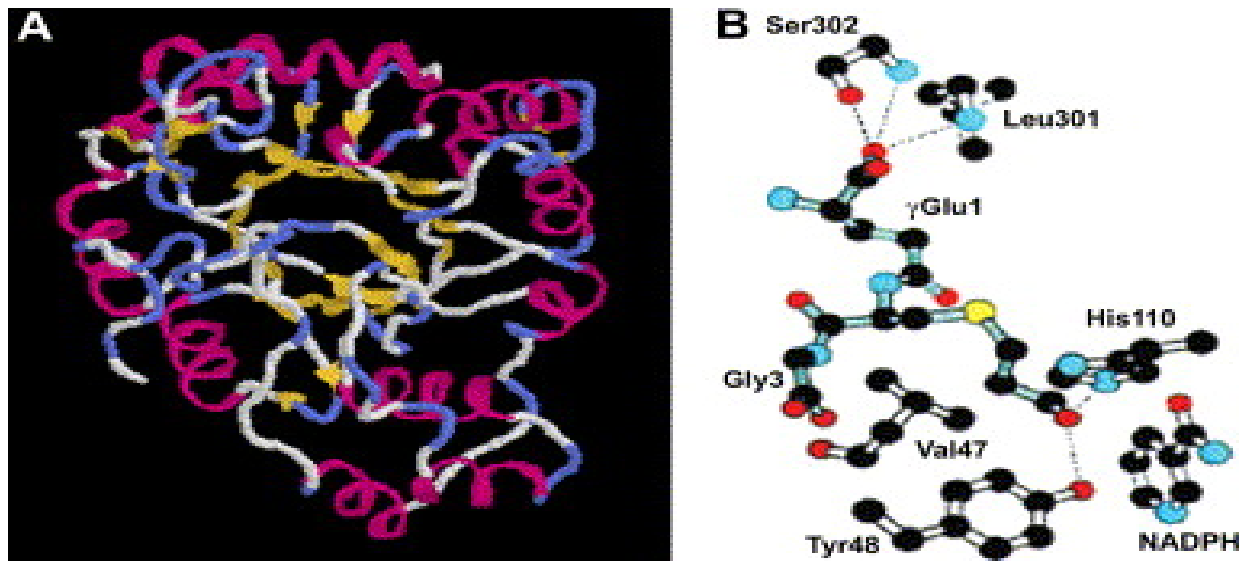
Aldoz redüktaz (AR) aldo-keto redüktaz (AKR) enzim ailesine ait bir enzim olmakla birlikte Uluslararası Biokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUMB) tarafından belirlenen enzim kod numarası E.C.1.1.1.21 dir ve oksidoredüktazlar ana sınıfına aittir.

Enzimin sistematik adı ise alditol: NADP oksidoredüktaz; alditol:NADP+1-oksidoredüktaz; NADPH-aldopentoz redüktaz; NADPH-aldoz redüktazdır. Enzim ALR2 ve polioll dehidrojenaz (NADP⁺) olarak adlandırılmaktadır.

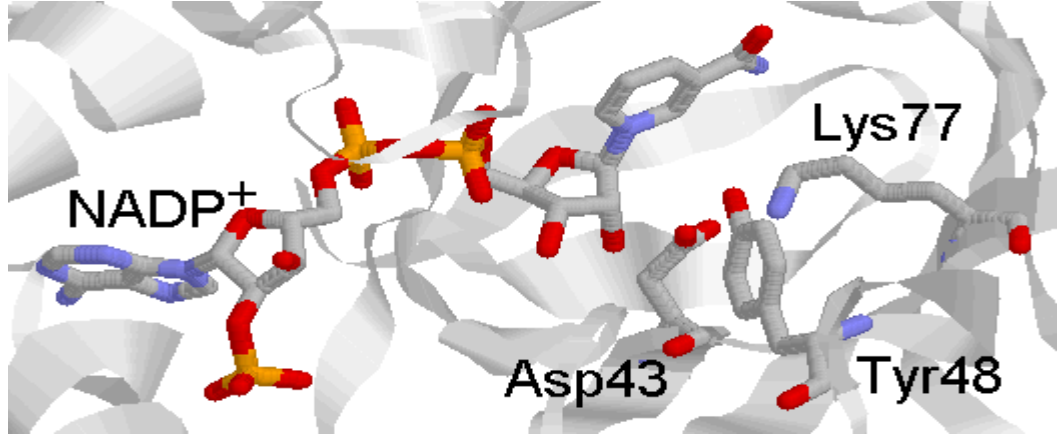
AKR enzim ailesi alifatik ve aromatik aldehitler, monosakkaritler, steroidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve isoflavonoidler gibi çeşitli substratların indirgenmesini katalizlerler ve çoğu detoksifikasyon mekanizmaları ile ilgilidirler.

2.7.1.Yapısı

Molekül kütlesi 36 kDa olan, 315 amino asitten oluşmuş monomerik bir proteindir. AR enziminin yapısı şekil 2.7.1.1. de verilmiştir. X-Ray kristalografi çözümlemesi AR nin üç boyutlu bir yapısı olduğunu göstermiştir. İnhibitörler enzimin aktif bölgesi ile etkileşimdedir, çünkü AR enziminin aktif bölgesi esnektir [3]. AR enziminin aktif bölgesi şekil 2.7.1.2. de görülmektedir.



Şekil 2.7.1.1 Aldoz redüktaz enziminin yapısı (A ve B) [2].

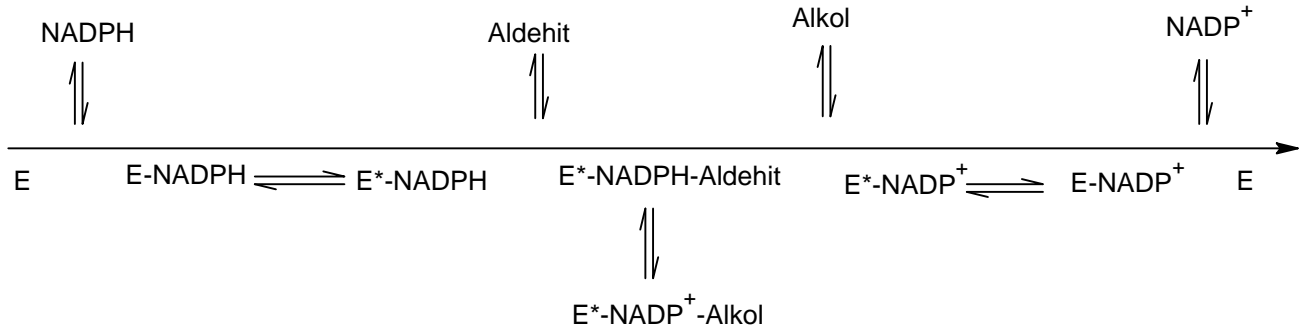


Şekil 2.7.1.2 Aldoz redüktaz enziminin aktif bölgesi [5].

2.7.2. Görevleri

1. AR enzimi çeşitli aldehit ve ketonlara benzer alkollerin NADPH' a bağlı indirgenmesini katalizler. AR sitozolik bir enzimdir ve göz lensinde, retinada, böbrekte, adrenal bezde ve üreme organlarında dağılmış olarak bulunur.
2. Enzim poliols yolunun ilk basamağını yani glukozun sorbitole dönüşümünü NADH' a bağımlı olarak katalizler. Bu yolu sorbitol dehidrogenaz tamamlar. Böylece poliols yolu glukozun fruktoza dönüşümüyle sonuçlanır.
3. Normoglisemik koşullar altında fosforillenmiş glukozun küçük parçaları poliols yoluna girer. Çünkü glukoz AR'nin substratı olarak tercih edilmez ($K_m=100$ mM, $K_{cat}/K_m=2,8 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$). Çoğunluğu heksokinazla fosforillenir. Glukoz değişiminden kronik hiperglisemi sorumludur [6]. Böylece poliols yolunun önemi normoglisemik koşullar altında oldukça sınırlandırılmıştır [7].
4. AR enzimi steroidlerin, katekolaminlerin ve fosfolipitlerin katabolizmasında türeyen biojenik aldehitlerin indirgenmesini katalizler. AR böylece birçok dokuda bir ekstrahepatik detoksifikasyon enzimi olarak rol alır.
5. Mekanizmanın henüz anlaşılmasına rağmen AR hücre büyümesiyle ilgili tüm sinyal anahtarlarında etki göstermektedir ve bu etki spesifik şartlar altında artmaktadır [3].

Galaktoz poliöl yolu için bir substrattır. Ama uygun keto şeker üretmez, çünkü sorbitol (poliöl) dehidrogenaz galaktitol oksitlenmesini yapamaz [8,9]. Poliöl yoluyla ilgili diyabetik komplikasyonlarla ilişkili hedef dokularda göze çarpıcı artış sorbitol seviyesinin incelenmesiyle uyarılır [10,11]. Şekil 2.7.2.1. de AR reaksiyon mekanizması görülmektedir.



Şekil 2.7.2.1. AR reaksiyon mekanizması.

2.7.3. Metabolizmada ve Sinyallerde AR

Yapılan araştırmalar AR enziminin periferel sinir sisteminde, gözlerdeki komplikasyonlarda ve diyabette metabolik dengesizliğe katkıda bulunduğunu göstermiştir [12]. Genellikle çevrede kronik olarak yükselen heksoz oranları (örneğin diabetes mellitusta ve galaktozemide) AR ara patojenisine bağlı kabul edilir. AR gen ekspresyonu yaygındır. Gen ekspresyon tekniğinin seri halinde analizleri için insan doku düzenlemeleri yapmak çok sayıda gen kopyasının varlığının kanıtıdır.

2.7.4. Detoksifikasyondaki Rolü

AR bir osmolit gibi böbrek medullasında sorbitolün sentezinde büyük bir rol oynar. Bu dağıtım dokular arasında etkisizdir, osmotik stres değişimli bir metabolik yolu işaret eder.

Yaklaşık 30 yıl önce yapılan *in vitro* çalışmalar muhtemel substratın HNE (4-hidroksinonenal) olduğunu göstermiştir [8,13]. AR glutatyon konjugasyonunda serbest

aldehiti indirgeyebilir [14,15]. Oksidatif stresin diğeri ürünleri (metilglioksal) ve 3-deoksiglukozon [16], AR için kusursuz substratlardır [17,18]. Bu çalışmalar aldoz redüktazın oksidatif bir savunma proteini gibi rol oynadığını işaret etmektedir.

AR akrolein gibi çevresel toksinlerin detoksifikasyonunda da yer almaktadır [19].

2.7.5. AR' nin Neden Olduğu Hastalıklar

Galaktozemi hastalarında, galaktozu metabolize edememe durumu görülür. Galaktozemi bu metabolitik yolda görevli 3 enzimden herhangi birinin kalıtımla geçen noksanlığında husule gelebilir. Bu enzimler galaktokinaz, galaktoz-1-fosfat uridilil transferaz ve uridin difosfogalaktoz-4-epimerazdır. Bununla birlikte galaktoz-1-fosfat uridilil transferaz eksikliği en iyi bilinendir. Kanda konsantrasyonu artan galaktoz gözde, aldoz redüktaz tarafından kendisine uyan polioli (galaktitol)'e indirgenir. Bu madde birikerek gözde katarakt meydana gelir. Eğer bu durum bir uridil transferaz noksanlığına bağlı ise genel durum daha ciddidir. Çünkü galaktoz-1-fosfat dokularda birikir ve karaciğerin inorganik fosfatını tüketir. En sonunda karaciğer yetmezliği ve mental yıkım husule gelir [20].

Hiperglisemide polioli yolunun aktivitesi, bilhassa NADPH'nin azalması ve metabolik homeostasisin azalmasına, insüline bağımlı olmayan glukoz artışı olan dokularda sorbitolün birikmesine yol açar. Çünkü sorbitol hücre membranından kolay geçemez ve bunu izleyen fruktozun dönüşümü yavaştır, sorbitol doku içinde azalır [20].

2.7.6. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

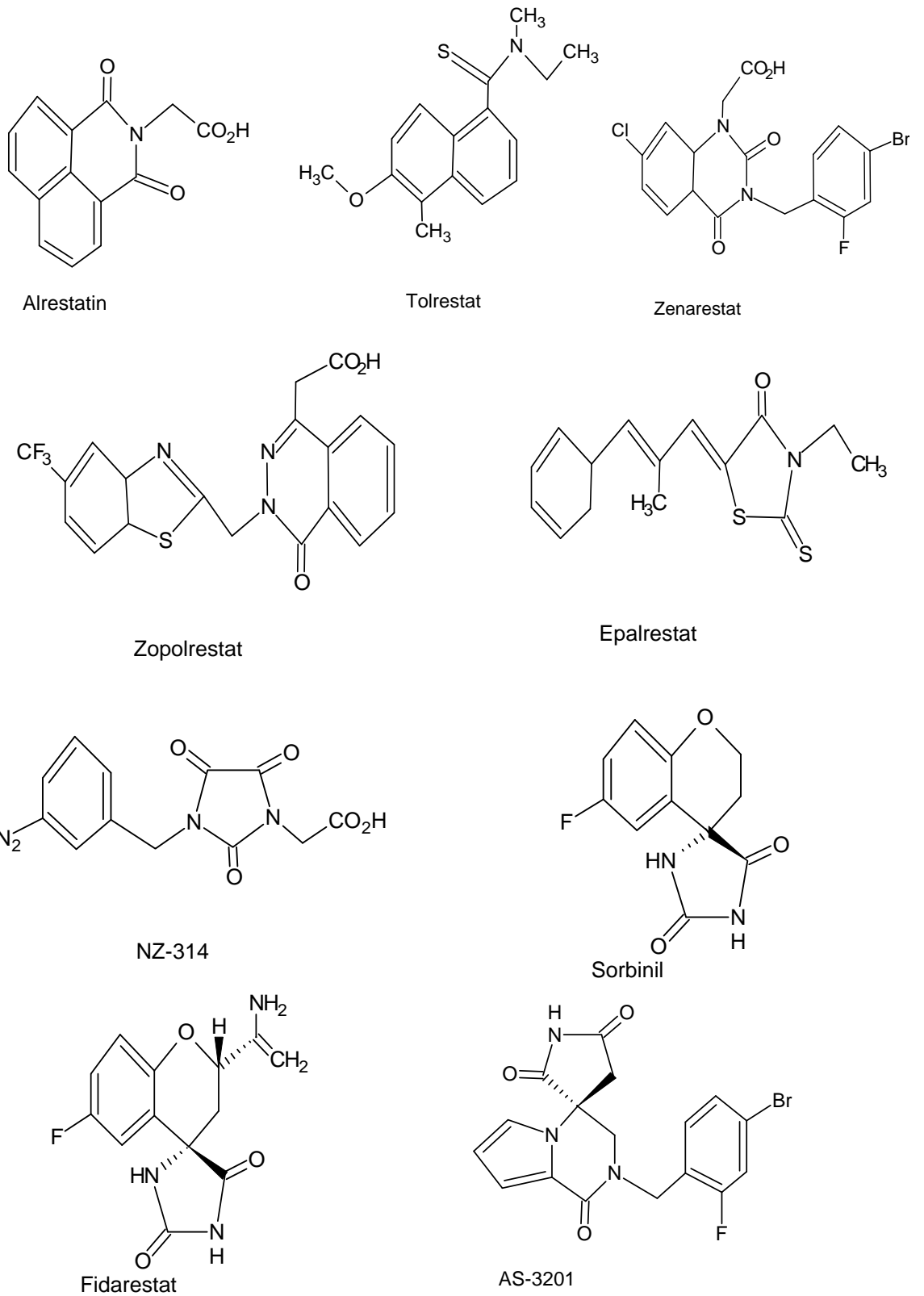
AR inhibitörlerinin (ARİ) retinopati, nöropati, nefropati ve katarakt oluşumunu önleyici etkileri olduğu gösterilmiştir [21].

Tedavide kullanılan başlıca ARİ'lerinin formülleri Şekil 2.7.6.1. de görülmektedir.

Sorbinil, kapsamlı bir ARİ çalışmasında yüksek hassasiyete neden olmuştur. Tolrestat, zopolrestat, zenorestat ve ponarestat gibi AR inhibitörleri de yukarıda belirttiğimiz hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

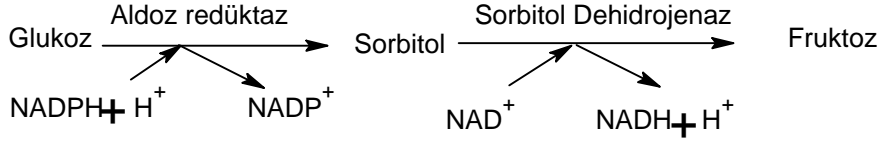
AR inhibitörleri:

1. AR ve poliöl yolu diyabetik komplikasyonlara neden olarak diğer yollarla sinerjik rol oynayabilir.
2. Enzim post-translasyonel modifikasyonla kısmen ilişkilidir.
3. ARİ'nin seçiciliđi ve spesifikliđi.



Şekil 2.7.6.1. Aldoz redüktaz inhibitörleri: Alrestatin, Tolrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Epalrestat, NZ-314, Sorbinil, Fidarestat, AS-320.

Değişen farklı formların inhibitörlere duyarlılığı ve kinetikleri şekil 2.7.6.2. de gösterilmektedir:



Şekil 2.7.6.2. Poliöl yolunun şematik diyagramı. Sorbitol dehidrojenaz ve aldoz redüktaz enzimleri vasıtasıyla glukozun fruktoza dönüşümü.

2.7.7. Gelecekteki Çalışmalar

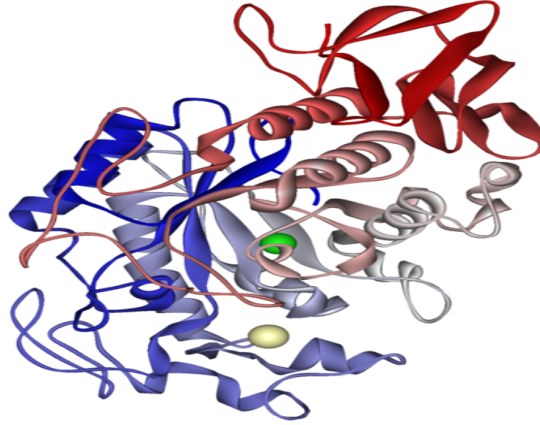
Dünyada 200 milyon insanın diyabetli olduğu ve 2025 yılına kadar bu sayının 350 milyon kişiye çıkacağı beklenmektedir. Diyabetin global salgını ve kısmen diyabetik katarakt ile diyabetik retinopati gibi göz merceği komplikasyonlarına etkisi ciddi bir sorundur. Sıkı glisemik kontrollerle, diyabetik komplikasyonların önlenmesi umulmakta olup, diyabetin önlenmesi ile ilgili hedeflerden biri de AR inhibisyonunun araştırılmasıdır [22].

2.8.ALFA AMİLAZ

Uluslararası Biokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUMBM) tarafından belirlenen enzim kod numarası E.C.3.2.1.1 dir.

Enzimin sistematik adı ise 1,4- α -D-glukan glukanohidrolazdır [23].

Amilazlar, hidrolaz sınıfına ait enzimlerdir, mikroorganizmaların, hayvanların ve bitkilerin karbohidrat metabolizmasında önemli bir rol oynarlar [24]. Şekil 2.8.1. de alfa amilazın yapısı verilmiştir.



Şekil 2.8.1. Alfa amilaz yapısı [25].

2.8.1. Alfa Amilaz İnhibitörleri

Son yıllarda, bitkilerde bulunan biyolojik aktif bileşenler ile hastalıkların önlenmesi ya da tedavisi ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Sentetik antioksidanların yan etkileri bulunması nedeni ile ateroskleroz, kanser ve diyabet gibi hastalıkların tedavisinde doğal antioksidan talebi artmıştır [26].

Flavonoidler, sebze, meyva ve bitkisel kaynaklı doğal ilaçlarda bulunurlar. Sebzeler, bitkiler, bitkisel ilaçlar ve meyvalar diyabet, kanser ve kalp rahatsızlıkları tedavisi için kullanılırlar. Alfa amilaz aktivitesi üzerine ilaçlar, yiyecek ve içecekler etki ederek kandaki glukoz seviyesini değiştirebilir [27].

2.8.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus değişik etiyojilere bağlı olan ve değişik komplikasyonlara yol açan, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminoasidinemi ile karakterize edilen karmaşık bir metabolizma bozukluğudur. Diyabette karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasındaki anormallikler hedef dokulara yetersiz insülinin salınımından kaynaklanmaktadır [28].

Diabetes mellitus, sıklıkla yalnızca diyabet olarak adlandırılan, genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle (hiperglisemi) sonuçlanan metabolik bir bozukluktur [29]. Vücutta kan şekerinin düzenlenmesi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun karmaşık etkileşimi sonucunda sağlanır [30]. Hücre, enerjisinin büyük bir kesimini glukozdan karşılar. Glukoz hücreye değişik yollarla alınmaktadır. Glukozun hücreye girmesinde en önemli etmen, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonudur. İnsülin hormonu, granül halinde hücrede depo edilir. Kanda belirli düzeyde olan insülin, kan şekerinin yükselmesiyle artarak, glukozun hücre içine girmesini sağlar. Normal bir kişide kan şekeri uzun süre yüksek kalabilir, ancak hiçbir zaman 140 mg/dL üstüne çıkmaz [31].

Pankreastan salgılanan, kan şekerinin kullanılmasını düzenleyen insülin hormonunun yetersizliğinde diabetes mellitus (şekerli diyabet) ortaya çıkar. Çocuklarda daha sık görülen tip (TİP 1 DİYABET), juvenil tip diyabet olarak da tanımlanmaktadır ve esas patoloji insülin azlığıdır. İnsülin yetersizliğinden daha ziyade, hücrelerde glukozun aktif alımında hücre zarındaki alıcı (reseptör) yetersizliği olan tip (TİP 2 DİYABET), erişkinlerde daha çok görülen tiptir.

Diyabet oluşumuna etki eden faktörler:

- Gebelik ve sık doğumlar,
- Enfeksiyonlar,
- Uzun süre kortikosteroid, diüretik, doğum kontrol hapı kullanılması,
- Fiziksel ve psikolojik travmalar,
- Yaşantı, yaş, meslek,
- Obezite (şişmanlık),

- Kalıtım,
- Bazı özel doku antijenlerini taşıma sayılabilir.

2.8.3. Diabetes Mellitus'ta Klinik Bulgular

- Polifaji (çok yemek yemek),
- Polidipsi (çok su içmek),
- Poliüri (çok idrara çıkmak),
- Kilo kaybı (çok yemeğe karşın), kuvvet azalması,
- Ağız kuruluğu,
- Bulanık görme,
- Deri enfeksiyonu ve kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme,
- Baş ağrısı, halsizlik,
- Erkeklerde iktidarsızlık (impotans) görülür.

2.8.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diabetes mellitusun Komplikasyonları:

- a. Enfeksiyonlar,
- b. Damar bozuklukları (vasküler sorunlar),
- c. Kangrenler (özellikle ayak parmak uçlarında),
- d. Retinopati (göz dibinde özellikle damarsal sorunlara bağlı olmak üzere),
- e. Nefropati (vasküler sorunların sonucu olarak),
- f. Nöropati, sinir sistemi bozuklukları,
- g. Ürogenital sistem bozuklukları,
- h. Diyabetik ketoasidoz,
- i. Koma (hiperglisemi, ketoasidoz),
- j. Hipoglisemi koması.

2.8.5. Diyabet Tedavisi

Diyabetin tedavisi için bir yaklaşım, yemek sonrası oluşan hipergliseminin azaltılmasıdır. Sindirim sisteminde karbohidrat hidroliz enzimleri olan alfa amilaz ve alfa glikozidazın inhibisyonu yoluyla glukozun absorpsiyonunun yavaşlatılmasıyla bu durum sağlanabilir. Bu enzimlerin inhibitörleri karbohidrat sindirimini geciktirir ve karbohidrat sindirim zamanını uzatır. Bu durum glukoz absorpsiyonunun oranında azalmaya neden olur. Sonuçta, yemek sonrası plazma glukoz düzeyinin yükselmesi önlenir [32]. Klinikte kullanılan akarboz, miglitol ve vogliboz bu inhibitörlere örnektir [33].

2.8.6. Antidiyabetik Etkili Bitkisel Droglar

Bitkiler binlerce yıldan beri tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bu konuyla ilgili en eski bilgiler Halep' in güneyinde Elba yakınında bulunan kraliyet arşivindeki çivi yazısında yazılmış olan tabletlerdir. Bu tabletlere göre bitkiler en az 5000 yıldan beri tedavi alanında kullanılmaktadır [34].

Anadolu tıbbi bitkileri ile ilgili bilgilerin temeli Hititler dönemine kadar dayanmaktadır. Bu dönemde Anadolu'da bazı tıbbi bitkilerin yetiştiği, haşhaş, kitre, mazı ve safran gibi bazı drogların dış satımının yapıldığı bilinmektedir. Bitkisel kökenli droglar çok eski devirlerden beri hastalıkların tedavisinde kullanılmakla beraber etkili bileşikleri ve etki mekanizmaları hakkındaki bilgiler ancak 19. yüzyıl ortalarından itibaren yaklaşık yüz seneden beri bilinmektedir [34].

Bugün sağlık alanında, genellikle halk ilaçlarının yerini sentetik ilaçların almasına karşın, dünyanın birçok yöresinde doğal ve bitkisel kaynaklı ilaçların kullanılışı hala yaygınlığını sürdürmektedir. Çok zengin bir bitki örtüsüne sahip olan Anadolu'da özellikle kırsal kesimde geleneksel halk ilaçları yapımında ve bazı hastalıkların tedavisinde birçok bitkinin kullanıldığı bilinmektedir [35]. Ancak bitkisel halk ilaçlarının bilimsel yönden araştırılarak olumlu veya olumsuz etkilerinin saptanması, halk sağlığı bakımından yararlı olacaktır.

Diabetes mellitus'un tedavisinde bitkisel kaynaklı geleneksel ilaçların çok eski çağlardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde de dünyada *Anacardium*

occidentale, *Eucalyptus globulus*, *Aloe vera* [36] ve *Allium* [37] türleri yaygın olarak kullanılan bitkiler arasındadır. *Urtica dioica*, *Taraxacum officinale* gibi bitkilerin geleneksel halk ilacı olarak Avrupa ve ABD 'de kullanıldığı bilinmektedir [38].

Son yıllarda halk arasında bu hastalığın tedavisinde tıbbi bitkilerin kullanımlarının artması nedeni ile kullanılan bu bitki ekstralarının antidiyabetik etkilerinin olup olmadığı çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Hipoglisemik aktivite saptanan bitkilerden kimyasal yapıları farklı aktif maddeler izole edilmiştir. Bu aktif maddelerin polisakkarid [39], polipeptid [40], glikoprotein [41], flavonoid [42], steroid [43], terpenoid [44] veya alkaloid [45] yapısında olduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde de halk arasında *Urtica dioica* (Isırgan), *Myrtus communis* (Mersin), *Rumex patientia* (Labada), *Sorbus domestica* (Üvez), *Juglans regia* (Ceviz), *Rubus caesius* (Böğürtlen), *Rosa canina* (Kuşburnu) diabetes mellitus'a karşı kullanılmaktadır [46].

Bitkiler diyabet tedavisinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde pek çok insan sınırlı kaynağa sahiptir ve modern tedavi imkanlarına sahip değildirler. Bu artan talep ile gelişmemiş ülkelerde diyabet tedavisinde alternatif yaklaşımlar kullanılmaktadır [47].

2.9. KSANTİN OKSİDAZ

Uluslararası Biokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUMBM) tarafından belirlenen enzim kod numarası E.C.1.2.3.2 dir.

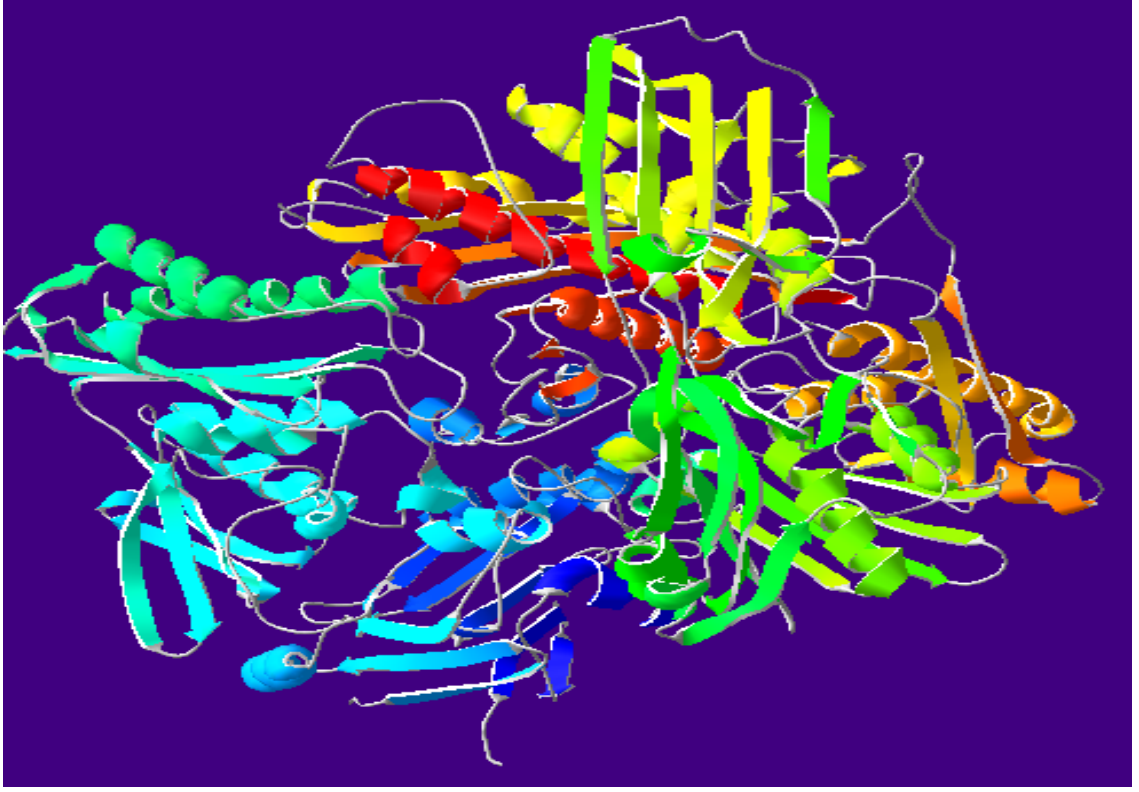
Enzimin sistematik adı ise ksantin: oksijen oksidoredüktaz [48], hipoksantin oksidaz, hipoksantin-ksantin oksidaz, hipoksantin : oksijen oksidoredüktazdır.

Bu enzimler substrat olarak aldehitleri, pterin, pirimidin ve purin gibi bileşiklerin hidroksilasyonunu katalizlerler [49].

2.9.1.Ksantin Oksidaz Yapısı

Enzimin aktif formu 290 kDa moleküler ağırlıklı olup homodimer bir yapıdadır. Monomerlerin her biri reaksiyonları farklı şekilde kataliz eder. Her altbirim bir molibdopterin kofaktör, 2 spektroskopik bağımsız (2Fe-2) merkez ve bir FAD kofaktör içerir. Ksantin oksidazın üç boyutlu yapısı Şekil 2.9.1.1 de gösterilmiştir.

Memelilerde ksantin oksidoredüktazlar ürik asit oluşumunda son iki basamağı katalizlerler [49].

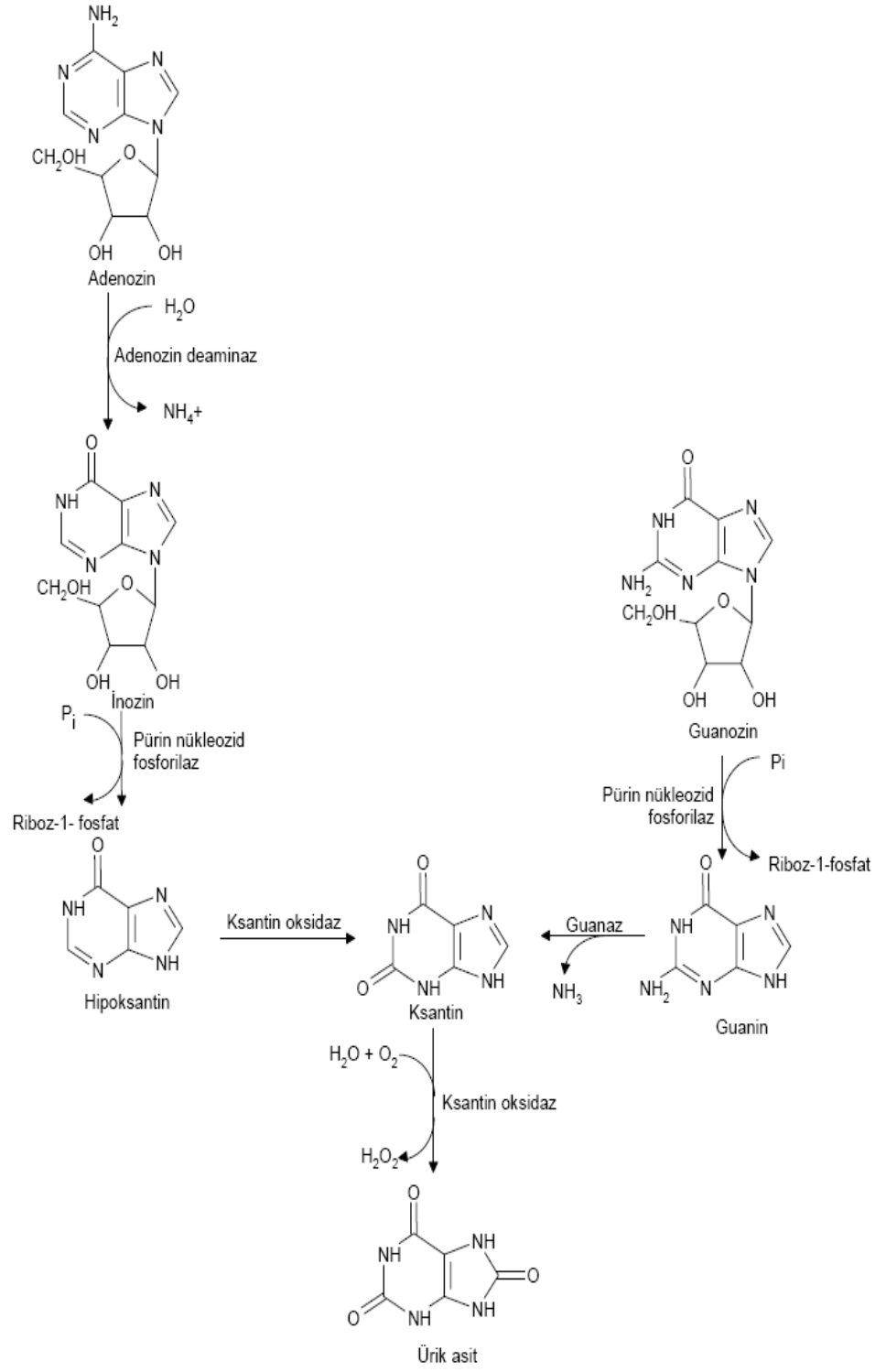


Şekil 2.9.1.1. Ksantin oksidazın üç boyutlu yapısı [50].

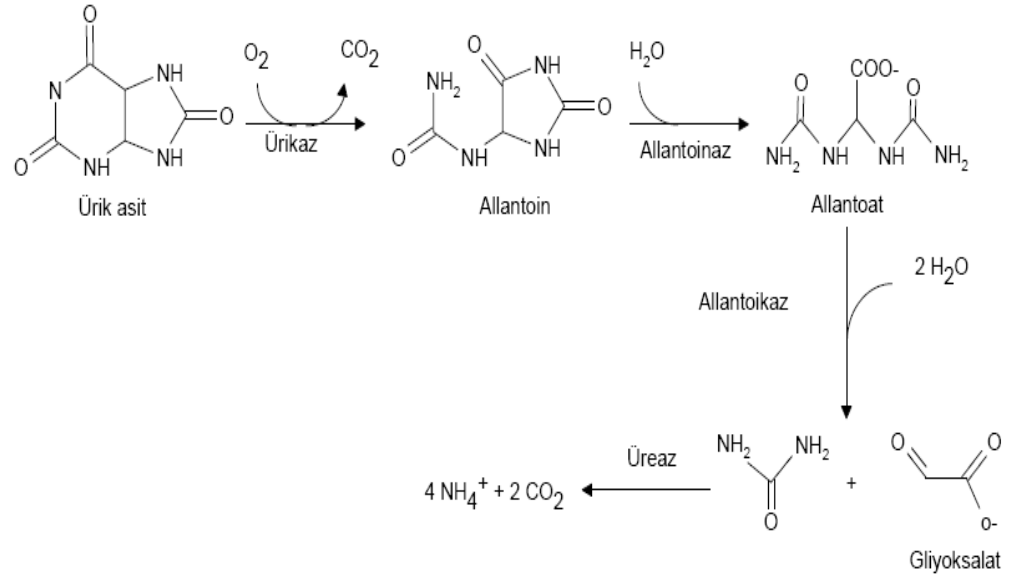
2.9.2.Pürin ve Primidin Nükleotidlerinin Yıkılımı

Pürin nükleotidleri başlıca karaciğerde yıkılırlar. İnsanlarda pürinlerin son yıkım ürünü ürik asittir. Pürin nükleozid fosforilaz ürünleri olan guanin ve hipoksantin, sırasıyla guanaz ve ksantin oksidaz enzimleri tarafından katalize edilen reaksiyonlarla ksantin üzerinden ürik asit oluşur (Şekil 2.9.2.1). Ksantin oksidaz, karaciğer, ince bağırsaklar ve böbrekte çok aktiftir. Bağırsak florasında yer alan bakteriler, besinlerdeki nükleik asitlerden bir miktar ürik asit üretirler. Emilen bu ürik asitin (ekzojen kaynaklı), idrar ürik asitine fazla bir katkısı yoktur. İdrardaki ürik asit endojen kaynaklıdır.

Memelilerde, ürik asit ürikaz denilen bir enzim tarafından suda çözünen allantoin hidroliz edilir (Şekil 2.9.2.2.). Kurbağagiller, kuşlar ve sürüngenlerde ürikaz aktivitesi yoktur. Bu hayvanlar, gerek pürin metabolizmasının gerekse azot (protein) metabolizmasının son ürünü olarak ürik asit ve guanin atılımı yaparlar. [Guanin kelimesi, deniz kuşları tarafından birçok kıyı kayalarına bırakılan beyaz bir kristalimsi madde olan guano' dan (huano=gübre) türediği ileri sürülmektedir] [51].



Şekil2.9.2.1.Pürin nükleozidlerinin yıkımı.



Şekil 2.9.2.2 Bazı organizmalarda ürik asitin oksidasyonu.

2.9.3.Gut Hastalığı

Gut dünyada yaygın olan bir hastalıktır. Hiperürisemi gut hastalığı ile ilişkilidir. Deniz ürünlerinin çeşitli tipleri, baklagillere ait tohumlar, etler (özellikle organ etleri), nükleik asitlerce zengin yiyeceklerin diyetle alınışının fazla olduğu durumlarda ürik asit miktarında artış görülür. Purin metabolizmasının son basamağı boyunca, hipoksantin ve ksantin ürik asite oksidasyonunu, ksantin oksidaz katalizler. Ksantin oksidaz inhibitörleri ürik asit biosentezinde son basamağı bloke ederek, ürik asit konsantrasyonunu plazmada düşürür ve genellikle gut hastalığı tedavisinde kullanılır. Allopurinol klinikte gutun tedavisinde kullanılan ksantin oksidaz inhibitörüdür. Ama bu ilacın hepatitte ve nöropatide alerjik reaksiyonların oluşması nedeni ile bu ilaçtan kaçınılması lazımdır. Bu nedenle yan etkisi az olan yeni ilaç ve alternatiflerin araştırılmasına başlanmıştır [52].

"Kralların hastalığı ve hastalıkların kralı" olarak bilinen gut hastalığının, Hipokrat zamanından beri bir çok araştırmaya konu olduğu ve sayısız kişiyi etkilediği bilinmektedir [53].

Gut bazı eklemlerde ağrı, duyarlılık, kızarıklık, şişlik ve ısı artışı ile ani olarak gelişen, şiddetli ataklarla seyreden bir hastalıktır. Genellikle her seferinde bir eklemi etkiler ve bu eklem çoğunlukla ayak başparmak eklemi olmaktadır. Diz, dirsek ve el bileği gibi diğer eklemler de etkilenebilir. Ataklar çok hızlı olarak gelişir ve ilk atak genellikle gece olur. Tüm [romatizma](#) türleri içinde en ağrılı olanıdır. Ataklar şu nedenlerle gelişebilir:

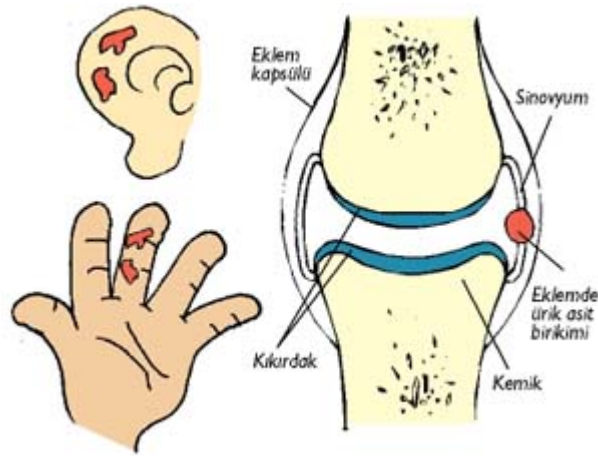
- Çok sıkı diyet ve açlık
- Çok fazla alkol alımı
- Bazı yiyeceklerin fazla yenmesi
- Operasyon geçirme (diş çekimi gibi basit bir girişim bile neden olabilir.)
- Ani, şiddetli bir hastalık geçirme
- Aşırı yorgunluk ve herhangi bir nedenle aşırı derecede endişelenme
- Eklem travması, yaralanma
- Kemoterapi uygulanması
- Diüretik ilaçların alınması (Diüretikler tansiyon yüksekliğinde kullanılan, vücuttan sıvı atılımını sağlayan ilaçlardır) [53].

2.9.3.1. Gut hastalığının nedeni nedir?

Gut hastalığı, vücudumuzdaki ürik asit fazlalığından oluşur. Ürik asit sağlıklı kişilerin kanında da çeşitli kimyasal işlemler sonucunda bir yıkım ürünü olarak bulunur. Ancak ürik asitin fazlalığı ya ürik asitin yapım fazlalığından, ya böbreklerden atılımının az olmasından ya da vücutta ürik asit haline dönüşen pürinlerin bazı yiyeceklerle fazla miktarda alınmasından kaynaklanır. Kırmızı et, deniz ürünleri ve bakliyat pürin açısından zengindir. Alkollü içecekler de ürik asit seviyesini belirgin olarak artırır. Gut hastalığının fazla yeme ve içme nedeniyle ortaya çıktığı görüşü doğru olmamakla birlikte, bazı yiyeceklerin fazla yenmesinin ya da çok kilo alınmasının gut hastalarında atakları daha çok ortaya çıkardığı bilinmektedir [53].

Vücutta ürik asitin geçirdiği kimyasal işlemlere ait sorun ailelerde kalıtsal olarak geçebilir ya da başka bir hastalığın komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Bu sorun, kişiye anne-babasından ya da büyükanne-dedelerinden geçiş yapar. Ancak çevresel faktörler de rol oynayabilir. Ayrıca ailenin her bireyinde gut atakları görülmez.

Zamanla, kanda ürik asit fazlalığı eklemler etrafında birikimlere yol açar. Sonuçta, ürik asit eklemler içinde dikiş iğnesine benzer kristaller oluşturur ki bu durum gut ataklarına neden olur. Bu kristaller sadece eklem içinde oluşmaz. Ürik asit aynı zamanda cilt altında, kulak memesinde tofus olarak ve idrar yollarında böbrek taşları olarak karşımıza çıkabilir. Tofüs küçük, beyaz bir sivilceye benzer (Şekil 2.9.3.1.1.) [53].



Şekil 2.9.3.1.1. Gut hastalığı.

2.9.4.Gut Hastalığının Tedavi Yolları

Tedavi esas olarak ilaç tedavisi ve diyet alışkanlığındaki değişiklikler olarak sınıflandırılabilir. Hedef ağrının azaltılması, akut atakta iltihap süresinin kısaltılması, tekrarlayan ataklardan korunma ve eklem hasarından korunma olarak söylenebilir.

2.9.4.1.İlaç Tedavisi

Gutta kullanılan ilaç tedavisini, bireye göre ve aynı bireyde hastalığın seyrine göre değiştirmek gerekebilir. Hiperürisemik bireylerde başka bir problem bulunmadığı takdirde ilaç tedavisine gerek yoktur. İlaç tedavisi şu durumlarda kullanılır:

1. Akut ataklardaki ağrı ve şişmeden korunmak için (burada genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kolşisin, kortikosteroidler, ve / veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanılır).
2. Tekrarlayan ataklardan korunmak için (burada kolşisin, probenesid, sülfipirazon ve allopurinol kullanılır).
3. Tofüs tedavisi veya tofüsten korunmak için (burada probenesid, sülfipirazon ve allopurinol kullanılır).
4. Böbreklerde urat taşı oluşumunu engellemek için (allopurinol kullanılır) [53].

2.9.5.Ksantin Oksidaz İnhibisyonu

Ürikozürük ilaçlar ürik asitin idrara salgılanmasını artırır ya da XO inhibitörleri ürik asit biosentezinde son basamağı bloke eder, ürik asit konsantrasyonunu plazmada düşürür ve genellikle gut hastalığının tedavisinde kullanılır [52].

Allopurinol gibi bazı purin analogları alloksantin üzerinden ürik asit sentezini inhibe etmek suretiyle antiurikojenik etki göstermektedirler. Ayrıca allopurinolun iskemi reperfüzyon vasıtasıyla oluşan oksidatif hasarları baskıladığı bulunmuştur. Eklemlerde uratın birikmesini engelleyerek gut tedavisi için kullanılmaktadır.

Akut gut krizlerinde kullanılan ve ağrıyı kesmek suretiyle etkili olan drogların başında kolşisin gelmektedir. Arophan toksik olduğu için kullanılmaz. Salisilatlar ve aspirin ise ufak dozlarda ürik asit seviyesini yükselttiği için verilmez. Diğer aneljeziklerden fenil butazon, oksifen butazon, indometazin, mefenamik asit ve flufenamik asit gibi ajanlar gut tedavisinde kullanılmaktadır [54].

Organ nakillerinde de ksantin oksidazın inhibisyonu önemli bir stratejidir. Nakil boyunca organı korumak, iskemi-reperfüzyon hasarını minimuma indirecektir.

Ksantin oksidaz inhibisyonu, hepatit ve beyin tümörü tedavilerinde de tedavi yöntemi olarak ileri sürülmektedir. Çünkü hepatitte hepatotoksinin yanı sıra beyin tümörlerinde de ksantin oksidazın arttığı bulunmuştur [52].

Sonuç olarak allopurinol gibi ksantin oksidaz inhibitörlerinin istenmeyen yan etkiler oluşturması nedeniyle, yeni ksantin oksidaz inhibitörü varlığı bitkilerde araştırılmaktadır [55]. Bu ürünlerin potansiyel kaynağının bitkilerden sağlanabileceğine dair literatürlerde çalışmalar bulunmaktadır. Bitkilerde bulunan flavonoidlerin bir kısmının antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. Bir ksantin oksidaz sisteminde, süperoksit üretiminde bazı flavonoidlerin sitokrom C indirgenmesinde yer aldığı belirlenmiştir [56].

2.10.MONOAMİN OKSİDAZ

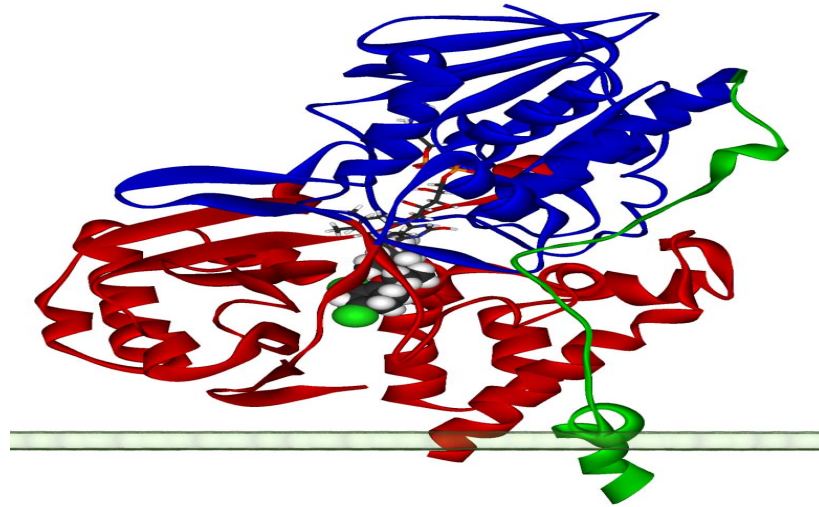
Uluslararası Biokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUMB) tarafından belirlenen enzim kod numarası E.C. 1.4.3.4 dür [57].

Monoamin oksidaz (MAO), MAO A (Şekil 2.10.1) ve MAO B (Şekil 2.10.2) olmak üzere iki tipi bulunan mitokondriyel bir enzimdir. Vücutta başlıca;

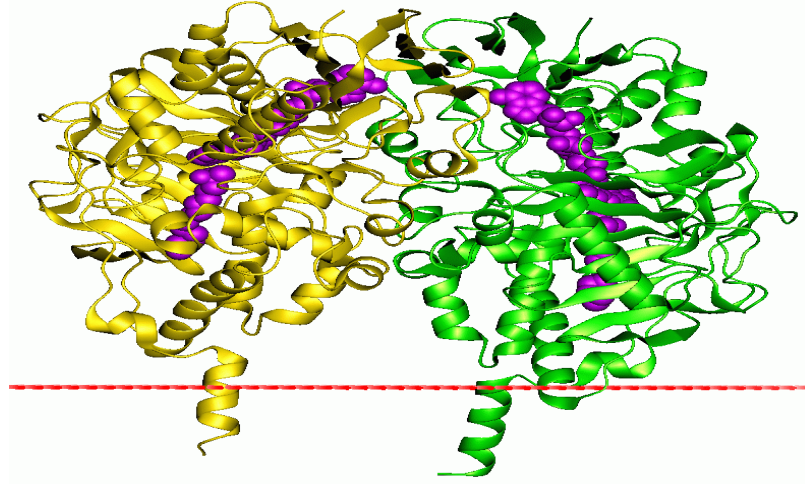
- Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinir uçlarında,
- Karaciğer, akciğerler ve bağırsak çeperinde yoğun olarak bulunur.

Sinir uçlarındaki MAO enzimi, aynı yerdeki nöromediyatör veziküllerinden sitoplazmaya sızan veya salıverici ilaçlar tarafından açığa çıkarılan nöromediyatör moleküllerinin bir kısmını sitoplazmadan geçerken oksidatif dezaminasyonla inaktive eder; bu inaktivasyondan kurtulan moleküller sitoplazma membranını geçip sinaps aralığına erişebilirler. Enzim, geri-alım (re-uptake) sonucu sinaps aralığından sitoplazmaya giren nöromediyatör moleküllerini de yıkar ve veziküllere girebilen miktarlarını azaltır [58].

Vücutta amino asitlerden ayrı olarak önemli işlevlere sahip aminler vardır : Dopamin, triptamin, adrenalin, tiramin, bunlardan yalnızca birkaçıdır ve serotonin, adrenalin, noradrenalin, dopamin gibi birçoğu beyinde sinir iletili olarak görev yapar. MAO ise bunları oksidatif dezaminasyona uğratarak etki göstermelerini önler [1].



Şekil 2.10.1.MAO A [50].



Şekil 2.10.2. MAO B [50].

2.10.1. Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörleri

Monoamin oksidaz inhibitörleri, beyinde noradrenalin, dopamin, serotonin ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromedyatörlerin etkinliğini arttırlar. 5- Hidroksitriptofan (5-HTF) ve L-DOPA gibi monoamin öncülleri, dışarıdan verildiklerinde, beyinde kendilerine uyan monoaminlerin (5-HTF'den oluşan serotonin ile L-DOPA' dan oluşan dopamin ve noradrenalin'in) düzeyini normal durumda pek yükseltmedikleri halde, MAO inhibitörleri ile birlikte verildiklerinde beyinde amin düzeyini fazla arttırlar. Bu ilaçların antidepresan etkilerinin beyinde hangi aminin düzeyinin artmasına bağlı olduğu kesinlikle bilinemez. Ancak bu konunun başlangıcında belirtilen varsayımlara göre söz konusu etkinin oluşumunda noradrenalin ve/veya serotonin birikmesinin ön planda rol oynaması olasılığı vardır [58].

MAO'nun en az iki tipinin olduğu saptanmış ve bunlara monoamin oksidaz A (MAO A) ve monoamin oksidaz B (MAO B) adı verilmiştir. Bu iki tipin çeşitli substratlar üzerindeki etkinlikleri, belirli bazı inhibitörlere karşı duyarlılıkları ve yerleşimleri farklıdır. İnsanda MAO A substrat olarak, serotonin ve noradrenaline daha fazla afinite gösterir ; bunları hızlı bir şekilde parçalar ve moklobemid ve klorjilin tarafından selektif bir şekilde inhibe edilir. MAO B ise daha çok, feniletilamin ve benzilamin gibi polar olmayan (yani aromatik halkasında hidroksil olmayan) aromatik aminleri yıkar ; MAO

B selejilin tarafından selektif bir şekilde inhibe edilir. Dopamin ve tiramin 'i MAO A da, MAO B ye yaklaşık aynı hızda yıkar [58].

2.10.2.Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörlerinin Sınıflandırılması

Antidepresan olarak kullanılan MAO inhibitörleri iki gruba ayrılırlar:

2.10.2.1.Selektif MAO A İnhibitörleri

Halen bu gruptan kullanılan yalnızca moklobemid'dir. Bir benzamid türevidir. Enzimi geri-dönüşümlü (reversibl) bir şekilde bloke eder. İnhibitör etkisi kısa sürer ve günde 2-3 kez verilmesi gerekir. Ağızdan alındığında, hemen hemen hepsi absorbe edilir. Ancak bağırsak mukozası ve karaciğerde önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için sistemik biyoyararlanımı tek doz verilmesi halinde % 45-60 ve yinelenerek verilmesinde %85 tir. Karaciğerde hızlı bir şekilde yıkılarak elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 saat kadardır ; karaciğer hastalıklarında uzar. Bazı metabolitleri de MAO'yu inhibe eder. MAO A'yı MAO B'ye göre yaklaşık 10 kez daha güçlü bir şekilde inhibe eder ; bu oran in vitro testlerde çok daha yüksektir [58].

2.10.2.2.Selektif-olmayan geri-dönüşümsüz MAO A İnhibitörleri

MAO 'nun hem A ve hem de B tipini geri-dönüşümsüz bir şekilde bloke ederler. MAO'yu inhibe etmelerine bağlı istenmeyen ilaç etkileşmelerinden başka, diğer birçok enzimi inhibe ettiklerinden, daha birçok ilacın metabolizmasını yavaşlatıp onların etkinliğini toksisite düzeyine çıkarabilirler.

2.10.3.Farmakolojik Etkileri

2.10.3.1.Akut Zehirlenme

Başlıca belirtileri ajitasyon, halüsinasyonlar, hiperrefleksi ve ileri dönemde konvülsiyonlardır. İlacın türüne göre hipertansiyon ve hipotansiyon gelişir. Antidot olarak kullanılacak barbitüratlar ve vazokonstriktör ilaçlarla etkileştikleri için zehirlenmenin tedavisi güçlük gösterir [58].

2.10.3.2.Yan Etkileri

En ciddi yan etkileri, özellikle hidrazin türevlerinin yalın toksik etkisi sonucu ortaya çıkan hepatittir. Bu nedenle hidrazin türevi MAO inhibitörlerinin tedavide kullanılması tavsiye edilmez. Bu ilaçların hepsi aşırı eksitasyon sonucu tremorlar, uykusuzluk, ajitasyon, hipomanik davranış ve hiperhidroz oluşturlar. Yorgunluk ve kesiklik duyumsanmasına neden olabilirler. Ağız kuruluğu, görme bulanıklığı yapabilirler ve ejakülasyonu ortadan kaldıracırlar. Hidrazin türevleri piridoksin yetersizliği sonucu periferik nöropati oluşturlar. Deney hayvanlarına gebelik sırasında MAO inhibitörü verilmesi beyinde serotonerjik sistemin gelişmesini bozar. Bu nedenle söz konusu ilaçlar, hamilelere verilmemelidir [58].

2.10.4.Parkinson Hastalığı

Hastalık ilk kez 1817 de İngiliz doktor James Parkinson tarafından tanımlanmış ve Parkinson hastalığı “sallayıcı felç” olarak isimlendirilmiştir [59].

Parkinson hastalığı beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın nöronlarının sayıca azalmasına bağlı olarak bazal gangliyonlardaki (özellikle corpus stratum’daki) nöromedyatör dopaminin fazla azalması sonucu gelişen bir nörolojik hastalıktır. Görece sık görülen bir hastalıktır : Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) istatistiklerine göre yıllık yeni olgu sayısı 100.000 kişide yaklaşık 20 ’dir. Aşağıdaki dört belirti ile kendini gösterir :

- İsteğe göre hareket yapma olanaksızlığı veya hareketlere başlamada zorluk, hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), maske yüz (bradimimi),
- Çizgili kaslarda rijidite,
- İstirihathalinde oluşan karakteristik tremor (genellikle 4-6 Hertz frekansında ve "hap yuvarlama" biçiminde),
- Postüral instabilite, donakalım (akinezi) ve yürüme bozukluğu (öne eğik, ayakları sürüyerek ve kolları sallamadan yürüme).

Genellikle orta ve ileri yaşlarda belirir; olguların ekserisinde etiyoloji belli değildir (idiyopatik). Bazı maddelerle zehirlenmelerden (karbon monoksit, manganez, cıva, siyanür, metanol, etanol gibi) sonra nöroleptik ilaçlarla uzun süren tedavi sırasında Parkinson hastalığına çok benzeyen bir sendrom (sekonder parkinsonizm) ortaya çıkabilir. Hastalığın çizgili kas tonus ve hareketlerinin kontrolünün bozulması ile ilgili yukarıdaki temel belirtilerinden başka demans, depresyon, iyi tarif edilemeyen ağrı gibi duyuşsal bozukluklar, otonomik disfonksiyon, sık idrara gitme, kabızlık ve sebore gibi belirtileri de bulunabilir.

Primer Parkinson hastalığının idiyopatik (klasik) şeklinden başka seyrek görülen ailesel formları da vardır. Son yıllarda alfa-sinüklein ve parkin proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların ailesel Parkinson hastalığının ortaya çıkmasına yol açtığı saptanmıştır. İlginç olarak alfa sinüklerin ve parki ailesel-olmayan idiyopatik Parkinson hastalarının beyinlerinde bu hastalık için patognomonik bir bulgu olan Lewy cisimciklerinin içinde, ubikuvitin ligaz olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular idiyopatik Parkinson hastalığında da ubikuvitin-proteozom yolunun bozuk olabileceği varsayımına yol açmıştır [58].

İdiyopatik Parkinson hastaları levodopa tedavisine iyi yanıt verirler. Parkinson artı (+) sendromları olarak tanımlanan bir grup hastalıkta ise levodopaya yanıt ya baştan itibaren iyi değildir, ya da hastalığın ilk yılı içinde kaybolur. Çoklu (multipl) sistem atrofisi, progresif supranükleer paralizi (palsi), kortikobazal dejenerasyon bu gruba girer. Bu hastalıklarda Parkinsonizme ek nörolojik bulgular vardır ve patolojileri idiyopatik Parkinson hastalığından farklı özellikler gösterir. Antipik Parkinson belirtileri gösteren veya levodopaya iyi yanıt vermeyen hastalarda parkinson artı sendromunu düşünmek gerekir [58].

2.10.5. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer ilk kez Alman bir psikiyatrist olan Dr Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında, ölümünden sonra bir kadın hastanın beyninde bulunan anormal topaklar ve yumaklar şeklinde tanımlanmıştır [60].

Bunama ya da demans, günlük yaşamın her zamanki gibi sürdürülmesini engelleyen ilerleyici, kronik bir beyin hastalığıdır.

Demans, beyin kabuğuna ilişkin üst düzey işlevlerin genel olarak bozulmasıdır. Bunlar, kişinin çevre bilinci bozulmaksızın, bellek, günlük yaşamın gereksinimleriyle başa çıkabilme yeteneği, algılama, koşullara uygun düşen toplumsal davranışın korunabilmesi ve duygusal tepkilerin kontrolünde bozulma şeklinde sıralanabilir. Büyük çoğunlukla geri dönüşsüz ve ilerleyici bir durumdur.

Alzheimer Hastalığı (AH) en yaygın demans türlerinden biridir. Bir başka deyişle, sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen demanstır ve nüfusun yaşlanmasına paralel olarak giderek de artmaktadır.

Alzheimer Hastalığının ilerleyişi genellikle çok yavaştır ve olguların çoğunda bellek problemleriyle kendini gösteren bir preklinik evre ortaya konabilir. Alzheimer Hastalığı yaşla birlikte artar.

Alzheimer Hastalığı iki gruba ayrılır :

- **Ailevi Alzheimer Hastalığı**, oldukça seyrekdir. Bu konuda uzmanların farklı görüşleri olabiliyor: Bazıları tüm Alzheimer tipi demansların % 5'i olduğunu söylerken, diğerleri bu oranı % 1 olarak vermektedirler. Kalıtım kanıtlanmıştır, ancak tüm olgularda rol oynamamaktadır. Elli yaşlardaki genç hastalar genellikle bu gruptandır.
- **Sporadik (kalıtsal olmayan)** türü tüm olguların % 95'ini temsil eder. Yaşlılardaki hastalığın tipik biçimidir [61].

2.10.5.1. Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörleri

MAO-B enziminin inhibisyonu sinir koruyucu etkilidir. Alzheimer hastası kişilerde özellikle çevredeki yüksek senil plakları ve yaşla artar. MAO-B inhibisyonu yoluyla nörodejeneratif ilerleme Alzheimer'lı beyinlerdeki baskıyla ortaya çıkar [62,63]. Alzheimer hastası kişilerin tedavisinde selejilinin etkisinin meta-analizi belirlenmiştir [64].

Hastalar üzerinde ve gönüllü kişiler üzerinde yapılan ön klinik deneyler dönüştürücü MAO-A inhibitörü olan moklobemidin ile yapılmıştır [65].

Çalışmamızda halk arasında diyabet, gut ve beyin hastalıklarının tedavisinde kullanılan çeşitli bitkilerin aldoz redüktaz, alfa amilaz, ksantin oksidaz ve monoamin oksidaz aktivitesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

3.MALZEME VE YÖNTEM

3.1.DENEYDE KULLANILAN ALETLER

Buzdolabı	:	Arçelik
Destile Su Cihazı	:	Brand MonoDest3000
Deepfreeze	:	Beko
Etüv	:	Nüve FN500
Evaporatör	:	Bibby Rotary Vacum Evaporator
pH Metre	:	Hearus
Soğutmalı Santrifüj Cihazı	:	Sigma 3K30
Spektrofotometre	:	Shimadzu UV-mini 1240
Spektrofotometre	:	Cary 1 E UV-Visible Spectrophotometer
Sonikatör	:	Bandelin Sonarex
Su Banyosu	:	Bibby Waterbath RE100B
Su Banyosu	:	Nüve BM 101
Su Banyosu	:	Clifton
Terazi	:	Mettler 110 Hassas Terazi
Terazi	:	1Gec Avery Terazi
Vortex	:	Fisons Whirlimixer

3.2.BİTKİ MATERYALİ

Çalışmamızda alfa amilaz, aldoz redüktaz, ksantin oksidaz ve monoamin oksidaz inhibitör etkilerinin tayinlerinde anason, bakla, bezelye, biberiye, brüksel lahanası, defne yaprağı, dut yaprağı, ebegümece, fesleğen, havuç, ıhlamur, ısırgan, ısıpıt, ışgın, kekik, kapari, karnabahar, kırmızı lahana, kiraz sapı, kuşburnu, labada, lavanta, maydanoz, mısır püskülü, nane, oğul otu, papatya, pazı, pırasa, rezene, roka, sakız ağacı, sarımsak, smilax (kırçan), sinemaki, soğan, yeşil çay, zakkum yaprağı, zeytin yaprağı bitkileri kullanıldı. Bitki materyallerinin latince adları Tablo 3.2.1. de verilmiştir.

Mısır Çarşısı'ndaki aktarlardan ve pazarlardan alınan veya kendimizin yetiştirdiği bitkiler toplandı, yıkandı, distile sudan geçirildi ve gölgede kurutuldu.

Tablo 3.2.1.Bitki materyallerinin latince adları.

Bitki Materyali : Türkçe Adı	Latince Adı
Anason	<i>Pimpinella anisum L.</i>
Bakla	<i>Vigna unguiculata (L.) Walp.</i>
Biberiye	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>
Defne yaprağı	<i>Laurus nobilis L.</i>
Dut yaprağı	<i>Morus alba L.</i>
Ebegümece	<i>Malva sylvestris L.</i>
Fesleğen	<i>Ocimum basilicum L.</i>
Havuç	<i>Daucus carota L.</i>
Ihlamur	<i>Tilia argentea Desf.</i>
Isırgan	<i>Urtica dioica L.</i>
Ispıt	<i>Trachystemon orientalis (L.) G. Don</i>
Işgın	<i>Rheum ribes L.</i>
Kekik	<i>Origanum heracleoticum L.</i>
Kapari	<i>Capparis spinosa L.</i>
Karnabahar	<i>Bassica oleracea var. Botrytis</i>
Kuşburnu	<i>Rosae caninae L.</i>
Labada	<i>Rumex cristatus DC</i>
Lavanta	<i>Lavandula angustifolia miller</i>
Maydanoz	<i>Petroselinium crispum</i>
Nane	<i>Menthae piperita L.</i>
Oğul otu	<i>Melissa officinalis L.</i>
Papatya	<i>Matricaria chamomilla L.</i>
Pazı	<i>Beta vulgaris L. var. cicla</i>
Pırasa	<i>Allium porrum</i>
Rezene	<i>Foeniculum vulgare Miller</i>
Roka	<i>Eruca sativa Miller</i>

Sakız ağacı yaprağı	<i>Pistacia atlantica</i> Desf.
Sarımsak	<i>Allium sativum</i> L.
Smilax (Kırçan)	<i>Smilax excelsa</i> L.
Soğan	<i>Allium cepa</i> L.
Zakkum yaprağı	<i>Nerium oleander</i> L.
Zeytin yaprağı	<i>Olea europea</i> L.

3.2.1. Sulu Ekstrelerin Hazırlanması

30 g bitki balona konularak üzerine 300 mL distile su ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 5 saat reflüks edildi. Elde edilen karışım soğuduktan sonra süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntü, önceden darası alınan balona konuldu. Balon rota evaporatöre yerleştirilerek karışımın suyu vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstre miktarları tartılarak kaydedildi.

3.2.2. Etil Alkollü Ekstrelerin Hazırlanması

25 g bitki Sokslet cihazına yerleştirildi. Balona 100 mL % 96 'lık etil alkol konuldu. Karışım geri soğutucu altında 4 saat reflüks edildi. Elde edilen karışım soğutuldu ve süzüldü. Süzüntü önceden darası alınan balona konuldu. Balon rota evaporatöre yerleştirilerek vakum altında etil alkol karışımından uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstre miktarları tartılarak kaydedildi.

3.3.DENEY HAYVANLARI

Bu çalışma, İ.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 13.02.2008 tarih ve 21 sayılı izni ile onaylanan projeden alınan dokular ile yapılmıştır.

3.4.ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ [16, 66]

Aldoz redüktaz inhibitör etkisi Hayman ve Knoshita (1965) [16, 66] metodundan yararlanılarak tayin edildi. Farelerden alınan lensler 100 mM fosfat tamponunda (pH 6.2) homojenize edilerek % 10 'luk homojenizat hazırlandı. Hazırlanan homojenizat 4°C de 10.000 rpm 'de 20 dakika santrifüje edildi. 100 mM 620 µL sodyum fosfat tamponu (pH 6.2) üzerine 90 µL hazırlanan lens homojenizatı eklendi. Üzerine 1.6 mM 90 µL NADPH ve 9 µL bitki ekstresi (5, 7.5 ve 10 µg/mL DMSO da çözülmüş bitki ekstreleri) ilave edildi. Kontrol için bitki ekstresi yerine 9 µL % 100 DMSO alındı. Substrat olarak 90 µL DL-gliseraldehit alınarak 340 nm'de 4 dakikalık periyot ile NADPH absopsiyonunun azalışı ölçülerek enzim inhibisyonu saptandı.

Yapılan çalışmada 3 farklı konsantrasyonda (5 µg/mL, 7.5 µg/mL ve 10 µg/mL) hazırlanan bitki ekstrelerinin aldoz redüktaz enzimi üzerine inhibisyon etkileri;

$$\% \text{ İnhibisyon} = [1 - (\Delta A \text{ örnek/dakika} - \Delta A \text{ kontrol/dakika})] \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

Kontrol : Ekstre konulmadan önce okunan absorbans değeri;

Örnek : Ekstre konulduktan sonra okunan absorbans değeri.

Çalışmada çizilen grafikler yardımıyla aldoz redüktazın IC₅₀ değerleri de hesaplandı.

Çalışmada dut yaprağı, havuç, ısırgan, kapari, labada, maydanoz, pazı, rezene, sakız ağacı yaprağından hazırlanan sulu ve etil alkollü ekstrelerin aldoz redüktaz üzerine etkileri incelendi.

3.5.ALFA AMİLAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ [26]

Alfa amilaz inhibitör aktivitesi iyot-nişasta yöntemine göre spektrofotometrik olarak tayin edildi [26]. Çalışmamızda hazırlanan etanollü ve sulu bitki ekstrelerinden 4 farklı konsantrasyonda (0.25 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL ve 2 mg/mL) olacak şekilde alınarak metanolde çözüldü. Bu çözeltilerden 30 µL alındı. Üzerine fosfat tamponunda (0.25 M pH 7.0) çözülen 100 µL nişasta çözeltisi eklendi. 37 °C'de 5 dakika inkübasyondan sonra, alfa amilazın fosfat tamponunda hazırlanan 50 µg/mL'lik çözeltisinden 10 µL ve 0.25 M pH 7.0 fosfat tamponundan 10 µL eklendi. Karışım 37°C'de 7.5 dakika inkübe edildi. Üzerine 0,01 N, 100 µL iyot solüsyonu ve 500 µL destile su eklendikten sonra spektrofotometrede 660 nm 'de köre karşı absorbansı okundu.

Yapılan çalışmada 4 farklı konsantrasyonda (0.25 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL ve 2 mg/mL) hazırlanan bitki ekstrelerinin alfa amilaz enzimi üzerine inhibisyon etkileri;

$$\% \text{ İnhibisyon} = [1-(B/A)] \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

A : Ekstre konulmadan önce okunan absorbans değeri;

B : Ekstre konulduktan sonra okunan absorbans değeri.

Çalışmada çizilen grafikler yardımıyla alfa amilazın IC₅₀ değerleri de hesaplandı.

Çalışmada bezelye, biberiye, defne yaprağı, ebegümeci, fesleğen, havuç, ıspıt, ışgın, ısırgan, kapari, kekik, labada, maydanoz, nane, oğul otu, pazı, pırasa, roka, sakız ağacı yaprağı, smilax (kırçan), yeşilçay, zeytin yaprağı, zakkum yaprağından hazırlanan sulu ve etil alkollü ekstrelerin alfa amilaz üzerine etkileri incelendi.

3.6.KSANTİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ [67,68]

Ksantin oksidaz inhibitör aktivitesi Kalckar [67,68] metoduna göre substrat olarak ksantin kullanılarak spektrofotometrik olarak belirlendi. Karışım, 1 mL bitki ekstresi (10, 25, 50 ve 100 µg/mL), 1/15 M 2,9 mL fosfat tamponu (pH 7.5) ve 0,1 mL enzim çözeltisi (0.04 ünite/ mL fosfat tamponunda) içerecek şekilde hazırlandı. Enzim çözeltisi taze hazırlandı. 25 °C 'de 15 dakika inkübasyondan sonra reaksiyon 2 mL substrat çözeltisinin ilavesi ile (150 mM ksantin aynı tamponda) başlatıldı. Karışım 25 °C 'de 30 dakika inkübe edildi. Reaksiyon 1 mL 1 N HCl ilavesiyle sonlandırıldı. Spektrofotometre de 290 nm'de absorbans ölçüldü.

Kör aynı yolla hazırlandı, ancak enzim çözeltisi reaksiyon karışımına 1 N HCl eklendikten sonra katıldı .

Yapılan çalışmada 5 farklı konsantrasyonda (2 µg/mL, 4 µg/mL, 6 µg/mL, 8 µg/mL ve 10 µg/mL) hazırlanan bitki ekstralarının ksantin oksidaz enzimi üzerine inhibisyon etkileri:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [1-(B/A)] \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

A : Ekstre konulmadan önce okunan absorbans değeri;

B : Ekstre konulduktan sonra okunan absorbans değeri.

Çalışmada çizilen grafikler yardımıyla ksantin oksidazın IC₅₀ değerleri de hesaplandı.

Çalışmada brüksel lahanası, dut yaprağı, havuç, ıspıt, ışgın, ısırgan, kapari, karnabahar, kekik, kırmızı lahana, kiraz sapı, kuşburnu, labada, maydanoz, mısır püskülü, pazı, pırasa, sakız ağacı yaprağı, soğan bitkilerinden hazırlanan sulu ve etil alkollü ekstraların ksantin oksidaz üzerine etkileri incelendi.

3.7.MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİNİN ÖLÇÜLMESİ [69, 70]

Monoamin oksidaz inhibitör aktivitesi Holt [69,70] metodundan yararlanılarak tayin edildi. Sıçanlardan alınan karaciğer doku örnekleri %0.9'luk serum fizyolojikte homojenize edilerek % 10'luk karaciğer homojenizat örnekleri hazırlandı. Hazırlanan homojenizatlar 4 °C' de 10.000 rpm 'de 15 dakika santrifüje edildi.

Hazırlanan bitki ekstraları DMSO da çözüldü.200 µL bitki ekstresi alındı. Üzerine 200 µL kromojenik çözelti (pH 7.6 0.2 M fosfat tamponunda 0.8 mM vanilik asit ve 2.5 mM 4-aminoantipirin ve 4 U/mL peroksidaz içeren) ve 400 µL 0.2 M (pH 7.6) fosfat tamponunda 3mM tiramin ve 100 µL karaciğer homojenizatu ilave edildi. Karışım 37°C'de inkübe edilerek 5 dk'luk periyotlarla 40 dk spektrofotometrede 490 nm'de absorbans ölçüldü.

Yapılan çalışmada hazırlanan bitki ekstralarının monoamin oksidaz enzimi üzerine inhibisyon etkileri:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [1-(B/A)] \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

A : Ekstre konulmadan önce okunan absorbans değeri;

B : Ekstre konulduktan sonra okunan absorbans değeri.

Çalışmada anason, bakla, fesleğen, havuç, lavanta, nane, oğul otu, papatya, sarımsak, soğan, yeşilçay bitkilerinden hazırlanan sulu ve etil alkollü ekstraların monoamin oksidaz üzerine etkileri incelendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilerin alfa amilaz, aldoz redüktaz, ksantin oksidaz ve monoamin oksidaz enzimlerinin üzerindeki inhibisyon etkileri incelendi.

Enzim kaynağı olarak alfa amilaz ve ksantin oksidazın saf enzim preparatları kullanıldı. Aldoza redüktaz ve monoamin oksidaz enzim inhibitör tayininin de ise sıçan dokularından hazırlanan doku homojenizatları kullanıldı.

4.1. ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ

Havuç, ısırgan, labada, pazı, dut yaprağı, maydanoz, rezene, kapari çiçeği, sakız ağacı yaprağı, kapari, sulu bitki ekstralarının uygun farklı konsantrasyonları ile hesaplanan inhibisyon grafikleri yardımı ile belirlenen % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.1.1. de verildi.

Tablo 4.1.1 Sulu bitki ekstralarının aldoz redüktaz üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

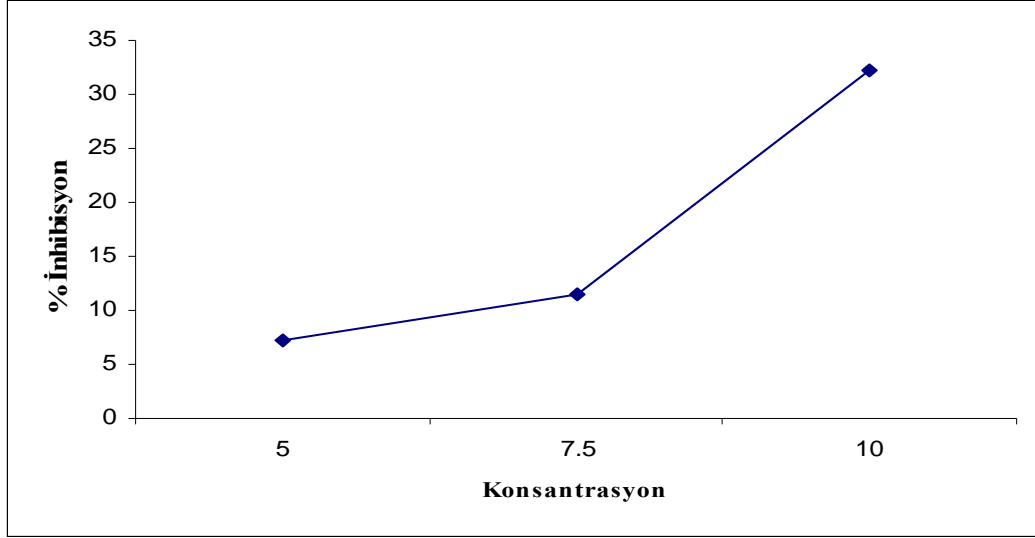
Bitki adı	Konsantrasyon (µg/mL)	% İnhibisyon	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
Havuç	5	14.31 ± 1.51	—
	7.5	10.98 ± 1.11	
	10	7.08 ± 0.85	
Isırgan	5	15.39 ± 3.17	5.58 ± 0.00
	7.5	16.17 ± 6.24	
	10	19.25 ± 14.37	
Labada	5	7.29 ± 7.36	4.73 ± 0.00
	7.5	11.45 ± 10.32	
	10	32.29 ± 1.47	
Pazı	5	21.87 ± 22.09	11.67 ± 0.00
	7.5	5.21 ± 4.42	
	10	8.33 ± 8.84	

Dut yaprağı	5	12.26 ± 6.67	12.41 ± 0.00
	7.5	10.37 ± 1.34	
	10	13.61 ± 2.10	
Maydanoz	5	3.75 ± 0.00	6.39 ± 0.00
	7.5	5.34 ± 02.54	
	10	15.98 ± 07.71	
Rezene	5	3.57 ± 1.68	11.19 ± 0.26
	7.5	7.14 ± 0.00	
	10	11.54 ± 0.00	
Kapari çiçeği	5	4.76 ± 3.36	13.78 ± 9.27
	7.5	9.52 ± 0.00	
	10	14.28 ± 10.11	
Sakız ağacı yaprağı	5	29.76 ± 11.78	—
	7.5	29.76 ± 5.04	
	10	13.18 ± 8.55	
Kapari	5	13.09 ± 11.78	8.45 ± 0.00
	7.5	14.28 ± 3.36	
	10	18.89 ± 3.58	

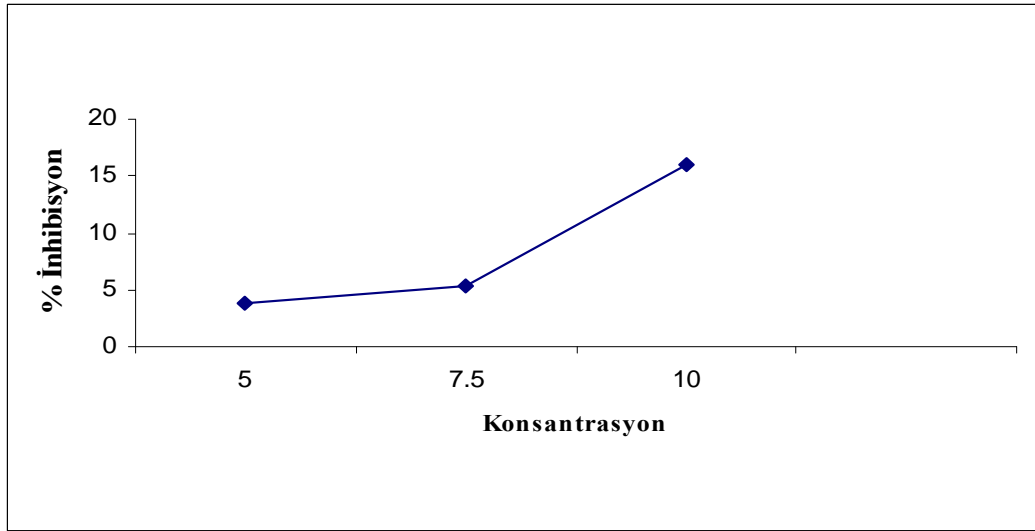
Tablo 4.1.1.'e göre ;

- a. Bitkiler içinde aldoz redüktaz inhibitör etkisi en fazla olan sulu ekstrenin labada olduğu belirlendi. En yüksek düzeyde aldoz redüktazı inhibe eden labada sulu ekstresinin IC₅₀ değerinin en düşük olduğu bulundu. Ancak sonuçlara bakıldığında diğer bitkilerin de kabul edilebilir etkin bir inhibitör aktivitesine sahip olduğu bulundu.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan labada ve maydanoz su ekstralarının aldoz redüktaz üzerindeki % inhibisyon değerleri ile elde edilen grafikler Şekil 4.1.1. ve Şekil 4.1.2. de verilmiştir.



Şekil 4.1.1. Labada su ekstrasının AR % inhibisyon değerleri.



Şekil 4.1.2. Maydanoz su ekstrasının AR % inhibisyon değerleri.

Sakız ağacı yaprağı, kapari, pazı, kapari çiçeği, labada, rezene, ısırgan etil alkollü bitki ekstralarının uygun farklı konsantrasyonları ile hesaplanan inhibisyon grafikleri yardımı ile belirlenen % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.1.2. de verildi.

Tablo 4.1.2. Etil alkollü bitki ekstralarının aldoz redüktaz üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

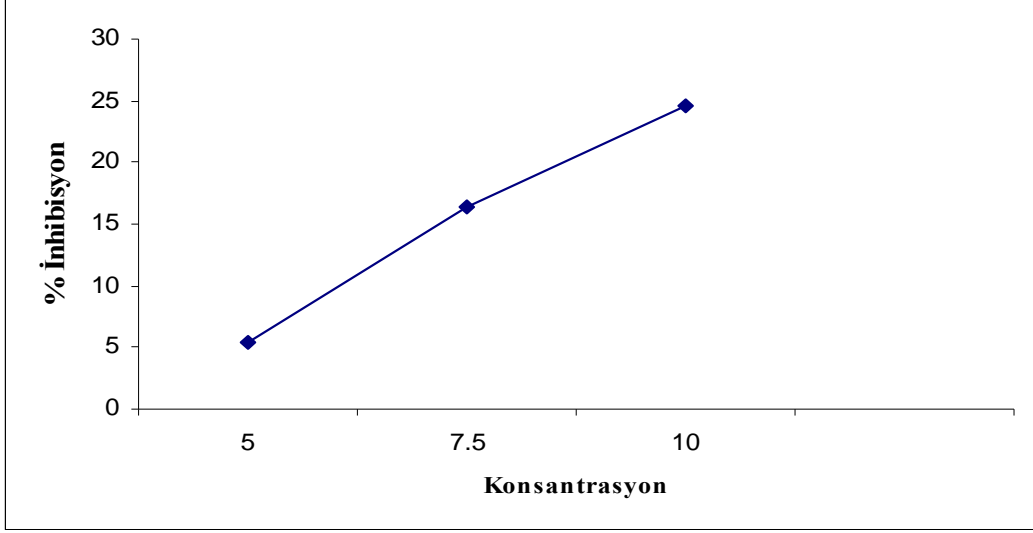
Bitki adı	Konsantrasyon (µg/mL)	% İnhibisyon	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
Sakız ağacı yaprağı	5	5.45 ± 2.57	3.94 ± 0.00
	7.5	16.36 ± 2.57	
	10	24.54 ± 19.28	
Kapari	5	2.73 ± 1.28	12.46 ± 8.56
	7.5	16.36 ± 2.57	
	10	15.45 ± 6.43	
Pazı	5	5.15 ± 2.36	12.84 ± 1.29
	7.5	12.09 ± 1.06	
	10	12.52 ± 2.85	
Kapari çiçeği	5	8.07 ± 1.44	4.86 ± 0.80
	7.5	19.14 ± 1.22	
	10	30.36 ± 4.37	
Labada	5	3.33 ± 1.49	9.13 ± 0.27
	7.5	10.66 ± 2.23	
	10	14.66 ± 1.44	
Rezene	5	21.46 ± 1.44	—
	7.5	17.28 ± 1.94	
	10	7.61 ± 1.12	
Isırgan	5	7.53 ± 1.00	—
	7.5	4.39 ± 0.21	
	10	2.19 ± 0.11	

Tablo 4.1.2. ye göre ;

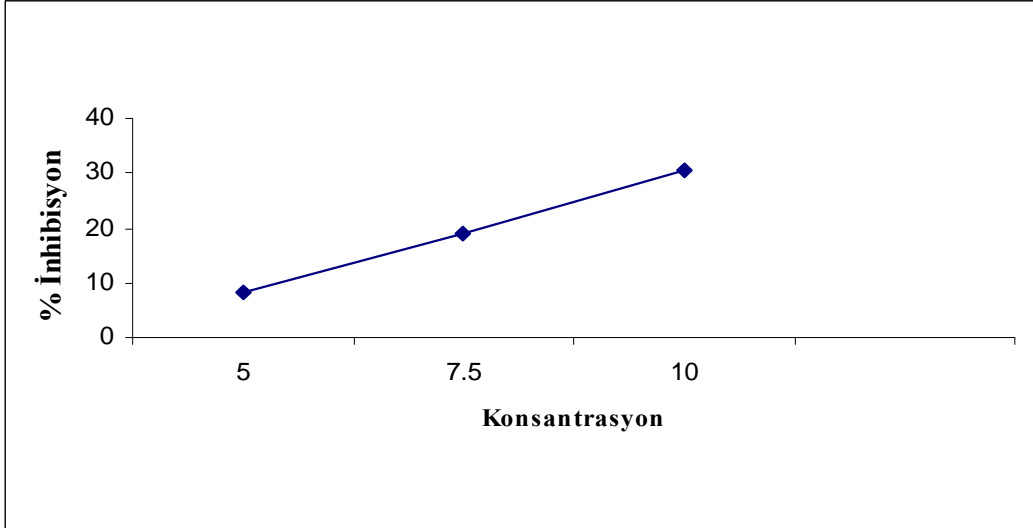
- a.** Bitkiler içinde aldoz redüktaz inhibitör etkisi en fazla olan etil alkollü ekstrenin sakız ağacı yaprağı olduğu görüldü. Sakız ağacı yaprağının aldoz redüktaz enzimi üzerinde en düşük IC_{50} değerine sahip olduğu saptandı.
- b.** Etil alkollü bitki ekstrelerinden rezene ve ısırganda IC_{50} değeri hesaplanamadı.

Bitkilerin sayısının fazla olması nedeni ile IC_{50} değeri düşük olan bitkilerle çizilen grafiklerden bazıları seçilmiştir.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan sakız ağacı yaprağı ve kapari çiçeği etil alkol ekstralarının aldoz redüktaz üzerindeki % inhibisyon değerleri ile elde edilen grafikler Şekil 4.1.3. ve Şekil 4.1.4. de verilmiştir.



Şekil 4.1.3. Sakız ağacı yaprağı etil alkol ekstrasının AR % inhibisyon değerleri.



Şekil 4.1.4. Kapari çiçeği etil alkol ekstrasının AR % inhibisyon değerleri.

4.2.ALFA AMİLAZ İNHİBİTOR ETKİSİ

Pırasa, kapari çiçeği, nane, yeşilçay, bezelye, smilax (kırçan), oğul otu, sakız ağacı yaprağı, zeytin yaprağı, maydanoz, kekik, ıspıt, ışgın, defne yaprağı, ebegümece, biberiye, fesleğen bitkilerinin sulu ekstralarının alfa amilaz inhibitör aktivitesinin ölçülmesiyle elde edilen % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.2.1. de verildi.

Tablo 4.2.1 Sulu bitki ekstralarının alfa amilaz üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Bitki adı	Konsantrasyon (mg/mL)	% İnhibisyon	IC ₅₀ Değeri (mg/mL)
Pırasa	0.25	29.61 ± 1.94	10.04 ± 4.87
	0.50	19.42 ± 0.27	
	1.00	16.46 ± 0.55	
	2.00	17.84 ± 0.83	
Kapari çiçeği	0.25	2.25 ± 0.54	4.41 ± 0.24
	0.50	23.21 ± 1.78	
	1.00	5.35 ± 0.62	
	2.00	28.09 ± 1.48	
Nane	0.25	6.02 ± 3.47	4.51 ± 0.84
	0.50	13.79 ± 4.18	
	1.00	10.46 ± 5.04	
	2.00	26.57 ± 0.69	
Yeşilçay	0.25	19.42 ± 6.18	4.18 ± 0.00
	0.50	16.66 ± 12.85	
	1.00	23.22 ± 9.76	
Bezelye	0.25	18.80 ± 3.77	8.69 ± 6.36
	0.50	22.05 ± 2.36	
	1.00	16.07 ± 1.92	
	2.00	25.94 ± 6.42	

Kırçan	0.25	3.35 ± 1.32	11.93 ± 02.94
	0.50	8.53 ± 8.70	
	1.00	7.79 ± 0.46	
	2.00	10.16 ± 1.31	
Oğul otu	0.25	7.09 ± 6.66	8.71 ± 2.32
	0.50	7.10 ± 4.48	
	1.00	13.73 ± 0.02	
	2.00	12.82 ± 1.10	
Labada	0.25	18.88 ± 2.05	1.79 ± 0.32
	0.50	28.27 ± 4.23	
	1.00	33.21 ± 2.36	
	2.00	55.47 ± 8.55	
Sakız ağacı yaprağı	0.25	9.35 ± 8.16	1.37 ± 0.69
	0.50	30.54 ± 5.26	
	1.00	68.99 ± 20.38	
	2.00	86.32 ± 4.12	
Zeytin yaprağı	0.25	9.59 ± 6.16	1.00 ± 6.33
	0.50	31.56 ± 11.03	
	1.00	58.58 ± 2.32	
	2.00	88.12 ± 0.44	
Maydanoz	0.25	22.99 ± 2.14	1.83 ± 0.54
	0.50	28.87 ± 4.17	
	1.00	31.19 ± 0.62	
	2.00	57.39 ± 10.37	
Kekik	0.25	19.34 ± 12.26	2.40 ± 0.56
	0.50	17.06 ± 4.01	
	1.00	33.01 ± 5.17	
	2.00	45.29 ± 5.94	
Ispıt	0.25	4.92 ± 1.77	9.02 ± 3.76
	0.50	9.85 ± 7.25	
	1.00	10.67 ± 4.77	
	2.00	16.25 ± 5.14	

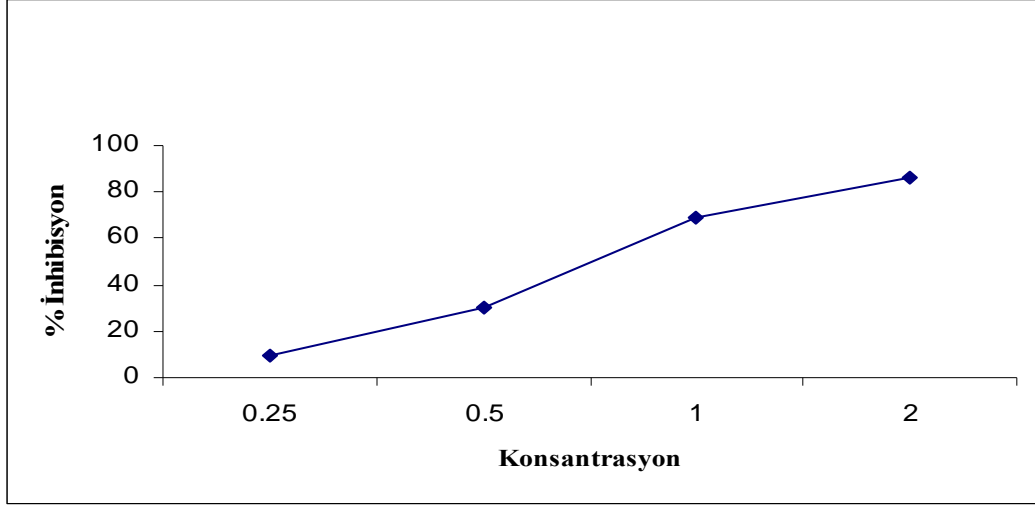
Işgın	0.25	11.97 ± 11.78	10.92 ± 0.00
	0.50	10.93 ± 0.72	
	2.00	13.80 ± 1.10	
Defne yaprağı	0.25	10.93 ± 8.81	7.34 ± 6.22
	0.50	4.95 ± 1.75	
	1.00	8.68 ± 5.39	
	2.00	17.67 ± 14.51	
Ebegümeçi	0.25	6.13 ± 3.40	5.10 ± 1.38
	0.50	5.18 ± 3.33	
	1.00	19.96 ± 5.63	
	2.00	23.89 ± 1.96	
Biberiye	0.25	2.94 ± 2.18	2.88 ± 0.36
	0.50	4.06 ± 1.47	
	1.00	16.38 ± 5.16	
	2.00	34.17 ± 3.40	
Fesleğen	0.25	9.36 ± 3.94	13.42 ± 4.59
	0.50	7.49 ± 4.79	
	1.00	6.96 ± 1.16	
	2.00	14.65 ± 0.85	

Tablo 4.2.1.'e göre ;

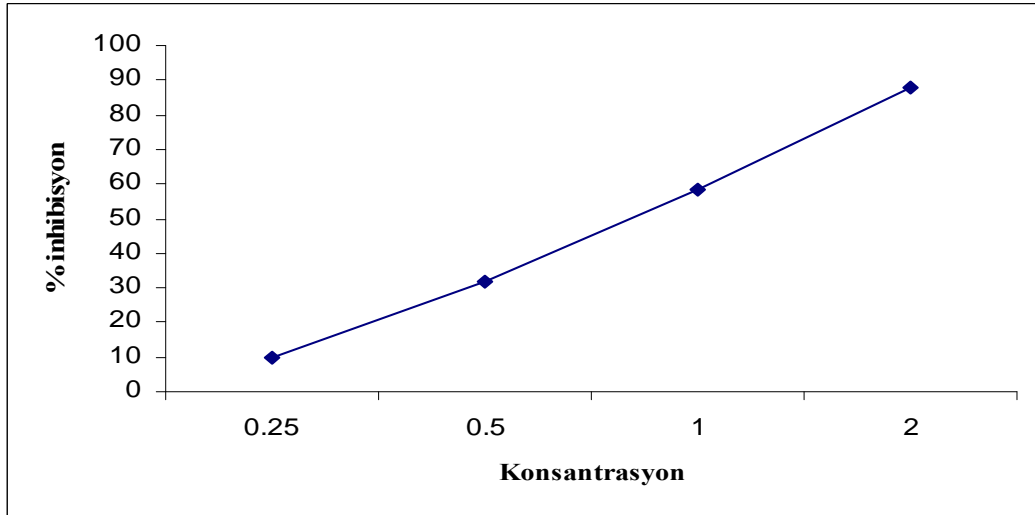
- a. Sulu bitki ekstralarının alfa amilaz inhibitör etkilerinde ekstrenin konsantrasyonuna göre büyük farklılıklar tespit edildi.
- b. Pırasa, biberiye, sakız ağacı yaprağı, zeytin yaprağı, kekik, labada, yeşilçay, maydanoz gibi bitkilerin sulu ekstralarında konsantrasyon artışına bağlı olarak % inhibisyon değerleri arttı.
- c. Zeytin yaprağı sulu ekstresi alfa amilaz enzimini 2mg/mL konsantrasyonda % 88.12 oranında inhibe etti. Bunu % 86.32 ile sakız ağacı yaprağı takip etti.

- d. En düşük oranda alfa amilazı inhibe eden sulu bitki ekstresinin kırçan (2 mg/mL konsantrasyonda % 10.16) olduğu bulundu.
- e. Zeytin yaprağı, sakız ağacı yaprağı, labada ve maydanoz gibi bitkilerde sırasıyla IC₅₀ değerlerinin 1.00, 1.37, 1.79 ve 1.83 olduğu hesaplandı.
- f. Enzimi % 88.12 gibi en yüksek oranda inhibe eden sulu zeytin yaprağı ekstresinden elde edilen IC₅₀ değerinin en düşük oranda olduğu belirlendi.
- g. Enzimi % 10.16 gibi en düşük oranda inhibe eden kırçan sulu ekstresinin ise IC₅₀ değerinin en yüksek 11.93 gibi bir değerde olduğu bulundu.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan sakız ağacı yaprağı ve zeytin yaprağı su ekstralarının alfa amilaz üzerindeki % inhibisyon değerleri ile elde edilen grafikler Şekil 4.2.1. ve Şekil 4.2.2. de verilmiştir.



Şekil 4.2.1. Sakız ağacı yaprağı su ekstrasının alfa amilaz % inhibisyon değerleri.



Şekil 4.2.2. Zeytin yaprağı su ekstrasının alfa amilaz % inhibisyon değerleri.

Yeşilçay, smilax (kırçan), labada, pırasa, oğul otu, pazı, nane, kapari çiçeği, sakız ağacı yaprağı, zeytin yaprağı, roka, maydanoz, kekik, ıspıt, ışgın, defne yaprağı, ebegümece, biberiye, zakkum yaprağı bitkilerinin etil alkollü ekstrelerinin alfa amilaz üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.2.2. de verildi.

Tablo 4.2.2. Etil alkollü bitki ekstrelerinin alfa amilaz üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri

Bitki adı	Konsantrasyon (mg/mL)	% İnhibisyon	IC ₅₀ Değeri (mg/mL)
Yeşilçay	0.25	02.80 ± 0.56	3.78 ± 0.51
	0.50	24.00 ± 0.00	
	1.00	15.07 ± 0.85	
	2.00	27.86 ± 0.54	
Kırçan	0.25	04.12 ± 2.23	6.02 ± 0.36
	0.50	12.40 ± 9.08	
	1.00	22.13 ± 4.85	
	2.00	32.96 ± 0.56	
Labada	0.25	11.95 ± 2.71	15.12 ± 0
	0.50	13.85 ± 3.37	
	1.00	14.11 ± 0.34	
	2.00	13.63 ± 1.68	
Pırasa	0.25	13.30 ± 9.76	9.29 ± 0
	0.50	9.00 ± 4.04	
	1.00	9.09 ± 2.67	
	2.00	14.81 ± 0.76	
Oğul otu	0.25	6.22 ± 1.16	3.26 ± 0.62
	0.50	13.55 ± 1.02	
	1.00	21.55 ± 2.77	
	2.00	29.16 ± 3.53	
Pazı	0.25	12.45 ± 0.24	19 18 ± 11.24
	0.50	11.94 ± 0.58	
	1.00	15.92 ± 1.57	
	2.00	16.72 ± 3.84	

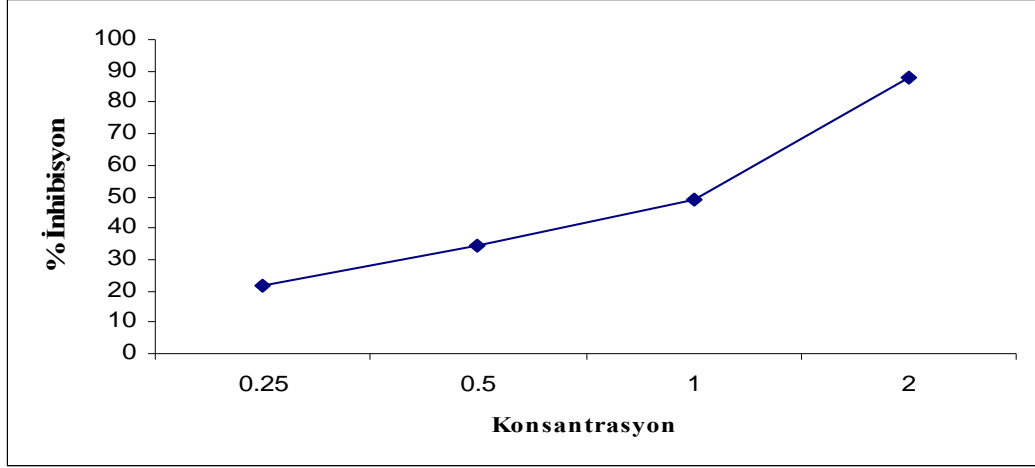
Nane	0.25	17.40 ± 2.16	0.97 ± 7.15
	0.50	35.48 ± 1.25	
	1.00	52.06 ± 2.55	
	2.00	89.05 ± 0.86	
Kapari çiçeği	0.25	20.80 ± 0.22	3.07 ± 0.75
	0.50	28.80 ± 2.13	
	1.00	38.62 ± 2.58	
	2.00	62.08 ± 10.65	
Sakız ağacı yaprağı	0.25	21.95 ± 2.70	0.97 ± 6.11
	0.50	34.65 ± 8.71	
	1.00	49.20 ± 0.39	
	2.00	87.69 ± 0.68	
Zeytin yaprağı	0.25	15.02 ± 3.47	1.02 ± 1.22
	0.50	31.69 ± 0.77	
	1.00	53.28 ± 0.38	
	2.00	86.88 ± 0.00	
Roka	0.25	29.52 ± 1.21	1.41 ± 0.14
	0.50	33.75 ± 3.08	
	1.00	50.40 ± 4.10	
	2.00	55.62 ± 1.73	
Maydanoz	0.25	8.56 ± 1.51	3.93 ± 2.75
	0.50	20.19 ± 6.62	
	1.00	26.09 ± 3.89	
	2.00	35.23 ± 14.20	
Kekik	0.25	13.22 ± 6.42	1.89 ± 0.23
	0.50	19.41 ± 2.88	
	1.00	22.19 ± 5.28	
	2.00	55.80 ± 4.09	
Ispıt	0.25	6.23 ± 6.97	5.25 ± 2.85
	0.50	4.92 ± 2.46	
	1.00	22.33 ± 3.56	
	2.00	23.64 ± 0.68	

Işgın	0.25	16.17 ± 9.26	2.24 ± 1.07
	0.50	46.86 ± 23.02	
	1.00	81.84 ± 2.85	
	2.00	81.84 ± 2.85	
Defne yaprağı	0.25	19.83 ± 5.71	—
	0.50	21.13 ± 15.06	
	1.00	19.99 ± 6.83	
	2.00	11.86 ± 1.49	
Ebegümece	0.25	11.71 ± 7.03	6.45 ± 2.55
	0.50	24.02 ± 4.55	
	1.00	27.32 ± 2.08	
	2.00	26.42 ± 1.38	
Biberiye	0.25	4.65 ± 5.92	3.84 ± 0.00
	0.50	5.11 ± 1.86	
	1.00	12.09 ± 4.85	
	2.00	23.82 ± 27.38	
Zakkum yaprağı	0.25	20.84 ± 2.92	13.91 ± 2.22
	0.50	27.15 ± 4.05	
	1.00	22.08 ± 8.45	
	2.00	25.78 ± 3.45	

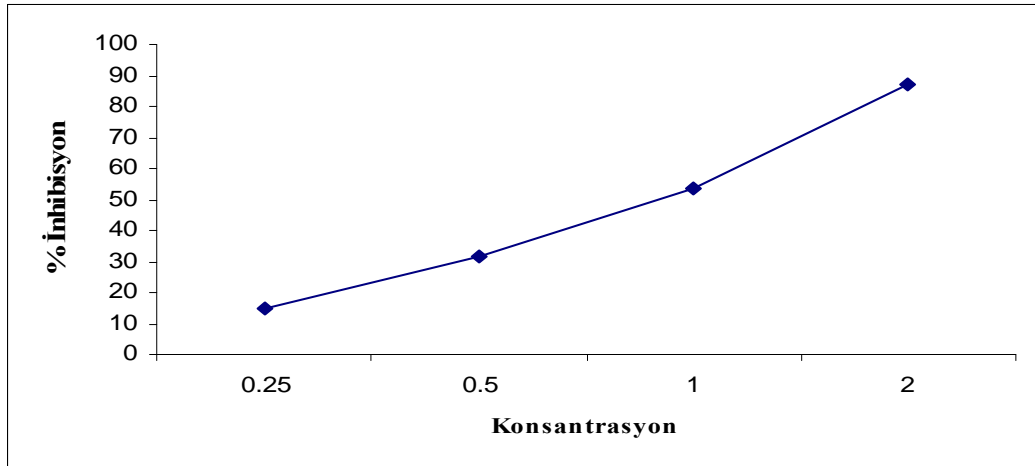
Tablo 4.2.2.'ye göre;

- a. Etil alkollü bitki ekstralarının inhibitör etkileri ekstrenin konsantrasyonuna göre büyük farklılıklar gösterdi.
- b. En yüksek enzim inhibisyonu % 89.05 gibi bir oranla nane bitki ekstresinde, en düşük enzim inhibisyonun ise % 13.63 oranı ile labada da olduğu görüldü.
- c. IC₅₀ değeri en düşük oranda nane de, en yüksek olarakta pazıda olduğu bulundu.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan sakız ağacı yaprağı ve zeytin yaprağı etil alkol ekstralarının alfa amilaz üzerindeki % inhibisyon değerleri ile elde edilen grafikler Şekil 4.2.3. ve Şekil 4.2.4. de verilmiştir.



Şekil 4.2.3. Sakız ağacı yaprağı etil alkol ekstresinin alfa amilaz % inhibisyon değerleri.



Şekil 4.2.4. Zeytin Yaprığı etil alkol ekstresinin alfa amilaz % inhibisyon değerleri.

4.3.KSANTİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ

Hazırlanan pazı, karnabahar, dut yaprağı, brüksel lahanası, kırmızı lahana, kiraz sapı, kuşburnu, labada, maydanoz, ısıt, kapari çiçeği, soğan, havuç, mısır püskülü bitkilerinin sulu ekstrelerinin ksantin oksidaz üzerindeki inhibisyon etkileri ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.3.1 de verildi. Bitki ekstrelerinin uygun konsantrasyonları değiştirilerek IC₅₀ değerleri saptandı. Tablo 4.3.2 de bilinen bir etken madde olan kuersetinin XO üzerindeki inhibisyon etkisi verildi.

Tablo 4.3.1 Sulu bitki ekstrelerinin XO üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Bitki adı	Konsantrasyon (µg/mL)	% İnhibisyon	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
Pazı	2	33.48 ± 2.21	—
	4	30.74 ± 2.26	
	6	27.70 ± 1.95	
	8	25.13 ± 2.58	
	10	20.58 ± 1.00	
Karnabahar	2	14.60 ± 5.84	—
	4	12.35 ± 6.01	
	6	8.32 ± 4.46	
	8	5.97 ± 3.56	
	10	7.36 ± 4.39	
Dut yaprağı	2	18.44 ± 2.22	—
	4	14.55 ± 3.43	
	6	10.92 ± 2.41	
	8	7.64 ± 0.85	
	10	5.52 ± 0.37	
Brüksel lahanası	2	2.82 ± 1.78	3.83 ± 0.11
	4	21.54 ± 4.96	
	6	45.50 ± 2.04	
	8	56.04 ± 1.38	
	10	61.44 ± 1.78	

Kırmızı lahana	2	66.30 ± 4.63	4.32 ± 0.59
	4	62.07 ± 4.52	
	6	57.07 ± 5.58	
	8	50.51 ± 4.64	
	10	45.29 ± 3.64	
Kiraz sapı	2	75.75 ± 10.73	2.95 ± 0.62
	4	72.92 ± 11.47	
	6	65.29 ± 17.21	
	8	55.94 ± 17.52	
	10	56.75 ± 20.04	
Kuşburnu	2	77.53 ± 2.71	12.59 ± 9.55
	4	76.84 ± 4.22	
	6	73.83 ± 5.97	
	8	69.68 ± 7.28	
	10	62.72 ± 8.11	
Labada	2	46.14 ± 2.06	0.24 ± 8.73
	4	40.64 ± 2.01	
	6	34.73 ± 1.33	
	8	30.90 ± 2.23	
	10	26.67 ± 2.90	
Maydanoz	2	57.64 ± 3.44	2.16 ± 0.58
	4	51.46 ± 4.96	
	6	43.96 ± 4.74	
	8	34.64 ± 5.60	
	10	31.00 ± 8.17	
Ispit	2	43.59 ± 0.78	0.24 ± 7.87
	4	33.33 ± 1.25	
	6	23.42 ± 3.81	
	8	17.97 ± 2.14	
	10	4.37 ± 2.71	

Kapari çiçeği	2	33.95 ± 10.12	—
	4	32.35 ± 2.83	
	6	25.95 ± 1.89	
	8	22.58 ± 1.64	
	10	13.48 ± 1.30	
Soğan	2	33.70 ± 2.45	—
	4	26.35 ± 2.53	
	6	21.16 ± 4.04	
	8	18.31 ± 5.24	
	10	9.37 ± 2.64	
Havuç	2	51.70 ± 3.98	0.98 ± 0.45
	4	39.34 ± 6.54	
	6	28.42 ± 6.29	
	8	20.62 ± 4.94	
	10	12.44 ± 1.76	
Mısır püskülü	2	20.66 ± 4.38	—
	4	17.89 ± 6.24	
	6	13.72 ± 5.48	
	8	11.28 ± 5.15	
	10	5.12 ± 2.67	

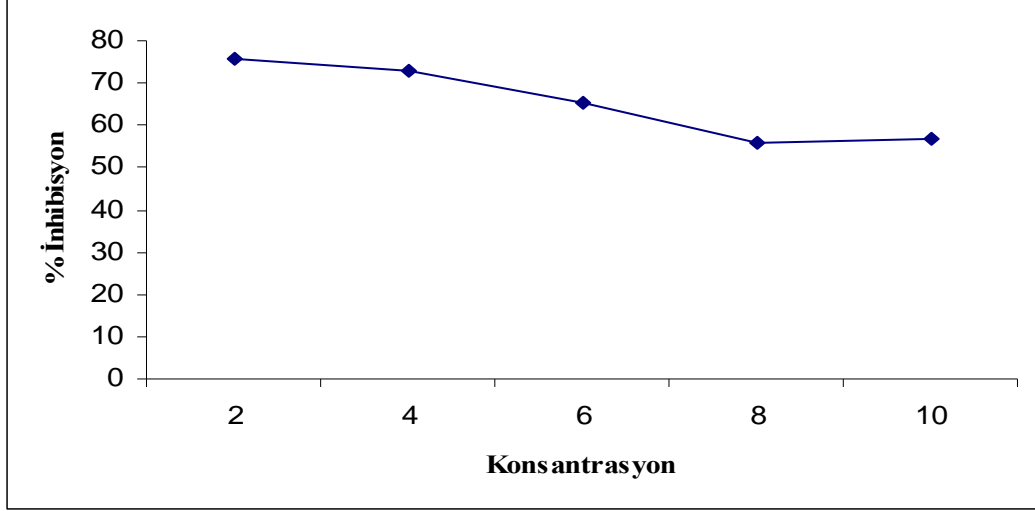
Tablo 4.3.2 Kuersetinin XO üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Kuersetin	2	57.72 ± 4.32	1.90± 0.80
	4	51.05 ± 7.84	
	6	39.66 ± 9.16	
	8	36.84 ± 6.57	
	10	29.12 ± 1.77	

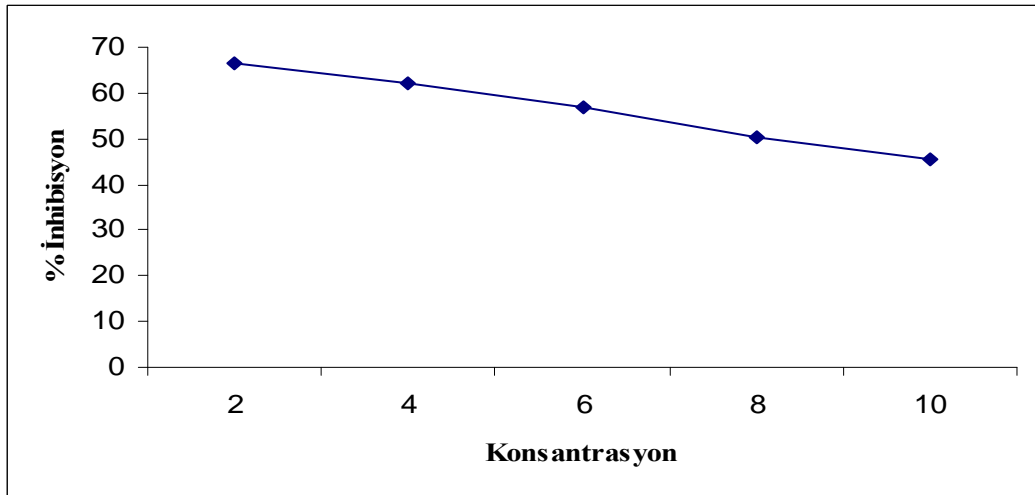
Tablo 4.3.1.' e göre sulu ekstrelerde ;

- a. Brüksel lahanası sulu bitki ekstresinin konsantrasyonun artışına bağlı olarak % inhibisyon değerinin arttığı görüldü.
- b. Diğer dut yaprağı, havuç, ıspıt, ışgın, ısırgan, kapari, karnabahar, kekik, kırmızı lahana, kiraz sapı, kuşburnu, labada, maydanoz, mısır püskülü, pazı, pırasa, sakız ağacı, soğan bitkilerinin sulu ekstrelerinde ise konsantrasyon artışına bağlı olarak % inhibisyon değerleri azaldı.
- c. Kuşburnu sulu ekstresi, ksantin oksidaz enzimini % 77.53 oranında inhibe etti. Bunu kiraz sapı (% 75.75), kırmızı lahana (% 66.30) ve maydanoz (% 57.64) takip etmiştir. Ksantin oksidazı en düşük oranda inhibe eden karnabahardır.
- d. IC_{50} değeri en düşük olan labada ve havuç sulu bitki ekstreleridir. Pazı, karnabahar, dut yaprağı, kapari çiçeği, soğan ve mısır püskülünün IC_{50} değerleri grafik yardımı ile bulunamamıştır.
- e. Ksantin oksidaz inhibitörü olan bitki ekstrelerinin IC_{50} değerlerinin, etken bir madde olan kuersetinin IC_{50} değerine yakın bir değerde olduğu bulundu.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan kiraz sapı ve kırmızı lahana su ekstralarının ksantin oksidaz üzerindeki % inhibisyon değerleri ile elde edilen grafikler Şekil 4.3.1. ve Şekil 4.3.2. de verilmiştir.



Şekil 4.3.1. Kiraz sapı su ekstrelerinin XO % inhibisyon değerleri.



Şekil 4.3.2. Kırmızı Lahana su ekstrelerinin XO % inhibisyon değerleri.

Isırgan, ısıt, ışgın, karnabahar, kuşburnu, pazı, mısır püskülü bitkilerinden hazırlanan etil alkol ekstralarının ksantin oksidaz üzerindeki inhibisyon etkileri ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.3.3 de verildi.

Tablo 4.3.3 Etil alkollü bitki ekstralarının XO üzerindeki % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

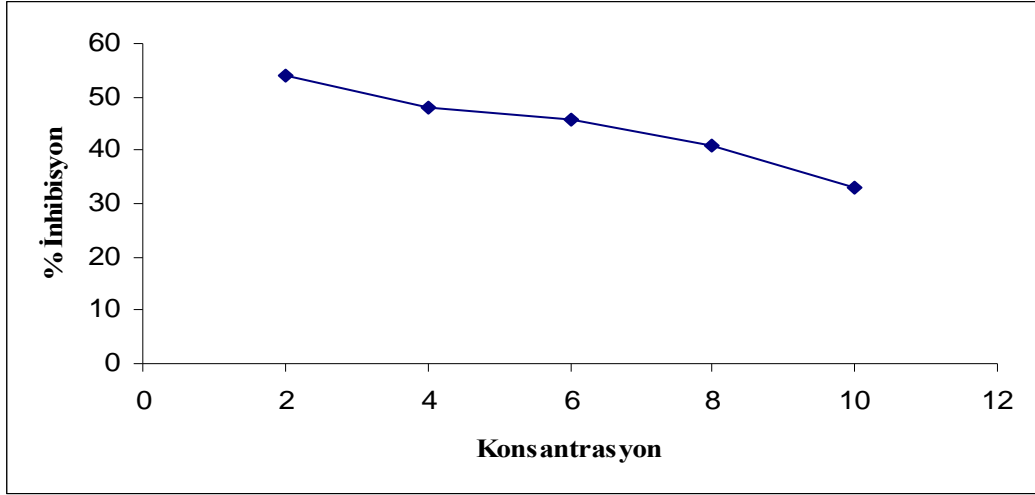
Bitki adı	Konsantrasyon (µg/mL)	% İnhibisyon	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
Kuşburnu	2	15.45 ± 0.74	—
	4	14.84 ± 0.72	
	6	13.61 ± 2.53	
	8	11.22 ± 0.47	
	10	8.74 ± 0.33	
Isıt	2	10.33 ± 4.42	—
	4	9.64 ± 3.18	
	6	10.01 ± 0.89	
	8	3.22 ± 01.11	
	10	1.54 ± 0.39	
Karnabahar	2	17.45 ± 3.19	—
	4	14.55 ± 2.71	
	6	11.65 ± 2.26	
	8	8.46 ± 2.11	
	10	5.19 ± 0.62	
Pazı	2	55.60 ± 6.16	1.94 ± 0.53
	4	51.54 ± 2.32	
	6	45.07 ± 4.76	
	8	36.16 ± 0.75	
	10	26.27 ± 5.69	
Mısır püskülü	2	45.73 ± 7.73	4.32 ± 6.03
	4	36.72 ± 2.02	
	6	28.79 ± 3.59	
	8	23.17 ± 1.66	
	10	6.66 ± 2.54	

Işgın	2	54.01 ± 2.05	1.89 ± 0.48
	4	47.93 ± 2.62	
	6	45.65 ± 2.68	
	8	41.06 ± 2.85	
	10	33.11 ± 3.02	
Isırgan	2	31.58 ± 2.95	—
	4	27.10 ± 3.85	
	6	22.62 ± 4.72	
	8	20.20 ± 6.05	
	10	15.74 ± 5.94	

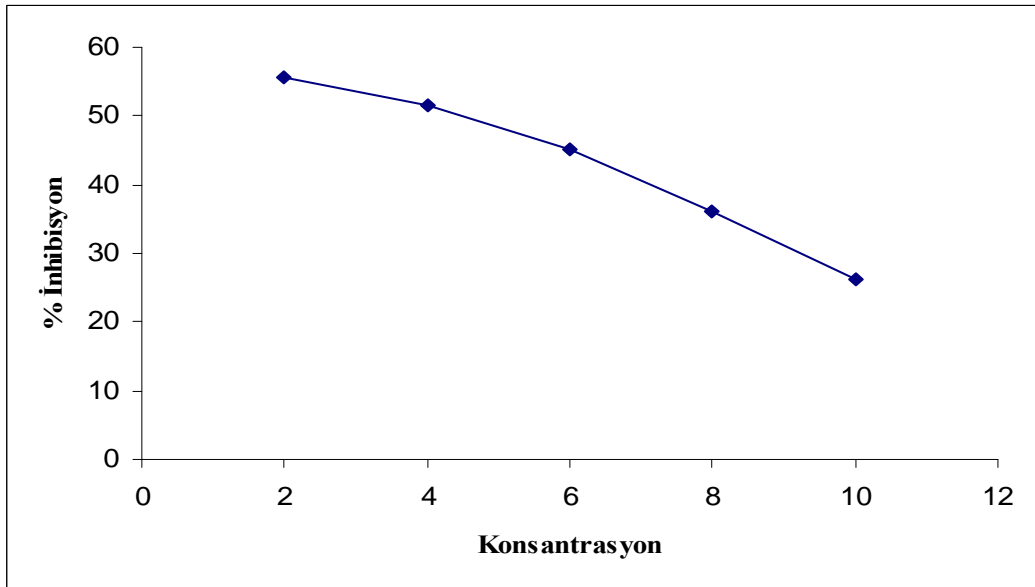
Tablo 4.3.3. 'e göre;

- a. Pazı bitkisinin etil alkol ekstresinin konsantrasyona bağlı olarak % inhibisyon değeri azalmaktadır.
- b. En yüksek oranda ksantin oksidazı inhibe eden etil alkollü bitki ekstresinin pazı olduğu bulundu.
- c. En düşük oranda ksantin oksidazı inhibe eden etil alkollü bitki ekstresinin ise ıspıt olduğu görüldü.
- d. IC₅₀ değeri ışığında 1.89, pazı da 1.94, mısır püskülünde ise 4.32 µg/mL olarak bulundu.
- e. Isırgan, ıspıt, karnabahar, kuşburnu ekstrelerinin IC₅₀ değerleri grafik yardımı ile bulunamamıştır.

Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan ışın ve pazı etil alkol ekstralarının ksantin oksidaz üzerindeki % inhibisyon değerleri ile elde edilen grafikler Şekil 4.3.3. ve Şekil 4.3.4. de verilmiştir.



Şekil 4.3.3. Işın etil alkol ekstresinin XO % inhibisyon değerleri.



Şekil 4.3.4. Pazı alkol ekstresinin XO % inhibisyon değerleri.

4.4.MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ

Bakla, havuç, lavanta, fesleğen, oğul otu, nane, sarımsak, papatya, soğan, yeşilçay, anason, bitkilerinden hazırlanan sulu bitki ekstralarının monoamin oksidaz üzerine inhibisyon etkileri Tablo 4.4.1 'de verildi. Bitki ekstralarının sadece 10 µg/mL konsantrasyonu ile denemeler yapıldı.

Tablo 4.4.1 Sulu bitki ekstralarının MAO üzerindeki inhibisyon etkileri.

Bitki adı	Konsantrasyon (µg/mL)	% İnhibisyon
Bakla	10	36.88 ± 4.43
Havuç	10	3.12 ± 3.12
Lavanta	10	21.97 ± 13.21
Fesleğen	10	11.27 ± 3.38
Oğul otu	10	52.08 ± 13.29
Nane	10	59.80 ± 4.94
Sarımsak	10	60.79 ± 1.18
Papatya	10	43.41 ± 7.31
Soğan	10	10.03 ± 0.00
Yeşilçay	10	37.74 ± 7.99
Anason	10	23.17 ± 4.17

Tablo 4.4.1.'e göre ;

- a. Çalışmada bitkiler içinde monoamin oksidaz inhibitör etkisi en fazla olan bitkinin sarımsak olduğu belirlendi. Sarımsağı nane, oğul otu, papatya, yeşilçay ve bakla takip etmektedir.
- b. Sulu ekstrede en düşük inhibisyonu ise havucun gösterdiği bulundu.

Papatya, soğan, yeşilçay, anason, havuç, nane, oğul otu, bitkilerinden hazırlanan etil alkollü bitki ekstralarının monoamin oksidaz üzerine inhibisyon etkileri Tablo 4.4.2 'de verildi. Bitki ekstralarının sadece 10 µg/mL konsantrasyonu ile denemeler yapıldı.

Tablo 4.4.2 Etil alkollü bitki ekstralarının MAO üzerindeki inhibisyon etkileri.

Bitki adı	Konsantrasyon (µg/mL)	% İnhibisyon
Papatya	10	12.92 ± 06.27
Soğan	10	43.87 ± 21.49
Yeşilçay	10	31.28 ± 12.64
Anason	10	21.62 ± 11.76
Havuç	10	35.04 ± 03.47
Nane	10	47.44 ± 04.74
Oğul otu	10	38.46 ± 18.64

Tablo 4.4.2. ye göre ;

- a. Etil alkollü ekstralardan nane ekstresi % 47.44 gibi bir oranla monoamin oksidaz enzimini inhibe etti. Bunu % 43.87 inhibisyonla soğan, % 38.46 inhibisyonla oğul otu, % 35.04 inhibisyonla havuç, % 31.28 oranla yeşilçay ekstraları takip etti.
- b. Etil alkollü ekstrede en düşük inhibisyon % 12.92 gibi bir oranla papatya ekstresinde görüldü.

Monoamin oksidaz ile tek bir konsantrasyonda çalışıldığı için IC50 değerleri hesaplanamadı ve bunlarla ilgili şekiller teze konulmadı.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes mellitus, insülinin fonksiyonel yetmezliği sonucu oluşan, oluşturduğu komplikasyonlar nedeni ile organ ve işlev kayıplarına yol açarak yaşam süresini ve kalitesini etkileyen, iş gücü kayıpları ile sosyal ve ekonomik yükü ağır olan, dünya da ve ülkemizde giderek artış gösteren, sürekli kontrol ve tedavi gerektiren bir hastalıktır [71].

Şeker hastalığında oluşan böbrek, deri, vasküler ve göz komplikasyonları ile yaşam kalitesi etkilenir, kişide fiziksel değişikliklerin yanısıra ruhsal ve sosyal sorunlar da oluşur [72]. Bu nedenle IDDM (Tip I insüline bağımlı olan diyabet) ve NIDDM (Tip II insüline bağımlı olmayan diyabet)' de normale yakın glukoz kontrolünü sağlayabilmek için çeşitli tedavi yöntemleri sürekli olarak geliştirilmiştir [73]. Diyabet süresi arttıkça komplikasyonların görülme sıklığı ve çeşitliliği artar. Bu nedenle diyabetin erken tanısı ve tedavisi çok önemlidir [72].

Diyabet tedavisinde, diyabetin türü, şiddeti ve yaşına göre diyet, oral antidiyabetikler ve insülin uygulaması söz konusudur. Diyabet tedavisinde antidiyabetik etkili doğal kaynakların başında insülin gelir. İnsülinin diyabet tedavisinde çok etkili olmasının yanı sıra ağız yolu ile kullanılamaması en önemli dezavantajıdır. Ağızdan alınmaması, devamlı enjeksiyon yapma gibi kullanım güçlükleri nedeni ile oral yoldan etkili olan çeşitli diğer antidiyabetik maddeler ve bazı bitkiler kan şekerini düşürücü etkileri nedeni ile kullanılmaktadır. Kırsal kesimde diyabet ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde geleneksel halk ilaçlarının yapımında çeşitli bitkilerin kullanıldığı bilinmektedir [72].

Şimdiye kadar bitkisel droglar ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, halk arasında kullanımı çok yaygın olan antidiyabetik aktivitesi bulunmuş pek çok bitkisel droga rastlanmaktadır [74-79]. Ülkemizde de halk arasında şeker hastalığına karşı kullanılan çeşitli bitkilerin ekstreleri ile yapılmış olan bilimsel çalışmalar mevcuttur. Antidiyabetik etkileri açısından çeşitli bitki ekstreleri ile yapılmış çalışmalar verilmiştir [80-82].

Hipoglisemik aktivite saptanan bitkilerden kimyasal yapıları farklı aktif maddeler izole edilmiştir. Bu aktif maddelerin polisakkarid [39], polipeptid [40], glikoprotein [41], flavonoid [42], steroid [43], terpenoid [44] veya alkaloid [45] yapısında olduğu bildirilmiştir.

Diyabet tedavisinde oral antidiyabetik etkili ilaçlardan sülfonilüreler, biguanidler, troglitazonlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri kullanılmasına rağmen, diyabet tedavisinde yeni birtakım ilaçlar da piyasaya sürülmektedir [83-88]. Vanadyum [89-90] ve çinko bileşikleri [91] antidiyabetik etkileri nedeniyle yeni çalışılan ilaçlardandır.

Dünyada 200 milyon insanın diyabetli olduğu ve 2025 yılına kadar bu sayının 350 milyon kişiye çıkacağı beklenmektedir. Diyabetin global salgını ve kısmen diyabetik katarakt ile diyabetik retinopati gibi göz merceği komplikasyonlarına etkisi ciddi bir sorundur. Sıkı glisemik kontrollerle, diyabetik komplikasyonların önlenmesi umulmaktadır.

Galaktozemi hastalarında, galaktozu metabolize edememe durumu görülür. Galaktozemi bu metabolitik yolda görevli 3 enzimden herhangi birinin kalıtımla geçen noksanlığında husule gelebilir. Bu enzimler galaktokinaz, galaktoz-1-fosfat uridilil transferaz ve uridin difosfogalaktoz-4-epimerazdır. Bununla birlikte galaktoz-1-fosfat uridilil transferaz eksikliği en iyi bilinendir. Kanda konsantrasyonu artan galaktoz gözde, aldoz redüktaz tarafından kendisine uyan polioliol (galaktitol)'a indirgenir. Bu madde birikerek gözde katarakt meydana gelir. Eğer bu durum bir uridil transferaz noksanlığına bağlı ise genel durum daha ciddidir. Çünkü galaktoz-1-fosfat dokularda birikir ve karaciğerin inorganik fosfatını tüketir. En sonunda karaciğer yetmezliği ve mental yıkım husule gelir [20].

Aldoz redüktaz enziminin inhibisyonu diyabetik hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Aldoz redüktaz inhibitörü olarak tolrestat, alrestatin, sorbinil gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkileri bulunması nedeni ile bitkisel kaynaklı aldoz redüktaz inhibitörlerinin varlığını gösteren çalışmalar önem kazanmaktadır [92-102]. Aldoz redüktaz inhibitörleri bitkilerde de bulunmaktadır [103-105].

Katarakt oluşumu çeşitli doğal terapilerle önlenir veya yavaşlatılır. Doğal bitkiler yüksek oranda flavonoid içerirler. Bu flavonoidlerin aldoz redüktaz inhibitörleri ve antidiyabetik aktivite gösterdiği Lim ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [106].

Bazı bitkilerin antidiyabetik etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş, fakat sadece birkaçının antidiyabetik etki mekanizmaları ile ilgili çalışma yapılmıştır. Bu bitkilerin bazılarının insulini sentezini arttırarak antidiyabetik etki gösterdiği [107], bazılarının ise pankreas dışı mekanizma ile [108], bir kısmında alfa glukozidaz inhibitörü olarak etki ettiği bildirilmiştir [109]. Çalışmamızda kullanılan bitkilerden pazı [84] ve maydanoz [87] ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda oksidatif stresle meydana gelen hasarı önlediği bulunmuştur.

Çalışmamızda aldoz redüktaz inhibitör etkisi en fazla olan sulu ekstrenin labada olduğu belirlendi. Kürsümüzde yapılan bir doktora çalışmasında labadanın antioksidan özelliğe sahip olduğu bulunmuştur [110]. Bu çalışmada da aldoz redüktaz enzimini en yüksek oranda inhibe etmesi ise bu bitkinin antioksidan özelliği nedeni ile olabilir [110]. Etil alkollü bitki ekstrelerinden sakız ağacı yaprağının en yüksek oranda aldoz redüktaz enzimini inhibe etmesi bu bitkinin antidiyabetik özelliğinden [111,112] ve bitkide bulunan flavonoidlerden dolayı olabilir [113].

Son yıllarda, bitkilerde bulunan çeşitli biyolojik aktif bileşenlerden dolayı, hastalıkların önlenmesi ya da tedavisinde bitkisel ilaçların önemi artmıştır. Sentetik antioksidanların, ateroskleroz ve kanser gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği gerçeğinden dolayı, doğal antioksidanlara olan talep artmıştır. Flavonoidler doğal antioksidanların kaynağıdır. Sebzeler, bitkiler, bitkisel ilaçlar ve meyveler diyabet, kanser, ve koroner kalp rahatsızlıkları tedavisi için önerilirler. Örneğin baklagil bitkileri, sindirimi yavaşlatan ve sonunda kan şekeri ve insüline tepkileri değiştiren değişik miktarda alfa amilaz inhibitörleri içerirler [114]. Bu etkiler şeker hastaları için yararlı olup, günümüzde alfa amilaz inhibitörlerini içeren diyabetik ürünler geliştirmek için çok fazla sayıda araştırma yapılmaktadır [115-117].

Alfa amilaz inhibitörleri diyabetik hastalarda sindirim sonrası (post prandial) hipergliseminin kontrolünde önemli bir rol oynarlar [118]. Alfa amilaz inhibitörleri alfa

amilazın nişastayı hidrolizini etkiler ve diyabetik hastalarda glisemik indeksi kontrol eder. Karbohidratların emilimini geciktirir ve glukoz düzeyinin yükselmesini önler [116,119-121]. Alfa amilaz inhibitörleri tohumlu bitkilerde bulunur [122].

Çalışmamızda alfa amilazı en yüksek oranda inhibe eden sulu bitki ekstresinin zeytin yaprağı [123], sakız ağacı yaprağı, maydanoz [87] ve labada olduğu görüldü. Bu bitkilerin antidiyabetik oldukları literatürlerde belirtilmiştir [124]. Bu bitkilerin alfa amilaz enzimini inhibe etmeleri nedeni ile kan şekeri düzeyini azalttıkları düşünülebilir. Çalışmamızda etil alkollü ekstraktlardan ise enzimi en yüksek oranda inhibe eden maddenin nane olduğu saptandı. Nane ve diğer zeytin yaprağı, sakız ağacı yaprağı gibi bitkilerin yapısında bulunan flavonoidlerin enzimi inhibe etmeleri ile diyabetik hastalıklarda kan şekeri düzeyinin azaldığı öne sürülebilir.

Allopurinol gibi bazı purin analogları, hipoksantin üzerinden ürik asit sentezini inhibe etmek suretiyle antiurikojenik etki göstermektedirler. Allopurinol, iskemi reperfüzyonla oluşan oksidatif hasarları baskıladığı ve eklemlerde urik asit kristallerinin birikmesini engellediği için gut tedavisinde kullanılmaktadır [125]. Allopurinol ve ksantin oksidazın diğer inhibitörleri organizmada çeşitli yan etkiler oluşturmaktadır.

Organ nakillerinde de ksantin oksidazın inhibisyonu önemli bir stratejidir. Nakil boyunca organı korumak, iskemi-reperfüzyon hasarını minimuma indirecektir [55].

Ksantin oksidaz inhibisyonu, hepatit ve beyin tümörü tedavilerinde de tedavi yöntemi olarak ileri sürülmektedir. Çünkü hepatit ve hepatotoksinin yanı sıra beyin tümörlerinde de ksantin oksidaz aktivitesinin arttığı bulunmuştur [55].

Çalışmamızda hazırlanan sulu ekstraktlardan, kuşburnu, kiraz sapı, kırmızı lahana ve maydanozun etil alkollü ekstraktlarından ise pazının ksantin oksidaz enzimini yüksek oranda inhibe ettiği bulundu. Bitkilerin yapısında bulunan fenolik bileşikler [126] ve flavonoidlerin [127-128] ksantin oksidaz enzimini inhibe ettiği literatürde belirtilmektedir [127]. Ksantin oksidazı en yüksek oranda inhibe eden bitkilerin yapısında bu bileşiklerin bulunması nedeni ile ksantin oksidaz inhibisyonu gerçekleştiği söylenebilir [48,52,56,68,129]. Çalışmamızda ksantin oksidaz enzimini pazı, kuşburnu

gibi bitkilerin inhibe etmesinin nedeni bitkilerin yapısında bulunan flavonoid ve fenolik bileşiklerin olmasından dolayıdır.

Hiperürisemi riskinin artışı hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kanser ve şişmanlık ile bağlantılıdır [130].

Gut hastalığının tedavisinde ya ürik asitin boşaltımı arttırılır ya da ürik asitin oluşumu indirgenir. Tıpta kullanılan ksantin oksidaz inhibitörlerinin tansiyon arttırıcı ve böbrek, hepatit, alerjik reaksiyonlar ve 6-merkaptopurin toksisitesi oluşturması [131] nedeni ile yeni bitkisel kaynaklı ksantin oksidaz inhibitörlerinin varlığı bitkilerde araştırılmaktadır. Bu ürünlerin potansiyel kaynağının bitkilerden sağlanabileceğine dair literatürde bilgiler bulunmaktadır [52,132-140].

Monoamin oksidaz enzimi sinirsel ve sinirsel olmayan hücrelerin mitokondri membranının dışında bulunan bir enzimdir [141]. MAO inhibitörleri depresyon tedavisinde etkilidir [142].

Alzheimer hastalığı günlük yaşamsal aktivitelerde azalma ve bilinçsel yeteneklerde bozulma ile karakterize edilen, nöropsikiyatrik semptomların ve davranış değişikliklerinin eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır. MAO-B enzim inhibitörlerinin Alzheimer hastalığının tedavisi için kullanıldığı da bilinmektedir [143].

Alzheimer tedavilerinde yarar sağlayan MAO inhibitörlerinin, değişen biyojen amin düzeylerine bağlı olarak mental aktivite azalması ve duygulanım bozuklukları sergileyen sağlıklı yaşlı popülasyonda profilaktik kullanımı günümüzde tartışma konusudur [144].

Fizyolojik yaşlanma sürecinde prefrontal beyin dokusunda yaşla artan MAO enzim aktivitesi ve ilişkili olarak doku biyojen amin ve metabolitleri düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Bu bulgular yaşlanma ile ortaya çıkan bazı entellektüel ve motor disfonksiyonları açıklayıcı olabilir [144].

Depresyon tedavisinde kullanılan bazı antidepresan ilaçlar fenelzin (Nordil) , nialomid (Niamid), izokarbosazid (merplan), tranilsipromin (parbate), nevpargilin monoamin oksidaz A aktivitesini inhibe ederler. Bu tür ilaçlar monoamin oksidaz A inhibitörleri adını alırlar [144].

Depresyon, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle, bu hastaların tedavileri için bitkilere yönelik araştırmalar hız kazanmıştır [145-150]. Örneğin Asya'da bitkiler üzerinde yapılan bir araştırma bitkilerdeki çeşitli maddelerin nöronal dokuları sitotoksik etkilerden koruduğu ve farelerde antidepresan gibi etki gösterdiği gözlenmiştir [148].

Nane yapısında fenolik bileşikler içeren [151] soframızda, yemeklerimizden eksik etmediğimiz ve midevi, soğuk algınlığı ve solunum problemlerini giderici, uyarıcı ve gaz giderici özelliğe sahip olan bir bitkidir.

Ayrıca nanceden monoamin oksidaz enzim inhibitörü olan naringenin izole edildiği literatürde bildirilmektedir [152]. Çalışmamızda en yüksek oranda nanenin monoamin oksidaz enzimini inhibe etmesi de çalışmamızın sonuçlarını doğrulamaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız bitkilerde aldoz redüktaz, alfa amilaz, ksantin oksidaz ve monoamino oksidaz enzimini en yüksek oranda inhibe eden bitkilerden etken maddelerin izole edilerek yapı tayinlerinin yapılması, bu bitkilerin enzim inhibisyonlarının *in vivo* deneylerle de kanıtlanması için daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. CAN, A., AKEV, N., 2008, *Eczacılık fakültesi öğrencileri için biokimya dersleri*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
2. www.bilgiyurdu.net, [Ziyaret tarihi: 3 Mayıs 2008].
3. SRIVASTAVA, S. K., RAMANA, K. V., BHATNAGAR, A., 2005, Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options, *Endocrinology Reviews*, 26, 380-392.
4. TEKMAN, Ş., ÖNER, N., 1998, *Genel biyokimya dersleri*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Emek matbaacılık, İstanbul.
5. www.bcm.edu/pediatrics/images/clip_image001.gif, [Ziyaret tarihi: 10 Mayıs 2008].
6. VANDER JAGT, D. L., KOLB, N. S., VANDER JAGT, T. J., CHINO, J., MARTINEZ, F. J., HUNSAKER, L. A., 1995, Substrate specificity of human aldose reductase: identification of 4-hydroxynonenal as an endogenous substrate, *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1249,117–126.
7. CHENG, H. M., GONZALEZ, R. G.,1986, The effect of high glucose and oxidative stress on lens metabolism, aldose reductase and senile cataractogenesis, *Metabolism*, 35, 10-14.
8. JEDZINIAK, J. A. ,YATES, E. M., KINOSHITA, J. H., 1973,Lens polyol dehydrogenase, *Experimental Eye Research*, 16, 95-104.
9. KINOSHITA, J. H., FUTTERMAN, S., SATOH, K., MEROLA, L. O., 1963, Factors affecting thr formation of sugar alcohols in ocular lens, *Biochimica et Biophysica Acta* 74, 340-350.
10. VAN HEYNINGEN, R.,1959, Formation of polyols by the lens of the rat with ‘sugar’ cataract, *Nature*, 184, 194-195.
11. GABBAY, K. H., MEROLA, L. O., FIELD, R. A., 1966, Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes, *Science*, 151, 209-210.
12. OATES, P. J., 2002, Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy, *International Review of Neurobiology*, 50, 325-392.

13. HE, Q., KHANNA, P., SRIVASTAVA, S., VAN KUIJIK, F. J., ANSARI, N. H., 1998, Reduction of 4-hydroxynonenal and 4-hydroxyhexenal by retinal aldose reductase, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 247, 719–722.
14. SRIVASTAVA, S., CHANDRA, A., BHATNAGAR, A., SRIVASTAVA, S. K., ANSARI, N. H., 1995, Lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal and its conjugate with GSH are excellent substrates of bovine lens aldose reductase, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 217, 741–746.
15. RAMANA, K. V., DIXIT, B. L., SRIVASTAVA, S., BALENDIRAN, G. K., SRIVASTAVA, S. K., BHATNAGAR, A., 2000, Selective recognition of glutathiolated aldehydes by aldose reductase, *Biochemistry*, 39, 12172–12180 .
16. HAYMAN, S., KINOSHITA, J. H., 1965, Isolation and properties of lens aldose reductase, *Journal of Biological Chemistry*, 240, 877–882.
17. VANDER JAGT, D. L., ROBINSON, B., TAYLOR, K. K., HUNSAKER, L. A., 1992, Reduction of trioses by NADPH-dependent aldoketo reductases. Aldose reductase, methylglyoxal and diabetic complications, *Journal of Biological Chemistry*, 267, 4364–4369.
18. VANDER JAGT, D. L., HUNSAKER, L. A., 2003, Methylglyoxal metabolism and diabetic complications: roles of aldose reductase, glyoxalase-I, betaine aldehyde dehydrogenase and 2-oxoaldehyde dehydrogenase, *Chemico-Biological Interactions*, 143–144, 341–351.
19. KOLB, N. S., HUNSAKER, L. A., VANDER JAGT, D. L., 1994, Aldose reductase-catalyzed reduction of acrolein: implications in cyclophosphamide toxicity, *Molecular Pharmacology*, 45, 797–801.
20. MARTIN, D. W. Jr., MAYES, P. A., RADWEL, V. W., 1968, *Harper'ın Biyokimyaya Bakışı* (1.Kısım), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.
21. KINOSHITA, J. H., NISHIMURA, C., 1988, The involvement of aldose reductase in diabetic complications, *Diabetes-Metabolism Reviews*, 4, 323–337.
22. SURYANARAYANA, P., SARASWAT, M., MRUDULA, T., KRISHNA, T.P., KRISHNASWA, Y. K., REDDY, G. B., 2005, Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and consequent potential for therapeutic options, *Endocrinology and Metabolism*, 26, 380–392.
23. LE BERRE-ANTON, V., BOMPARD-GILLES, C., PAYAN, F., ROGUE. P., 1997, Characterization and functional properties of the α - amylase inhibitor (α -AI) from kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1343, 31–40.
24. PAYAN, F., 2004, Structural basis for the inhibition of mammalian and insect α -amylase by plant protein inhibitors, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1696, 171–180.

25. blogs.saschina.org/kevin01pd2011/2008/02/, [5 Mayıs 2009].
26. AL-DABBAS, M. M., KITAHARA, K., SUGANUMA, T., HASHIMOTO, F., TADERA, K., 2006, Antioxidant and α -amylase inhibitory compounds from Aerial parts of *Varthemia iphionoides* Boiss, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 70, 2178-2184.
27. KOBAYASHI, K., FUNAYAMA, N., SUZUKI, R., YOSHIZAKI, F., 2002, Survey of the influence of Chinese medicinal prescriptions on amylase activity in mouse plasma and gastrointestinal tube, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25, 1108-1111.
28. WILD, S., ROGLIC, G., GREEN, A., SICREE, R., KING, H., 2004, Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.
29. TIERNEY, L. M., MCPHEE, S. C., PAPADAKIS, M. A., 2002, Current medical diagnosis & treatment, International Edition, 1203-1215, New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill. ISBN 0-07-137-688-7.
30. ROTHER, K. I., 2007, Diabetes treatment-bridging the divide. *New England Journal of Medicine*, 356, 1499–1501. DOI:10.1056/NEJMp077030. pmid 17429082 .
31. www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM/1209/unite14.pdf, [Ziyaret Tarihi: 30 Haziran 2009].
32. RAHABASA-LHORET, R., CHIASSON, J. L., 2004, α -Glucosidase inhibitors. In : DEFRONZO, R. A., FERRANNINI, E., KEEN, H., ZIMMET, P. (Eds.), *International Textbook of Diabetes Mellitus*, vol.1, third ed. John Wiley&Sons Ltd., UK, 901-914.
33. BAILEY, C. J., 2003, New approaches to the pharmacotherapy of diabetes. In: PICKUP, J. C., WILLIAM, G. (Eds.), *Textbook of Diabetes* vol.2, third ed. Blackwell Science Ltd., UK, 73.1-73.21.
34. BAYTOP, T., 1984, *Türkiye’de bitkiler ile tedavi*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, V-VIII, İstanbul, 3255.
35. TUZLACI, E., 1985, *Türkiye’ de bitkilerin yöresel kullanılışları*, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 1(1-2), 101-106.
36. OKYAR, A., CAN, A., AKEV, N., BAKTİR, G., SÜTLÜPINAR, N., 2001, Effect of *Aloe vera* leaves on blood glucose level in type I and II diabetic rat models, *Phytotherapy Research*, 15, 157-161.
37. CAMPOS, K. E., DINIZ, Y. S., CATANEO, A. C., FAINE, L. A., ALVES, M. J., NOVELLI, E. L., 2003, Hypoglycemic and antioxidant effects on onion, *Allium*

cepa: dietary onion addition, antioxidant activity and hypoglycemic effects on diabetic rats, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 54, 241- 246

38. ZIYYAT, A., LEGSSYER, A., MEKHFI, H., DASSOULI, A., SERHROUCHNI, M., BENJELLOUN, W., 1997, Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco, *Journal of Ethnopharmacology*, 58, 45-54.
39. KONNO, C., MIZUNO, T., HIKINO, H., 1985, Isolation and hypoglycemic activity of *Lithospermum erthorhizon* roots, *Planta Medica*, 51, 157-158.
40. KHANNA, P., JAIN, S.C., 1981, Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source, *Journal of Natural Products*, 44, 648-655.
41. KONNO, C., SUZIKI, Y., OISHI, K., MUNAKATA, E., HIKINO, H., 1985, Isolation and hypoglycemic activity of Atractans A, B, and C glycos of *Atractylodes Japonica* Rhizomes, *Planta Medica*, 51, 102-103.
42. CHAKRAVARTHY, B. K., GODE, K. D., 1985, Isolation of epicatechin from *Pterocarpus marsupium* and its pharmacological action, *Planta Medica*, 51, 56-59.
43. IVORRA, M. D., PAYA, M., VILLAR, A., 1989, A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs, *Journal of Ethnopharmacology*, 27, 243-245.
44. ESPADA, A., RODRIGUEZ, J., VILLAVARDE, M. C., RIGUERA, R., OTERO, J.A., CADENA, R., 1990, Hypoglycemic activity of triterpenoid glycosides from *Boussingaultia baselloides*, *Planta Medica*, 56, 506-507.
45. TSUTSUMI, T., KABAYASHI, S., LIU, Y. Y., KANTANI, H., 2003, Antihyperglycemic effect of Fangchinoline isolated from *Stephania tetrandra* radix in streptozotocin-diabetic mice, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 26, 313-317.
46. BOZAN, B., KOŞAR, M., TUNALIER, Z., 1997, Şeker hastalığında kullanıldığı bilinen bazı bitkilerin kan amino asid düzeylerine etkisinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi, XI. Bitkisel İlaç ham maddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, 22-24 Mayıs 1996 Ankara.
47. MARLES, R., FARNSWORTH, N., 1994, Plants as sources of diabetic agents. In: WAGNER, H., FARNSWORTH, N. R. (Eds.), *Economic and Medicinal Plant Research*, 6, Academic Press Ltd., UK, 149-187.
48. OWEN, P. L., JOHNS, T., 1998, Xanthine oxidase inhibitory activity of Northeastern North American plant remedies used for Gout, *Journal of Ethnopharmacology*, 64, 149-160.
49. ENROTH, C., EGER, B. T., OKAMOTO, K., NISHINO, T., NISHINO, T., PAI, E. F., 2000, Crystal structures of Bovine milk xanthine dehydrogenase and

50. www.answers.com [Ziyaret Tarihi: 1 Mayıs 2009].
51. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-14.pdf>, Pürin ve Pirimidin Metabolizması ve Bozuklukları Dr. Akın Yeşilkaya. [Ziyaret Tarihi: 15 Haziran 2008].
52. NGUYEN, M. T. T., AWALE, S., TEZUKA, Y., TRAN, Q. L., WATANABE, H., KADOTA, S., 2004, Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of Vietnamese Medicinal Plants, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 27, 1414-1421.
53. <http://www.saglikkutuphanesi.com> [Ziyaret Tarihi: 15 Haziran 2008].
54. CANAY, O., 2001-2002, *İlaç sözlüğü*, Nobel Kitabevi.
55. KONG, L. D., ZHANG, Y., PAN, X., TAN, R. X., CHENG, C. H. K., 2000, Inhibition of xanthine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Signofranchetia chinensis*, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57, 500-505.
56. ILO, M., MORIYAMA, A., MATSUMOTO, Y., TAKAKI, N., FUKUMOTO, M., 1985, Inhibition of xanthine oxidase by flavonoids, *Agricultural and Biological Chemistry*, 49, 2173-2176 .
57. WEYLER, W., HSU, Y.-P. P., BREAKEFIELD, X. O., 1990, Biochemistry and genetics of monoamine oxidase, *Pharmacology & Therapeutics*, 47, 391-417.
58. KAYAALP, O., 2005, *Tıbbi farmakoloji*, Hacettepe Taş, Cilt 2, 11.Baskı.
59. <http://arsiv.ntvmsnbc.com/news/157591.asp>, [Ziyaret Tarihi: 10 Haziran 2009].
60. <http://www.alzheimer.gen.tr/alzheimernedir.asp>, [Ziyaret Tarihi: 12 Haziran 2009].
61. <http://www.tip2000.com/belgin/alzheimer1.html>, [Ziyaret Tarihi: 5 Haziran 2009].
62. KNOLL, J., 2000, (-) Deprenyl (Selegiline): past, present and future, *Neurobiology*, 8, 179-199.
63. THOMAS, T., 2000, Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease, *Neurobiology of Aging*, 21, 343-348.
64. WILCOCK, G. K., BIRKS, J., WHITEHEAD, A., EVANS, S. J., The effect of selegiline in the treatment of people with Alzheimer's disease: a metaanalysis of published trials, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 175-183.
65. AMREIN, R., MARTIN, J. R., CAMERON, A. M., 1999, Moclobemide in patients with dementia and depression, *Advances in Neurology*, 80, 509-519.

66. JUNG, A. J., JUNG, Y. J., YOON, N. Y., JEONG, D. M., BAE, H. J., KIM, D. W., NA, D. H., CHOI, J. S., 2008, Inhibitory effects of *Nelumbo nucifera* leaves on rat lens aldose reductase, advanced glycation endproducts formation and oxidative stress, *Food and Chemical Toxicology* , 46, 3818-3826.
67. KALCKAR, H. M., 1947, Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. I. Determination of hydroxypurine compounds, *Journal of Biological Chemistry*, 167, 429-443.
68. NORO, T., ODA, Y., MIYASE, T., UENO, A., FUKUSHIMA, S., 1983, Inhibitors of xanthine oxidase from the flowers and buds of *Daphne genkwa*, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 31, 3984-3987.
69. HOLT, A., SHARMAN, D.F., BAKER, G. B., PALCIC, M. M., 1997, A Continuous spectrophotometric assay for monoamine oxidase and related enzymes in tissue homogenates, *Analytical Biochemistry*, 244, 384-192.
70. SAABY, L., RASMUSSEN, H.B., JAGER, A.K., 2009, MAO-A İnhibitory activity quercetin from *Calluna vulgaris* (L.) Hull, *Journal of Ethnopharmacology*, 121, 178-181.
71. YILMAZ, C., YILMAZ, M. T., İMAMAOĞLU, Ş., 2000, *Diabetes mellitus*, 86-90, 94-95, İstanbul.
72. ÖZGEY, Y., 2001, Deneysel diyabette çeşitli bitki ekstreleri ve oral antidiyabetik ilaçların karaciğer antioksidan sistemi üzerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
73. CHOI, H. J., DOO, H.K., AHN, S.Y., KIM, Y.S., 2003, Inhibitory effect of aqueous extract from the gall of *Rhus chinensis* on alpha-glucosidase, *Archives of Pharmacal Research* ,23, 261-266.
74. GRAY, A.M., FLATT, P.R., 1999, Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (Coriander), *British Journal of Nutrition*, 81, 203-209.
75. STANELY, P., PRINCE, M., MENON, V.P., 2000, Hypoglycemic and other related actions of *Tinospora cordifolia* roots in alloxan-induced diabetic Rats., *Journal of Ethnopharmacology*, 70, 9-15.
76. MALAVIDHANE, T.S., S., NALINIE, WICKRAMASINGHE, M., D., JANSZ, E.R., 2000, Oral hypoglycaemic activity of *Ipomea aquatica*, *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 293-298.
77. PINTO, A., CAPASSO, A., SORRENTINO, L., 1997, Experimental animals studies on the hypoglycemic effects of a copalhi extract, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 47, 829-833.

78. GRAY, A.M., FLATT, P.R., 1999, Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album* (mistletoe), *Journal of Endocrinology*, 160, 409-414.
79. ERNST, E., 1997, Plants with hypoglycemic activity in humans, *Phytomedicine*, 4, 73-78.
80. CAN, A., AKEV, N., SÜTLÜPİNAR, N., 1992, Effects of rose hips on blood glucose level, *Acta Pharmaceutica Turcica*, 34, 17-22.
81. ERENMEMİŞOĞLU, A., SARAYMEN, R., ÜSTÜN, H., 1997, Effects of a *Rosmarinus officinalis* leaf extract on plasma glucose levels in normoglycaemic and diabetic mice, *Pharmazie*, 52, 645-646.
82. AKGÜN, B., YÜCECAN, S., 1987, Diabetes mellitusta kan şekerini düşürmek amacıyla kullanılan otlar ve yiyecekler, *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 16, 179-190.
83. YANARDAĞ, R., ÇOLAK, H., Effect of chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) on blood glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rabbits, 1998, *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 4, 309-311.
84. BOLKENT, Ş., YANARDAĞ, R., TABAKOĞLU-OĞUZ, A., ÖZSOY-SAÇAN, Ö., 2000, EffectS of chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) extract on pancreatic B cells in Streptozotocin-diabetic rats : a morphological and biochemical study, *Journal of Ethnopharmacology*, 73, 251-259.
85. BOLKENT, S., YANARDAĞ, R., ÖZSOY-SAÇAN, Ö., KARABULUT-BULAN, Ö., 2004, Effects of parsley on the liver of diabetic rats : A morphological and biochemical study, *Phytotherapy Research*, 18, 996-999.
86. SAÇAN-ÖZSOY, Ö., KARABULUT-BULAN, Ö., BOLKENT, Ş., YANARDAĞ, R., ÖZGEY, Y., 2004, Effects of Chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) on the liver of the diabetic rats: A morphological and biochemical study, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 68, 1640-1648.
87. YANARDAĞ, R., BOLKENT, Ş., TABAKOĞLU-OĞUZ, ÖZSOY-SAÇAN, Ö., 2003, Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 26, 1206-1210.
88. BOLKENT, S., AKEV, N., CAN, A., BOLKENT, Ş., YANARDAĞ, R., OKYAR, A., 2005, Immunohistochemical studies on the effect of *Aloe vera* on the pancreatic β -cells in neonatal streptozotocin-induced type-II diabetic rats, *Egyptian Journal of Biology*, 7, 14-19.
89. YANARDAĞ, R., BOLKENT, Ş., KARABULUT-BULAN, Ö., TUNALI, S., 2003, Effects of vanadyl sulfate on kidney in experimental diabetes, *Biological Trace Element Research*, 95, 73-85.

90. BOLKENT, S., BOLKENT, Ş., YANARDAĞ, R., TUNALI, S., 2005, Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 70, 103-109.
91. MUTLU, Ö., 2002, Deneysel diyabette çinko sülfatın böbrek ve kalp antioksidan sistemi üzerine etkileri, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
92. ENOMOTO, S., OKADA, Y., GUVENC, A., ERDURAK, C.S., COSKUN, M., 2004, Inhibitory effect of traditional Turkish folk medicines on aldose reductase (AR) and hematological activity, and on AR inhibitory activity of Quercetin-3-O-methyl ether isolated from *Cistus laurifolius* L., *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 27, 1140-1143.
93. HARAGUCHI, H., OHMI, I., MASUDA, H., TAMURA, Y., MIZUTANI, K., TANAKA, O., CHOU, W.H., 1996, Inhibition of aldose reductase by dihydroflavonols in *Engelhardtia chyrsolepis* and effects on other enzymes, *Experientia*, 52, 564-567.
94. KIM, H.Y., O, J. H., 1999, Screening of Korean forest plants for rat lens aldose reductase inhibition, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 63, 184-188.
95. OKUDA, J., MIWA, I., INAGAKI, K., HORIE, T., NAKAYAMA, M., 1982, Inhibition of aldose reductase from rat and bovine lens by flavonoids, *Biochemical Pharmacology*, 31, 3807-3822.
96. SAKAI, I., IZUMI, S. I., MURANO, T., OKUWAKI, S., MAKINO, T., SUZUKI, T., 2001, Presence of aldose reductase inhibitors in tea leaves, *The Japanese Journal of Pharmacology*, 85, 322-326.
97. KOUKOULITSA, C., ZIKA, C., GEROMICHALOS, G. D., DEMOPOULOS, V. J., SKALTSA, H., 2006, Evaluation of aldose reductase inhibition and docking studies of some secondary metabolites, isolated from *Origanum vulgare* L. ssp. *hirtum*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 1653-1659.
98. JUNG, S. H., LEE, Y. S., SHIM, S. H., KEE, S., LEE, S., SHIN, K. H., KIM, J. S., KIM, Y. S., KANG, S. S., 2005, Inhibitory effects of *Ganoderma applanatum* on rat lens aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin-induced diabetic rat tissues, *Phytotherapy Research*, 19, 477-480.
99. KOUKOLITSA, C., ZIKA, C., HADJIPAVLOU-LITINA, D., DEMOPOULOS, V. J., SKALTSA, H., 2006, Inhibitory of polar oregano extracts on aldose reductase and soybean lipoxygenase in vitro, *Phytotherapy Research*, 20, 605-606.
100. HALDER, N., JOSHI, S., GUPTA, S. K., 2003, Lens aldose reductase inhibiting potential of some indigenous plants, *Journal of Ethnopharmacology*, 86, 113-116.

101. CHETHAN, S., DHARMESH, S. M., MALLESHI, N. G., 2008, Inhibition of aldose reductase from cataracted eye lenses by finger millet (*Eleusine coracana*) polyphenols, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 1085-1090.
102. CHUNG, Y. S., CHOI, T. H., LEE, S. J., CHOI, S., LEE, J. H., KIM, H., HONG, E. K., 2005, Water extract of *Areliia elata* prevents cataractogenesis *in vitro* and *in vivo*, *Journal of Ethnopharmacology*, 101, 49-54.
103. VARMA, S. D., KINOSHITA, J. H., 1976, Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids-their possible role in the prevention of diabetic cataracts, *Biochemical Pharmacology*, 25, 2505-2513.
104. MATSUDA, H., MURAKANI, T., YASHIRO, K., YAMAHARA, J., YOSHIKAWA, M., 1999, Antidiabetic principles of natural medicines. IV. Aldose reductase and alpha-glucosidase inhibitors from the roots of *Salacia oblonga* Wall (celastreaceae): structure of a new friedelane-type triterpene, kotalagenin 16-acetate, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 47, 1725-1729.
105. ZHANG, J. Q., ZHOU, Y. P., 1989, Inhibition of aldose reductase from rat lens by some Chinese herb and their components, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 14, 557-559.
106. LIM, S. S., JUNG, S. H., JI, J., SHIN, K. H., KEUM, S. R., 2001, Synthesis of flavonoids and their effects on aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin induced diabetic rat tissues, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53, 653-668.
107. NAGAPPA, A. N., THAKURDESAI, P. A., VENKAT RAO, N., SINGH, J., 2003, Antidiabetic activity of *Therminalia catappa* Linn. fruits, *Journal of Ethnopharmacology*, 88, 45-50.
108. GRAY, A. M., FLATT, P. R., 1997, Pancreatic and extra- pancreatic effects of the traditional anti-diabetic plant, *Medicago sativa* (lucerne), *British Journal of Nutrition*, 78, 325-334.
109. PRASHANTH, D., AMIT, A., SAMULLA, D. S., ASHA, M. K., PADMAJA, R., 2001, α -glucosidase inhibitory activity of *Mangifera indica* bark, *Fitoterapia*, 72, 686-688.
110. KAHRAMAN, S., 2009 Labada (*Rumex cristatus* DC)'nin Antioksidan aktivitesi. Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Baskıda).
111. HAMDAN, I. I., AFIFI, F. U., 2004, Studies on the *in vitro* and *in vivo* hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine, *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 117-121.
112. LJUBUNCIC, P., AZAIZEH, H., PORTNAYA, I., COGAN, U., SAID, O., SALEH, K. A., BOMZON, A., 2005, Antioxidant activity and cytotoxicity of

eight plants used in traditional Arab medicine in Israel, *Journal of Ethnopharmacology*, 99, 43-47.

113. PEKSEL, A., ARISAN-ATAC, YANARDAG, R., 2009, Evaluation of antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of the extracts of *Pistacia atlantica* Desf. leaves, *Journal of Food Biochemistry*, (Baskıda).
114. LAJOLA, F. M., FILHO, F. F., MENEVES, E. W., 1991, Amylase inhibitors in *Phaseolus vulgaris* beans, *Food Technology*, 45, 119-121.
115. HANSAWASDI, C., KAWABATA, J., KASAI, T., 2000, α -Amylase inhibitors from roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) tea, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 64, 1041-1043.
116. KOTOWAROO, M. I., MAHOMOODALLY, M. F., GURIB-FAKIM, A., SUBRATTY, A. H., 2006, Screening of traditional antidiabetic medicinal plants of Mauritius for possible α -amylase inhibitory effects in vitro, *Phytotherapy Research*, 20, 228-231.
117. SINGH, U., KHERDEKAR, M. S., JAMBUNATHAN, R., 1982, The levels of amylase inhibitor, levels of oligosaccharides and *in vitro* starch digestibility, *Journal of Food Science*, 47, 510-512.
118. BHAT, M., ZINJARDE, S. S., BHARGAVA, S. Y., KUMAR, A. R., JOSHI, B. N., 2008, Antidiabetic indian plants: A good source of potent amylase inhibitors, *eCAM*. (online).
119. HASENAH, A., HOUGHTON, P. J., SOUMYANATH, A., 2006, α -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*, *Journal of Ethnopharmacology*, 107, 449-455.
120. KOKILADEVI, E., MANICKAM, A., THAYUMANAVAN, B., 2005, Characterization of alpha-amylase inhibitor in *Vigna sublobata*, *Botanical Bulletin of Academia Sinica*, 46, 189-196.
121. HANSAWASDI, C., KAWABATA, J., KASAI, T., 2000, α -Amylase inhibitors from roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) tea, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 64, 1041-1043.
122. FENG, G. H., RICHARDSON, M., CHEN, M. S., KRAMER, K. J., MORGAN, T. D., REECK, G. R., 1996, α -Amylase inhibitors from wheat: Amino acid sequences and patterns of inhibition of insect and human α -amylases, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 26, 419-426.
123. EIDI, A., EIDI, M., DARZI, R., 2009, Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats, *Phytotherapy Research*, 23, 347-350.

124. BÜYÜKBALCI, A., EL, S. N., 2008, Determination of *in vitro* antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas, *Plant Foods Human Nutrition*, 63, 27-33.
125. UMAMAHESWARI, M., ASOKKUMAR, K., SIVASHANMUGAM, A.T., REMYARAJU, A., SUBHADRADEVI, V., RAVI, T.K., 2009, In vitro xanthine oxidase inhibitory activity of the fractions of *Erythrina stricta* Roxb, *Journal of Ethnopharmacology*, (Baskida).
126. CIMANGA, K., YING, L., BRUYNE, T., APERS, S., COS, P., HERMANS, N., BAKANA, P., TONA, L., KAMBU, K., KALENDA, D. T., PIETERS, L., VANDEN BERGHE, D., VLIETINCK, A. J., 2001, Radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity of phenolic compounds from *Bridella ferruginea* stem bark, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53, 757-761.
127. NAGAO, A., SEKI, M., KOBAYASHI, H., 1999, Inhibition of xanthine oxidase by flavonoids, *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 63, 1787-1790.
128. HATANO, T., YASUHARA, T., YOSHIHARA, R., IKEGAMI, Y., MATSUDA, M., YAZAKI, K., AGATA, I., NISHIBE, S., NORO, T., YOSHIZAKI, M., 1991, Inhibitory effects of galloylated flavonoids on xanthine oxidase, *Planta Medica*, 57, 83-84.
129. CHANG, W. S., LEE, Y.J., LU, F. J., CHIANG, H. C., 1993, Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase, *Anticancer Research*, 13, 2165-2170.
130. LIN, K. C., LIN, H. Y., CHOU, P., 2000, The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study, *J. Rheumatol.*, 27, 1501-1505.
131. KONG, L. D., CAI, Y., HUANG, W. W., CHENG, C. H. K., TAN, R. X., 2000, Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout, *Journal of Ethnopharmacology*, 73, 199-207.
132. UMAMAHESWARI, M., ASOKKUMAR, K., SOMASUNDARAM, A., SIVASHANMUGAM, T., SUBHADRADEVI, V., RAVI, T.K., 2007, Xanthine oxidase inhibitory activity of some Indian medicinal plants, *Journal of Ethnopharmacology*, 109, 547-551.
133. BEHERA, B.C., ADAWADKAR, B., MAKHIFA, U., 2003, Inhibitory activity of xanthine oxidase and superoxide-scavenging activity in some taxa of the lichen family *Graphidaceae*, *Phytomedicine*, 10, 536-543.
134. BOSISIO, E., MASCETTI, D., CABALIAN, P., 2000, Screening of plants from new *Caledonia* and *Vanuatu* for inhibitory activity of xanthine oxidase and elastase, *Pharmaceutical Biology*, 38, 18-24.

135. AHMAD, N. S., FARMAN, M., NAJMI, M. H., MIAN, K. B., HASAN, A., 2008, Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* leaves in hyperuricemia and gout, *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 478-482.
136. KONG, L. D., ABLIZ, Z., ZHOU, C. X., LI, L. J., CHENG, C. H. K., TAN, R. X., 2001, Glycosides and xanthine oxidase inhibitors from *Conyza bonariensis*, *Phytochemistry*, 58, 645-651.
137. KONG, L. D., WOLFENDER, J. L., CHENG, C. H. K., HOSTETTMANN, K., TAN, R. X., 1999, Xanthine oxidase inhibitors from *Brandisia hancei*, *Planta Medica*, 65, 744-746.
138. THEODULOZ, C., PACHECO, P., SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., 1991, Xanthine oxidase inhibitory activity of Chilean *Myrtaceae*, *Journal of Ethnopharmacology*, 33, 253-255.
139. GONZÁLEZ, A. G., BAZZOCCHI, I. L., MOUJIR, L., RAVELO, A. G., CORREA, M. D., GUPTA, M., 1995, Xanthine oxidase inhibitory activity of some Panamanian plants from Celastraceae and Lamiaceae, *Journal of Ethnopharmacology*, 46, 25-29.
140. SONG, Y. S., KIM, S. H., SA, J. H., JIN, C., LIM, C. J., PARK, E. H., 2003, Anti-angiogenic, antioxidant and xanthine oxidase inhibition activities of the mushroom *Phellinus linteus*, *Journal of Ethnopharmacology*, 88, 113-116.
141. STAFFORD, G. I., PEDERSEN, A. K., JÄGER, A. K., VAN STADEN, J., 2007, Monoamine oxidase inhibition by southern African traditional medicinal plants, *South African Journal of Botany*, 73, 384-390.
142. VAN DIERMEN, D., MARSTON, A., BRAVO, J., REIST, M., CARRUPT, P.-A., HOSTETTMANN, K., 2009, Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots, *Journal of Ethnopharmacology*, 122, 397-401.
143. SETINI, A., PIERUCCI, F., SENATORI, O., NICOTRA, A., 2005, Molecular characterization of monoamine oxidase in *Zebrafish (Danio rerio)*, *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry & Molecular Biology*, 140, 153-161.
144. TAO, G., IRIE, Y., LI, D. J., KEUNG, W. M., 2005, Eugenol and its structural analogs inhibit monoamine oxidase A and exhibit antidepressant-like activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 4777-4788.
145. STRONG, R., 1998, Neurochemical changes in the aging human brain, *Geriatrics*, 53, 9-12.
146. HARAGUCHI, H., TANAKA, Y., KABBASH, A., FUJIOKA, T., ISHIZU, T., YAGI, A., 2004, Monoamine oxidase inhibitors from *Gentiana lutea*, *Phytochemistry*, 65, 2255-2260.

147. HOU, W. C., LIN, R. D., CHEN, C. T., LEE, M. H., 2005, Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition by active principles from *Uncaria rhynchophylla*, *Journal of Ethnopharmacology*, 100, 216-220.
148. LIN, R. D., HOU, W. C., YEN, K. Y., LEE, M. H., 2003, Inhibition of monoamine oxidase B (MAO-B) by Chinese herbal medicines, *Phytomedicine*, 10, 650-656.
149. SAABI, L., RASSMUSSEN, H. B., JÄGER, A. K., 2009, MAO-A inhibitory activity of quercetin from *Calluna vulgaris* (L.) Hull, *Journal of Ethnopharmacology*, 121, 178-181.
150. JO, Y. S. J., HOUNG, D. T. L., BAE, K., LEE, M. K., KIM, Y. H., 2002, Monoamine oxidase inhibitory coumarin from *Zanthoxylum schinifolium*, *Planta Medica*, 68, 84-85.
151. DORMAN, H. J., KOŞAR, M., BAŞER, K. H., HILTUNEN, R., 2009, Phenolic profile and antioksidant evaluation of *Mentha piperita* L. (piperment) extracts, *Natural Products Communications*, 4, 535-542.
152. OLSEN, H. T., STAFFORD, G. I., VAN STADEN, J., CHRISTENSEN, S., JÄGER, A. K., 2008, Isolation of the MAO- inhibitor naringenin from *Mentha aquatica*, *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 500-502.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Beyhan KARA
Doğum Tarihi : 28.02.1984
Doğum Yeri : İstanbul

Öğrenim Durumu:

İlk Okul : Hattat Rakım İlk Öğretim Okulu 1989-1990 Fatih
Bahçelievler Kazım Karabekir İlköğretim Okulu 1990-1994

Orta Okul : Bahçelievler Kazım Karabekir İlköğretim Okulu 1994-1997

Lise : Bahçelievler Kemal Hasoğlu Lisesi 1997-2000

Yüksek Öğrenim : Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
2001-2005

Yüksek Lisans : İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim
Dalı Biyokimya Programı 2005-2009

Yüksek Lisans Tezi Konusu: Aldoz Redüktaz, α - Amilaz, Ksantin Oksidaz ve
Monoamin Oksidaz Enzimlerinin İnhibisyonu

Bildiği Yabancı Dil : İngilizce

Medeni Hali : Bekar