

*Bilim, yaşamı anlamak ve iyileştirmek için var olan bir yöntemdir.*

bilimvebilimadami.com

## Bir Türk Bilim Adamı Erich Frank'ın İnsanlığa Armağanı: Oral Anti-Diyabetikler

Nezih HEKİM<sup>1</sup>, Ayşe ANBER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul

### Biliyor musunuz?

Biguanidlerle tip-II diyabetin tedavi edilebileceğini keşfeden, **Prof. Dr. Erich Frank, Mustafa Kemal Atatürk'ün 1933 üniversite reformu** ile ülkemize gelmiş ve bu toprakların insanı olmuştur. **İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi** hocalarından **Dr. Erich Frank**, sadece müthiş Türk bilim adamları yetiştirmede, keşfi ile milyonlarca tip-II diyabetli insanın da hayatını kurtardı. Kullanım alanı gittikçe genişleyen biguanidler bugün de yeni hayatları kurtarmaya devam ediyor. Eğer bu ülkeden hiç ilaç çıkmadı diye düşünüyorsanız, **Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi** hocalarından **Prof. Dr. Nezih Hekim** ve **Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi** öğrencilerinden **Ayşe Anber**'in kaleminden bu hikayeyi okuyun.



**Erich Frank** 1884 yılında dünyaya gelir. Tıp eğitimini Breslau'da yapar. Wiesbaden Tıp Fakültesi'ni üstün başarı ile bitirir. Strassburg'daki Kaiser Wilhelm Üniversitesi Tıp Fakültesi ile bağlantılı olarak çalışan Wiesbaden şehir hastanesinde Weintraup'un yanında asistan olarak çalışır (1908-1911). Frank orada çalışırken

kimya laboratuvarı şefi Casimur Funck'tır. Frank "Ortostatik Albuminüri" isimli tezi ile Strassburg Üniversitesi'nde doktor (Phd) unvanı alır. Frank önce hekim, sonra doktor, sonra tıpta uzman olmuştur. Frank bu doktora tezi ile bilim dünyasına ilk adımını atmıştır (Erich Frank için kullanılan resim <http://istanbultip.istanbul.edu.tr/tarihce-sayfa-5/> adresinden alınmıştır).

Hikayemiz, Peru'da "Guano" adı verilen kuş dışkısı ile başlıyor. Bakın, kuşun dışkısından insanlık nerelere ulaştı? Guano, Peru halkının kullandığı Quechua dilinde "deniz kuşlarının dışkısı" anlamına gelmekteydi. Guano, uzun yıllar halk tarafından gübre olarak kullanılmış. Daha sonra da bu dışkının kimyasal yapısı öğrenildikçe işler değişmiş ve bu dışkı patlayıcıların yapımında kullanılan stratejik endüstriyel bir ham madde haline gelmiş. Guano, yüksek miktarda amonyum nitrat, fosfat ve potasyum içermekteydi ve içerdiği amonyum nitrat nedeni ile barut yapımında kullanılmaktaydı.

Peru, 1528 yılında İspanyolların işgalinden sonra; 28 Temmuz 1821'de bağımsızlığını kazandı. Bu bağımsızlığını kazanmasında, bu stratejik hammadde, "Peru Guano"nun rolü büyüktü.



Bu resimlerin ilkinde Guano'nun üreticisi Guanay karabattığını (*Leucocarbo bougainvillii*), ikinci resimde de Peru'nun guano üreten en önemli adalarının yerlerini ve isimlerini görmekteyiz (Wikipedia).

1861 yılında bir Alman bilim adamı, büyük kimyager, Adolph Strecker, henüz Kossel, DNA ve nükleotitleri tanımlamadan 100 yıl önce Guano'nun (Peru gübresinin) içerisinde bulunan guanini öğrenmiş ve bu guaninin oksidatif parçalanması ile guanidini izole etmişti.



Adolph Strecker, 1822'de, Almanya, Darmstadt'ta dünyaya geldi, Giessen Üniversitesinde biyokimyanın babası Justus Von Liebig'in öğrencisi oldu (Wikipedia).

Bu bilgi, bizlere, genetik alfabemizin dört harfinden biri olan "G" yani guanin sözcüğünün geçmişi ve guanidin grubunun nereden öğrenildiğini de ortaya koyuyor. Guano'dan izole edilen guanidin, oral anti-diyabetiklerin keşfine doğrudan doğruya öncülük etti mi diye bir soru sorabilirsiniz. Cevabı hayır olacaktır.

Bu keşif sadece guanin ve guanidin olarak adlandırılan yeni iki molekülün Guano'nun içerisinde var olduğunu öğretti. Peki, insanlığa oral anti-diyabetikleri getiren bu süreç nasıl başladı?

### Metforminin Keşfi

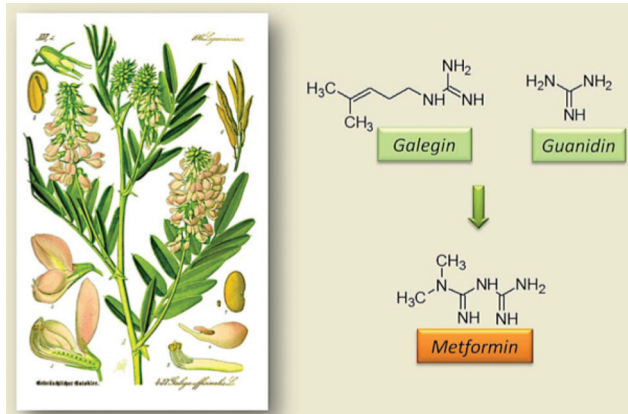
Bütün ilaçlar, hatta bütün kimyasal maddelerin keşfine baktığınızda, keşf edilen maddelerin daima ardı ardına gelişen birtakım olaylar zincirinin sonucunda ortaya çıktığını görürsünüz. Metforminin keşfine baktığınızda metformini keşfeden kimyacıların, Werner ve Bell'in diyabetle, ya da diyabetin tedavisi ile ilgilenmediklerini görürsünüz. Underhill 1914 yılında paratiroidektomiden sonra kan şekerinin düştüğünü ve hastaların hipoglisemik ataklar yaşadığını bildiriyor (Underhill 1914). Burns de 1917 yılında paratiroidektomiden sonra hastaların idrarlarında guanidin ve metilguanidinin arttığını saptıyor (Burns D, Sharpe 1917). Anlaşıyor ki o yıllarda, paratiroid bezleri çıkarılmış hastalarda kas spazmları ile birlikte görülen idrar guanidin düzeylerinin artışı, çok ilgi çeken bir konu. 1915 yılında, Yale Üniversite'sinden C. K. Watanabe de, paratiroid bezleri çıkarılmış hastalarda görülen kas spazmlarının nedenlerini araştıran bilim adamlarından biriydi. Watanabe bu olayı sadece hipoparatiroidizme verilen fizyolojik bir yanıt olarak görmüyor ve altında yatan moleküler değişiklikleri araştırıyordu. O yıllarda guanidinleri analiz eden kolorimetrik yöntemler çok gelişmiş ve her hastalıkta kan guanidinlerine bakmak rutin sayılıyordu. Doğal olarak Watanabe de paratiroid bezi çıkarılmış ve kas spazmları başlamış hastaların guanidinlere bakmış ve kan guanidinlerinin arttığını bulmuş. Tabii ardından da farelere guanidin enjekte edip guanidinin farelerde kas spazmlarına yol açıp açmadığına bakmış. Evet gerçekten de paratiroidektomize farelere guanidinleri verince farelerde kas spazmları ve konvülsiyonlar geliyordu. İşte bu sıralarda kimyacılar yeni guanidin molekülleri sentezlemek, fizyologlar da bu farklı guanidin moleküllerinin etkilerini araştırmak için yarışıyorlardı. 1922 yılında yeni bir biguanid olan metformin böyle bir ortamda doğdu. Yani, kalkış noktası, hiç mi hiç diyabetle ilintili değildi. Watanabe, o yıllarda, bu gün

de bilim adamlarının yaptığı aynı yanlış yapıyor ve hipoparatiroidizmdeki spazmların (tetaninin), paratiroid bezindeki yetmezliğe bağlı bir guanidin artışı olduğunu iddia ediyordu. Hatta Watanabe, bu bulgudan yola çıkarak hipoglisemik konvülsiyonlar da dahil olmak üzere, her türde konvülsiyonu guanidin düzeylerinin artışına bağlıyordu. Neredeyse tetaninin tek nedeninin guanin artışı olduğunu ilan ediyordu. Watanabe, deneyi 1918 yılında tavşanlarla tekrarlamış ve guanidin enjeksiyonlarının tavşanlarda da hipoglisemik konvülsiyonlara yol açtığını göstermişti (Watanabe 1918).

Ne kadar ilginç değil mi, aslında Watanabe kan şekerinin nasıl düşürüleceğini bulmuştu. Ancak bilim böyle bir şeydir. Watanabe bulduğu gerçeğin diyabetik hastaların tedavisi için bir yöntem olduğunu anlatmadığı ve bunu klinik çalışmalarla kanıtlamadığı sürece, sonuçları bu gerçeği göstermiş olsa bile diyabetin tedavisini keşfetmiş sayılmıyordu. Bu onur, 7-8 yıl sonra bir klinik bilimciye, Dr. Erich Frank'a verilecekti.

### Şimdi Bakın, Bir Klinik Bilim Hangi Köklerden Besleniyor?

Aynı yıllarda etnobotanik ile uğraşanlar, orta çağdan beri başta diyabet olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir bitkiden söz ediyorlardı. Ülkemizde “Keçisedefi otu” olarak da bilinen bu bitkiye Almanlar Fransız leylağı, botanikçiler de *Galega officinalis* diyorlardı. Çok yıllık ve otsu bir bitki olan Fransız Leylağı, sadece diyabetin tedavisinde değil, keçilerde süt veriminin artırılmasında da kullanılıyordu. Zaten bu nedenle de, *Galega officinalis* ülkemizde, keçi sedefi otu olarak tanınıyordu.

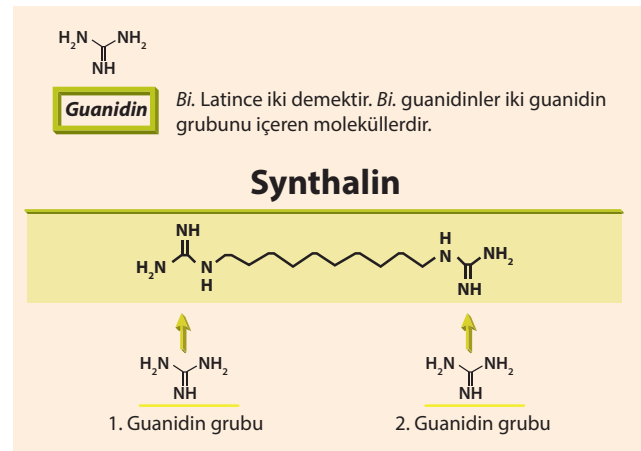


*Galega officinalis*, guanidin, galegin ve metformin  
<http://scienceblog.at/book/export/html/690#.WbFs-Pm-LTIU>

Ortada iki önemli bilimsel gerçeklik vardı. 1900'li yılların başında diyabet tedavisinde kullanılan *Galega officinalis* bitkisinin guanidin bakımından zengin oluşu ve guanidinin hipoglisemik oluşu (Watanabe, 1918). Aslında o yıllarda sahnede adından pek az bahsedilen üçüncü bir oyuncu daha vardı. Paris Üniversitesi'nde bitki biyokimyası ile uğraşan Fransız Eczacı, Georges Tanret. Bu Fransız Eczacı, *Galega officinalis*'in içerisinde şekeri düşürüren aktif bileşenlerin peşindeydi ve 1914 yılında aktif bileşenin galegin olduğunu ilan etmişti.

O yıllarda fizyologlar guanidinin karaciğer için ciddi bir zehir olduğunu ve klinik kullanıma uygun olmadığını biliyordu. Tanret ve Watanabe'nin bulgularından hareket eden Münih Üniversitesi'nden Helmut Müller ve Helmuth Reinwein gibi Almanya'nın en güçlü klinik bilimcileri ve hatta Tanret'in kendi ekibi, 1920 yılında daha az toksik olan galegin alkaloidini denemeye başladılar. Tanret'in kendi ekibi tavşan ve köpeklerde galegin'in kesin hipoglisemik etkilerini ortaya koyarken, klinik bilimciler galegin'in insan-çalışmalarında da şekeri düşürdüğünü ortaya koymuşlardı.

Klinik bilimler, çözilemeyen klinik sorunlarla uğraşır. Ancak, unutulmamalıdır ki, tek başına bir klinik sorunu tanımlamak ve ona bir isim vermekle o sorun çözilemez. Çözüm; fizyoloji, veterinerlik, kimya, biyokimya, genetik, ilaç bilimi, moleküler biyoloji, biyolojik bilimler ve mühendislik gibi farklı alanların bilim ve teknolojileri ile gerçekleştirilir.



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66977#section=Top>

### Sentalinler (Synthalins A and B)

Kısa bir süre sonra sahneye bu problemi çözebilecek iki oyuncu daha çıktı. Breslau Üniversitesi, Tıp Fakültesinde eğitimini tamamlayan ve Minkowski'nin öğrencisi olan Erich Frank ve Breslau Üniversitesi Kimya Enstitüsü'nden Karl Slotta. Her ikisi de Alman Yahudisi ve Breslau'dan (Polonya, Wrocław). Bilindiği gibi, Frank, sadece iyi bir klinisyen olarak değil iyi bir kimyacı olarak da yetişmişti. Biguanidlerin etkilerini bilen Frank, bir kimyacı grupla kimyasal yapısı deca-methyl-diguanidine olan sentalini geliştirdi. Frank, sentalin ile elde ettiği sonuçlarını 1926 yılında yayınlamaya başladı. Frank, çalışmasında Nothmann ve Wagner ile birlikte biguanid olarak sentalini, poliamin olarak da agmatin kullandı ve bu maddelerin hipoglisemik etkilerini tüm detayları ile inceledi, sayısız deneyler yaparak elde ettiği sonuçları yazdı. Slotta da öğrencisi (Tschesche R) ile birlikte benzer deneyleri yaparak sentalinin hipoglisemik etkilerini tüm dünyaya ilan etti (Slotta ve Tschesche 1929a, Slotta ve Tschesche 1929b, Minkowski 1926, Frank 1926, Frank, Nothmann ve Wagner 1926).

Sentalinin agmatine benzer yanları vardı. Sentalinin her iki ucunda birer guanid, agmatinin de amin grupları ve her ikisinin de ortasında uzun bir hidrokarbon zinciri vardı. Bu yeni molekül guanidine oranla hem daha az toksik, hem de daha etkiliydi. İlk başlarda sentalini hastalara verilebilecek hale getiren "Scherring AG/Kahlbaum" kimya ve ilaç fabrikası Frank'ın başarısının ardından sentalini ticari olarak üretmeye ve insanlığın hizmetine sunmaya başladı.

Aslında, Frank doğrudan yeni bir molekül bulmak için yola çıkmamıştı. Başlangıçta Frank da diğerleri gibi bitkinin doğal bir metabolitleri olan galegin ve hatta diğer bilim adamlarının ilgisini çekmeyen, ama gene bu bitkinin bir başka guanidin metaboliti olan agmatin ile ilgileniyordu. Agmatin, Frank'ın çalışmalarına göre hipoglisemik özellikleri olan iyi bir moleküldü. Frank agmatini ticari amaçlı bir ürün olarak çıkarmak üzere Berlin'de Schering/Kahlbaum AG ile çalışmaya başlamıştı. Ancak bu kimya şirketi sentez sırasında deka-metilen bi-guanid (decamethylene diguanide) yapısında bir yan ürünün de agmatinle birlikte çıktığını bildirmişti. Firma Frank'a bu yan ürünü göndererek hipoglisemik olup olmadığını öğrenmek istemişti. Frank, kısa bir zamanda deka-metilen bi-guanidinin hem galegin, hem de agmatinden daha etkili olduğunu, üstelik de yan etkileri bakımından daha iyi tolere edildiğini gösterdi. Artık ellerinde piyasaya sürebilecekleri

daha iyi bir anti-diyabetik molekül vardı. Schering AG, tip-2 diyabetin tedavisi için bu ürünü piyasaya çıkarmakta gecikmedi. Artık tip-2 diyabetin bir tedavisi vardı ve bu ürün diyabetin tedavisinde bir milad olacaktı. Bundan sonra çıkacak her ilaç sentalinden sonraki diyabet ilacı olacaktı. Ancak ilacın halen sindirim sistemi, renal ve hepatik yan etkileri vardı. Frank bu ilacın ticari adını Sentalin-A olarak değiştirdi ve kimyacılarla daha az yan etkisi olan yeni bir ürün için kolları sıvadı. Ortadaki alkil zinciri uzatılmış ve Sentalin-B (dodeka-metilen bi-guanid) yaratılmıştı. Herşeye rağmen yan etkisi daha az yeni ürünlere ihtiyaç vardı. İlaç 1930'lara kadar rakipsizdi (Frank 1927, Frank, Nothmann ve Wagner 1928).

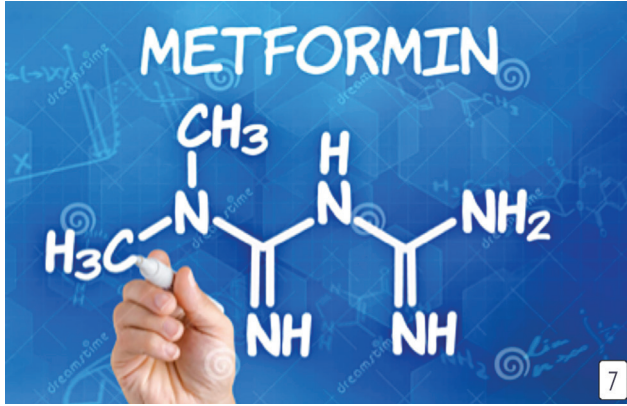
|             |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Guanidine   | $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$                                                                                                                                                      |
| Galegine    | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{NH}_2 \end{array} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$                                |
| Synthelin A | $\begin{array}{c} \text{NH} \qquad \qquad \text{NH} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$                                              |
| Synthelin B | $\begin{array}{c} \text{NH} \qquad \qquad \text{NH} \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_{12} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$                                              |
| Biguanide   | $\begin{array}{c} \text{NH} \qquad \text{NH} \\ \parallel \qquad \parallel \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \end{array}$                                                                                             |
| Metformin   | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \text{NH} \qquad \text{NH} \\ \diagup \qquad \parallel \qquad \parallel \\ \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$                                  |
| Phenformin  | $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - (\text{CH}_2)_2 - \begin{array}{c} \text{NH} \qquad \text{NH} \\ \parallel \qquad \parallel \\ \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \end{array}$ |
| Buformin    | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 - \begin{array}{c} \text{NH} \qquad \text{NH} \\ \parallel \qquad \parallel \\ \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \end{array}$          |

[https://www.researchgate.net/publication/244783582\\_Metformin\\_Its\\_botanical\\_background](https://www.researchgate.net/publication/244783582_Metformin_Its_botanical_background)

Burada Erich Frank'ın ortaya koyduğu gerçek bir inovasyon ve önemli bir anlayış vardı. İnsüline bağlı olmayan diyabet artık tedavi edilebilir hastalıklar sınıfına girecekti ve hastalar sentalin ile oral yoldan rahatlıkla tedavi edilebilecekti. Bunun bir diğer anlamı, ilk oral anti diyabetik ilaçların ortaya çıkmasıydı. Ancak, her şeye rağmen her iki sentalinin de yan etkileri vardı ve diyabet bilimi yeni bir molekülü bekleyecekti.

Artık oral anti-diyabetiklerin yolu açılmış ve artık dünya yeni bir molekülden, metforminden bahis ediyordu.





[https://www.healthstatus.com/health\\_blog/pcos/young-girls-take-metformin-pcos-pros-cons/](https://www.healthstatus.com/health_blog/pcos/young-girls-take-metformin-pcos-pros-cons/)

Metformin de, biguanid yapısındaydı ve iki guanidin molekülü arada bir hidrokarbon zinciri olmadan doğrudan doğruya birbirlerine birleştirilmişti. Ayrıca, galegin molekülünün ucunda olduğu gibi, guanidinlerden birine ait iki hidrojen yerine iki adet metil grubu takılarak, galegin molekülünün ucu taklit edilmişti. Bu tür dimetilbiguanidler Werner tarafından 1922 yılında geliştirilmiş, 1957 yılında Dr. Jean Sterne ile Fransa'da Aron Laboratuvarında metforminin hipoglisemik etkisi kanıtlanarak ilaç haline getirilmiştir. Sterne, metformine, Glucophage (Glikoz yiyici) adını koymuş ve bu ilaç diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aynı yıl (1957) içinde biguanid yapısında olan fenformin (2-N-fenetil karbamidoil guanidin) keşfedilmiş, 1958 yılında da fenforminin klinik çalışmalarına başlanılmıştı. Ancak, fenforminin mide ve barsak üzerine yaptığı yan etkilerinden dolayı ilacın üretimi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından durdurulmuş.

Bunun üzerine aynı yıl içerisinde metforminin üretimine hız verilmişti. İlaç, 1958 yılında İngiltere, 1972 yılında Kanada'da ruhsatlandırılmış, 1994 yılında da FDA tarafından kullanım izni almış, 1995 yılından itibaren de ABD ve tüm dünyada yaygın olarak diyabetin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştı (Werner ve Bell 1921, Werner ve Bell 1922).

Bu arada ilginç bir olay daha geliyordu. Sömürgecilerin Afrika ülkelerine gönderilen askerlerinde uyku hastalığına neden olan Tripanozoma saldırıları görülüyor ve bu parazit saldırıları askerlerin ölümüne neden oluyordu. Sineklerle taşınan ve bir tür protozoa olan tripanozomalar hücre kültür ortamlarına yüksek miktarlarda şeker konmadan çoğaltamıyordu. O dönemde şöyle bir mantık gelişmişti. Madem sentalin şekeri düşürüyordu, şeker olmadan varlığını sürdüremeyen bu parazitin de içine girdiği hücrenin şekeri düşürülebilirse bu parazit öldürülebilirdi. Gerçekten de sentalin verilen hastalarda bu ilaç, parazitte enfekte hastaları tedavi edebiliyordu. Daha sonraları bu molekül üzerinde oynanarak daha etkili diaminidler geliştirildi. Bugün pentamidinler halen uyku hastalığının tedavisi ve AIDS (edinsel immün yetmezlik sendromu) hastalarında pnömokistik pnömonilere yol açan *Pneumocystis jirovecii* enfestasyonlarının tedavisi için kullanılmaktadır (Werner ve Bell 1922, Sterne ve Duval 1959).

Bugün biguanidler (örn. Metformin) öyle bir gelecek vaad ediyor ki, sadece diyabet değil, yarının ihtiyaçlamayı önleyici önlemlerinde ve dejeneratif sinir sistem hastalıklarının tedavisinde de vaz geçilmez bir ilaç olacak ve de Erich Frank ve Türkiye bu hikâyede hep var olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Burns D, Sharpe JS. Guanidine and methylguanidine in the blood and urine in tetania parathyreopriva and in the urine of idiopathic tetany. Q J Exp Physiol 10:345-354, 1917
2. Frank F. Die Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus, Deutsche. med. Wchnschr. 52:2067, 1926
3. Frank F, Nothmann M, Wagner A. Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. Klin Wochenschr 5:2100-2107, 1926
4. Frank E. Über eine synthetische Substanz (Synthalin) mit insulinartiger Wirkung. Naturwissenschaften 15: 213-215, 1927
5. Frank E; Nothmann M; Wagner A. Über die experimentelle und klinische Wirkung des dodekamethylendiguandis (Synthalin B). Klinische Wochenschrift 42: 1996-2000, 1928
6. Minkowski, O.: Synthetische insulin, Klin. Wchnschr. 5:2107, 1926
7. Slotta KH, Tschesche R. Zur Konstitution der Schwermetallkomplexverbindungen des Biguanids. Ber Dtsch Chem Gesell 62B: 1390-1398, 1929 (a)
8. Slotta KH, Tschesche R. Die Blutzucker-senkende Wirkung der Biguanide. Ber. Otsch Chen Gesell 62B: 1398-1305, 1929 (b)
9. Sterne J, Duval D. Effects hypoglycemians de la N-N-dimethyl diguanide. In: Koberdisse K, Jahnke K (eds) Diabetes mellitus. 111. Kongress der International Diabetes Federation. Dusseldorf 1958. Thieme, Stuttgart, pp 443-452, 1959
10. Tanret, G. An alkaloid extracted from Galega officinalis. Compt. Rend. 158, 1182-1184, 1914
11. Underhill FP, Blatherwick NR. Studies in carbohydrate metabolism. VI. The influence of thyroparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. J Biol Chem 18:87-90, 1914

12. Watanabe CK. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. J Biol Chem. 33: 253–265, 1918
13. Werner, E.; Bell, J. The preparation of methylguanidine, and of  $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. J. Chem. Soc., Transactions. 121, 1790-1795, 1921
14. Werner E, Bell J. The preparation of methylguanidine and of b, b-dimethylguanidine by the interaction of dicyanidiamide and methyl ammonium and dimethylammonium chlorides respectively. J Chem Soc Trans. 121:1790-1794, 1922



**PARASELSUS  
(1493-1541)**

Hiçbirşey bilmeyen hiçbir şeyi sevmez.  
Hiçbir şey yapamayan, hiçbir şeyden anlamaz.  
Hiçbir şeyden anlamayan insan değersizdir.  
Oysa anlayan hem sever, hem her şeye karşı duyarlı olur, hem de görür.  
Bir şeyde ne kadar çok bilgi varsa, o kadar büyük sevgi vardır.  
Bütün meyvaların çileklerle aynı anda olgunlaştığını sanan kişi, üzümleri hiç tanımıyor demektir.