

PİROLİZİDİN ALKALOİTLERİ

ve

KİNOLİZİDİN

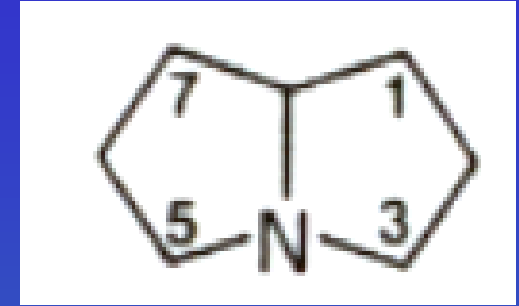
ALKALOİTLERİ

PIROLİZİDİN ALKALOİTLERİ

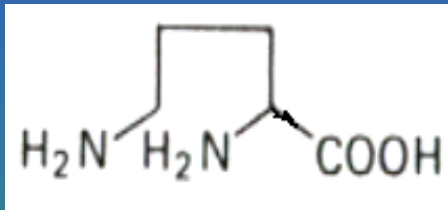
- Boraginaceae
- Asteraceae (Compositae)
- Fabaceae (Leguminosae)

PIROLİZİDİN ALKALOİTLERİ

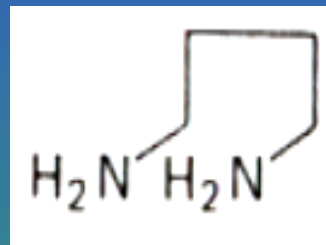
(*Senecio* Alkaloitleri)



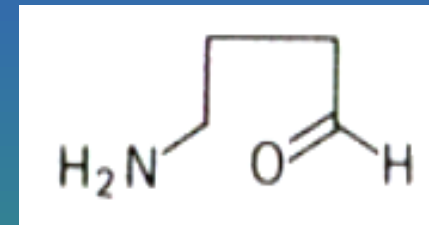
Biyosentezi, **ORNİTİN** ile başlamaktadır.



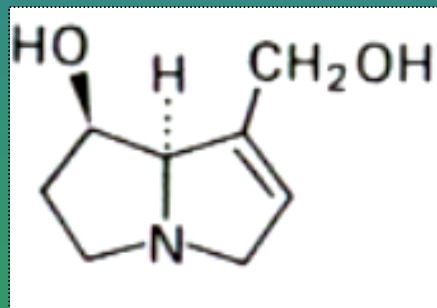
2 Ornitin



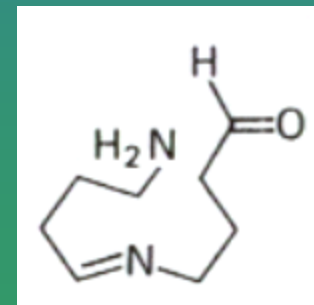
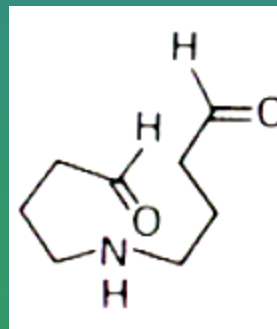
2 Putresin



2 [4-aminobutanal]



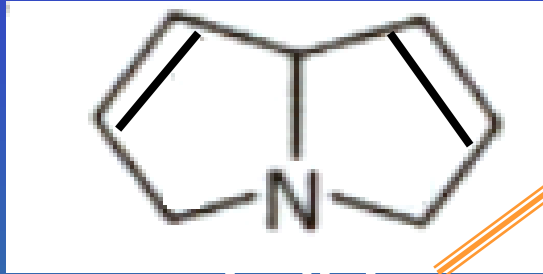
Retronesin



PIROLİZİDİN ALKALOİTLERİ

(Senecio Alkaloitleri) Ornitin türevi

2 pirol
halkası
içeren



pirolizin

Hidrojenlenme



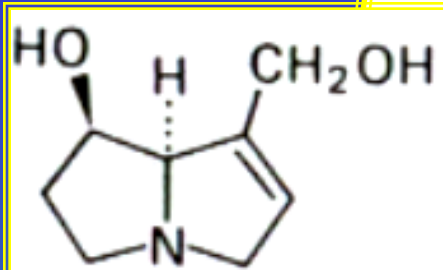
pirolizidin

Pirolizidin alkaloitleri; bir pirolizin alkolü ile karboksilik asitlerin mono veya diesterleridir.

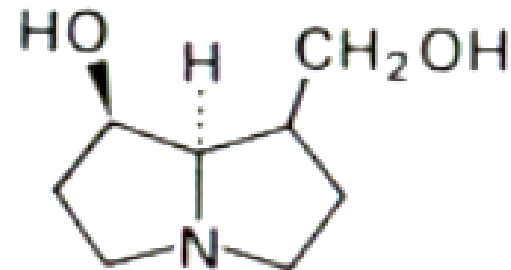
Pirolizin Alkolleri
(amino alkol)
(NESİNLER)

Asitler
(NESİK ASİTLER)

Pirolizin Alkolleri
(amino alkol)
(NESİNLER)

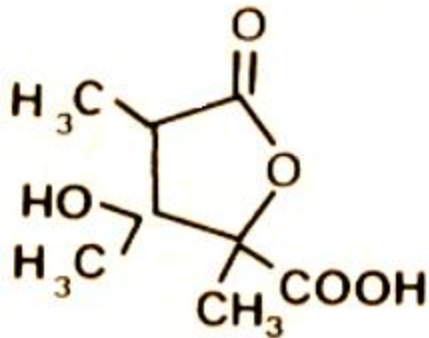


retronesin

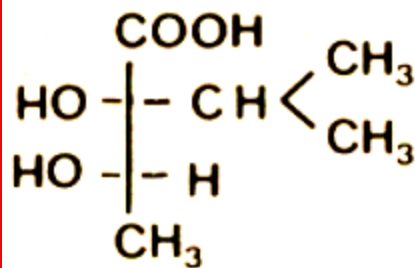


platinesin

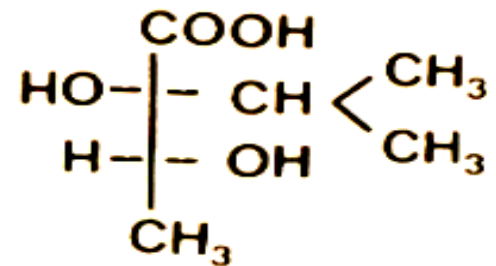
Asitler
NESİK ASİTLER



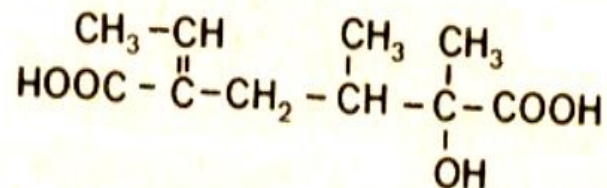
Monokrotalik asit



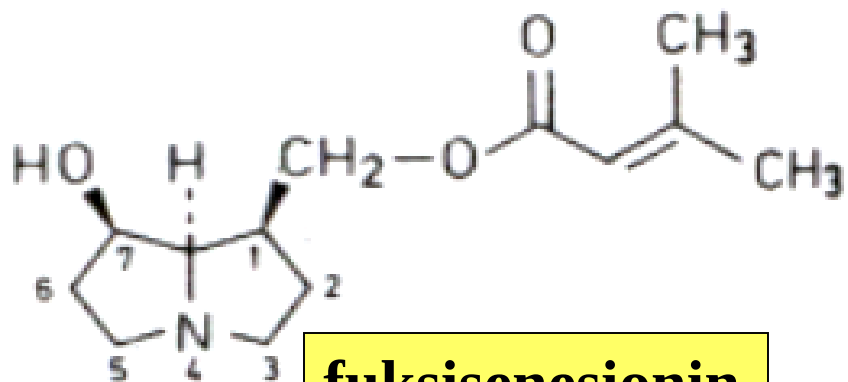
Trakelantik asit



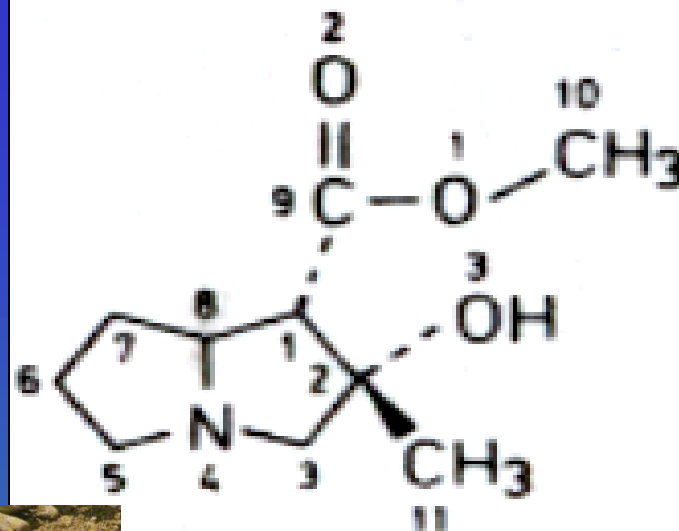
Viridiflorik asit



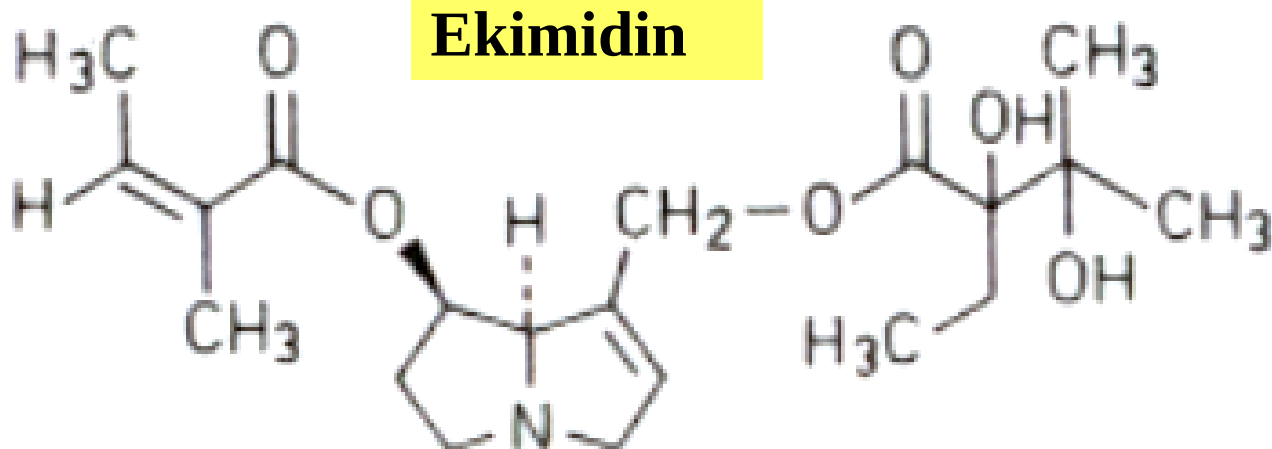
Senesik asit



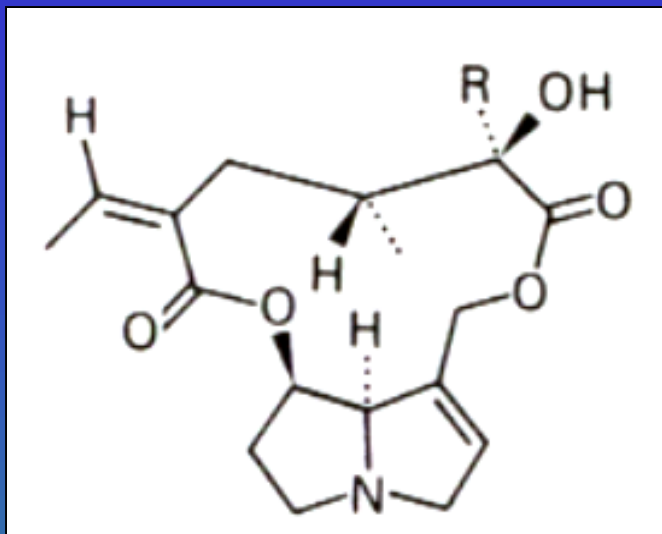
fuksisenesionin



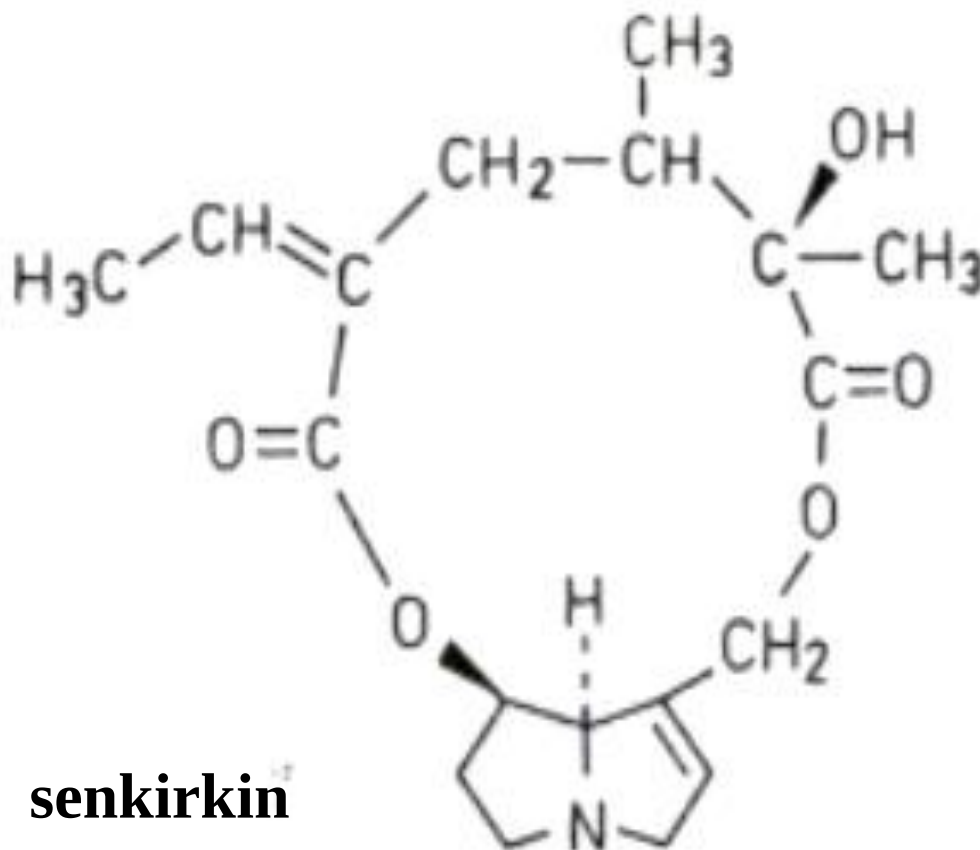
Tussilagin



Ekimidin



senesionin



senkirkin

Pirolizidin alkaloitlerinin bulunduğu familyalar ve bitkiler:

BORAGINACEAE.....

Cynoglossum

Echium

Heliotropium

Symphytum

Anchusa

Myosotis

Borago officinalis

Pirolizidin alkaloitlerinin bulunduğu familyalar ve bitkiler:

- **ASTERACEAE..** *Eupatorium*

Petasites

Senecio nemorensis

Tussilago farfara

Farfugium

Pirolizidin alkaloidleri

Toksisite:

- İnsanlarda ve hayvanlarda ciddi toksik semptomlar
- Bir çok alkaloid mutajenik ve hepatik tümörlere yol açmakta
- Hepatotoksik ve karsinogenik etkili bileşikler

Bulunduğu türler:

- *Senecio jacobaea* L.
- *Crotalaria* sp.
- *Heliotropium europaeum* L.
- *Echium* sp.

Pirolizidin alkaloidi içeren türler

- *Crotalaria retusa* Karayipler’de geleneksel olarak soğukalgınlığı ve akciğer rahatsızlıklarında kullanılmıştır.
- Amerika ve Avrupa’da *Symphytum officinale* halk arasında tedavi amacıyla kullanılmaktadır.
- Bu bitkilerin çaylarının (infüzyonlarının) yanlışlıkla içilmesi sonucunda hepatik veno-okluziv hastalık gelişebilir.

- 1988 Dünya Sağlık Örgütü pirolizidin alkaloiti içeren 40 cinse ait 280 türün listesini yayınladı.
- Bu bitkilerden yaklaşık 60 tane tür yetiştikleri bölgede tıbbi bitki olarak kullanılmaktadır.
- PA içeren sebzeler eğer buğday ve arpayı kontamine ederse halk sağlığı için de tehlike yaratır.

Toksisite:

- Tüm pirolizidin alkaloidleri aynı derecede toksik etkili değildirler.
- Monoester yapıda olanlar asiklik diester yapıda olanlardan daha az toksik etkilidir.
- Pirolizidin alkaloidinin toksik olması için C-1 ve C-2 arasında çifte bağ taşınması gereklidir.

Toksisite:

- Sıçanlar üzerindeki deneyler bir çok pirolizidin alkaloidinin (retrorsine, senkirkine, monocrotaline, lasiocarpine, symphytine) ve bulunduğu bitkilerin (*Tussilago farfara*, *Symphytum officinale*, *Petasites japonicus*) oral yoldan düzenli olarak kullanımının hepatik tümörlere neden olduğunu göstermektedir.

Toksisite:

- Bu gruba ait birçok alkaloit yapılan deneylerde mutajenik ve teratojenik özellikler göstermişlerdir.
- Indicine N-oxide deneysel koşullarda antikanser ajan özelliği göstermekte fakat insanlarda kullanılmamaktadır.
- Diğer taraftan platiphylline isimli alkaloit toksik değildir ve antispazmodik ve midriyatik etkilere sahiptir.

Borago officinalis (Boraginaceae)

- Çiçekler ve çiçek tomurcukları
- Tohumlarında doymamış yağ asitlerince zengin yağı için dünyanın belli bölgelerinde kültüre alınmıştır.
- Yaprak ve dallarda müsilaj ve pirolizidine alkaloitleri (lycopsamine, amabiline, supinine
- Çiçeklerde thesinine (pirolizidin alkaloidi)

Borago officinalis

- Fransa'da çiçekleri geleneksel olarak bronşiyal rahatsızlıklarda kullanılmış ve diüretik olarak satışı yapılmıştır.
- Alman Komisyon E monografına göre bitkinin yaprak ve çiçekleri tedavide kullanılamaz.

Symphytum officinale (Boraginaceae)

- Köklerde allantoin, polisakkaritler ve 0.2-0.4% pirolizidin alkaloitleri (lycopsamine, intermedine, symphytine, echimidine)
- Alkaloitler yapraklarda daha düşük oranlarda bulunmaktadır. (0.003-0.02%)

Symphytum officinale



- Kökleri % 0.2-0.4 pirolizidin alkaloidleri taşır (lycopsamine, intermedine, symphytine ve echimidine)

Symphytum officinale

- Yapraklar daha düşük miktarda (%0.003-0.2) alkaloit taşır.



Symphytum officinale

- Allantoin ve polisakkaritlerden kaynaklanan tıbbi kullanılışa sahiptir.
- Eklem ağrılarına karşı ve gastritte geleneksel kullanılışı vardır.
- Yapraklarının sulu ekstresi sıçanların mide mukozası homojenatlarında prostaglandin üretimini yükseltmiştir.

Symphytum officinale

- Sıçanlarda bitkinin kök ve yapraklarının oral yoldan uzun süreli kullanımı hepatik tümör oluşumuna neden olmuştur.
- Bitkinin infüzyonlarının veya kapsüllerinin insanlarda kullanımı ise hepatik veno-okluziv hastalığına yol açmıştır.

Symphytum officinale

- Fransa'da genellikle bitkisel ilaçların içeriğinde bulunmaktadır.
- Bu ilaçlar sadece deri rahatsızlıklarında topikal yoldan kullanılan ilaçlardır.
- Alkaloidlerin deriden emiliminin hayvanlar üzerindeki deneylerle risk oluşturmadığı gösterilmiştir.

Symphytum officinale

- Alman Komisyon E monografında bitkinin antienflamatuar özellikleri sadece haricen kullanımı ile sınırlandırılmıştır.
- Yıl içinde 4-6 haftadan uzun süre ile kullanılmamalıdır.

Tussilago farfara (Asteraceae)

- Çiçek kapitulumları müsilaj, flavonoit, karotenoit, triterpen ve pirolizidin alkaloidleri senkirkine (majör), senecionine (minör), tussilagine, isotussilagine ve seskiterpen ester (tussilagone) içermektedir.
- Avrupa'daki türler Doğu'daki türlere nazaran daha az alkaloid içermektedir.

Tussilago farfara

- Antitussif
- Doğu'da astım, bronşit ve solunum rahatsızlıkları
- Mukozadaki irritasyon müsilajın etkisi ile yumuşamaktadır.
- Tussilagon solunum stimülanı etkisi: nefes alıp vermeyi arttırır, arteriyel kan basıncını arttırır.

Tussilago farfara

- Fitoterapide antitussif olarak kullanımı devam etmektedir.
- Öksürük çaylarında bulunmaktadır.
- 1 çay bardağında 1 ppm alkaloid
- Yıl içindeki kullanım 4-6 haftadan fazla olmamalı

Eupatorium cannabinum

(Asteraceae)

- Polisakkaritler, flavonoitler, benzofuranlar, uçucu yağ germakranolid tipi seskiterpen laktonlar ve pirolizidine alkaloidleri (echinatine, lycopsamine, intermedine, rinderine (topraküstünde), supinine (köklerde))

Eupatorium cannabinum



- Bitki polisakkaritler, flavonoitler, benzofuranlar, uçucu yağ ve pirolizidin alkaloitleri (echinatine, lycopsamine, intermedine, rinderine) taşır

Eupatorium cannabinum

- Seskiterpen lakton nedeniyle in vitro olarak tümör hücrelerinde sitotoksik
- Sıçanlarda liyofilize sulu ekstresi koleretik ve hepatoprotektif özellikler göstermiş ve bu da geleneksel kullanımını desteklemiştir.

Senecio jacobaea (Asteraceae)

- Bitkinin tüm kısımları retronine esterleri taşır(jacobine, erucifoline, seneciophylline, senecionine)



Senecio vulgaris (Asteraceae)

- Tüm bitki seneciphylline, senecionine, retrorsine, spartioidine, usaramine içerir.
- *Senecio nemorensis* subsp. *fuchsii*
- *Senecio aureus* (Halk arasında amenore için kullanılmıştır)

***Senecio nemorensis* subsp. *fuchsii* (Asteraceae)**



%0.01 – 0.1 pirolizidin alkaloidi; % 0.1 uçucu yağ; flavonoitler (rutin), kumarinler, fenolik asitler içermektedir.

Orta Avrupa ve Kafkaslarda hipertansiyonda ve kanamalara karşı geleneksel olarak kullanılmıştır.

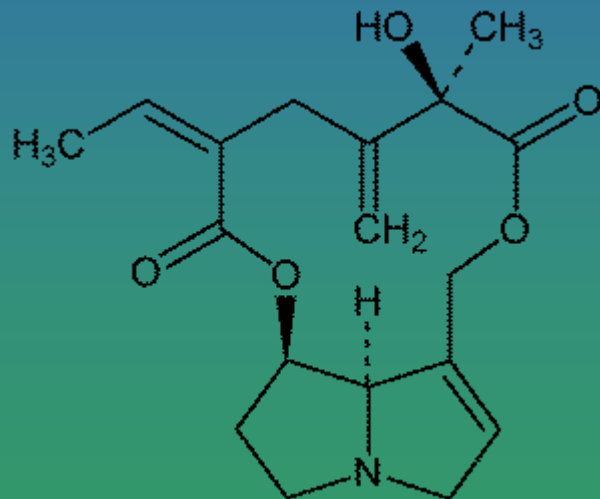
(% 0.37 fuksisenesiosinin, % 0.007 senesiosinin)

Senecio nemorensis subsp. *fuchsii*

- *Senecio* türlerinden hazırlanan galenik preparatlar (ekstre, tentür..)
- Alman Komisyon E raporuna göre kanama zamanının kısaltıcı etkisi bulunmaktadır.
- Karsinojenik aktivitesi hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Senecio vulgaris

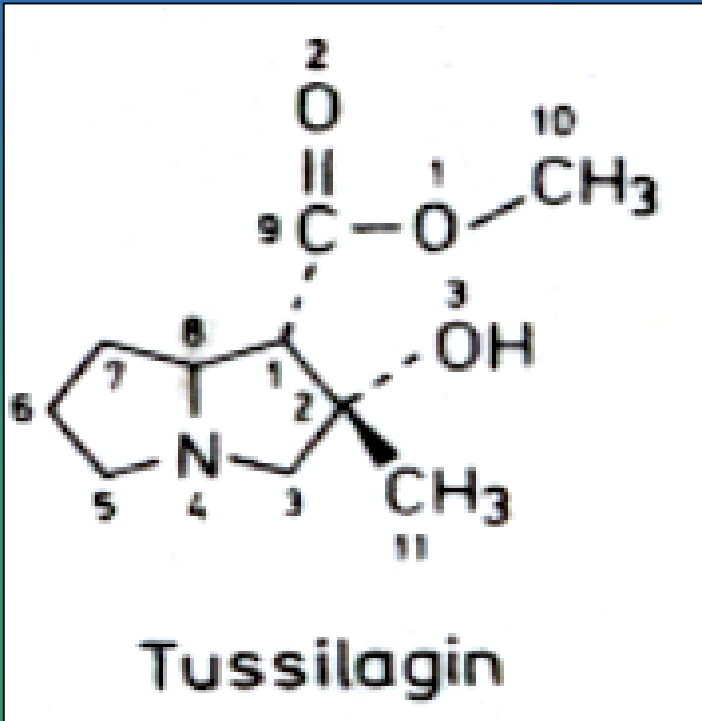
- Tüm bitki alkaloidleri içerir. Seneciphylline, senecionine, retrorsine, spartioidine, usaramine, integerrimine



Seneciphylline

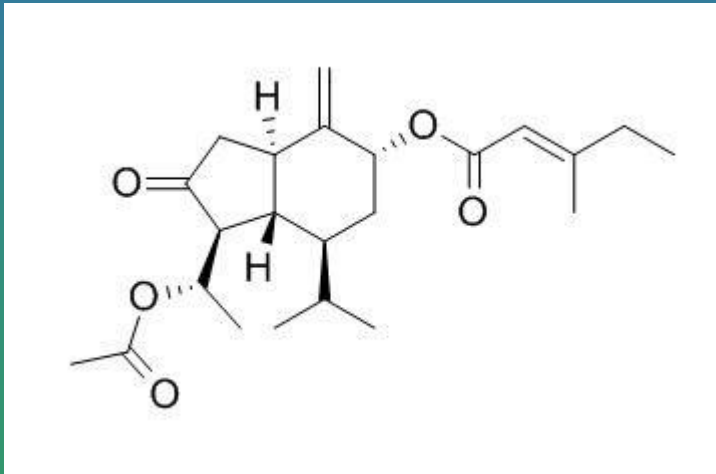
Tussilago farfara (Asteraceae = Compositae)

SOLUNUM YOLLARI YUMUŞATICISI MÜSİLAJ DROGLARI arasında yer alır. Ancak taşıdığı pirolizin alkaloitlerinin **HEPATOTOKSİK** etkisi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.



Tussilago farfara

- Bitkinin yaprakları asidik müsilaj, flavonoidler, karotenoidler, triterpenler, seskiterpenoid ester (tussilagone) içerir.

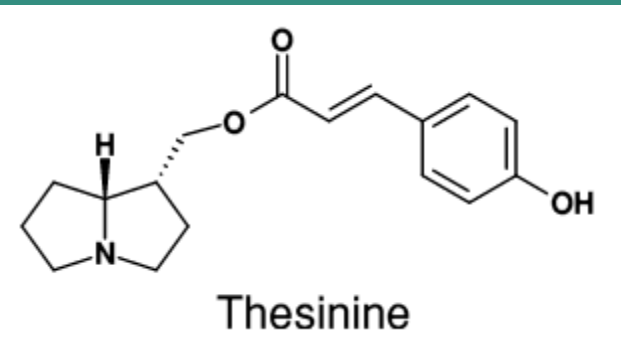
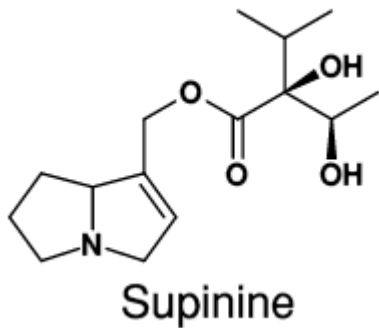


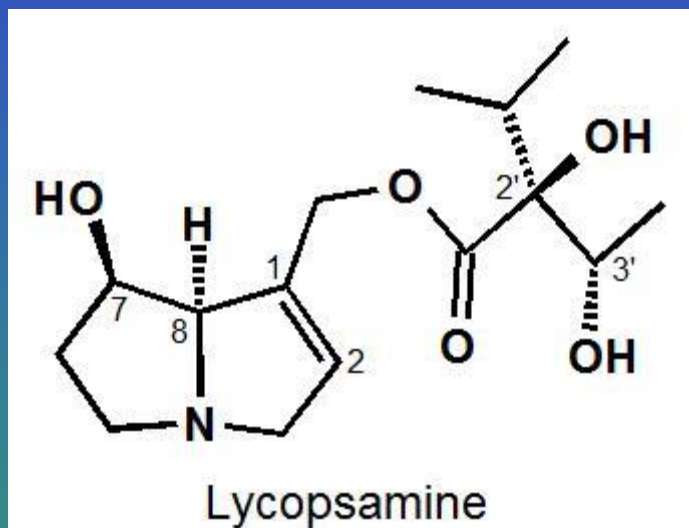
Tussilagone

Borago officinalis

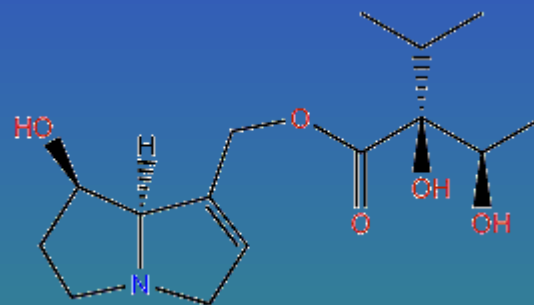


- Gövde ve yapraklar müsilaj ve düşük miktarda pirolizidin alkaloidleri (lycopsamine, amabiline, intermidine, supinine) taşır.
- Çiçeklerde de pirolizidin alkaloidleri (thesinine) bulunur.





Intermediate



Borago officinalis



- Drog sudorifik, emoliyan ve diüretik.
- Çiçekler geleneksel tedavide bronşiyal astım ve suyun böbreklerden eliminasyonunda kullanılır.



Heliotropium bovei

(Koyun gözü)

Denizli, Honaz

Dağı'ndan

toplanan örneklerde

% 3 dolayında

total pirolizidin alkaloidi

saptanmıştır.

Petasites hybridus (Asteraceae)

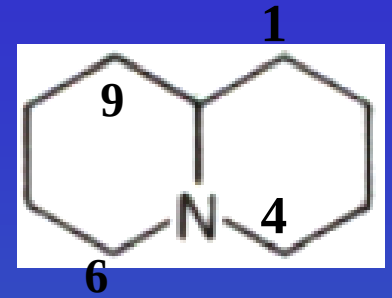
- Geleneksel tedavide kullanılmıştır.
- Spazmolitik (seskiterpen alkol petasin)
- Pirolizidine alkaloitleri (senkirkine, senecionine)
- Alman Komisyon E terapidde kullanımını tavsiye etmemektedir.

Crotalaria retusa (Fabaceae)

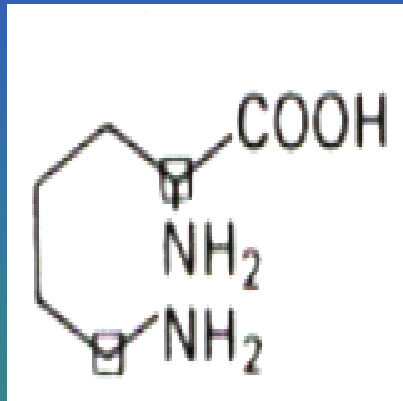
- Karayip adalarında geleneksel olarak antitussif amaçla kullanılmıştır.
- Tohumları hububatları kontamine edebilir.
- Bitkinin kullanımını kaynaklı bir çok karaciğer hasarı raporu bulunmaktadır.

KİNOLİZİDİN ALKALOİTLERİ

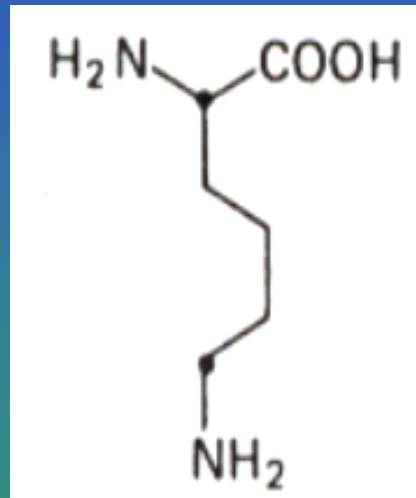
(*Lupinus* Alkaloitleri)



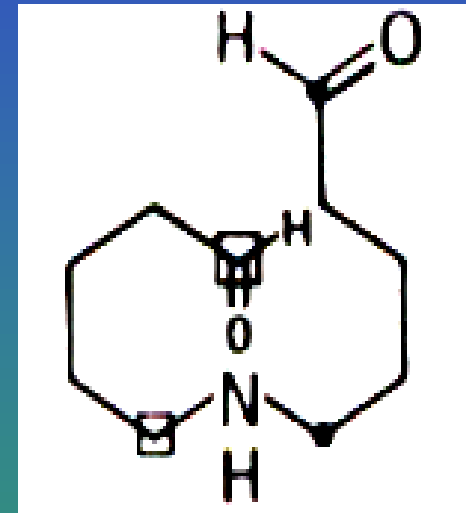
Biyosentezi, **LİSİN** ile başlamaktadır.



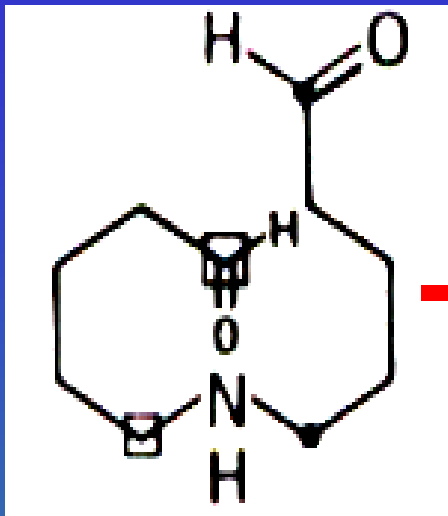
Lisin



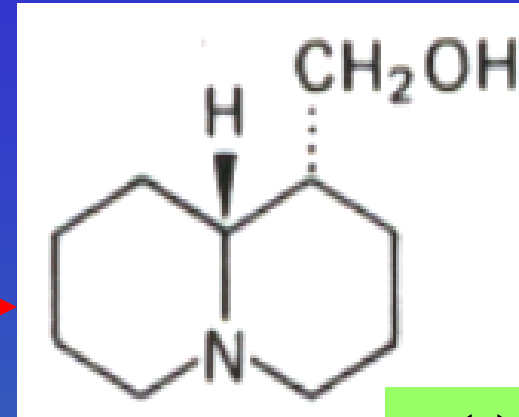
Lisin



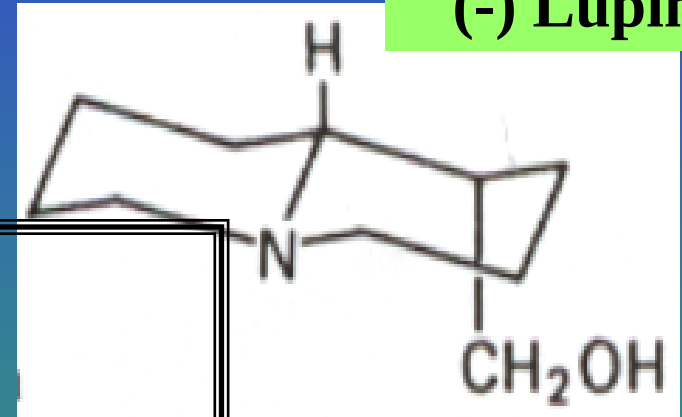
Bispentalamin



Mannich Reak.



(-) Lupinin



Bis-pentalamin

Kinolizidin Alkaloitleri :

Bisiklik yapıda olan : *Lupinin*

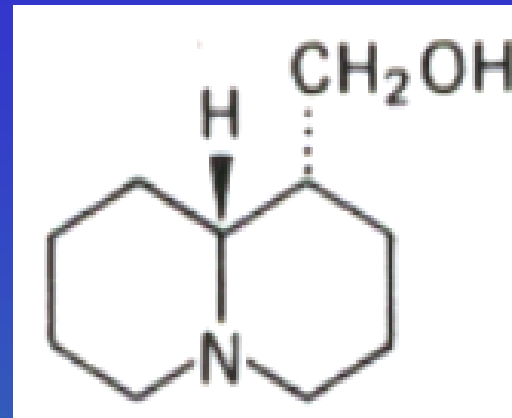
Trisiklik yapıda olan : *Sitisin*

Tetrasiklik yapıda olanlar : *Lupanin, Spartein, Anagirin, Matrin*

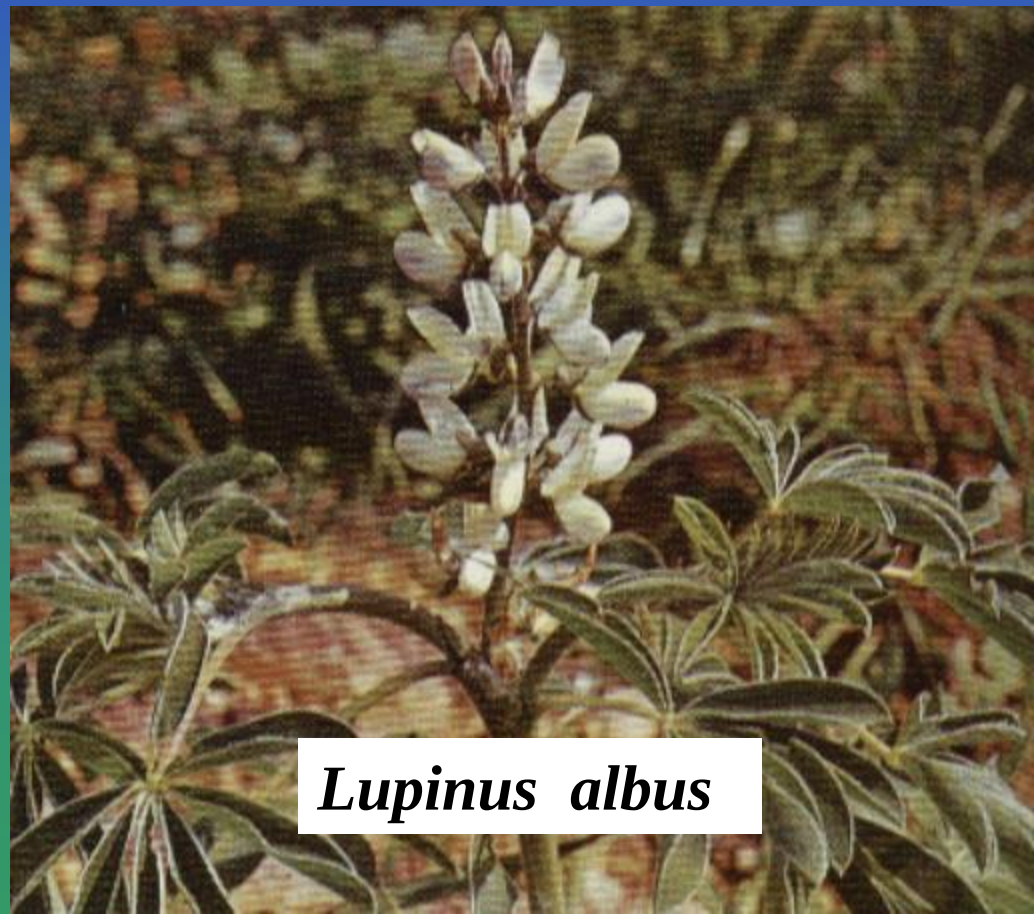
Pentasiklik yapıda olan: *Panamin, piptantin*



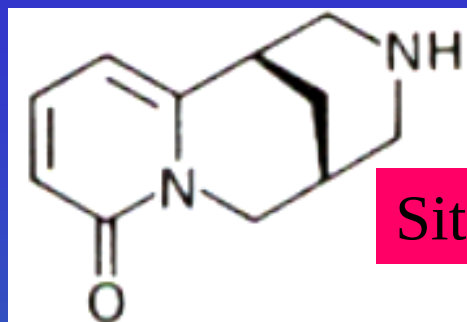
Lupinus angustifolius



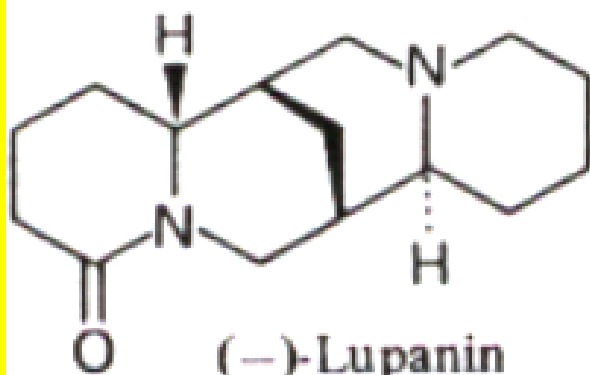
Lupinin



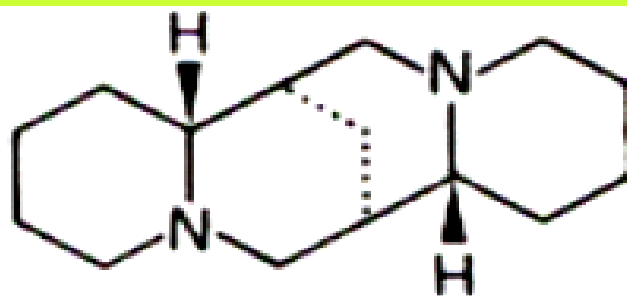
Lupinus albus



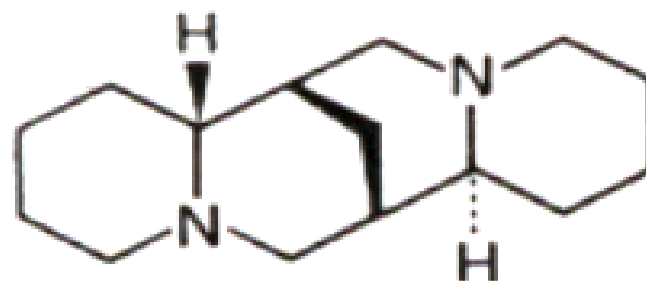
Sitisin



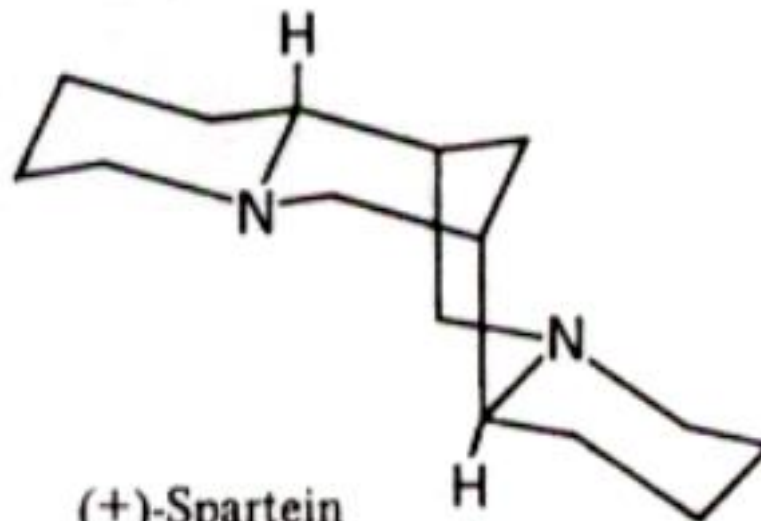
(-)-Lupanin



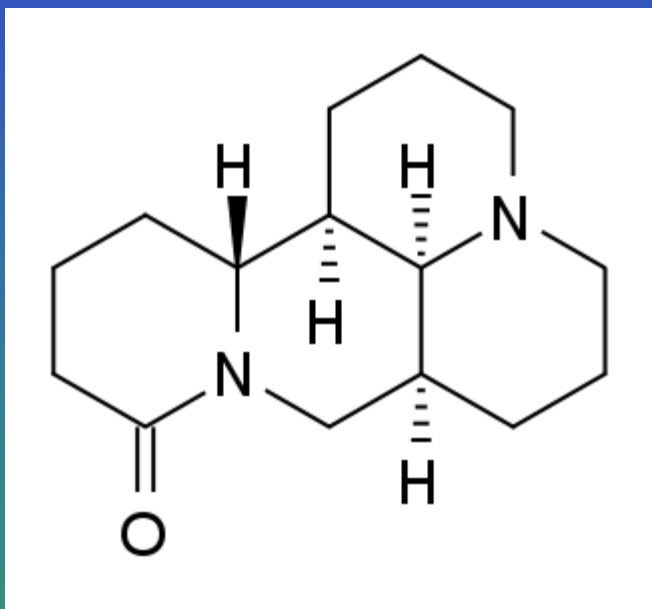
(-)-Sparteine



(+)-Sparteine



(+)-Sparteine

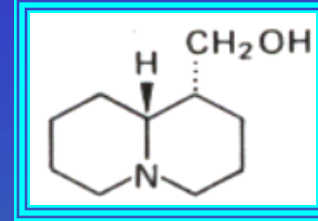


Matrin

Kinolizidin alkaloitlerinin bulunduğu bitkiler ve etkileri

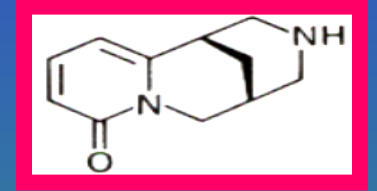
Lupinin :

Lupinus türlerinde, ZEHİRLİ



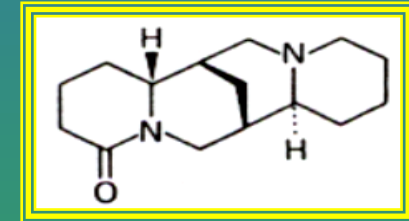
Sitisin :

Cytisus laburnum türünde, ÇOK ZEHİRLİ



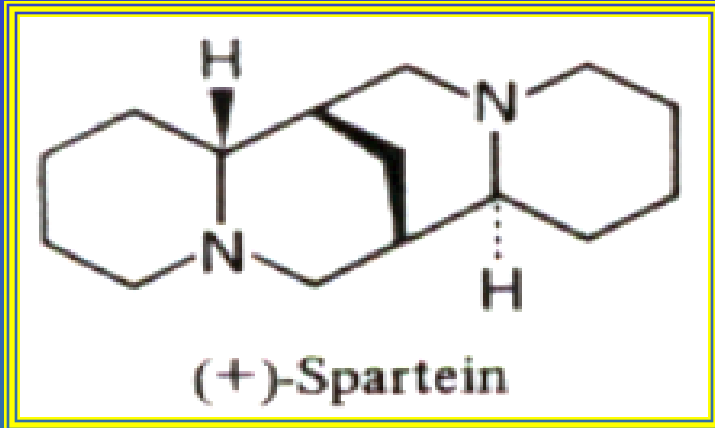
Lupanin :

Lupinus, Chamaecytisus türlerinde, ZEHİRLİ



Bu bitkiler; Leguminosae = Fabaceae familyasındandır.

Yapısında oksijen bulunmayan alkaloidler uçucudurlar.



SPARTEİN
En önemli
Kinolizidin alkaloidi

Sparteine kaynağı bitkiler :

Sarothamnus scoparius

Genista türleri

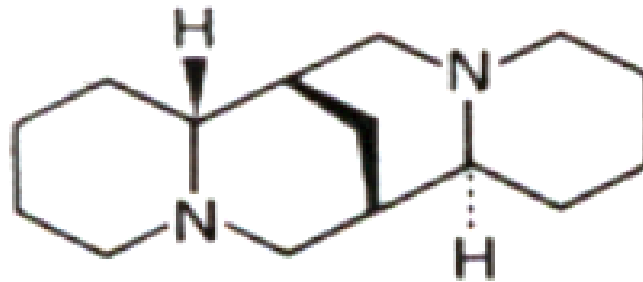
Spartium türleri

Chamaecytisus pygmaeus

Sarothamnus scoparius

Çiçekler..... % 0.1 total alkaloit

Dal uçları .. % 0.5 – 1 total alkaloit



(+)-Sparteine

oksijensiz

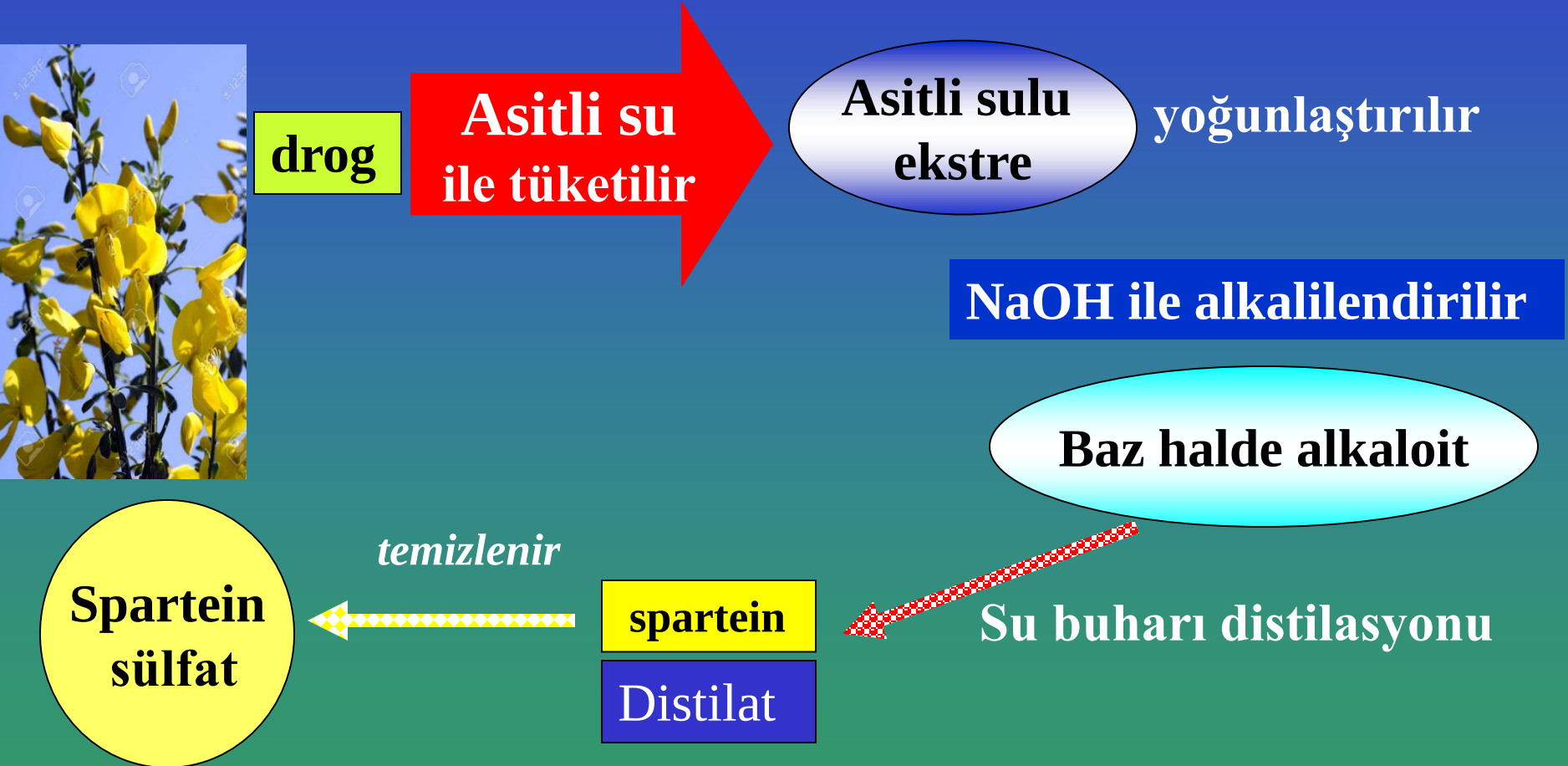
2 Azot taşıyor

Tetrasiklik halka

Fabaceae çiçeği

Sparteın elde edilişı :

Uçucu alkaloit olduğundan GENEL ALKALOİT ELDE ETME YÖNTEMİ kullanılamaz.



**Sparteın sülfat ,
sinirsel kaynaklı
palpitasyonlarda sedatif
etkilidir (50-100 mg/gün).**

Bitkinin özellikle çiçeklerinde
aromatik aminler (tyramine,
dopamine) bulunmaktadır.

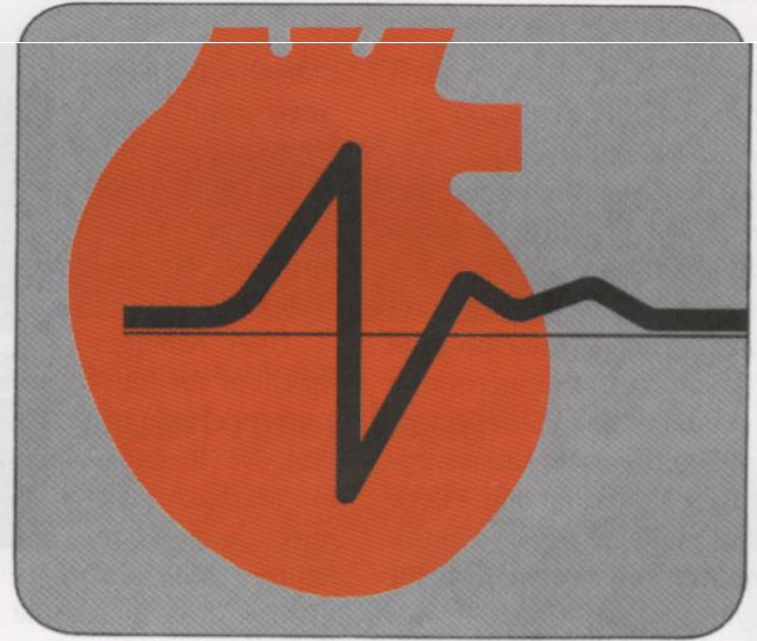
**Çiçekler flavonoitler de taşır ve
diüretik etki gösterir.**

**Alman Komisyon E monografına
göre hamilelikte ve hipertansiyonlu
kişilerde kullanılmamalıdır.**

**Tyramine içerdiği için MAO
inhibitörleri ile etkileşim riski
doğurabilir.**

SPARTIOL®

verlangsamt die zu frequente
Schlagfolge, dämpft eine erhöhte
Erregbarkeit im Reizleitungs-
system des Herzens.



**Funktionelle Herz- und Kreislauf-
beschwerden.**

Zusammensetzung: 100 g enthalten: Extr.
fl. Sarothamnus scoparius, stand. auf 1 mg
Sparteın pro ml.

Dosierung: 3mal täglich 20–30 Tropfen nach
dem Essen in etwas Flüssigkeit.

Handelsformen und Preise incl. MwSt. :



Chamaecytisus pygmaeus

Lupanin içerir

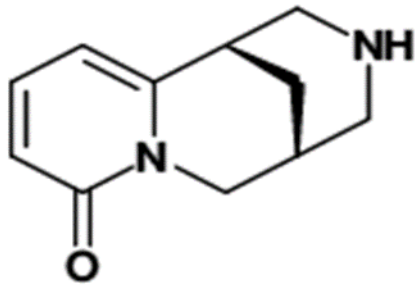


Anagirin içerir

Genista tinctoria

Laburnum anagyroides (= *Cytisus laburnum*)

- Sarı salkım
- Tohumları alkaloit (sitisin) taşır



Cytisine





Spartium junciflorum (Fabaceae)

Spartium junceum

- Katırtırnağı
- Alkaloidler (sitisin) taşır.
- Zehirli bir bitki
- Çiçeklerin hafif uyuşturucu ve idrar söktürücü etkileri var
- Toksik

Lupinus sp.

- Acı bakla



Lupinus albus subsp. *albus*
=Termiye

Lupinus albus subsp. *albus*

- Tohumları sabit yağ ve alkaloitler taşır (lupinin, anagirin, lupanin)

