

İNOSİTOL

Ayla San (x)

ÖZET

Myoinositol suda eriyen plazma ve hücrelerin birleşiminde bulunan bir siklik heksitoldür. Molekül ağırlığı 180 dir. Myoinositol, meso-inositol veya -inositol hepi aynı olup basitçe inositol olarak isimlendirilir. İnositol fosfolipit prekürsörü ve birleşidir. 1965-1977 yılları arasında yapmış olduğumuz yayın taramasında inositolün bilinmeyen yönlerinin çok olması çelişkili fikirlerin ve yayınların ortaya atılması dikkatimizi çekmiştir. Bu nedenle bu konu ile ilgili görüşleri derleyerek aktarmanın faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

TARİHÇE:

İnositol (inos-muscle) 1850 yılında ilk kez Scherer tarafından elde edildi ve kas adale şekeri olarak tanımlandı (1) ve bundan sonra bileşiğin siklik bir hexohidroksi alkol olduğu aynı araştırmacı tarafından saptandı. Genel kimyasal yapısı ise Maquenne tarafından 1887 de bulundu (1,2) ve bir asır önce diyabetli hastalarda normal insanlara göre idrarda fazla miktarda ekstre edildiği saptandı (3). İlk gözlemler, mayalar üzerinde büyümeyi artıran bir vitamin gibi rol oynadığı idi. Sonradan hayvanların beslenmesi için önemli olduğu ve B vitaminleri grubunda olduğu

anlaşıldı (3). Wooley (1944) Wildiers (1902) de bitki ve hayvan dokularında bulunan ve maya hücreleri gelişmesi için gerekli olan, yapısı bilinmeyen bir maddeye Bios adı vermiştir. Bundan sonra yapılan araştırmalarda bu maddenin Bios I ve Bios II olmak üzere iki fraksiyondan ibaret olduğu anlaşıldı. E-ascott 1928 de Bios I, veya mezoinositol ile aynı olduğunu saptadı (1,2). İnositolün B vitaminleri grubuna dahil edilmesi Wooley'in deneyleri ile başlar (1,5). İnositolün vitamin olarak kabul edilmesine karşın yapısında koenzim bulunmaması, bu konuda çelişkili düşün-

celerin ortaya atılmasına neden olmuştur (3,5).

Wooley 1940 da inositolsüz beslenmeye tabii tuttuğu farelerde ağırlık kaybı ve kılların döküldüğünü gözlemiştir (1,2). İnositolsüz beslenmeye tabii tutulan diğer hayvanlarda da büyümenin durduğu üreme bozuklukları, alopesi ve karaciğer yağlanması görülmüştür. Böylelikle 1940 Wooley inositolün memeli hayvanlarda bir gelişme faktörü olduğunu göstermiş, Garvin ve Mc Hery'de 1941 hipotropik rolünü açıklamışlardır. Bu deneylerle inositolün mikroorganizmalar ve memeliler için bir faktör olduğu meydana çıkmış ve bundan dolayı vitamin olarak kabul edilmiştir (1,5). Bir kısım araştırmacılar ise belli şartlar altında lipotropik aktivitesi olduğu kabul etmekte-

dirler (2). Daha sonraki araştırmacılar bu konuya önemli eğilmişlerdir (3-6).

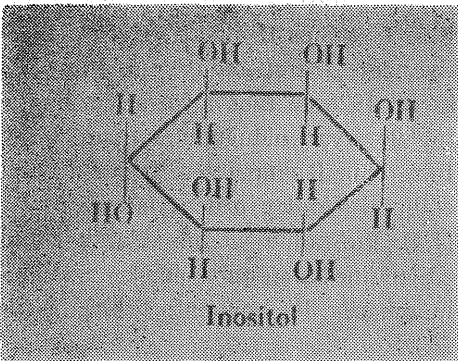
Shepherd, Taylor ve arkadaşları (1974) normal şartlarda büyüme için gerekli olmadığını gösterdiler (7). Buna karşın vücudun gelişim hızının arttığı dönemlerde ve lipid transportunun bozuk olduğu durumlarda, inositolün vücut için gerekli olduğunu savundular (7). Aynı araştırmacılar Kolin'in lipotropik etkisine karşı olarak inositolün ancak bazı şartlar altında, hem deney hayvanlarında hemde insanlar için lipotropik etkisi olduğu görüşünü savundular (3).

Carl C Pfeiffer (1975) ise inositolün B grubunda olup olmadığını henüz indentifiye edilmediğini belirterek, C vitamini B vitamini ile beraber uyku vitaminlerinden olduğunu savunmaktadırlar (9).

KİMYASI:

İnositolün kapalı formülü glukozun aynı ise de ($C_6H_{12}O_6$) yapısı tamamiyle başkadır. İnositol bir hexahidrofloheksandır (Hexahydrocyclohexan) (1,5).

Açık formülü şudur:



Resim : 1

Dokuz stero izomerinden en etkili olanı mezoinositoldur. Optik inaktif olan meso-inoitolde denilmektedir (1,5, 10-13). Myoinositol, Mesoinositol veya İ- inositol hepsi aynı olup, basitçe inositol olarak isimlendirirler (1,5, 10-12).

İnositolün bilinen izomerleri şunlardır (14,15).

1. Myoinosose-2
2. Neoinositol
3. Mukoinositol
4. D- İnositol
5. Scloinositol
6. Alloinositol
7. Myoinositol

KİMYASAL ve FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ:

İnositol tatlı lezzette, beyaz kristalli bir birleşiktir. Optik inaktiftir. Suda erir. Alkol, eter diğer organik eritgenlerde erimez. İnositol solüsyonu kuvvetli asit ve alkalilerde, hidrolize karşı dayanıklıdır. Dihidrate şekli

214°-216°C, anhidre şekli ise 225°-216°C erir. İnositol asetik asit veya sulu solüsyonlarından 50°C nin üstünde anhidre şeklinde ve 50°C nin altında ise dehidrate şeklinde kristalize olur. Molekül ağırlığı 180,16 dır (1-5).

BULUNDUĞU YERLER:

İnositol çeşitli bitkilerde, mikroorganizmalarda insan ve hayvan dokularında, bazan serbest fakat genel olarak birleşik halde bulunur (1-5,9-13).

Memelilerin kalp kasında ve iskelet kaslarında bulunur. Myoinositol adı da burdan gelmektedir (16). Özellikle, maya, meyve, sebze tahıl ve cevizde fazla miktarda bulunur (9). İnositol barsakta absorbe olan inositolün az bir kısmı mono ve trifosforik asit esterleri ise hekso fosforik asit esterleri (fitik asit) şeklinde bulunur. Fitin (Phytin) ise fitik asitin kalsiyum ve magnezyumun tuzudur (17,18). Fitik asit diğer yiyecekler arasında buğday, çavdar, yulaf, fasulye, arpa, pirinç ve pamuk tohumu, keten tohumu ve yer fıstığında bulunur (5,9,15). Köpek balığında çok bulunduğundan dolayı adeta glikojen gibi bir yiyecek karbonhidrat olabileceği düşünülmüştür (9). Fitik asit hayvan ve insan barsaklarında çinko ve kalsiyum absorpsiyonunu azaltır (9,17,18).

İnositol bazı fosfolipitlerin yapısına girer, inositol ihtiva eden bu fosfolipitlere lipositol (inosid) denilir. Karaciğer, böbrek, kas, kalp, dalak, beyin, testiste fazla miktarda bulunur. İnositol karaciğerde proteine bağlı olarak

bulunur (1). Kas inositleri de bir proteine bağlanmıştır. Hücre ve serum inositolleri ise lipitlere bağlanmıştır (12). Diğer izomerlerin tabi olarak bulunmasına karşın, inositolün myo şekli yaşayan dokular içinde dağılmış halde bulunur. Memeliler, yassı kurt, balina, sinek, balık meyva, ıspanak, bakteri, tütün, maya ve yosun gibi canlılar inositol kaynağıdır. Tüm bunlara karşın inositolün biyolojik aktiviteleri hakkın da çok az bilgimiz vardır (9).

10 seneden beri inositol lipitlerinin kimyasal yapısı üzerinde durulmuştur (19). Fakat metabolizmaları hakkında gayet az bilgiler mevcuttur. Bugün özellikle bitki inositolleri üzerinde de kimyacıya bazı işler düşmektedir. Bu gün için iyi bilinen üç tane inosid'in biyokimyası fizyolojik fonksiyonları oldukça ilginçtir. Bunlar fosfotidil inositol, difosfinositid ve trifostoinositid'dir. Fosfoditil inositol yaygın olup, diğerleri ise sadece sinir dokularında bulunur (3-5). İnositol lipitleri ve sinirsel aktiviteleri arasındaki sor ilgiyi içeren araştırmalar yapılmalıdır (3,5-19).

HAYVANLARDA İNOSİTOL DAĞILIMI:

Bazı hayvanlarda inositol bütün dokularda özellikle kalp ve beyinde da-

ha yüksek seviyelerde bulunur ¹⁻⁵ ⁹⁻¹³). Total doku inositol dağılımları üzerinde (¹¹, ¹², ¹⁹) bir kaç çalışma vardır (Örneğin; Pallack Williams 1952) Memelilerde (örneğin: Taylor, ve Mc Kibben 1953) inositolün dokularda serbest dağılımı hakkındaki çalışmaların sonuçları çok şaşırtıcı olmuştur. (Wooley 1942) fare kadavrasında inositolü serbest formda % 60 oranında buldu. Platt ve arkadaşları (1943) de buna benzer neticeler elde ettiler (²⁰). Hipo-fiz ve troid glandlarında yüksek seviyeler saptadılar. Bütün dokulardaki inositol konsantrasyonları plazma değerlerinden yüksekti Serbest inositolün selüler ve ekstrasellüler sıvılardaki değerleri arasında konsantrasyon farkı vardır. Serbest inositol konsantrasyonları laktasyon esnasında daha yüksek bulundu. Karaciğer de ise değişiklik yoktu (^{20,22-26}). Schweinger çeşitli hayvanlarda seminal sıvıda da inositol yüksek oranda bulundu ve büyük bir inositol kaynağı olduğu gösterildi (^{21,26,28}). Diğer bir kısım araştırmacılar da spermatozolar içinde inositolün biosentezi olduğunu saptadılar (²¹). Son zamanlarda, Middleton ve Stchell (1972) hayvanların özellikle (Koç'un) testis sıvısında inositolün büyük kaynağının glikoz olduğunu gösterdiler (Mann, 1964, Eisenberg 1964, Bolden 1964) yapmış oldukları çalışmalarda çeşitli memeli hayvan örneklerinde, seminal sıvıda, erkek üreme organlarında yüksek konsantrasyonlarda myoinositol seviyeleri saptadılar (²⁶). Eiserberg (22) 1967 bilateral nefrektomi yapılan erkek sıçanlarda, kontrolleri arasında glandüler sekresyonlarda, myoinositol düzeyleri birbirine benzer buldular (24, 26). Testis yetersizliğinde inositol konsantrasyonlarının yüksek bulunması şa-

şırtıcı idi (²⁶). Kan myoinositol düzeyi ile karşılaştırıldığında, (11 mg/ml kan-1530 mg/q wet wt testis) idi (26,27). Tali seks organlarında testiste myoinositol biosentezinin daha yüksek olduğu ve testisten direkt transportla myonositel geçtiği ve bu organlarda biriktiği düşünüldü (26). Eldeki veriler kandan direkt biosentez olduğu göstermiştir (21-26-28).

İNSANLARDA İNOSİTOL DAĞILIMI:

Kanda sağlam şahıslarda 0,42-0,76 mg/100 ml. dir (²⁹). Beyin, mide, böbrek, dalak ve karaciğerde sıra ile azalan oranlarda bulunmaktadır. İskelet kasına göre kalp kasında, ise yüksek oranda bulunur. Diğer dokularda da inositol bulunmaktadır (^{1,5}).

İnsan organizmasının inositolde kesin ihtiyacı henüz saptanamamıştır. Fakat vücutta geniş dağılımı, göstermesi inositolün önemli fonksiyonları olabileceği düşündürmüştür (⁹). İnsanda inositolün beslenme veya vitamin etkisi tam olarak saptanamamıştır (^{9,30}). İnositol beyin omurilik sıvısında yüksek oranda bulunur (% 2,7 mg). Bu seviye kandan 4 kez daha fazladır. Göz sıvısında ve lenste de myoinositol bulunmamıştır (^{9,31}).

Burgi ve arkadaşları (1973) beyin omurilik sıvısında serbest myoinositol konsantrasyonlarını 500 hasta üzerinde tayin ettiler (³¹). İlginç olarak yeni doğan çocuklarda yüksek değerler buldular. Bunu takiben yine Burgi ve arkadaşları (1975) beyin omurilik sıvısında 60 bebekte doğumdan 12 ayına dek süren çalışmalarında serbest myoinositol tayinleri yaptılar. Yeni doğan-

larda (32) yüksek inositol konsantrasyonları buldular. (18-81 µg/100 ml.) Yaş arttıkça inositol seviyeleri azalıyordu. Bu durumun merkezi sinir sisteminin olgunlaşması ile ilgili olduğu fikrini savundular (31-32). Plaffenberger ve arkadaşları ise idrar polyolleri üzerine çalıştılar. Yeni doğanlar idrarında erişkinlere göre inositolü yüksek oranlarda buldular. Bu araştırmacılar da beyin omurilik sıvısı ve idrardaki yüksek konsantrasyonları merkezi sinir sistemi dokularındaki inositolün devamlı sentezine bağladılar (31, 32). Myoinositol çoğu kez fosfolipitlere bağlı bulunmasına karşın merkezi sinir sistemi olgunlaşması esnasında özellikle myelinizasyon esnasında meno ve polifosfotidil (phosphotiyil) inositolün metabolit aktiviteleri nedeni ile de beyin omirilik sıvısında, serbest formlarda olabileceği düşünüldü (31). ve miyoinositolün merkezi sinir sistemi olgunlaşmasında önemli rolü olacağı kanısına varıldı.

Serbest myoinositolün önemi henüz anlaşılmamıştır. Beyin omirilik sıvısında yüksek oranlarda bulunmasına karşın, örneğin, ihtiyarlarda, beyin atrofillerinde, epidemik ensefalitlerde ve akut tüberküloz menenjitinde düşük değerler bulunmuştur (31-33).

BİOSENTEZ VE METABOLİZMASI:

İnositol ile glukoz arasındaki kimyasal yapı benzerliği nedeniyle her ikisi arasında metabolik yakınlık olması düşünülmüştür. Fisher tarafından glukoz ve inositol arasında kimyasal yapı yakınlığı tanımlandıktan sonra bitki ve memeli hayvanlarda, glikozun ino-

sitole çevrilmesi özelliği bulunmuştur (34, 35).

1- Glukoz (cyclization) ile inositolün sentezine bir prekürsör olarak hizmet edebilir.

2- İnositol vücutta glikoza çevrilebilir. Açlık ketozisini önlemekte etkisi glikozun etkisinin 1/3 kadardır (1,3,9).

İnositol tüketim insan vücudunda gr/gün olarak tahmin edilmekle birlikte tam olarak bilinmemektedir. İdrarda ise inositol çok az bulunur (9,22, 24). Memeli organizmalarında, Dglikozun, myoinositole çevrildiği saptanmıştır (1,5,34). Bununla beraber organizma içerisinde inositolüne biyosentezi, nede glikozdan yıkım yolu açıklanmadı (34).

Serbest myoisitollerin aktif transportu ve dağılımı bir kaç dikkatli çalışma ile gösterilmiştir (35). Tüm bunlara rağmen serbest myoinositolün fizyolojik önemi, sitoplazmada, karyoplazmada veya seminal sıvıda yüksek oranlarda bulunuşunun nedeni henüz tam anlaşılmış değildir (28, 29).

Myoinositolün ve diğer siklotol ve polyollerin çeşitli hayvanlarda ve E. culide, B. galaktozidaz üzerinde etkileri incelenmiştir (35).

Burton ve Wellsı beyinde glikozun direkt olarak, inositole çevrildiği, gösterdiler. Bu da Spector ve arkadaşlarının (1973) savundukları beyinde iki inositol kaynağının varlığı hipotezine uygundur (36,37).

Spector ve arkadaşları (36, 37) yapmış oldukları araştırmalarda myoinositolün beyin omurilik sıvısı içine transportunu beyin omurilik sıvısı Choroid pleksus, beyinde inositol seviyelerini

araştırdılar. Beyin omurilik sıvı seviyelerini diğer araştırmacılar gibi (31, 33), daha yüksek saptadılar. İnositölün beyinde askorbik asit, 5- metiltetrahid-rofolik asit ve morfigibi davrandığını savundular (32). Bu araştırmacılara göre kandan basit diffüzyonla, plazmadan omurilik sıvısına geçtiği kabul etmemekte, daha ziyade (Carrier-mediate transport mekanizmasının) daha doğru olması gerektiğini, düşünmektedirler (35, 36). Fakat Spector ve arkadaşları 1975 deki verileri bu iki kanıyı ayırt etme olasılığı yoktu (36, 37). Neticeler, beyinde beyin omurilik sıvısında bulunan inositölün büyük bir kısmının orijinini açıklayamamıştır. Sonuç olarak şu olasılıklar üzerinde durulmuştur.

1. Beyinde sentezi

2. Beyine transportu ve beyin omurilik sıvısına plazmadan sekonder transportu.

3. Beyin omurilik sıvısına plazmadan sekonder transportu veya

4. Yukarıdaki üç görüşün birden rol oynadığı idi. Serbest olmayan inositölün beyinden sentezi için zaman 10 gündür (36). Aynı araştırmacıların diğer bir görüşünde, beyinde inositölün iki kaynağı olduğu biri kandan transport olan diğeri ise gerçek yerinde sentez edildiği idi. İnositölün transport yerinin ise saptanamadığı, fakat Choroid pleksus olması olasılığı olduğu fikrini öne sürdüler (36,38).

Sıçan böbreğinden myoinositöl transportu Takenawa ve Tsumita (1974) tarafından araştırıldı ve myoinositöl. membrana bağlanmakta ziyade membranın intravasküler boşluğa giriş yerinde olduğu göstermektedir. Bu da

bize sıçan böbreğinin, plazma membranı "siklitöl taşıyan bir sistem" sahip olduğu kanısını uyandırdı. Hause fare böbreğinde myoinositöl transportunun aktif olarak başladığı ve Na tutulması ve enerjiye dayandığı, phlorozin tarafından inhibe edildiği gösterdi (39).

johstone ve Sung (1967) de myoinositölün aktif transportu "Erlich asit hücrelerinde" bulunduğu ve tutulması Na+ ve K+ seviyelerine bağlı olduğu fikrini savundular (38).

Cospary ve Crane ise sıçan barsağında myoinositölün aktif transportunu gösterdiler ve plazma membranın diğer dokularda da yüksek myoinositöl konsantrasyonlarını aynı seviyede tutulabilmesi için önemli bir role sahip olduğu düşündüler (37, 40).

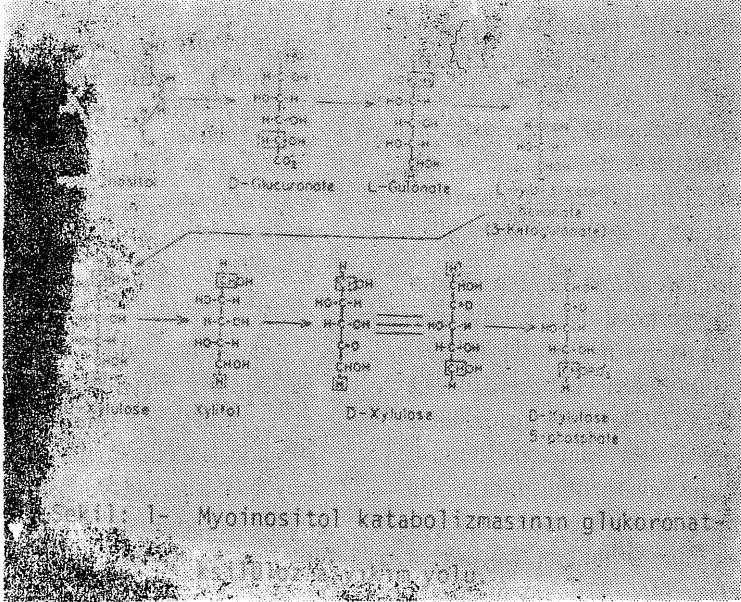
KATABOLİZMASI: Bu konuda yapılan araştırmalarla, böbreğin -inositol katabolizasında rolü olan tek organ olduğu gösterildi (24, 30, 41). Myoinositölün katabolizmasında hayvanlarda böbreğin gayet önemli bir rol oynadığı, inositölün D- glukuronata dönüştüren enzim ve enzim sistemlerinin bulunması ile saptanmıştır (30). Çeşitli araştırmacılar invivo olarak işaretlenmiş inositölün D- glukuroat ve L- glukuronata okside olduğunu göstermişlerdir (30, 41). Fakat inositöl sıçan böbreğinde çok az askorbik asit'e dönüşmüştür.

Burns ve arkadaşları ise sadece böbrekte inositölün glukuranat ve sonra gluonate döndüğü, gluonatu okside edip askorbat'a dönüştürecek enzimin olmadığını saptamışlardır. Howard ve arkadaşları (1967) çalışmalarında inositölün tesirli bir askorbik asit maddesi olmadığını kanıtlamışlardır (30). Bu araştırmacıların fikrine göre bütün

myoinositol katabolizmasının böbrekte olduğu ve çok az olarak, bazı ara madde ürünlerinin kana karıştığı idi. invivo olarak böbreğin inositol katabolizmasında rol oynadığı delili; sıçanlarda nefrektomi yapıldıktan sonra C^{14} bağlı myoinositol enjeksiyonları ile solunumda CO_2^{14} respirasyonun ortadan kalkması ile gösterildi (24, 30, 41, 42).

Böbreklerden başka organların inositolü katabolize ettikleri bugün için görülmemiştir.

Yapılan invivo deneyler bu sonucu doğrulmuştur. İnositol katabolizmasının en tesirli yolu glukuronat - ksiloz, pentofosfat siklusu üzerindedir. Şekil 1 de myoinositolün katabolizması formüle edilmiştir (41).



Resim : 2

İNOSİTOL TAYİN METOTLARI: İnositol tayininde şimdiye dek bir çok metot kullanılmıştır. Mikrobiyolojik, kimyasal biyolojik metodlar bunların bazılarıdır.

Spesifik ve hassas analiz metodlarının eksikliği nedeni ile inositol metabolizmasının bir kısmının anlaşılmasını geciktirmiştir. Eastcott tarafından yeni analitik işlemlerin değiştirilmesi ile maya türlerinin büyümesi için

inositole ihtiyaç duyulmakta olduğu gözlenmiştir (42).

Uzun müddet inositolün metabolizması ile ilgili çalışmalar başarısız bir şekilde yürütülmüştür. Bu çalışmalarda zorluklardan birisi serbest myoinositolün tayini için basit spesifik bir metodun eksikliği idi (43). Mikrobiyolojik metodlar, günümüzde de geçerlidir (43). Bunların enzimatik çalışmalar izlemiştir. Fakat bu gibi mikrobiyolojik

deneyler özel teknik ister ve güçlü bir çalışma gerektirmektedir (44).

Mikrobiyolojik Metotlar: bu metotlarda test organizması olarak en çok *Sachromyces Calsbergensis* ve *Neurospora Crassa* kullanılmaktadır (2). *Kloeskora brevis* mayası kullanılmakla, inositol tayini gerçekleştirilmiştir (23).

Perles ve Colas 1958,1960 inositol less'' *Neurospora Crass*'nın mutantlarının metodu ile plazma ve idrarda kullanılarak inositol tayinlerini, diabetli hastalarda yapmışlardır (22, 23). Daughaday ve arkadaşları 1954 *Sachromyces Carlesbergensis* kullanarak di-yabetli hastaların idrarında inositolü tayin etmişlerdir (45).

Kimyasal Metotlar: Kimyasal metotlarda da myoinositol kantitatif olarak tayini başarılmıştır (14, 42, 46, 67). Myoinositol tayinleri hareketli kağıt elektroforezi (47) ve spektrofotometrik (45). gaz-sıvı kromatografisi, (14, 41, 46, 55) gaz sıvı kromatografisi ile kombine mas - spektrofotometresi (41, 56, 64, 66), ince tabaka (Thin-layer) kromatografisi (46, 47), ile mümkün olabilmektedir. Karbonhidratların gaz kromatografik analizleri son zamanlarda biomedikal araştırmalarda ve klinik problemlerle rutin olarak yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanıldı (46, 55).

Lawrence ve arkadaşları-(1974) inositol tayini için geliştirilen kağıt kromatografik metod tanımladılar (58.59)

Diğer bir kısım araştırmacılar ion değıştirci (ion exchange) resinlerle, siklitoller, Parsiyon (Partition) kromatografisi ile inositol tayinleri gerçekleştirmişlerdir (60).

İzomerlerin tayinleri de yapılabilmiştir (61, 62). Böylece D-L- Chiro-muco inositollerde elde edilmiştir. Williams ve arkadaşları (1971) neo-inositolü dana beyninden izole etmişlerdir. Bunu hem gaz kromatografik ve hemde mass-spektrofotometri ile elde etmişlerdir (64), Angyal ve arkadaşları (1971) ise siklitoller üzerinde çalıştılar. Epi-inositolün pratik sentezini gösterdiler (66). Hipps ve arkadaşları (1971) vücut yağlarında chro-inositol, myo-inositol scyllo-inositollerin gaz kromatografik ve mass spektrofotometik tayinlerini yapmayı başarmışlardır (67).

Ayrıca Kowarski, I. R. (1973) mi-yo, allo-neo, epi-inositollerin total stero-selektif sentezi yapmışlardır (15, 68, 69).

İnositolün Lipotropik etkisi: Kolin ve benzeri metil donörlerin lipotropik etki yaptığı bilinmektedir. İnositolün ise ancak belli şartlar altında hem deney hayvanlarda ve hem de insanlarda lipotropik etkisi vardır.

İnositolün ile yağ metabolizması arasında sıkı bir ilgi inositolün yağ metabolizmasındaki bilinen fonksiyonlarından birisi Lipotropik etkisidir (1, 5,8).

Mezo-inositol izah edilemeyen bir lipotropik etkisi ile tanınır. Proteinini az ve lipidsiz bir beslenme altına konmuş farelerde karaciğer lipidlerini azaltır (4, 5, 10,12). Başka bir lipotropik madde olan kolin ise aynı şeyi az proteinli fakat lipitli bir beslenme ile kolaylıkla yapar. İnositol ise etkisizdir.

Diyet eksikliği ile husule gelen denge sizlikler myo-inositol ilavesi ile tama-

men, esansiyel yağ asitleri ile kısmen düzeltilmiştir (70,71).

Hengsted, D. M. (70) (1973) Gerbillerde myoinositol eksikliğinde intestinal lipodistrofinin geliştiğini çok yakın zamanda gösterdiler. Bu gözlemle ilgili bir çok yayınlar vardır. Henüz tam manasiyle aydınlığa kavuşmamıştır (1-5, 72,70).

Her ne kadar myoinositol ve fosfolipitler önemli bir kaç fizyolojik fenomeni ihtiva ettiği gösterilmişse de, bunların metabolik fonksiyonları henüz karanlıktır (9,70). Verascosun biosentezinde galaktosit transferanzının bir kofaktörü ve fosfotidler gibi mitokondria kontraksiyon faktörüdür. Değişik hücrelerin ve dokuların kapsayıcı poleritesinde myoinositolün rolü olduğu fikri savunulmuştur. Kedi-lerde myokardial adenilat siklazin (adenylate siklaze) nor adrenaline etkisi fosfotidil inositol ile arttığı yeni bir çalışmanın ilginç bulgularını teşkil etmektedir (9).

Sonuç olarak, intresellüler lipidlerin transportu ve mobilizasyonu için fosfolipit birleşimindeki olan inositle gerek duyulmaktadır (71).

Alopesi Tesiri: Cunha ve arkadaşlarına göre diyetten başlıca mısır, soya fasülyesi (inositol) kaldırıldığında sıçanlarda saç kaybı olduğu saptadılar, saç kaybı başın dorsal kısmından başlar, yana kuyruk bölgesine doğru ilerler. Bacaklara doğru yayılır. İnositol verildiğinde ise ters yönde kuyruktan başa doğru alopesi düzelir (9). Pyridoxin ve folikasit preparasyonları ilâve edildiğinde saç kaybı görülmemesi ilginçtir. Bir grup sıçanlarda (inositol + PAPA)

diyeti ilave edilmesi ile sıçan yavrularının yaşamında uzama, bulunur ve annelerin süt sekresyonu artar (2,5).

İnositol ve Nükleik Asit Metabolizması: Eğer inositol muayyen maya çeşitlerine, urasil ile birlikte ilave edilirse büyümeyi artırır. İnositol urasilin transformasyonuna mücade ederek biokimyasal olaya katıldığı görülür. Bu nükleik asitler RNA'sının şekillendirilmesinde önemlidir ki, belkide yakında hafıza zayıflamalarında kullanılabilecektir (9,73). (Pfeiffer 1975) Maya hücreleri inositolden mahrum edildiğinde, dokularda, nukletid koenzim ve sitokrom (cytochrome) sistemlerinin metabolik aktivitelerinin azalması nedeni ile öldükleri gösterilmiştir (9).

Ghosh inositol eksikliğini *sacharomyces, carlsbergensis* mayasında saptadılar. Hücre duvarının yapısının değiştiğini gözlediler (70). Bu mayalarda diğer araştırmacılar inositol eksikliğinde fermentasyon ve oksidasyon aktivitelerinin azaldığını ve nükleotid (nucleotid) koenzim ve sitokrom (cytochrom) seviyelerinin düşük olduğunu saptadılar (9,70,71).

Galaktosemili hastalarda Well ve arkadaşları (1965) ve sıçanlarda Quanma Wells (1965), lipite bağlı myoinositolün ve serbest konsantrasyonlarını düşük ve normal buldular (74). Bu bulgular, sıçanlarda, myoinositolün ve fosfotidil (phosphotidyl) inositolün biosentezi, galaktiol'ün birikimi nedeniyle sıçanlarda inhibe olur. Bu çalışmayı ilk kez beyinde, araştırmayı uygun buldular. Buna neden beyin metabolizmasının yüksek aktivitede olması, galaktosemi ile mental gecikmenin birlikte olmasıdır (Wolf 1962).

Buradaki myoinositol inhibisyon mekanizması sıçan beyrinde galaktoz türevleri ile ilgili direkt toksitesinden olabilir (74-76).

İlginç bir öneride Tsumita, T. ve Sito, M. (1972) (75) tarafından öne sürülmüştür. Bu araştırmacılar, dokularda myoinositol seviyelerini hücre nükleuslarında ve daha yüksek oranlarda da sitoplazmada bulmuşlardır.

Bununla birlikte serbest myoinositolün fizyolojik önemini açıklamamışlardır. Aynı araştırmacılar, myoinositol ilavesiyle, konakçı tümörün vücutta yayılmasını (tumor-growth inhibition factor) önlediğini öne sürdüler. Bu rolü tümörün spesifik hücre yüzlerinin yapısı, myoinositol ile maskelendiğini veya örtüldüğünü belirttiler (77).

Farmakolojik etkileri: İnositolün göze çarpan farmakodinamik etkisi yoktur (3).

Preparasyonlar: Ticari preparatları yoktur. Teropatik kullanımda, yağ metabolizmasında ve transport bozukluğu bulunan hastalarda kullanılırki, faydalı etkisine dair veriler yoktur (3).

Abrahamson, inositol, kolin, metionin, karaciğer ekstraktı ve vitamin B 12 ihtiva eden bir preparasyonu kolesterolü yüksek bulunan 86 yaşlı hastaya vererek kolesterolün önemli seviyede düştüğünün, hastalarda genel durumunun düzeldiğini kaydettiler. Sherber ve Levitis'te 16 serum kolesterol seviyesi yüksek hastada, kolin ve inositol karışımları kullandılar. Tedaviden sonra belirgin olarak seviyelerde düşme saptadılar (9). Buna benzer çalışmalar diğer araştırmacılar tarafından da

gösterildi. Leinwed ve Moore günlük diyet'e 3 gr. inositol ilavesiyle yaşlı şahıslarda total lipidleri ve kan kolesterol seviyelerinde azalma saptadılar. Onlarda inositolün arterosklerozda değeri olabileceğine karar verdiler. Buna karşın insanda her hangi bir hastalıkta tam değeri henüz kanıtlanamamıştır (9). (1975).

Diabetes insipudus gibi poliürisi olan hastalarda insan vücudundan inositol fazla kaybedilir. (9, 43, 44). Hatta aşırı su alanlardada bu kaybı alabilir. Çoğu kez böyle olgulara deney dozlarında 3 gr. veya 50 gr. bir ay müddetle verilebilir.

Pfeifer ve arkadaşları beyin Bio Center'inde inositolün tesirini hem hastalarda, hem de normallerde, beyin dalgaları üzerinde kantitatif olarak araştırdılar. Bu çalışmalarda inositolün tipik antianxite tesirini (librium veya meprobromate benzer) gösterdiler (9).

İnositol gibi yüksek poli alkollerde böyle bir sedatif etki beklenilmektedir. Yüksek dozlarda daha belirgin etki beklenilmektedir. Fakat bu etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Buna karşı Pfeiffer ve arkadaşları (1975) ise C vitamini B vitamini ve inositolü uyku vitaminleri grubuna sokmuşlardır (9).

Hastalara inositol çoğu kez valium ve meprobromat'ın günlük dozlarında verilir. Orta hipertansiyen olan bir vaka'da 1 gr. sabah alındığında gece sedasyon husule geldiği, kan basıncının da düştüğü saptanmıştır (9).

Bu yazarlara göre 2500 kalorilik bir diyet'e 1 gr. inositol ihtiva etmesi gerekir. Pfeiffer ve arkadaşları bu gün beyin ve Bio Centerinde inositolü şizofrenide kullanıyorlar. Ayrıca hipog-

lisemide ve yüksek serum bakır ve düşük çinko seviyeleri olan hastalarda vermektedirler (9). İnositol fosfat esterleri çinko absorpsiyonunu engellerken, saf inositol ise absorpsiyonu kolaylaştırır. İnositol sedatiftir ve çeşitli uykusuzluk ve anksiyete problemlerini çözer. İnositol keza stresstansiyon yüksekliklerini azaltır.

İnositolün 250, 500, 650 mg. lık tabletleri muhtelif formlarda hazırlanabilir. Yiyecekleri sıhhatli saklamak için bunlara muhtelif ölçülerde katılabilir. Çeşitli araştırmacıların görüşlerine göre streslerde C vitamini, pantothenic acid, niacin, inositol, vitamin E, pyrodoksine B₆ vitamin B₁₂ ve folik asidin önemli olduğunu söylemektedirler (9).

Linadyl ve (Hexanicitol) İnositolün nikotinik asit esteridir. Bazı hastalarda kızartı yapması nedeniyle niacin yerine linodyl'in kullanılır.

Arterioskleroz üzerine etkisi: Meso-inositol hexsanikotinat (hexanicotinate) 21 hasta her iki cinsten yaşları

40-76 arasında bulunanlara verildi. Bu hastalara da aterosklerozun çeşitli risk faktörleri vardı. (Hiperlipidemi, sigara alışkanlığı, opasite, sedasyon, stress ve hipertansiyon v.s.) Bir sene bu çalışmaya devam edildi. Bütün hastalara, aynı ortalama dozu alıyorlardı. Hiperlipidemi seviyeleri hastaların % 90 ında (% 21 kolestrol ve % 39 trigliserid) azaldığı ve diğer taraftan da claudication - intermittens ağrısız devrelerin uzadığı saptandı (78).

İnositol ile ilgili antiasid, asetik asit, vitaminler gibi çiğneme tabletlerinde' mannitol laktoz-sukroz yerine expipient olarak inositol kullanılması ile ilgili karşılaştırılmalı diğer bir çalışma yapılmıştır- (78). Deneysel veriler, inositolün, nem kapmaması, fiziksel dayanıklılığı, ağız tadı ve çiğneme tabletlerinin formülasyonu için uygun bulundu (75). İnositol NF, kokusuz, kolay nem almayan, kimyasal dayanıklı, tatlı lezzette toksik olmayan kristal maddedir. Bu siklik alkoller, bütün yaşayan hücrelerde araştırıldı. Toksik olmadığı saptandı (78).

KAYNAKLAR

- 1- CANTAROW, A., SCHEPARTZB; e.d. 4. Biochemistry (W. B. Saunders Company) Philadelphia, London. 1967. pp: 216-219.
- 2- ARAS, K., ERSEN, G.: Tıbbi Biyokimya Vitaminler, Ankara Üniversitesi basımevi, 1967, Sayfa: 115.
- 3- LOUISS, GOODMAN and ALFRED, G.; The Pharmacological Basis of Theuopetics ed, 4. U.S.A. The Macmillan Company 1970 73: 1662
- 4- BAHAGAVAN, N. V. A.: Biochemistry, Com prehensive Review. j. B. Lippincott Company. Philadelphia. Toronto, 1974. 608-609, 738-739.
- 5- WHITE, A., HANLER, P. E-MIL'S.: Principles of Bioccemistry ed. 5. Mccraw Hill Inc. 1973: 1179-80.
- 6- ANDERSON, D. M. and HALUB. J. B. The influence of Dietary inositol on glyceride compostion and

- in livers of rats fed. different fat.
j. nut. 106. 4: 529-36. 1976.
- 7- SHEPHERD, N. P. and TAYLOR:
Proceedings: A reassessment of the
status of myoinositol as a vitamin.
Proc. Nutr. Sov. 33 (2)-63:A-64:
B. Sep. 74.
 - 8- SHEPHERD, N. D. and TAYLOR,
T. G.: Proceedings. The lipotropic
action of myoinositol, Proc. nutr.
Soc. 33 (2): 64:A-65:A sep. 74.
 - 9- PFEIFFER, C. CALL., P. P. D.,
M. D.: Mental and elemental, Nut-
rients. A Physicians Guide to
Nutrition and Health Care Ke-
ats. Publishing Inc. New Canaan,
Connecticut, 1975 pp: 136-146.
 - 10- HAROLD, A.-H.: Review ou phy-
siological Chemistry. Ed. 12. Lange
medical Publication. 1971 pp:
114-115.
 - 11- PAUL SECHER, M. W.: The
Merck Index, Co., Inc. Rahway.
j. U. S. A. 1968, pp: 567.
 - 12- GEIGY, j. R., BASEL, A.: Docu-
menta Geigy Wissenschaftliche
Tabellan. 6. Auflage Switzerland
1960. pp: 439.
 - 13- YENSON, M.: İnsan Biyokimyası
İstanbul Tıp. Fakültesi 1973. Say-
fa: 135-546.
 - 14- WELLS, W.W. Ph. A.: Gas chro-
matography of carbonhydrates.
"Theory and Aplication of Gas-
Chromatography in Industry and
medicine" rune. Stration NeöwYork
1968. 169-181.
 - 15- KOWARSKI, C. R. anu SOREL,
S. A.: Total stereoselective synthesis
of myoallo and epi - inositol, j.
Org. Chem. 1973.
 - 16- MILHORAT, A. D.: In The vita-
mins (editel by W. H. SEBRELL,
j. R., and HARRIS, A. S.) 11:
412. Newyork. 1971.
 - 17- KAUFMAN, H. N. ard KLEIN-
BERG: L.: Affect of ph on cal-
cium binding by Phytic acid and
its inositol phosphoric and its
derivaties and he solubility of their
calcium tsalts Archs. Oral. Biol.
16: 445-460. u971.
 - 1- HILL, C. F.: Phytic acid and se-
rum calcium, The lancet, 7: 769-
1972.
 - 19- LEWIN, M. P. D., BEER, R.:
Prostatic secretion as source of
myoinositol in human seminal flu-
id j. Fertility and sterility 24: 9:
1973.
 - 20- DAWSON, R. M. C. and FREIN-
KELL: The distruibution of free
mesoinositol in mammalian tis-
sues. Including some observations
on the lactating rat. j. Biochem.
78: 606-609. 1967.
 - 21- LEWIN, M.P. D., BEER R.:
Prostatic secretion as the source
of myoinositol in human seminal
fluid. j. Fertility and sterility 24:
9. 1973.
 - 22- PERLES, R., COLAS M. C.:
Determination microbilogique du
mesuinositol sanguin varitaons
normales et pathologiques. Cli-
nica. Chim. Acta: 5: 95-99. 1966.
 - 23- PERLES, R. et COLAS, M. C.:
Etude de l exrection urinaire du
mesoinositol dans quelques af-

- fection. *Bul. Soc. Chim. Biol* 40: 913-921-1958.
- 24- HOWARD, C. G., ANDERSON, L.: Metabolism of myo-inositol in animals. II complete catabolism of myo-inositol 14 by rat Kidney llices. *Archives of Biochemistry and Biophysic*: 118: 332-339.1967.
- 25- PITKANAN, L.: The serum polypolpattern and the urinary polyol excretion in diabetic and in uremic patiens. *Clinica Chimica. Acta*: 38: 221-230. 1972.
- 26- LEWIN, L. and SULIMOVICI, S: The distribution of radio of active myoinositol in the reproductive tract of the the male rat. *j. Reprod. Fert.* 32. 355-359. 1975.
- 27- EISENBERG, F: n-myoinositol, 1-phoshate as product of cyclization of glucose 6-Phosphate and substrate for a spesific phosphatase rat testis. *The journal of Biological chemistry.* 242: 7. 1375-1382. 1967.
- 28- VOLGMAYR, j. K. AMANN, R. O.: The distriubition of free myo-inositol in fluids spermatozoa and tissues of the bull genital tract and observations in its uptake by the rabbit epididymis biology of reproduction. 8: 501-513. 1973.
- 29- SONNE, S. and SOBOTKA, H.: Inositol Content of blood plasma. *Arch. Biochem.* 14: 93. 1963.
- 30- LEMENTS, j. R., R. S. De JESUS, j. R., and WINEGRAD-A. L.: Plasma myoinositol levels in uremia and experimental neuropathy. *Lancet* 1: 1137. 11 1973.
- 31- BURGI, W. et al.: Interference by myoinositol in the determination of protein cerebrospinal fluid. *Klin. Chemklin. Biochem.* 11-10: 432-34. 1973.
- 32- BURGI, W. and CALD, WELL, j.: Highly elevated content of free myoinusitol in the cerebrospinal fluid of neonatel. *Experientia*: 31: 12: 1397. 1975.
- 33- GARCÍA-BUNUEL, L. and GARCIA, BUNUEL, V. M.: Cerebrospinal fluid levels of free myoinositol in some neurological disorbeds *Neurology. (minneap)* 58: 348-350. 1965.
- 34- HAUSER, G. and FHINELLI, V. N.: The biosynthesis of Free and phosphotide myo-inositol from glucose by mammalian slices. *j. Biol Chemistry* 238: 10-1501963.
- 35- NARUMI, K., TAKKENAWA, T. and TSUMITA, T.: B-galactosidase of mammatian tissue. *japan. j. exp. Med.* 43: 317-329: 1973.
- 36- SPECTOR, R., LOREZO, A. V.: The origin of myo-inositol in brain cerebrospinal fluid and cohorid plexus. *journal of Neurochemistry* 22: 354-355. 1975.
- 35- SPECTOR, R. and LORENZO, V.: Myoinositol transport in the central system. *am j. Physiology.* 228-235. 1974..
- 38- JOHNSTONE, M. and SUNG, C. P.: Transport of myo-inositol in Erhlich ascites celles. *Biophysica. Acta.* 135: 1052-1066. 1967.
- 39- TAKKENAWA, T. and TUSITA T: Myo-inositol trasport in P-

- lasma membrane of rat. Kidney Biochemica at Biophysij Acta. 373-106. 114. 1974.
- 40- ANDRANE, F. and HUGGENS, C. G.: Myo-inositol phosphates in a phospho inositide complex from kidney. Biochem. Biopys. Acta 84: 681-693. 1964.
 - 41- HANKES, L. V., and POLITZER, W. A., TOUSTRERO and ANDERSON, L: Myoinositol ccatabolism in human pentrasurics. The predominant role of the glucuronate-xylulose-pentose phosphate pathway. Annalys Newyork Academy. of scinences. 165. 564. 1969.
 - 42- De JESUS, P. V., CLEMENTS, R. S. and WINEGRAD, A.I.: Hipenymoyiinositolemic polveuropahy in rats. A possible mechanism of uremic polyneuropathy. journal of the Neuroloojical Sciences. 21: 237-249. 1974.
 - 43- WELLS, W. W., PITTMAN, T. A. and WELLS, H. j.: Quantitavie analysis of myoinositol in rat tissue by Gas-liquid chromatography Analytical Biochemistry. 458. 1965.
 - 44- PRATT, R., and JOHNSON, E.: Production of pantothenic acid and inositol by chlorella vulgaris and c. pyrenoidosa journal of pharmaceutical sciences. 55: 794-8. 1974.
 - 45- DAUGHADAY, W. and LARNER T.: The renal excretion of inositol in normal and diabetic human beings. j. Clin, Invest. 33: 326-44 332. 1954.
 - 46- WELLS, W.: Gas-chromatography in Biology and Medicine (A ciba Foundation symposium. edited by Roth porter) j. A. Churchill ltd., First publised 104. Gloucesto Place, London, 1969 Vol: 11 pp: 931-942.
 - 47- TATE, M.E.: Speration of myo-inositol pentaphosphates by moving paper electrophoresis. Analytical Biochemistry. 23: 141-145. 1968.
 - 48- ROBERTS, R. N.: JOHNSTON, j. A. and FUHR, B. W.: Gas-liquid choromatography. A method for the xuantitive estimation of myoinositol by gas-liquid. Chromotography. Analytical Biocchemistry. 10: 282-289, 1965.
 - 49- WILLAM, R., SALLY, S.: Neo-inositol in mammalian tissues identification measurement and eny enzymatic syntheses from 6- phosphate. Biochemitry 10: 3491-3499. 1971.
 - 50- SWEELEY, C.C., BENTLEY, R., MAKITA, A. M., WELLS, W. W.: Gas-liquid Chromatography of trimethylsilyl derivatives of sugars and related substance. j. AM. Chem. soc. 85: 2497-1963.
 - 51- LEWIN, L.M., SZEONBERG and LAPKIFKER, E.: Gas chromatographic measurement myo-inositol in human blood cerebros-pinal fluid and seminal fluid. Clinica Chemica Acta. 45: 361-368. 45: 1973.
 - 52- FLINT, D. R., LEE, T. C.: A simple and rapid method fr determination of myo-inositol Gas-liquid chro-

- matography. j. Am. oil Chem. Soc. 42: 1601-1602. 1965.
- 53- WELLS, W. W. T A., PITMAN and WELLS, H. j. Quantitative Analysis of myoinositol in rat tissue by Gas-liquid chromatography Analytical Biochemistry 10: 4581. 1965.
 - 54- CURTIS, H. C. H. and AOTH, M.: Clinical Biochemistry Principles and Methods. Water de C ter Berlin, Newyork, 1974.
 - 55- LEE, Y. C., BALLOU, C. E.: Gas chromatography of inositols as their trimethylsilyl derivatives. j. Chromatog. 18: 144-147. 1965.
 - 56- SEIFFER, R. M.,: Vitamins and other nutriens, journal of AOAC. 55: 6. 1972.
 - 57- CLEMENTS, R. ad STARNES, W. R.: An improved method for the determination of urinary myoinositol by gas-liquid chromatography. Biochem. Med. 12: 200-204. 1975.
 - 58- LEW N, L., MELMEDS, and BANK, H.: Rapid screening test for detection of elevated myoinositol levels in human blood serum Clinica Chemica Acta. 54: 373-379. 1974.
 - 59- MELMED, S., BANK and LEWIN, L. M.: Clinical significance of increases of increased serum levels. j. med. So. 10: 12: 1518-1522. 1974.
 - 60- PAART, E. N., SAMUELSON, O.,: Partition chromatography cyclitons an ion exchange resins. Journal of Chromatography. 85: 193-200. 1973.
 - 61- GODES, j. M.: Gas liquid chromatography of alditol acetates and its applications to the analysis of sugars in complex hydrolysates. j. chromatog. 28: 246-252. 1967.
 - 62- PAULSEN, H. und HÖHNE, N.: Acyloxonium-umlagerung von myo inositol zu einem dikation des muco-inositols. Chem. Ber. 105: 3445-3455. 1972.
 - 63- SHERMAN, W. R., STEWART, KURTEN, M.M.: The measurement of myo-inositol. myo-inositol - 2 and scyllo - inositol in mammalian tissues. Biochemica. et Biophysica. ACTA 158. 1968. 197-205.
 - 64- WILLIAM, R., SALLY, S.: Neo-inositol in mammalian tissues identification, measurement, and enzymatic synthesis from mannose 6-phosphate, Biochemistry. 10: 3491-3499. 1971.
 - 65- WALKER, j. B.: Myo-inositol NAD⁺2 oxidoreductase. Methods in Enzymology Antibiotics. XIII: 433: 1975.
 - 66- ANGYAL, S.J., HICKMAW, R.I.: Cyclitols: Part XXIII. A practical synthesis of cis-inositol Carbonhydrate. Research. 20: 97104. 1971.
 - 67- HIPPS, P.P., HOLLAND, W. and SHERMAN, W. R.: Identification and measurement of chiro-inositol in the American Cockroach. Periplaneta. Americana. Biochemical and Biophysical Research. Communications 46: 5. 1975.
 - 68- ROGAT, P. H.: Preparation of 32 P-labelled. Inositol method he-

- xaphosphate Anal. Biochem. 36: 23. 37. 1970.
- 69- BUCHS, A et CHAROLLAIS, E.: Etude par spectrometric de masse de c-methylinositol. Helvetica Chimica Acta. 56: 11-10. 1973.
- 70- HEGSTED, D. M., HAYES, K. C., HANFORD, H: Inositol deficiency. An intestinal lipodistrophy in the Gerbil. j. Nutr. 10 B-302. 1973.
- 71- HAYASKI, E., MAEDA, T., and TOMITA, T.: The effect of myo-inositol deficiency on lipid metabolism in rats. Biochemica et biophysica Acta 360: 134-145. 1964.
- 72- HASAN, S. H., KAHAGAWA, Y., NISHIGAKI, J., YAGI, K.: Studies on myo-inositol VIII. The incorporation of ³H-myoinositol into phosphatidylinositol of fatty liver. The journal of vitaminology. 17: 159. 169. 1971.
- 73- LEMBACH, K. and CHARALAMPOUS, F.: Metabolic functions of myo-inositol The journal of Biological Chemistry. 242. 11. 2599. 2605. 1967.
- 74- WELLS, H. and WELLS, W. W.: Galactose toxicity and myo-inositol metabolism in the developing Brain. j. Biochemistry 66: 4. 1967.
- 75- SHARMA, C. B.: Selective inhibition of B-galactosidases by myo-inositol. Biochemical and Biophysical Research Communications 43.3.1971.
- 76- NACCARATO, F. M., WELLS, W. W.: Identification of 6. O. B. D. Galactopyranosyl myo-inositol I. A. new form of myo-inositol in mammalian.
- 77- TSUMITA, T., SAITO, M. and NAGAI: Effect of myo-inositol on the induction of experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs. Japans. Exp. Med. 42: 6. 1972.
- 78- NASIR, S.S. and WILKEN, L. O.: Inositol N. F. New excipient for chewable tablet j. Am. Sc. 55. 794-8 66. 1974.