

Ders: Medikal Botanik

Süresi: 1 Saat

Zamanı: 3. Hafta

İlaç etkin madde grupları
Etkin maddeler

1. Alkaloidler
2. Glikozidler
 - 2a. Kalp glikozidleri
 - 2b. Saponinler
 - 2bb. Fitosteroller/Fitostanollar
 - 2c. Solaninler
 - 2d. Antraglikozidler
 - 2e. Glukosinolatlar
 - 2f. Acıglikozidler
 - 2g. Koumarin glikozidler
 - 2h. Siyanogenetik glikozidler
 - 2i. Basit fenol glikozidler
 - 2i. Karbon glikozidler (C-Glikozidler)

- Bitkisel ilaç maddeleri fiziko-kimyasal özelliklerine göre, anabasklıkları ile
 - Alkaloidler, balsamlar, fenoller, flavonoidler, glikozidler, terpenoidler, yağlar gibi şekillerde sınıflandırılır.
- Bazı bitki aileleri bazı maddeler yönünden diğerlerine göre daha zengindir.
 - Patlıcangiller (*Solanaceae*); alkaloidler,
 - Gülgiller (*Rosaceae*); flavonoidler,
 - Hardalgiller (*Brassicaceae/Cruciferae*); glukosinolatlar,
 - Ballıbabagiller (*Lamiaceae/Labiatae*); uçucu yağlar,
- Bazı bitkiler, bazıları son derece etkin, onlarca-yüzlerce madde içerir; bazı örnekler;
 - Altınçiçek (*Arnica montana*)
 - Gingeng (*Panax ginseng*)
 - Kipriotu (*Echinacea angustifolia*)
 - Sarıkantaron (*Hypericum perforatum*)
 - Sedefotu (*Ruta graveolens*)
- Sarıkantaron (*Hypericum perforatum*) en tipik örneklerden birisidir; bitkide bulunan bazı maddeler (amentoflavon, hiperforin, hiperin, hiperisin gibi) adrenerjik, dopaminerjik, opiyaterjik, serotonerjik, GABAerjik vb yapıları etkiler.

1. Alkaloidler

- Bitkilerde yaygın şekilde bulunan, bitkilerden elde edilen, asitlerle tuzlar şekillendirebilen azotlu bazlardır.
 - Alkaloid ismi **alkaliye benzer** olmaları sebebiyle verilmiştir.

- Bitkilerde genellikle %0.1-10 arasında bulunurlar.
- Bazı ilkler
 - Ortamdan ilk ayrılan morfin (Derosne ve Seguin 1803-1804; Serturmer 1805)
 - İlk sentezlenen koniinin (Ladenburg 1886)
 - İlk kullanılan striknin (Magendie 1821)
- Bitkilerde genellikle birbirine benzer yapıda birden çok alkaloid bulunur.
- Nikotin, koniinin gibi yapılarında oksijen bulunmayanların dışındakiler genellikle beyaz, kristalize tozdur; iki madde sıvıdır.
 - Alkaloidler serbest baz halinde (atropin, morfin gibi) suda hemen hiç çözünmez; alkolde ve diğer organik çözücülerde (eter, kloroform gibi) iyi çözünürler.
 - Asitlerle oluşturdukları tuzlarında (atropin sülfat, morfin sülfat gibi) durum tersinedir.
 - Bazıları (kinin, striknin gibi) son derece acıdır.
- Alkaloidlerden
 - Bazıları (koniinin, striknin gibi) son derece zehirli,
 - Bazıları (dimetiltriptamin, psilosin vb gibi) halusinojenik,
 - Bazıları (kodein, morfin gibi) uyuşturucu,
 - Bazıları (aristoloşin, kolşisin, pirrolizidin alkaloidleri gibi) karsinojenik/tümör oluşturunucudur.
 - Zehirli olanlardan bazıları (atropin, kodein, kolşisin, morfin, skopolamin gibi) ilaç olarak da kullanılırlar.
- Bazı bitki aileleri (Baklagiller, Haşhaşgiller, Patlıcangiller, Zakkumgiller gibi) alkaloidler bakımından zengindir.
- Genellikle etkin maddenin sonuna –ine veya –ina (Latince) takısı getirilerek isimlendirilirler.
- Alkaloidler genellikle yapılarında bulunan kimyasal çekirdeğe göre sınıflandırılırlar; çok sayıdaki alt-grupta yine çok sayıda alkaloid vardır.

Alkaloidlerin çok çeşitli etkileri vardır; bazıları aşağıdaki gibidir.

- Acı alkaloidler: Kinin, kinidin,
- Adenozin reseptör antagonisti: Kafein,
- Adrenerjik reseptör antagonisti: Berberin,
- Ağrı kesici: Argemonin, morfin vb opioidler.
- Afrodisyak: İbotenik asit,
- AkE'ı engelleyici: Berberin, deoksipeganin,
- Analeptik: Kafein, striknin.
- Antimikrobiyel: Diktamnin, β -fagarin, γ -fagarin, flindersin, gerrardin,
- Bağımlılık yapıcı: Kodein, heroin, morfin gibi
- Balgam söktürücü: Emetin, psikotrin.
- Çizgili kas-kalp kası uyarıcı: Ryanodin
- Dioksin reseptör agonisti: Triptantrin.
- Dopamin geri-alınmasını önleyici: Benzoilekgonin, benzoiltropein,
- Düz kas gevşetici (spazm çözücü): Arborin, edulin, kodein,
- GABA-R agonisti: Muskimol, risinin.
- GABA-R antagonisti: Bikukkulin.
- GABA taşıtı önleyici: Guvacin.
- Glisin reseptör antagonisti: Striknin.
- Glutasyon eksikliği yapıcı: Konvicin, vicin.
- Glutamat-R agonisti: İbotenik asit.

- Glutamat-R antagonisti: İboganin.
- Halusinojenik: Bufotenin, DMT,
- 5HT (serotonin)-R agonisti: Ergometrin, ergosin, ergotamin ve diğer ergot alkaloidleri.
- 5HT-R antagonisti: Kokusaginin, konfusamelin, β -fagarin, yohimbın.
- 5HT geri-alınmasını önleyici: Benzoilekgonin, benzoiltropein,
- Kan şekerini düşürücü: Trigonellin.
- Karaciğer zehiri/karsinojenik: Pirrolizidin alkaloidleri (angularin, ekhimidin,).
- Kılların gelişmesini uyarıcı: Retikullin.
- Kolinerjik-muskarinik reseptör (mAk-R) agonisti: Slaframin.
- mAk-R antagonisti (atropin-benzeri etki): Atropin,
- Kolinerjik-nikotinik reseptör (nAk-R) agonisti: Anabasin, arekolin,
- nAk-R antagonisti (kürar-benzeri etki): Kürar, magnoflorin,
- Kusturucu: Apomorfın, emetin, psikotrin.
- Narkotik: Heroin, kodein, morfin, rhoeadin.
- Öksürük kesici: Kodein, narcein.
- Psikoaktif: Haplofillidin, kokain, robustin.
- sAMP-FDE'ı önleyici: Kafein, papaverin, teobromin, teofilin.
- Sıtmaya etkili: Febrifugin, kinin, kinkonin,
- Teratojenik: Anabasin, anagirin,
- Tümöral üremeyi önleyici/engelleyici: Doketaksel, taksol (paklitaksel),
- Yangı önleyici: Achillein, gentianin, gentianamin, gentianadin.

2. Glikozidler

- Hidroksil veya sülfidril grubu taşıyan maddelerin şekerlerle yaptıkları bileşiklerdir.
 - Şeker (glikon diye bilinir) ve şeker olmayan kısım (genin veya aglikon diye bilinir) birbirine eter bağıyla (glikozidik bağ, oksijen köprüsü) bağlanmıştır.
 - Etkin/etkili olanı genin veya aglikon kısmıdır.
- Glikozidik bağ; bitkisel dokular veya hayvanların sindirim kanalında bulunan enzimler (β -glikosidaz, β -galaktosidaz gibi), sıcak, UV ışık, nem, aşırı asidik veya alkali şartlarda kolayca hidrolize uğrar.
- Glikozidler genellikle etkin maddenin sonuna -in veya -inum (Latince) eki getirilerek isimlendirilir.
- Sindirim kanalında (genellikle kalın bağırsakların şiddetli alkali ortamı) hidrolize maruz kalarak kendisini kuran kısımlara ayırır.
- Farmakoloji ve toksikoloji bakımından önemli glikozidik maddeler
 - Kalp glikozidleri
 - Glukosinolatlar
 - Saponik glikozidler
 - Solaninler
 - Koumarin glikozidler
 - Antraglikozidler
 - Siyanogenetik glikozidler
 - Kalsinojenik glikozidler
 - Acı glikozidler
 - Flavonoidler
 - Nitropropanol glikozidler

2a. Kalp glikozidleri

- Yapılarında kalp glikozidi içeren yüzlerce (>300) bitki çeşidi vardır.
 - Yüksükotları (*Digitalis* türleri),
 - Strofantus (*Strophanthus* türleri),
 - Adasoğanı (*Urgina maritima*),
 - İnciçiçeği (*Convallarian majalis*),
 - Zakkum (*Nerium oleander*),
 - Bohçaotları (*Helleborus* türleri)
 Glikozidleri farmakolojik bakımdan önem taşırlar.
- Glikozidlerde şeker molekülü C3'e oksijen köprüsü ile (glikozidik bağ) bağlanmıştır.
- Kalp glikozidleri triterpenik yapıdadır; aglikonlarına göre ikiye ayrılırlar.
 - Kardenolidler (digitoksigenin, gitoksigenin, gitaligenin, strofantidin gibi)
 - Bufadienolidler (hellebrigenin, konvallatoksin, sillarenin gibi)
 - Aralarında az çok fark olmakla beraber, iki yapı da genellikle birbirine benzer.
- Kalp glikozidleri, kalp kası hücresi zarındaki Mg-bağımlı Na,K-ATPazı (hücre içindeki sodyumu dışarıya, hücre dışındaki potasyumu da içeriye taşıyan protein veya pompa) engelleyerek kalp kasının kasılma gücünü artırır (kardiyotonik etki).
- Örnekleri: Digitoksin, gitoksin, oleandrin, strofantin-g, -k, sillaren A ve B gibi

2b. Saponinler (Saponik glikozidler; Tablo 4b)

- Saponin ismi Latince **sapo** isminden gelir.
- Saponin içeren bitkiler (Sabunotu-*Saponaria officinalis*, Panamaağacı-*Quillaja saponaria* gibi) veya bitki kısımları özellikle çamaşır temizlenmesinde kullanılmıştır.
- Aglikonuna **sapogenol** (veya sapogenin) adı verilir.
 - Aglikonlarına göre;
 - Steroidal saponinler,
 - Triterpenoid saponinler diye ikiye ayrılırlar
 - Steroidal-saponin benzeri maddeler de vardır; bunlar, **fitosteroller** (kampesterol, sitosterol, stigmasterol gibi) diye de bilinirler.
 - Steroidal saponinler (dioscin, protodioscin gibi gibi) asetil-CoA'dan hareketle hazırlanırlar.
 - Steroidal saponinler 4-halkalıdır.
 - Daha ziyade tek çenekli bitkilerde (Negisgiller/Güzelhatunçiçeğigiller (*Amaryllidaceae*), Zambakgillerde (*Liliaceae*) bulunurlar.
 - Triterpenoid saponinler (azadiraktin, cimicifugosid, ginsenosidler, glisirrhizik asit, hederin, lupeol gibi) izopren moleküllerinden (C₆H₅) hareketle hazırlanırlar.
 - Triterpenoid saponinler 5-halkalıdır.
 - Daha ziyade çift çenekli bitkilerde (Kabakgiller-*Cucurbitaceae*, Karanfilgiller-*Caryophyllaceae*, Sabunağacıgiller-*Sapindaceae*, Sütutugiller/Sütlügiller-*Polygalaceae* gibi) bulunurlar.
- Saponinler bitkilerde yaygın şekilde bulunurlar.
- Yapıları farklı olmakla beraber, molekülleri birçok ortak özellikler taşırlar.
 - Molekülleri büyüktür; moleküllerinde;
 - Bir tarafta suyu seven grup (aglikonun bağlandığı taraf),
 - Diğer tarafta yağı seven grup (suyu sevmeyen grup) vardır.
 - Sübyeleştirici ve yüzey gerilimi azaltıcıdır.
 - Suyla çalkalanınca dayanıklı köpük oluştururlar.
- Saponinler;

- Balgam söktürücü,
- Kolesterol ve kan şekerini düşürücü,
- Bağışıklık sistemini uyarıcı,
- Uyum sağlayıcı ve yorgunluk giderici olarak etkirler ve bu amaçlarla kullanılırlar.
- Örnekleri: Gipsogenol, glisrrhizik asit, hederagenol, lupeol, oleanolik asit, panaksadiol, senegenol gibi

2bb. Fitosteroller/Fitostanollar (Steroidal saponin-benzeri maddeler)

- Fitosteroller, hücre zarının yapısına girerler ve zarın geçirgenliğini etkilerler.
- Bitkilerde bulunan birincil maddelerdir; önemlileri arasında başlıca,
 - Kampesterol (24-metilkolesterol),
 - Sitosterol (24-etilkolesterol),
 - Stigmasterol (Δ^{22} ,24-etilkolesterol) bulunur.
- Fitostanollar (kampestanol, β -sitostanol gibi) bitkilerde az miktarda bulunurlar.
- Fitosteroller ve fitostanoller bitkilerde serbest alkol, uzun-zincirli yağ asitleriyle (linolenik asit, oleik asit, palmitik asit gibi) yaptığı esterleri, glikozid gibi şekillerde bulunurlar.
- Memelilerde birçok etkileri vardır.
 - Kolesterolün sindirim kanalından emilmesini ve vücutta sentezini azaltırlar.
 - Damar duvarlarının dayanıklılığını artırır.
 - β -Sitosterol'ün birçok etkisi (ateş düşürücü, ülser önleyici, kan şekerini düşürücü, yangı önleyici, bağışıklığı güçlendirici gibi) vardır.

2c. Solaninler (Steroidal-alkaloidler, Azasteroidler)

- Bitkide bulunan gliko-alkaloid (steroidal-alkaloid) yapıda maddelerdir.
- Steroidal saponinlerin azotlu-benzerleridir.
 - Hidrolize olduklarında şeker ve azotlu steroid açığa çıkar.
- Suda çözünmezler ve ısıya dayanıklıdır.
- Saponinlerin birçok özelliklerini (yüzeyde etkinlik, alyuvarları parçalanmak gibi) paylaşırlar.
- Özellikle Patlıcangiller (*Solanaceae*) ve Zambakgillerde (*Liliaceae*) bulunurlar.
- Patates başta olmak üzere, Patlıcangillerde solanin, kakonin, solasonin, tomatin başlıcalarıdır.
- Örnekleri: Solanin, solasein, solasonin, tomatin gibi

2d. Antraglikozidler (Antrokuinonlar)

- Fenolik yapıda, genellikle sürgüt etkili maddelerdir.
- Az sayıda bitkide bulunurlar; portakal, kırmızı, kahve-kırmızı renktedirler.
- Mide ve ince bağırsaklarda pek değişikliğe uğramazlar.
 - Kalın bağırsakların şiddetli alkali ortamında (pH 10-11) hidrolize olarak etkin maddeleri (emodin, krizofanik asit gibi) serbest kalır.
 - Sürgüt etkileri gecikerek (6-36 saat) ortaya çıkar.
- Antraglikozidlerin başka etkileri de (antifungal, böbrek koruyucu, antiseptik gibi) vardır.
- Örnekleri: Aloe, emodin, frangula, frangulin, krizofanol, rhein, sennosid A-F gibi

2e. Glukosinolatlar (GS'ler; Tiyoqlikozidler)

- Amino asitlerden (fenilalanin gibi) hareketle hazırlanan kükürtlü maddelerdir.
- Çok sayıda madde vardır; bazıları şunlardır:
 - Glukoalissin [4-(metilsülfinil)pentil-GS]
 - Glukoberteroin [5-(metiltiyo)pentil-GS]
 - Glukoerisolin [4-(metilsülfolil)butil-GS]
 - Glukoiberin [3-(metilsülfinil)propil-GS]
 - Glukokeirolin [3-(metilsülfinil)propil-GS]
 - Glukorafanin [4-(metilsülfinil)butil-GS]
 - Progoitrin (3-hidroksi-but-3-enil-GS)
 - Sinalbin (p-hidroksibenzil-GS)
 - Sinigrin (prop-2-enil-GS)
- Birçok yönden diğer glikozidlere benzerler; kendileri suda çözünürken, aglikonları çözünmez.
 - Bitkilerde mirosinaz ile birlikte bulunurlar; bitki dokusu hasar gördüğünde veya pişirme ve sindirim işlemi sırasında bu enzim ile hidrolize uğrarlar.
 - Son derece zehirli ve pis/kötü kokulu aglikonları olan izotiyosyanatlar (allilizotiyosyanat, metilizotiyosyanat gibi; bunlar **hardal yağı** diye bilinir) ortaya çıkar.
 - İzotiyosyanat aglikonları olarak **indol-3-karbinol** (I3C), **diindolilmetan** (DIM) gibi maddeler de açığa çıkar.
- Haçlıgiller/Hardalgiller/Turpgiller (*Brassicaceae/Cruciferae*) ve Muhabbetiçeğigiller (*Resedaceae*)'deki bitkilerin (Hardal, Karnabahar, Kolza, Lahana, Roka, Sarımsak, Soğan, Şalgam, Turp gibi) daha ziyade tohumlarında bulunurlar.
- Bitkilerdeki görevleri hakkında yeterli bilgi yoktur.
- Özellikle glukokeirolin, glukotropaeolin ve progoitrin guatrı yapıcı olarak etkir.
 - Progoitrinin parçalanması ile oluşan goitrin (5-vinil-oksazolidon-2-tiyon) tiroid bezinde büyümeye (guatrı) yol açar.
- İzotiyosyanatlar;
 - Böcek cezbedici ve kovucu,
 - Koku ve tat verici,
 - Göz yaşartıcı,
 - Hücre zehiri,
 - Antibakteriyel etkilidir.
 - Deri ve mukozalarda irkilti/kızarıklık/yanığıya yol açarlar.

2f. Acıglikozidler

- Jensiyan bitkisinde (*Gentiana lutea*) son derece acı glikozidler (amarogentin, amaruswerin, gentiopikrosid) bulunur.
- Ağızdaki tat tomurcuklarını uyarır, tükürük ve mide salgısını artırır.
- Greyfurtta (*Citrus paradisi*) bulunan naringin,
- Turunçta (*Citrus aurantium*) bulunan neohesperidin,
- Acıağaçta (*Quassia jamaicensis*) bulunan kuassin şiddetli acı lezzetli flavanon glikozidlerdir.

2g. Koumarin glikozidler

Bunlar hakkında fenolik maddeler anlatılırken (3e. Koumarinler) bilgi verilecektir.

2h. Siyanogenetik glikozidler

- Enzimatik (β -glukosidaz, emülsin gibi) veya asit hidrolizle hidrosiyanik asit (HCN) salıverirler.
- Evcil hayvanlarda siyanürle zehirlenmenin en önemli sebebi bu glikozidleri içeren bitkilerdir (siyanogenetik bitkiler diye bilinirler).
 - Bitkilerde bulunan siyanogenetik glikozidlerin başlıcaları
 - Amigdalın
 - Dhurrin
 - Linamarin
 - Prunasin
 - Sambunigrin
 - Taksifillin
 - Bu maddelerin enzimatik olarak ayrışmaları ile, şeker molekülü, siyanür iyonu (CN⁻), aldehid (genellikle benzaldehid) açığa çıkar.
- Bitki dokusu sağlamken siyanür iyonu salıverilmez.
- Bitkiler veya yemlerin parçalanması, hasar görmesi veya sindirilmesi sırasında β -glukosidazın etkisiyle glikozidler önce siyanohidrinlere (α -hidroksinitriller) ve şekerlere ayrışır.
 - Siyanohidrinler; bitki dokusunda bulunan ve bitkinin parçalanması ile açığa çıkan bazı enzimlerin (emülsin, hidroksinitril liyazlar gibi) etkisiyle HCN salıverir.

2i. Basit fenol glikozidler

- Hidroliz ile basit fenolik madde/ler veren glikozidlerdir.
- Fenil halkasında alkol, aldehid, karboksil grubu taşırlar.
- Söğüt (*Salix* türleri), Kavak (*Populus* türleri) türlerindeki salisilalkol ve glikozdan oluşan salisin; Vanilya (*Vanilla* türleri) türlerindeki vanilin ve glikozdan oluşan glikovanilin başlıca örneklerdir.
- Fenol glikozidi içeren droglardan bazıları ağrı kesici-ateş düşürücü, bazıları antiseptik etkilidir.
- Bazılarının aglikonları kokuludur; koku verici veya koku düzeltici olarak kullanılırlar.
- Salisin ağrı kesici, vanilin spazm çözücü ve sinir uyarıcı olarak kullanılır.

2i. Karbon glikozidler (C-Glikozidler)

- Şeker molekülü ile aglikonun C-C bağıyla bağlandığı glikozidlerdir.
- Bitkilerde seyrek rastlanırlar; daha ziyade Baklagillerde (*Fabaceae/Leguminosae*) bulunurlar.
 - Bazı anokroinon türevleri (*Aloe forex*'de aloin, *Cascara sagrada*'da kaskarosid),
 - İzoflavonoidler (genistein 8-C-glikozid, daidzein 8-C-glikozid gibi),
 - Flavonoidler (orientin "luteolin 6-C-glikozid") bu tip glikozidlerdir.
- Özellikle izoflavonoid glikozidlerin damar koruyucu etkileri vardır.