

Derleme

Saponinler ve Diabetes Mellitus Üzerine Potansiyel Etkileri

Emre DUMAN¹
Alev KESER¹

ÖZET

Hiperglisemi ile seyreden heterojen bir hastalık olan Diabetes Mellitus, küresel düzeyde önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hiperglisemi, çeşitli organların geri dönüşümsüz hasarına ve disfonksiyonuna neden olup, sağlık harcamalarını arttırmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Günümüzde diyabet tedavisinde kullanılan mevcut sentetik oral anti-diyabetik ilaçların yanında, anti-hiperglisemik aktiviteye sahip fitokimyasalların bitkilerden izolasyonu ile yan etkisi daha az alternatif ajanların kullanılmasına yönelik ilgi artmıştır. Bu fitokimyasallardan biri olan saponinlerin; anti-tümöral, anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuvar etki gibi çeşitli potansiyel terapötik etkilerinin yanı sıra anti-hiperglisemik etkiye de sahip oldukları ifade edilmektedir. Bu makalede kanıta dayalı veriler ışığında saponinlerin antidiyabetik etkileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Saponin, Antihiperglisemi, İnsülin, Diyabet.

Saponins and Potential Effects on Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Diabetes Mellitus, a heterogeneous disorder characterized by hyperglycaemia, is an important global health problem. Chronic hyperglycemia causes irreversible damage and dysfunction of various organs, thereby increasing health expenditure and reducing quality of life. In recent years, besides the existing synthetic oral antidiabetic drugs used in the treatment of diabetes, there is an increased interest in the availability of alternative agents having less side effects and obtained by isolation of phytochemicals with antihyperglycemic activity from plants. Saponins, one of these phytochemicals, have anti-hyperglycemic activity as well as various potential therapeutic effects such as anti-tumoral, anti-microbial and antiinflammatory. In this article, the antidiabetic effects of saponins will be discussed according to evidence based data.

Keywords: Saponin, Antihyperglycaemia, Insulin, Diabetes.

¹ Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Sorumlu yazar: Emre DUMAN, emreduman@ankara.edu.tr

Giriş

Diabetes Mellitus (DM), insülin üretiminin yetersizliği ya da yokluğu nedeniyle ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ, protein metabolizması ile damar yapısında bozukluklarla karakterize metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır ve günümüzün önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir (Alberti ve Zimmet, 1998). Diabetes Mellitus'un gelişiminde; insülin eksikliğine neden olan pankreasın β -hücrelerinin otoimmün harabiyetinden, insülin direnci ile sonuçlanan anormalliklere kadar değişiklik gösteren farklı patojenik süreçler rol oynamaktadır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozuklukların temelinde, insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisi yer almaktadır (El Barky et al., 2017).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yayımladığı raporda, diyabetin 423 milyondan fazla insanı etkilediği ve bu rakamın üçte birinin 65 yaş üzerindeki bireylerden oluştuğu belirtilmektedir. Aynı raporda, Tip 1 DM'li 20 yaş altı çocuk ve ergenlerin sayısının bir milyonu aştığı, hiçbir girişimde bulunulmaması durumunda toplam diyabetli sayısının 2045 yılında 629 milyona ulaşacağı ifade edilmektedir (IDF, 2018). Diyabetin görülme prevalansı ile ilgili en güncel çalışmadan elde edilen verilere göre Türkiye'de yedi milyonu aşkın diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir (Satman et al., 2013). Tanı alan diyabet hastalarının %50'si tedavi hedeflerine ulaşabilmekte ve toplam diyabet hastalarının sadece %11'i hedeflenen tedavi sonuçlarına ulaşarak komplikasyonsuz bir yaşam sürdürmektedir (Satman et al., 2012).

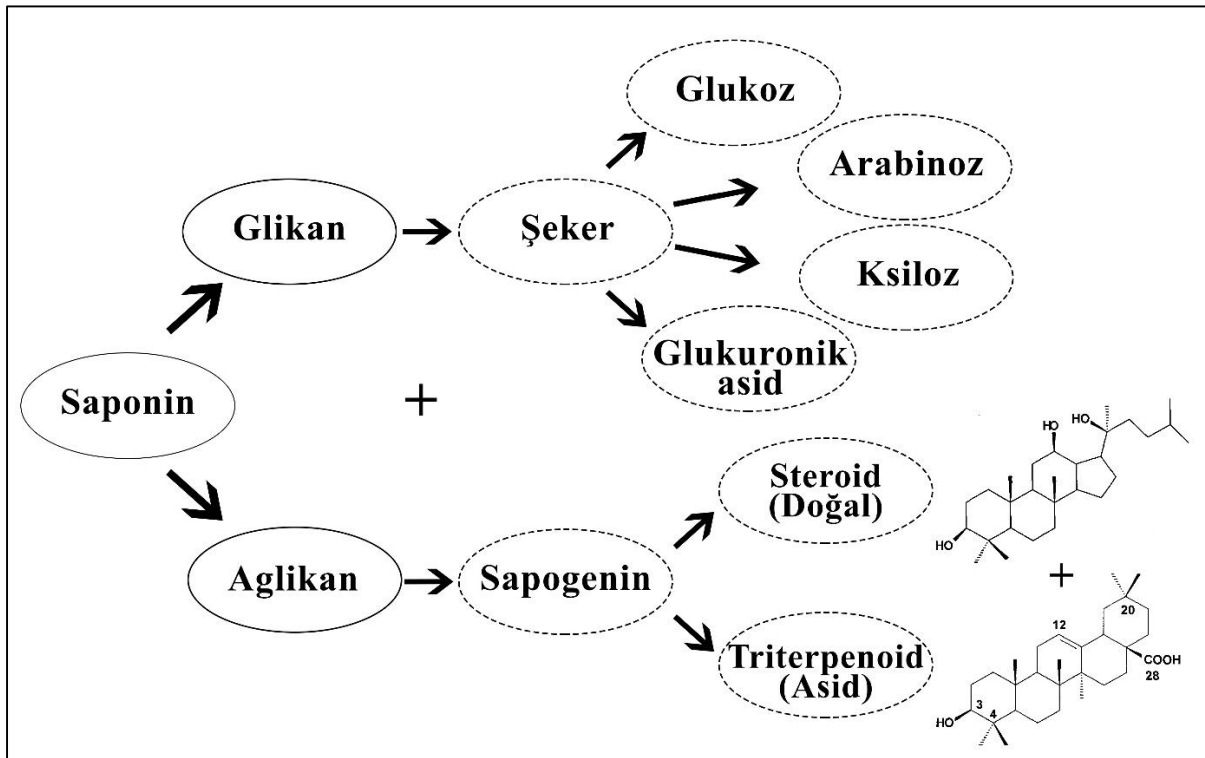
Hiperglisemi ile karakterize olan DM, serbest radikal üretimine neden olan oksidatif stresi uyarmaktadır. Serbest radikallerin üretiminin artmasına bağlı olarak retinopati, nöropati, nefropati, periferik vasküler hastalıklar gibi komplikasyonların gelişme riski artmaktadır. Bu durum, erken yaşta diyabete bağlı mortalite riskini arttırmaktadır (Kawahito et al., 2009). Birden fazla ilaçla etkili tedavi ve yaşam tarzı değişikliği komplikasyonların ve mortalitenin azalması açısından sürdürülebilir fayda sağlayabilir ve yaşam kalitesini önemli düzeyde arttırarak sağlık harcamalarını azaltabilir (Stratton et al., 2000). Bu bağlamda, anti-diyabetik ilaçların varlığından bağımsız olarak, DM üzerinde güvenli etkiye sahip bileşenler içeren doğal kaynakların araştırılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklerin özellikle Tip 2 DM tedavisini destekleyebileceği, komplikasyon gelişme riskini azaltabileceği düşünülmektedir (Coman et al., 2012).

Birçok farklı bitki türü tarafından sentezlenen, amfipatik glikozitlerin sekonder metabolitleri olan saponinler, karaciğer koruyucu, anti-tümöral, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-obeze, immüno stimulant, anti-hipertansif, anti-hiperlipidemik etkiler gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri ile ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, anti-hiperlipidemik etkiye sahip oldukları bilinmektedir ve diyabet tedavisine yönelik yeni ilaçlara dönüştürülebilmesi yönü ile de umut vaat eden bileşikler olarak kabul edilmektedir (Saliu ve Fapohunda, 2016; Thakur et al., 2011; Kim et al., 2006; Sparg et al., 2004). Bu nedenle derleme olarak hazırlanan bu çalışmada, bazı bitkilerden ve deniz canlılarından izole edilen saponinlerin, anti-diyabetik etkilerini kanıta dayalı veriler ışığında sunmak ve bu bileşiklere yönelik daha fazla sayıda araştırma yapılmasına teşvik etmek amaçlanmıştır.

Saponinlerin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

Saponinler, deniz altı hayvanları ve bazı bakterilerin yanı sıra özellikle bitkiler tarafından sentezlenen yüksek molekül ağırlıklı doğal yüzey aktif glikozitlerdir (Riguera, 1997). Latince sabun anlamındaki "*sapo*" kelimesinden gelen saponinler, glikan ve aglikan olmak üzere iki farklı kısımdan oluşmaktadır (Faizal ve Geelen, 2013). Glikan kısmı arabinoz, glukoz, galaktoz, ramnoz, fruktoz, glukuronik asit ya da ksiloz gibi şeker yapısındayken; sapogenin olarak adlandırılan aglikan kısmı steroid (C-27) ya da triterpenoid (C-30)

yapısındadır (Şekil 1). Böylelikle saponinler aglikan yapılarına göre steroidal saponinler ve triterpenik saponinler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Das et al., 2012). Triterpenik yapıdaki saponinlere kıyasla doğada daha az bulunan steroidal saponinler, kendi içerisinde spirostanol, furostanol, nautigenin ve polipodo saponinler olmak üzere dört sınıfta toplanırlar. Triterpenik saponinler ise monodesmozidikler, bisdesmozidikler ve hayvansal saponinler olmak üzere üçe ayrılırlar (Sparg et al., 2004). Saponinin kompleks yapısı, aglikanın yapısındaki değişime, yan zincirlerin özelliklerine ve bu kısımların aglikana bağlanma pozisyonuna göre farklılık göstermektedir (Francis et al., 2002).



Şekil 1. Saponinlerin Yapısı (Das et al., 2012)

Saponinler, hidrofilik glikan ve hidrofobik aglikan yapısından dolayı fom ve emülsiyon stabilizörü olarak hareket eder. Bu özelliklerinden dolayı sabun, duş jeli, şampuan ve diş macunu gibi kişisel bakım ürünlerinde, sakızlarda, hazır içeceklerde, besin takviyelerinde ve şekerlemelerde kullanılmaktadır (Netala et al., 2015; Güçlü-Üstündağ ve Mazza, 2007). Antik çağlardan bu yana *Panax ginseng* ve *Glycyrrhiza glabra* gibi saponin bakımından zengin bitkiler, tıbbi tedavide kullanılmasının yanı sıra, günümüzde tatlandırıcı olarak da kullanılmaktadır (Fiore et al., 2005). Besinlerdeki saponinlerin kullanım alanları oldukça fazladır; ancak acı tatları nedeni ile bazı durumlarda kullanımları sınırlı olmaktadır (Thompson, 1993).

Saponinlerin temel besin kaynakları baklagiller (soya fasulyesi, nohut, fıstık, bakla, barbunya, mercimek), yulaf, pırasa, sarımsak, kuşkonmaz, çay, ıspanak ve şeker pancarıdır (Price et al., 1987). Bazı besinlerin saponin içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir (Güçlü-Üstündağ ve Mazza, 2007). Triterpenoid saponinler soya fasulyesinde, steroid saponinler ise domates ve yulafta daha fazla bulunmaktadır (Haralampidis et al., 2002). Tek bir bitki birkaç farklı saponin türü içerebilmektedir. Örneğin soya fasulyesi saponinleri, soyasaponin A, B ve E gibi üç grup içermektedir (Yoshiki et al., 1998). Benzer şekilde ginseng, kinoa ve çörek otu da saponin

kompleksinden oluşmaktadır (Sauvaire et al., 1996; Mizui et al., 1990). Bitkilerden elde edilen saponin miktarı; bitkinin türünden, genetik kökeninden, bitkinin büyümesi ile ilgili çevresel faktörlerden, depolama ve işleme gibi hasat sonrası süreçlerden etkilenmektedir (D'Mello et al., 1991).

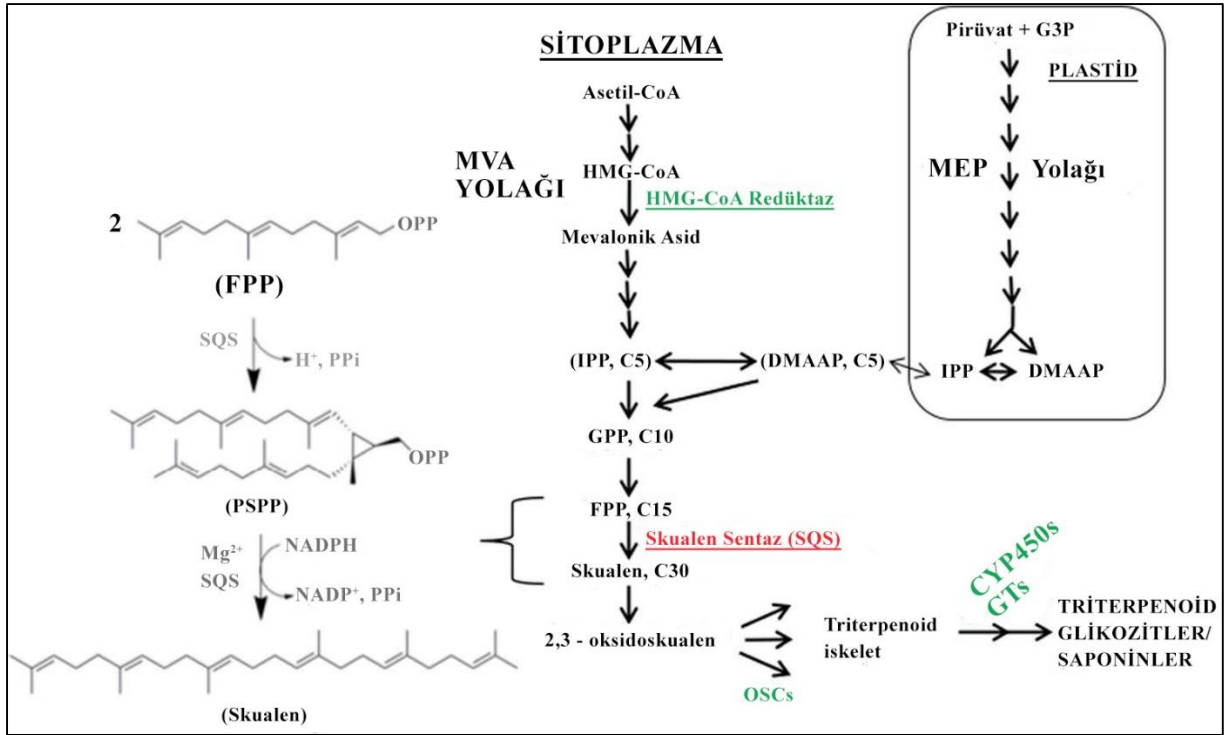
Tablo 1. Bazı Besinlerin Saponin İçerikleri (Güçlü-Üstündağ ve Mazza, 2007)

Kaynak	Saponin İçeriği (%)
Soya Fasulyesi	0.22 – 0.47
Nohut	0.23
Bezelye	0.18 – 4.2
Çemen otu	4 - 6
Meyan Kökü	22.2 – 32.3
Yulaf	0.1 0.13
At Kestanesi	3 - 6
Kinoa	0.14 - 2.3

Saponinlerin Biyosentezi

Saponinlerin çoğu çiçekli bitkilerde bulunur ve bazı deniz altı bitki ve omurgasız canlılar tarafından da sentezlenir (Bordbar et al., 2011; Williams ve Gong, 2007). Bu bitki türlerinin çoğunluğu çift çenekli bitkidir (dikotiledon) ve daha çok triterpenoid saponinleri sentezler. Steroid saponinleri ise çoğunlukla tek çenekli bitki (monokotiledon) anjiyospermleri sentezlemektedir (Augustin et al., 2011; Ginzberg et al., 2009). Hem triterpenoid, hem de steroid saponinler, 30 karbonlu düz zincirli 2,3-oksidoskualen prekürsöründen türemiştir. Sentez boyunca steroid aglikan, üç metil grubunu kaybederek 27 karbonlu bir yapı oluştururken, triterpenoid aglikan ise yapısındaki 30 karbonunu korur (Augustin et al., 2011; Williams ve Gong, 2007). Triterpenoid ve steroid aglikan yapılar mevalonat (MVA) yoluyla üretilen, 3-izopentenil pirofosfat (IPP) moleküllerinden sentezlenen birer izoprenoidlerdir. Asetil-KoA, MVA/3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA redüktaz (HMGR) yoluyla ile IPP'ye dönüştükten sonra isopentenil difosfat izomeraz enzimi aracılığı ile dimetilallil pirofosfata (DMAPP) izomerleşir. Dimetilallil pirofosfat, iki molekül IPP ile kondanse olarak 15 karbonlu ve skualenlerin prekürsörü olan farnesil pirofosfatı (FPP), iki molekül FPP ise skualen sentaz (SQS) aracılığıyla 30 karbonlu 2,3-oksidoskualen'i oluşturur (Moses et al., 2014; Thakur et al., 2011). 2,3-oksidoskualen üretildikten sonra iki farklı yolak ile saponinler sentezlenir. İlk yolak 2,3-oksidoskualenin sikloartenol sentaz (CAS) ile siklizasyonu sonucu sikloartenol üretilmesidir.

Anjiyospermlerde, sikloartenolden kolesterol, kampesterol ve sitosterolden oluşan bir fitosterol karışımı üretilir. Bu türevlerden steroid saponinler sentezlenir. İkinci yolak ise 2,3-oksidoskualenin oksidoskualen siklaz (OSCs) aracılığıyla triterpen saponinlerin sentezidir (Şekil 2) (Vishwakarma et al., 2015; Xue et al., 2012; Thakur et al., 2011). Doğada, 100'den fazla farklı triterpenoid yapı bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olanları β -amyrin, α -amyrin, lupeol ve dammarenediol'dür (Xu et al., 2004). Siklizasyondan sonra triterpenoidler, reaktif fonksiyonel gruplar içeren sapogeninleri üretmek için sitokrom P450'ye bağlı monoooksijenazlar ile bağlanır. Bu süreçte UDP-glukuronil transferaz, açıltransferaz, maloniltransferaz ve metiltransferaz gibi enzimler rol oynar (Thimmappa et al., 2014; Moses et al., 2013).



Şekil 2. Triterpenoid saponinlerin biyosentezi. **MVA:** Mevalonat; **IPP:** 3-izopentenil pirofosfat; **DMAPP:** Dimetilallil pirofosfat; **GPP:** Geranil pirofosfat; **FPP:** Farnesil pirofosfat; **HMG-CoA:** 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA; **PSPP:** Preskualen pirofosfat; **MEP:** Metil-D-eritritol 4-fosfat; **OSC:** Oksidoskualen siklaz; **CYP450s:** Sitokrom P450s (Vishwakarma et al., 2015)

Saponinlerin Diabetes Mellitus ile İlişkili Bazı Parametreler Üzerine Etkileri

Son yıllarda anti-hiperglisemik etkilerine bağlı olarak saponinler, DM tedavisinde yeni bir ajan olarak araştırılmaktadır (Yin et al., 2006; Yin et al., 2004; Recchia et al., 1995). Bu etkinin, insülin yanıtının ve serum insülin düzeylerinin artması, pankreastan insülin salınımının uyarılması, glukoneogenezin inhibisyonu gibi farklı etki mekanizmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir (Metwally et al., 2012; Zheng et al., 2012; Lee et al., 2011a). Yapılan bir çalışmada, *Polygonatum odoratum*'dan elde edilen saponin ekstraktının, ratların HepG2 hücrelerine glukoz alımını sağladığı ve güçlü anti-diyabetik etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca rat plazmasında malondialdehid (MDA) düzeyinde azalma, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde artma ve α -glukozidaz aktivitesinde azalma olduğu da gözlenmiştir (Deng et al., 2012). Diğer bir çalışmada, *Holothuria thomasi* bitkisinden elde edilen saponin ekstraktı verilen ratlarda; α -amilaz aktivitesinin, serum glukoz, adiponektin, IL-6, TNF- α ve karaciğer L-MDA düzeylerinin ve β hücrelerinde dejeneratif değişimin önemli düzeyde azaldığı saptanmış, kontrol grubundaki diyabetik ratlara kıyasla serum insülin ve karaciğer glikojen düzeylerinin önemli düzeyde arttığı gözlenmiştir (El Barky et al., 2016). *Tribulus terrestris* bitkisinden elde edilen saponin ekstraktının da benzer şekilde anti-hiperglisemik etkiler gösterdiği, serum kan glukozunu sağlıklı ratlarda %26.25, diyabetik ratlarda %40.67 azalttığı, SOD aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir (Li et al., 2002). Başka bir çalışmada, *Polygonatum kingianum* saponinlerinin, ratlarda glukoz-6-fosfataz ekspresyonunu down regüle ederken, GLUT4 ekspresyonunu up regüle ettiği, karaciğerde adenosin monofosfat aktive protein kinaz (AMPK) ve glukoz kinaz ekspresyonunu arttırdığı, ayrıca adipoz dokuda PPAR- γ ekspresyonunu stimüle ettiği belirtilmiştir (Lu et al., 2016). *Dianthus basuticus*'dan elde edilen saponin ekstraktının ise ratlarda, α -amilazı ve α -glukosidazı inhibe ederek birçok yan etkiye sahip oral anti-diyabetik ajanlar yerine kullanılabilir iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir (Nafiu ve Ashafa, 2017). *Momordica charantia* saponinlerinin sukroz verilen ratlarda, disakkaridaz aktivitesini

ve serum glukoz düzeyinin yükselmesini, mısır yağı verilen ratlarda ise pankreatik lipaz aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (Oishi et al., 2007). *Momordica charantia* saponinlerinin allokstanla indüklenen hiperglisemik ratlarda, serum glukoz düzeyini önemli düzeyde azalttığı, insülin sekresyonunu ve glikojen sentezini önemli düzeyde arttırdığı saptanmıştır (Han et al., 2008).

Saponinlerin anti-hiperglisemik etkileri ile ilgili literatürde çok sayıda rat çalışması bulunurken, insanlar üzerinde yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalardan biri Zhang ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada bozulmuş açlık glukozu olan 84 bireyin dört hafta boyunca *Panax quinquefolius* saponinlerini (PQS) tüketmesini takiben, açlık kan glukozunun deney grubunda (PQS+tıbbi tedavi) ve kontrol grubunda (sadece tıbbi tedavi) azaldığı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da deney grubunda bu eğilimin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta açlık insülin ve Homa-IR düzeyleri açısından bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada, sülfonilüre ile kombine edilmiş *trigonella foenum-graecum* L. saponinleri (TFGs), sülfonilüre türevi hipoglisemik ilaç kullanmayan 46 Tip 2 DM'li bireye günde üç defa verilmiş, hipoglisemik etkileri plasebo verilen 23 Tip 2 DM'li kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışma süresince hastalar kendi diyabetik ilaçlarını kullanmaya devam etmişlerdir. On iki haftanın sonunda kontrol grubuna kıyasla TFGs verilen grupta, açlık-tokluk kan glukoz ve HbA1c seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür (Lu et al., 2008). Saponinin; insülinin yenilenmesi, insülin sinyalizasyonunda değişiklik yaratması, β hücresinden insülin salınımını uyarması, α -glukosidaz aktivitesini ve glukoneogenezi inhibe etme, glikojen sentezini aktive etme, glikojen fosforilazın ve glukoz 6-fosfatın mRNA ekspresyonunu inhibe etme ve GLUT4 ekspresyonunu artırma yoluyla kan glukoz düzeyini düşürdüğü ifade edilmektedir (El Barky et al., 2017). Ancak insan çalışmalarının yetersiz olmasına bağlı olarak saponinlerin anti-hiperglisemik etkilerini kanıtlayan randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte besinler yoluyla alınan saponinlerin benzer potansiyel etkileri gösterme durumuna yönelik yapılacak çalışmaların da DM tedavisine yeni bir bakış açısı sunabileceği düşünülmektedir.

Diabetes Mellitusta insülin eksikliğine bağlı lipit metabolizmasında da bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (Otto-Buczowska ve Jarosz-Chobot, 2001). Çoğu diyabetli bireyde dislipidemi, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü gibi anormal lipit düzeyleri görülmektedir (Sugden ve Holness, 2011). Saponinlerin diyabete bağlı hiperlipidemiyi düzenlemede etkili olduğu ve anti-hiperlipidemik etki gösterdiği bildirilmektedir (Elekofehinti et al., 2013; Wang et al., 2012; Zhao et al., 2005; Jang et al., 2001). Yapılan bir çalışmada, Sprague-Dawley ratlarının dört hafta yüksek yağlı diyet tüketmeleri sağlandıktan sonra dört hafta boyunca iki farklı miktarda (35 ve 70 mg/kg) *Platycodin* saponinleri verilmiştir. Verilen miktara bağlı olarak, fekal yolla trigliserid atımının arttığı, serum trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinin azaldığı, ancak HDL kolesterol düzeyinin ise değişmediği saptanmıştır (Zhao et al., 2005). Başka bir çalışmada, *Solanum anguivi* meyvesinden elde edilen saponinlerle beslenen diyabetik ratlarda, diyabetik kontrol grubuna kıyasla serum glukoz, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi azalmış, HDL kolesterol düzeyi ise artmıştır. Aynı çalışmada diyabetik kontrol grubuna kıyasla deney grubunda; serum, karaciğer ve pankreasta SOD ve katalaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin arttığı da belirtilmiştir (Elekofehinti et al., 2013). Diğer bir çalışmada, *Dioscorea nipponica*'dan elde edilen steroidal saponin türü olan trillin, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara 2.-4. haftalar arasında intraperitoneal olarak verilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen ve diyabetik ilaç kullanan kontrol grubuna kıyasla deney grubunda 4. haftanın sonunda serum LDL kolesterol, toplam kolesterol ve trigliserid düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Deney grubunda kontrol grubuna kıyasla serum HDL kolesterol düzeyi azalmış,

ancak 4. haftanın sonunda normal serum HDL kolesterol düzeyinden daha yüksek serum HDL kolesterol düzeyi gözlenmiştir. Böylece, serum HDL/LDL kolesterol oranı önemli düzeyde artmıştır. Ayrıca ratların lipit peroksidasyon düzeyinde ve SOD aktivitesinin iyileşmesinde de faydalı etkiler sağladığı belirtilmiştir (Wang et al., 2012). Diğer bir çalışmada, Kore kırmızı ginsenginden elde edilen saponin ekstraktının ratlarda yüksek yağlı diyete bağlı olarak artan serum kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyini azalttığı, bozulan leptin, adiponektin ve insülin düzeyini normale getirdiği bildirilmiştir. Yüksek yağlı diyetle up regüle olan lipit ve kolesterol metabolizmasıyla ilişkili genlerin (*Lipa*, *Cyp7a1*, *Il1rn*, *Acot2*, *Mogat1*, *Osbpl3*, *Asah3l*, *Insig1*, *Anxa2*, *Vldlr*, *Hmgcs1*, *Sytl4*, *Plscr4*, *Pla2g4e*, *Slc27a3*, *Enpp6*) saponin ekstraktıyla down regüle olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Song et al., 2012).

Saponinlerin Güvenilir Alım Dozu

Saponinlerin güvenilir alım dozu ve toksisitesi ile ilgili kesin bir veri bulunmamaktadır. Qin ve arkadaşları (2009), *Dioscorea zingiberensis*'den elde edilen steroid saponinleri ratlara 30 gün boyunca 127.5, 255 ve 510 mg/kg dozunda verdiklerinde özellikle 510 mg/kg dozu ile serum bilirubin düzeyinin arttığı, karaciğer bilirubin düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır. Saponinlerin yüksek dozda verilmesinin, hepatosit sitoplazmasının vakuolizasyonuna ve kanaliküler kolestaza neden olabileceği belirtilmiştir. Diwan ve arkadaşları (2000), *Citrullus colocynthis* saponinlerinin ratlarda %50 ölümcül dozunu (LD50) 200 mg/kg, Lalitha ve arkadaşları (1990), *Madhuca butyracea* saponinlerinin LD50 dozunu 330 mg/kg olarak belirtmişlerdir. Lee ve arkadaşları (2011b) ise *Platycodon grandiflorum* saponinlerinin mortalite oranında, klinik belirtilerde, vücut ve organ ağırlıklarında 2000 mg/kg'a kadar bir değişiklik görülmediğini saptamış ve LD50 dozunu 2000 mg/kg olarak belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, saponin türlerine bağlı güvenilir alım dozunun değişebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte saponinlerin insanlar üzerindeki güvenilir alım düzeyi kesin olmamakla birlikte, intravenöz olarak verilmesinin eritrositler üzerindeki hemolitik aktivitesinden dolayı hemoglobin kaybına yol açtığı, bu etkisinden dolayı parenteral kullanıma uygun olmadığı belirtilmektedir (Baumann et al., 2000). Saponin içeren bazı bitkiler, balıklar gibi soğukkanlı hayvanlarda toksik etkiler gösterebildiği gibi, geniş getiren hayvanlarda gastroenterit, diyare, karaciğer ve böbrek dejenerasyonlarına neden olabilmektedir (Wina et al., 2005).

Bu sonuçlar, saponinlerin terapötik etkilerinden faydalanabilmek için farklı bitkilerden elde edilen saponinlerin güvenilir alım düzeylerinin belirlenmesinin önemli bir gereklilik olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Saponinlerin anti-hiperglisemik etkilerine yönelik yeterli sayıda insan çalışması olmamakla birlikte yapılan hayvan çalışmalarında saponinin, insülin salınımını uyardığı, α -glukosidaz aktivitesini ve glukoneogenezi inhibe ettiği, glikojen sentezini aktive ettiği ve GLUT4 ekspresyonunu artırdığı böylelikle kan glukoz düzeyini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca antioksidan aktivitesi sayesinde diyabete bağlı komplikasyon gelişme riskini azaltabileceği belirtilmektedir. Ancak saponinlerin rolünü değerlendirmek, DM tedavisindeki akut ve kronik etkilerini ve güvenliğini saptayabilmek için yeterli sayıda klinik araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte saponinlerin besin yoluyla alması durumunda kan glukoz düzeyi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle mevsimsel, bölgesel ve besinin türü gibi faktörler de göz önünde bulundurularak, baklagillerdeki saponinlerin yapısı ve miktarı belirlenmeli, besinlerin farklı hazırlama ve pişirme tekniklerinin saponin miktarına etkisi değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P. F. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*; 15(7):539-553.
- Augustin, J. M., Kuzina, V., Andersen, S. B., Bak, S. 2011. Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. *Phytochemistry*; 72(6):435-457.
- Baumann, E., Stoya, G., Völkner, A., Richter, W., Lemke, C., Linss, W. 2000. Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure. *Acta Histochem*; 102(1):21-35.
- Bordbar, S., Anwar, F., Saari, N. 2011. High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods—a review. *Mar Drugs*; 9(10):1761-1805.
- Coman, C., Rugină, O.D., Socaciu, C. 2012. Plants and natural compounds with antidiabetic action. *Not. Bot. Horti. Agrobiol*; 40(1):314–325.
- Das, T. K., Banerjee, D., Chakraborty, D., Pakhira, M. C., Shrivastava, B., Kuhad, R. C. 2012. Saponin: Role in Animal system. *Veterinary World*; 5(4):248-254.
- Deng, Y., He, K., Ye, X., Chen, X., Huang, J., Li, X., Yuan, L., Jin, Y., Jin, Q., Li, P. 2012. Saponin rich fractions from *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce with more potential hypoglycemic effects. *J Ethnopharmacol*; 141(1):228-233.
- Diwan, F. H., Abdel Hassan, I. A., Mohammed, S. T. 2000. Effect of saponin on mortality and histopathological changes in mice. *East Mediterr Health J*; 6(2-3):345-351.
- D'Mello, J. F., Duffus, C. M., Duffus, J. H. 1991. Toxic substances in crop plants. Woodhead Publishing.
- El Barky, A. R., Hussein, S. A., Alm-Eldeen, A. A., Hafez, Y. A., Mohamed, T. M. 2016. Anti-diabetic activity of *Holothuria thomasi* saponin. *Biomed Pharmacother*; 84:1472-1487.
- El Barky, A. R., Hussein, S. A., Alm-Eldeen, A. A., Hafez, Y. A., Mohamed, T. M. 2017. Saponins and their potential role in diabetes mellitus. *Diabetes Manag*; 7(1):148-158.
- Elekofehinti, O. O., Kamdem, J. P., Kade, I. J., Rocha, J. B. T., Adanlawo, I. G. 2013. Hypoglycemic, antiperoxidative and antihyperlipidemic effects of saponins from *Solanum anguivi* Lam. fruits in alloxan-induced diabetic rats. *S Afr J Bot*; 88:56-61.
- Faizal, A., Geelen, D. 2013. Saponins and their role in biological processes in plants. *Phytochem Rev*; 12(4):877-893.
- Fiore, C., Eisenhut, M., Ragazzi, E., Zanchin, G., Armanini, D. 2005. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J Ethnopharmacol*; 99(3):317-324.
- Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H. P., Becker, K. 2002. The biological action of saponins in animal systems: a review. *Br J Nutr*; 88(6):587-605.
- Ginzberg, I., Tokuhisa, J. G., Veilleux, R. E. 2009. Potato steroidal glycoalkaloids: biosynthesis and genetic manipulation. *Potato Res*; 52(1):1-15.
- Güçlü-Üstündağ, Ö., Mazza, G. 2007. Saponins: properties, applications and processing. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 47(3):231-258.
- Han, C., Hui, Q., Wang, Y. 2008. Hypoglycaemic activity of saponin fraction extracted from *Momordica charantia* in PEG/salt aqueous two-phase systems. *Nat Prod Res*; 22(13):1112-1119.
- Haralampidis, K., Trojanowska, M., Osbourn, A. E. 2002. Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants, *History and Trends in Bioprocessing and Biotransformation* pp. 31-49, Springer, Berlin: Heidelberg.
- IDF 2018. Diabetes Atlas 8th Edition, <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>, (Erişim Tarihi: 25.03.2018).

- Jang, Y. J., Kim, J. K., Lee, M. S., Ham, I. H., Whang, W. K., Kim, K. H., Kim, H. J. 2001. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of crude saponin fractions from Panax ginseng and Gynostemma pentaphyllum. *Yakhak Hoechi*; 45(5):545-556.
- Kawahito, S., Kitahata, H., Oshita, S. 2009. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol*; 15(33):4137-4142.
- Kim, S.H., Hyun, S.H., Choung, S.Y. 2006. Antidiabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J Ethnopharmacol*; 104(1-2):119-123.
- Lalitha, T., Vishwanatha, S., Venkataraman, L. V. 1990. Oral toxicity of Madhuca butyracea Macb. saponins to albino rats. *Indian J Exp Biol*; 28(7):642-647.
- Lee, K. T., Jung, T. W., Lee, H. J., Kim, S. G., Shin, Y. S., Whang, W. K. 2011a. The antidiabetic effect of ginsenoside Rb2 via activation of AMPK. *Arch Pharm Res*; 34(7):1201-1208.
- Lee, W. H., Gam, C. O., Ku, S. K., Choi, S. H. 2011b. Single oral dose toxicity test of platycodin D, a saponin from platycodin radix in mice. *Toxicol Res*; 27(4):217-224.
- Li, M., Qu, W., Wang, Y., Wan, H., Tian, C. 2002. Hypoglycemic effect of saponin from Tribulus terrestris. *Zhong Yao Cai*; 25(6):420-422.
- Lu, F. R., Shen, L., Qin, Y., Gao, L., Li, H., Dai, Y. 2008. Clinical observation on trigonella foenum-graecum L. total saponins in combination with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin J Integr Med*; 14(1):56-60.
- Lu, J. M., Wang, Y. F., Yan, H. L., Lin, P., Gu, W., Yu, J. 2016. Antidiabetic effect of total saponins from Polygonatum kingianum in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*; 179:291-300.
- Metwally, N. S., Mohamed, A. M., ELSharabasy, F. S. 2012. Chemical constituents of the Egyptian Plant Anabasis articulata (Forssk) Moq and its antidiabetic effects on rats with streptozotocin-induced diabetic hepatopathy. *J App Pharm Sci*; 2(4):54-65.
- Mizui, F., Kasai, R., Ohtani, K., Tanaka, O. 1990. Saponins from bran of quinoa, Chenopodium quinoa Willd. II. *Chem Pharm Bull*; 38(2):375-377.
- Moses, T., Papadopoulou, K. K., Osbourn, A. 2014. Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Crit Rev Biochem Mol Biol*; 49(6):439-462.
- Moses, T., Pollier, J., Thevelein, J. M., Goossens, A. 2013. Bioengineering of plant (tri) terpenoids: from metabolic engineering of plants to synthetic biology in vivo and in vitro. *New Phytol*; 200(1):27-43.
- Nafiu, M. O., Ashafa, A. O. T. 2017. Antioxidant and inhibitory effects of saponin extracts from Dianthus basuticus Burt Davy on key enzymes implicated in type 2 diabetes In vitro. *Pharmacogn Mag*; 13(52):576.
- Netala, V. R., Ghosh, S. B., Bobbu, P., Anitha, D., Tarte, V. 2015. Triterpenoid saponins: a review on biosynthesis, applications and mechanism of their action. *Int J Pharm Pharm Sci*; 7(1):24-28.
- Oishi, Y., Sakamoto, T., Udagawa, H., Taniguchi, H., Kobayashi-Hattori, K., Ozawa, Y., Takita, T. 2007. Inhibition of increases in blood glucose and serum neutral fat by Momordica charantia saponin fraction. *Biosci Biotechnol Biochem*; 71(3):735-740.
- Otto-Buczowska, E., Jarosz-Chobot, P. 2001. Lipid metabolism. I. Role of insulin in lipid metabolism. *Pol Merkur Lekarski*; 10(57):180-184.
- Price, K. R., Johnson, I. T., Fenwick, G. R., Malinow, M. R. 1987. The chemistry and biological significance of saponins in foods and feedingstuffs. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 26(1):27-135.
- Qin, Y., Wu, X., Huang, W., Gong, G., Li, D., He, Y., Zhao, Y. 2009. Acute toxicity and sub-chronic toxicity of steroidal saponins from Dioscorea zingiberensis CH Wright in rodents. *J Ethnopharmacol*; 126(3):543-550.

- Recchia, J., Lurantos, M. H., Amsden, J. A., Storey, J., Kensil, C. R. 1995. A semisynthetic Quillaja saponin as a drug delivery agent for aminoglycoside antibiotics. *Pharm Res*; 12(12):1917-1923.
- Riguera, R. 1997. Isolating bioactive compounds from marine organisms. *J Mar Biotechnol*; 5:187-193.
- Saliu, J. A., Fapohunda, O. 2016. The antihyperglycemic, hepatoprotective and renoprotective potentials of the aqueous extract of *Costuslucanusianus* on streptozotocin-induced diabetic rats. *JALSI*; 4(2):1-10.
- Satman, I., Imamoglu, S., Yilmaz, C. 2012. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*; 98(1):75-82.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B. 2013. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*; 28(2):169-180.
- Sauvaire, Y., Baissac, Y., Leconte, O., Petit, P., Ribes, G. 1996. Steroid saponins from fenugreek and some of their biological properties. *Adv Exp Med Biol*; 405:37-46.
- Song, Y. B., An, Y. R., Kim, S. J., Park, H. W., Jung, J. W., Kyung, J. S., Hwang, S. Y., Kim, Y. S. 2012. Lipid metabolic effect of Korean red ginseng extract in mice fed on a high-fat diet. *J Sci Food Agric*; 92(2):388-396.
- Sparg, S., Light, M. E., Van Staden, J. 2004. Biological activities and distribution of plant saponins. *J Ethnopharmacol*; 94(2-3):219-243.
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., Holman, R. R. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*; 321(7258):405-412.
- Sugden, M., Holness, M. 2011. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: implications for atherogenesis and treatment. *Clin Lipidol*; 6(4):401-411.
- Thakur, M., Melzig, M. F., Fuchs, H., Weng, A. 2011. Chemistry and pharmacology of saponins: special focus on cytotoxic properties. *Botanics*; 1:19-29.
- Thimmappa, R., Geisler, K., Louveau, T., O'Maille, P., Osbourn, A. 2014. Triterpene biosynthesis in plants. *Annu Rev Plant Biol*; 65:225-257.
- Thompson, L. U. 1993. Potential health benefits and problems associated with antinutrients in foods. *Food Res Int*; 26(2):131-149.
- Vishwakarma, R. K., Patel, K., Sonawane, P., Kumari, U., Singh, S., Abbassi, S. J., Agrawal, D. C., Tsay, H., Khan, B. M. 2015. Squalene synthase gene from medicinal herb *Bacopa monniera*: molecular characterization, differential expression, comparative modeling, and docking studies. *Plant Mol Biol Report*; 33(6):1675-1685.
- Wang, T., Choi, R. C., Li, J., Bi, C. W., Ran, W., Chen, X., Dong, T. T., Bi, K., Tsim, K. W. 2012. Trillin, a steroidal saponin isolated from the rhizomes of *Dioscorea nipponica*, exerts protective effects against hyperlipidemia and oxidative stress. *J Ethnopharmacol*; 139(1):214-220.
- Williams, J. R., Gong, H. 2007. Biological Activities and Syntheses of Steroidal Saponins: the Shark-Repelling Pavoninins. *Lipids*; 42(1):77-86.
- Wina, E., Muetzel, S., Becker, K. 2005. The impact of saponins or saponin-containing plant materials on ruminant production A Review. *J Agric Food Chem*; 53(21):8093-8105.
- Xu, R., Fazio, G. C., Matsuda, S. P. 2004. On the origins of triterpenoid skeletal diversity. *Phytochemistry*; 65(3):261-291.

- Xue, Z., Duan, L., Liu, D., Guo, J., Ge, S., Dicks, J., ÓMáille, P., Osbourn, A., Qi, X. 2012. Divergent evolution of oxidosqualene cyclases in plants. *New Phytol*; 193(4):1022-1038.
- Yin, X., Zhang, Y., Wu, H., Zhu, X., Zheng, X., Jiang, S., Zhuo, H., Shen, J., Li, L., Qiu, J. 2004. Protective effects of Astragalus saponin I on early stage of diabetic nephropathy in rats. *J Pharmacol Sci*; 95(2):256-266.
- Yin, X., Zhang, Y., Yu, J., Zhang, P., Shen, J., Qiu, J., Wu, H., Zhu, X. 2006. The antioxidative effects of astragalus saponin I protect against development of early diabetic nephropathy *J Pharmacol Sci*; 101(2):166-173.
- Yoshiki, Y., Kudou, S., OKuBo, K. 1998. Relationship between chemical structures and biological activities of triterpenoid saponins from soybean. *Biosci Biotechnol Biochem*; 62(12):2291-2299.
- Zhang, Y., Lu, S., Liu, Y. Y. 2007. Effect of panax quinquefolius saponin on insulin sensitivity in patients of coronary heart disease with blood glucose abnormality. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*; 27(12):1066-1069.
- Zhao, H. L., Sim, J. S., Shim, S. H., Ha, Y. W., Kang, S. S., Kim, Y. S. 2005. Antiobese and hypolipidemic effects of platycodin saponins in diet-induced obese rats: evidences for lipase inhibition and calorie intake restriction. *Int J Obes (Lond)*; 29(8):983-990.
- Zheng, T., Shu, G., Yang, Z., Mo, S., Zhao, Y., Mei, Z. 2012. Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*; 139(3):814-821.