

YÜKSEK BİTKİLERDE BULUNAN ANTİMİKROBİYAL ETKİLİ BİLEŞİKLER

Nazire ÖZKAL (*)

ÖZET:

Bu makalede yüksek bitkilerde bulunan antimikrobiyal etkili bileşiklere örnekler, yapılarına göre sınıflandırılarak derlenmiştir.

ANTIMICROBIALY ACTIVE COMPOUNDS FROM HIGHER PLANTS

SUMMARY:

In this review, examples of the antimicrobial compounds from higher plants have been classified according to their structure.

Yapılan çalışmalarla, yüksek bitkilerde bulunan antimikrobiyal bileşiklerin değişik yapıları sahip oldukları anlaşılmıştır. Bu makalede de aktiviteye sahip bitkiler, biyoaktif bileşiklerinin yapılarına göre sınıflandırılarak açıklanmaktadır.

1. ALKALOİTLER

Phelladendron, *Berberis*, *Thalictrum* Spp.lerinde bulunan ve kuaterner bir alkaloid olan BERBERİN, *S.aureus*'ün 196 şuşunun % 70 ine karşı aktif bulunmuştur. Streptomisin hariç tedavide kullanılan antibiyotiklerle herhangi bir yan etkileşme de göstermemiştir. Ancak yüksek aktiviteye sahip olmasına karşılık dar spektrumludur(1).

Yine berberubin, jatrohrizin ve alkali eteri de aktif alkaloidlerdendir. Bunlar arasında en etkili olan ise berberindir (Şekil 1).

HORDATİN A ve B de *Hordeum vulgare* (arpa) bitkisinden elde edilen antifungal bileşiklerdir (Şekil 1) (1).

KANTİN-6-ON ise *Zanthoxylum elephantiasis*'ten elde edilmiş, geniş spektrumlu, yüksek aktiviteli bir alkaloiddir. Bunun 5-OCH₃ türevinde ise etkinin 1/4 oranında azaldığı görülmüştür (2).

Ptelea türlerinden izole edilen kuaterner alkaloid - PTELE - ATİNİUM KLORÜR - de antifungal ve antimikobakteriyel etki göstermiştir(1) (Şekil 1).

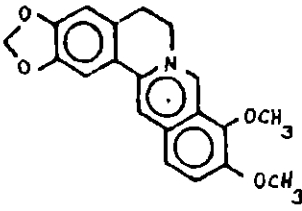
Thalictrum rugosum köklerinde de antimikobakteriyel bir etki görülmüş ve bu etkinin bitkide bulunan bisbenzilizokinolein yapısındaki alkaloidlerden ileri geldiği anlaşılmıştır. Bu alkaloidler arasında en etkili olanları ise OBAMEGİ ve TALİDASİN olarak belirtilmiştir(3). Ancak daha sonra bir başka *Thalictrum* türünde yapılan bir çalışmayla bu alkaloidler arasında TALİGLUSİNON'un hem daha etkili hem de geniş spektrumlu olduğu anlaşılmıştır. TALİGLUSİNON (Şekil 1) *S.aureus*, *E.coli*, *S.gallinarum*, *K.pneumoniae* (100 µg/ml), *C.albicans* (50 µg/ml) ve *M.smegmatis* (25

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, ANKARA.

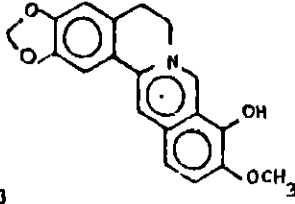
$\mu\text{g/ml}$) e karşı aktivite göstermiştir (4,5).

Hunnemannia fumariaefolia'dan izole edilen SELERİTRİN ile SAN-

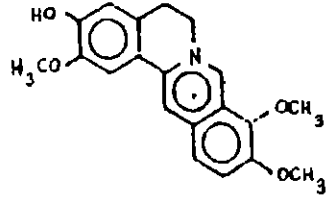
GUİNARİN ve psödoalkolatları biyo-aktif oldukları halde bunların oxoanalogue ve dihidro türevleri inaktiftir (Şekil 2) (6).



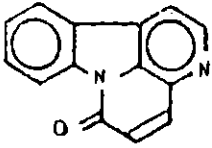
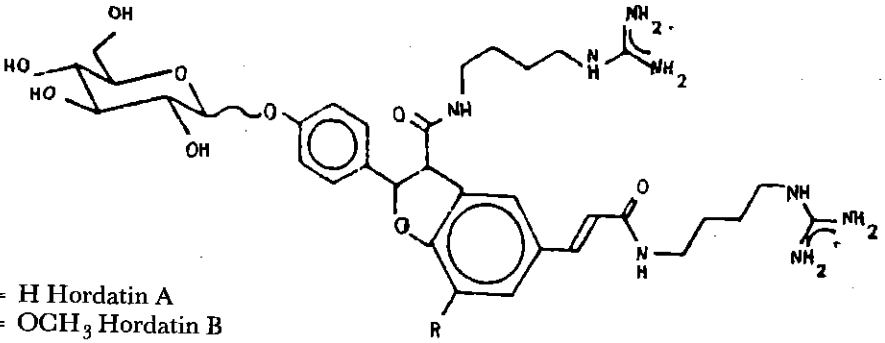
Berberin



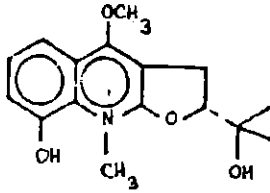
Berberubin



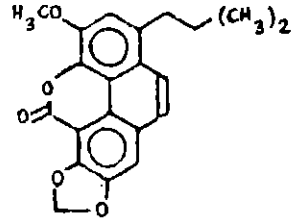
Jatrorhizin



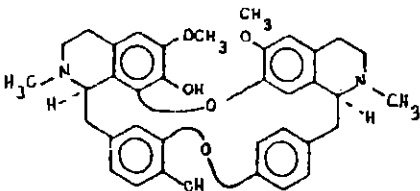
Kantin-6-on



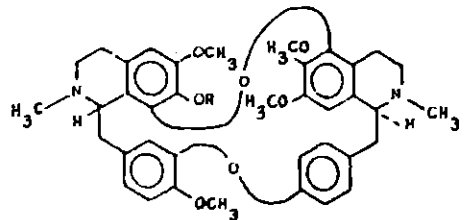
Pteleatinum tuzu



Taligusinon

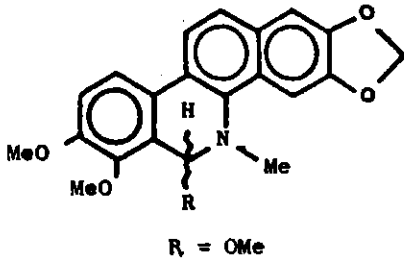


Obamegi

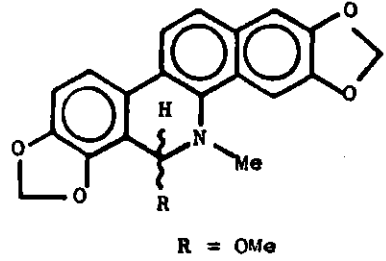


R CH₃ Talidasin

Şekil 1. Antimikrobiyal etkili alkaloitler



Seleritrin



Sanguinarin

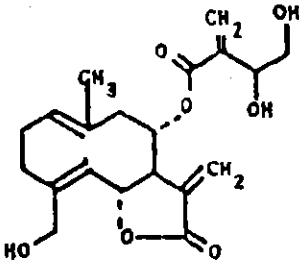
Şekil 2. Antimikrobiyal etkili alkaloitler

2. DOYMAMIŞ TERPENLER

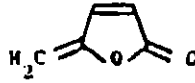
Cnicus benedictus'tan elde edilen SNİSİN ile *Ranunculus* ve *Anemone* türlerinde bulunan PROTOANEMONİN biyoaktif, doymamış terpenik yapıda bi-

leşiklerdir(1,7).

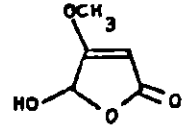
Nartheicum ossifragum bitkisinin doymamış terpenik yapıdaki heterozitleri olan NARTHEŞİD A ve B nin hidrolizi ile açığa çıkan aglikonun *Botrytis subtilis*'e karşı etkili olduğu anlaşılmıştır(1).



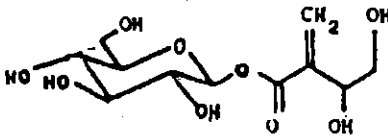
Cnicin



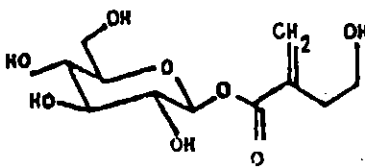
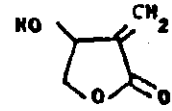
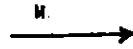
Protoanemonin



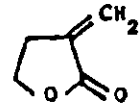
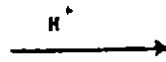
Nartheicum Aglukon



Tuliposide B



Tuliposide A



Tulipalin

Şekil 3. Antimikrobiyal etkili doymamış terpenler.

Bu grupta ilgi çeken bir başka bileşik de *Tulipa gesneriana* yaprak ve saplarındaki fitoaleksinlerdir. Bu bitkide oluşan TULİPOZİT A (100 µg/ml) ile TULİPOZİT B (40 µg/ml) heterozit halinde daha etkili iken hidrolizleri sonucu ayrılan laktonda (200 µg/ml) etkinin azaldığı gözlenmiştir(1,7) (Şekil 3).

3. HETEROZİTLER ve AGLİKONLARI

Pek çok heterozit ve bunların aglikonları antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu gruptaki bileşikler kabaca ikiye ayrılır:

- A. Heterozit halinde aktif olanlar
- B. Aglikon halinde aktivite gösterenler.

Bu ikinci gruptaki bileşikler bitkilerdeki inaktif heterozitlerdir. Bunların aktif hale geçebilmeleri için hidroliz edilmeleri gerekir. Bu hidroliz de;

- bazen bitkide bir yaralama sonucu açığa çıkan enzimlerle oluşur.

- bazen de aktivasyon işi bitkinin mikroorganizmaların hücumuna uğramaları sonucu oluşurlar ki bunlar fitoaleksinler grubuna girerler.

3.1. Antimikrobiyal aktiviteye sahip heterozitlerin büyük çoğunluğu s a p o n o z i t lerdendir. Saponozitler, hücre çeperindeki sterollerle kompleks oluştururlar, böylece de hücre çeperi fonksiyonunu tahrip ederek etki gösterirler. Dolayısıyla de saponozitler hücre çeperleri sterol taşıyan mantarlara etkilidirler. Bakteri çeperleri sterol taşımadığı için onlara karşı fazla bir etki gösteremezler.

Ancak memelilerin hücre çeperlerinde de sterol bulunmaktadır. Bu nedenle bu bileşiklerin insanlardaki mantar enfeksiyonlarına karşı kullanılması çok cazip görünmemektedir(1).

3.1.1. Triterpenik saponozitlerden monodesmozidik olanlar aktiftir. Bu heterozitler ancak hidrolizleri ile açığa çıkan aglikonları ile etki gösterirler. Bu gruba örnek olarak *Hedera helix* (Sarma-

sık) ve *Gypsophyllia* spp. (Çöven) bitkilerinde bulunan saponozitler verilebilir (7).

Cyclamen, yüksek antimikrobiyal etkisi yanında sitotoksik bir etkiye de sahiptir ancak çok da toksiktir(7).

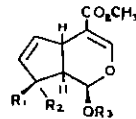
Spinacea oleracea (Ispanak) köklerindeki monodesmozidik saponozit de ancak hidroliz ile aktif bir aglikon verir(7).

3.1.2. Ester saponozitlerde ise aglikonların E halkasındaki -OH lerin oluşturdukları ester bağları parçalanırsa antimikrobiyal aktivitenin büyük bir kısmı kaybolmaktadır. Antimikrobiyal etkili ester saponozitler taşıyan bitkilerden *Aesculus hippocastanum* ile *Thea sinensis* çok eskiden beri bilinen bitkilerdir(7).

3.1.3. Steroidal saponozitlerde de aktivite ancak hidroliz sonucu açığa çıkan aglikonlarda görülmüştür. *R. Sarsaparillae* deki SARSAPARİLLOZİT inaktif olduğu halde bunun hidrolizi ile oluşan PARİLLOZİT önemli ölçüde antifungal ve az miktarda da antibakteriyel etkiye sahiptir(8).

3.2. Hardal tohumundaki heterozitlerin aktiviteleri de yine hidroliz sonucu açığa çıkar. Bunların, biyopolimerlerin amin (NH₂) ve tiyol (SH) grupları ile olan reaksiyonlarından dolayı aktivite gösterdikleri düşünülmektedir(1).

3.3. İridoit heterozitleri de β-glucozidaz enzimi ile hidroliz edildikten sonra aktivite göstermişlerdir(8). İridoit heterozitlerin GALİOZİT hidrolizi ile *S. aureus*, *K. pneumoniae*'ye karşı etkili bir aglikon verir. Bunun yanında yine iridoit olan GARDENOZİT'in hidrolizi ile inaktif bir aglikon oluşur(8).



- 1: R₁ = CH₂OH, R₂ = OH, R₃ = β-gluc
- 2: R₁ = OH, R₂ = CH₂OH, R₃ = β-gluc
- 3: R₁ = CH₂OH, R₂ = OH, R₃ = H

- 1: Galiozit
- 2: Gardenozit
- 3: Galiozit aglikonu

Şekil 4.

4. KİNONLAR

Kinonlar da hücrel redox reaksiyonlarına etki ederler.

PLUMBAGİN, *Bacillus* türleri ile *C. albicans*'a etkili olan bu bileşikler *Cerastostigma*, *Diospyris*, *Plumbago* türlerinde bulunur. Halk arasında *Plumbago* türlerinin üriner sistem enfeksiyonlarına karşı kullanılışı da muhtemelen bu bileşikten ileri gelmektedir.

Eskiden beri bilinen kinonik yapı bir bileşik de JUGLON dur ki bu madde antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahiptir(1).

5. ASİTLER, FENOLLER, ALKOLLER

5.1. Çok basit fenol, alkol ve asitler: Özellikle uçucu yağlarda bulunanların dezenfektan özellikleri vardır.

Basit fenoller, hücre çeperini tahrip ederler, membran toksinleri olduklarından dahilen kullanılmaları tehlikelidir.

Fenolik bileşiklerin in-vitro olarak mikroorganizmalara karşı toksik etkisi vardır (10^{-4} — 10^{-6} μ konsantrasyonlarda). Bitkilerde fenolik bileşikler yönünden zengin olduklarından, tahmin edilebileceği gibi fenolik bileşik taşıyan bitkilerin, çoğunda antimikrobiyal etki bulunmuştur.

Fenolik bileşiklerin pek çoğu post enfeksiyon inhibitörler olarak bitkilerin yaralanmalarıyla ortaya çıkmakta veya konsantrasyonları artmaktadır.

Fenolik -OH grupları yeterli bir aktiviteye sahiptirler. Ancak bazı hallerde aktivite azalmaktadır. Şöyle ki: Hidroksikumarinlerin o-metilasyonları, bunların bakterilere karşı olan etkilerini

azaltmaktadır(1).

Nymphaea tuberosa ve *Paeonia decora* bitkileri taşıdıkları tanen yapısındaki bileşiklerden dolayı biyoaktifler(1).

Curcuma zedoaria bitkisinin etkisi de içerdiği ETİL p-METOKSİNAMAT tan ileri gelmektedir(9).

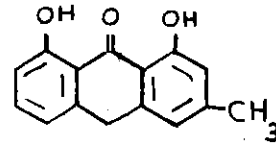
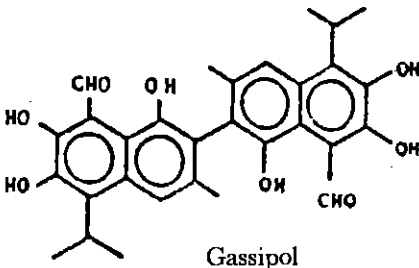
Patates yumrularındaki antifungal etkinin SKOPOLETOL, KAFEİK ve KLOROJENİK ASİTLER den ileri geldiği belirtilmiştir(1).

5.2. Kompleks Fenoller:

Daha kompleks bir yapıda olan GOSSİPOL ise pamuk tohum yağındaki antigram (+) ve antifungal etkilerden sorumlu bileşiktir(1).

Uzun antibakteriyel etki bilinen bir bitki de *Humulus lupulus* (Şerbetçiotu) tur. Bu bitkide bulunan fenollerden HUMULON ve LUPULON antigram (+) etkili olduğu halde stereoisomer olan izohumulon çok az etkilidir(1).

Son zamanlarda kuvvetli etki gösteren bitkisel fenollerden birisi de antra-kinon türevi bir madde olan KRİZOFANİK ASİT -9- ANTRON dur. Bu bileşik *Cassia tora* tohumlarından elde edilmiştir. Ancak *Aloe*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rumex* türlerinde de bulunduğu belirtilmektedir. Bu bileşik antjoksidan olarak askorbik asitin bulunduğu ortamda *Trichopyton rubrum*'a karşı yüksek bir aktivite göstermiştir. İn-vitro olarak *Trichophyton rubrum* (5 μ g/ml), *T. mentagrophytes* (3 μ g/ml), *Microsporum canis* (5 μ g/ml), *M. gypseum* (10 μ g/ml) ve *Geotrichum candidum* (10 μ g/ml) un neden olduğu dermatofitlere karşı aktif olduğu saptanmıştır(10)



Şekil 5.

Cannabis sativa süspansiyon kültürü ile elde edilen hücrelerden hazırlanan ekstrelerin önemli seviyede aktif olduğu görülmüş ve bu EtOH lü ekstrenin *Bacillus megaterium*'a karşı çok aktif olduğu da saptanmıştır. Ancak bu ekstrenin aktivitesinin 2 haftalık bir süre içinde azaldığı da gözlenmiştir(11).

5.3. Flavonoitler: Flavon, flavanon, flavonol, izoflavon ve benzerleri de fenolik bileşiklerdir. Bunların bazıları da biyoaktiftir.

Lupinus luteus'un olgunlaşmamış meyvalarından izole izoflavon yapısındaki LUTEON (5.7,2',4' tetrahidroksi 6 [3,3 dimetil alil]) bakterilere (25-100 µg/ml) ve mantarlara (10 µg/ml) karşı etkili olmuştur(12).

Narenciye biflavonoitlerine bakıldığında genel olarak flavonollerin bakterilere karşı flavonlardan daha etkili olduğu görülür. Heterozitler aktivite göstermezken NARİNGENİN ve HESPERETİN en fazla etkiye sahip flavonlardır(1).

Eugenia javanica nın çiçek ekstrelerinde taşıdığı flavanon türevi bileşiklerden dolayı *S.aureus*, *M.smegmatis*, *C.albicans*'a karşı etki saptanmıştır(13).

Amorpha fruticosa nın antigram (+) ve antimikobakteriyel etkilerinin bir rotenoid olan 11-HİDROKSİTEFROSİNDen ileri geldiği belirtilmektedir(14).

Glycyrrhiza glabra varyeteleri ve *G.lepidota* içerdikleri flavon türevi bileşiklerden dolayı aktiviteye sahiptirler. *G.glabra*'nın Türkiye varyeteleri sadece *S.aureus* ve *M.smegmatis*'e karşı etkili olurlen, -var *typica*'da 2 mikroorganizmaya ilaveten bir de *C.albicans*'a karşı aktivite saptanmıştır (15,16,17,18).

Salvia palaestina luteolol ve apigenol türevi 6 heterozit ve 10 tane de aglikon taşıyan bir bitkidir. Bu bileşikler içinden en etkili olan CİRSİMARİTİN dir. Cirsimaritin hem gram (+), hem de gram (-) olmak üzere 6 mikroorganizmaya karşı etki göstermiştir (19).

5.4. Stirenler:

Stirenlerin çoğu fenolik karakterdedir.

Psoralea corylifolia tohumlarının yanında *S.aureus*'a karşı 2-4 µg/ml seviyesinde aktivite görülmüş ve bu etkinin de bir monoterpen olan BAKUKİOL'den ileri geldiği anlaşılmıştır(20).

5.5. Asitler:

Diterpenik asit yapısındaki bileşiklerinden dolayı *Helianthus annuus* (Ayçiçeği) gövdesinin *S.aureus* ve *M.smegmatis*'e karşı etkili olduğu anlaşılmıştır. Bu asitlerin bu mikroorganizmalara karşı hemen hemen streptomisin kadar etkili olduğu da gözlenmiştir.

Ancak bu asitlerin metil esterleri inaktiftir. Yine etkili olan bu diterpenik asitler kuvvetli aktiviteye sahiplerse de dar spektrumlu olmaları bunların klinik alanlarda kullanılmalarını şüpheli kılmaktadır. Bununla beraber bu asitler muhtemelen bitkiyi tarlada bakterilere karşı koruyucu bir rol oynamaktadırlar (21).

KAYNAKLAR:

1. Mitscher, L.A., "Antimicrobial agents from higher plants", Runeckless, V.C. (ed) Recent Advances in Phytochemistry, New-York, Plenum Press Vol 9, 243-282 (1975).
2. Mitscher, L.A., Showalter, H.D.H., Shipchandler, M.T., Leu, R.P., Beal, J.L., "Antimicrobial agent from higher plants. IV. Zanthoxylum elephantis. Isolation, and identification on canthin-6-one" Lloydia 35 (2), 177, (1972).
3. Mitscher, L.A., Wu, W.N., Doskotch, R.W., Beal, J.L., "Antimicrobial agents from higher plants. II. Alkaloids from Thalictrum rugosum" Lloydia 35 (2), 167, (1972).
4. Gharbo, S.A., Beal, J.L., Doskotch, R.W., Mitscher, L.A., "Alkaloids of Thalictrum. XIV. Isolation of alkaloids having antimicrobial activity from Thalictrum polygamum", Lloydia 36 (3), 349 (1973).
5. Wu, W.N., Beal, J.L., Mitscher, L.A., Salman, K.N., Patil, P., "Alkaloids of Thalictrum. XV. Isolation and identification of the hypotensive alkaloids of the root of Thalictrum lucidum." Lloydia 39 (4), 204 (1976).
6. Mitscher, L.A., Park, Y.H., Clark, D., Clark, G.W., "Antimicrobial agents from higher plants. An investigation of Hunne-

- mannia fumariaefolia pseudoalcoholates of sanguinarine and chelerythrine" *Lloydia* 41 (2), 145 (1978).
7. Tschesche, R., "Advances in the chemistry of antibiotic substances from higher plants", Wagner, H., Hörhammer, L. (ed.), Pharmacognosy and Phytochemistry, Berlin Heidelberg, New-York, Springer-Verlag, 274, (1971).
 8. Ishiguro, K., Yamaki, M., Takagi, S., "Studies on iridoid-related compounds, II. The structure and antimicrobial activity of aglucones of galioside and gadenoside" *J. Nat. Prod.* 46 (4), 532 (1983).
 9. Gupta, S.K., Banerjee, A.B. "Isolation of ethyl p-methoxycinnamate, the major antifungal principles of *Curcuma zedoaria*" *Lloydia* 39 (4), 218 (1976).
 10. Acharya, T.K., Chatterjee, I.B., "Isolation of chrysophanic acid-9-anthrone, the major antifungal principle of *Cassia tora*" *Lloydia* 38 (3), 218 (1975).
 11. Veliky, A., and Genest, K., "Growth and metabolites of *Cannabis sativa* cell suspension cultures" *Lloydia* 35 (4), 450 (1972).
 12. Fikui, H., Egawa, H., Koshimizu, K., "New antifungal isoflavone from immature fruits of *Lupinus luteus*", *Agr. Biol. Chem.* 37, 417 (1973).
 13. Mitscher, L.A., Wu, W.N., Beal, J.L., "Isolation and structural characterization of 5-O-methyl desmethoxymatteucinol from *Eugenia javanica*" *Lloydia* 36 (4), 422 (1973).
 14. Mitscher, L.A., Al-Shamma, A., Haas, T., Hudson, P.B., Park, Y.H., "Antimicrobial agents from higher plants. A new rotenoid 11-hidroksitophrosin from *Amorpha fruticosa*" *Heterocycles* 12, 1033 (1973).
 15. Özkal, N., Mitscher, L.A., Drake, S., "Türkiye 'de yetişmekte olan *Glycyrrhiza glabra* L. varyetelerinin antimikrobiyal etkileri" *Pharmacia -JTPA* 24:52 (2), 105 (1984).
 16. Mitscher, L.A., Park, Y.H., Omoto, S., Clark, G.W., Clark, D., "Antimicrobial agents from higher plants, *Glycyrrhiza glabra* L. var. Spanish. I. Some antimicrobial isoflavans, isoflavones, flavanones and isoflavones" *Heterocycles* 9, 1533 (1978).
 17. Mitscher, L.A., Park, Y.H., Clark, D., Beal, J.L., "Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial isoflavanoids and related substances from *Glycyrrhiza glabra* L. var. *typica*" *J. Nat. Prod.* 43 (2), 259 (1980).
 18. Mitscher, L.A., Rao, G.S.R., Khanna, I., Veysoğlu, T., Drake, S., "Antimicrobial agents from higher plants: Prenylated flavonoids and other phenols from *Glycyrrhiza lepidota*", *Phytochemistry* 22(2), 573 (1983).
 19. Miski, M., Ulubelen, A., Johansson C., "Antibacterial activity studies of flavonoids from *Salvia palaestina*" *J. Nat. Prod.* 46 (6), 874 (1983).
 20. Metha, G., Nayak, U.R., Dev., S. "Oil from the seeds of *Psoralea corylifolia*" *Tetrahedron* 29, 1119 (1973).
 21. Mitscher, L.A., Rao, G.S.R., Veysoğlu, T., Drake, S., Haas, T., "Isolation and identification of Trachyloban 19-oic and (-) kaur-16-en-19-oic acids as antimicrobial agents from the prairie sunflower, *Helianthus annuus*", *J. Nat. Prod.* 46 (5), 745 (1983).