

Article Arrival Date**9.07.2020****Article Type****Review Article****Article Published Date****15.09.2020****Doi Number:** <http://dx.doi.org/10.38063/ejons.286>**SITMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİSEL BİYOAKTİF DOĞAL ÜRÜNLER****PLANT-DERIVED BIOACTIVE NATURAL PRODUCTS USED IN MALARIA TREATMENT****Furkan UZCAN**

Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü,
furkanuzcan@erciyes.edu.tr, Kayseri/TÜRKİYE, ORCID: 0000-0001-6831-3087

Nadim YILMAZER*

Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
nyilmazer@nku.edu.tr Tekirdağ/TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-9935-9608

*Sorumlu yazar (Corresponding author)

ÖZET

Dünya çapında 200 milyon civarındaki yıllık vaka sayısı ile sıtma, bulaşıcı hastalıklara bağlı olarak gelişen ölüm nedenleri arasında dünya çapında beşinci sırada olup, her yıl 400 binden fazla yaşama mal olur. Sıtma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bitki kökenli iki ilaç vardır: Kinin ve artemisinin. Kinin en eski sıtma ilacıdır. And Dağları'nın yerli halkı olan Keçuvalar *Cinchona* (Kınakına) ağacı kabuğundan elde ettikleri tozu şekerli suyla karıştırıp sıtma olanlara içirerek onları iyileştiriyordu. Fransız kimyacı Pierre Joseph Pelletier ve Fransız eczacı Joseph Bienaimé Caventou, ilk kez 1632 yılında Avrupalı misyonerler tarafından Peru'dan Avrupa'ya getirilen kınakına kabuğundan etken maddeyi 1820'de izole ettiler ve ona kinin adını verdiler. Kinin 1944 yılında Amerikalı organik kimyacılar Robert Burns Woodward ve William von Eggers Doering tarafından laboratuvarında sentezlenebildi. Kinin türevleri günümüzde sıtma dışında kanser ve covid-19 dahil çeşitli hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Artemisinin, 1972 yılında Çinli bir farmasötik kimyacı olan Youyou Tu tarafından *Artemisia annua*'nın yapraklarından izole edildi. Youyou To ve ekibi daha sonra artemisinininden daha dayanıklı ve on kat daha etkili olan dihidroartemisinini geliştirdiler. Youyou Tu, bu çalışmalarıyla 2015 Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Bu derleme makalede kinin ve artemisinin kimyasal ve biyolojik özellikleri yanında tarihsel açıdan da ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Kinin, artemisinin, *Cinchona*, *Artemisia annua*, sıtma

ABSTRACT

With around 200 million estimated cases per year worldwide, malaria ranks fifth among the causes of death due to infectious diseases in the world, and claims more than 400 thousand lives each year. There are two plant-derived drugs commonly used in the treatment of malaria: quinine and artemisinin. Quinine is the oldest antimalarial drug. The Quechuas, indigenous people in the Andes, used to cure malaria by making the patients drink the mix of bark powder of cinchona tree and sweetened water. French chemist Pierre Joseph Pelletier and French pharmacist Joseph Bienaimé Caventou first isolated the active compound from the bark of cinchona tree, which was brought to Europe from Peru by

European missionaries in 1632, and named it quinine. American organic chemists Robert Burns Woodward and William von Eggers Doering successfully synthesized the chemical quinine in the laboratory in 1944. Nowadays, quinine derivatives are also used in the treatment of various diseases including cancer and covid-19, aside from malaria. Artemisinin was isolated from the leaves of *Artemisia annua* by Youyou Tu, a Chinese pharmaceutical chemist, in 1972. Youyou Tu and her team later developed dihydroartemisinin, which is more stable and ten times more effective than artemisinin. Youyou Tu was awarded the 2015 Nobel Medicine Prize for these studies. Besides their chemical and biological features, quinine and artemisinin are also discussed in historical perspective in this review article.

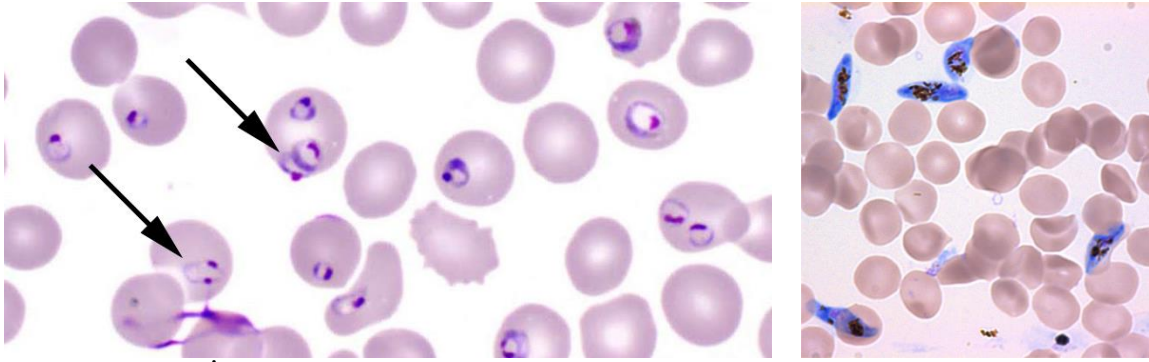
Key words: Quinine, artemisinin, *Cinchona*, *Artemisia annua*, malaria

1. GİRİŞ

Sıtma (malarya) *Plasmodium* cinsine ait beş parazitik protozoon (tek hücreli hayvan) türünün (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* ve *Plasmodium knowlesi*) neden olduğu, nöbetler halinde ateş ve titremeyle seyreden yaygın bir hastalık olup, her yıl 400 binden fazla yaşama mal olur. En ağır hastalık tablosunu *P. falciparum* ve *P. vivax* oluşturur; *P. falciparum* (Şekil 1) Afrika başta olmak üzere Güney-Doğu Asya'da baskın tür iken, *P. vivax* Hindistan'da daha yaygın olarak görülür. Hastalık etkeni parazit insana dişi *Anopheles* (Anofel) cinsi sivrisineklerin ısırmasıyla bulaşır. Dünya çapında 3,4 milyar insan (Dünya nüfusunun yarısı) sıtma riskiyle karşı karşıyadır (Vangapandu ve ark. 2007, Iyamah ve Idu 2015, Ngarivhume ve ark. 2015). Yıllık vaka sayısı 200 milyon civarındadır; 2018 yılındaki vaka sayısı 228 milyon civarında olmuştur. Bu vakaların büyük bir kısmı (%93) kıtanın Sahara çölü alt kısmındaki bölgelerde (Nijerya, Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Uganda, Fildişi Sahili, Mozambik ve Nijer) en fazla olmak üzere Afrika'da, %3,4'ü Güney-Doğu Asya'da ve %2,1'i de Doğu Akdeniz'de görülmüştür. Sıtma nedenli ölümler 2010 yılında 585 bin civarında iken, bu sayı 2018 yılında 405 bine düşmüştür. Beş yaşın altındaki çocuklar sıtmadan en fazla etkilenen gruptur; 2018'de dünyadaki tüm sıtma ölümlerinin %67'sini (yaklaşık 272 bin) bu gruptaki çocuklar oluşturmuştur (Gruca ve ark. 2015, WHO 2019). Sıtma, bulaşıcı hastalıklara bağlı olarak gelişen ölüm nedenleri arasında dünya çapında beşinci, Afrika'da ise ikinci sıradadır (Ergüven 2012).

Sıtma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bitki kökenli iki ilaç vardır. Bunlar kinin ve artemisininidir (Muthaura ve ark. 2015). Ancak, özellikle *Plasmodium falciparum* kinin ve kinin model alınarak sentezlenen sıtma ilaçlarına karşı direnç geliştirmiştir. Son yıllarda Güney-Doğu Asya'da artemisininine dirençli parazitler de ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu nedenle, alternatif ilaç adayları bulmak amacıyla bugüne kadar 1200'den fazla tıbbi bitki etnobotanik araştırmalar kapsamında çalışılmıştır. Bu bitkilerin etil asetat ve metanol özütlerinden antimalaryal potansiyele sahip çeşitli alkaloitler, terpenoitler, flavonoidler, kumarinler, fenolikler, poliasetilenler, ksantonlar, quinonlar, steroidler ve lignanlar elde edilmiştir, fakat hiçbirisi kinin ve artemisinin kadar etkili olmamıştır. Yine de *Phyllanthus emblica* yaprağı ve *Syzygium aromaticum* çiçeğinden elde edilen bileşikler umut verici bulunmuştur (Mordmüller 2010, Ergüven 2012, Gruca ve ark. 2015). Ginseng (Adem otu, *Panax*) özütlerinin çoklu dirençli *Plasmodium* ırklarında antiparazitik aktiviteleri olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (Han ve ark. 2011). Bu derleme makalede sadece kinin ve artemisininin ele alınmıştır. Bioone Journals, ASABE Online Technical Library, CAB, EBSCOHOST, JSTOR Archive Journal Content, Nature, ProQuest Agricultural&Environmental Science Database, Sage Premier Journals, Science Direct, Science Online (AAAS), Scopus, Springer, Taylor and Francis, Web of Knowledge (Web of Science) ve Wiley Online Library elektronik veri tabanları tarih kısıtlaması yapılmadan 2020 yılı temmuz ayına kadar taranmıştır. Tarama İngilizce dilinde yapılmış olup, "antimalarials, quinine, artemisinin, malaria,

traditional medicine, cinchona alkaloids, malaria and natural products” anahtar kelimeleri kullanılmıştır.



Şekil 1. Sol: İçinde halka şeklinde trofozit evresinde *P. falciparum* (oklar) içeren eritrositler (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/parasitologymalariapfalciparum.html>). Sağ: Eritrositler arasında *P. falciparum* gametositleri (mavi boyanmış) (<https://www.flickr.com/photos/pennstatelive/12726784904>). Kinin *P. falciparum*'un eritrosit içindeki trofozit ve şizont evrelerini öldürürken gametositlere etki etmez, ancak gametosit evresindeki *Plasmodium vivax* ve *Plasmodium malariae*'yi öldürür.

2. KİNİN

En eski sıtma ilacıdır. İlk olarak Peru, Bolivya ve Ekvador'daki yerli halk olan Keçuvalar tarafından *Cinchona* (Kınakına) ağacı kabuğundan elde edilmiştir. Keçuvalar kınakına ağacının kabuğunu (Şekil 2) öğütüp yaptıkları toz ilacı, acı tadını bastırmak için tatlı bir sıvıyla karıştırıp sıtma olanlara içirerek onları iyileştiriyordu. 1632 yılında Peru'ya giden Avrupalı misyonerler bunu öğrenmiş ve Barnabé de Cobo (1582-1657) adlı bir İspanyol Cizvit papazı, Peru'dan Avrupa'ya kınakına kabuğu getirince sıtma Avrupa'da da tedavi edilir hale gelmiştir. Kınakına kabuğu Avrupa'da en değerli ilaçlar arasına girmiş ve Cizvit kabuğu, Kınakına kabuğu, Peru kabuğu, kutsal (mübarek) kabuk, kardinal kabuğu veya Çin kabuğu olarak anılır olmuştur (Achan ve ark. 2011, Anonim 2020a, b).

571



Şekil 2. *Cinchona officinalis* kabukları (https://simple.wikipedia.org/wiki/Quinine#/media/File:Cinchona_officinalis_001.JPG)

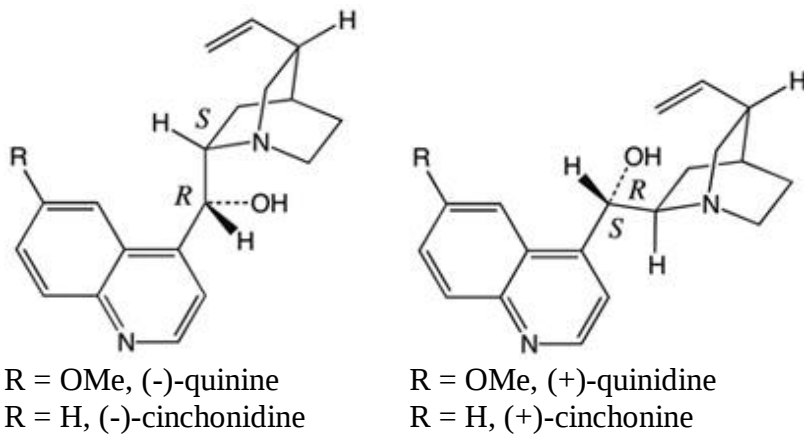
Cinchona, Rubiaceae ailesine ait bir çiçekli bitki cinsidir ve bu cinste en az 23 tür ağaç bulunur. Güney Amerika kıtasının batısındaki And dağlarının tropikal ormanları kınakına ağacının anayurdudur. Üç kınakına ağacı türü tıbbi öneme sahiptir. Bunlar *Cinchona calisaya*, *Cinchona officinalis* ve *Cinchona pubescens*'tir. Ağaçlar 5-20 m boyda olup, 10-40 cm uzunlukta, her dem yeşil yapraklara sahiptir. Çiçekleri beyaz, pembe veya kırmızı olabilir (Şekil 3). *Cinchona* günümüzde, Endonezya, Hindistan, Afrika ve Güney-Doğu Asya gibi dünyanın farklı kısımlarında kültüre edilmektedir (Andersson 1998, Andersson ve Antonelli 2005, Yeboah ve ark. 2011).



Şekil 3. Yetişkin (Sol) (Jäger 2015) ve çiçekli evrede (Sağ) (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:RUBIACEAE_Cinchona_pubescens.jpg) bir *Cinchona pubescens*

572

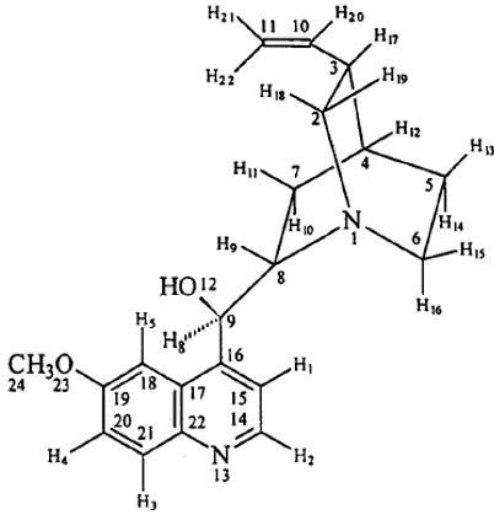
Kınakına ağacının kabuğunda 35 farklı alkaloid bulunur. Toplam alkaloid içeriğinin %30-60'ını iki psödoenantiomerik çift (kinin-kinidin ve kinkonin-kinkonidin) oluşturur; %60-85 oranla kinin esas bileşendir (Şekil 4). Bu dört alkaloidin kombinasyonu sıtma tedavisinde tek başına kininden daha etkilidir (McCalley 2002, Boratyński ve ark. 2019).



Şekil 4. Kınakına ağacının kabuğundaki iki psödoenantiomerik çift (<https://labphoto.tumblr.com>)

Kinin kristal şekilli beyaz bir alkaloid olarak kınakına ağacının kabuğundan kolaylıkla elde edilir. Formülü $C_{20}H_{24}N_2O_2$ olup, sistematik (IUPAC) adı (5-etenil-1-azabisiklo[2.2.2]oktan-2-yl)-(6-metoksiquinolin-4-yl)metanol'dür. Moleküler ağırlığı 324.42 g/mol ve erime noktası 174-175 °C'dir. 350 nm dalga boyunda absorpsiyon gösterir ve bu dalga boyunda floresan emisyonu yayar (Anonim 2020b, c).

Bütün kınakına alkaloidleri kinolin bir öz (çekirdek) içerir. Zayıf bir tersiyer baz olan kinolin (1-azanaftalen veya benzo[b]piridin), azot içeren heterosiklik aromatik bir bileşiktir. Kınakına alkaloidlerinin antimalaryal, antibakterial, antifungal, anthelmintik, kardiyotoni, antikonvulsan, antienflamatuar, antipiretik ve analjezik aktivitelerinden sorumlu kısım kinolindir (Marella 2013). Kinin molekülünün aromatik bileşeni bir metoksi sübtüentüne sahip bir kinolin'dir. Amin bileşen bir kinüklidin iskelete sahiptir ve iki bileşen arasındaki metilen köprüsü bir hidroksil grubuna sahiptir. Üçüncü karbondaki sübtüent bir vinil grubudur. Beş stereogenik merkezle (tek bir asimetrik birim oluşturan N1 ve C4) molekül optik olarak aktiftir (Şekil 5); 16 stereoizomerden biri olduğu için bu durum sentezi potansiyel olarak güçleştirir (Silva 1997, Song 2009).



Şekil 5. Kinin molekülü (Silva 1997)

Hidroklörür, dihidroklörür, sülfat, bisülfat ve glukonat tuzları şeklinde bulunan kinin, karaciğerde metabolize edilip, idrar, dışkı ve tükürükle atılır. Biyolojik yarılanma ömrü yetişkinlerde 8-14 saat, çocuklarda ise 6-12 saattir (Anonim 2020b).

Kinin'in etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, kinolin'in "hem" detoksifikasyonunda hemozin biyokristalizasyonunu engellediği, bunun da sitotoksik "hem" yığılması oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir; sitotoksik "hem" parazitte birikip, onun ölümüne yol açar. Ayrıca, kinin parazitte nükleik asit ve protein sentezi ile glikolizi de inhibe eder (Egan 2001, Lowe 2019).

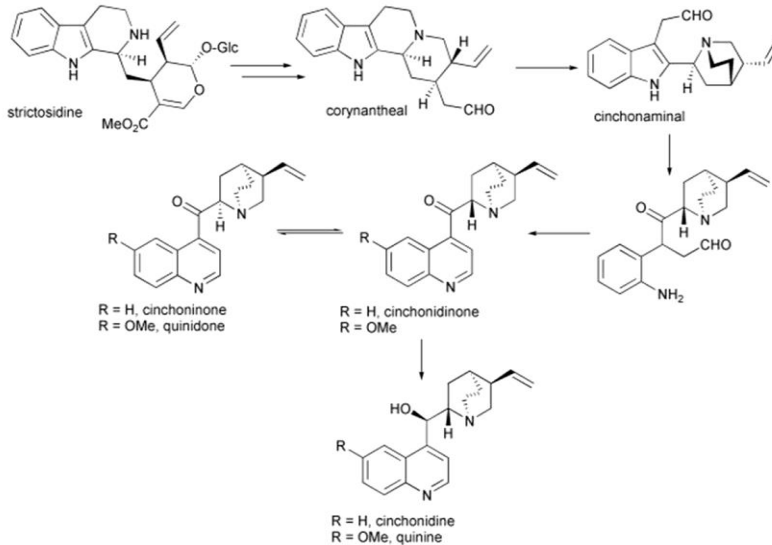
Sıtma tedavisi yanında, kinin tıpta lupus ve eklem romatizması tedavisinde de kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde gece görülen bacak kramplarında da kas gevşetici olarak kullanımı vardır. Kinin analogları olan klorokin ve hidroksiklorokin otofajik protein yıkımını bozarak otofagozomları etkisiz hale getiren lizozomotropik ajanlardır. Otofagozomların etkisiz hale gelmesi bir hücre ölüm şekli olan apoptozu tetikler (Kim ve ark. 2010, Shen ve ark. 2017). Bu durum ve ayrıca kemosenitize ve radyosenitize edici özellikleri (Wilson ve ark. 2011, Maycotte ve ark. 2012, Rojas-Puentes ve ark. 2013) ile normal sağlıklı hücreler üzerindeki düşük toksisite (Lin ve ark. 2017) nedeniyle klorokin ve hidroksiklorokin çeşitli kanserlerin (glioblastoma, meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, karaciğer kanseri, pankreas kanseri, böbrek kanseri, kolon kanseri, rahim kanseri, kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelom) tedavisinde de başarılı olmaktadır (Espina ve Liotta 2013, Rojas-Puentes ve ark. 2013, Selvakumaran ve ark. 2013, Fukuda ve ark. 2015). Bundan başka, bu iki bileşik yeni koronavirüs hastalığının (covid-19) tedavisinde bilim, medya ve siyasetin dünya çapında odağı haline gelmiştir (Abena ve ark. 2020).

Kinin bazı içeceklerde de kullanılmaktadır. İngiliz sömürgesi olduğu yıllarda Hindistan'da görevli İngiliz askerlerine ve diğer görevlilere, onları sıtmadan korumak için kinin içirilirdi. Tadı acı olduğu için kinini cin, şekerli su ve buzla içerlerdi. Bu karışım çok sevilince, kinin ve şekerli su içeren gazlı bir içecek üretildi ve adına “tonik” denildi. Cin-tonik cin, tonik ve buzla hazırlanan bir kokteyl olarak dünyaya yayıldı. Schweppes'in gazlı içeceği Bitter Lemmon (Acı Limon), İngiltere'de satılan bir enerji içeceği olan Irn Bru ve Canada Dry adlı tonik günümüzde piyasada satılan ve kinin içeren bazı içeceklerdir. Bu içeceklerde kinin'in 83-85 ppm olmasına izin verilmektedir. *Cinchona ledgeriana* ağacının kabuğundan yıllık 700 ton alkaloid özütü elde edilmektedir ve bunun yarısı kinin içeren içeceklerde kullanılmaktadır (Song 2009, Anonim 2020b).

Fransız kimyacı Pierre Joseph Pelletier ve Fransız eczacı Joseph Bienaimé Caventou, 1820'de kınakına ağacının kabuğundan etken maddeyi izole etmiş ve bu maddeye Keçuva dilinde kınakına ağacının adı olan “quina” veya “quina-quina” (“kabuğun kabuğu” veya “kutsal kabuk” anlamında)'dan esinlenerek kinin adını vermişlerdir. Kinin 1944 yılında Amerikalı organik kimyacılar Robert Burns Woodward (1965 Nobel Kimya ödülü sahibi) ve William von Eggers Doering tarafından sentezlenmiştir. Sentezik kininin yan etkileri daha az olmuştur (Halford 2017).

Radyoaktif işaretli triptofan, monoterpenerler ve striktosidin ile yapılan araştırmalar, kınakına alkaloidlerinin striktosidinden türevlendiğini göstermiştir. Sentezde striktosidin sentaz ve striktosidin glukozidaz enzimlerinin görev aldığı belirlenmiştir. Ara madde olan korinanteal'in katılımı metoksikarbonil grubunun sentezin erken bir evrede kaybolduğunu göstermektedir. Kinin biyosentezinde sonraki aşamalarda NADPH-bağımlı oksidoredüktaz'ın iki izoformu da sentezde görev almaktadır. Bu izoformlardan biri kinkoninon'un (epimeri kinkonidinon) indirgenmesini katalizler ve böylece kinkonin ve kinkonidin karışımı oluşur, diğer izoform ise hem kinkoninon hem de kinidinon'un indirgenmesini kataliz eder (Şekil 6) (O'Connor ve Maresh 2006).

574



Şekil 6. Kinin biyosentezi

3. ARTEMİSİNİN

Artemisinin, Çinli bir farmasötik kimyacı olan Youyou Tu tarafından 1972 yılında *Artemisia annua* L.'nın yapraklarından izole edilmiştir. (“Tu” soyadı, “Youyou” ise adıdır. Çin’de önce soyadı söylendiği için, bazı batılı yazarların makalelerinde Tu Youyou olarak da bahsedilir.) Youyou Tu, bu çalışmasıyla 2015 Nobel Tıp Ödülü’ne layık görülmüştür (Şekil 7) (Dambeck 2015, Yalçınkaya ve ark. 2017).

1950’li yıllarda mevcut sıtma ilaçlarına karşı gelişen direnç nedeniyle sıtmanın tekrar yaygınlaşması ve savaşta (Vietnam savaşı) ordusu sıtmadan kırılan Kuzey Vietnam liderinin isteği üzerine, Çin Halk Cumhuriyeti’nde kurucu lider Mao Zedong’un emriyle Halk Özgürlük Ordusu tarafından 1967 yılında “Proje 523” (beşinci ay olan mayısın 23’ünde başladığı için) adı altında gizli bir askeri proje başlatıldı ve bu projenin sıtma araştırma grubunun başına Youyou Tu getirildi. Altmış farklı laboratuvar ve enstitüden 500’den fazla Çinli bilim insanının yer aldığı projede iki grup oluşturuldu; gruplardan biri

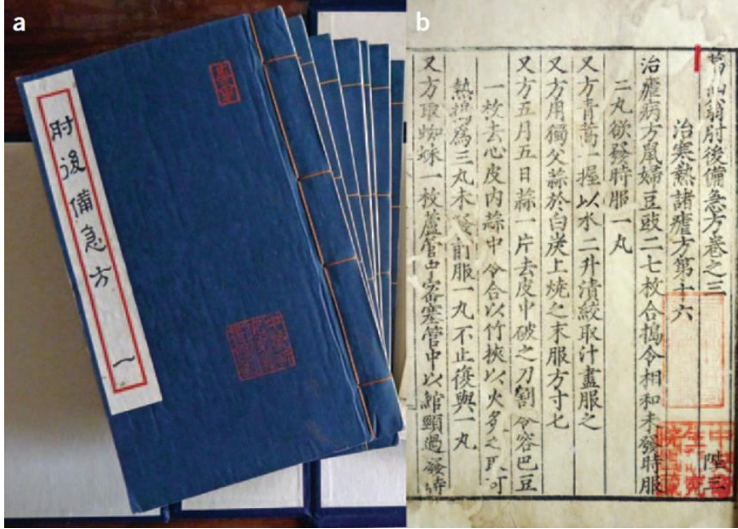


Şekil 7. Youyou Tu, ilk kadın Çinli bilim insanı olarak 2015 Nobel Ödül töreninde ödülünü aldıktan sonra (Fotoğraf: Pi Frisk, Nobel Media 2015)

575

yeni sentetik ilaç geliştirilmesi üzerine, diğer grup ise geleneksel Çin tıbbında kullanılan bitkilerin gözden geçirilmesi üzerine yoğunlaştı. Youyou Tu ekibiyle birlikte ilk başta geleneksel Çin tıbbında kullanılan 2000’den fazla bitkiyi araştırdı. Bu bitkilerden de 640 tanesinin muhtemel antimalaryal özelliğe sahip olduğunu belirledi. Bu bitkilerin de yaklaşık 200 kadarından 380’den fazla özüt elde etti ve bunları sıtmalı farelerde denedi. Sonuçlar çok memnun edici olmamıştı. Daha sonra ekip literatür incelemelerini genişletti ve MS 340 yılında Ge Hong tarafından yazılmış “Acil Durumlar için Reçeteler El Kitabı (The Handbook of Prescriptions for Emergencies)” başlıklı geleneksel Çin tıbbının bir kaynak kitabında (Şekil 8) sıtma tedavisi için “bir avuç dolusu qinghao (*Artemisia annua*’nın Çince’deki adı) 2 litre suya batırılır ve sıkılarak suyu çıkarılıp hepsi içilir” dendiğini okudular. Bunun üzerine bu bitkiden düşük sıcaklıkta özüt elde ettiler, daha sonra özütün asidik ve nötral kısımlarını ayırdılar. Nihayetinde 4 Ekim 1971 tarihinde nötr özütün sıtmalı farelerde ve maymunlarda %100 etkili olduğunu gördüler. O yıllarda yeni ilaçların klinik çalışmasını yapmak mümkün olmadığından Youyou Tu ve ekibindekiler gönüllü olup, ilacı kendilerinde denediler ve güvenli olduğunu tespit ettiler. İlaç daha sonra hastalarda denendi ve hastaların çok çabuk iyileştikleri gözlemlendi. Bunun üzerine Youyou Tu ve ekibi özütteki aktif maddeyi izole etmeye çalıştı ve 1972 yılında 282 Da moleküler ağırlığa sahip, $C_{15}H_{22}O_5$ formüllü, erime noktası 156-157°C olan, renksiz, kristalize bir maddeyi aktif madde olarak elde etti. Bu maddeye qinghaosu (“su” Çince’de temel element anlamına gelir. Artemisinin=Qinghao’nun temel elementi) adını verdiler. Artemisinin’in stereo yapısı Çin Bilimler Akademisi Biyofizik Enstitüsü’ndeki bir ekip tarafından 1975 yılında belirlendi ve yapı 1977 yılında yayımlandı. Youyou Tu, 1981 yılında Pekin’de yapılan Sıtma Kemoterapisi 4. Bilimsel Çalışma Grubu Toplantısı’nda “Qinghaosu’nun Kimyası Üzerine Çalışmalar” başlıklı bir bildiri sundu ve bildiri 1982 yılında yayımlandı. Youyou To ve ekibi artemisininine bir hidroksil grubu ekleyerek artemisinininden daha dayanıklı ve 10 kat daha etkili olan dihidroartemisinini geliştirdi. Bu artemisinin türevi ile tedavi edilen hastalarda sıtmanın tekrarının daha az olduğu görüldü. Artemisinin ve onun türevlerinin Çin’de

binlerce sıtma hastasının tedavisindeki başarısı 1980’li yıllarda bütün dünyanın ilgisini çekti. Daha sonraları artemisinin’in artesunat, artemether, artelinik asit ve artemotil adlı yarı sentetik türevleri de geliştirildi. Sıtmaya etkili esas kısım olan 1,2,4-trioksan içeren yarı sentetik türevler birbirini izleyen basit tepkimelerle artemisinininden elde edildi (Tu 2011, Pohlit ve ark. 2013, Dambeck 2015, Yalçınkaya ve ark. 2017).



Şekil 8. Ge Hong (MS 284–346) tarafından yazılmış Acil Durumlar için Reçeteler El Kitabı. a) Kitabın Ming hanedanına (MS 1574) ait versiyonu. b) “Bir avuç dolusu qinghao 2 litre suya batırılır ve sıkılarak suyu çıkarılıp hepsi içilir” ifadesi sağdan 5. sırada (3. cilt) yazmaktadır (Tu 2011).

576

A. annua (Şekil 9) Asteraceae familyasından tek yıllık bir bitkidir; Çin ve Vietnam’da 10 ay kadar yaşar. Avrasya’nın ılıman bölgelerine özgü bu bitki güney-batı Avrupa’dan (Arnavutluk, Bulgaristan, Karadağ, Romanya, Sırbistan, Türkiye) Suriye, Filistin, Kuzey İran, Güney Rusya, Türkistan, Hindistan’ın kuzeyi ve Vietnam’a kadar yayılış gösterir. Amerika Birleşik Devletleri, Arjantin, Avusturya, Çekya, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, Polonya, Slovakya, İspanya ve İsviçre gibi birçok ülkede yetiştirilmektedir. Doğal habitatlarında 30-100 cm kadar yükseklikte olabilirken, kültürü yapılanların boyu 2 m’yi bulabilmektedir. Yaprakları 3-5 cm uzunlukta ve 2-4 cm genişlikte olup, iki veya üç küçük yaprakçığa bölünmüştür. Küçük çiçekleri yeşil-sarımsıdır (Anonim 2020d). Ülkemizde Çanakkale, İstanbul, Kocaeli, Bursa, Zonguldak, Samsun, Konya, Hatay ve Elazığ’dan bildirilmiş olup, yöresel olarak tatlı pelin otu, peygamber süpürgesi, yavşan otu, kabe süpürgesi (Sarıkavak-Tarsus), kabe kekiği (Balıkesir) adlarıyla bilinir (TÜBİVES 2020).

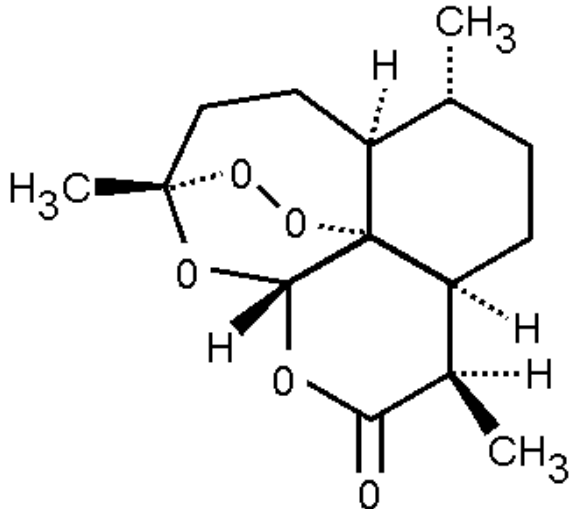


Şekil 9. *Artemisia annua* (<https://e-shop.valentine.gr/en/product/tk-389-artemisia-annua/>)

Bu bitkinin kültürü tohumlardan elde edilen fidelerin tarlalara ekilmesiyle yapılır. Fideler 8 ayda yetişir. Artemisinin yapraklarda bulunur ve özüt genelde hekzan ile elde edilir. Kültüre edilmiş *A. annua*'nın kurumuş yapraklarındaki artemisinin içeriği en fazla %0,5-1,4 kadardır (Larson ve ark. 2013). Ancak, doku kültürü ve çelikleme kullanılarak yapılan seleksiyon ve klonal çoğaltma çalışmalarıyla artemisinin içeriği %2'yi aşan yeni *A. annua* genotipleri geliştirilmiştir (Wetzstein ve ark. 2018). *Artemisia* cinsindeki diğer türler artemisinin içermemektedir. Ham *A. annua* üretiminin %70'ini Çin ve Vietnam, %20'sini Doğu Afrika (Kenya, Tanzanya ve Madagaskar) karşılamaktadır (Heemskerk ve ark. 2006).

Artemisinin alışılmadık bir peroksit köprüsüne sahip, 15 karbon atomlu bir seskiterpen (izoprenoit veya kısaca terpen olarak da bilinir.) lakton'dur; lakton halkasal organik esterlerle bağlanmış üç izopren biriminden oluşan bir bileşiktir (Şekil 10) (Paddon ve Keasling 2014).

577

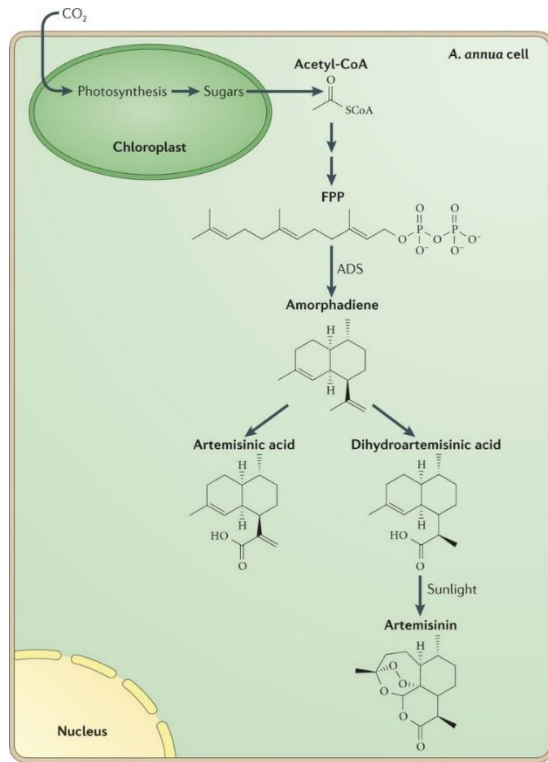


Şekil 10. Artemisinin'in kimyasal yapısı (<https://en.wikipedia.org/wiki/Artemisinin>)

Artemisinin biyosentezinde şekerler kullanılır. *A. annua* yapraklarının fotosentetik hücrelerinde kloroplastlarda fotosentez sonucu oluşan şekerler sitozole geçip burada iki karbonlu asetil-CoA'ya dönüştürülür. Asetil-CoA mevalonat yolına girer ve 15 karbonlu farnesil difosfat (FPP) oluşur. FPP,

bir terpen sentaz enzimi olan amorfadien sentaz (ADS) tarafından 15 karbonlu bir izoprenoit (seskuiterpen) hidrokarbon olan amorfadiene dönüştürülür. Daha sonra amorfadien enzimatik olarak artemisinik asit ve dihidroartemisinik aside yükseltgenir. Dihidroartemisinik asit, artemisinin'in esas öncü maddesidir; güneş ışığında kendiliğinden artemisinine dönüşür (Şekil 11) (Paddon ve Keasling 2014).

Artemisinin'in etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da en kabul gören kuramsal mekanizma şöyledir: Gerek artemisinin gerekse türevleri vücutta bir seskuiterpen lakton endoperoksit olan dihidroartemisinine dönüşür. Dihidroartemisinin hemoglobin ile etkileşime girdiğinde, “hem” kısmındaki demir endoperoksit köprüsünü yıkar ve açığa serbest radikaller (yüksek değerlikli demir-okso türleri, epoksitler, aldehitler ve dikarbonil bileşikler) çıkar. Bu serbest radikaller seçici olmayan bir şekilde parazitin eritrosit içindeki formlarının makromoleküllerine (özellikle proteinler) hasar vererek onun ölümüne neden olur (Lu ve ark. 2019). Artemisinin antimalaryal özelliği yanında antienflamatuvar, antibakteriyal, antitümoral, antiviral ve anthelmintik özellikler de sergiler (Yalçınkaya ve ark. 2017, Wetzstein ve ark. 2018). ABD’de bir biyoteknoloji firmasının artemisinin’in covid-19 etkeni virüsün (SARS-CoV-2) replikasyonunu inhibe ettiğini bildirmesi, ayrıca Almanya ve Danimarka’da artemisinin ve türevlerinin SARS-CoV-2’nin insan hücrelerini enfekte etmesini önleyip önleyemeyeceğinin test edileceğinin açıklanması covid-19 salgınıyla mücadelede umutları arttırmıştır (Peplow 2020).



Şekil 11. *Artemisia annua*’da artemisinin biyosentezi (Paddon ve Keasling 2014)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nın 2002 yılında sıtma tedavisinde klasik ilaçların artemisinin ve türevleri ile birlikte kullanılmasını (klindamisin+artemisinin veya artesunat+meflokin, artemeter+lumefantrin, artesunat+sulfadoksin/primetamin, artesunat+pronaridin, dihidroartemisin+piperakin gibi) (kombine tedavi) önermesiyle artemisinin ve artemisinin türevlerine talep oldukça artmıştır. Bunun üzerine, Bill ve Melinda Gates Vakfı’nın parasal desteğiyle 2004 yılında “Yarı Sentetik Artemisinin Projesi” başlatılmış ve bu proje kapsamında genetik mühendislik yöntemleriyle artemisinin ön maddesi olan artemisinik asidin bira mayası olan *Saccharomyces*

cerevisiae'de sentezlenmesi mümkün olmuştur. Bu teknikle, ilaç firması Sanofi Dünya Sağlık Örgütü'nden onay alarak 2013 yılının Nisan ayında İtalya'daki tesislerinde büyük çapta yarı sentetik artemisinin üretimine başlamış ve 2014 yılının Ağustos ayında ASAQ Winthrop adıyla 1.7 milyon doz ilacı altı Afrika ülkesinde piyasaya sürmüştür (Paddon ve ark. 2013, Turconi ve ark. 2014). Ancak, hem maliyetin yüksek olması (kilogramı 400 ABD doları) hem de artemisinin bazı kombine ilaç üreticilerinin Sanofi'den artemisinin almamaları nedeniyle Sanofi üretimi 2015 yılında durdurmuş ve 2016 yılında fabrikasını satmıştır. Fabrikayı alan firma (Huvepharma) 2017 yılında 20 ton yarı sentetik artemisinin üretebilmiştir. Bunun üzerine Gates Vakfı 2017 yılında, mevcut üretim altyapısını kullanarak, kilogramı 100 ABD dolarını aşmayacak maliyet ile yılda en az 50 ton üretim yapacak projeler için 4.5 milyon ABD doları ayırdığını bildirmiş ve 2018 yılında iki biyoteknoloji firmasına (Manus Bio ve Phyton Biotech) fon sağlamıştır (Peplow 2018).

KAYNAKLAR

- Abena, P.M., Decloedt, E.H., Bottieau, E., Suleman, F., Adejumo, P., Sam-Agudu, N.A., TamFum, J.J.M., Seydi, M., Eholie, S.P., Mills, E.J., Kallay, O., Zumla, A. & Nachega, J.B. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention or treatment of novel coronavirus disease (COVID-19). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(6), 1184-1188.
- Achan, J., Talisuna, A.O., Erhart, A., Yeka, A., Tibenderana, J.K., Baliraine, F.N., Rosenthal, P.J. & D'Alessandro, U. (2011). Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria Journal*, 10, 144.
- Anonim (2020a). Jesuit's bark. https://en.wikipedia.org/wiki/Jesuit%27s_bark (erişim tarihi, 29.06.2020).
- Anonim (2020b). Quinine. <https://en.wikipedia.org/wiki/Quinine> (erişim tarihi, 29.06.2020).
- Anonim (2020c). National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. (-)-Quinine, CID=1065, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinine> (erişim tarihi, 29.06.2020).
- Anonim (2020d). Kew Science. <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:304416-2#distribution-map> (erişim tarihi, 03.07.2020).
- Andersson, L. (1998). A revision of the genus *Cinchona* (Rubiaceae-Cinchoneae). *Memoirs of the New York Botanical Garden*, 80, 1-75.
- Andersson, L. & Antonelli, A. (2005). Phylogeny of the tribe Cinchoneae (Rubiaceae), its position in Cinchonoideae, and description of a new genus, *Ciliosemina*. *Taxon*, 54, 17-28.
- Boratyński, P.J., Zielińska-Błajet, M. & Skarzewski, J. (2019). Cinchona Alkaloids - Derivatives and applications. *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Ed. Hans-Joachim Knölker), 82, 29-145.
- Dambeck, S. (2015). The Modest Nobel Laureate: Youyou Tu. <https://www.lindau-nobel.org/the-modest-nobel-laureate-youyou-tu/> (erişim tarihi, 03.07.2020).
- Egan, T.J. (2001). Quinoline antimalarials. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 11, 185-209.
- Ergüven, S. (2012). Kan ve doku protozoonlarına karşı kullanılan yeni ilaçlar. *ANKEM Dergisi*, 26(Ek 2), 108-115.
- Espina, V. & Liotta L.A. (2013). Chloroquine enjoys a renaissance as an antineoplastic therapy. *Clinical Investigation*, 3, 743-761.
- Fukuda, T., Oda, K., Wada-Hiraike, O., Sone, K., Inaba, K., Ikeda, Y., Miyasaka, A., Kashiyama, T., Tanikawa, M., Arimoto, T., Kuramoto, H., Yano, T., Kawana, K., Osuga, Y. & Fujii, T. (2015). The

anti-malarial chloroquine suppresses proliferation and overcomes cisplatin resistance of endometrial cancer cells via autophagy inhibition. *Gynecologic Oncology*, 137, 538-545.

Gruca, M., Yu, W., Amoateng, P., Nielsen, M.A., Poulsen, T.B. & Balslev, H. (2015). Ethnomedicinal survey and in vitro anti-plasmodial activity of the palm *Borassus aethiopum* Mart. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 356-369.

Halford, B. (2017). Remembering organic chemistry legend Robert Burns Woodward. *Environmental Science & Technology*, 95(15), 28-34.

Han, H., Chen, Y., Bi, H., Yu, L., Sun, C., Li, S., Oumar, S.A. & Zhou, Y. (2011). In vitro antimalarial activity of ginseng extracts. *Pharmaceutical Biology*, 49, 283-289.

Heemskerk, W., Schallig, H. & Pipers, B.S. (2006). The world of *Artemisia* in 44 questions. The Royal Tropical Institute, Ministry of Foreign Affairs, The Netherlands.

Iyamah, P.C. & Idu, M. (2015). Ethnomedicinal survey of plants used in the treatment of malaria in Southern Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 287-302.

Jäger, H. (2015). Biology and impacts of Pacific Island invasive species. 11. *Cinchona pubescens* (Red quinine tree) (Rubiaceae). *Pacific Science*, 69(2), 133-153.

Kim, E.L., Wüstenberg, R., Rübsam, A., Schmitz-Salue, C., Warnecke, G., Bucker, E.M., Pettkus, N., Speidel, D., Rohde, V., Schulz-Schaeffer, W., Deppert, W. & Giese, A. (2010). Chloroquine activates the p53 pathway and induces apoptosis in human glioma cells. *Neuro-Oncology*, 12(4), 389-400.

Larson, T.R., Branigan, C., Harvey, D., Penfield, T., Bowles, D. & Graham, I.A. (2013). A survey of artemisinic and dihydroartemisinic acid contents in glasshouse and global field-grown populations of the artemisinin-producing plant *Artemisia annua* L. *Industrial Crops and Products*, 45, 1-6.

Lin, Y.C., Lin, J.F., Wen, S.I., Yang, S.C., Tsai, T.F., Chen, H.E., Chou, K.Y. & Hwang, T.I. (2017). Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit bladder cancer cell growth by targeting basal autophagy and enhancing apoptosis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 33(5), 215-223.

Lowe, D. (2019). Quinine's Target.
<https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2019/01/22/quinines-target> (erişim tarihi, 29.06.2020).

Lu, F., He, X.L., Richard, C. & Cao, J. (2019). A brief history of artemisinin: Modes of action and mechanisms of resistance. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 17(5), 331-336.

Marella, A., Tanwar, O.P., Saha, R., Ali, M.R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M. & Alam, M.M. (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-12.

Maycotte, P., Aryal, S., Cummings, C.T., Thorburn, J., Morgan, M.J. & Thorburn, A. (2012). Chloroquine sensitizes breast cancer cells to chemotherapy independent of autophagy. *Autophagy*, 8(2), 200-212.

McCalley, D.V. (2002). Analysis of the *Cinchona* alkaloids by high-performance liquid chromatography and other separation techniques. *Journal of Chromatography A*, 967, 1-19.

Mordmüller, B. (2010). New medicines for malaria. *Wiener klinische Wochenschrift*, 122(1), 19-22.

Muthaura, C.N., Keriko, J.M., Mutai, C., Yenesew, A., Gathirwa, J.W., Irungu, B.N., Nyangacha, R., Mungai, G.M. & Derese, S. (2015). Antiplasmodial potential of traditional phytotherapy of some

- remedies used in treatment of malaria in Meru-Tharaka Nithi County of Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 175, 315-323.
- Ngarivhume, T., van't Klooster, C.I.E.A., de Jong, J.T.V.M. & Van der Westhuizen, J.H. (2015). Medicinal plants used by traditional healers for the treatment of malaria in the Chipinge district in Zimbabwe. *Journal of Ethnopharmacology*, 159, 224-237.
- O'Connor, S.E. & Maresh, J.J. (2006). Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Natural Product Reports*, 23(4), 532-547.
- Paddon, C., Westfall, P., Pitera, D. ve ark. (2013). High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. *Nature*, 496, 528-532.
- Paddon, C.J. & Keasling, J.D. (2014). Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development. *Nature Reviews Microbiology*, 12, 355-367.
- Peplow, M. (2018). Looking for cheaper routes to malaria medicines. *Chemical & Engineering News*, 96(11), <https://cen.acs.org/articles/96/i11/Looking-cheaper-routes-malaria-medicines.html>.
- Peplow, M. (2020). Artemisinin raises hopes and fears amid COVID-19. *Chemical & Engineering News*, 98(21), <https://cen.acs.org/magazine/98/09821.html>.
- Pohlit, A.M., Lima, R.B.S., Frausin, G., Silva, L.F.R., Lopes, S.C.P., Moraes, C.B., Cravo, P., Lacerda, M.V.G., Siqueira, A.M., Freitas-Junior, L.H. & Costa, F.T.M. (2013). Amazonian plant natural products: perspectives for discovery of new antimalarial drug leads. *Molecules*, 18, 9219-9240.
- Rojas-Puentes, L.L., Gonzalez-Pinedo, M., Crismatt, A., Ortega-Gomez, A., Gamboa-Vignolle, C., Nuñez-Gomez, R., Dorantes-Gallareta, Y., Arce-Salinas, C. & Arrieta, O. (2013). Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of whole-brain irradiation with concomitant chloroquine for brain metastases. *Radiation Oncology*, 8, 209.
- Selvakumaran M., Amaravadi R.K., Vasilevskaya I.A. & O'Dwyer P.J. (2013). Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy. *Clinical Cancer Research*, 19(11), 2995-3007.
- Shen, H., Wu, N., Wang, Y., Zhao, H., Zhang, L., Li, T. & Zhao, M. (2017). Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis. *International Immunopharmacology*, 46, 16-22.
- Silva, T.H.A., Oliveira, A.B. & De Almeida, W.B. (1997). Conformational analysis of the antimalarial agent quinine. *Structural Chemistry*, 8, 95-107.
- Song, C.E. (2009). An overview of cinchona alkaloids in chemistry. Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis, ligands, immobilization and organocatalysis (Ed: C.E. Song), WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, sayfa 1-10.
- Tu, Y. (2011). The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Medicine*, 17(10), 1217-1220.
- Turconi, J., Griolet, F., Guevel, R., Oddon, G., Villa, R., Geatti, A., Hvala, M., Rossen, K., Göller, R. & Burgard, A. (2014). Semisynthetic artemisinin, the chemical path to industrial production. *Organic Process Research & Development*, 18(3), 417-422.
- TÜBİVES (2020). Türkiye Bitkileri Veri Servisi. http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=5123 (erişim tarihi, 03.07.2020).
- Vangapandu, S., Jain, M., Kaur, K., Patil, P., Patel, S.R. & Jain, R. (2007). Recent advances in antimalarial drug development. *Medicinal Research Reviews*, 27(1), 65-107.

- WHO (2019). World malaria report 2019. Geneva: World Health Organization, ISBN 978-92-4-156572-1.
- Wetzstein, H.Y., Porter, J.A., Janick, J., Ferreira, J.F.S. & Mutui T.M. (2018). Selection and clonal propagation of high artemisinin genotypes of *Artemisia annua*. *Frontiers in Plant Science*, 9, 358.
- Wilson, E.N., Bristol, M.L., Di, X., Maltese, W.A., Koterba, K., Beckman, M.J. & Gewirtz, D.A. (2011). A switch between cytoprotective and cytotoxic autophagy in the radiosensitization of breast tumor cells by chloroquine and vitamin D. *Hormones and Cancer*, 2(5), 272-285.
- Yalçınkaya, E., Özgüç, S., Aydınalp, A. & Zeybek, U. (2017). Antikanser aktivite araştırmalarında *Artemisia annua* L. bitkisinin önemi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 41(3), 1-8.
- Yeboah, E.M.O., Yeboah, S.O. & Singh, G.S. (2011). Recent applications of Cinchona alkaloids and their derivatives as catalysts in metal-free asymmetric synthesis. *Tetrahedron*, 67(10), 1725-1762.