

Bilimsel Taramalar

Doğal Furanokumarinler ve Fototoksik Aktivite

Bilge ŞENER (*)
Alev MUTLUGİL (*)

Özet : Bu derlemede, doğal furanokumarinler ve fototoksik aktivite bazı literatür örnekleri ile açıklanmıştır.

NATURALLY OCCURRING FURANOCOUMARINS AND PHOTOTOXIC ACTIVITY

Summary : In this review, the natural furanocoumarins and the mechanism of phototoxic activity are described with some literature examples.

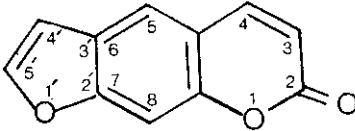
GİRİŞ

Bitkilerde bulunan lakton yapısındaki bileşiklerin bir bölümünü oluşturan furanokumarinler; kumarinin furan halkası ile kondensas-

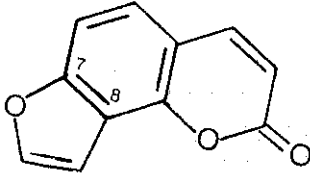
yonu sonucu meydana gelen bileşiklerdir. Furan halkasının kumarine bağlanma konumuna göre C₆/C₇ «Psoralen» (linear) tipi ve C₇/C₈ «Anjelinin» (Açısal) tipi olmak üzere iki gruba ayrılırlar (1).

(*) G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı Etiler - Ankara.

Formül 1 :



Formül 2 :



Bunlara ilave olarak, **Aspergillus** türleri tarafından meydana getirilen ve karsinojen maddeler olan Aflatoksinler de furanokumarin türevleri arasında yer almıştır.

Furokumarin olarak da bilinen furanokumarinler bitkiler aleminde başta **Umbelliferae** (2-7) ve **Rutaceae** (8-11) familyalarındaki bitkiler olmak üzere bir çok bitkinin (12-14) çoğunlukla yapraklarında bulunan bileşiklerdir. Deri ile temasta, derinin ışığa karşı duyarlılığını arttıran (2,15) bu maddeler hem halk ilacı olarak kullanılmakta, hem de insanlar ve hayvanlar için fototoksik etki göstermektedir (3, 4, 16).

Çok eski devirlerden beri bazı bitki özularının deri ile teması sonucu ve sonra da derinin güneşe maruz kalmasıyla, deride önce kızarıklıklar, sonra kahverengi lekelerin oluştuğu ve miktara bağlı olarak da içi sıvı dolu kabarcıklarla

	R ₁	R ₂
Psoralen	H	H
Ksantotoksin	H	OCH ₃
Bergapten	OCH ₃	H
Bergaptol	OH	H
İzopimpinellin	OCH ₃	OCH ₃

Anjelisin	H	H
İzobergapten	H	OCH ₃
Pimpinellin	OCH ₃	OCH ₃

rın meydana geldiği bilinmektedir (16-18).

1940 yılında KUSKE isimli bir araştırmacı, saf bergapten ve ksantotoksinin alkoldeki çözeltilerini deney hayvanlarının derisine sürmek suretiyle, bitki özularının yukarıda belirtilen etkisinin furanokumarinlerden ileri geldiğini ortaya koymuştur (19). Daha sonraları ise, bu özelliğin furanokumarinler arasında en fazla psoralende bulunduğu, metoksilli türevlerde ise etkinin azaldığı gözlenmiştir.

Mantar enfeksiyonlarına karşı meydana getirilen furanokumarinlerden ksantotoksin, patojen mantarlardan **Sclerotinia sclerotiorum** ile enfekte edilmiş **Apium graveolens** (Kereviz) de rastlanmıştır. Hastalıklı kerevizleri toplayan tarla işçilerinin ellerinde dermatit görülmüş ve daha sonraları bu dermatite, enfekte edilmiş kerevizin neden olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca

bitkiden izole edilen ksantotoksinin, tavşan derisine sürüldüğünde, deriyi ışığa duyarlı bir hale getirdiği invitro olarak da saptanmıştır (20).

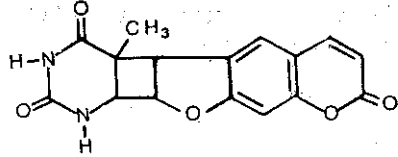
Furandan başlayarak furanokumarinlere kadar doğal ve sentetik pek çok bileşik üzerinde yapılan yapı-etki ilişkileri çalışmaları sonucunda, yapı ile fotodinamik aktivite arasında bir benzerliğin bulunduğu belirlenmiştir. Güneş ışığı ya da UV_{365nm} de, doğal furanokumarinler arasında en yüksek aktivite psoralende görülmüş, ksantotoksin, bergapten ve anjelisinde ise etkinin gittikçe azaldığı tespit edilmiştir (21). Işığa karşı duyarlılığı arttıran yapı furanokumarin çekirdeğidir. Kimyasal yapı sebebiyle, açılma seride etki az olduğu halde linear furanokumarinler de fotodinamik aktivite oldukça yüksektir. Ayrıca halkada 5 ve 8. konumlardaki hidroksil grubu etkiyi ortadan kaldırmakta ise de, bunların metillenmesi ya da hidroksil gruplarının kaldırılmasıyla etki yeniden ortaya çıkmaktadır (22).

En yüksek aktivite, linear ve süstitüe olmamış bileşiklerde bulunmuştur. 4' ve 5' konumları kovalent olarak hücre bileşenleri ile bağlanma özelliğine sahip olduğundan bu konumlarda süstitüentlerin bulunması, molekülün dokulardan absorpsiyonunu önlemektedir (23).

Yapılan araştırmalar sonucu, furanokumarinlerin etki yerinin

DNA molekülü olduğu ve uygun dalga boyunda DNA molekülündeki timine, furanokumarinlerin bağlanması ile fototoksik etkinin ortaya çıktığı saptanmıştır (24).

Formül 3 :



DNA mevcudiyetinde çözünürlükleri artarak absorpsiyonları uzun dalga boylarına kaymaktadır.

Işığa duyarlılık için etki spektrumu, 320-370 nm olup, 340-360 nm de maksimum aktivite tespit edilmiştir. DNA ile furanokumarinlerin bağlanması 312 nm de başlamakta ve 365 nm de ise tamamlanmaktadır. İrradyasyon üzerine dalga boyundan başka genetik faktörlerin, bitkide bulunan bakteri ve mantar gibi canlıların rolünün de bulunduğu ileri sürülmektedir (25).

İlk çağlardan beri pigmentasyonu sağlamak için bazı bitki ekstraktlarının kullanıldığı dikkati çekmiştir. Klinik araştırmalarla, oral ya da topik olarak uygulanan furanokumarinlerin deriyi ışığa karşı duyarlı hale getirmeleri ile, deride pigment teşekkülünün arttığı tespit edilmiştir (23). Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla bu olay, furanokumarinlerin pigmentasyonu sağlayan tirozinaz enzimini aktive edici etkisi ve melanositlerdeki me-

lanin üretimini başlatması ile açıklanmış ve az dozlarda «Vitiligo» (derideki pigment yetersizliği) tedavisinde furanokumarinlerden yararlanılmıştır (5, 26).

Bu özelliklerinden dolayı parfümeride, bergapten bazı güneş yağlarının hazırlanmasında da kullanılmıştır (1, 27, 28).

Son yıllarda uzun dalga boylundaki UV ışık varlığında ksantotoksin, psoriasis (sedef hastalığı) için fotokemoterapisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (29-35).

Fotokemoterapide psoralen'in daha etkin olduğu görülmüş ve PUVA (Psoralen+Ultraviyole A) ismiyle kullanılmaya başlanmıştır. UV-A, uzun dalga boylu (315-400 nm), düşük frekanslı ve eritem yapma özelliği, UV-B (280-315 nm)'ye oranla daha az olan ultraviyole ışığıdır.

Methoxsalin (= 8-metoksi psoralen) ve Trioxsalen (sentetik psoralen türevi) isimli müstahzarlar 0.6 mg/kg dozda ağız yoluyla alındıktan yaklaşık bir saat içinde deriyi ışığa duyarlı hale getirmekte iki saatte maksimum duyarlık sağlanmakta ve etki sekiz saat devam etmektedir.

Furanokumarinler fotodinamik aktivitenin dışında çeşitli farmakolojik etkiler de göstermektedir. Pimpinellin, psoralen ve ksantotoksin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antibakteriyeldir. Psoralen ayrıca *Aspergillus oryzae*'nin geliş-

mesini de önlemektedir. Bazı furanokumarinler spazmolitik (36-40) bazıları ise yüksek konsantrasyonda bitkilerde çimlenmeyi önleyici (6, 12) etki göstermektedir.

Yapı-etki çalışmaları sonucunda, furanokumarinlerin moleküldeki lakton grubu, piron halkasındaki çifte bağ ve konjuge yapı nedeniyle antitümör etkiye de sahip oldukları belirlenmiştir (14, 36, 41, 42).

KAYNAKLAR

1. GUENTHER, E., The Essential Oils II, D. Van Nostrand Ltd. New York (1975).
2. CARBONNIER, J., MOLHO, D., «Contribution à l'Etude des Furocoumarines du Genre Angelica Distribution du β -Cyclo-lavanduly - 5 - psoralen *Planta Med.*, **44**, 162-165 (1982).
3. BERENBAUM, M.R., ZANGERL, A.R., NITAD, J., «Furanocoumarins in Seeds of Wild and Cultivated Porsnip» *Phytochem.*, **23** (8) 1809-10 (1984).
4. ABEL, G., ERDELMEIER, C., MEIER, B., STICHER, O., «Isopimpinellin ein Furanocoumarin aus *Heracleum sphondylium* mit Chromosomen-schadigender Aktivitat» *Planta Med.*, **250-252** (1985).
5. ASHKENAZY, D., FERIEDMAN, J., KASHMAN, Y., «The Furocoumarin Composition of *Pituranthos triradiatus*» *Ibid.*, **47**, 218-220 (1983).

6. SHIMOMURO, H., SASHIDA, Y., NAKATA, H., KAWASAKI J., ITO, Y., «Plant Growth Regulators from *Heracleum lanatum*» *Phytochem.*, **21** (9), 2213-15 (1982).
7. HARKAR, S., RAZDAN, T.K., WRIGHT, E., «Steroids, Chromone and Coumarins from *Angelica officinalis*» *Ibid.*, **23** (2), 419-426 (1984).
8. GONZALEZ, G., RODRIGUEZ, L., «Chemistry of the Rutaceae of the Canary Islands» *Herba Hungarica*, **10** (2-3), 95-107 (1971).
9. GONZALES, G., DIAZ, C., LOPEZ, D., MEDINA, M., RODRIGUEZ, L., «Nuevas Fuentes de Coumarinas Naturales» *An. Quim.*, **73**, 1015-1018 (1977).
10. OERTLI, E., BEIER, R., IVIE, W., ROWE, L., «Linear Furocoumarins and other Constituents from *Thamnosma texana*» *Phytochem.*, **23**, 439-441 (1984).
11. GONZALEZ, G., ESTEVEZ, R., JARAIZ, I., «New Sources of Natural Coumarins XXII. Chemotaxonomy of *Ruta* species in the Canary Islands» *An. Quim.*, **68** (9-10), 1139-44 (1972).
12. CAPPELLETTI, M.E., INNOCENTI, G., CAPORALE, G., «Furocoumarins Localization in the fruit and seed of *Psoralae corylifolia*» *Plantae Med. Phytothér.*, **XVIII**, (13), 181-90 (1984).
13. INNOCENTI, G., CAPPELLETTI, M., CAPORALE, G., «Morphological and Chemical Characteristics of Some Australian *Psoralae* Species» *Int. J. Crude Drug Res.*, **22**, 97-109 (1984).
14. SEIDA, A., KINGHORN, D., CORDELL, G., FARNSWORTH, N., «Isolation of Bergapten and Marmesin from *Belanites aegyptiaca*» *Planta Med.*, **43**, 93-103 (1981).
15. RASMUSSEN, U., CHRISTENSEN, S.B., SANDBERG, F., «Phytochemistry of the Genus *Thapsia*» *Ibid.*, **43**, 336-41 (1981).
16. ORMEA, F., «Therapie der Psoriasis» *Münch. Med. Wschr.*, **118**, 811 (1976).
17. EVANS, F.J., SCHMIOT, R.J., «Plants and Plant Products that Induce Contact Dermatitis» *Planta Med.*, **38** (4), 289 (1980).
18. FROHNE, D., PFÄNDER, J.H., «Doldengewächse als Giftpflanzen» *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **121**, 2271-2 (1981).
19. GLOMBITZA, K.W., «Photobiologisch Aktive Schädliche Pflanzenstoffe» *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **112**, 1593 (1972).
20. MURRAY, R.D.H., Naturally Occurring Plant Coumarins in *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe* **35** Springer-Verlag, New York (1978).
21. STEINEGGER, E., HÄNSEL, R., *Lehrbuch der Pharmacognosie*

- Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1972).
22. MURRAY, R.D.H., MENDEZ, J., BROWN, S.A., *The Natural Coumarins* Joh. Wiley and Sons Ltd., New York (1982).
 23. WAGNER, H., *Pharmazeutische Biologie 2 Auflage*, Gustav Fischer, Verlag, New York (1982).
 24. STRAUB, K., KANNE, D., HEARTS, J., RAPOPORT, H., «Isolation and Characterization of Pyrimidine Psoralen Photoadducts from DNA.» *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2347 (1981).
 25. ROSS, M.S.F., BRAIN, K.R., *An Introduction to Phytopharmacology* the Pitman Medical Publishing Co. Ltd. London (1977).
 26. DEĞERLİ, Ü., ÇALANGU, S., DİLMENE, M., BOZFAKİOĞLU, Y., *Özet, Tam ve Tedavi*, Nobel Tıp Kitabevi (1984).
 27. ZAYNOUN, S.T., JOHNSON, B.E., FRAIN-BELL, W., «A study of oil of bergamot and its importance as a phototoxic agent. I. Characterization and quantification of the photoactive component Br.» *J. Dermatol.*, **96** (5), 475-82 (1977).
 28. BORREMANS, M.H., MASSE, M.O., GRIMEE, R., «Furocoumarines Dans les Huiles Essentielles Identification et Dosage du 5 Methoxy Psoralene Dans les Produits Solaires» *J. Pharm. Belg.*, **40** (3), 147-158 (1985).
 29. WIEGREBE, W., «Antipsoriatish Wirks Same Medikamente» *Pharmazie* **2**, 134 (1978).
 30. WATTS, D., *Handbook of Medical Treatment* Jones Medical Publications Greenbrae, California USA (1983).
 31. GIRDWOOD, R., *Clinical Pharmacology* Baillière Tindall London, Philadelphia, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo, Hong Kong (1984).
 32. BOWMAN, W.C., RAN, M.J., *Textbook of Pharmacology*, Blackweel Scientific Publications Oxford, London, Edinburg, Melbourne (1980).
 33. BERTRAM, G., KATZUNG, M.D., *Basic and Clinical Pharmacology* Lange Medical Publications, Los Altos, California (1984).
 34. GILMAN, A.G., GOODMAN, S.L., RALL, W.T., MURAD, F., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* Mc. Millan Publishing Company (1985).
 35. PETERSDORF, G.R., ADAMS, D.R., BRAUNWALD, E., ISSELBACHER, J.K., MARTIN, B.J., WILSON, D.J., *Harrison's Principles of Internal Medicine* Mc Graw-Hill International Book Company (1983).
 36. PETIT-PALY, G., RIDEAU, M., CHENIEUX, J.C., «Étude de Quelques Rutacées a Alcaloides II. - Ruta graveolens, *Revue Botanique Chimique et Pharmacolo-*

- gique. *Plant. Med. Phytother.* **Tome XVI**, (1) 55-72 (1982).
37. REHSE, K., «Die Medikamentöse Beeinflussung der Blutgerinnung» *Pharmazie*, **4** (1), (1975).
 38. NOVAK, I., BUZAS, G., MINKER, E., KOLTAI, M., SZENDREI, K., «Untersuchung der Wirkstoffe der *Ruta graveolens* I.» *Planta Med.*, **13** (2), 226-33 (1965).
 39. NOVAK, I., BUZAS, G., MINKER, E., KOLTAI, M., SZENDREI, K., «Untersuchung der Wirkstoffe der *Ruta graveolens* II.» *Ibid.*, **14** (1), 57-61 (1966).
 40. NOVAK, I., BUZAS, G., MINKER, E., KOLTAI, M., SZENDREI, K., «Untersuchung der Wirkstoffe der *Ruta graveolens* III.» *Ibid.*, **14** (2), 151-6 (1966).
 41. SCHIMMER, O., «Coumarin-derivate als Schutzstoffe gegen die zytotoxische und mutagene Wirkung von 5-Methoxypsoralen und UV-A in *Chlamydomonas reinhardtii*» *Ibid.*, 316-318 (1984).
 42. GONZALEZ, A.G., DARIAS, V., ALONSO, G., BOADA, J.N., RODRIGUEZ-LUIS, F., «Cytostatic Activity of some Canary Islands Species of Rutaceae» *Ibid.*, **31**, 351-356 (1977).