

ERGOT ALKALOİTLERİ

**Oktahidrokinolin (Ergolin)
halkası taşıyan alkaloidler=
Terpenoid indol alkaloidleri**

Ergo alkaloitlerinin doğada dağılışı

Claviceps purpurea

Secale cereale (çavdar)

Claviceps paspali

Paspalum sp (yalancı darı)

Claviceps fusiformis

Pennisetum sp

Ergo alkaloitlerinin doğada dağılışı

Aspergillus clavatus

Penicillium fumigatus

Sphacelia sorghi

Argyreia sp

Ipomoea sp

Rivea sp

Strictocardia sp

Drog: *Secale cornutum*

Claviceps purpurea (Ascomycetes)
mantarlarının çavdar (*Secale cereale*),
buğday, arpa vb. kültürü yapılmış Poaceae
(Graminae) bitkilerinin ovaryumunda kışı
rahat geçirmek üzere oluşturduğu özel bir
yapı (**sklerotyum**)

Secale = çavdar

Cornu = boynuz, mahmuz

Çavdar mahmuzu





Claviceps purpurea (Ascomycetes) mantarlarının
çavdar vb. Poaceae (Graminae) bitkilerinin
ovaryumunda kışı rahat geçirmek üzere
oluşturduğu özel bir yapı (**sklerotyum**)

Secale cornutum

Bir çeşit tahıl hastalığı

Yađmurlu iklimlerde, rutubetli tarlalarda

Orta ve Dođu Avrupa, Rusya, Polonya

Türkiye’de tahıl tarlaları
yeterince rutubetli olmadığı
için pek görölmez.

1950’lerde İstanbul’da yerli
bir ilaç firması kölür
denemesi yapmış ancak
başarılı olmamış.



Secale cornutum



Bakterilerden abuk etkilenir.

İyi kapalı kaplarda tercihen
kireç üzerinde saklanır.

Stokların her yıl yenilenmesi /
değıştirilmesi (etken madde
miktarı azaldığından)
gerekmektedir.

İspanya-Portekiz.... % 0.05 - 0.3 total alkaloit

Rusya ve Polonya.... % 0.02 - 0.1 total alkaloit

Yıllara, iklim değışikliklerine göre etken madde
içeriğı değışebilmektedir.



1-2 cm x 3-5 mm boyutunda
(kültürde 4 cm x 1 cm
olabiliyor)

Dışı siyaha yakın mor renkli

İçi beyaz renkli

Enine kesitte:

En dışta enine dizilmiş
renkli mantar hifleri (kenar
hifi)

Claviceps purpurea

İçte ise boyuna dizilmiş
renksiz hifler görülür.

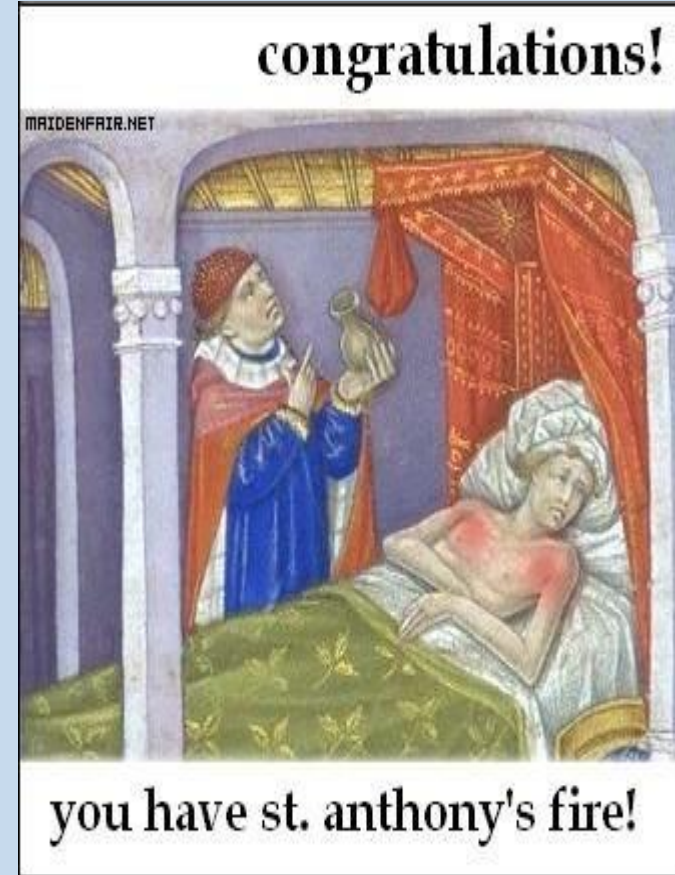
Ergotun tarihi ve ergotism

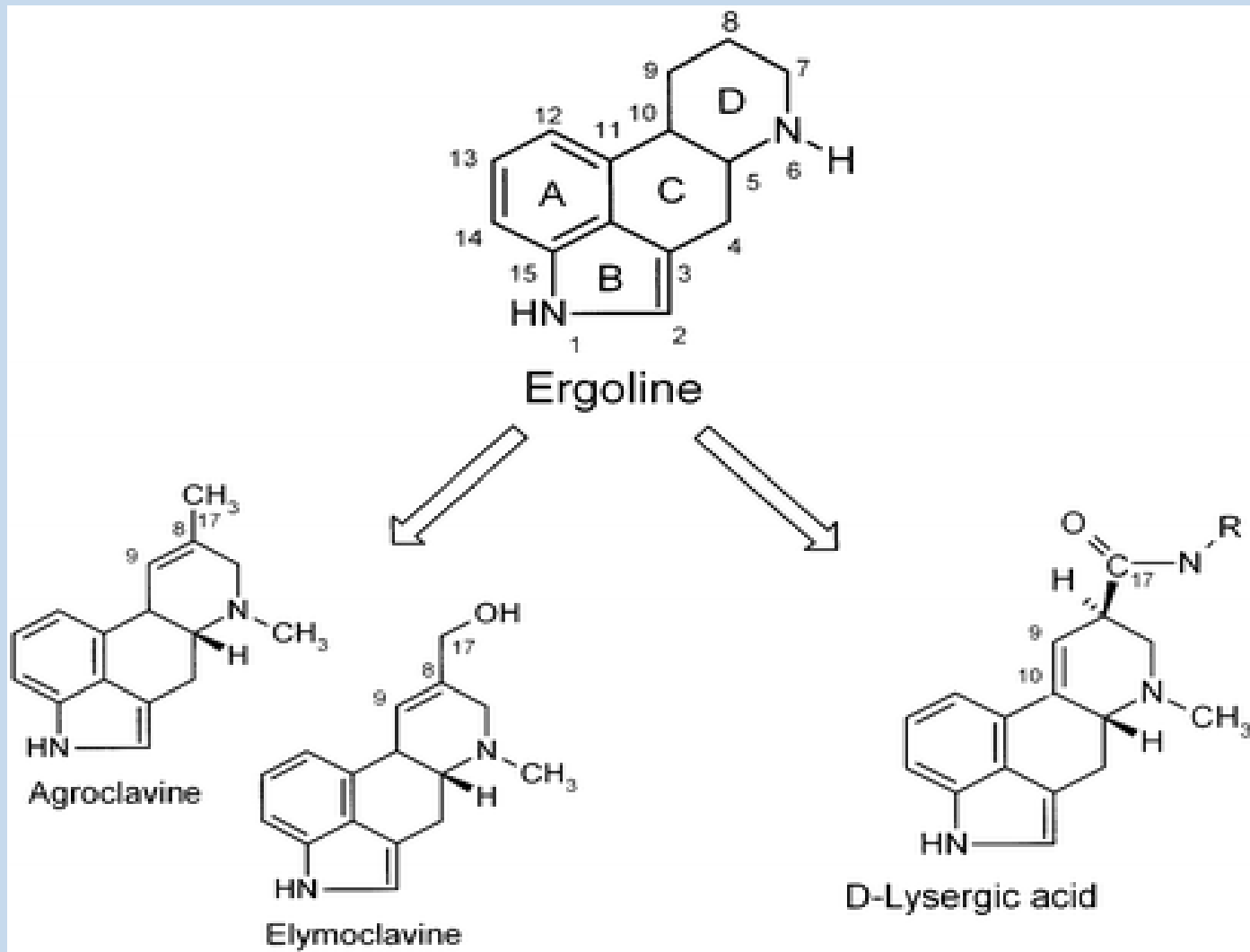
Ortaçağda özellikle ekmekle beslenen fakir halk çavdar unu ile yapılan ekmeklerdeki ergot alkaloitleri nedeniyle zehirlenmişlerdir.

ERGOTİSM denilen ergot zehirlenmesi 2 tipdedir.

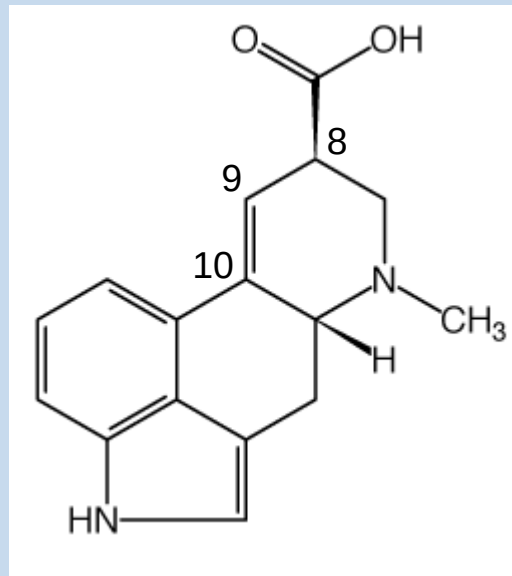
- 1.Konvülsif (sara nöbetine benzer)
- 2.Kangren tipi (eklem yerlerinde kangren oluşur)

Kangren tipi olana daha çok rastlanılmaktaydı ve “**St Anthony’s fire**” olarak adlandırılmaktaydı.





Ergolin halka sistemine sahip yapılar; klavin alkaloitleri ve D-liserjik asit amidleri



Liserjik asit = indol + hidrojenlenmiş kinolein halkalarının kondensasyonu ile meydana gelmiştir.

Bir tanesi tersiyer, diğeri sekonder, intrasiklik 2 azot ile 8. karbondan bir karboksil grubu taşımaktadır.

Bu karboksil grubu ile hidrojenin mevki izomerisi liserjik asit ile izoliserjik asidi meydana getirir.

Liserjik asit cis izomeri, izoliserjik asit ise trans izomeridir. Her iki liserjik asit dekstrojirdir. Fakat cis liserjik asidin meydana getirdiği alkaloidler levojir, trans liserjik asidin meydana getirdiği alkaloidler dekstrojirdir.

LEVOJİR olan alkaloidler etkili, **DEKSTROJİR** olanlar ise zayıf etkilidir.

Bu bakımdan eczacılıkta cis-liserjik asidin türevi olan “levojir alkaloidler” kullanılır.

Ergo alkaloidlerinin genel fizyolojik etkileri:

- Serotonin- ve dopamin-reseptör agonistleri ve/veya antagonistleri
- Vazokonstriktör
- Nörotoksik etki
- Halüsinojenik etki

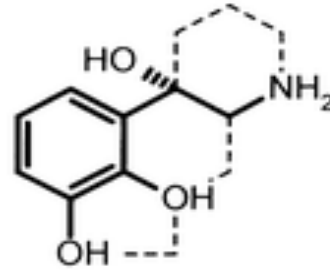
- Ergot alkaloidleri düz kasların kasılmasını sağlar.

- Bu sebeple uterusu kontraksiyon ve damarlarda dilatasyon meydana getirirler.

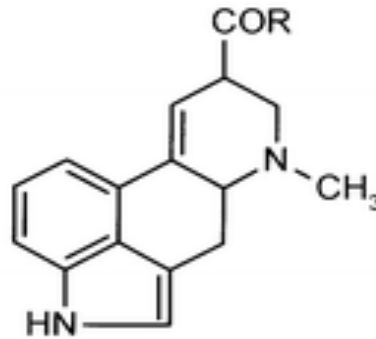
- Bu alkaloidlerin sempatolitik bir etkisi vardır, adrenalinin etkisini tersine çevirir, α -adrenerjik reseptörleri bloke ederek önceden daralmış damarları genişletir.

- Santral sinir sistemi üzerine etkileri vardır.

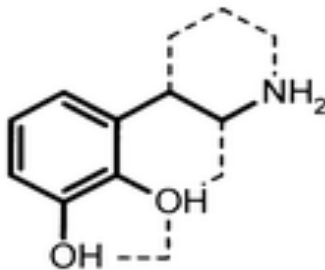
Çeşitli ergot alkaloidlerinin ve türevlerinin farmakolojik etkileri sahip oldukları tetrasiklik halka sisteminin **noradrenalin**, **dopamin** ve **serotonin** gibi nörotransmitterlere olan yapısal benzerliklerine dayanmaktadır.



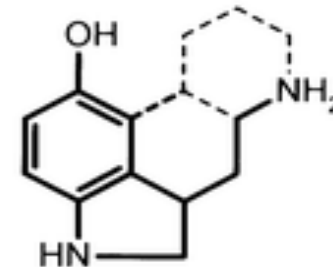
Noradrenaline



D-Lysergic acid derivative

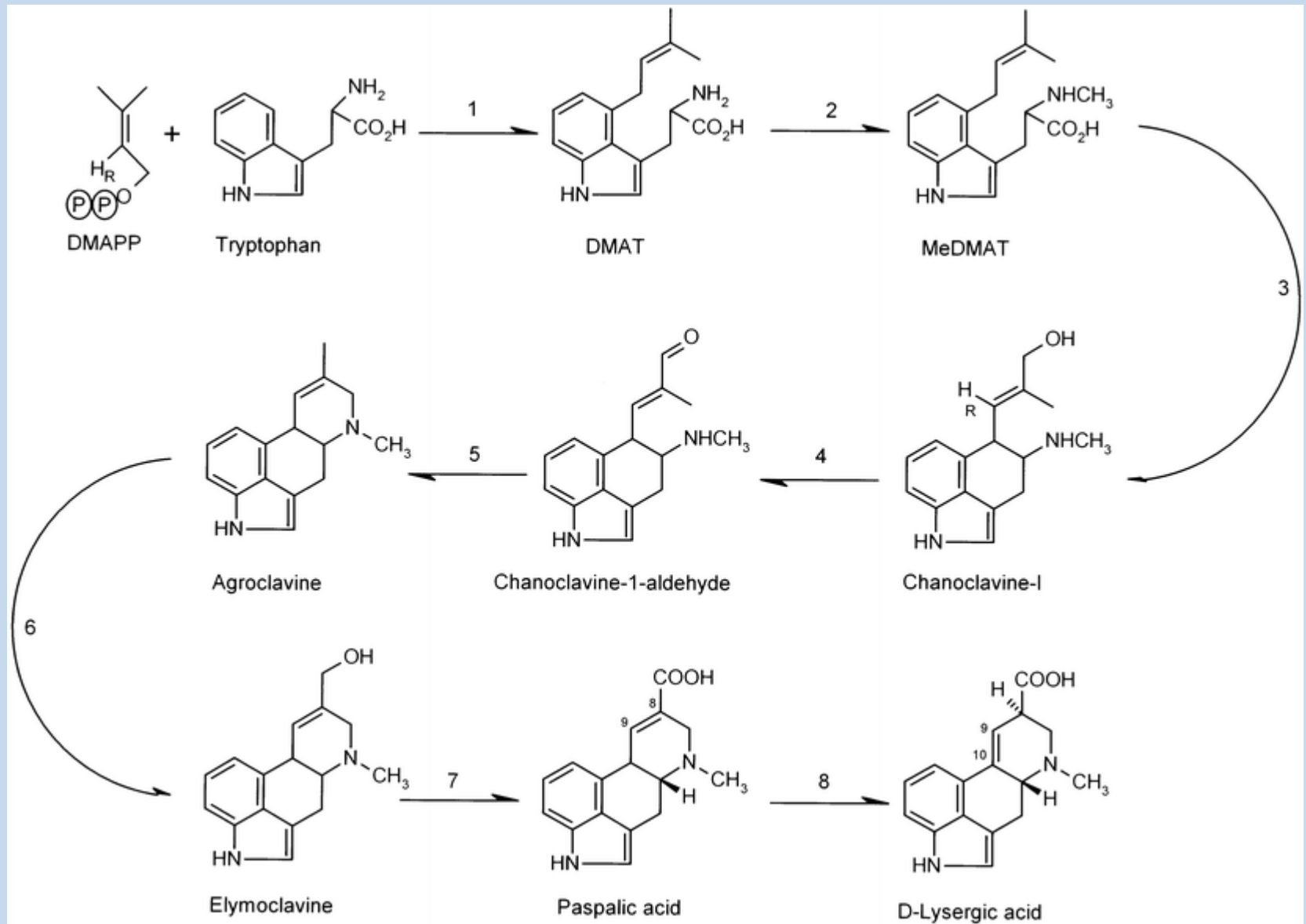


Dopamine



Serotonin

Ergot alkaloidlarının biyosentezi:



Secale cornutum

Etken maddeleri: Ergot alkaloidleri

6 çift toplam 12 alkaloid

Ergotamin – Ergotaminin

Ergozin – Ergozinin

Ergokristin – Ergokristinin

Ergokriptin – Ergokriptinin

Ergokornin – Ergokorninin

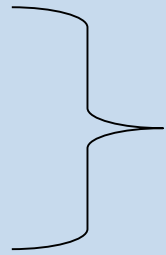
Suda erimezler

Ergobazin – Ergobazinin

Suda erirler

Suda Erimeyen Alkaloidler

Ergokristin
Ergokriptin
Ergokornin



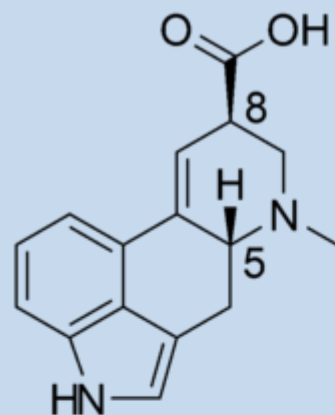
Diğerlerinden daha toksiktir
ve
bunlara **ergotoksin grubu
alkaloidler** adı verilmektedir.

Ergot alkaloidleri

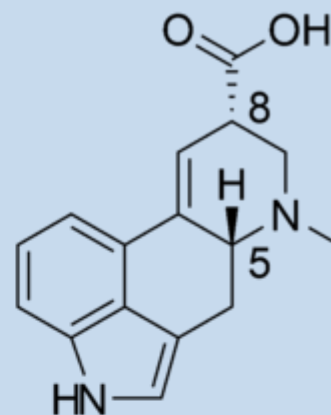
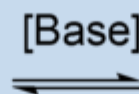
Aktif alkaloidlerin hepsi liserjik asit türevi alkaloidlerdir.

İnaktif diastereoizomerler ise izoliserjik asit türevleridir.

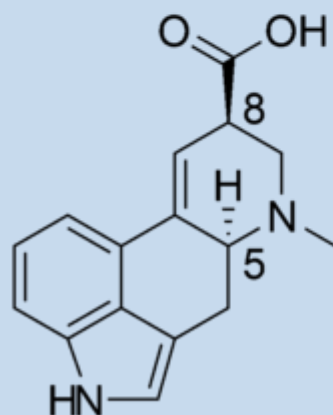
Bu iki asit arasındaki tek fark molekülün sekiz numaralı konumundaki sübstitüentlerin konfigürasyonudur.



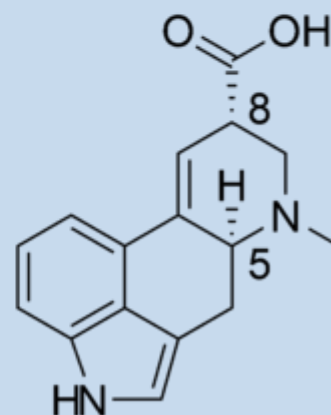
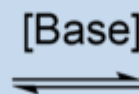
Lysergic acid



Isolysergic acid



L-Lysergic acid



L-Isolysergic acid

Liserjik asit türevi olan alkaloidler	İzoliserjik asit türevi olan alkaloidler
Ergotamin	Ergotaminin
Ergozin	Ergozinin
Ergokristin	Ergokristinin
Ergokriptin	Ergokriptinin
Ergokornin	Ergokorninin
Ergobazin	Ergobazinin

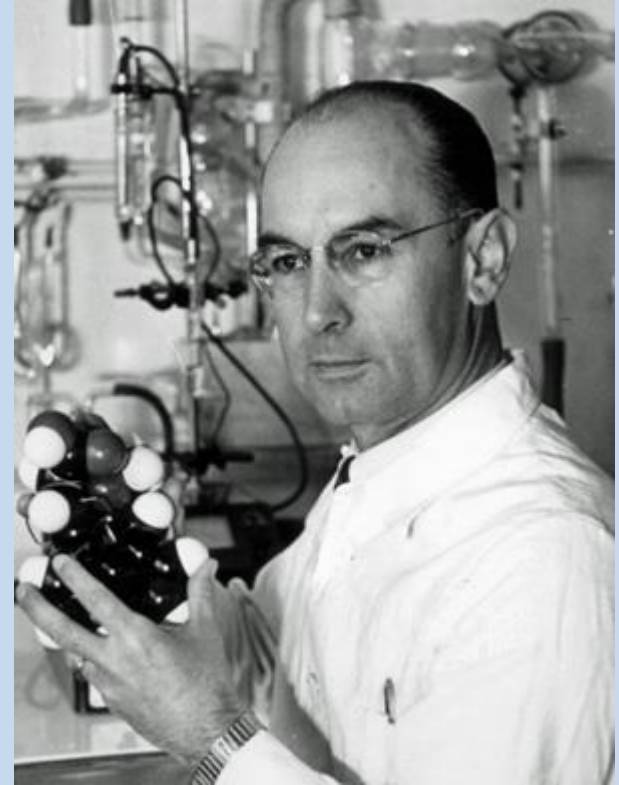
Ergobazin= Almanya ve İsviçre; **Ergometrin**= Fransa ve İngiltere; **Ergonovin**= Amerika'da verilen isim

Ergot üzerinde ilk kimyasal alıřmalar

Ergot üzerinde kimyasal araştırmalar 19. yüzyılda başlamıştır.

İlk saf halde izole edilen alkaloit “ergotamin” 1918’de Sandoz firmasında Arthur Stoll tarafından elde edilmiştir.

1930’ların sonunda **Albert Hofmann** ergot alkaloitleri ile ilgili çalışmalarına başladı.

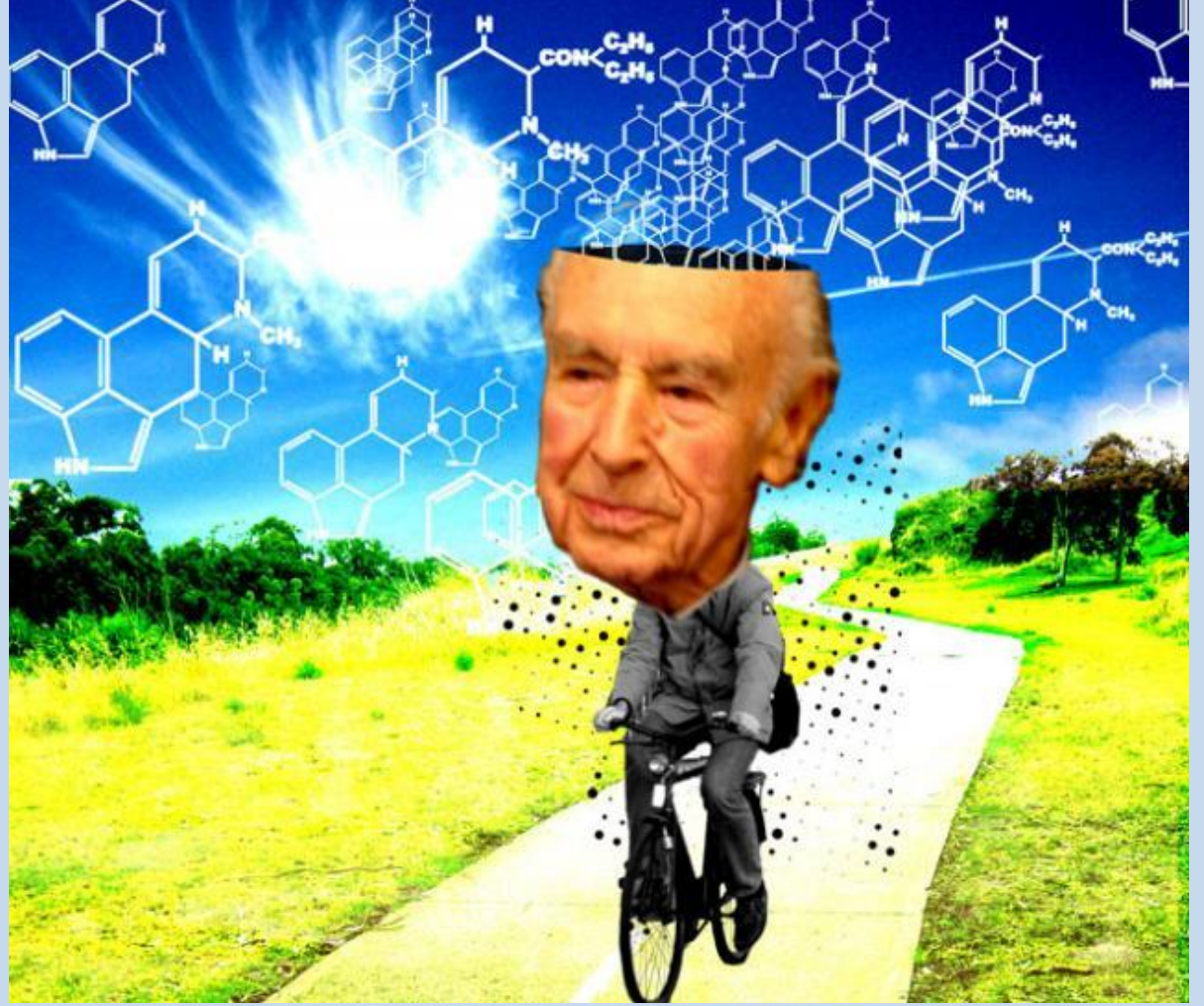


16 Nisan 1943'de, İsviçre Sandoz ilaç firmasının laboratuvarında ergot alkaloidleri üzerinde çalışan A. Hofmann doğal ergot alkaloidlerinin indirgenmesiyle elde ettiği **d-liserjik asit dietilamid tartarat** isimli semi-sentetik bileşiği kristalize etti.

Ancak kristalizasyon sırasında **liserjik asit dietilamid** çözeltisinin bir kısmının parmak uçlarına bulaşmış olabileceğini aşağıda bahsettiği semptomları tanımladıktan sonra düşündü.

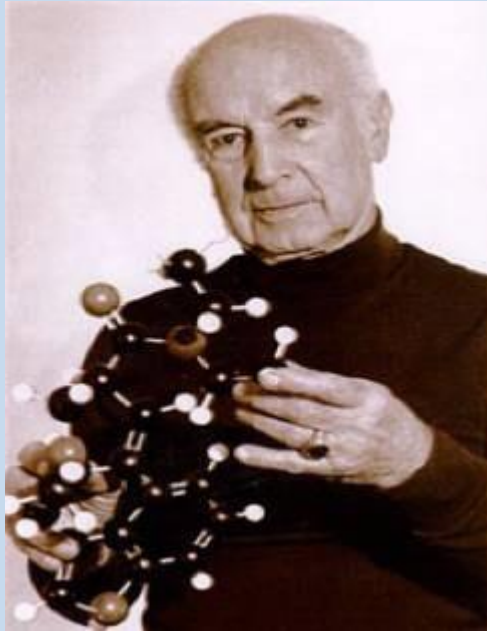
“Birdenbire garip bir şekilde sarhoş oldum. Dış dünya bir rüyadaki gibi değişikliğe uğradı. Objeler olağandışı boyutlara sahiptiler ve renkler daha parlaktı. Algılarım ve zaman kavramım değişmişti. Gözlerim kapalıyken, renkli resimler hızla değişen bir kaleydoskop içinde parlayıp sönüyorlardı. Birkaç saat sonra bu tatsız olmayan sarhoşluk kayboldu. Buna neden olan şey neydi?”

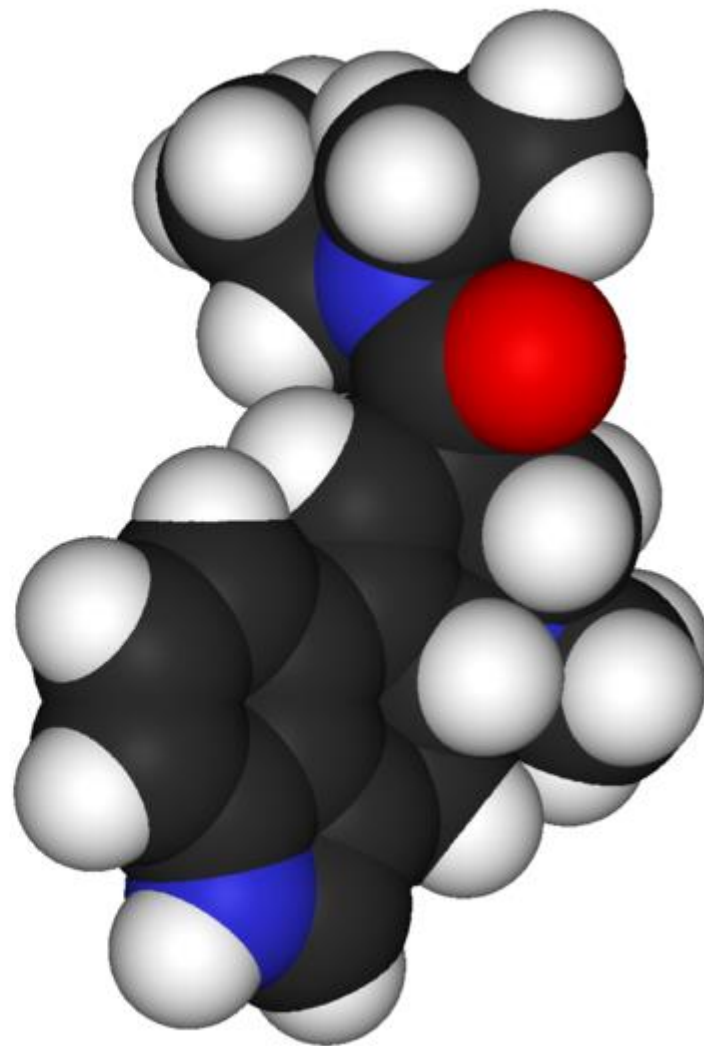
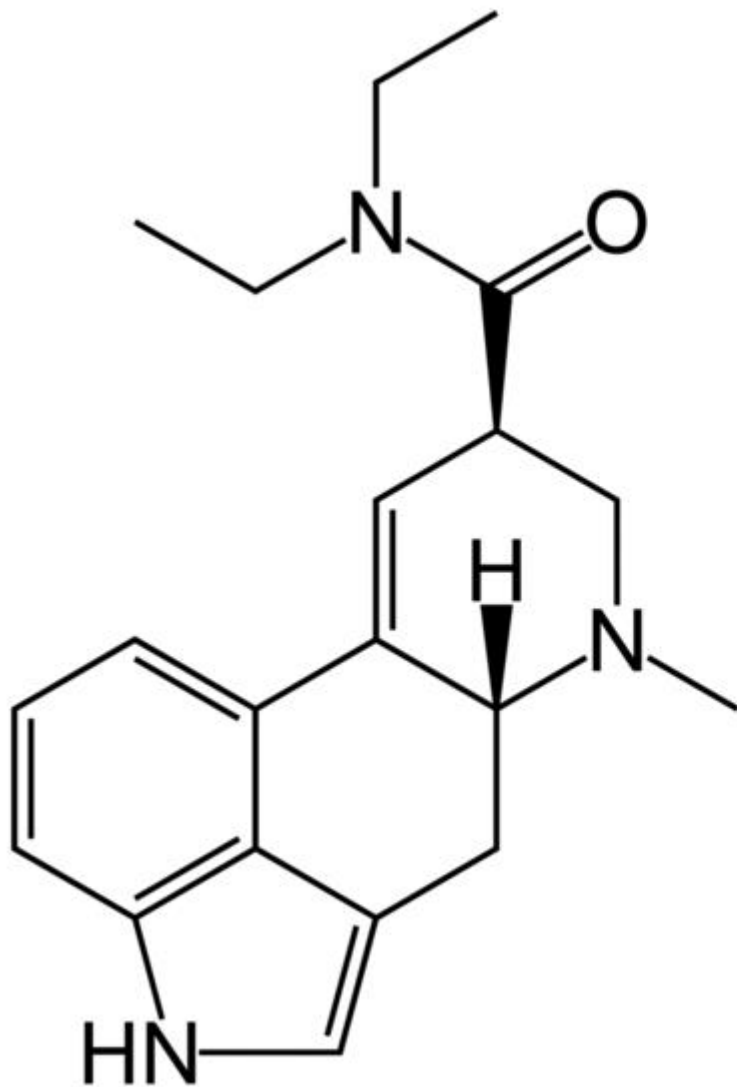
O sırada İsviçre’de savaş zamanı olduğundan ve az sayıda araba olduğundan Hofmann asistanından kendisine eve dek bisikletle eşlik etmesini istedi. Bu gün LSD’nin geçmişine “**Bicycle Day**” olarak geçti.



Bu sarhoşluğu yaşayan Hofmann haftasonu laboratuvara gitti ve çalıştığı çözeltilerin buharlarını bilinçli olarak soludu. Bu sırada hafif bir sersemlik hissetti.

Bunu izleyen Pazartesi LSD-tartaratın %0.05'lik solüsyonunu hazırladı ve 0.5 cc. içti. 40 dakika içinde hafif sersemlik, rahatsızlık ve yerinde duramama, görsel karışıklık ve gülme isteği ile beliren sarhoşluk halini yaşadı.





Liserjik asit dietilamid (LSD)

1950'lerin sonunda LSD "Delysid" ticari adı altında İsviçre Sandoz tarafından deneysel ilaç olarak piyasaya sürüldü.

"Psikoterapötik ajan" olarak model psikozlarda kullanıldı.

LSD, 10-20 mcg dozlarda bile aktiftir ve meskalinden 4000 kat daha kuvvetlidir.

1960'larda LSD kullanıcıları genellikle 20 yaşlarındaki gençlerdi. LSD'ye olan bu ilgi diğer halüsinojenik droglara olan ilgiyi arttırdı.

1967'de "*New England Journal of Medicine*" LSD'nin kromozomlarda hasara yol açtığını iddia etti. Medya ve hükümet hızla yayılan LSD kullanımına karşı bu iddiaya sıkı sıkı tutundu ve medya LSD karşıtı etkin bir kampanya düzenledi.

Secale cornutum



Ergo Alkaloidleri Teşhis reaksiyonları:

1. Keller reaksiyonu (Liserjik asitten dolayı)

Drog ekstresi kurutulur + glasiyel asetik asitte eritilir + Ferri klorür eklenir ve derişik H_2SO_4 üzerinde tabakalandırılır. **Mavi-mor halka**

2. Van-Urk reaksiyonu

Alkaloidler eterli ekstreye alınır + p- dimetilaminobenzaldehit eklenir + H_2SO_4 eklenir. Eterli tabaka **mavi** renk alır.

Ergo Alkaloitleri Miktar Tayinleri:

- 1. Kolorimetrik Yöntem:** Van-Urk reaksiyonu ile oluşturulan mavi renkten yararlanılarak standardın verdiği renk ile karşılaştırılarak hesaplanır (Alkaloitler eterli ekstreye alınır + p-dimetilaminobenzaldehit eklenir + sülfürik asit eklenir, eterli tabaka mavi renk alır)
- 2. Biyolojik Yöntem:** İzole kobay uterusunu kontrakte eden miktar standart maddenin oluşturduğu kontraksiyon ile kıyaslanır.

Ergot Alkaloitleri Etkileri:

- **Ergot alkaloitleri özellikle ergotoksin grubu zehirli alkaloitlerdir.**

ERGOTİSM (Secale cornutum karışmış buğdaydan elde edilen unla yapılmış ekmek vb. yiyenlerde kol ve bacaklarda kangren oluşturarak organların kesilmesine varan zehirlenme hastalık tablosu)

- **Düz kasların kasılmasını sağlarlar:** Uterus kasında kontraksiyon yaparlar (miktar tayini de buna dayanır. İzole kobay uterusunu kontrakte eden miktar standart maddenin oluşturduğu kontraksiyon ile kıyaslanır.)

**** Uterus kasına etki, liserjik asitteki 9 ve 10 no'lu karbonlar arasındaki çifte bağdan kaynaklanır.***

Ergo Alkaloitleri Etkileri:

- Ergo alkaloitleri sempatolitik etki gösterirler (adrenalinin etkisini tersine çevirir, α -adrenerjik reseptörleri bloke ederek önceden daralmış damarları genişletirler)

**** Sempatolitik etki, oligopeptit yapıdan kaynaklanmaktadır.***

Ergo Alkaloitlerinin Elde Edilmesi:

Alkaloit miktarı az olduğu ve alkaloitler stabil olmayıp kolayca bozunduğu için elde etme yöntemi güçtür ve firmalar patentlerle elde ederler, yöntemlerini saklarlar.

Bilinen genel bilgi: Secale cornutum'dan toluen veya fenol eklenmiş toluen ile ekstraksiyon yapılmakta, daha sonra bu ekstre iyon değiştirici reçinelerden geçirilerek alkaloitler tek tek elde edilmektedir.

Tedavide kullanılan bazı doğal ve semi-sentetik D- liserjik asit türevi bileşikler

Ergometrin

Metilergometrin

Lisuride

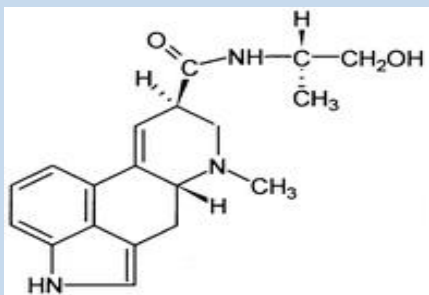
Nicergoline

2-bromo ergokriptin

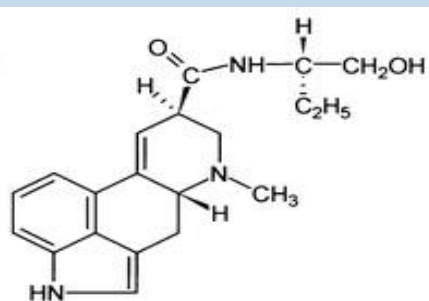
Cabergoline

PNU 160542

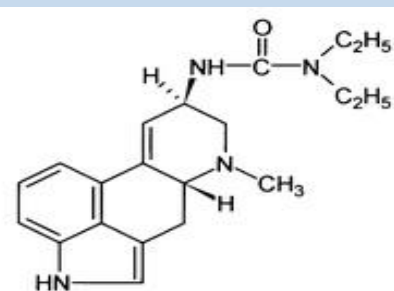
PNU 160542 ergolinlerden daha farklı bir halka yapısına sahiptir. Ergolin halka sisteminin kimyasal olarak yeniden düzenlenmesi ile elde edilmektedir. Bu halka yapısına abeo-ergolin denmektedir (Mantegani et al. [1999](#))



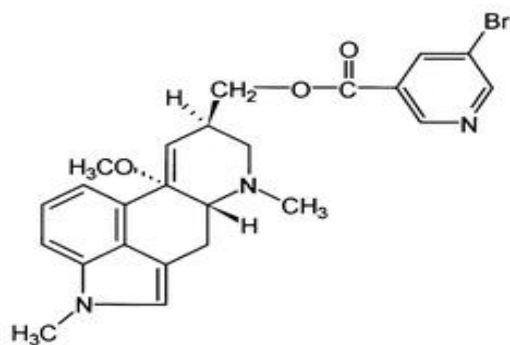
Ergometrine



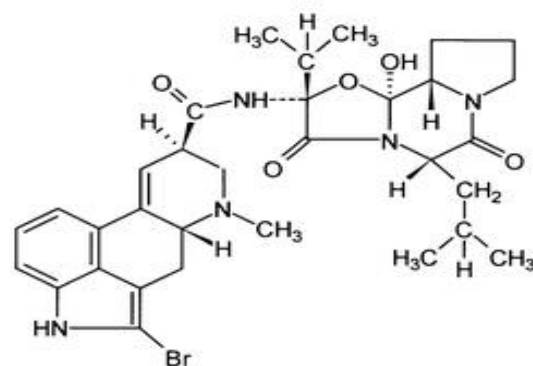
Methylergometrine



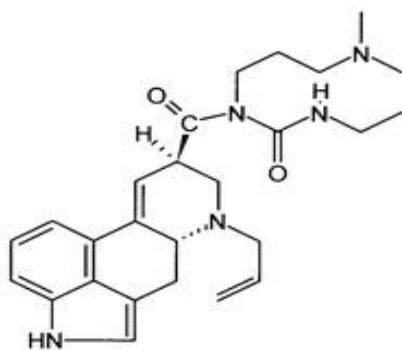
Lisuride



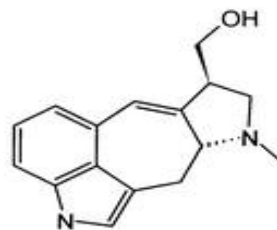
Nicergoline



2-Bromo-ergocriptine



Cabergoline



PNU 160542

Ergo Alkaloitlerinin Eczacılıkta Kullanılışı:

Saf halde elde edilen ve/veya hidrojenlendirilen alkaloitler ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır.

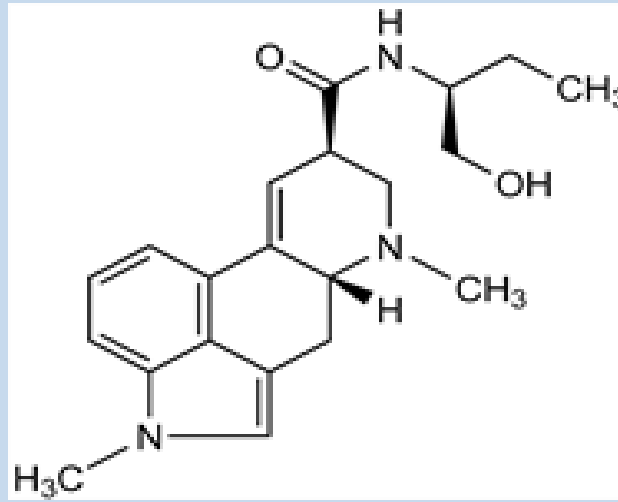
- **Ergobazin** (= Ergometrin = Ergonovin) maleat tuzu halinde uterus toniği ve ositosik olarak kullanılır.
- Ergobazin'in metillenmiş homoloğu (**metil ergometrin**), uterusun anormal kanamalarında (metroraji) ve doğum sırasındaki kanamalarında (hemoraji) kullanılır.

Ergo Alkaloitlerinin Eczacılıkta Kullanılışı:

- **Ergotamin tartarat** tuzu halinde ositosik ve migrene karşı (migren ataklarına karşı) olarak kullanılır. Bu maddenin santral sinir sistemi sedatifi etkisi de vardır ve barbitüratlarla birlikte tedavide kullanılır.

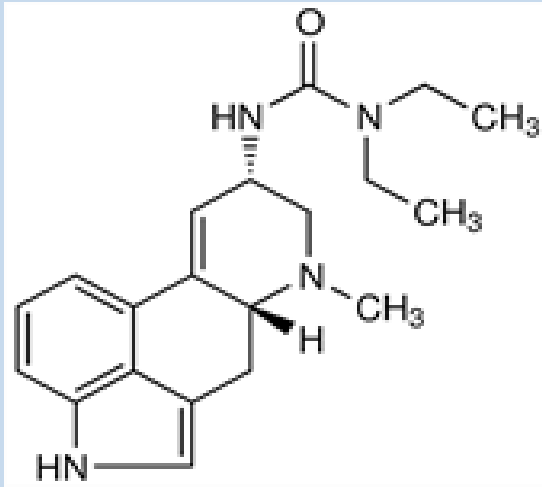
- **Dihidro ergotamin** (Hidergin) tartarat tuzu halinde oral yolla veya intramüsküler olarak migrende ve basedow hastalığında kullanılmaktadır.

Ergotoksin grubu alkaloitler daha toksiktir, jinekolojide pek kullanılmaz ancak hidrojenlenlendikten sonra vazodilatör olarak hipertansiyonda verilir.

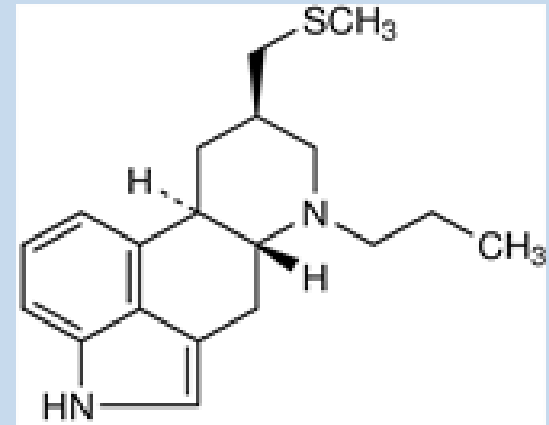


Methysergide

●**Methysergide maleat** : (Semi-sentetik ergot alkaloidi) Migren tedavisinde kullanılır. Akut durumlardan daha çok migreni önleme tedavilerinde tavsiye edilir. Hipertansiyon, koroner-kalp, hepatit ve böbrek hastalarında kontrendikedir.



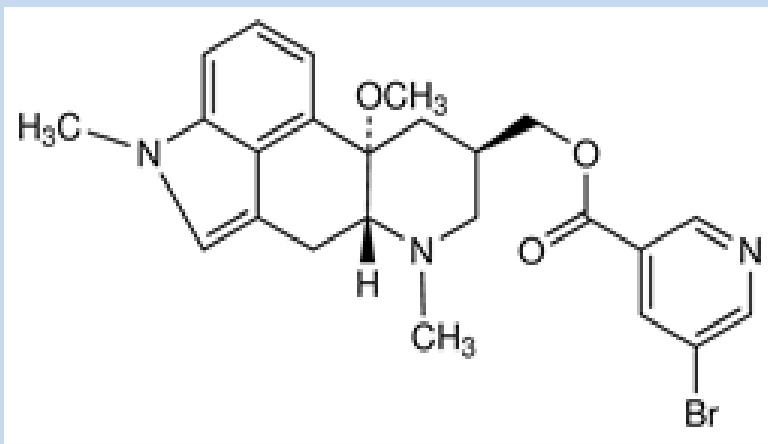
Lisuride



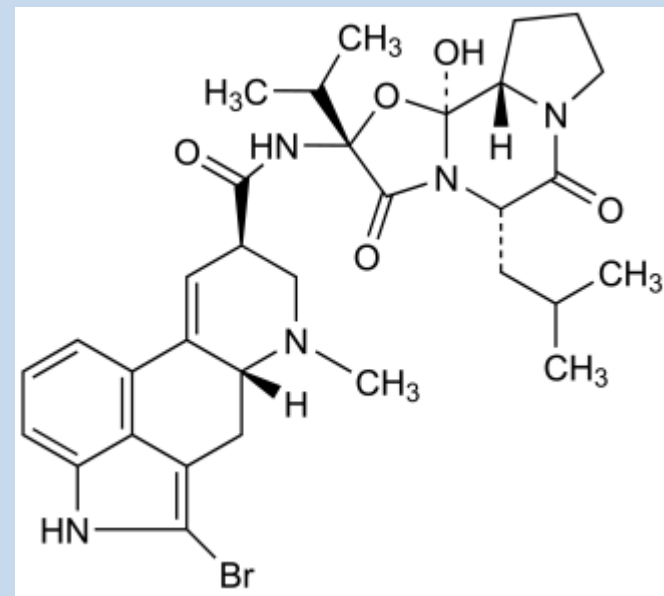
Pergolide

Lisuride maleat ve Pergolide:
Parkinson hastalığında
kullanılmaktadır.





Nicergoline



2-Bromo-α-ergocryptine

- **Nicergoline:** Dikkat ve hafıza kaybı, iç kulak sorunlarında ve vasküler kaynaklı retinel sorunlarda kullanılmaktadır. Anti-hipertansif olarak da kullanılır.
- **2-Bromo-α-ergocryptine (= bromokriptin):** İlk kullanılan prolaktin inhibitörlerindendir. Prolaktin salgılanma sorunlarında, menstrual sorunlarda, kısırılık ve galaktorede, prolaktine bağlı göğüs kanserinde kullanılmaktadır. Parkinson tedavisinde tek başına veya levodopa ile birlikte kullanılmaktadır.

Liserjik asit amidi olan ergin ile izoliserjik asidin amidi olan erginin'in önceleri yalnızca Ergo alkaloitlerinin hidroliz ürünü olduğu düşünülüyordu.

Sonraları ergin ve erginin ***Claviceps paspali***'den ve ***Rivea corymbosa*** ile ***Ipomoea violacea*** (Convolvulaceae) tohumlarından serbest olarak da izole edilmiştir.

Total alkaloit miktarı :

***Ipomoea violacea* % 0.05**

***Rivea corymbosa* % 0.01**

Bu tohumlar Orta Amerika yerlileri tarafından “ololiuki” adıyla sihirli bir drog olarak kullanılırdı.



Ipomoea violacea





Ipomoea purpurea

Ipomoea tricolor





Rivea corymbosa

(Ololiuhqui)

