

Activité Biologique des Digitales de Turquie

Türkiye Digitalis'lerinin Biyolojik Aktivitesi

Gültekin SUNAM*, Turhan BAYTOP** et Ayhan KÖSEOĞLU*

Il est bien remarquable que pendant les 130 ans qui suivirent la publication de W. Withering (22), datant de 1785 et mettant à jour les propriétés thérapeutiques de la digitale pourprée, toutes les recherches furent concentrées uniquement sur cette espèce appartenant au genre *Digitalis* (13), qui compte aujourd'hui une quarantaine d'espèces (10,20,21).

Pourtant c'est Abdurrahman Naci (1) qui, en 1889, fut le premier à noter que les principes actifs des diverses digitales du Proche Orient devraient aussi posséder une certaine valeur. Dans sa publication intitulée «Les digitales d'Orient», il donne une liste et un clef analytique des espèces croissant dans cette région et termine ainsi son écrit:

«Jusqu'à présent, la digitaline est extraite de la *D. purpurea*; nous pensons que les autres espèces, ainsi celles qui croissent en Orient, doivent être plus ou moins riches de ce principe actif. seule une étude chimique sérieuse peut trancher cette question. Il est à espérer que l'on pourra un jour, —ce dont nous sommes sûrs—, rendre justice aux digitales orientales et en profiter,.....»

La suggestion de Abdurrahman Naci se trouve réalisée 30 ans plus tard: en 1917, R.E. Moris (11) démontre que les feuilles de *D. lanata* sont plus actives que celles de *D. purpurea*. En 1930, S. Smith (12) isole un nouveau glucoside (digoxine) à partir de la digitale laineuse. Ainsi des recherches sur les espèces de digitale autres que la digitale pourprée se succèdent et des résultats très remarquables sont bientôt obtenus (8,13).

* Farmakoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

** Farmakognози Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

Les espèces de digitale qui croissent spontanément en Turquie sont au nombre de 10. Deux d'entre elles sont endémiques: *D. davisiana* et *D. cariensis*. Les autres poussent aussi soit en Europe, soit en Caucase. *D. ferruginea* et *D. cariensis* sont assez répandus. Par contre *D. grandiflora*, *D. davisiana*, *D. lanata* et *D. viridiflora* ont des aires très restreintes (Figure 1).

Tableau I. Liste des digitales de Turquie

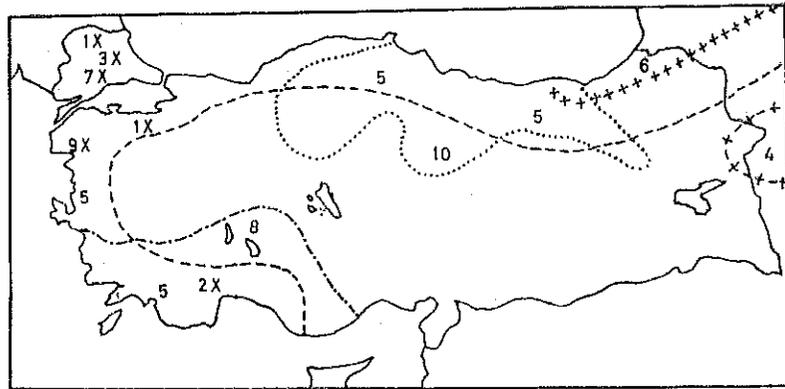
Sectio I. GRANDIFLORAE Benth.
<i>D. grandiflora</i> Mill.
<i>D. davisiana</i> Heyw.
Sectio II. TUBIGLORAE Benth.
<i>D. viridiflora</i> Lindl.
Sectio III. GLOBIFLORAE Benth.
<i>D. nervosa</i> Steud. et Hochst.
<i>D. ferruginea</i> L.
ssp. <i>ferruginea</i>
ssp. <i>schischkinii</i> (Ivan.) Werner (<i>D. schischkinii</i> Ivan.)
<i>D. lanata</i> Ehrh.
ssp. <i>lanata</i>
<i>D. cariensis</i> Boiss. ex Jaub. et Spach
ssp. <i>cariensis</i>
var. <i>cariensis</i>
var. <i>major</i> Werner
ssp. <i>trojana</i> (Ivan.) Werner
ssp. <i>lamarckii</i> (Ivan.) Werner (<i>D. orientalis</i> Lam.)

Les digitales de la Turquie sont assez bien connues des points de vue morphologique et systématique (3, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 23, 24). Mais les études chimiques et pharmacologiques traitant toutes ces espèces ne sont pas encore complétées (2, 9, 16, 17, 18 19).

Nous avons cherché, dans le présent travail, à déterminer l'activité biologique des feuilles des trois espèces de digitale encore

insuffisamment étudiées: *D. grandiflora*, *D. lamarekii* et *D. schischkinii*.

Figure 1. Distribution des digitales en Turquie.



- | | |
|---|--|
| 1- <i>D. grandiflora</i> X | 6- <i>D. ferruginea</i> ssp. <i>schischkinii</i> +++ |
| 2- <i>D. davisiana</i> X | 7- <i>D. lanata</i> ssp. <i>lanata</i> X |
| 3- <i>D. viridiflora</i> X | 8- <i>D. cariensis</i> ssp. <i>cariensis</i> --- |
| 4- <i>D. nervosa</i> +-+- | 9- <i>D. cariensis</i> ssp. <i>trojana</i> X |
| 5- <i>D. ferruginea</i> ssp. <i>ferruginea</i> ---- | 10- <i>D. cariensis</i> ssp. <i>lamarekii</i> |

PARTIE EXPERIMENTALE

a — Matériel: Les feuilles de *D. grandiflora* ont été cueillies à Dereköy (Kırklareli), celles de *D. lamarekii* à Kızılcahamam (Ankara) et celles de *D. schischkinii* à Hamsiköy (Trabzon), toutes sur des plantes fleuries et en été 1968. Elles furent séchées dans le laboratoire à la température ordinaire.

b-Préparation du soluté injectable: Les solutés injectables ont été préparés selon la technique indiquée dans la Pharmacopée Britannique de 1953: 3 g de feuilles pulvérisées et 30 ml d'éthanol (% 80) ont été introduits dans une fiole conique et agités pendant 24 heures. Le contenu a été centrifugé, puis filtré sur du verre fritté. La solution filtrée a été diluée avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (% 0.9) jusqu'à 10 fois son volume*.

* Nous tenons à remercier Mlle G. Özcöbek pour l'aide qu'elle nous a portée dans la préparation de ces solutés.

c-Titrages biologiques: Les titrages biologiques ont été effectués sur les chats, la préparation des animaux et la technique de la perfusion étant basées intimement sur la méthode indiquée dans la Pharmacopée Française (25).

d-Résultats: Les résultats obtenus sont indiqués aux tableaux II, III et IV. Ainsi la dose moyenne qui, par perfusion veineuse lente, provoque l'arrêt du coeur chez les chats, est 0.038 g/kg pour *D. grandiflora*, 0.072 g/kg pour *D. schischkini* et 0.025 g/kg pour *D. lamarckii*.

Tableau II. *Digitalis grandiflora*

Poids du chat, en kg	Durée de la perfusion, en min.	Quantité totale du soluté perfusé, en ml	Dose par kg de poids corporel du chat, en mg
2.820	25	10.1	35.8
3.110	30	12.1	38.9
3.040	27	12.8	42.1
1.880	25	7.2	38.3
3.880	29	14.8	38.1
3.360	25	11.0	32.7
3.000	35	11.8	39.5
Dose moyenne: 0.038 g/kg			

Tableau III. *Digitalis lamarckii*

2.250	32	7.2	28.9
2.520	30	6.8	26.9
3.040	25	7.9	25.9
3.700	32	9.3	25.1
2.870	35	6.5	22.6
2.860	35	6.8	23.9
2.940	30	7.5	25.5
Dose moyenne; 0.025 g/kg			

Tableau IV. *Digitalis schischkinii*

1.680	25	11.1	66.0
3.400	35	21.3	62.6
2.000	30	14.5	75.5
2.550	28	19.4	76.0
2.070	27	14.6	70.5
2.050	35	16.1	78.5
3.980	35	32.3	81.1
3.800	30	27.0	71.0
Dose moyenne : 0.072 g/kg			

CONCLUSION

Après avoir déterminé l'activité biologique des feuilles de *Digitalis grandiflora*, *D. lamarckii* et *D. schischkinii*, nous avons réuni dans un tableau comparatif (Tableau V) les valeurs biologiques des 6 digitales de Turquie et celle de *D. purpurea*. Nous remarquons que la digitale pourprée occupe une place intermédiaire entre le groupe de *D. ferruginea*, *D. grandiflora*, *D. lamarckii* et *D. schischkinii*, qui sont plus actives, et le groupe de *D. davisiana* et *D. viridiflora*, qui le sont moins. En outre *D. lamarckii* est la plus active entre toutes.

Tableau V. Tableau comparatif des activités biologiques des digitales de Turquie et de *D. purpurea*

Espèces	Dose mortelle pour le chat, g/kg
<i>D. davisiana</i>	0.099 (17)
<i>D. ferruginea</i>	0,053 (9)
<i>D. grandiflora</i>	0.038
<i>D. lamarckii</i>	0.025
<i>D. purpurea</i>	0.078 (17)
<i>D. schischkinii</i>	0.072
<i>D. viridiflora</i>	0.087 (14)

RÉSUMÉ

C'est Abdurrahman Naci, un chercheur turc, qui suggéra le premier, en 1889, que les digitales du Proche Orient devraient posséder des principes actifs qui leur permettraient d'être utilisées en médecine. Ce n'est que 40 ans plus tard que commencèrent des études sérieuses sur leurs activités biologiques.

En Turquie, une dizaine de digitales poussent spontanément. Leur nom et leur distribution sont indiqués au Tableau I et à la Figure 1.

Nous avons déterminé les valeurs biologiques des feuilles de *Digitalis grandiflora*, *D. lamarckii* et *D. schischkinii* et les avons comparées avec d'autres espèces. Ainsi les feuilles de *D. ferruginea*, *D. grandiflora*, *D. lamarckii* et *D. schischkinii* sont plus actives que les feuilles de la digitale pourprée. Par contre, les feuilles de *D. davisiana* et *D. viridiflora* le sont moins. En outre *D. lamarckii* est l'espèce la plus active entre toutes.

Ö Z E T

Digitalis cinsinin dünya üzerinde 40 kadar türü bulunduğu halde, W. Withering'in, *D. purpurea*'nın tesirleri hakkında 1785 de yayınladığı ilk araştırmasını takip eden 130 sene içinde, *Digitalis* türlerinden yalnız *D. purpurea* ile çalışılmış olduğu görülmektedir.

Ancak 1889 da Abdurrahman Naci (1), Yakın - Doğu'da yetişen *Digitalis* türlerinin de tedavi bakımından önemli bileşikler taşıyabileceğine ve bunların ancak ciddi bir araştırma sonunda meydana çıkarabileceğine işaret etmiştir.

Abdurrahman Naci'nin düşüncesi ancak 30 sene sonra 1917 de R.E. Morris'in (11) *D. lanata* yapraklarının *D. purpurea* yapraklarından daha tesirli olduğunu ortaya koymasıyla gerçekleşebilmiştir.

Türkiyede yabancı olarak yetiştiği bilinen *Digitalis* türlerinin miktarı 10 civarındadır (Tablo I). Bunlardan iki tanesi (*D. cariensis* ve *D. davisiana*) yalnız Türkiyede yetişir. Diğerleri Avrupa veya Kafkasyada da yetişmektedir. *D. cariensis* ve *ferruginea* Türkiyede geniş bir yayılış alanına sahiptir. Diğer türlerin Türkiyede yayılış alanları çok dardır (Şekil 1).

Bu çalışmada, üzerinde henüz kâfi derecede farmakolojik araştırma yapılmamış olan üç türün (*D. grandiflora*, *D. lamarckii* ve

D. schischkinii) yapraklarından hazırlanan hülâsaların kedi üzerindeki biyolojik aktiviteleri kontrol edilmiştir.

Elde edilen neticeler (Tablo II, III ve IV) ve Türkiyede yetişen diğer türler üzerinde daha evvelce yapılmış olan çalışmalarda alınan sonuçlar (9, 14, 17), halen tıbbi maksatlar için geniş mikyasta kullanılmakta olan *D. purpurea* ile mukayese edilince (Tablo V), *D. ferruginea*, *D. grandiflora*, *D. lamareckii* ve *D. schischkinii* türlerinin *D. purpurea*'dan daha aktif, *D. davisiana* ve *D. viridiflora* türlerinin ise *D. purpurea*'dan daha az aktif oldukları ve *D. lamareckii* türünün Türkiye *Digitalis*'leri arasında en yüksek aktiveye sahip bulunduğu görülmektedir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdurrahman Naci, *Revue Médico-Pharmaceutique (Istanbul)*, 2, 125 (1889).
2. Amato, H., *New Istanbul Contribution to Clinical Science*, 7, 33 (1964).
3. Baytop, A., *Pharm. Acta Helv.*, 36, 1 (1961).
4. Baytop, T., *Folia Pharmaceutica (Istanbul)*, 2, 61 (1953).
5. Baytop, T., *Istanbul Tıp Fak. Mecmuası*, 22, 1364 (1959).
6. Caldandi, V., *Farmaceutikon Deltion (Athènes)*, Edition Scientifique, 5, 68 (1965).
7. Baytop, T., *Türkiyenin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri*, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 375 (1963).
8. Frèrejacque, M. et De Graeve, P., *Ann. Pharm. franç.*, 15, 479 (1957) et 20, 55 (1962).
9. Garan, R., *Tedavi Kliniği ve Laboratuvarı Dergisi (Istanbul)*, 9, 2 (1939) et 10, 71 (1943).
10. Ivanina, L. I., *Rech. Inst. Bot. Komarova*, Ser. I, 198 (1955).
11. Morris, R. E., *J. Amer. Med. Assoc.*, 68, 1065 (1917). - Ref., *Pharm. Journ. and Pharmacist*, 44, 375 (1917).
12. Smith, S., *J. Chem. Soc. (London)*, 508 (1930).
13. Stoll, A., et Renz, J., *Verh. Naturf. Ges. Basel*, 67, 392 (1956).
14. Tözün, B., *Istanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, Seri B, 25, 111 (1961).
15. Tözün, B., *Istanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, Seri B, 26, 41 (1961).
16. Tulus, R., et Çaltı, Ç., *Arch. Pharmaz.*, 300, 515 (1967).
17. Türker, K., *Türkiye Tıp Encümeni Arşivi (Istanbul)*, 10, 97 (1961).
18. Ulubelen, A., *J. Pharm. Sciences*, 51, 62 (1962).
19. Ulubelen, A., *J. Pharm. Sciences*, 53, 1123 (1964).
20. Werner, K., *Bot. Jb.*, 79, 218 (1960).
21. Werner, K., *Wiss. Z. Univ. Halle*, 13, 453 (1964).
22. Withering, W., *An account of the Foxglove and of its medicinal uses, with practical remarks on dropsy and other diseases*, Birmingham and London (1785).
23. Yakar, N., *Istanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, Seri B, 9, 134 (1944).
24. Yenil, F., *Istanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, Seri B, 11, 181 (1946).
25. *Pharmacopée Française*, 234 (1949).
26. *British Pharmacopoeia*, 828 (1953).