

SANTRAL SINIR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİ EDEN ALKALOİTLERDEKİ SON GELİŞMELER

Hülya TEMİZER (*)

ÖZET

Asırlardan beri tıbbi bitkiler tedavi edici bileşiklerin kaynağı olarak bilinmesine rağmen, morfin, kinin gibi doğal maddeler 19.yüzyıla kadar elde edilememiştir. Santral sinir sistemi üzerine etki eden bileşiklerin kimyası ve farmakolojisi çok iyi bilinmektedir. Özellikle en önemli bileşikler alkaloidlerdir. Bütün ilaçlardaki azot atomu onların tuz halinde iyonize olabilme özelliklerini meydana getirmektedir. Bu özellik alkaloidlerin kan-beyin engelini aşmalarını ve etki bölgelerine erişmelerini sağlamaktadır. Bu derlemede, santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerle ilgili olarak son yıllarda yapılan bazı çalışmalar özetlenmiştir.

RECENT DEVELOPMENTS ON THE ALKALOIDS ACTING ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

SUMMARY

Although medicinal plants have been known the source of therapeutic substances for centuries natural substances like morphine, quinine were not isolated until the nineteenth century. The chemistry and pharmacology of the plants and the principles acting on the central nervous system are the best known. Particular, the alkaloids are the most important compounds acting on the central nervous system. The presence of the nitrogen atom in central nervous system medicines is probably a reflection on their ability to ionise as the salt. This will aid their passage through the blood-brain barrier, allowing them to reach their site of action. In this paper, some of the recent works done on the alkaloids which act on the central nervous system have been summarized.

Key Words: Alkaloids, central nervous system drugs, medicinal plants.

(*) Gazl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozl Anabilim Dalı,
06330 Hipodrom, Ankara

GİRİŞ

Asırlardanberi özellikle Çin, Hindistan ve Akdeniz bölgesi ülkelerinde alkaloit ihtiva eden çeşitli bitki ekstralarının santral sinir sistemi üzerine olan etkileri bilinmektedir. Geleneksel tıp ve dünya üzerindeki çeşitli kültürlerin örf ve adetlerinden, başta *Rauwolfia serpentina*, *Coffea arabica*, *Ephedra vulgaris* ve *Strychnos nux-vomica* olmak üzere çeşitli bitkilerden hem tedavi edici olarak hem de zehirli drogların hazırlanmasında yararlanıldığı tespit edilmektedir (1). Santral sinir sistemi üzerine etkisi olan Kannabinoitler ve Pikrotoksin gibi azotsuz doğal bileşikler dışında önemli olan doğal madde grubu alkaloitlerdir. Santral

sinir sistemi üzerine etkisi olan bileşiklerin kan beyin engelini aşabilecek bir yapıya sahip olmaları yanında beyindeki reseptörlerle etkileşmeleri de gerekmektedir. Genellikle bu ilaçlarda bulunan azot atomu, bileşiklerin tuz halinde iyonize olma özelliklerini meydana getirmekte ve etki yerine ulaşmalarını sağlamaktadır. Tablo 1. de santral sinir sistemi üzerine etki eden doğal bileşikler ve farmakolojik etkileri verilmiştir.

Tablo 1 de verilen bileşiklerin etkileri arasında kesin bir sınır bulunmamaktadır. Bunlardan kokain doza bağlı olarak stimülan ve depresan gibi iki zıt etkiye sahiptir. Bazen aynı yapıya sahip olan bileşiklerin

Tablo 1:

DEPRESANLAR	Narkotik Analjezikler	Opium Alkaloitleri
	Psikoaktifler	Kokain
STİMÜLANLAR	Konvülsan-Analeptikler	Sitrikinin
		Pikrotoksin
	Analeptikler	Ksantinler
		Lobelin
	Psikotropikler	Efedrin
	Psikostimülanlar	Katin
	Halusinojenler	Lizerjamitler, İzokinoleinler
		Feniletilaminler, Indolaminler,
		β -Karbolinler
	Trankilizanlar	Rauwolfia Alkaloitleri
		Kannabinoitler

farklı etki gösterdikleri de tespit edilmektedir.

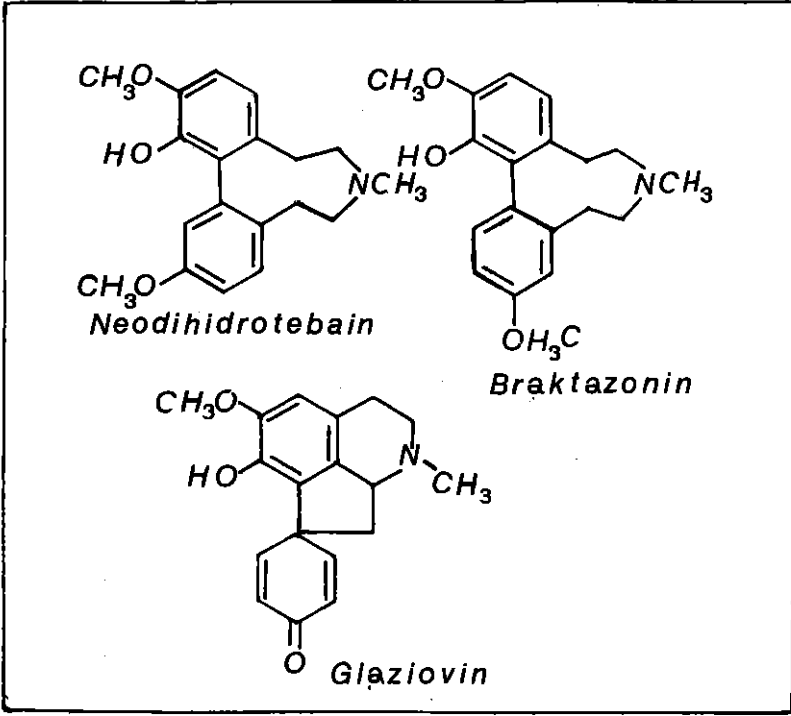
Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloitlerle ilgili olarak, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar aşağıda özetlenmektedir:

Apocynaceae familyasından Afrika'da yetişen *Iboga* ve *Voacanga* türlerinden elde edilen *Ibogain* ve benzeri minör alkaloitler 10 C'lu terpenoit bir halka sistemi ihtiva eden indol türevi alkaloitlerdir. Bu alkaloitler antidepresan ve psikostimülan aktiviteye sahiptir (2).

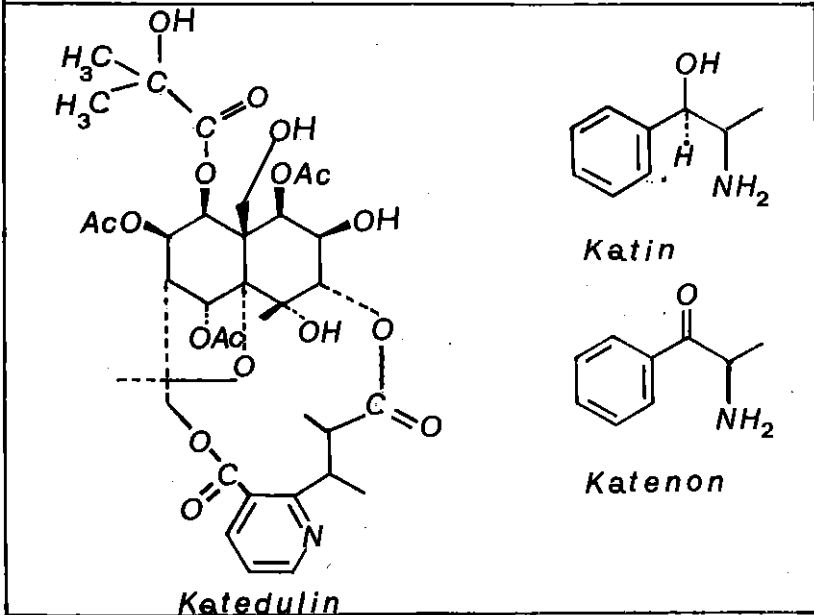
Morfin'in narkotik analjezik etkisi yanında bağımlılık yapması üzerine, *Pa-páver somniferum* yerine morfin ihtiva

etmeyen *P.orientale* ve *P.bracteatum* gibi türlerin sekonder metabolitleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu türlerden majör bileşik olan *tebain* yanında *Alpigenin*, *Orientalinon*, *Salutaridin* ve heterosiklik bir halka içeren *Neodihidrotebain* ve *braktazonin* (Şekil 1) gibi alkaloitler elde edilmiştir.

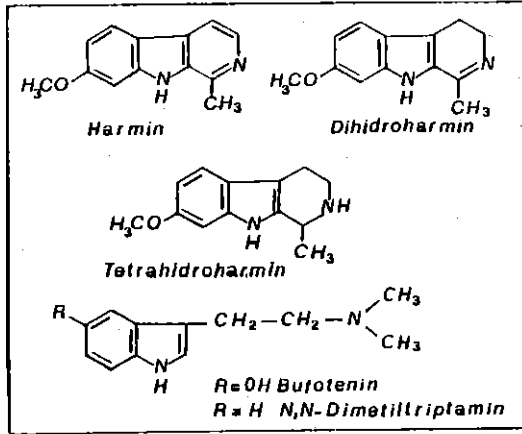
Bazı bitkilerde bulunan aporfin türevi alkaloitlerin biyogenetik prekürsörü olan proaporfin türevlerinin santral sinir sistemi üzerine olan trankilizan etkileri tespit edilmiştir. Bu amaçla Brezilya'da yetişen *Lauraceae* familyası bitkilerinden *Ocotea glaziovii* üzerinde yapılan çalışmalar sonucu trankilizan bir alkaloit olan *Glaziovin* (Şekil 1) izole edilmiştir (2).



Şekil 1: Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerdeki son gelişmeler



Şekil 2: Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerdeki son gelişmeler



Şekil 3: Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerdeki son gelişmeler

Arabistan yarımadası ve Doğu Afrika'da psikostimülan olarak bilinen "Kath" isimli drog üzerinde kimyasal ve farmakolojik araştırmalar yapılmıştır (3,4). Celastraceae familyasına ait bir bitki olan *Caltha edulis*'ten elde edilen bu drogta bulunan Katin, Katon ve Katedulin (Şekil 2) isimli bileşiklerin psikostimülan etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir (4). Güney Amerika'da yerliler tarafından kullanılan halusinojen droglar üzerinde de çalışmalar yapılmıştır (5). Tablo 2 de lokal isimleri ile verilen bu droglardaki etken bileşiklerden Harman alkaloidleri, Triptaminler, O-Metilbutofenin ve Butofenin (Şekil 3) tespit edilmiştir (2).

Venezuela'da halusinojen olarak kullanılan *Heisteria olivae* (Oleaceae)'de etken madde olarak skopolamin saptanmıştır. Son yıllarda Meksika'da Agaricaceae familyasındaki bazı mantarlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucu santral sinir sistemi üzerine etki eden 4-hidroksitriptamin'in varlığı tespit

edilmiştir (2).

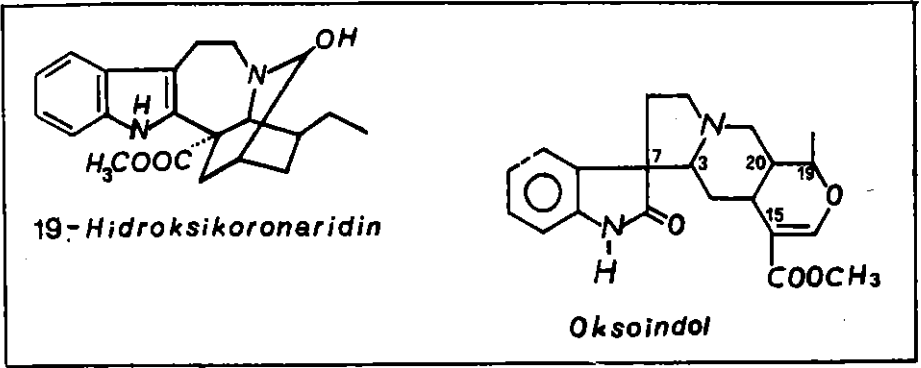
Peru'da halk tıbbında psikoaktif olarak kullanılan *Tabernamontana sanango* (Apocynaceae) bitkisi üzerinde yapılan araştırmalar sonucu bitkiden elde edilen, indol türevi bir alkaloid olan 19-Hidroksikoronaridin (Şekil 4) isimli bileşiğin etki-den sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır (2).

Uncaria türlerinden elde edilen oksindol türevi (Şekil 4) ve birbirinin stereozomeri olan alkaloidlerden Pteropodin, Speciofillin, Izopteropodin, Unkarin ve Izomitrafillin'de santral sinir sistemi üzerine etki eden bileşikler arasındadır.

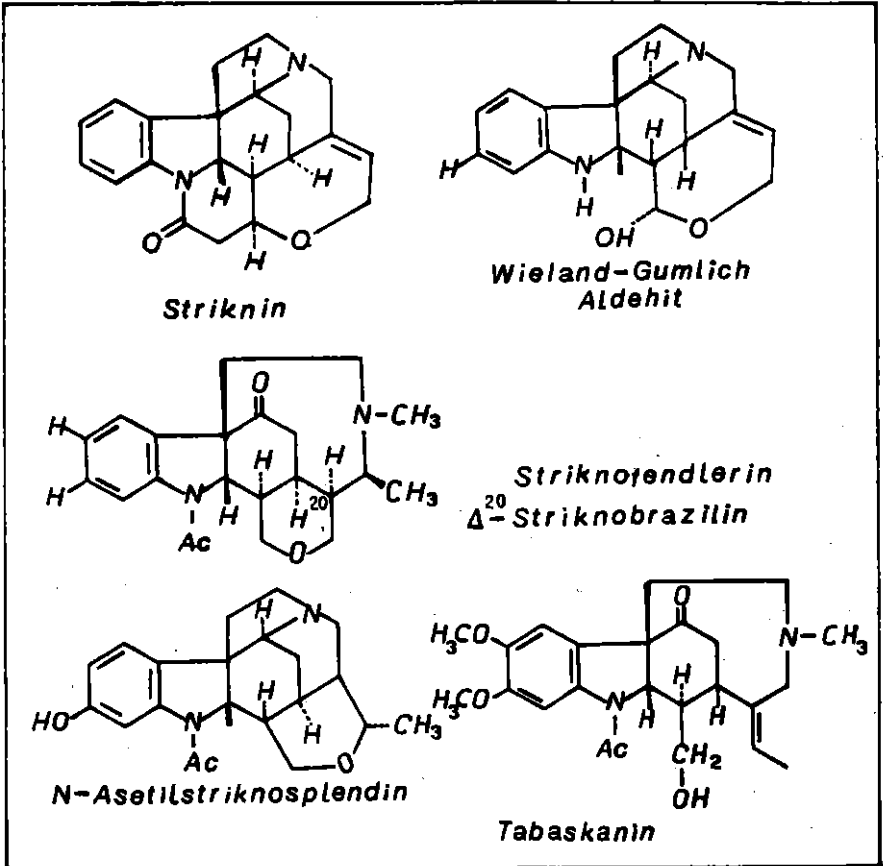
Strychnos türleri üzerinde yapılan çalışmalar (6) sonucunda bu bitkiden de santral sinir sistemi üzerine etki eden Striknin, Wieland-Gumlich aldehit, N-asetilstriknosplendin, Tabaskanin, Striknofendlerin, Striknobrazilin, Nigritanin, Okrulfuanin, Akagerin, Kribin, Makusinler ve Striknohirsutin (Şekil 5,6) gibi alkaloidler izole edilmiştir (2).

Tablo 2. Güney Amerika Yerlileri Tarafından Kullanılan Halusinojen Droglar (5)

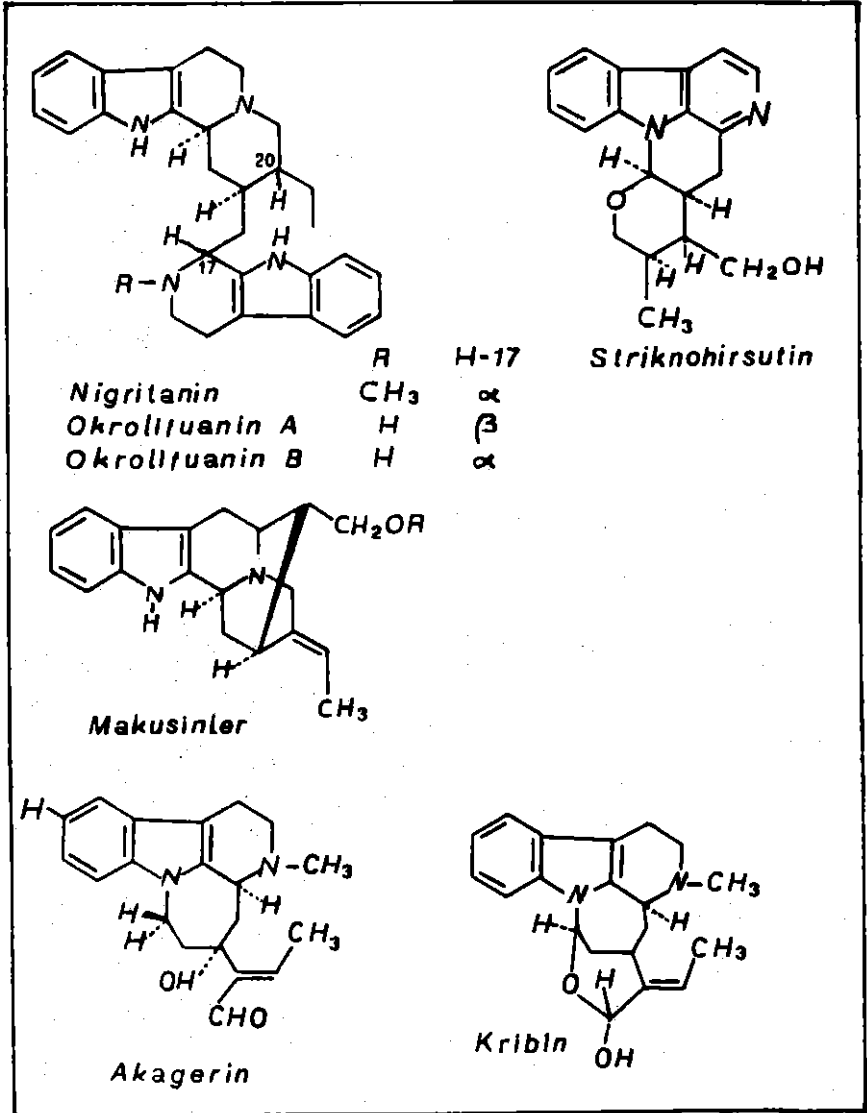
<u>Lokal İsimleri</u>	<u>Bitki Adı</u>	<u>Etken Bileşikleri</u>
Parica	Malpighiaceae bitkileri	Harman Alkaloidleri
Caapi	Banisteriopsis	Harman Alkaloidleri
	Prestonia	Triptaminler
Epena	Virola	O-Metilbutofenin
Yopo	Piptadenia	Butofenin
Vinho de Juruma	Mimosa hostilis	Triptaminler



Şekil 4: Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerdeki son gelişmeler



Şekil 5: Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerdeki son gelişmeler



Şekil 6: Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerdeki son gelişmeler

Allanthis altissima (Simarouba-ceae) kök kabuklarından izole edilen kantonin ve Carthamus Lanatus (Asteraceae) yaprak ve kapitulularında bulunan alkaloidin de santral sinir sistemi üzerinde depresan etkili oldukları tespit edilmiştir (7,8).

Alstonia boonei (Apocynaceae) kabuklarından izole edilen ekitamidin de

santral sinir sistemi üzerine etkili bir başka alkaloidtir (9).

Santral sinir sistemi üzerine etki eden alkaloidlerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bunların biyogenetik olarak amino asitlerden meydana geldikleri görülmektedir. Genellikle Triptamin ile 10 C'lu terpenoit bir bileşiğin kondensasyonu sonucunda oluşmaktadır (2,9).

KAYNAKLAR

1. Ross, M.S.F., Brain, K.R., (1977). **An Introduction to Phytopharmacy**, London, Pitman Medical Publishing Co Ltd., p.97.
2. Marini-Bettolo, G.B. (1986) "In **Advances in Medicinal Phytochemistry** Barton, D., Ollis, W.D., (e.d.) London, John Libbey and Company Ltd., p. 103.
3. Kalix, P., Braenden, O. (1985) **Pharmacological Aspects of the Chewing of Khat Leaves**, *Pharmacological Reviews*, **37** (2), 149-61
4. Valterio, C., Kalix, P. (1982) "The effect of the Alkaloid (-)- Cathinone on the Motor Activity of Mice" *Arch.Int. Pharmacodyn Ther.*, **255** (2), 196-203.
5. Galeffi, C., Messana, I., Marini-Bettolo, G.B. (1983) "N,N-Dimethyl-5 methoxytryptamine, a Component of a Dart Poison of the Yanoama Indians", *J.Nat.Prod.* **46**, 586.
6. Angenot, L., (1975) "New Quaternary Alkaloids from *Strychnos usambarensis*" *Planta Med.* **27**(1), 24-30.
7. Crespiperellino, N., Guicciardi, A., Minghetti, A., Speroni, E., (1989) "Comparison of Biological Activity Induced by *Ailanthus altissima* Plant or Cell Cultures Extracts" *Pharmacol.Res Commun* **20**, 45-8 (1988).Ref.CA 110, 147660p.
8. Benedi, J., Iglesias, I., Manzanares, J., Zaragoza, F., (1986) "Preliminary Pharmacological Studies on *Carthamus lanatus* (L.)" *Phytother.* **20** (1), 25-30.
9. Marini-Betollo, G.B., Nicoletti, M., Messana, I., Patamia, M., Galeffi, C., Oguakwa, J.U., Portalone, G., Vaciago, A., (1983) "Research on African Medicinal Plants N-Booenein, A New C-9 Terpenoid Lactone from *Alstonia boonei*: A Possible Precursor in the Indole Alkaloid Biogenesis", *Tetrahedron* **39**(2), 323-329.