

YÜKSEK BİTKİLERDEKİ ANTİMİKROBİYAL ETKİLER I. FİTOALEKSİNLER

Nazire ÜZKAL (*)

ÖZET:

Bu makalede, yüksek bitkilerin ve fitoaleksinlerin antimikrobiyal etkileri derlenmiştir.

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HIGHER PLANTS I. PHYTOALEXINS

SUMMARY:

In this review, the antimicrobial activities of higher plants and the phytoalexins have been described.

Modern antibiyotik devrinin, penisilin ilk klinik denemesinin yapıldığı tarih olan 1941 de başladığı söylenebilir. Birkaç yıl içinde de birçok sistemik bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde insanların rahatlıkla kullanabilecekleri, gerçekten etkili ajanlar bulunmuştur. Bundan kısa bir süre sonra da birbiri arkasından major antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır. Yine de major antibiyotiklerin varlığında bile bakteriyel enfeksiyonlar öldürücü olabilmektedir.

Araştırmacılar, daha çok Gram(+) bakterilerin neden olduğu 'stafilokok, streptokok, pnömokok' gibi enfeksiyonların bu major antibiyotiklerle daha iyi bir şekilde kontrol altına alınabildiğini belirtmektedirler(1). Buna karşılık Gram(-) bakterilerin neden olduğu bazı enfeksiyonlar ve bilhassa ilaca rezistant suşlar sürekli artan bir problem haline gelmektedir. Dolayısıyla yeni antibiyotiklerin, özellikle Gram(-) mikroorganizmaları, mikobakteri, mantar ve virüslara karşı etkili olan geniş spektrum-

lu, kliniksel kullanıma sahip olabilecek bileşiklerin aranması gerekmektedir.

Yüksek bitkilerin ekstrelerinde bulunan bileşiklerin bu açığı kapatabilecek kuvvete sahip olabileceği düşüncesi pek çok araştırmacıyı bu alanda çalışmaya yöneltmiştir. Zaten insanlar tarafından kullanılan ilk antibiyotikler yüksek bitkilerin ürünlerindedir. Bu bileşiklerin en fazla profilaktik ve antiseptik olarak kullanıldığı görülür (Bugün de devam eden bir kullanım). Ancak yüksek bitkilerdeki antimikrobiyal ajanların kullanılışı penisilin, streptomisin gibi antibiyotiklerin tedaviye girmesi ile azalmıştır(1).

Aslında yüksek bitkilerin antimikrobiyal yönden araştırılması çok eskilere, 1926 lara dayanmaktadır. 1943 den sonra araştırmalar yoğunlaşmış ve birçok familyaya ait binlerce tür incelenmiş ve bunların çoğunda da antimikrobiyal aktivite bulunmuştur(1,2).

Bazı araştırmacılar yüksek bitkilerin

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

antibiyotik özelliklerini büyük diziler halinde incelemişlerdir.

OSBORN et al. tarafından 1943 lerde yapılan ve 2300 türü içeren bir tarama çalışmasında 63 cins *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı aktif bulunmuştur (2,3). Yine Ranunculaceae familyasının da diğer familyalara göre daha etkili olduğu gözlenmiştir.

SANDERS et al. tarafından 1945 te Hindistan bitkilerinden 270 tür incelenmiş ve bunların 15 inden elde edilen özsuların *B.subtilis* ile *E.coli* ye karşı aktif olduğu görülmüştür(2,3).

1979 da da Irak doğal bitkilerinin alkaloitleri yönünden yapılan bir başka tarama çalışması sonunda kullanılan 49 familyaya ait 221 cinsten elde edilmiş 327 bitki ekstresinden 90 türe ait olanı zayıf aktivite gösterirken, 93 EtOH lü ekstre 1000 µg/ml MİK seviyesinde aktivite göstermiştir. 73 EtOH lü ekstre sadece 1 ve 16 ekstre de sadece 2 mikroorganizmaya karşı etkili olurken 4 ekstre daha çok mikroorganizmaya karşı etkili bulunmuştur. Yine 5 türe ait ekstrelerin de 100 µg/ml MİK seviyesinde aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır(4).

Yapılan çalışmaların sonunda pek çok bitki ekstresinin *M.smegmatis*'e karşı diğer mikroorganizmalardan daha etkili olduğu da anlaşılmıştır. Birçok familya, özellikle Caryophyllaceae; Compositae, Euphorbiaceae, Graminae, Hypericaceae, Labiatae, Leguminosae, Rutaceae, Umbelliferae, Zygophyllaceae familyalarının *M.smegmatis*'e karşı etkili olduğu anlaşılmıştır.

Bitki ekstrelerinden etkilenmede 2. sırayı *Candida albicans* almaktadır. Buna karşı da en fazla etki Euphorbiaceae, Geraniaceae, Labiatae, Leguminosae, Polygonaceae familyalarındaki bitkilerde görülmektedir(4).

Türkiye'de yapılan bir tarama çalışmasında da 22 bitki türü 7 farklı mikroorganizmaya karşı denenmiş ve bunların hepsinde az veya çok aktivite olduğu saptanmıştır. Ancak bunlar arasında

Hypericum heterophyllum, *Quercus infectoria*, *Withania somnifera*, *Myrtus communis*, *Pinus brutia*, *Origanum dubium* türlerinin daha fazla biyoaktif olduğu görülmüştür. Yine başka tarama çalışmalarında inaktif olarak bulunan *Prunus laurocerasus*'un bu çalışmada Gram(+) lere karşı etkili olduğu da anlaşılmıştır(3).

MITSCHER et al. tarafından yapılan tarama çalışmalarında ise yüksek bitkilerden elde edilen 1248 ekstre incelenmiş ve bunların 338 inin (% 26) aktif olduğu saptanmıştır. Leguminosae, Rutaceae ve Compositae familyalarına ait 129 türün 75 inin (% 58) aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Ekstrelerin özellikle çiçeklenme döneminin sonunda daha fazla aktiviteye sahip oldukları anlaşılmıştır. Yine bu tarama çalışmalarının sonunda aktivite, mikroorganizmalara göre Gram(-) e karşı nadir, *C.albicans* (87/1248 = % 7), *S.aureus* (187/1248 = % 15), *M.smegmatis* (236/1248 = % 19) gibi bir dağılım göstermiştir(5).

Güneşli ve kuru bölgelerde yetişen bitkiler gölge ve rutubetli bölgelerde yetişenlerden daha aktiftir. Bazen de bir bitkinin değişik organlarının gösterdiği aktivite de farklı olabilmektedir. Yine aynı türün farklı yörelerden veya farklı zamanlarda toplanmış olması da aktiviteyi etkilemektedir.

Günümüzde bu alanda yüksek bitkiler üzerinde yapılan araştırmalar, genel tarama çalışmaları, ekstraksiyon ve saf bileşiklerin izolasyonu ile bunların modern teknikler kullanılarak değerlendirilmesi şeklindedir.

Bu çalışmalarda öncelikle bitkilere sistematik bir ekstraksiyon uygulanmaktadır. Daha sonra elde edilen her fraksiyona aktivite testi uygulanır.

Aktivite testinde en çok kullanılan agar-dilüsyon plak ekimi yöntemidir. Ekstrelerdeki 1000 µg/ml MİK = zayıf aktivite, 100 µg/ml MİK = yeterli aktivite olarak kabul edilmektedir.

Bitkilerde antimikrobiyal etki gösteren bileşikler, bitkilerde oluştukları

dönemlere göre 2 grupta toplanırlar.

1. Pre-infeksiyonel Bileşikler:

a) *Prohibitörler*: Mikroorganizmaların gelişmesini in-vivo olarak ya azaltan veya tamamen durduran metabolitlerdir.

b) *İnhibitörler*: Mikroorganizmaya karşı tam bir toksisite göstermek için enfeksiyondan sonra artan metabolitlerdir.

2. Post-infeksiyonel Bileşikler:

a) *Post-inhibitörler*: Bitkilerde bulunan nontoksik bileşiklerin hidroliz ve oksidasyonu ile oluşan metabolitlerdir.

b) *Fitoaleksinler*: Mikroorganizmaların bitkiye hücumu sonucu oluşan veya aktive olan metabolitlerdir.

Aslında bu gruplar kesin olarak ayrılamazlar, çünkü pre-infeksiyonel bileşikler de post-infeksiyonel değişikliğe uğrayabilirler.

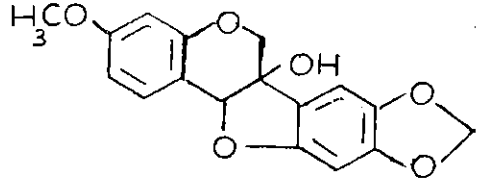
1. *Pre-infeksiyonel bileşikler* arasında başlıca fenolik yapıda olanlar (tanenler vb.), triterpenoitler ve alkaloitler sayılabilir.

İnhibitörlere örnek olarak da kumarin deriveleri gösterilebilir.

2. Post-infeksiyonel bileşiklerden olan *Fitoaleksinlerin* açıklanması ile şüphesiz son 15 yıldır fizyolojik bitki patolojisindeki büyük gelişmelerden biridir.

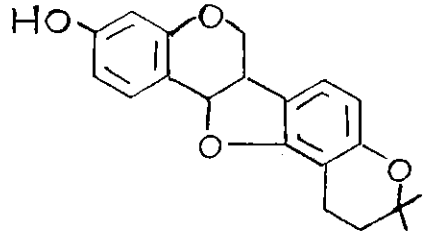
Fitoaleksinler, mantarların aşırı duyarlı dokulardaki gelişmesini inhibe eden bileşiklerdir. Ancak parazit (mantar) ile temas eden konukçu bitkilerde bir korunma reaksiyonu sonucu oluşan veya aktif hale geçen bileşiklerdir. Korunma reaksiyonu sadece canlı hücrelerde oluşur. İnhibitör ajan ayrı bir kimyasal bileşiktir ve konukçu hücrenin oluşturduğu bir üründür. Fitoaleksinler mantarın yerleştiği doku veya buna yakın çevrede oluşurlar.

Fitoaleksinlerden ilk olarak bulunan pterokarpan türevi olan PİSATİN dir. Daha sonra Leguminosae familyasından *Phaseolus vulgaris* tohumlarının



Pisatin

Şekil 1.



Faseolin

Şekil 2.

fungal inokulasyonu sonucu oluşan ve yine bir pterokarpan türevi olan FASEOLİN elde edilmiştir.

Değişik familyalarda görülen fitoaleksinlerin kimyasal yapıları arasında bir benzerlik bulunmadığı gözlenmiştir. Ancak bunların ortak bir yanı mevcuttur. O da hepsi olmasa dahi büyük bir çoğunluğunun yağda eriyebilmeleridir.

Bu bileşiklerin etkisi mantar hücrelerinin membran permeabiliteleri üzerindedir.

Kimyasal olarak en basit fitoaleksin BENZOİK ASİT tir. diğerleri daha kompleks yapılara sahiptirler. Bunlara bir kaç örnek verecek olursak; izoflavanoit yapısında PİSATİN, FASEOLİN, terpenoid yapıda RİSİTİN ve İPOMEAMARON ve yağ asiti türevlerinden de SAFİNOL ile WYERON örnek olarak gösterilebilir.

$\mu\text{g/ml}$) ve hele ikinci bir oksidasyon sonucu oluşan dihidroksilli türevi ise tamamen inaktiftir(6).

Madem ki bitkilerde mantarlara karşı fitoaleksinler oluşuyor, şu halde bitkiler bakteriler veya viruslar ile karşılaşınca da bu tip bileşikler oluşturabilir diye bir görüşte ortaya atılmıştır (Deverall 1972).

Ayrıca bitkilerin UV ışınları, sıcaklık şoku, yaralanma ve inorganik tuzlarla muamele edilmesi sonucunda da bu tip bileşiklerin oluşturulduğu da belirtilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Mitscher, L.A., "Antimicrobial Agents from Higher Plants", Runeckless, V C. (ed.) Recent Advances in Phytochemistry, New York, Plenum Press, Vol. 9, p. 243-282 (1975).
2. Mitscher, L.A., Leu, R.P., Bathala, M.S., Wu, W.N., Beal, J.L., White, R., "Antimicrobial Agents from Higher Plants. I. Introduction, Rationale and Methodology" Lloydia 35(2), 157-166 (1972).
3. Tanker, N., Gürtürk, S., Kol, Ü., "Antibiyotik Aktivite Gösteren Bazı Tohumlu Bitkiler Üzerinde Araştırmalar" Ank. Ecz. Fak. Mec. 10, 17-29, (1980).
4. Al-Shamma, A., Mitscher, L.A.; "Comprehensive Survey of Indigenous Iraqi Plants for Potential Economic Value. 1. Screening Results of 327 species for Alkaloids and Antimicrobial Agents" J.Nat. Prod. 42(6), 633-642 (1979).
5. Mitscher, L.A., Drake, S., Gollapudi, S.R., Okwute, S.K., "A Modern Look at Folkloric Use of Anti-infective Agents" J. Nat. Prod. 50(6), 1025-1040 (1987).
6. Harborne, J.B., "Introduction to Ecological Biochemistry", London, Academic Press, p. 196-220 (1977).