

Radix Rauvolfiae

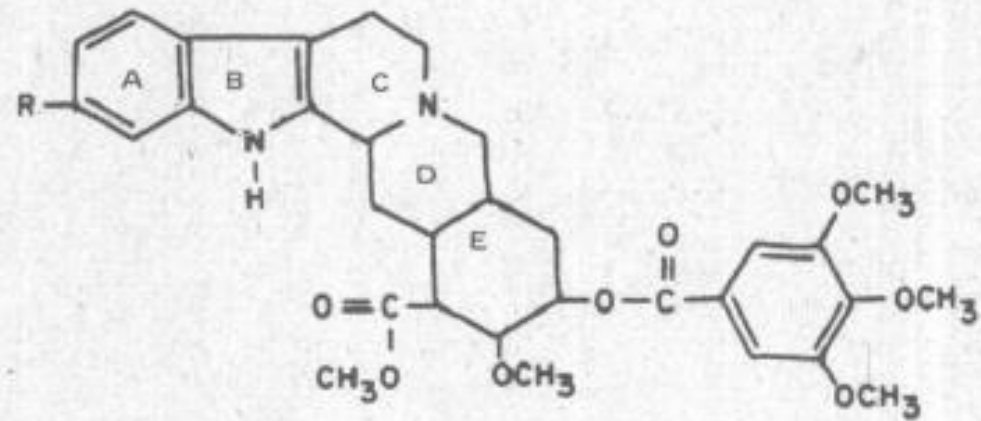
- *Rauvolfia serpentina* (Apocynaceae)
- Kurutulmuş kökler
- Kökleri % 0,15'ten daha az rezerpin-resinnamin grubu alkaloit içermemelidir (rezerpin üzerinden hesaplama)
- Hindistan, Seylan, Güneydoğu Asya
- Rauwolf 16. yy yaşamış Alman Botanikçi
- *Rauvolfia serpentina*; Hindistan'da yüzyıllarca başlıca yılan sokmaları ve akıl hastalarında olmak üzere bir çok amaçla kullanılmıştır



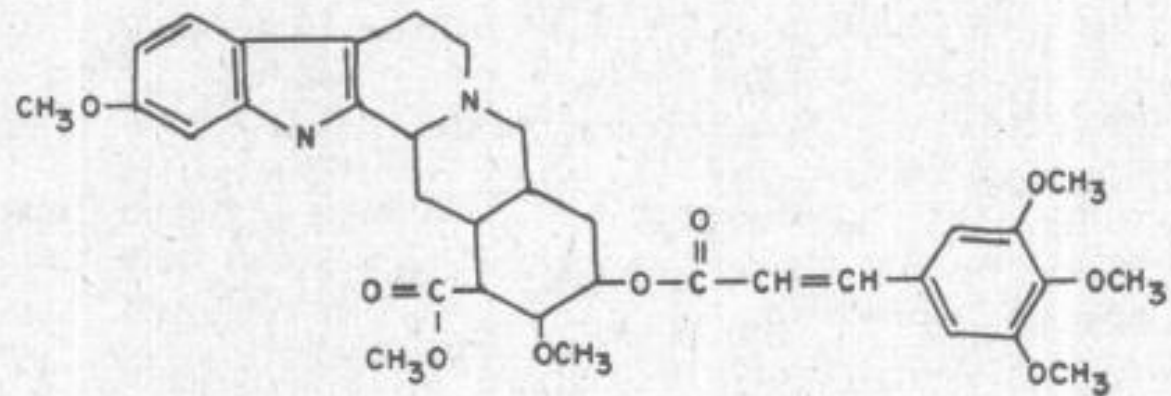
❑ Drogta total olarak % 1-2 kadar alkaloit bulunmaktadır. Kültürde bu miktar %3'e kadar çıkar. Önemli olan alkaloitler rezerpin, dezerpidin ve resinnamin isimli alkaloitlerdir. Bu alkaloitler, drogta **rezerpin** grubu alkaloitleri meydana getirir ve toplam alkaloit miktarının ancak %10'unu oluşturur.

❑ Drogta bulunan bir grup alkaloit de **serpentin** grubu alkaloitlerdir: serpentin, ajmalisin.

❑ 25 *Rauwolfia* türünden 50 kadar alkaloit izole edilmiştir.

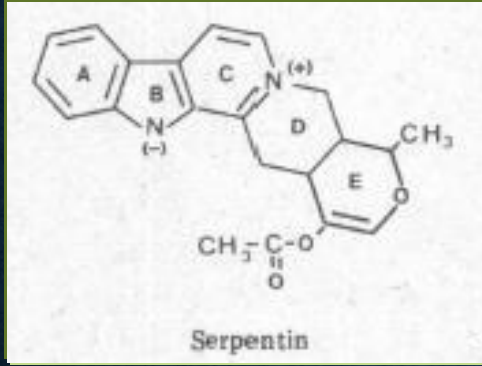


R = CH₃O- Rezerpin
R = H- Dezerpin

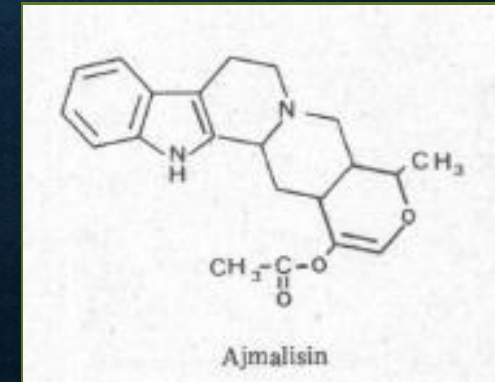


Resinnamin

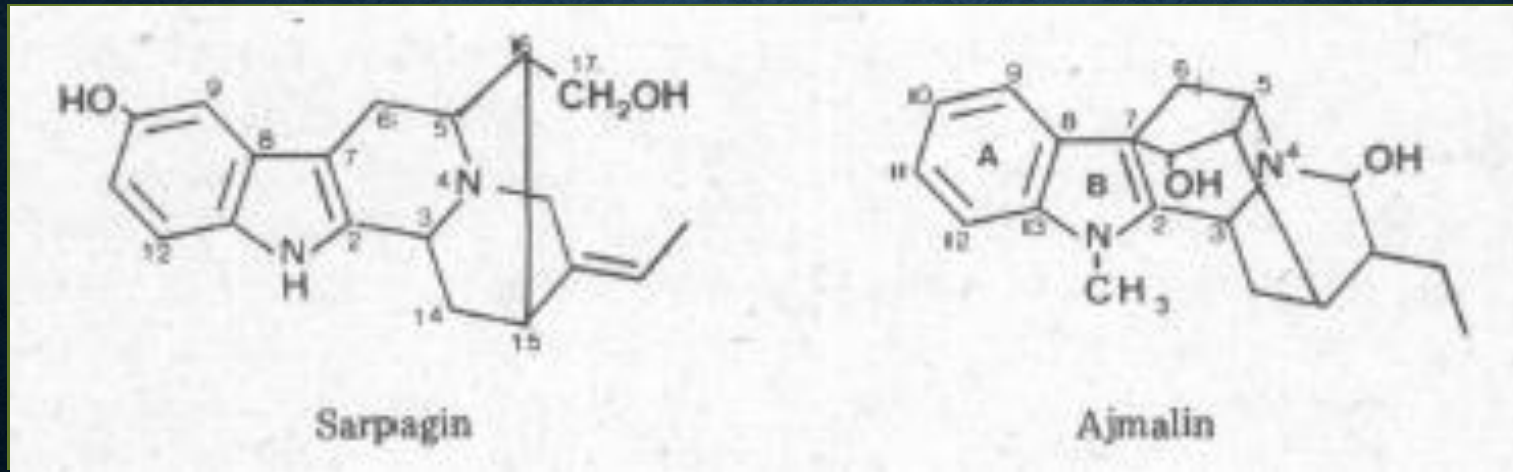
Droзда ayrıca serpentin grubu alkaloidler bulunur, sarı renkli alkaloidlerdir.



Serpentin grubuna benzer tersiyer alkaloidler ise ajmalisin grubunu Oluşturur; rezerpinin (11-metoksi ajmalisin); rezerpilin (10,11 dimetoksi ajmalisin

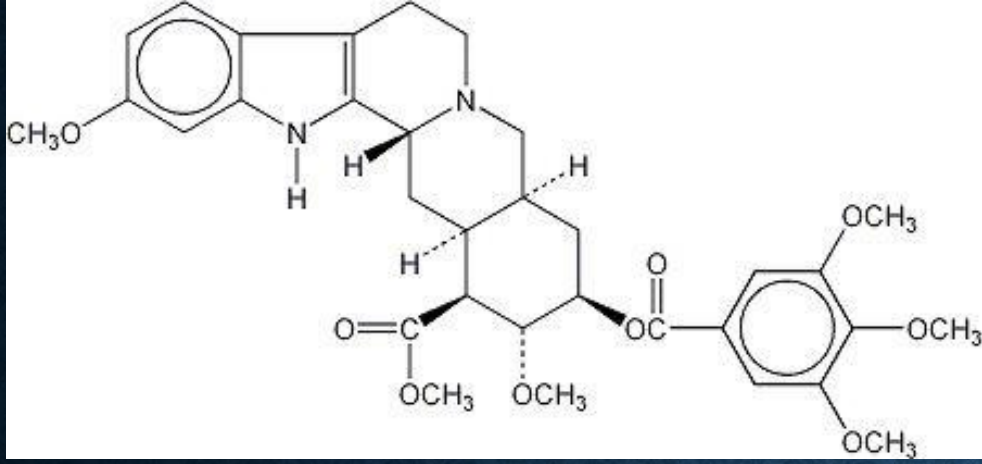


Drođdan değişik yapıda alkaloitler de izole edilmiştir.



Yohimbin izomerleri de bulunmaktadır. Bu alkaloitler rezerpin grubu alkaloitlere çok benzer ancak 18. karbonda süstitüent taşımazlar. Yohimbin *Pausinystalia yohimbe*'den elde edilmiştir ilk olarak 1896 yılında. Yohimbin izomerleri Radix Raouwolfiae için önemli maddeler değildir.





Bu alkaloitler kateşolamin ve serotonin salınımını sağlayarak etkilerini gösterirler. MSS de bu aminlerin salınımını sağlayarak sedatif ve trankilizan özellik gösterir.

Drog: Tansiyon düşürücü ve sedatif etkili.

Toz edilmiş kök, ekstre ve saflaştırılmış alkaloitler hipertansiyonun kontrolü ve tedavisinde önemlidir.

Rezerpin; sinir sistemi sedatifi olarak da tesir eder ve şizofreni, paranoya tedavisinde kullanıldıktan başka bu alkaloitten adale rölaksanlarıyla beraber, sedatif olarak da yararlanılmaktadır. Dezerpidin ve resinnamin, rezerpinden daha az sedatiftir. Daha çok hipotansör olarak kullanılırlar

Etki → Hipertansiyonda kan basıncında kesin bir düşme oluşturur. Nabız sayısını düşürür ve bir miktar öfori oluşturur.

Kullanılış → Orta derecedeki genetik hipertansiyonda ve diğer ajanlarla beraber daha şiddetli hipertansiyonda kullanılır. Şizofrenide ajite semptomları gidermek için diğer antipsikotik ajanların tolere edilemediği durumlarda kullanılır.

Resinnamin; Orta derecedeki genetik hipertansiyonda etkilidir

Dezerpidin; 11-dezmetoksi-rezerpin (Rezerpin gibi kullanılır)

Dezerpidin ve rezerpin tiazid diüretik ve diğer anti-hipertansif ajanlarla beraber kullanılır.

Rezerpin; Beyaz veya hafif sarı renkli, kokusuz, kristal toz, ışığa maruz kaldığında rengi yavaşça kararır.

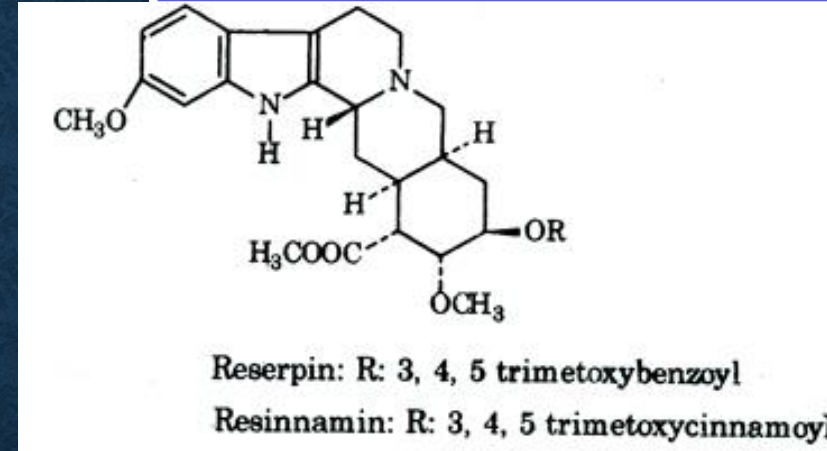
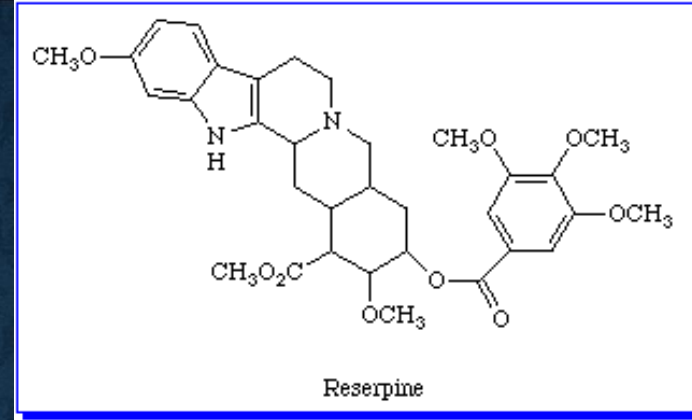
Rezerpin ticari olarak 4 farklı türden elde edilir

R. serpentina (rezerpin + resinnamin)

R. micrantha (rezerpin + resinnamin)

R. tetraphylla (rezerpin + dezerpidin)

R. vomitoria (rezerpin) Daha çok kullanılan tür



Rezerpin sentetik olarak elde edilmiştir ancak çok pahalıdır. Bu nedenle doğal olarak elde edilir.

Triserpin Draje 0.1 mg – Türkiye’de satıştan kalkmış

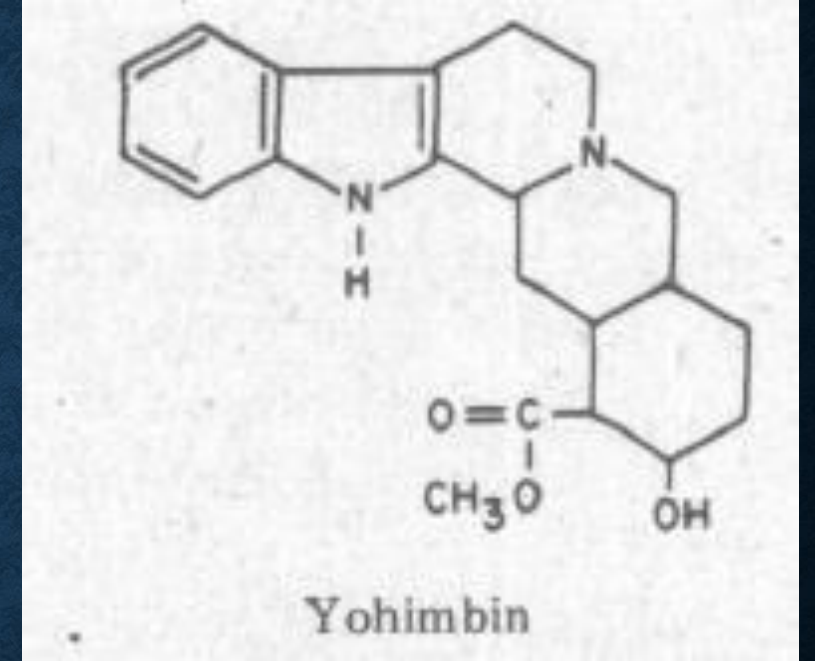
Regroton Tablet 0.25 mg

CORTEX YOHIMBAE

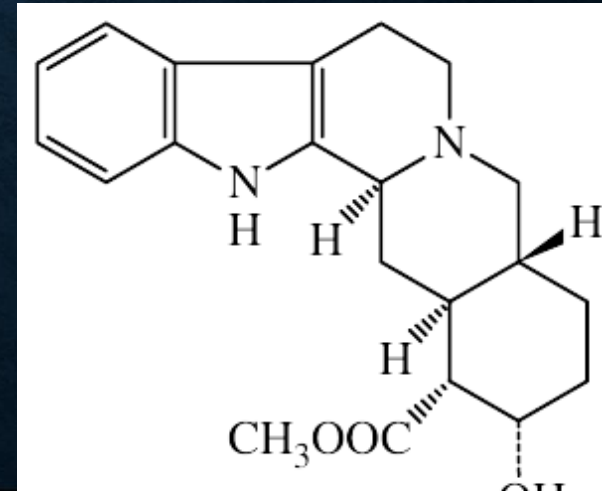
- Rubiaceae familyasından *Pausinystalia yohimba* bitkisinin kurutulmuş gövde ve dal kabuklarıdır.
- Bitki 30 m kadar yükselebilen bir ağaç olup anavatanı Batı Afrika'nın tropik ormanlarıdır. Kamerun, Gabon, Fransız Kongosu'nun ormanlarında doğal olarak yetişir.
- Kabuklar güneşte kurutulur. Bunlar kınakına kabuklarına benzer ve muntazam olmayan parçalar halindedir.

CORTEX YOHIMBAE

- %1-6 alkaloit taşır; ana alkaloit **yohimbin**dir; ayrıca izomerleri de vardır; kornanthin, psödo-yohimbin, alloyohimbin.
- Yohimbin α -adrenerjik reseptörleri bloke eder. Vazodilatatör etkide bir bileşiktir. Bu vazodilatasyon daha çok genital organlarda görüldüğünden afrodisiyak olarak kullanılır.
- Düşük dozda hipertansör, yüksek dozda hipotansör ve periferik vazodilatatördür,



- Afrodisiziyak etki → İmpotense karşı kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda kesin sonuç alınmadığı için etki tartışmalıdır. Obezite ile ilgili araştırılmıştır ama sonuçların çoğu negatiftir.
- **Yohimbin hidroklorür**
- Yohimbin hidroklorür 20 yy'ın başından beri piyasadadır. Sempatolitik etkisi nedeniyle vazodilatatör etkilidir. MAO inhibitörüdür. Periferik damarları genişletir ve tansiyonu düşürür. Afrodisiziyak etkisi vardır. Düşük tansiyonlu, diyabetlilerde, kalp, karaciğer ve böbrek hastalarında kullanılışı kontrendikedir.



Herba Catharanthi



- ❖ *Catharanthus roseus (Vinca rosea)* (Apocynaceae)
- ❖ Madagaskar'ın yerli bitkisidir; bütün kıtaların tropik bölgelerinde yetişmektedir. Süs bitkisi olarak yetiştirilir. Çiçekler menekşe, kırmızı, beyaz renkli.
- ❖ Alkaloid elde etmek için bitkinin Çekya, Romanya ve Macaristan'da kültürü yapılmaktadır

Herba Catharanthi

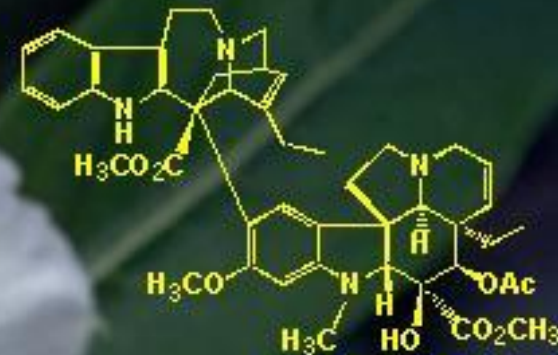
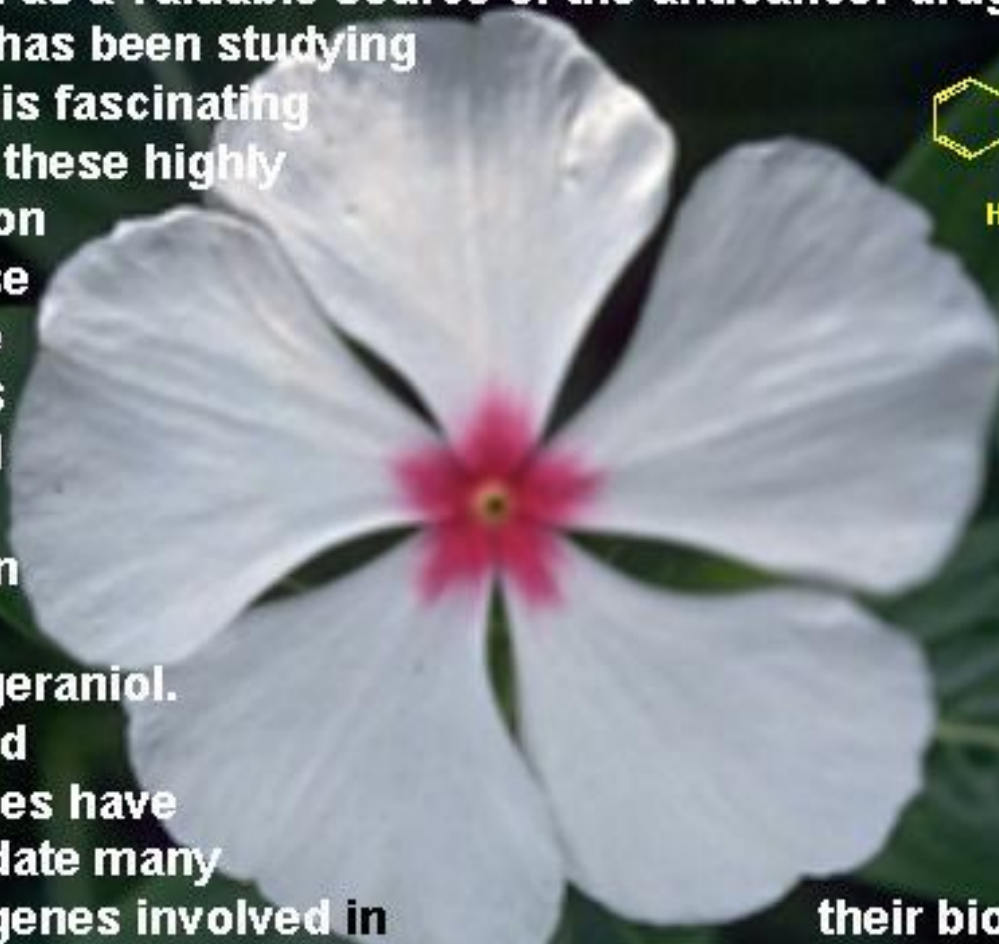
- Aslında halk ilacı olarak hipoglisemik (antidiyabetik) amaçla kullanılmaktadır. Ancak bu etkisi araştırılırken bitkinin farklı fraksiyonlarının sıçanlarda periferik granülositopeni ve kemik iliği depresyonu yaptığı gözlenmiştir.
- Daha sonra Eli Lilly Firmasında Svoboda ve ark. tarafından Vinblastin, Vinlörösin, Vinrosidin ve Vinkristinin onkolojik etkileri kanıtlanmıştır.

FIG. 1: A medicinal plant that saves lives

The leaves and stems of the Madagascar periwinkle (*Catharanthus roseus*) have been used as a valuable source of the anticancer drug, anhydrovinblastine.

Our laboratory has been studying how & where this fascinating plant produces these highly toxic cell division inhibitors. These compounds are indole alkaloids that are derived from the amino acid, tryptophan and from the monoterpene, geraniol. Biochemical and molecular studies have helped to elucidate many aspects of the genes involved in

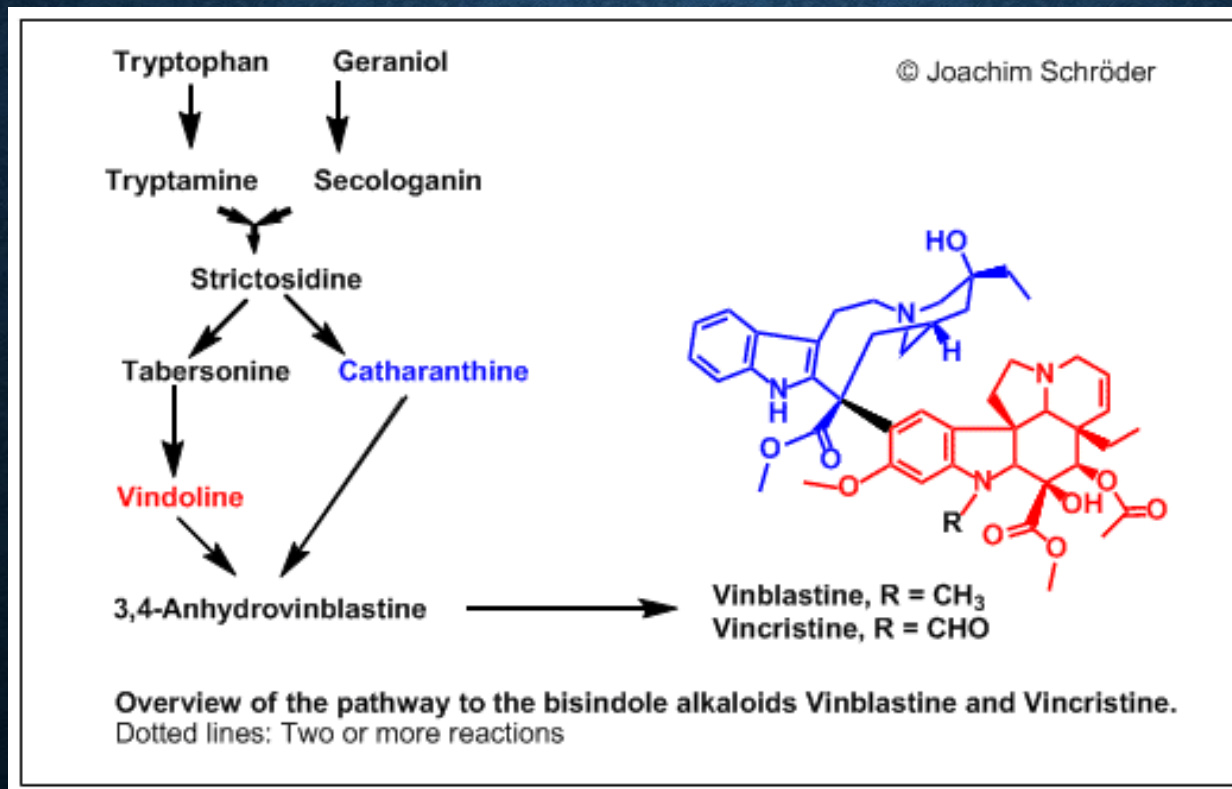
their biosynthesis. These studies have revealed how specialized “cell factories” are involved in realizing the expression of this pathway. In addition, the whole process of gene expression appears to be highly coordinated and is under developmental control.

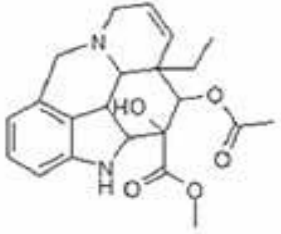


Anhydrovinblastine
Antineoplastic agent

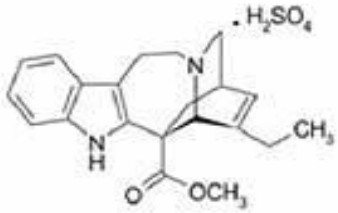
Herba Catharanthi

- 90'dan fazla farklı alkaloid izole edilmiştir. Antikanser bu alkaloidler bisindol yapıdadır. İndol (katharantin)+ dihidroindol (vindolin). Kolşisin gibi hücre bölünmesini metafazda durdurur. Bu alkaloidler onkolojide kullanılmaktadır.

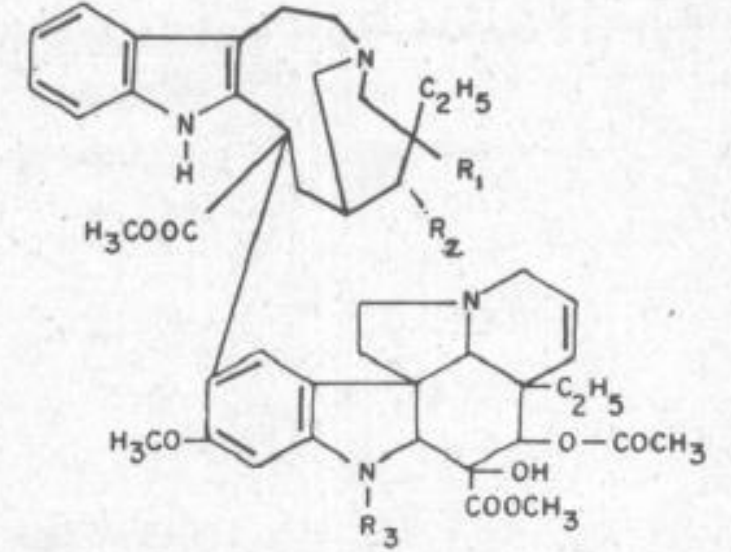




vindoline



catharanthine



- R_1 OH, R_2 H, R_3 CH₃ Vinkalökoblastin (= Vinblastin)
 R_1 OH, R_2 H, R_3 CHO Lörökristin (= Vinkristin)
 R_1 H, R_2 OH, R_3 CH₃ Lörözidin (= Vinrozidin)

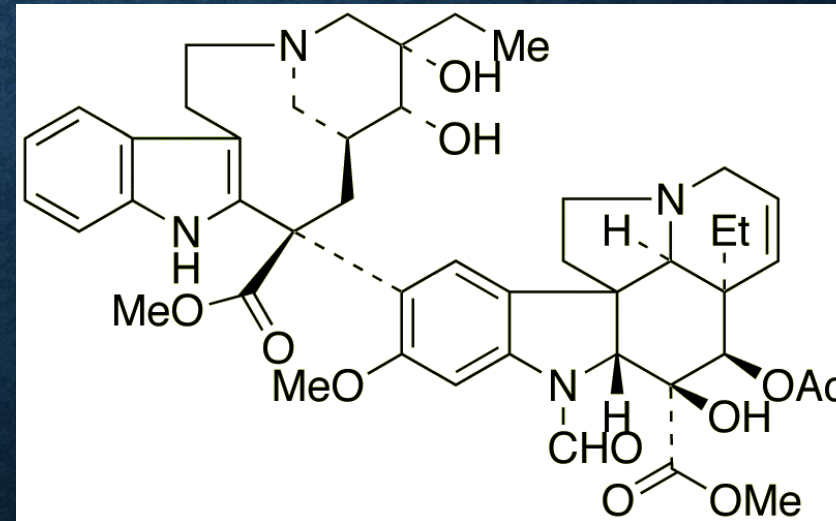
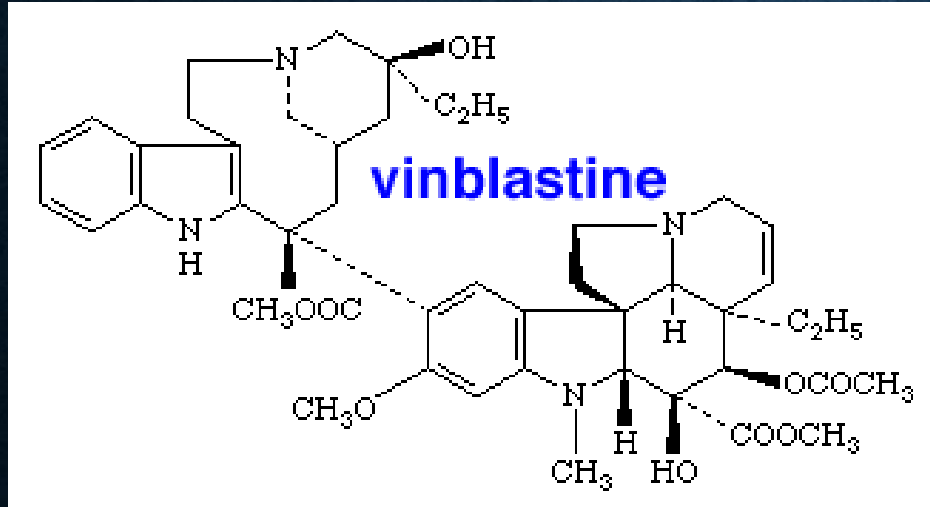
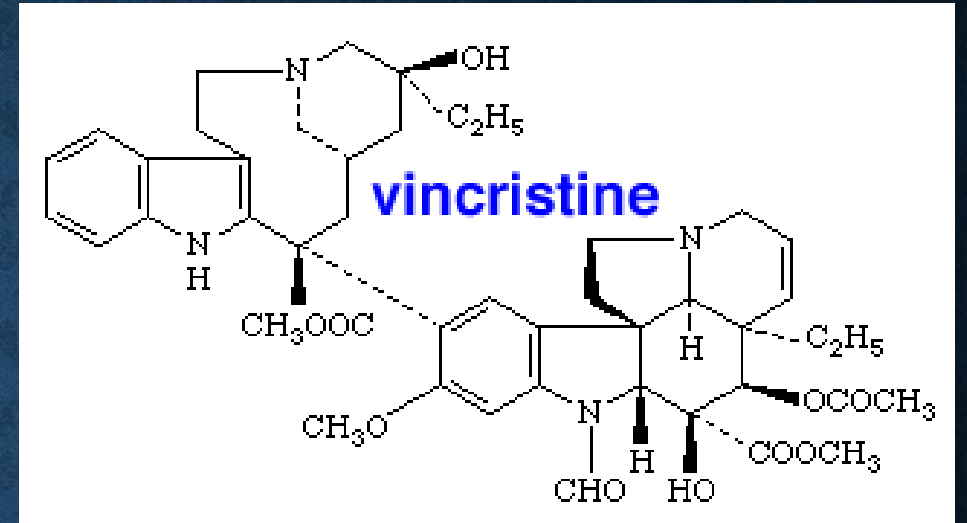
Drog %0,2-1 kadar total alkaloit içerir. Kökler de alkaloit bakımından zengindir. İNDOL ALKALOİTLERİ! Vinblastin (Vinkalökoblastin) ve vinkristin (lörökristin) majör alkaloitlerdir.

% 0.2-1 alkaloit içerir.

Vinkalökoblastin (vinblastin)

Lörokristin (vinkristin)

Lörozin (vinrozin)



Kullanılış;

Vinblastin Hodgkin hastalığının tedavisinde ve non-Hodgkin lenfomada kullanılmaktadır.

Vinkristin çocuklarda akut lenfoblastik lösemi, diğer lenfomalar, küçük hücreli akciğer kanseri, boyun ve meme kanserinde kullanılır.

Vinkristin vinblastin ile kıyaslandığında etkisi daha yüksektir ancak daha nörotoksiktir.

VİNBLASTİN:

Habis Lenfomalar:

- ❖ Hodgkin hastalığı,
- ❖ Non-Hodgkin lenfomalar.
- ❖ Hormonal tedaviye refrakteer meme kanseri
- ❖ Akciğer kanseri, cilt , ağız boşluğu ve dilin epidermoid karsinomları,
- ❖ Over kanseri,
- ❖ Plasentanın koryo karsinomları,
- ❖ Leterer-Siwe hastalığında endikedir.

✓ **VİNKRİSTİN:**

- ✓ Akut lösemi.
- ✓ Hodgkin's, non-Hodgkin's malign lenfoma
(lenfositik, mikst hücreli, histiositik indifransiyel,
nodüler ve diffüz tipleri),
- ✓ rabdomyosarkom, nöroblastom,
- ✓ Wilms tümörü, ostejenik sarkom, mikozis
fungoidez,
- ✓ Ewing sarkoma,
- ✓ meme kanseri, habis melanoma, küçük hücreli
akciğer kanseri ve çocukluk çağı jenital
tümörlerinde de kullanılır.

Vinkristin sülfat;

Oncocristin 1 ve 2 mg/ml IV enjeksiyon

Vincristine Sulphate 1 mg

Vincrisitne 1 mg

Vincrisitne Sulphate DBL 2 mg

Vincristine-Teva 1 mg

Oncovin

Vincasar Pfs

Vinblastin sülfat;

Vinko 1 mg

Alkaban-AQ

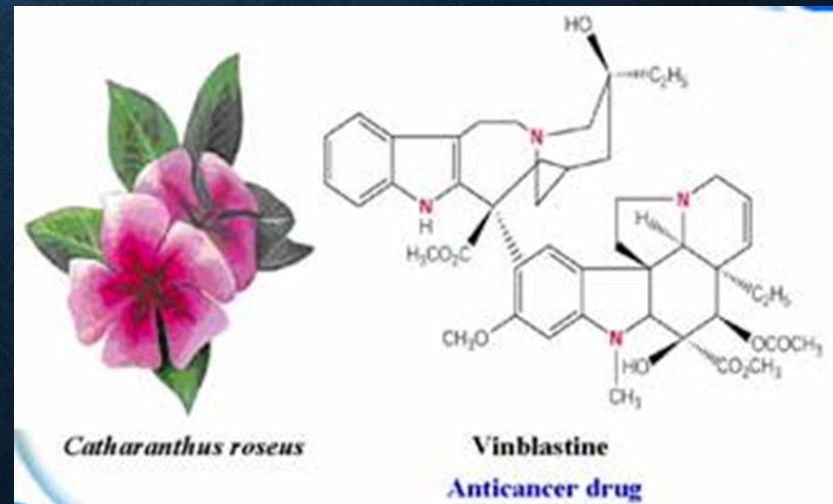
Velban

Vinorelbin, daha yeni oral yolla kullanılan, yarı sentetik bir türevidir, 8'-norvinblastinin anhidro türevidir ve daha geniş antikanser aktiviteye sahip ve daha düşük nörotoksik aktiviteye sahiptir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve metastatik meme kanserinde etkilidir (Cisplatinle kombine).

Vindesin, yarı sentetik türev, çocuklarda akut lenfoblastik lösemide kullanılır.

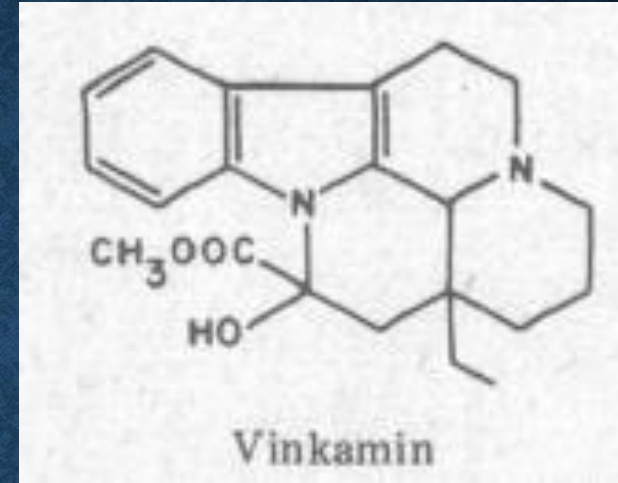
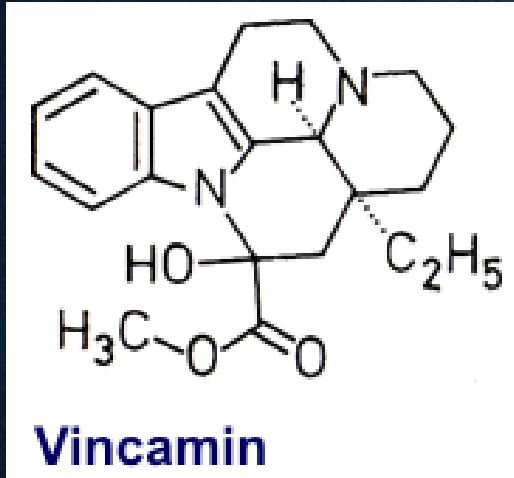
Vindesin-ELDISINE

Vinorelbin-NAVELBIN



HERBA VINCAE

- *Vinca minor* (Apocynaceae) bitkisinin toprak üstü kısımları.
- Bitki Orta ve Güney Avrupa'da yetişmektedir. Türkiye'de yetişir.
- Yapraklarını dökmeyen bir bitki, sürünücü rizoma sahip
- Mavi renkli çiçeklere sahip, %0,4-0,9 alkaloid taşıyor.



En önemli alkaloidi vinkamindir. Beta-karbolin halkası içerir (indol ve kinolizidin halkalarının kondensasyonu ile meydana gelir).

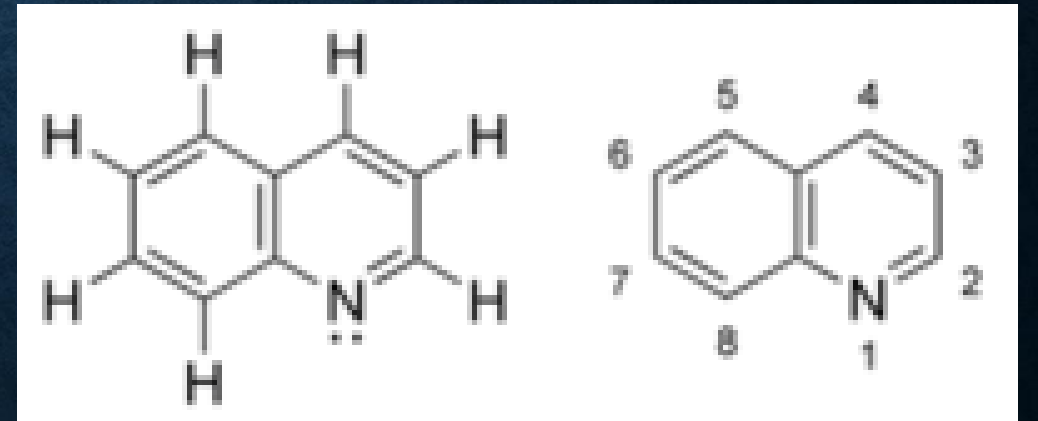
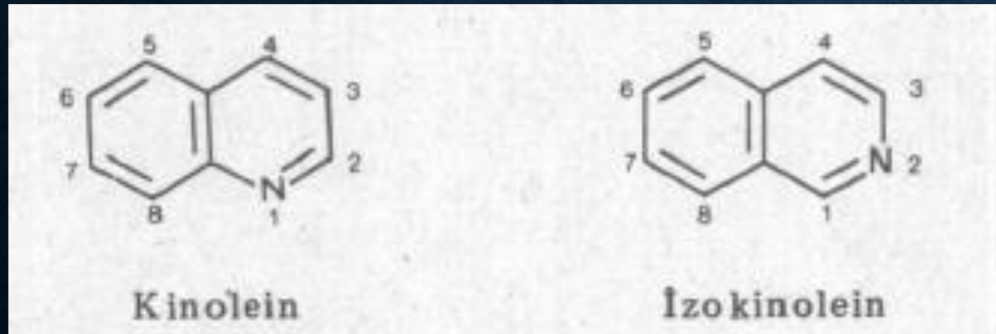
Kullanılış;

Vinkamin oral yolla etki gösterir,

- Arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır.
- Zihinsel kabiliyeti arttırıcı ekilidir, bu amaçla kullanılan preparatlarda yer alır.

KİNOLEİN ALKALOİTLERİ

- Kinolein; benzopiridin izomerlerinden biridir. Azotu α konumda taşır. β konumda taşıyan izomerine izokinolein adı verilir.
- Kinolein halka sistemi birçok alkaloidin yapısında vardır. Ancak kına kına alkaloidlerinde kinolein halkası bağımsızdır.



CORTEX CINCHONAE

Kınakına kabuğu

Cinchona türlerinin gövde kabukları değişik *Cinchona* türlerinin hibritlerinden oluşmaktadır. Kolombiya, Ekvador, Peru ve Bolivya'ya özgü büyük ağaçlardır. *C. succirubra* varyeteleri ve hibritleri % 6.5 tan az alkaloid taşımamalıdır. Bunun % 30-60'ı kinin tip alkaloidlerdir.

Cinchona gövde kabuklarının ve içerdikleri alkaloidlerinin önemi malarya tedavisinde kullanılmasıdır. Ancak sentetik ilaçların bulunması ile önemi bir miktar azalmıştır.

Doğadan toplama yerine artık kültürü yapılmaktadır. Güney Asya'da, Endonezya ve Hindistan önemli *Cinchona* üreticileridir. Tanzanya, Kenya, Guatemala ve Bolivya'da da kültür yapılmaktadır.

TARİHÇE

- **Sıtma**, ya da diğer adlarıyla **Bataklık Humması** veya **Malarya**, *Plasmodium* türü tek hücreli parazitlerin gelişimlerini tamamlamak amacıyla konak olarak kullandıkları Anofel türü sivrisineklerin insan ve hayvanları sokmasıyla (ısırmasıyla) kana geçer, alyuvarların içine girip çoğalır ve alyuvarları patlatırlar. Hastalık hafif baş ağrısı, sırt ağrısı ve kırıklık ile başlar, şiddetli üşüme ve titreme, yerini kusma, kasılma, şiddetli ateş ve terlemeye bırakır. Bu belirtiler ya hergün, ya üç günde bir, ya da dört günde bir nöbetler halinde gelirler.

- Kına kına ile ilgili ilk belge Güney Amerika'da yaşayan Pedro de Calancha tarafından 1663 yılında yazılan "Chronicle of St. Augustine" (Sen Ogustin Vakainamesi) adlı eseridir. Ekvador'un Loxa bölgesinde yetişen "**Humma Ağacı**" adlı bir ağacın kabuklarının iki küçük gümüş, lira ağırlığındaki miktarının kaynatılıp içilmesiyle sıtmanın iyileştiğini yazılmıştı.

- En meşhur hikaye ise Peru Genel Valisi'nin karısı
- Kontes Chinchon ile ilgili olandır. Hikayeye göre,
- 1638 yılında Kontes sıtma hastalığına yakalanır.
- Izdırabını dindirmek için yapılan tüm çabalar etkisiz
- kalırken, Loja Valisi bunu duyar ve kendisine bir kutu
- Kınakına Kabuğu gönderir. Sonuçta kontes iyileşir.
- İspanya'ya döndükten sonra kontes bu ilacı ihtiyacı olan
- herkese verir ve ilaç kısa sürede "**Kontessa Tozu**" adıyla meşhur olur.
- Ancak bu hikayenin doğru olmadığı tarihçiler tarafından kanıtlanmıştır.

- 1670 yılında Londra'da genç bir tıp öğrencisi ve eczacı çırağı olan Robert Talbor, Ateşli Hastalıklar Mütahassısı olduğunu duyurarak süratle ün kazanmaya başladı. **"Piretoloji, ya da sıtmanın sebebi ve tedavisi"** adlı bir de kitap yazan Talbor, terkebini gizli tuttuğu kendi formülünün sıtma hastalığı kesin tedavi ettiğini yazıyordu. Bu sırada, Kral 2. Charles sıtmadan yatağa düşünce Talbor saraya çağrıldı. Kralın iyileşmesi üzerine 1678 yılında şövalye ünvanını alan Sir Robert Talbor, kralın özel doktorluğuna getirildi.

- 1742 yılında Botanikçi Karl von Linne, Kına Kına ağacını isimlendirirken Kontes Chinchon'un hikayesinden esinlenerek *Cinchona* adını vermişti.
- "Kınakına" adı ise bitkiye Aztek dilinde verilen isimdi. Yerli dilde bir kelimenin tekrarlanması onun tıbbi etkileri olduğunu ifade etmektedir.

- 1820 yılında iki ünlü Fransız bilim adamı Pelletier ve Caventou kınakına kabuğundan kinin alkaloitini elde etmeyi başardılar. Bu buluşlarını patentlemediler. Buluşun yayınlanmasından sonra pek çok firma kinin sülfat üretimine başladı. Pelletier ve Caventou'nun bu buluştan tek mali kazancı Paris Bilim Enstitüsünün verdiği 10.000 franklık ödül oldu.

- Bolivya'daki kınakına kabuğu ticaretinin sonunu getiren hikaye 19. yüzyılın ortalarında gerçekleşti. Charles Ledger adlı İngiliz kabuk tüccarının yanında 18 yıldan beri sadık bir şekilde çalışmakta olan Manual Ma-mani adlı yerliden patronu 1860 yılında bir gün, nerede yetiştiği yerlilerce son derece gizli tutulan bir *Cinchona* türünün tohumlarından temin etmesini istedi. Mamani bu isteği reddetti ve hemen işten ayrılıp oradan uzaklaştı. Dört yıl hiç ortalarda görünmeyen Mamani bir gün aniden geri döndü ve uzun saçlarının arasına itinayla sakladığı tohumları Ledger'e verdikten sonra yine ayrıldı ve bir daha hiç dönmedi. Yıllar sonra bir Bolivya cezaevinde işkenceyle öldürüldü.

- Ledger tohumları Londra'daki kardeşine gönderdi. Kardeşi ne kadar uğraştıysa yine de İngiliz hükümetini tohumlarla ilgilenmeye ikna edemedi ancak bir süre sonra Hollanda'lılar Ledger'in tohumlarından 20 dolar karşılığında bir miktar temin ederek tarihin en karlı yatırımlarından birini gerçekleştirdiler. Bu mütevazı alışveriş Hollanda'nın uluslararası bir kinin tekeli yaratmasına yol açtı ve dünya kinin üretiminin onda dokuzu Hollandalıların kontrolüne geçti. Zira, diğer türler %3-5 kinin alkaloidi ihtiva ederken *Cinchona ledgeriana* adı verilen bu yeni tür olgunlukta %13 kinin taşıyordu. Hollandalı ziraatçiler Java'da bu yeni türü, kuvvetli köklere sahip *C. succirubra* köklerine aşılayarak çok dayanıklı ve verimli bir tip elde ettiler ve hibritleşmeyi önlemek için bütün diğer *Cinchona* türlerini yok ettiler.

- 2. Dünya Savaşında Afrika ve Güney Pasifikte yarım milyonun üstünde Amerikan askeri bu bela ile karşı karşıyaydı. Harbin ortalarına kadar, tek tedavi çaresi olan kına kına ürünleri (kabuk, totakina ve kinin) kritik maddeler arasına girmişti. Manila'da bir fabrikada totakina üretimi başlamıştı.

1942 yılında Japonlar fabrikayı ve tüm stoklarını ele geçirdi. Kısa süre sonra Java'yı işgal eden Japon ordusu 38000 hektarlık bir alanda kurulu *Cinchona* plantasyonlarını yerle bir etti. Böylece müttefiklerin son kinin kaynakları da yok edilmiş oldu. Zira, iki yıl öncesinde Almanlar Amsterdam'ı alarak Avrupa'nın tüm rezerv alkaloit stoklarını ele geçirmişti. Bu şekilde, müttefikler dünya kinin stoklarının % 90'ından mahrum bırakıldılar. Bunun üzerine sentetik antimalaryaların yapımı için araştırmalar hızlandırıldı ve atebrin, klorokin ve pimakrin gibi ilaçlar geliştirildi.

- Kınakına kabuğu ve kinin dünya tarihine çok önemli katkılarda bulunmuştur. Kinin olmasaydı Panama kanalı açılmazdı, Hindistan'da Assam'da çay bahçeleri kurulamazdı, Venezuela ve Borneo'da petrol kuleleri kurulamaz, Amazonlardan demiryolu geçirilemezdi.

Bugün Endonezya ve Hindistan en büyük kınakına üreticileridir. Kinin verimi en yüksek türler ise Tanzanya, Kenya, Guatemala ve Bolivya'da yetiştirilmektedir. Hollanda ise Endonezya'dan aldığı kabukları işleyen dünyanın en büyük kinin üreticisi ülkedir.

Kinin günümüzde, klorokin'e rezistan *P. falciparum* malaryasında kullanılır. Ayrıca soğuk algınlığı ilaçlarının ve acı lezzeti yüzünden iştah açıcı toniklerin terkbine girer.

Yine kınakına kabuğundan elde edilen bir diğer alkaloid kinidin, antiaritmik yani kalp depresanı olarak, kalp ritmini düzenleyici etkisinden dolayı kullanılmaktadır.

Cortex Cinchona üretimi yıllık yaklaşık 5000 ton kadardır.

Gövde kabukları yaklaşık 30 cm kadar uzunlukta ve 2-6 mm kalınlıkta olabilir.

Çoğunlukla hafif içe doğru kıvrıktır. Dış yüzey çoğunlukla liken veya yosun taşır. İç yüzey sarımsı-kahverengi veya koyu kırmızı-kahverengi renkli olabilir. Kırılma yüzeyi iç kısımda liflidir. Acı ve astrenjan lezette; hafif kokuludur.

CORTEX CINCHONAE

Kınakına kabuğu

Cinchona calisaya, sarı kınakına, Bolivya'da (Etken madde en yüksek)

Cinchona succirubra kırmızı kınakına, Java'da

Cinchona officinalis, gri kınakına Hindistan'da yetişir.

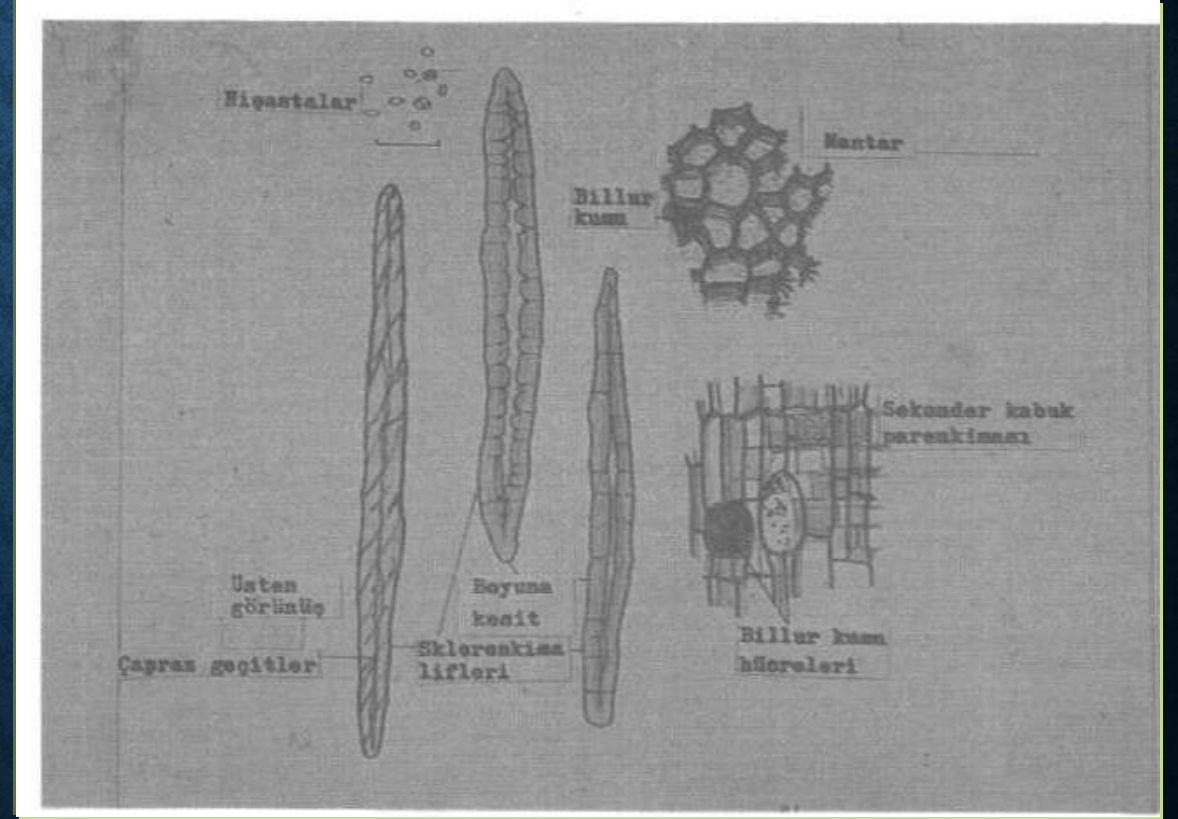
Cinchona türlerinin kabuklarının özelliklerinin karşılaştırması

<i>C succirubra</i>	<i>C calisaya</i>	<i>C ledgeriana</i>	<i>C officinalis</i>
20-40 mm çap, 2-6 mm kalınlıkta	12-25 mm çap 2-5 mm kalınlık	12-25 mm çap 2-5 mm kalınlık	12 mm çap 1 mm kalınlık
Çok belirgin boylamsal çizgiler, enine çatlaklar az sayıda ve kırmızı noktalar	Geniş boylamsal yarıklar, enine çatlaklar birbirine yaklaşık 6-12 mm uzaklıkta	<i>C calisaya</i> 'ya benzer ancak enine çatlaklar daha çok ve daha yüzeysel	Enine çatlaklar çok fazla ve genellikle birbirinden 6 mm uzakta
Tozu; Kırmızı-kahverengi	Tozu; tarçın renginde	Tozu; tarçın renginde	Tozu; sarımsı

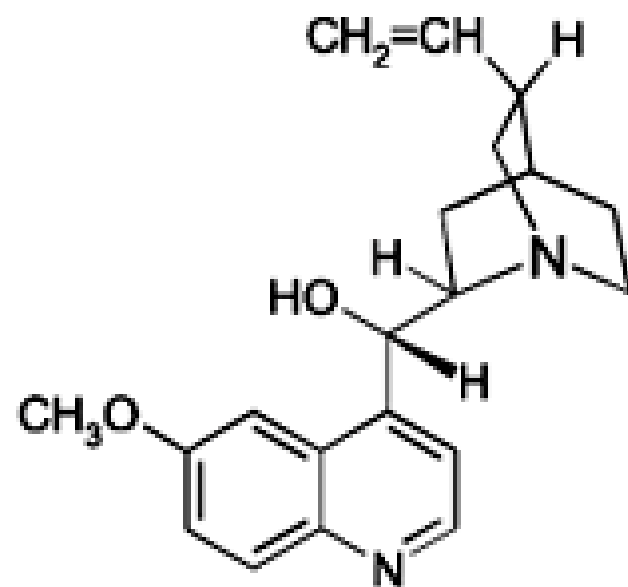
- En fazla alkaloid içeren *C ledgeriana* X *C calisaya*
- *C ledgeriana* X *C succirubra* ise oldukça kısa zamanda yetişir ve yabancı türlere göre daha fazla alkaloid ihtiva eder.

MİKROSKOBİK ÖZELLİKLERİ

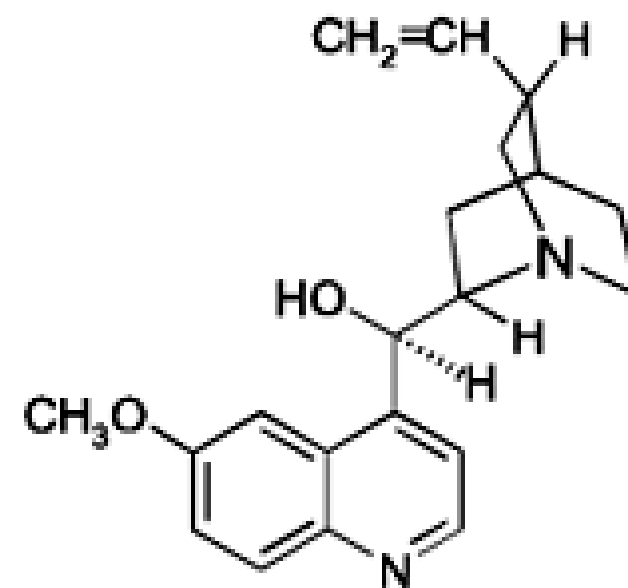
- Kınakına kabuklarının anatomik olarak karakteristik elementi tek başına sklerenkima liflerinin bulunmasıdır. Sklerenkima liflerinin çeperi kalınlaşmıştır, geniş bir lümeni ve yer yer geçitleri vardır. Parankimada billur kumu taşıyan hücreleri bulunur. Mantar dokusu birkaç sıralı ince çeperli hücrelerden oluşmuştur. Kınakına kabuklarında nişasta yoktur.



- Kınakına kabukları kinolin alkaloidleri taşır. Majör alkaloidler **kinin (l)** ve **kinidin (d)** birbirlerinin izomeridir. Ayrıca bunların 6'-demetoksi türevleri **kinkonidin(l)** ve **kinkonin(d)**'dir. Diğer alkaloidler daha az öneme sahiptir.
- Kabuklardaki alkaloidlerin miktarı ve oranı; farklı tür ve hibritlere bağlı olarak değişmekle birlikte; ağacın yetiştiği çevre, yaş, ve toplama metoduna bağlı olarak değişmektedir. Yaklaşık 25 alkaloid bulunur.
- Alkaloidler kabuktaki parankimatik dokuda kinik ve kinotannik asite bağlı olarak bulunmaktadır. Kinik asit % 5-8 oranda bulunmaktadır.



(a)



(b)

Fig. 1 - Quinine (a) and quinidine (b).

BIYOSENTEZ VE TEŞHİS REAKSİYONU

- Triptofan ve Geraniol → Striktozidin → Corynanteal → Kinkoninon → Kinidin/Kinkonin
- Kinkonidinon → Kinin/Kinkonidin
- Kimyasal test: **Talleokin testi**; Kinin ya da kınakına kabuğundan hazırlanan ekstraler sülfirik asitte eritilir, bromlu su ile bromlanır. Çözeltiye amonyak ilave edilirse yeşil renk oluşur.
- Toz edilmiş kınakına kabukları tüp içinde glasiyel asetik asit ile ıslatılır ve ısıtıldığında kan kırmızımsı damlalar tüp kenarında oluşur.

CUPREA BARK-CORTEX CUPREAE

- *Remijia* türlerinin gövde kabukları alkaloit taşımaktadır.
- *R pedunculata* % 2-6 alkaloit taşır. Alkaloitlerin 1/3'ü kinindir ve Kinidin kaynağı olarak bilinir. Kuprein taşır; kuprein'in metilasyonu sonucu kinin oluşur.
- *R purdiana* kinin taşımaz, kinkonin ve kinkonamin taşır.

Kinin ve tuzları (sülfat, klorhidrat, bromhidrat, karbonat);

- antipiretik etkilidir. Bu özelliğinden dolayı yıllarca kullanılmıştır.
- *Plasmodium vivax* adı verilen ve sıtma hastalığını meydana getiren mikrororganizmanın üremesine engel olmakta ve sıtma ilacı olarak kullanılmaktadır.

- Kinin: Beyaz, kokusuz, iri, kristallerdir. Işığa maruz kaldığında koyulaşır. Alkol, eter ve kloroformda kolayca erir ancak suda çok az çözünür.
- Kinin Sülfat tuzu halinde kullanılır
- Antimalaryal bir ajandır ve
- *Plasmodium* parazitinin DNA'sı ile reaksiyona girerek etki gösterir.

- Kinin Sülfat; *P falciporum*, *P malariae*, *P ovale*, *P vivax* tarafından oluşturulan malarya'nın önlenmesi ve profilaksisinde kullanılır. Son zamanlarda Klorokin'e dirençli malarya'nın tedavisinde Primetamin ve sülfadoksin, veya tetrasiklin veya klindamisin ile kombine kullanılmaktadır.
- Hastalar kulakta çınlama ve görme bozukluğu durumunda hekimine başvurmalıdır.

- Kinin uzun süre yüksek dozda kullanılırsa;
 - Kalpte hassasiyet
 - İşitmede güçlük
 - Hematüriye sebep olur.
-
- Son zamanlarda yüksek dozda kullanımı yasaklanmıştır.. Günümüzde soğuk algınlığı, grip gibi hastalıklarda koruyucu olarak kullanılmaktadır.

Kinidin:

- Kinin'in stereoizomeridir. Kınakına kabuğunda % 0.25-1.25 oranında bulunur.
- Kinidin Sülfat: *Cinchona* türleri ve *Remijia pedunculata*'dan veya kinin'den hazırlanmaktadır.
- Kinidin kalpteki değişik aritmilerinin tedavisinde kullanılır. Premature atrial ve ventriküler kasılmalarda, atrial ve ventriküler taşikardide, atrial çarpıntı ve atrial fibrilasyonda kullanılır. Membran stabilizasyonu yoluyla antiaritmik etkisini oluşturur. Toksik etkileri kan serum düzeyi 8 µg/ml üzeri ise oluşmaktadır.
- Quinicardine 0.20 gr Kinidin sülfat

- Kinidin glukonat: Kontrollü salınım tabletlerde bulunmaktadır. IV Kinidin glukonat *Plasmodium falciporum*'un oluştuğu şiddetli, yaşamı tehdit eden malarya'nın tedavisinde kullanılır.
- Kinidin poligalakturonat: Barsak mukozasında Kinidin sülfata göre kontrollü ve daha uniform bir absorpsiyon oluşturur. Ayrıca daha az GI iritasyon yapar.

**-KİNİDİN SODYUM AKIMI SAĞLAYAN
KANALLARI BLOKE EDER VE
MEMBRAN POTANSİYELİNİ AZALTIR
VE KALPTE İLETİM HIZINI DÜŞÜRÜR**

**-KİNİDİN SÜLFAT ARABOGALAKTAN
(165 MG KİNİDİNE EŞDEĞER 275 MG
TÜREV)
12 SAATTE BİR 2 KAPSÜL
GÜNDE 4 KAPSÜL, LONGACOR®
KAPSÜL**

Longacor 275 Mg 24 Kapsül

Kardiyovasküler (Kardiyoloji) ve Serebrovasküler
Sistem»Antiaritmik

Formülü:

Farmakolojik özellikleri:

Endikasyonları:

Kinidin arabogalaktan sülfat, Atrium fibrilasyonu:
paroksistik atrium fibrilasyonun önlenmesi ve ritmin
düzenlenmesinden sonra daimi atrium fibrilasyonu
nükslerinin önlenmesi

- Ekstrasistolik aritmi
- Atrial flutter ve atrial taşisistolinin önlenmesi
- Supraventriküler paroksistik taşikardinin önlenmesi
- Atrium fibrilasyonunun düzeltilmesinde endikedir.

-Kinidin feniletilbarbitürat (100 mg)türevi
şeklinde kullanılır

-Günde 2-3 tablet NATISEDINE® veya
TAŞIKARDİN®

-Atrium fibrilasyonu önlenmesi

Ekstrasistolik aritmi

Paroksizmal supraventriküler taşikardide

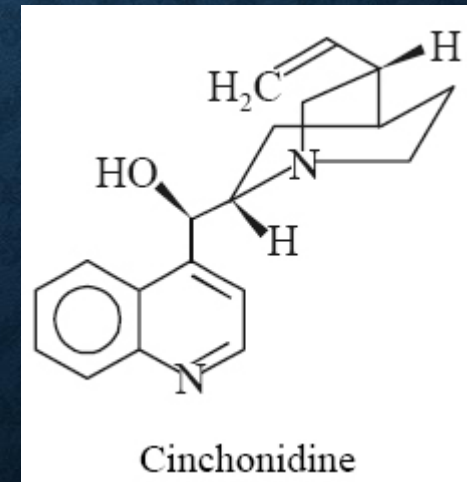
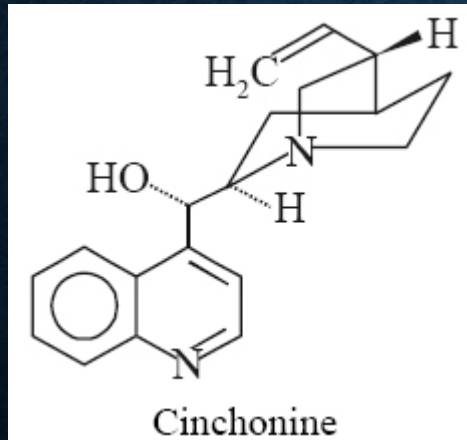
Kalp yetersizliğine bağlı çarpıntılarda,

evham, uykusuzluk ve sinirlilik

durumlarında



- Kinkonin ve kinkonidin alkaloitleri de *Plasmodium vivax*'a etki eden ve ateş düşürücü olarak kullanılan maddelerdir.
- Kinkonin mikroorganizmaya karşı daha etkili, kinkonidin ise daha çok ateş düşürücü etkilidir.



SEMEN PEGANI, ÜZERLİK TOHUMU

- *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) bitkisinin kurutulmuş tohumlarıdır.
- Akdeniz Bölgesi'nde yetişir. Orta Anadolu'da oldukça yaygındır.
- Afrika'nın kuzeyinde ve Rusya'da da yetişir.

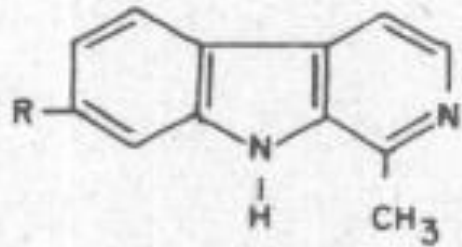
Bitki 30-35 cm yüksekliktedir,

7-9 mm çapında küremsi meyvalar,

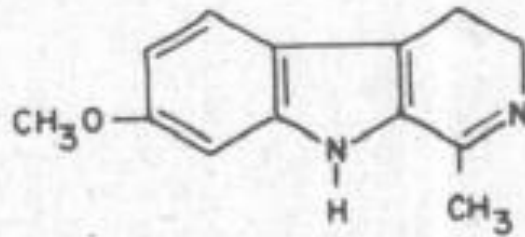
Tohumlar 3-5 mm boyunda, piramit şekilli, kırmızımsı renkli,

zeri pürtüklü ve kanatlı

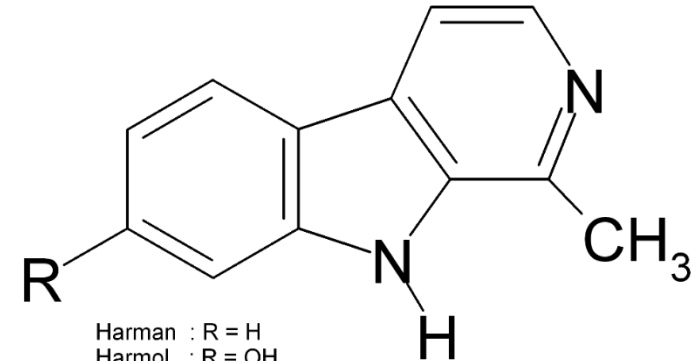
- ✓ Tohumun testasının altındaki süberinli tabaka,
% 2-3 alkaloit taşır.
- ✓ B-karbolin halkası → Harmin, harmol, harmalin, harman



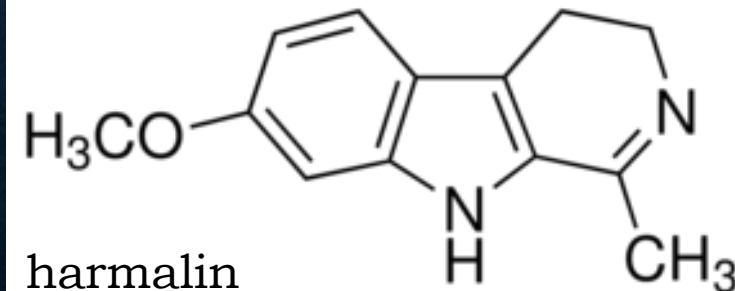
R = H- Harman
R = CH₃O- Harmin
R = HO- Harmol



Harmalin
(= Dihydroharmin)



Harman : R = H
Harmol : R = OH
Harmin : R = O-Methyl



harmalin

Kullanılış;

Harmin ve harmalin antelmintik etkilidir.

Anadolu'da bitkinin meyvalarından nazarlık ve tütsü yapılmaktadır.



➤ Harmin, parkinson hastalığında denenmiştir.

➤ Antidepresan etkilidirler,

➤ MAO (Monoamin oksidaz) inhibitörleri olarak etki gösterirler; eczacılıkta antidepresan kullanılış...

PASSIFLORA INCARNATA L.

ÇARKIFELEK, SAATGÜLÜ

- *Passifloraceae*
- Passiflorae herba
- Topraküstü kısımları
- Türkiye'de süs bitkisi olarak yetiştir.



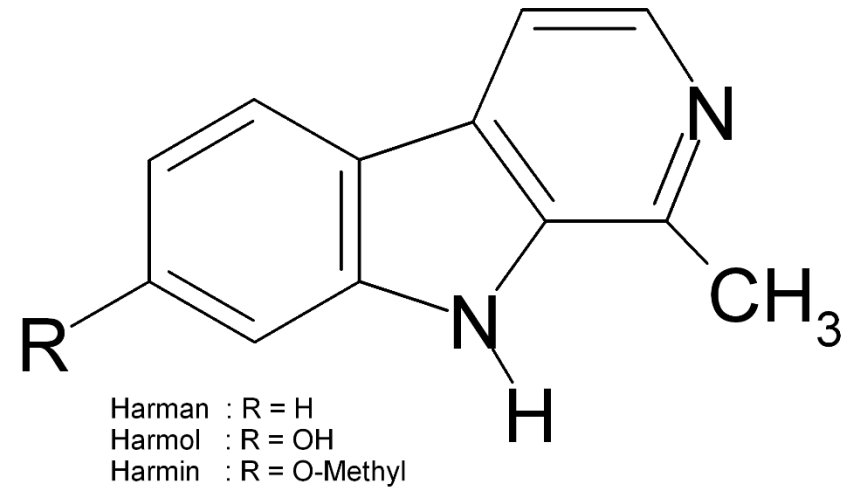
PASSIFLORA INCARNATA L. **KAYITLI OLDUĐU MONOGRAFLAR**

- Avrupa Farmakopesi
- Komisyon E Monografları

PASSIFLORA INCARNATA L.

KİMYASAL BİLEŞİMİ

- Alkaloidler → harman, harmin, harmol, harmalol, harmalin
- Flavanoitler → viteksin, izoviteksin, apigenin...



PASSIFLORA INCARNATA L.

ETKİ

- Sedatif ve antispazmodik etkili
- Uykusuzlukta etkili
- İyi tahammül edilen bir trankilizan olarak kullanılır.
- Huzursuzluk, endişe, dönemsel ruhsal sıkıntılar ve gerginlikler, uykusuzluk gibi şikayetlerin giderilmesinde destekleyici olarak kullanılır → ANKSİYOLİTİK.

Passiflora incarnata L.

PREPARATLARI

- Alora Tablet
- Alora Şurup
- Natracalm Tablet
- Passiflora Şurup
- Passiflora Kapsül

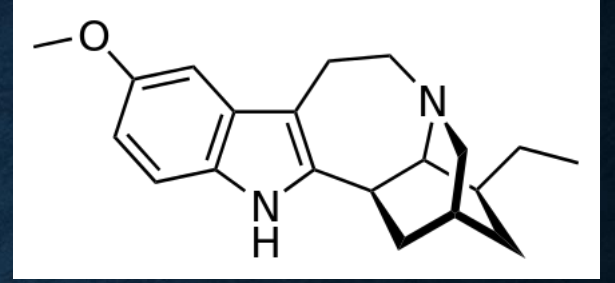
PROSPEKTÜS

- Passiflora Şurup; Passiflora ekstresi Passiflora incarnata adlı bitkiden elde edilen sakinleştirici bir ilaçtır. Etken madde olarak, harmin, arabin gibi alkaloidler ve viteksin, orientin gibi flavanoitleri ihtiva eder. Passiflora ekstresindeki bu maddeler sedatif ve antispazmodik etki gösterirler. Doğal kaynaklı bir ilaç olan Passiflora Şurup, kimyasal yollarla elde edilen sentetik trankilizanalara oranla yan etki ve alışkanlık yaratma riski bakımından daha güvenilir bir ilaçtır.

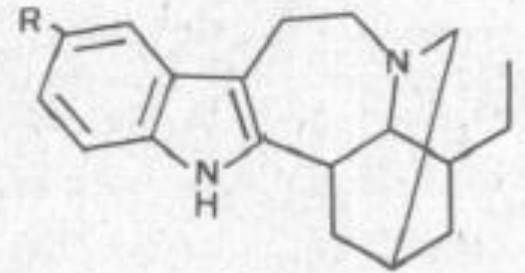
IBOGA

- *Tabernanthe iboga* (Apocynaceae) bitkisinin kök kabuklarıdır.
- Afrika'nın ekvatora yakın bölgelerinde yetişir.
- Köklerinde % 1 - 3 kadar indol alkaloidi bulunmaktadır; kök kabuklarında ise bu miktar % 5—6 ya çıkar. Başlıca alkaloid: **ibogain** adı verilmiştir.

IBOGA

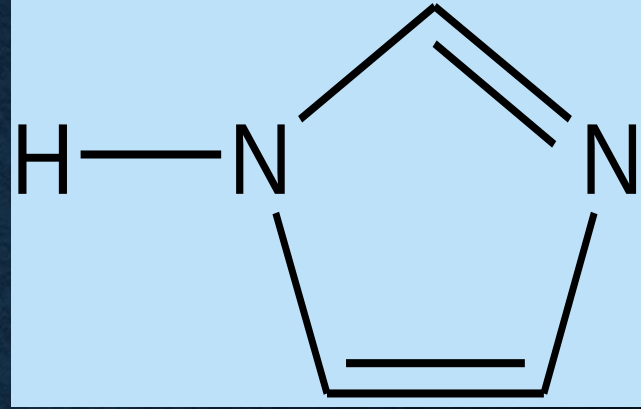


- İbogamin → ibogainin oksijensiz türevi.
- Alkaloidler santral sinir sistemini eksite eder, barbituratların antagonistidir. Ibogain'in lokal anestezik bir etkisi de vardır.
- Iboga depresyonda, sürmenajda, sinir ve kas toniği ve iştah açıcı olarak kullanılır.



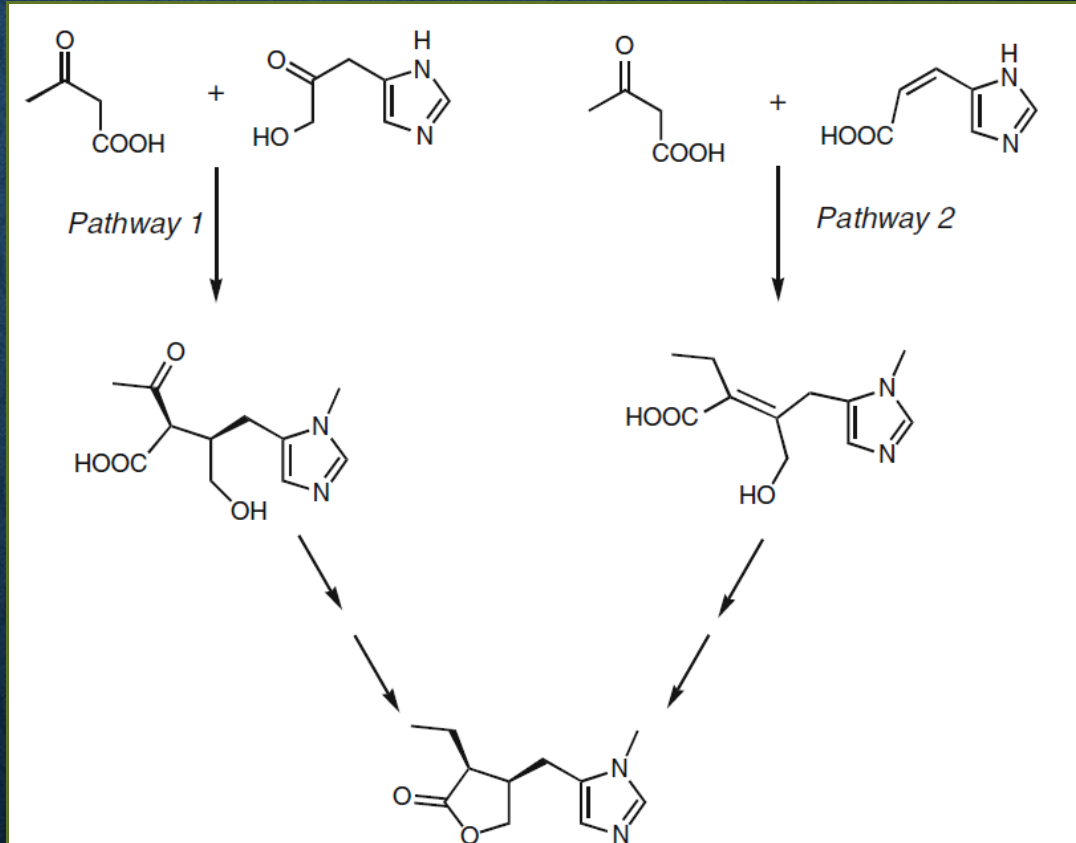
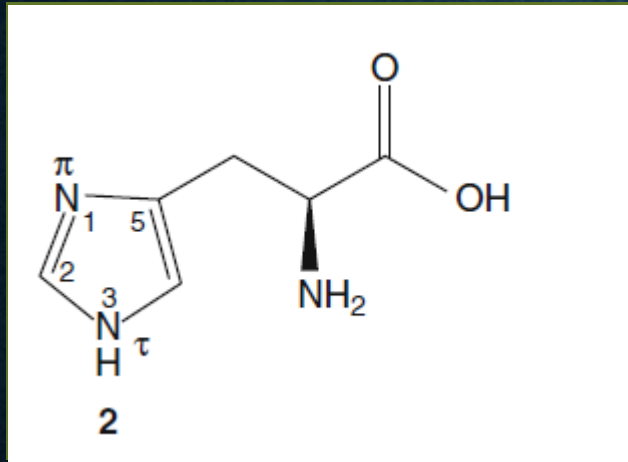
R -OCH₃ = İbogain
R -H = İbogamin

İMİDAZOL ALKALOİTLERİ



- 2 N taşıyan 5'li doymamış halka: imidazol
Histidin, Histamin
- Rutaceae → *Pilocarpus* yaprakları; *Casimiroa edulis* tohumları
- Cactaceae
- Fabaceae

HİSTİDİN TÜREVİ



Scheme 25.1 Hypothetical pathways for the pilocarpine biosynthesis

İMİDAZOL TÜREVİ ALKALOİTLERİ İÇEREN DROGLAR FOLIA JABORANDI

- *Pilocarpus microphyllus* (Maranham Jaborandi)
- *P. jaborandi* (Pernambuco Jaborandi)
- *P. pennatifolius* (Paraguay Jaborandi)
- *P. trachylopus* (Ceara Jaborandi)
- *P. racemosus* (Guadeloupe Jaborandi)

türlerinden elde edilen yapraklardır.



MR

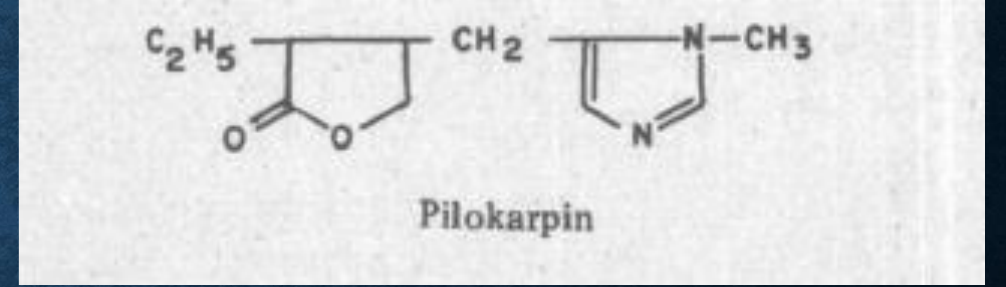
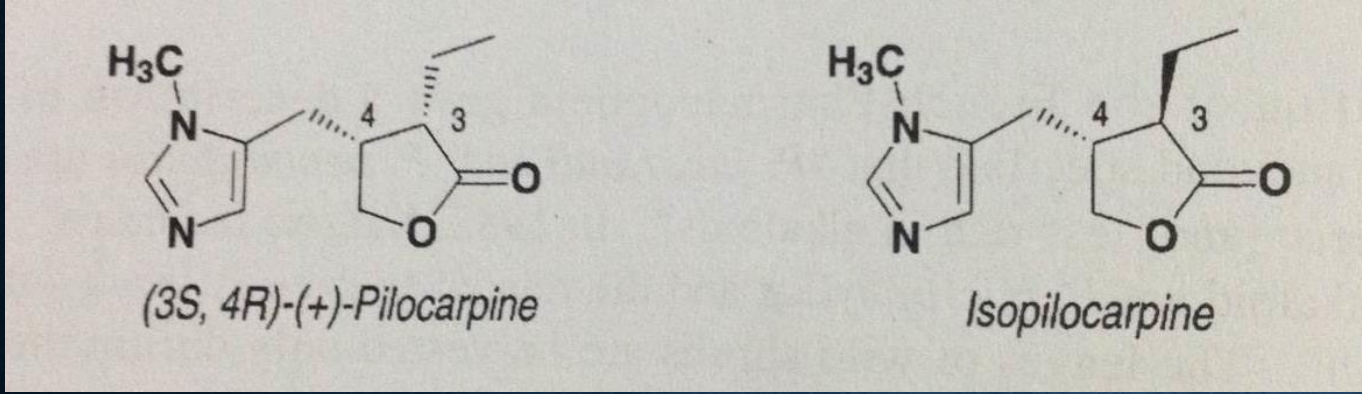
© TopTropicals.com

P. microphyllus

- Güney Amerika'da Brezilya'da yetişen küçük çalılardır.
- Yapraklar imparipennat, genelde 7 foliolden oluşur; folioller en üstteki hariç sapsız, asimetric ve üst kısmında çentikli (emarginat); hemen hemen tüysüz. Damar, üst yüzeyde belirgin.
- Drog acı ve aromatik tat bırakır; çiğnendiğinde tükürük salgısında artışı tetikler.



BİLEŞİMİ: % 0.7-0.8 ALKALOİT TAŞIR; ANA BİLEŞEN PİLOKARPİN.



İMİDAZOL VE LAKTON HALKALARI → LABİL

SULU/ALKALİ ORTAM → İZOPİLOKARPİN; YAPRAKTA ÇOK AZ MİKTARDA BULUNUR; EKSTRAKSİYON SIRASINDA OLUŞMAKTADIR.

HIZLI BİR EKSTRAKSİYON METODU GEREKLİ (ASİT ORTAMDA YAĞLARINDAN ARINDIRMA, ALKALİ ORTAMDA EKSTRAKSİYON, PİLOKARPİN NİTRATIN KRİSTALİZASYONU)

ETKİ

Pilokarpin → parasempatomimetik

- Tükrük, gastrik ve terleme hipersekresyonunu indükler; intestinal motiliteyi arttırır, bronkokonstriksiyon ve bradikardiye indükler.
- Gözlerde miyozise (iris sfinkterini kasarak) yol açar → iris ve kornea arası boşluğun artmasını sağlayarak açılma kapanması glokomunu hafifletici etkidir.
- Açık açılı glokomda, gözyaşının akmasını kolaylaştırır
- Göz içi basıncını önemli derecede azaltır

KULLANILIŞ

❖ Drog, pilokarpin eldesinde kullanılır.

- Pilokarpin → nitrat / hidroklorür tuzu halinde kull.
- Göz damlası veya jel şeklinde kronik basit (açık açılı) glokom, akut konjestif (açı kapanması glokomu) glokomda ve oftalmolojik muayenelerde, sempatomimetik ajanların oluşturduğu midriyatik etkiyi ortadan kaldırmak amacıyla damla/jel şeklinde kullanılır.
- Sjögren sendromu ve radyoterapiye bağlı tükürük bezi hipofonksiyonunda oral olarak kullanılır

