

MEMLEKETİMİZDE YETİŞEN HELLEBORUS'LAR

Doç. Dr. Mustafa GÜLEY

Helleborus'a Türkçe siyah harbak, boğça (bohça) otu, dana bağırtan isimleri verilmektedir.

Memleketimizde botanik determinasyonu yapılmış iki Helleborus türü yetişmektedir:

1) Helleborus orientalis Lam. (Ranunculaceae) (Şekil, I) Syn. Helleborus kochii Schiffn.



(Şekil : 1) Helleborus orientalis Lam.

GÜLEY

Yetiştirildiği bölge: Karadeniz sahilleri (Samsun, Trabzon), Bolu dağları, Bursa, İzmit.

2) *Helleborus vesicarius* Auch. (Ranunculaceae) (Şekil, 2) Yetiştirildiği yer : Toroslar.



(Şekil : 2) *Helleborus vesicarius* Auch.

Helleborus niger L., *Helleborus viridis* L. ve *Helleborus foetidus* L.'nin mevcudiyetleri bildirilmemiştir. Önceleri *Helleborus niger* L. (Gürgen, 10) ve *Helleborus foetidus* L. (Gürgen, 10 ve Güley, 9) diye tanımlanan türlerin yeni determinasyona göre *Helleborus orientalis* Lam. oldukları anlaşılmıştır.

Chen ve arkadaşlarına (5) göre *Helleborus* nevileri tıpta 20 aşırıdan fazla bir müddet kullanılmıştır. Yunanlılar bu bitkiyi cinnet, vücutta su toplanmaları ve mafsallarda rahatsızlıklarında kullanmışlar, kusturucu, sürgüt ve antelmantik ilâç olarak tavsiye etmişlerdir. *Helleborus* tedavisine orta zamanlarda da devam edilmiştir. Önceleri officinel olan *Helleborus niger* L. kökleri bir çok farmakopilere girmiştir. Tec-

rübi hekimlik geliştikçe ilâçların tesirleri daha geniş olarak etüd edilmeğe başlanmıştır. Yine Chen ve arkadaşlarının Marmé'ye atfen bildirdiklerine göre; Schabel (1817) ve Hertwig (1833) Helleborus ekstraktlarının kalp üzerine depresif olarak, Vulpian (1857) ise kurbağa kalbine digital benzeri tesir ettiğini görmüşler, sonraları Schraff, Pelikan ve Dybkowsky bu bulguları teyit etmişlerdir.

Haku (12) Helleborein'den sonra kalp faaliyetlerinde vagus tenbihinin müessir olmadığını tesbit etmiştir. On senedenberi saf Helleborus etken maddelerini tutan preparatlarla benzeri deneyler yapılmış ve neticede bu preparatlar gözde tonikardiyaklar arasına sokulmuşlardır. Nitekim Löffler ve arkadaşları (16) Helleborsid (saf Hellebrin'le hazırlanmış) preparatı ile yaptıkları deneyler sonunda bu glikozidin strofantus ve digital arasında bulunan özelliği ile her ikisinin temin edemediği faydayı sağladığına inanmışlardır. Keza Ruppert (21), klinikte, mital kifayetsizliği bulunan dekompenzasyon hallerinde Helleborus preparatlarıyla iyi neticeler almıştır. Helleborus preparatları bilhassa sağ kalp kifayetsizliklerinde, Digitalis'in iyi gelmediği, strofantus'un kontrendike olduğu hallerde, taşikardili dekompenzasyon'larda (vagus tesirinin strofantin'den daha kuvvetli olması dolayısıyla) I. V. olarak tavsiye edilmektedir (Gessner, 8).

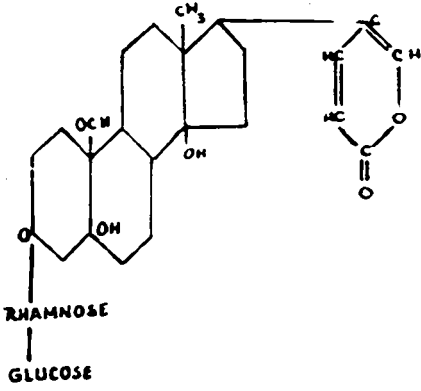
Müessir maddeler:

19 uncu yüzyıl başlangıcındanberi bir çok araştırmacılar Helleborus niger L. köklerinin kimyasını tetkik etmişlerdir. Huseman ve Marmé, Helleborein ve Helleborin'i istihsal etmiş ve bunların laboratuvar hayvanları üzerinde yaptıkları deneylerde digital gibi tesir ettiklerini müşahade etmişlerdir. (Chen ve arkadaşları, 5).

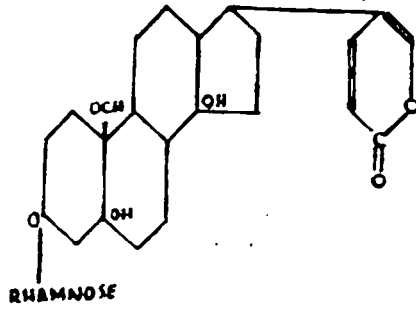
Modern isolation ve purification metodları yardımı ile Karrer (14) Helleborus niger L. köklerinden yüksek tesirli kristal Hellebrin (eski den Helleborein denirdi) ismini verdiği glikozidi istihsal etmiştir. İlk defa Reichstein laboratuvarlarında (Basel, İsviçre) bu glikozidin structure formülü ve aglycone'ları tesbit edilmiştir.

Schmutz (25), Buzas ve Reichstein (4)' in bulgularına göre Hellebrin bir bioside'dir ki, aglycone'un iki mol şekerle konjugasyonu neticesi teşkil edilmiş olup altılı lakton halkası ihtiva eder.

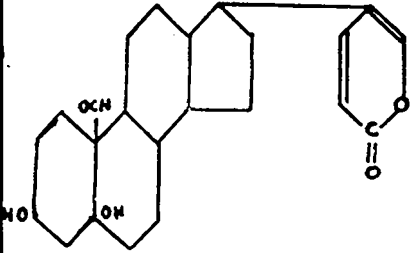
Diglukozid Hellebrin ($C_{36} H_{52} O_{15}$, erime nokt. 283 C.) çok acı lezzetli olup Strophanthobiose tesiriyle d-glucose ve Desglucohellebrin ($C_{29} H_{42} O_{12}$ erime nokt. 269 C.)e ayrılır. Bunun da hidroklorik asit vasıtasıyla parçalanmasıyla 1 — Rhamnose ve Hellebrigenin ($C_{24} H_{32} O_6$, erime nokt. 237 - 240 C.) husule gelir (Schmutz, 25).



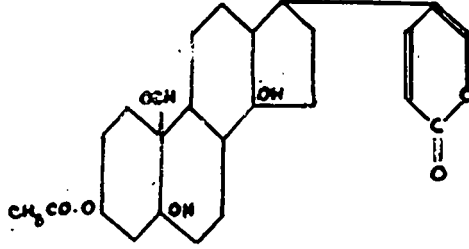
HELLEBRİN



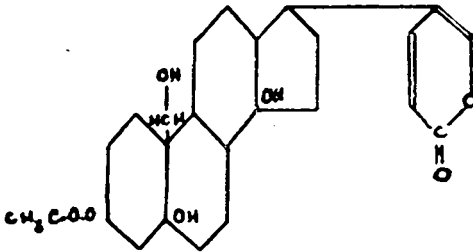
DESGLUCO - HELLEBRİN



HELLEBRİGENİN



HELLEBRİGENİN MONOACETATE



HELLEBRİGENOL MONOACETATE

HELLEBORUS

Hellebrin ve mahsüllerinin açık formülleri (şekil 3) de gösterilmiştir. Bunlar uygun dozlarda güvercin ve kedilerde kusma husule getirir ve düz adaleli organların kontraksiyonunu mucip olurlar.

Scherf (22) ve Löffler (16) e göre Hellebrin intravenöz Ouabain gibi etkimektedir. Hellebrin kuvvetli kalp tesirlidir, 1 miligramı 2500-3000 kurbağa dozuna eşittir. Hellebrigenin, Convallatoxin ve Desglucoside hellebrin'den daha zehirlidir. Şayanı dikkattir ki, aglikon Hellebrigenin biyolojik olarak glikozidinden daha tesirlidir.

Hellebrigenin, Strophanthidin'den yalnız lakton halkasının inşası şekli ile fark göstermektedir. Kediler oral 1 miligram Hellebrin'e tahammül ederler, 10 miligram öldürücü olarak etkir. Karrer (14) e göre Hellebrin, Helleborin'den 20-30 defa daha tesirlidir. Önceleri istihzaya sal edilmiş olan Helleborein'in saf bir madde olmadığı anlaşılmıştır. Helleborein'in farmakolojik tesirlerini Fühner (11) ve Haku (12) etüde etmişlerdir.

Hellebrigenin Helleboretin'in aynı olup Helleborein'in fermentatif ayrışması neticesi husule gelmektedir.

Saponinglikozid Helleborin ($C_{28}H_{36}O_6$ veya $C_{27}H_{36}O_6$) suda erimez (0,045 %), kalbe tesir etmez, drasticum ve narcoticum'dur.

Helleborus glikozidleri bitkinin kuruması ile kaybolmazlar, ancak devamlı kaynatmakla harap olurlar.

Meyer (18) kalp tesirli Helleborus preparatlarının hazırlanmalarını açıklamıştır.

Helleborus saponinleri hafif hemoliz yaparlar.

Keller ve Schöbel (15) e göre Helleborus viridis L. köklerinde bundan başka % 0,1 - 0,2 Celliamin ($C_{21}H_{45}O_2N$, erime nokt. 127-131 C.), Sprintillamin ($C_{28}H_{45}O_4N$, erime nokt. 228-229 C.), Sprintillin ($C_{27}H_{41}O_3N$, erime nokt. 141-142 C.) ve «Alkaloid V» ($C_{25}H_{43}O_6N$, erime nokt. 267-268 C.) alkaloid'leride bulunur. Bu bakımdan Helleborus viridis L, Helleborus niger L. den daha zehirlidir.

Franzen (6) in bulgularına göre bu alkaloid'ler hayvan organizması üzerine aynı şekilde tesir etmektedirler. Beynin motorik merkezlerini tenbih ederler. İzole ve vücut içindeki kalbin ritmus'unu yavaşlatır, kontraksiyon gücünü azaltır ve kalp hareketlerinde koordinasyon bozukluğu husule getirirler. Motorik sinirler ve iskelet adalelerinde de bozukluk yaparlar. Bu alkaloid'ler farmakolojik tesir bakımından Cevadin, Aconitin, ve Delphinin'e benzerler.

Helleborus niger L. de nekroz husule getiren bir madde de mevcuttur. Kökü, taze yaralara konunca saponin tahrişinden ötürü yaraların iyileşmesine engel olur (Schindler, 24). Helleborus niger L. kökü yüksek diüretik tesire de maliktir. Abortif olarak da etkir. (Gessner, 8.)

Bamann ve arkadaşları (1) Helleborus foetidus L. ve Helleborus niger L. tohumlarının çok tesirli lipase ihtiva ettiğini tesbit etmişlerdir.

Helleborus'lar bunlardan başka, bir miktar yağ ile eseri eterik yağ ihtiva ederler.

Helleborus'ların zehirlilikleri :

Cornevin (Garner'den,7) 250 g taze ve 70 g kuru kökün at, 8-10 g kuru kökün koyun için toksik olduğunu bildirmiştir. Hertwig (Völker'den, 27) 8-10 g Helleborus niger L. kökünün at ve sığırlarda, 4-12 gramın koyun ve keçilerde ağır zehirlenme ve ölüm yaptığını görmüştür. Domuz ve köpekler 0,3-1 g ile kusarlar, 4-8 g ile kanlı ishal ve kramplar husule gelir, kusma durdurulursa 48 saat içinde kramp ve felç gösterilerile ölürlür. 15-30 g kök kaynatılarak verildikte kusma, bütün vücutta kramp ve felç neticesi yarım saatta ölüm yapar. At ve sığırdada 1 g kök enfuzyonu I.V. sığırdada kusma ve solunum krampı ve titreme ile kendini gösteren zehirlenme meydana getirir. 4 g 10 dakikada kuvvetli kramplarla atı öldürür.

Kâfi miktar alınan Helleborus; sancı, timpani, ishal (ekseriya kanlı), salivasyon, kusma, diş gıcırdatma ve diüresis yapar. Kalp üzerine tesir Digitalis'e benzer. Tenbih ve felç edici tesirler, epileptik kramplar, baş dönmesi, muvazene bozukluğu, zafiyet ve koma sonu ölüm husule gelir.

Helleborus glikozidleri sütle atılır.Forsyth (Garner'den, 7) zehirlenmiş inek sütü için şahıslarda akut diyare ve kusma tesbit etmiştir.

Helleborein ve Helleborin lokal irritan tesire malik olduklarından ölen hayvanların seksiyonunda muhtelif derecelerde gastro-enteritis belirtileri görülür.

Evcil hayvanlarımız çok aç olmadıkları veya zorlanmadıkları takdirde bu bitkileri yemezler. Hayvanlara verilen yaş ve kuru otları karışık olabilirler. Helleborus etken maddeleri kuruma ve silo edilmekle bozulmazlar. Hayvanlar tarafından zehirleyici miktarların alınmasıyla zehirlenmeler husule gelebilir. Halk ilâcı olarak apcé de fictation şeklinde (Öktel, 19) veya atların uyuzuna (% 0,5 Dec.) ve deri ülserlerine

(Gessner, 8), sığırların ektoparazitlerine karşı kullanıldıkta zehirlenmeler (Berselli, 2) ve ölüm (Torrighiani, 26) görülmüştür.

Zehirlenen hayvanların tedavileri semptomatiktir. Her şeyden önce hasta istirahat ve sükûnete kavuşturulmalıdır. Mide ve bağırsaklar mümkün ise bir müşhille zehirden temizlenir. Glikozitleri çöktürmek için tanen, tutmak için hayvanî kömür verilir. Muhati maddelerle sindirim yollarındaki tahrişler önlenir. Araza göre santral stimulan veya sedatif ilâçlar kullanılır. Bu maksatla morfin verilebilir. Kalp vurumlarının yavaşladığı zaman atropin, damar spazmlarını ve kan tazyiki artmalarını gidermek için amilnitrit ve nitrogliserin, kollaps devresinde analeptikler verilmelidir.

Pammel'e (20) göre Helleborus'lar balıklar için de zehirlidirler.

Zehirlenme tarzı nasıl olursa olsun, bütün bu zehirlenmelerde zehirin ölü hayvan materyalinden çıkarılmasına ve kesin identification'una ihtiyaç vardır. Elde edebildiğimiz literatür maksadı karşılayamadığından memleketimizde yetişen Helleborus müessir maddeleri bu bakımdan incelenmiştir.

Materyal ve metod :

Deneylerde kullanılan materyal; Samsun ve Bolu dağlarından getirilmiş Helleborus orientalis Lam. ve Toroslarda yetişen Helleborus vesicarius Auch. numunelerinin kök, yaprak ve tohumları ile bunlardan hazırlanan ekstraksiyon mahsülleri vasıtasıyla öldürülmüş kedi ve köpek iç organlarıdır.

Deneyler ve sonuçları :

1 — Toz edilmiş kuru kök materyalinden Helleborin, eterle çalkamak suretiyle ayırdedilmiş ve eterin uçurulmasından sonra kalan bakiye evvelâ petrol eteri sonra soğuk asetonla muamele edilerek elde edilmiş ve mevcudiyeti, kesif sülfirik asitle koyu kırmızı kahve renk almasıyla anlaşılmıştır (Bömer, 3).

2 — Eterle Helleborin'i alınmış kök numunesi kaynar su ile ekstrakte edilmiş ve Bömer metodu ile tasfiye edilerek Hellebrin (Helleborein) elde edilmiştir. Ekstraksiyon mahsulünde Hellebrin'in mevcudiyeti, ilk önce Zawalkiewicz tarafından tatbik edilen Wasiky reaktifi (P - Dimethyl - aminobenzaldehid 2 g, kesif sülfirik asid 6 g, distile su 0,4 g. (Merck, 17) ile günlerce devam eden eosin kırmızısı renk vermesi neticesinde anlaşılmıştır. Ayrıca Hellebrin, Schindler (23) metoduyla bildirildiği tarzda, su ve sulu hidroklorik asid ile kaynatılmış ve

parçalanma mahsülü olan helleboretin elde edilerek (karışımın maviye boyanması) teyit edilmiştir.

3 — Helleborus ekstraktlarıyla öldürülen hayvanların mide, bağırsak muhteviyatı ve karaciğer materyali, Stass - Otto metodu ile analize arz edilmiş, kloroform çalkama mahsülü bakiyesi de Wasiky reaktifi ile bariz eosin kırmızısı renk vermiştir.

Stass - Otto analiz metodu safhalarının mahsülleri reaktifle kontrol edildikte :

a) İlk şarap asitli bitkinin alkol ekstraktından alkolün uçurulmasıyla elde edilen bakiye ve su ekstrakt bakiyesinin Wasiky ile müspet reaksiyon verdiği,

b) Asit vasatta eter ekstraktı kalıntısının Wasiky ile renk değişmesi yapmadığı,

c) Analizde kullanılan şarap asidi ve sodyum hidroksidin reaktifle etkisiz kaldıkları, tesbit edildi.

3 — Toz edilmiş küçük bir parça kök, yaprak, ezilmiş bir tek tohum hiç bir kimyevi muameleye tabi tutulmadan Wasiky reaktifi ile aynı eosin kırmızısı rengi vermektedirler.

4 — Wasiky reaktifi ile husule gelen kesif eosin kırmızısı renk günlerce devam etmekte, amonyak, hidroklorik asit, nitrik asitle kaybolmakta, sodyum hidroksid ise tesirsiz kalmaktadır.

Reaktifle teşekkül eden eosin kırmızısı, distile suda rengini muhafaza ederek erimektedir.

Tartışma ve sonuç :

Doğrudan doğruya Helleborus köklerinden elde edilen Helleborein (Hellebrin) in tanınması için Bömer (3), Gürgen (10) tarafından reaktif olarak bildirilen kesif sülfirik asitle teşekkül eden esmer kırmızı veya kirli menekşe (Völker, 27) renk, karakteristik bulunmamıştır. Zira kesif sülfirik asit, organik madde bakiyeleri bu renkleri ekseriya vermektedir.

Birçok zehirlerin aynı zamanda araştırılması istenilen ölü hayvan materyali ekstraktlarının tam olarak saflaştırılması mümkün olmayacağından, sülfirik asit, kesin bir karar vermeğe elverişli değildir. Aynı şekilde Unverhan ve Dragendrof reaktifleri (Merck, 17) de yeter görülmemişlerdir. Halbuki Wasiky reaktifi saf olmayan ekstraksiyonlarla da karakteristik eosin kırmızısı rengi vermektedir. Bitkisel zehirlerin aranması için müracaat edilen Stass - Otto metodunun ilk şarap asitli

ekstraksiyon numunesinde Wasiky reaktifi yardımı ile Hellebrin mevcudiyetinin kesin olarak meydana çıkarılması, toksikolojik analizlerde büyük kolaylık sağlar.

Wasiky reaktifi; bir tek tohum, gayet az miktarda bitki kısımlarına ait toz numunesinin tanınmasına da imkân verdiğiinden farmakognozok teşhislerde de emniyetle kullanılabilir.

Memleketimizde yetişen *Veratrum album* L. alkaloidleri'de Wasiky ile kırmızı renk vermektedir. Şüpheli hallerde, *Veratrum* alkaloidlerinin mevcudiyetini kesin olarak belli eden Güley (9) in biyolojik metoduna baş vurulabilir.

Esasen, Schindler (23) bu reaksiyonu bitkide az bulunan *Veratramarin*'e atfetmekte ve glikozidin kolay parçalanması, bitki materyalinin toplanma zamanına bağlı olarak, reaksiyonun değişmesinden ötürü Wasiky reaktifinin teşhis vasıtası olarak kullanılmayacağını bildirmektedir.

Aslında bir alkaloid reaktifi olan Wasiky ile atropin sıcakta viyole çizgili kiraz kırmızısı, morfin ve kodein soğukta sarı kırmızı, kinin sıcakta kahverengi kırmızı, narcotin ve papaverin portakal rengi, fizostignin küf rengi, veratrin koyu yeşil renk verirler. Bu renkler, Wasiky reaktifinin Hellebrin ile verdiği devamlı parlak eosin kırmızısı renkle asla karıştırılmazlar.

Ö Z E T

Bu çalışma ile memleketimizde yetişen *Helleborus* türleri tanıtmış, genel olarak *Helleborus*'ların etken maddelerinin en son çalışmalarına göre bünyeleri, etki ve toksisiteleri, hekimlikte kullanılmaları hakkında bilgi verilmiş ve literatürde mevcut olmayan, memleketimiz *Helleborus* türlerinin etken maddeleri tesbit edilerek zehirlenmelerde toksik maddenin ölü hayvan materyalinden isolation'u için gerekli metod uygulanmıştır.

ZUSAMMENFASSUG

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile, der in der Türkei wachsenden *Helleborusarten* (*Helleborus orientalis* Lam. und *Helleborus vesicarius* Auch., *Ranunculaceae*) durchgeführt. Die wirksamen Stoffe werden von den Organen der Versuchstiere, die mit den *Helleborusextracten* vergiftet und getötet waren, chemisch isoliert (Stass - Otto Method) und Hellebrin ist nachgewiesen worden (der Verdampfungsrückstand des Chloroformauszuges gibt mit Wasiky Reagens intensiv eosin rot).

LİTERATÜR

- 1 — **Bamann, E., Ullmann, E., U. Tietz, N.:** Arzneimit. Forsch. 4. Jahrg. 35 (1954).
- 2 — **Berselli, L.:** Jahresb. Vet. Med. 60. 538 (1957).
- 3 — **Bömer, A.:** Handbuch der Lebensmittelchemie Bd. I. Berlin : Verlag von J. Springer. 494 (1933).
- 4 — **Buzas, A., Reichstein, T.:** Helv. Chim. Acta. 31, 110 (1948).
- 5 — **Chen, K. K., Francis, G., Handerson and Anderson:** J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics. 99. 395-400 (1950).
- 6 — **Franzen, G.:** Arch. f. exp. Path. Pharm. 159. 183 (1931).
- 7 — **Garner, R. J.:** Veterinary Toxicology I Ed. London: Bailliere Tindall and Cox 305 (1957).
- 8 — **Gessner, O.:** Die Gift - und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Heidelberg : Carl Winter Universitätverlag 219-222 (1953).
- 9 — **Güley, M.:** Samsun ve Trabzon bölgesi tıbbi ve zehirli bitkilerden başlıcalarının farmakodinamik etkileri ve tedavideki önemleri A. Ü. Vet. Fak. Y:49. 26
- 10 — **Gürgen, A.:** Türkiye zehirli nebatlarının en ehemmiyetlileri üzerinde kimyevf araştırma. Ankara: Z. E. Ç. 138. 92-94 (1943).
- 11 — **Fühner, H.:** Arch. Pharm. 269. 179 (1931).
- 12 — **Haku, S.:** Ber. Ges. Physiol. 118:654 (1941).
- 13 — **Herre, E. A.:** Arch. Exp. Pathol. Pharm. 182.82 (1937).
- 14 — **Karrer, W.:** Helv. Chim. Acta. 26, 1353 (1943).
- 15 — **Keller, O. Schöbel, W.:** Arch. Pharm. 266.545 (1928).
- 16 — **Löffler, W., Esseliev, A. F. et Pedrozzini, A.:** Schweiz. med. Wchnschr. 78. 1021 (1948).
- 17 — **Merck, E.:** Reagenzienferzeichniss. 8. Aufl. Darmstadt: L. C. Wittichschen Hofbuchdruckerei. 638 (1936).
- 18 — **Meyer, F. O.:** Pharmazie. 4.578 (1949).
- 19 — **Öktel, N.:** Türkiye'de kullanılan ev ilaçları bunların farmakolojik tesirleri ve tedavice ehemmiyetleri. Ankara: Y. Z. E. Ç. 67. 34-36 (1939).
- 20 — **Pammel, L.:** Jahresb. Vet. Med. Bd. 46/1. 459 (1926).
- 21 — **Ruppert, H.:** Med. Klinik. 45. 534 (1950).
- 22 — **Scherf, D.:** Med. Klinik. 33. 20. (1937).
- 23 — **Schindler, H.:** Pharm. Z. Helve. 88. 269 (1949).
- 24 — **Schindler, H.:** Arzneimit. Forsch. 4. Jahr. 216-218 (1954).
- 25 — **Schmutz, J.:** Pharm. Acta. Helv. 22.373 (1947).
- 26 — **Torregiani, L.:** Jahresb. Vet. Med. 45. 156. (1925).
- 27 — **Völker, R.:** Fröhner's Lehrbuch der Toxicologie für Tierärzte. 6. Auf. Stuttgart: F. Enke Verlag. 255-257. (1950).