

ECBALLIUM ELATERIUM L. BİTKİSİNİN FARMAKOĞNOZİDE YERİ

Erendiz ATASU (*)

Vesile CİHANGİR (**)

ÖZET :

Ülkemizde yaygın olarak yetişen *Ecballium elaterium* L. (Fam. Cucurbitaceae) bitkisinin güçlü bir antitümoral ajan olduğu saptanmıştır. Bu etki bitkinin içerdiği kukurbitasin'lerden ileri gelmektedir. Bitkiden bugüne değin çeşitli kukurbitasinler, bunların türevleri ve heterozitleri elde edilmiş; α - Elaterin (Kukurbitasin E), β - Elaterin (Kukurbitasin B), Elaterisin A (Kukurbitasin D), Elaterisin B (Kukurbitasin I) de ve çeşitli kukurbitasin heterozitlerinde antitümoral aktivite saptanmıştır. Çalışmalar sürdürülmektedir.

Ayrıca bitkinin sinüzit tedavisinde etkili olduğu bilimsel olarak aydınlatılmıştır, ancak ekstrelerin iritan karakteri bir sakıncadır.

Bitki halk arasında diüretik ve katartik olarak; ayrıca habis tümörlerin ve sinüzitin tedavisinde kullanılmaktadır.

THE PLACE OF ECBALLIUM ELATERIUM PLANT IN PHARMACOGNOSY

SUMMARY :

Ecballium elaterium L. (Fam. Cucurbitaceae), one of the wide spread plants of Turkey, has been proven to be a powerful antitumoral agent. The activity is due to the cucurbitacin content of the plant. Up to now, various cucurbitacins, their derivatives and glycosides have been isolated from the plant; among these α - Elaterin (cucurbitacin E), β - Elaterin (cucurbitacin B), Elatericin A (cucurbitacin D), Elatericin B (cucurbitacin I) and various glycosides were shown to be active. Investigations are being carried on.

The plant has also been scientifically proved to be active in sinusitis treatment; but the irritant character of the extracts is an impediment.

Plant extracts are used in folk medicine as a diuretic, cathartic, and an antitumor agent; and also in sinusitis treatment.

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Tandoğan

(**) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Tandoğan

GİRİŞ :

Ecballium elaterium L. (Fam. Cucurbitaceae) ülkemizde yaygın olarak yetişen, Mayıs-Eylül arası çiçek açan, çok senelik, monoik otsu bir bitkidir (1). Halk tıbbında meyvelerden elde edilen usare çeşitli amaçlarla, müshil ve idrar söktürücü olarak ve sinuzite karşı kullanılmaktadır. Bitkinin antitümoral aktivite yönünden incelenmesi, bitkiye önem kazandırmıştır. Nitekim, bitkiden elde edilen sulu ekstraktlar, son yıllarda, halk tıbbında kansere karşı kullanılmaya başlanmıştır. Aşağıda bitkiye ait kısa bir literatür taraması sunulmuştur.

KİMYASAL İÇERİK

a) Kukurbitasinler:

Ecballium elaterium'da Cucurbitaceae familyasına özgü "Kukurbitasin" ler adıyla bilinen bir grup triterpenik bileşikten bir çoğu bulunmaktadır. Bilindiği üzere aynı familyanın üyesi *Bryonia alba* L.'ye antitümoral etki kazandıran bu bileşiklerdir (2, 3, 4).

Ecballium elaterium'dan ilk izole edilen kukurbitasin 1831'de Morries ve Hennel (5)'in izole ettiği α - Elaterin'dir. (sinonim: Kukurbitasin E). 1906'da Berg, bu bileşiğin $C_{28}H_{38}O_7$ formülünde olduğunu (5) ileri sürmüş, molekülün kesin formülü ve molekül ağırlığı, ancak 1957'de Rivett ve Herbstein tarafından $C_{32}H_{44}O_8$ olarak kanıtlanmıştır (6). Bileşiğin çeşitli kimyasal özellikleri ve türevleri bu yüzyılın başından günümüze kadar, Moore, Borsche, Diaconte, Lavie ve Szinaı tarafından incelenmiştir (5).

1909'da Power ve Moor, bitkiden yeni bir kukurbitasin izole etmişler ve buna β - Elaterin (sinonim: Kukurbitasin B) adını vermişlerdir (5). β - Elaterin son zamanlarda Rao ve arkadaşları tarafından izole edilip kanıtlanmıştır (7). Günümüze dek, bitkiden Kukurbitasin D, I, R, L, H, G diye isimlendirilen bir dizi kukurbitasin ve bunların türevleri elde edilmiştir. Son

yirmi yılda izole edilen kukurbitasinler şunlardır: 1967'de Gonzales ve Panizo kök, yaprak ve meyvelerden α - Elaterin (Kukurbitasin E), Elaterisin A (Kukurbitasin D), Elaterisin B (Kukurbitasin I), Kukurbitasin G ve Kukurbitasin H (8); 1970'lerde Rao, Lavie ve arkadaşları meyvelerde β - Elaterin (Kukurbitasin B), Kukurbitasin L ve Kukurbitasin R ile anhidro 22-dezokso-3-epi-izokukurbitasin D, heksanorkukurbitasin I, 16-deoksi- Δ^{16} - heksanorkukurbitasin O (7) izole etmişlerdir. 1980'de meyvelerden elde edilen usarenin bekletilmesiyle oluşan ve "Elaterium" adıyla bilinen çökeltinin α - Elaterin (Kukurbitasin E) verdiği saptanmıştır (6). Gene aynı çalışmaya göre "elaterium" ayrıldıktan sonra geriye kalan meyve usaresinden ise Elaterisin A (Kukurbitasin D) ve Elaterisin B (Kukurbitasin I) izole edilebilmektedir.

Kukurbitasin heterozitleri de araştırma konusu olmuştur. 1966'da meyvelerde heterozit bulunmadığı bildirildiği halde (9), 1978'de meyvelerden iki kukurbitasin heterozidi, sırasıyla β - Elaterin ve Elaterisin A glukozitleri, 2-O- β -D - glikopiranozil Kukurbitasin B ve 2-O- β -D - glikopiranozil kukurbitasin D izole edilmiştir (10).

Kukurbitasinlerin organlara göre dağılımı aşağıdadır (7, 10, 11).

Tablo I. Kukurbitasinlerin dağılımı.

ORGANLAR	Kukurbitasinler								Kukurbitasin Türevleri				
	E	D	I	G	H	B	L	R	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
KÖK	+	+	+	+	+	+							
GÖVDE	+	+	+			+							
YAPRAK	+	+	+	+	+	+							
ÇİÇEK	+	+	+			+							
MEYVE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TOHUM	+	+	+			+							

I : Anhidro-22-deokso-3-epi-izokukurbitasin 0
 II : Hegzanor-kukurbitasin I
 III : 16-deoksi- Δ^{16} hegzanorkukurbitasin 0

IV : 2-0- β -D-glikopiranozil kukurbitasin B
 V : 2-0- β -D-glikopiranozil kukurbitasin D

Kukurbitasinlerin organlara göre miktarları şöyledir:

Taze meyveler	% 0.409-2.204 (12)
Taze yaprak ve çiçekler	% 0,026 (12)
Taze kökler	% 1.4-1.7 (9)
Kuru meyveler	% 0.06 (9)
Kuru yapraklar	% 0.3-0.5 (9)

Görüldüğü gibi, kurutma sırasında total kukurbitasin miktarı hayli azalmaktadır.

b) Steroller :

Bitkiden elde edilen major sterol, Elasteroldur. Elasterol 1967 yılında Gonzales ve Panino tarafından izole edilmiş (13), kesin yapısının (24 S) - 24 etil - 5 α - kolesta 7, 22, 25 trien - 3 β ol olduğu, 1979'da Hylands ve Oskoui (14) tarafından açıklanmıştır. Aynı araştırmacılar, bitkide Dihidroelasterol'ü de saptamışlardır (14). Ayrıca Stigmasterol de vardır (15).

Sterol köklerde biyosentezlenmekte ve yaprakta depolanmaktadır. Steroller serbest ve heterozit halindedir. Çiçek açma zamanında serbest ve heterozit haldeki sterol seviyesi maksimuma ulaşmakta, meyvenin olgunlaşması sırasında miktar

düşmektedir (15).

c) Fenolik Bileşikler:

Bitkide az miktarlarda fenolik bileşikler vardır. Bunlar hidrokinon 2-nitrokinol, nitrokinon, 4 hidroksi aseto fenon; 4 - hidroksi -3- metoksi asetofenon ve 4-hidroksi fenil - diepoksilignan (16) ve kafeik asittir (17).

d) Amino Asitler

Tohumlarda m-karboksifenilalanin ve β - pirazolilalanin; herbada n-etil asparagin (18) bulunur. Ayrıca köklerde allantoin (19) vardır.

e) Yağ Asitleri

Köklerde, yapraklarda ve meyvelerde yağ asitleri bulunmuştur. Bunlar laurik, miristik, palmitik, linoleik ve linolenik asitlerdir (9).

FARMAKOLOJİK ETKİ

Bitkinin halk tıbbında alışlagelmiş kullanımını diüretik ve katartik etkisi dolayısıyla. Katartik etki Elaterinlerden ileri gelmektedir. Ancak sinüzite ve habis tümörlere karşı da kullanılmaktadır.

a) Antitümoral aktivite:

1952'den beri bitkinin antitümoral etkisi bilinmektedir (20). Belkin ve arkadaşları farelerde in sitü yapılan deneyler sonucu E. elaterium ekstrelerinin aktif olduğunu görmüşlerdir. Subkutan uygulamada α - Elaterin (Kukurbitasin E) nontoksiktir ancak aktivitesi de o ölçüde düşüktür. β - Elaterin (Kukurbitasin B) subkutan uygulamada yüksek aktivite göstermiş, ancak bu bileşiğin de toksisitesinin fazla olduğu anlaşılmıştır (20). Subkutan verilmiş aktivitesi düşük olan α - Elaterin intraperitoneal uygulamada yüksek aktivite göstermektedir. Ancak her iki uygulamada da aktivitesi çok olan β - Elaterin'dir.

α - Elaterin'den türetilen elateridin bileşiminde de aktivite bulunmuştur. Daha sonraları Elaterisin A (Kukurbitasin D) ve Elaterisin B (Kukurbitasin I) nin de aktif oldukları saptanmıştır (21).

Bryonia alba L. bitkisiyle yapılan çalışmalarda Kukurbitasin B, D, E, L ve I de aktivite bulunduğunu göstermiştir.

Ulubelen ve arkadaşları bitkinin sulu ekstrelerinde belirgin aktivite saptamışlar, aktif fraksiyonlarda Elatericin A ve B yanında bir çok kukurbitasin heterozidi bulmuşlardır. Antitümoral etkiye kukurbitasin heterozitlerinin katkısını gösteren bu çalışmalar sürdürülmektedir (22).

b) Sinüzite tedavisinde:

Bitkinin meyvelerinden elde edilen sıvı, halk arasında buruna çekilmek şeklinde sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak sıvının iritan karakteri önemli bir sakıncadır. Gönüllüler üzerinde yapılan bir incelemede hastaların % 70 kadarında genel bir düzelme saptanmıştır (23). Etki mekanizması açıkça bilinmemektedir.

KAYNAKLAR :

1. Baytop, T., "Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri", İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, (1963).

2. Konopa, J., "Antitumour substances from Bryonia alba", Neoplasma, 13 (3), 335-8 (1966).
3. Konopa, J., Matuszkiewicz, A., Hrabowoka, M., Onoszka, K., "Cucurbitacins, Cytotoxic ant Antitumour Substances from Bryonia alba L.", Arzneim. Forsch. 24 (11), 1741-43 (1974).
4. Konopa, J., Matuszkiewicz, A., Zielinski, J., "Cucurbitacins, Cytotoxic and Antitumour Substances from Bryonia alba L.", Arzneim. Forsch. 24 (10), 1554-56, (1974).
5. Lavie, D., Szinai, S., "The Constituents of Ecballium elaterium L. II. α - Elaterin" J. Am. Chem. Soc. 80, 707-710 (1958).
6. Baykut, M., Biran, M., Okçuoğlu, N., "Some Investigations in the Properties of Ecballium elaterium and its Constituents", Chimica Acta Turcia 7, (57-85) (1979).
7. Rao, M., Meshulam, H., Lavie, D., "Constituents of Ecballium elaterium, Cucurbitacins and hexanorcucurbitacins", J. Chem. Soc. Perkin Tras 1, 22, 2252-6 (1974).
8. Gonzales, B.R., Panizo, F.M., "Composition of Ecballium elaterium II. Separation of free cucurbitacins", An. Real. Soc., Espan. Fis., Quim, Ser. B, 63, 9-10 959-64 (1967); ref. CA 68, 6124 u (1968).
9. Gonzales, B.R., Panizo, F.M., "Composition of Ecballium elaterium, I. introduction", An. Real. Soc. Espan. Quim. Ser. B. 62, (4-5), 553-62 (1966), ref: CA 65, 18985 h (1966).
10. Saifert, K., Elgamal, MHA, "New Cucurbitacin glucosides from Ecballium elaterium L.", Pharmazie, 32 (10), 605-6 (1977).
11. Balbaa, S.I., Zaki, A.V., El-Zalabani, Ş.M., "Qualitative Study of the cucurbitacins content of Ecballium elaterium growing in Egypt.", J. Pharm. Sci., 19 (1-4), 253-9 (1978); ref. CA, 94, 205413 z (1981).
12. Balbaa, S.I., Zaki, A.Y., El-Zalabani S.M., "Cucurbitacin content in the different organs of Ecballium elaterium" Cultivated in Egypt.", J. Pharm. Sci., 20 (1-4), 221-8 (1979) i, ref. CA. 97, 212710 j, (1982).

13. Gonzales, B.R., Panizo, F.M., "Structure of a new sterol from *Ecballium elaterium*", An. Real. Soc., Espan. Fis. Quim., Ser (B), 63 (12), 1123-36 (1967), ref. CA 68, 78485 k (1968).
14. Hylands, P.J., Oskoui, M.T., "The Structure of Elasterol from *Ecballium elaterium*" *Phytochemistry*, 18, 1543-1545 (1979).
15. Hylands, P.J., Oskoui, M.T., "Seasonal Sterol variations in *E. elaterium*", *Plant. Med.* 37 (1), 37-44 (1979).
16. Rao, M., Lavie, D., "Constituents of *Ecballium elaterium*. Phenolics as minor components", *Tetrahedron*, 30 (18), 3309-3313 (1974).
17. Hegnauer, R., "Chemotaxonomie der Pflanzen, Band III, Birkhauser Verlag Basel und Stuttgart (1964).
18. Dunnell, P.M., Fowder, L., "Amino acids of seeds of Cucurbitaceae" *Phytochemistry*, 4 (6), 933-44 (1965). Ref. CA. 64, 8643 d (1966).
19. Constantinescu, E., Pisiarasu, N., Istuder, V., Farstner, S., "Allantoin, an important factor in the therapeutic action of some plant products", *Herba Hung.* 8 (3), 101-6, (1969). Ref. CA. 73, 101980 g (1970).
20. Belkin, M., Fitzgerald, D.B., "Tumour-damaging capacity of plant materials, plants used as cathartics" *J.Nat. Cancer Inst.* 13, 139 (1952).
21. Lavie, D., Willner, D., "The Constituents of *Ecballium elaterium* L. III. Elatericin A and B", *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 710-11 (1958).
22. Ulubelen, A., Anil, D., Erbençi, T., Bilir, A., "Cytotoxic Effect of the Glycosides Obtained from *Ecballium elaterium* on the S-Phase of L-Strain Cells.", Abstracts of the Third International Conference on Islamic Medicine" Abstracts 28th Sept., 2nd. Oct. 1984.
23. Seziç, E., Kaya, S., Aydan, N., "Ecballium elaterium Meyvelerinin Sinizüte Etkisi", IV. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, (bildiri özetleri) Eskişehir 2-29 Mayıs 1982