

## **CRATAEGUS (ALIÇ) TÜRLERİNİN KİMYASAL BİLEŞİKLERİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ**

Ali H. MERİÇLİ (\*)

### **ÖZET:**

*Crataegus* türlerinin meyva, çiçek ve yapraklarından taşıdıkları bileşikler nedeniyle kalp rahatsızlıklarında yararlanılmaktadır. Bu araştırmada şimdiye kadar yapılan çalışmaların bir özet sonucu olarak *Crataegus* bileşiklerinin kimyasal grupları ve farmakolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

### CHEMICAL COMPOUNDS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF THE CRATAEGUS (HAWTHORN) SPECIES

#### **SUMMARY:**

The fruits, flowers and leaves of the *Crataegus* species can be used in therapy of heart diseases. In this paper, as a result of the investigations made to date, the chemical groups of *Crataegus* species and the works on the pharmacological activities are summarized.

### **GİRİŞ**

*Crataegus* (alıç) türlerinin meyva, çiçek ve yaprakları yapılan bir araştırmaya göre bitkisel ilaçların terkiplerine giren drogaların en başında gelmektedir. *Crataegus* çiçek ve yaprakları ayrıca DAB 9, Helv. VI gibi farmakopelerde de yer almaktadır. Tıbbi türler olarak bilhassa *Crataegus monogyna*, *C.laevigata* (*C.oxycantha*) ve *C.pentagyna* kullanılmaktadır. Türkiye'de ise *C.monogyna*, *C.pentagyna* da dahil olmak üzere 17 *Crataegus* türü yetişmektedir, bunlardan 5 tanesi endemiktir (1,2).

Bilhassa kalp rahatsızlıklarında etkili olan *Crataegus* türlerinin etken maddeleri başlıca flavonoid, oligomer prosiyanidin ve kardiotonik amin grubu olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Bununla beraber bitki ekstre-

leri her zaman için kuvvetli etki gösterirken, izole edilen bileşiklerin aynı aktivitede bulunmaları en enteresan durumu oluşturmaktadır.

### **KİMYASAL BİLEŞİKLER**

#### **1. Flavonoid bileşikler**

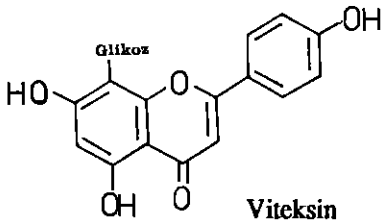
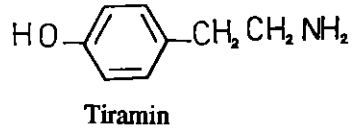
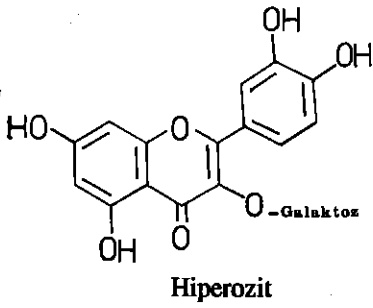
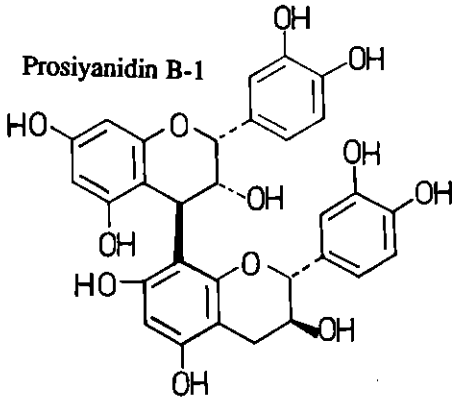
*Crataegus* türleri flavon, flavonol ve flavanon aglikonlarının yanında bol miktarda hem O-glikozit hem de C-glikozit içermektedirler. Bulunan bileşikler şunlardır:

Aglikonlar: Apigenin, Luteolin, kempferol, 8-metoksi kempferol, kersetin, pinatifidin, naringenin, eriodiktiol.

O-Glikozitler: Hiperozit (kersetin 3-galaktozit), rutin, spirozit (kersetin 4-glikozit), glogozit (herbasetin 3-metileter

(\*) İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı,  
34452 Üniversite-İstanbul

Tablo 1



8-glikozit).

C-Glikozitler: Viteksin, izoviteksin, ramnozil viteksin, monoasetil ramnozil viteksin, orientin, homoorientin, ramnozil orientin.

Majör madde olarak meyvalar hiperozit, yapraklar ramnozil viteksin taşımaktadırlar (3-11).

### 2. Oligomer prosiyanidinler (OPC)

Bu maddeler en çok ham meyvalarda bulunurlar en önemlileri prosiyanidin B1 ve prosiyanidin B2 dir. Benzer yapıli bileşiklerden (+) -kateşin, (-) -epikateşin ve polimer prosiyanidinler (PPC) de bitkide bulunmaktadır (3,12).

### 3. Kardiyonik aminler

Bu şekilde isimlendirilen maddelerden 3 tanesi Crataegus türlerinde bulunmaktadır. Bu bileşikler  $\beta$  -fenetilamin, o-metoksi - $\beta$ -fenetilamin ve tiramindir (13).

### 4. Diğer bileşikler

Crataegus türlerinde ayrıca klorojenik asit, kafeik asit, ursolik asit, oleanolik asit, krategolik asit, n-triakontan, nonak-sanol-1,  $\beta$ -sitosterol gibi bileşikler de bulunmaktadır (3,14).

Önemli bileşiklerden bazıları Tablo 1'de gösterilmiştir.

## FARMAKOLOJİK ETKİLER

Crataegus türlerinin tedavide kullanılışları fazla eski değildir; öncelikle geçen yüzyılın 2 yarısında İrlanda'lı doktor Green tarafından kalp rahatsızlıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Crataegus bileşiklerinin ayrıca böbrek taşı düşürücü etkileri de bulunmaktadır. Çeşitli memleketlerde halk arasında daha değişik kullanılışlar da mevcuttur, örneğin çiçekler Polonya'da yatıştırıcı, Macaristan'da sarılığa karşı, Fransa'da ise gut hastalığında kullanılmaktadır (15).

Tedavide Crataegus tamamıyla özel bir yere sahiptir, kendine özgü bir bitki olarak bilinir. Digitalis ve Crataegus kalp rahatsızlıklarının karşılıklı iki kutbu olarak gösterilirler. Digitalis ile tedavide etki çok çabuk başlar, Crataegus tedavisinde ise yavaş ve uzun süreli bir etki gözlenir. Digitalis ile zehirlenmeler olabilir, Crataegus

türlerinde ise böyle bir olaya rastlanmamıştır. Crataegus ile beraber verilirse kalp Digitalis bileşiklerini daha iyi tolere etmektedir (16). Crataegus ile Strophantus arasında da sinerjik bir etki bulunmaktadır. Crataegus tedavide tamamlayıcı bir rol oynar; farklı olarak kalp yetmezliğine çok fazla etkisi yoktur. Crataegus ekstreleri ancak uzun müddet ve düzenli olarak verildiğinde etkili olur, bilhassa yaşlı kalbi güçlendirmek için aylarca süren Crataegus tedavisi gereklidir (17).

Crataegus ekstreleri pozitif inotrop etkilidirler, kalp kası hücrelerinin aktivitesini artırır, daha iyi beslenmesini sağlarlar, koroner dilatatör etkileri vardır, kan akımını düzenlerler. Bu ekstrelerin doğrudan tansiyon düşürücü etkileri yoktur ama kalp kuvvetini düzenledikleri için kan basıncını da düzenleyip yükselmiş tansiyonu normale döndürebilirler. Bu nedenle bazı durumlarda Rauwolfia ve Viscum album ekstreleri ile beraber verilebilirler. Sulu Crataegus ekstreleri taşikardiye de iyi gelmekte ve antiaritmik etkileri bulunmaktadır. Yaşlı kalbi kuvvetlendirmek için enfeksiyonlu hastalıklardan sonra görülen myokard zayıflığında, hafif kalp toniği olarak başlangıç safhasındaki kalp rahatsızlıklarında ve arteriosklerozda Crataegus tedavisi yararlı olabilmektedir (10,17,18).

Crataegus ekstrelerinin ayrıca toksik etkileri de bulunmamaktadır (3,10,19).

Crataegus tedavisinde en büyük dezavantaj halen etkili maddenin tam olarak bulunamamış olmasıdır. Prosiyanidinler, flavonidler, kafeik ve klorojenik asitler tedavide etkili rol oynarlar ama kardiyonik aminlerin de üzerinde durmak gerekir, tüm maddeleri içeren ana ekstre bütün aktiviteyi gösterirken, maddeler tek başlarına ya daha az aktivite göstermekte, ya da hiç göstermemektedirler (20).

Crataegus ekstrelerindeki koroner dilatatör, tansiyon düşürücü ve antiaritmik etkilerin flavon ve oligomer prosiyanidinlerden ileri geldiği düşünülmektedir, halen drog veya ekstre kalitesi flavonoid miktarı ile ölçülmektedir (hiperozit üzerinden) (13,21,22). Koroner akım hızını arttırmada

oligomer prosiyanidinlerin ve hiperozit gibi flavonoidlerin etkili oldukları saptanmıştır; oligomer prosiyanidinlerin dolaylı olarak tansiyon düşürücü etkileri olduğu da saptanmıştır; gene bu bileşikler vücut ısısını düşürücü ve az da olsa sedatif etkiye de sahiptirler (22-26). Pozitif inotrop etkinin de bu bileşiklerden ileri geldiği düşünülmüştür ama bu etkinin kardiyonik aminlerden ileri gelme ihtimali daha yüksektir. Pozitif inotrop etki gösteren OPC fraksiyonlarında da bu aminler mevcuttur (13,27).

## TIBBİ ÇAY VE PREPARATLARI

Crataegus droglarından çeşitli tıbbi çaylar hazırlanmaktadır. Misal olarak 2 örnek aşağıda gösterilmiştir.

a) Flor. Crataegi

Fol. Crataegi

Fol. Melissae aa ad 100,0

b) H. Visci albi

Flor. Crataegi

Flor. Chamomillae

Rad. Valerianae aa ad 100,0

Avrupa piyasalarında Crataegus ekstre ve bileşiklerini içeren çeşitli preparatlar bulunmaktadır, örnek olarak Crataegut®<sup>®</sup>, Oxacant®, Cratamed®, Esbericard®, Cratylen®, Crataegysat® gösterilebilir (10,16).

## SONUÇ

Diğer droglardan daha sonra tedavi sahasına giren, fakat kullanılış açısından bugün birçok droğu geride bırakan Crataegus drogları, halen kalp rahatsızlıklarının tedavisinde önemli yerlerden birini işgal etmektedirler. Birarada buldukları zaman sinerjik etkili oldukları muhakkak olan flavonoid, oligomer prosiyanidin ve kardiyonik amin gibi Crataegus bileşiklerinin üzerinde gelecekte de çalışmalar olacağı görülmektedir. Bilhassa izole edilen bileşiklerin farmakolojik açıdan tek tek incelenmeleri, şu anda ortada bulunan bazı soruları açıklayıcı nitelikte olacaktır. Fakat

gerçek olan şudur ki Crataegus drogları tedavideki yerlerini almış bulunmaktadır ve uzun zaman bu değerlerini korumaları beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Baytop, T., Meriçli, A.H., Öztekin, A., Türkiye'de Yapılan İlaçlarda Bitkisel Drog veya Ekstrelerinin Kullanılmasının Faydaları, 4. Bitkisel İlaç Hammaddesi Toplantısı Bildirileri, Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Basımevi, s 7, 1983.
2. Browicz, K., Davis, P.H. (ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol 4, Edinburgh at the University Press, s 133, 1972.
3. Steinegger, E, Haensel, R., Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytochemie (4. völlig neubearbeitete Auflage von R. Haensel), Berlin, Springer Verlag, s. 580, 1988.
4. Nikolov, N.T., New Flavone C-Biosides from Crataegus monogyna and C.pentagyna, Khim.Prir.Šoedin., 422-23, 1975.
5. Kashnikova, M.N., Flavonoids of The Flowers of Crataegus sanguina, Khim. Prir. Soedin., 108, 1984.
6. Nikolov, N.T., Litvinenko, V.I., Kovalev, I.P., Glogoside, a New flavonoid from Crataegus pentagyna, Khim. Prir. Soedin., 148-50,1973.
7. Kowalevski, Z.V., Mrugasiewicz, K., Neue Flavonheteroside in Crataegus phenophrum, Planta Med., 19, 311-17, 1970.
8. Ulubelen, A., Kartın, S., Phytochemical Investigation of Crataegus monogyna (Pat 2), J.Fac.Pharm. Istanbul, 7,73-6, 1971.
9. Nikolov, N., Seligmann, O., Wagner, H., Horowitz, R.M., Gentili, B., Neue Flavonoid-glyco-sides from Crataegus monogyna und Crataegus pentagyna, Planta Med., 44,50-53, 1982.
10. Wagner, H., Pharmazeutische Biologie (Drogen und Ihre Inhaltsstoffe), 4.

\* Yıllık Dış Ticaret İstatistikleri (1987)

- Auflage, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, s 245, 1988.
11. Totte, J., Vlietinck, A.J., Produits Phytotherapeutiques et Systeme Cardio-vas-culaire, J.Pharm. Belg., 41, 330-61, 1986.
  12. Kartnig, T., Hiermann, A., Azzam, S., Untersuchungen über die Procyandin- und Flavonoidgehalte von Crataegus mo-nogyna-Drogen, Sci. Pharm., 55, 95-100, 1987.
  13. Wagner, H., Grevel, J., Herzwirksame Drogen IV, Planta Med., 45, 98-101, 1982.
  14. Ulubelen, A., Kartın, S., Phytochemical Investigation of Crataegus monogyna (Part 1), J. Fac. Pharm. Istanbul, 7, 67-72, 1971.
  15. Madaus, G., Lehrbuch der Biologischen Heilmittel, Bant II, Hildesheim, Georg Olms Verlag, s 1113, 1979.
  16. Weiss, R.F., Lehrbuch der Phytotherapie, 3. Auflage, Stuttgart, Hippokrates Verlag, s. 170, 1974
  17. Gessner, O./Orzechowski, G., Giftund Arzneipflanzen von Mitteleuropa, Heidelberg, Carl Winter Universitaetsverlag, s 378, 1974.
  18. Iwamoto, M., Ishizaki, T., Sato, T., Klinische Wirkung von Crataegutt, Planta Med., 42, 1-16, 1981.
  19. Ammon, H.P.T., Haendel, M., Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie, Teil I: Toxizitaet, Planta Med., 43, 105-20, 1981.
  20. Flück, H., Schwabe, H., Untersuchungen zur Pflanzen-Konservierung im Temperaturbereich von 20-100° an Crataegus monogyna Jacq., Planta Med., 3, 257-68, 1968.
  21. Hiermann, A., Kartnig, T., Azzam, S., Ein Beitrag zur Quantitativen Bestimmung der Procyanidine in Crataegus, Sci.Pharm., 54,331-37, 1986.
  22. Ammon, H.P.T., Haendel, M., Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie, Teil II: Pharmakodynamik 1 Planta Med., 43, 209-39 1981.
  23. Ammon, H.P.T., Haendel, M., Carataegus, Toxikologie und Pharmakologie, Teil III: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, Planta Med., 43, 313-22, 1981.
  24. Thompson, E.B., Aynilian, G.H., Gora, P., Farnlsworth, N.R., Preliminary Study of Potential Antiarrhythmic Effects of Crataegus monogyna, J.Pharm. Sci., 63,1936-37, 1974.
  25. Rewerski, V.W., Piechocki, T., Rylski, M., Lewak, S., Einige Pharmakologische Eigenschaften aus der Weissdorn (Crataegus oxyacantha) Isolierten Oligomeren Procyanidine, Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 21, 886-88, 1971.
  26. Roddewig, C., Hensel, H., Reaktion der Lokalen Myokarddurchblutung von Wachen Hunden und Narkotisierten Katzen auf Orale und Parenterale Applikation einer Crataegusfraktion (Oligomere Procyanidine), ibid., 27, 1407-10, 1977.
  27. Pahlow, M., Heilpflanzen Heute, München, Graefe und Unzer Verlag, s.95, 1980.