

Pharmacia-JTPA
28: 62 (3), 94-98, 1988

Corydalis Medik. TÜRLERİ VE ALKALOİTLERİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Bilge ŞENER (*)

Hülya TEMİZER (*)

ÖZET

Corydalis Medik., Türkiye florasında Fumarioideae alt familyasında yer alan iki cinsten birisidir. Bazı *Corydalis* türleri halk hekimliğinde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu türlerin yumrularından hazırlanan etanollü ekstrelerde tansiyon düşürücü, spazmolitik aktivite gibi değişik etkiler tespit edilmiştir. Sonraki çalışmalarla aktivitelerin etanollü ekstrinin alkaloit fraksiyonunda bulunan sinir ve kas sistemleri üzerine değişik etkilere sahip izokinolein türevlerinden ileri geldiği belirlenmiştir. Bu çalışmada *Corydalis* türlerinin ve bu türlerde bulunan alkaloitlerin farmakolojik etkilerinden bahsedilmiştir.

PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF *Corydalis* Medik. SPECIES AND THEIR ALKALOIDS

SUMMARY:

Corydalis Medik. is one of two genera representing the subfamily Fumarioideae in flora of Turkey. Some *Corydalis* species have been used for a long time in folk medicine in the treatment of various diseases. The ethanolic extracts prepared from the tubers of these species have shown different effects such as hypotensive, spasmolytic activities. In the follow-up studies, the activities were located in the alkaloidal fraction of the ethanolic extract. This fraction contains isoquinoline derivative alkaloids which are known to have different effects on the nervous and muscular system. In this study, pharmacological actions of *Corydalis* species and their alkaloids have been mentioned.

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı.

GİRİŞ

Eski devirlerden günümüze kadar halk arasında değişik amaçlarla kullanılan bitkilerin saptanması ve bunların bugünkü bilgilerin ışığı altında insan sağlığı açısından değerlendirilmesi Farmakognozik araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Bu bitkilerden birisi olan *Corydalis* Medik cinsi Avrupa ve Asya'nın ılıman iklim bölgelerinde yetişen ve çok sayıda tür ile temsil edilen bir genustur (1,2). Papaveraceae familyasının Fumarioideae alt familyası üyelerinden olan *Corydalis* türlerinde etken madde olarak izokinolein türevi alkaloidler bulunmaktadır. *Corydalis* türleri özellikle Uzak-Doğu ülkelerinde (Çin, Hindistan, Japonya) yüzyıllardan beri yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (3). Türlerden hazırlanan etanolü ekstrelerde çeşitli farmakolojik etkiler tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar etkilerin etanol ekstresinden ayrılan alkaloid fraksiyonunda bulunduğunu ortaya koymuştur. Gelişen araştırma yöntemleri sayesinde, farmakolojik araştırmalar bitkiden izole edilen alkaloidler üzerinde yoğunlaşmış ve bugün birçok izokinolein türevi alkaloidin farmakolojik etkisi belirlenmiştir.

Corydalis Medik.

TÜRLERİNİN KULLANILIŞI

Corydalis türlerinin vermifüj, depüratif (4), diüretik ve safra salgısını arttırıcı olarak (5) yararlanılmıştır. Bu türler üzerinde yapılan farmakolojik araştırmalar incelendiği zaman günümüzde de birçok bölgede çeşitli amaçlarla kullanıldığı dikkati çekmektedir. Çin'de *C. bulleyana* Diels (6) ile *C. bungeana* Turcz. (7)'dan febrifüj ve antidot, *C. yanhusuo* W.T. (8) ise analjezik olarak halk arasında faydalanılan bitkiler arasındadır. *C. Yanhusuo*'nun yumrularından hazırlanan ekstreler "Anchu-San" isimli analjezik ilacın terkininde bulunmaktadır (9) Tibet'te ise *C. conspersa*'dan aynı amaçlarla yararlanılmıştır. Hindistan'da Kurram vadisi halkı tarafından Himayaya dağlarında yetişen *C. govaniiana*

Wall.'ın kökleri sifiliste ve bazı deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitkiden elde edilen alkaloid fraksiyonunun farmakolojik etkisini belirlemek amacıyla yapılan invitro deneylerde, uterusu stimulan ve mide kaslarında ise depresan etki saptanmıştır. Kedilerde ise int-ravenöz yolla tansiyon düşürücü olarak tesir gösterdiği tespit edilmiştir (10). *C. ternata* Kore'de, *C. ambigua* ise Japonya'da analjezik ve depüratif halk ilaçlarının hazırlanmasında kullanılan *Corydalis* türleridir. Bu türlerin yumruları Japon farmakopesi'nde de kayıtlıdır (11). Diğer türlerden *C. stewartii* Fedde yumrularından elde edilen özsu bazı göz hastalıklarının tedavisinde (12); *C. solida* (L.) Swartz yumruları ise anthelmentik (13,14), emenagog ve tüberkülozlu hastalarda anabolizan olarak kullanılmıştır (13). Bir başka araştırmada (15). *C. meifolia* Wall.'nın alkaloidal fraksiyonun izole kobay barsağını ve tavşan uterusunu stimüle ettiği; anestezi yapılmış kedilerde de kan basıncını düşürdüğü deneysel olarak gösterilmiştir. Daha sonra bu etkinin Okotensin (: Oc-hotensine) isimli alkaloidten ileri geldiği belirlenmiştir. Bu türün alkaloidal fraksiyonunda ayrıca spazmolitik etki de tespit edilmiştir (16). Alkaloidal fraksiyondan izole edilen Kavidin (: Cavidine), Dehid-rokavidin (: Dehydrocavidine) isimli alkaloidlerin izole kobay ileumunda asetilkolin, histamin ve seratonin'in meydana getirdiği kasılmayı inhibe ettiği açıklanmıştır. Aynı etki *C. glauca*, *C. cava*, *C. nobilis* ve *C. lutea*'da da saptanmıştır (17). Ayrıca bu türlerden *C. cava* yumrularının (Radix Aristolochiae cavae) eskiden "Radix Aristolochiae" yerine kullanıldığı da belirtilmiştir (13).

İZOKİNOLEİN TÜREVİ ALKALOİTLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

C. meifolia'nın alkollü ekstresinde bazı farmakolojik etkilerin görülmesi üzerine, bitkide etken madde olarak izokinolein türevi alkaloidlerin bulunduğu düşünülmüş ve farmakolojik araştırmalar etanolü eks-

treden elde edilen alkaloidal fraksiyon üzerinde yoğunlaşmıştır. Daha sonraları ilerleyen yöntemlerle bitkide bulunan alkaloidler tek tek elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak elde edilen alkaloidler farmakolojik etkileri yönünden de taranmıştır. Kavidin, Protopin, Korlumin (: Corlumine), Yenhusomin ve Dehidrokavidin'in izole kobay barsağı üzerinde spazmolitik aktiviteleri incelenmiştir. Kavidin 10 µg dozda % 84, 50 µg dozda % 100; Protopin 10 µg dozda % 40, 50 µg dozda % 100; Korlumin 10 µg dozda % 0, 50 µg dozda % 50; Yenhusomin 10 µg dozda % 17, 50 µg dozda % 25 ve nihayet Dehidrokavidin'in 10 µg dozda % 20,50 µg dozda % 40 aktivite gösterdiği saptanmıştır(15).

Bugüne kadar üzerinde farmakolojik araştırma yapılan izokinolein türevi alkaloidlerin etkilerini, kimyasal yapılarını da gözönünde bulundurarak şöyle sıralayabiliriz:

Protopin grubundan, türlerde ana alkaloid olarak bulunan PROTOPİN'in depürafif (18), amfokoleretik (19), koroner arterleri genişletici, antifibrilatuar (20) ve spazmolitik (15) etkilerinin yanısıra uterus stimülanı (21) olduğu tespit edilmiştir.

Ftalilizokinolein türevi alkaloidlerden HİDRASTİN'in antitüssif ve pupillayı genişletici (22), BIKUKULLİN'in ise GABA (= γ - amino butirik asit) antagonisti olduğu bilinmektedir (23).

Protoberberin grubu alkaloidler trankilizan analjezik ve vazodilatatör etkileri yanında antibakteriyal ve antilösemik özelliklerinden dolayı bu grubun kuvvetli antikanserojen ajanlar olabileceği düşünülmektedir (24). Bu gruptan Kavidin, Dehidrokavidin ve Korlumin'in spazmolitik aktiviteleri izole kobay barsağında deneysel olarak tespit edilmiştir (15).

Aporfin grubu alkaloidlerden BULBOKAPNİN'in santral sinir sistemi sedatif olduğu belirlenmiştir (25).

Külarin grubu alkaloidlerin farmakolojik etkilerinin incelenmesi sonucu bunların tavşan korneasında anestezi oluşturduğu görülmüştür. Ayrıca düz kaslarda stimulan ve kalpte kasılmayı artırıcı özellik-

lere sahip oldukları da biyolojik testlerle kanıtlanmıştır (26).

Benzofenantridin grubu alkaloidlerin biyolojik aktiviteleri üzerinde yapılan çalışmalarda, SANGUINARIN ve türevlerinin antibakteriyal ve antienflamatuar etkilerinin yanısıra bunların biyopolimerlerle etkileştikleri ortaya konulmuştur. Bu etkileşme reseptörde nükleofilik gruplarla iminyum bağı teşkil etme şeklinde ya da biyopolimerin anyonu ile kuaterner alkaloidin katyonu arasında olmakta ve sonuçta aminotransferazın aktivitesi inhibe edilmektedir(27). Diğer taraftan benzofenantridinlerin farelerde oluşturulan P-388 ve L-1210 tipi tümörlere karşı antitümoral aktivite gösterdikleri de tespit edilmiştir(28).

İzokinolein türevi alkaloidlerin bir diğer grubunu teşkil eden spirobenzilizokinolein'ler de değişik farmakolojik etkilere sahiptir. Bunlardan FUMARİLİN anti-konvülzan analjezik ve santral sinir sistemi depresandır(29). Ayrıca fenobarbitalir hipnotik etkisini artırıcı özelliğe sahiptir OKOTENSİN bağırsak ve uterus stimülanıdır (15). YENHUSOMİN ise spazmoliktir (15).

Benzilizokinolein türevi alkaloidlerin son yıllarda çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir(30).

SONUÇ

Bu makalede *Corydalis* türlerinin özellikle Uzak-Doğu halk tıbbındaki kullanış yerleri literatürlerin ışığı altında incelenmiştir. Ayrıca türlerde başlıca etken madde grubunu oluşturan farklı kimyasal yapılara sahip olan izokinolein türevi alkaloidlerin bugüne kadar belirlenen farmakolojik etkileri gözden geçirilmiştir. Çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olan bu alkaloidler için *Fumaria* türlerindeki miktarlarının az olmasına karşılık, total alkaloid miktarı yüksek olan *Corydalis* türlerinden kaynak olarak yararlanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Heywood, V.H., Flowering Plants of the World, University Press, Oxford (1979).
2. Lawrence, G.H.M., Taxonomy of Vascular Plants, MacMillan Publishing Co.Inc., NewYork (1951).
3. Chopra, R.N. Nayar, S.L., Chopra, I.C., Glossary of Indian Medicinal Plants, CSIR: NewDelhi (1956).
4. Roques, H., Precis de Botanique Pharmaceutique, Tome II, Librairie Maloine, Paris (1927).
5. Preininger, V., Dolejs, L., Smysl, B., Simanek, V., Isolation and Chemistry of Alkaloids from Plants of the Papaveraceae. LXXV. Alkaloids from *Corydalis ophiocarpa*, *Planta Med.*, 36, 213-218 (1979).
6. Hao, H., Oicheng, F., Chemical Study on Alkaloids from *Corydalis bulleyana*, *Planta Med.*, 3, 193-198 (1986).
7. Zeng, -W., Liang, -W., He, -C., Zheng, -Q., A New Alkaloid from *Corydalis bungeana*, *Phytochem.*, 26 (10), 763-6 (1987).
8. Sagara, K., Ito, Y., Ojima, M., Oshima, T., Suto, K., Misaki, T., Itokawa, H., Quantitative Analysis of Tertiary and Quaternary Alkaloids in *Corydalis* Tuber by Ion-Pair, High-Performance Liquid Chromatography and its Application to an Oriental Pharmaceutical Preparation, *Chem. Pharm. Bull.*, 33 (12), 5368-73 (1958).
9. Yasuda, M., Konoshima, M., Kano, Y., Pharmacognostical and Botanical Studies on the Crude Drugs in Hokkaido (IV). Determination of Tertiary Alkaloids in *Corydalis ambigua* by High-Performance Liquid Chromatography, *Shoyakugaku Zasshi*, 40 (1), 61-64 (1986).
10. Lin, L.J., Cordell, G.A., Alkaloids of *Corydalis gowaniana*, *J.Nat.Prod.*, 50 (2), 270-272 (1987).
11. The Pharmacopoeia of Japan, Tenth Ed., Yakuji Nippo Ltd. (1982).
12. Naruto, S., Namba, K., Kaneko, H., Constituents of *Corydalis* Species IX. Alkaloids from Several Tuberosus *Corydalis* Species IX. Alkaloids from Several Tuberosus *Corydalis* Species, *Phytochem.*, 11 (8), 2462-3 (1972).
13. Baytop, T., Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, (Geçmişte ve Bugün), İst. Univ. Yayınları No: 3255, Sanal Matbaacılık, İstanbul (1984).
14. Perrot, E., Paris, R., Les Plantes Medicinales, I, Presses Universitaires de France (1971).
15. Bhakuni, D.S., Chemical and Pharmacological Investigation of Plants with a Biological Action on the Cardiovascular System in "Advesces in Medicinal Phytochemistry" (eds. Barton, S.D., Ollis, W.D.), John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge (1986).
16. Bhakuni, D.S., Some Aspects of Protoberberine Alkaloids, *J.Indian Chem.Soc.*, 61 (11-12), 1016-21 (1984).
17. Werle, E., Palm, D., The Spasmolytic Effect of *Corydalis* Extracts, *Arzneimittel-Forsch.*, 3, 210-13 (1953).
18. Benigni, R., Capra, C., Cattorini, P.E., *Plante Medicinali Chimica Pharmacologia E Terapia*, Vol. I, Inverni e Della Beffa, Milano (1962).
19. Pandey, V.B., Dasgupta, B., Bhat-tacharya, S.K., Lal, R., Das, P.K., Chemistry and Pharmacology of the Major Alkaloid of *Fumaria indica*, *Curr. Sci.*, 40 (17) 455-57 (1971).
20. Aliev, Kh.U., Kamilov, I.K., Pharmacology of the Alkaloid Protopine and Its Derivatives, *Farm. Alka. Gliko.*, 178, 8-13 (1967)
21. Guinaudeau, H., Shamma, M., The Protopine Alkaloids, *J.Nat.Prod.*, 45 (3), 237-46 (1982).
22. MacLean, D.B., Phthalideisoquinoline Alkaloids in "The Alkaloids" (Brosi, A., ed.), Vol. XXIV, Academic Press, Orlando (1985).
23. Hill, R.G., Simmonds, M.A., Straughan, D.W., Evidence that Bicuculline Can Antagonize GABA, *British Pharmacol. Soc.*, 42, 639-42 (1971).
24. Bhakuni, D.S., Jain, S., Protoberberine Alkaloids in "The Alkaloids" (Brossi, A., ed.), Vol. XXVIII: Academic Press, Orlando (1986).
25. Shamma, M., The Isoquinoline Alkaloids Academic Press, Inc., New York (1972).

26. Castedo, L., Suau, R., The Cularine Alkaloids in "The Alkaloids" (Brossi, A.ed.) Vol. XXIX, Academic Press Orlando (1986).
27. Kakiuchi, N., Hattorini, M., Ishii, H., Namba, T., Effect of Benzophenanthridine Alkaloids on Reverse Transcriptase and Their Binding Property to Nucleic Acids, *Planta Med.*, 1, 22-7 (1987).
28. Xin, W.F., Lin, M., Chemical Studies on Alkaloids in Genus *Corydalis* (Papaveraceae) Plants. Part II. Chemical Study on Alkaloids of *Corydalis suaveolens* Chung Ts'ao Yao, 12 (5), 1-4 (1981), Ref.: C.A., 95, 209450c (1981).
29. Kumar, A., Pandey, V.b, Seth, K.K., Dasgupta, B., Bhattacharya, S.K., Pharmacological Actions of Fumari-line Isolated from *Fumaria indica* Seeds, *Planta Med.*, 324-5 (1986).
30. Villar, A., Mares, M., Rios, J.L., Cantton, E., Gobernado, M., Antimicrobial Activity of Benzylisoquinoline Alkaloids, *Die Pharmazie*, 42 (4), 248-250 (1987).