

## SAPONozİTLERİN BİYOLOJİK ETKİ VE KULLANILIŞLARI - II

Erdem YEŞİLADA\*

### ÖZET

Bu çalışmada saponozitlerin özel etkileri içinde olan antiinflamatuvar, antiviral, antikanserijen etkileri ile Santral Sinir Sistemi üzerine olan etkiler gözden geçirilmiştir.

### THE BIOLOGICAL EFFECTS AND USAGE OF SAPONINS-II

#### SUMMARY

In this paper, the antiinflammatory, antiviral, anticancer and, central nervous system effects of saponins has been reviewed.

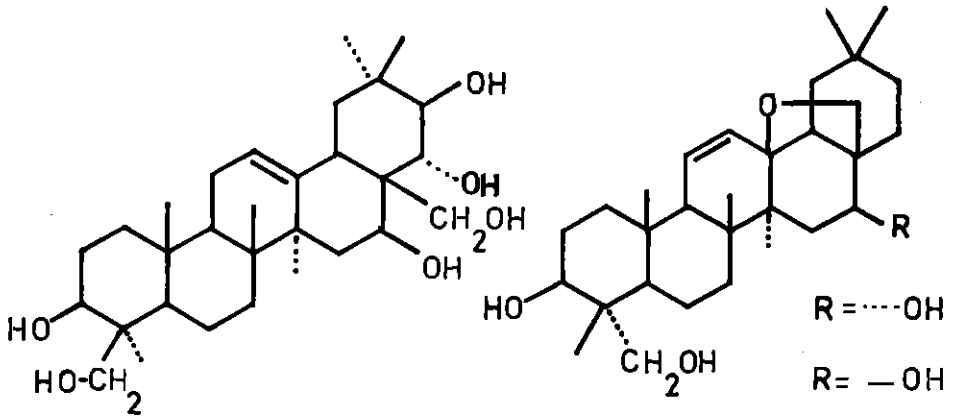
## II. ÖZEL ETKİLER

### A. Antiinflamatuvar, Antiöksudatif ve Antiödem Etki

Yapılan araştırmalar, çok sayıda saponozitin antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Aesculus hippocastanum tohumlarından elde edilen ve tedavide en çok kullanılan saponozit olan eskinin kuvvetli bir antiinflamatuvar, antiöksudatif ve ödem giderici olduğu ve kristalize formu halinde, özellikle Avrupa ülkelerinde, intravenöz yolla tedavide kullanıldığı bilinmektedir. Saponozitlerin hemolitik aktiviteleri nedeniyle intravenöz olarak kullanılmaları ile toksik etkiler gösterdiği düşünülürse, eskinin bu yolla kullanılabilmesi önemli bir özelliktir. VOGEL ve ark.(1) eskinin intravenöz yolla verildiğinde süratle serum albümini

ile bağlandığını ve bu nedenle toksisitesinin oldukça az olduğunu ileri sürmüşlerdir. WULFF(2) eskinin tek bir madde olmayıp, 30 kadar ester yapısında saponozitin karışımı olduğunu tespit etmiştir. Ester saponozitlerin hemolizan etkisinin düşük olması, intravenöz yolla verildiklerinde toksisitenin az olmasını açıklayan diğer bir etkidir. Araştırmacılar eskinin intravenöz olarak verildikten 8 saat sonra antiödem etkisini göstermeye başladığını, 16 saatte maksimum etkiye eriştiğini ve yaklaşık % 40'ının değişmeden böbreklerden ithah olduğunu bildirmişlerdir(2). Eskinin, antiöksudatif ve antiinflamatuvar etkisi, bozuk kapiler permeabilitenin düzeltilmesi suretiyle göstermektedir(3). Bu nedenle, eskinin varis ve tromboz gibi damar hastalıklarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. YAMAHARA ve ark.(4), A.turbinata ekstrelerinin fenilbutazonun

\* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dah, Sıhhiye-ANKARA



**-Protoeskigenol-**

1/5'i kuvvetinde antienflamatuar etkisi bulunduğunu ortaya çıkarmıştır.

*Camelia sinensis* (Theaceae) bitkisinin tohumlarında bulunan theasaponinler de eskine benzer yapıda ester saponozitlerdir. VOGEL ve ark.(5), bu saponozitlerin de kuvvetli antioksidatif aktivite gösterdiğini, ancak toksisitelerinin oldukça yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Eskinin, özellikle Batı tababetinde tercih edilen bir saponozit olmasına karşılık, Uzak Doğu tababetinde de saponozit taşıyan bazı drogların antienflamatuar etkilerinden yararlanılmaktadır. Bunların arasında *Bupleurum falcatum*, *Phytolacca americana*, *Platycodon grandiflorum*, *Cos-*

*tus spec.* ve *Akabia quinata* en çok bilinenleridir.

*Radix Bupleuri*, *Bupleurum falcatum*, *B.chinense*, *B.scorzoneraefolium* (Umbelliferae) bitkilerinin köklerinden elde edilen ve Çin tababetinde çok önemli droglardan biridir. Drog üzerinde yapılan çalışmalar sonunda oleanan tipi aglikona sahip üç temel saponozitin bulunduğu tespit edilmiştir: saikosaponin A, C ve D(6). YAMAMOTO ve ark.(7), bu üç saponozitin antienflamatuar etkisini sıçanlarda pamuk-pelet yöntemi ile incelemişlerdir. Neticeler Tablo 1'de verilmiştir. Tablodan

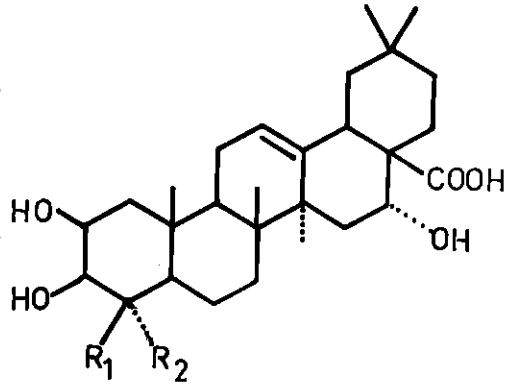
**Tablo 1. Saikosaponin A, C ve D'nin Pamuk-pellet Yöntemi ile Antienflamatuar Etkileri(7)**

Saponozitler	sıçan sayısı	Vücut ağırlığı (g)	Pamuk-pelet ağırlığı (mg)	Adrenal bez ağırlığı (mg)
Kontrol	5	182-188	83	62
Saikosaponin A (0.3mg/100g/gün x 5)	5	192-198	51	61
Saikosaponin C (0.2mg/100g/gün x 5)	5	180-192	75	58
Saikosaponin D (0.3mg/100g/gün x 5)	5	184-200	45	67

da görüldüğü gibi saikosaponin A ve D nin etkili olmasına karşılık, A halkasında farklı olarak CH<sub>2</sub>OH grubu taşımayan saikosaponin C etkisizdir. Bütün bu deneyler sırasında adrenal bez ağırlığında bir değişme olmaması, bu saponozitlerin adrenal bez üzerinde herhangi bir yan tesirinin bulunmadığını düşündürmektedir. Araştırmacılar, saikosaponinlerin i.m. yolla verildiklerinde gösterdikleri antiinflamatuar etkiyi, oral yolla ancak 10 misli dozda gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bunun nedeni saponozitlerin genel olarak barsaklardan absorpsiyonunun zayıf olmasıdır(8). YOKOYAMA ve ark.(9), bitkinin saponozitlerinin antiinflamatuar etkisinin, bu saponozitlerin antiviral aktivite, kortikosteron salınımına neden olan aktivite ve hemolizan özellikleri ile paralellik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Gerçekten de, yüksek antiinflamatuar aktivitesi tespit edilen saikosaponin A ve D'nin, daha az olarak da aglikonlarının, kortikosteron salınımına neden olan aktivite göstermelerine karşılık, saikosaponin C ve 13β-28-epoksioleanen köprüsünün parçalanması ile meydana gelen sekonder saponozitler, saikosaponin B<sub>1</sub>—B<sub>4</sub>'ün, bu tip etkilerinin 1/8-1/50 arasında daha zayıf olduğu gözlenmiştir. Epoksi köprüsünden başka kortikosteron salınımına neden olan diğer bir fonksiyonel grup da C<sub>16</sub>-OH grubudur. Saikosaponin D, 16α-OH grubu taşımaktadır ve 16β-OH grubu taşıyan saikosaponin A dan 3 defa daha kuvvetli aktivite gösterir. Araştırmacıların belirttiği diğer bir nokta ise, oral kullanımda saikosaponin A'nın etkisini aynı intraperitoneal yolla tatbik edildiğinde olduğu gibi göstermesine karşılık, saikosaponin D, mide asidi gibi zayıf asit konsantrasyonda bile, epoksi köprüsünün açılması ile etkisiz hale geçmektedir. IMAOKA(10), R.Bupleuri'nin dekstran ve kroton yağı ile meydana getirilen ödemlerde de oral yolla kuvvetli antiödematif aktivite gösterdiğini bildirmiştir.

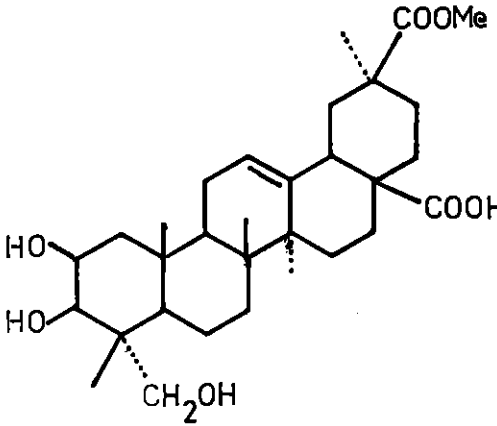
R.Platicodi, antiinflamatuar etkili Çin reçetelerinin büyük bir çoğunluğunda R.Bupleuri ile birlikte kullanılan bir drogtur. Platyodon grandiflorum (Cam-

panulaceae) bitkisinden elde edilen bu drog oleanolik asit yapısında platikodigenin, platikodigenik asit ve poligalasinik asit aglikonuna sahip saponozitler taşır(11). TAKAGI ve ark.(12) droğun R.Bupleuri ile birlikte yer aldığı preparatların kuvvetli antiinflamatuar aktivite gösterdiğini, steroidal ve non-steroidal antiinflamatuar ajanların gastrointestinal sistem üzerindeki olumsuz etkilerinin bu preparat ile görülmediğini bildirmişlerdir.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH Poligalasinik asit
-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>2</sub> OH Platikodigenin
-COOH	-CH <sub>2</sub> OH Platikodigenik asit A
-COOH	-CH <sub>3</sub> " " B
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> " " C

Çin tababetinde ödem ve romatizma tedavisinde kullanılan Phytolacca americana (Phytolaccaceae) bitkisinin köklerinden izole edilen fitolakkasaponin ve aglikonu fitolakkageninin antiinflamatuar aktivitesi WOO ve ark.(13) tarafından incelenmiştir. Fitolakkasaponinler, parenteral olarak verildiklerinde, karragenin-ödeminde kuvvetli inhibisyon yapmaktadır. Saponozitlerin gösterdiği inhibisyonu sağlamak için aglikonun iki misli dozda kullanılması gerekmektedir. Bu da oz zincirinin antiinflamatuar etkisinin artmasında bir rol oynadığını düşündürülebilir. Fitolakkasaponinler oral yolla verildiklerinde ise,

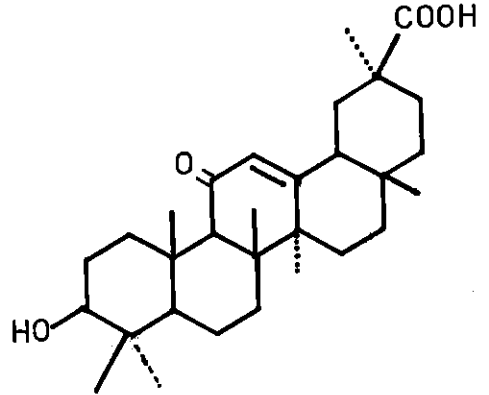


-Fitolakkagenin-

aynı etki 6 misli dozla sağlanabilmektedir. Saponozitlerin oral olarak yüksek dozda düşük toksisite göstermelerine karşılık, yüksek dozda i.m. olarak kullanılışı şiddetli timolize neden olmaktadır. Araştırmacılar fitolakkasaponinlerin antiöksudatif ve antigranülomatöz aktivitelerinin kortizon asetatları kadar ve adrenal bez üzerine etkilerinin çok düşük olduğunu bildirmişlerdir. Droğta bulunan beş saponozitten, temel saponozitler olan, fitolakkozit B'nin antiinflamatuvar etkisi, fitolakkozit E'den daha kuvvetlidir(14). Ancak her iki saponozitin aktivitesi eskine oranla daha düşüktür ve bu sıra saponozitlerin hemolitik kuvvetleri ile paralellik göstermektedir.

Ginseng (R.Ginseng) yüzyıllardan beri uzun ömür ve canlılık sembolü olarak kullanılan önemli bir saponozit droğudur. Panax ginseng (Araliaceae) köklerinden elde edilen bu droğun sadece Kore ve Çin'den sağlanabilmesi nedeniyle, ticarete başka Panax türlerinden elde edilen droğlar da Ginseng adı altında satılmaktadır (Japon Ginsengi, Amerikan Ginsengi). Japon Ginsenginin bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar, hakiki Ginseng köklerinden farklı yapıda saponozitler taşıdığını ortaya koymuştur(15): şikusetusaponin (ŞŞ) I, Ia, Ib, III, IV, V. Hakiki Ginseng droğunda dammaran tipi triterpenlerin temel saponozit yapısını oluşturmasına karşılık, Japon Ginsenginde oleanan tipi pen-

tasiklik triterpen saponozitler çoğunlukta, dammaran tipi olanlar minör kalmaktadır. Farmakolojik etkileri incelendiğinde, her iki droğun bileşimlerindeki farklılığa bağlı olarak etkilerinin de farklı olduğu görülmüştür(16). R.Ginseng'in antiinflamatuvar etkisinin zayıf olmasına karşılık, Japon Ginsengi'nin yüksek aktivite göstermesi dikkati çeken bir husustur. Yapılan araştırmalar, antiinflamatuvar etkili saponozitin ŞS-V (=Ginsenzoit R<sub>0</sub>) olduğunu göstermiştir(17). Bu saponozit 3-O-glukoz-glüküronik asit ve 28-O-glukoz bağlı bisdesmozidik yapıda bir oleanolik asit heterozitidir. Araştırmacılar ayrıca ŞS-V ve dammaran tipi ŞS-III'ün antiödem etkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir.



-Glisiretik Asit-

R.Liquiritiae (Meyan kökü), Çin tababetinde dekoksiyon, Batı tababetinde ise pilül halinde boğaz iltihaplarında kullanılmaktadır(11). FINNEY ve TARNOKY (18) droğun taşıdığı saponozit, glisirizinin kortizolün 1/8'i kuvvetinde antiinflamatuvar etkisi bulunduğunu, pamukpelet yöntemi ile, tespit etmişlerdir. Saponozitin aglikonu glisiretik asidin hemisüksinat sodyum tuzu (karbenoksolon) preparatı halinde bu potens 1/5'e kadar artabilmekte ve klinikte antiinflamatuvar ajan olarak, glisirizin merhemleri ise deri iltihapları ve aft tedavisinde kullanılmaktadır. Glisirizin ve glisiretik asitin antiinflamatuvar etkisini endojen glukokortikoidlerin etkisini kuvvetlendirerek gösterdiği düşünülmektedir. KUMAGAI ve ark.(16), molar eki-

valen miktar glisirizin ilavesi ile kortizolün  $\Delta^4$ -3-keto sisteminin redüksiyonunun % 50 inhibe olduğunu tespit etmişler ve glisirizinin, kortizolün karaciğerde metabolik inaktivasyonu azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Çin tababetinde antiinflamatuvar ajan olarak kullanılan *Akebia quinata* (Lardi-zabalaceae) gövde kabukları da oleanan yapısında saponozitler taşımaktadır: Akebozit St-e (oleanolik asit yapısında) ve Akebozit St-b, -c, -d, -f (hederagenin yapısında)(11). Ancak bu saponozitlerin etkileri üzerinde henüz ayrıntılı bir çalışma yapılmamıştır.

İncelediğimiz örnekler  $\beta$ -amirin iskeletine sahip oleanan yapısının, genel olarak, antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. GUPTA ve ark. (19)  $\alpha$ - ve  $\beta$ -amirinasetatların hidrokortizona eşit antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini ve kantitatif olarak  $\beta$ -amirinasetatların,  $\alpha$ -amirinasetatlardan daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

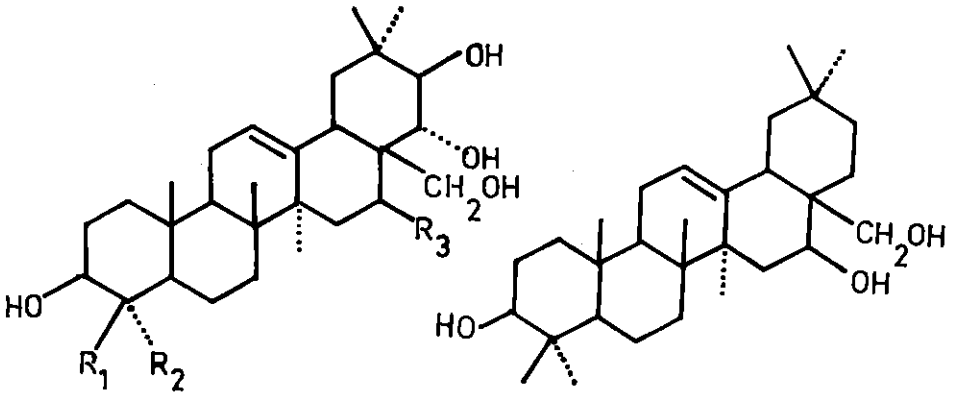
Antiinflamatuvar aktivitenin bileşiğin polaritesi ile arttığı düşünülmektedir. Nitelikli kuvvetli antiinflamatuvar etki gösteren saponozit yapıları incelendiğinde, oleanolik asit grubu platikodigenik asit, platikodigenin, poligalalik asit ve fitolakkagenin aglikonları A halkasında C-2 ve

C-3'de iki -OH grubu, C-23 veya C-24'de -CH<sub>2</sub>OH veya COOH gruplarına ilaveten, D veya E halkalarına bağlı -COOH, -OH veya -COOME gibi polar gruplar taşımaktadır.  $\beta$ -amirin türevi olan, ancak oleanolik asit yapısında olmayan saikosaponinlerde ise, yine C-3 ve C-16 da -OH, C-23 ve C-17 de -CH<sub>2</sub>OH`grupları bulunmaktadır. Eskin ve theasaponin gibi ester saponozitlerin aglikonları da C-16 -OH, C-23 veya C-24 -CH<sub>2</sub>OH gruplarına ilaveten D ve E halkalarında polar gruplar taşımaktadır. BHARGAVA ve ark.(20) fitolakkageninin antiinflamatuvar etkisini oleanolik asit ve glisiretik asit ile karşılaştırarak, fitolakkageninin diğer iki aglikondan daha kuvvetli etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgu, polarite ile ilgili hipotezi doğrulamaktadır.

Diğer taraftan bazı steroidal saponozitlerin de antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bunların arasında Hint Ayurvedik bir drog olarak kullanılan *Costus speciosus* (Zingiberaceae) rizomlarının yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir(21).

## B. Antiviral Etki

*Gymnema sylvestre* (Asclepiadaceae) yapraklarından izole edilen açillenmiş



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	— OH	Gimmemagenin
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	... OH	Theasapogenol A
-CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>3</sub>	-- OH	Protoeskigenol

-Primulagenin A-

$\beta$ -amirin heteroziti yapısındaki gimnemik asit A, in vivo ve in vitro olarak, antiviral aktivite gösterdiği tespit edilen ilk triterpen saponozittir(22). RAO ve ark.(23) gimnemik asit ve benzer yapıdaki triterpen saponozitlerin, influenza A<sub>2</sub>-Japan 305 virüsü üzerindeki etkilerini inceleyerek, antiviral aktiviteye etki eden bazı yapı özelliklerini şu şekilde sıralamışlardır:

1. İncelenen açillenmiş  $\beta$ -amirin iskeletine sahip triterpen saponozitlerin büyük bir çoğunluğu, in vitro olarak, influenza A<sub>2</sub> virüsü üzerinde antiviral aktivite göstermektedir.

2.  $\beta$ -amirin iskeletinde açıl grubuna ilave olarak veya bu grup yerine, aldehit veya karboksil grubu veya her ikisinin birden bulunması halinde antiviral aktivite bariz bir şekilde azalmaktadır.

3.  $\beta$ -amirin iskeletindeki bir değişiklik, mesela,  $\Delta^{12(13)}$  yerine  $\Delta^{11,13(18)}$  dien yapısı (saikosaponin B), antiviral aktiviteyi tamamen ortadan kaldırmaktadır. Ancak saikosaponin A da olduğu gibi  $\Delta^{12(13)}$  yerine  $\Delta^{11(12)}$  ve 13,17-konumunda metilenoksi grubunun bulunması halinde etki devam etmektedir.

4. Serbest gimnemik asidin açillenmiş türevlerinin antiviral aktivite göstermesi, oz zincirinin bu etkide bir rolü olmadığını ortaya koymaktadır. Nitekim gimnemik asit A'da oz zincirinde bulunan glukuronik asidin metillenmesi ile antiviral aktivitede hiç bir değişiklik görülmemiştir.

5.  $\beta$ -amirinin polihidroksi (gimnema-genin) ve poliasetil (gimnema-genin ase-

tat) türevleri, in vitro olarak, influenza virüsüne etkisizdir.

Araştırmacıların incelediği saponozitler içinde gimnema-genine benzer yapı gösteren eskin, teasaponin ve primulasaponinin antiviral aktiviteleri, sentetik bir antiviral ajan olan amantadine yakın bulunmuştur.

Tablo 2'de antiviral aktiviteleri tespit edilen bazı saponozit taşıyan bitkiler görülmektedir. Bunlardan G.glabra'dan elde edilen glisirizinin, merhem halinde, klinikte aft ve benzeri viral lezyonların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.

DHAR ve ark.(24), Hindistan'da halk ilacı olarak kullanılan Vernonia cinerea (Compositae) bitkisinin % 50 etanolü ekstraktlarının Ranikhet virüsünün sebep olduğu enfeksiyonlarda etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Saponozitlerin etkili olduğu tespit edilen virüs tiplerinden biri de Herpes simplex tip-1 (HVS-1) virüsüdür. VAN DER BERGEE ve ark.(25), Hedera helix ve Dianthus caryophyllus (Caryophyllaceae), AMOROS ve ark.(26) ise Anagallis arvensis (Primulaceae) ekstrelerinin bu virüs üzerinde kısmi bir etkisi bulunduğunu tespit etmişlerdir. SEZİK ve ark.(27), yine Caryophyllaceae familyasından Gypsophila bicolor ham saponozitlerinin HVS-1 ve HVS-2'ye, G.perfoliata'nın HVS-2'ye etkili olduğunu, G.arrostii var. nebulosa'nın HVS-2'ye ve Polygala pruinosa ssp. pruinosa'nın (Polygalaceae) ise HVS-1 ve HVS-2'ye kısmi bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu bitkilerden elde edilen ham saponozitlerin vesiküler

Tablo 2. Influenza A Virüsüne Etkili Saponozitleri Taşıyan Bitkiler

Bitki	Familyası	Literatür
Acanthaster spec., Asterias spec.	Holothuroidae	50
Yucca spec.	Liliaceae	51
Glycyrrhiza glabra	Leguminosae	52
Chenopodium anthelminthicum	Chenopodiaceae	52
Callistephus chinensis	Compositae	52

stomatik virüsü (VSV) üzerinde de kuvvetli antiviral etkisi bulunduğunu tespit etmişlerdir; *P.Pruinosa* spp. *pruinosa*, *Saponaria kotshyi* (Caryophyllaceae), *G. arrostii* var. *nebulosa*, *G.bicolor* saponozitleri bu virüs tipi üzerinde en yüksek aktiviteyi gösterirken, *G.perfoliata* ve *G.erialyx* saponozitleri de belirgin bir aktivite göstermektedir(28).

#### C. Antikanserojen Etki

TSCHESCHE ve ark.(29), saponozitlerin büyük bir çoğunluğunun in vivo olarak Walker karsinomasına karşı sitostatik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Ancak bu etkiyi sağlamak için kullanılan dozda gözlenen toksite, pratik olarak kullanılmalarını düşündürmeyecek kadar çöktür (Tablo 3). Bununla beraber, bazı saponozit taşıyan drogların veya saponozitlerin tedavide kullanıldığı görülmektedir. *Betula* türlerinin üzerinde yetişen *Inonotus obliquus* isimli bir mantar türü, Rusya'da "tchaga" adı altında halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu drogtan izole edilen 22 -hidroksi lanosterol yapısındaki triterpendiolün (inotodiol) droğun aktif maddesi olduğu düşünülmektedir(31). Üzerinde ümitle durulan ve klinik deneylerin devam ettiği diğer bir saponozit ise aserotin ve aserozindir(32). Ester yapıda-

ki bu saponozitlerin tümör önleyici ve tedavi edici değerlerinin yüksek olduğu belirtilmektedir.

Araliaceae familyasının bazı bitkilerinden izole edilen saponozitlerin de antitümör aktivitesi bulunmuştur. ARICHI ve ark.(32) Ginseng köklerinden izole ettikleri saponozitlerin mide kanserinin tedavisinde etkili olduğunu, ginsenoit Rg<sub>1</sub> ile farelerde sarkoma 180'e karşı 50 mg/kg dozda 7 günde % 52 tümör inhibisyonu sağlandığını bildirmişlerdir(33). HAYASHI ve ark.(34), 62 yaşında mide kanserli bir hastaya 2 ay süre ile 200 mg/gün dozda ginsenoit Rg<sub>1</sub> ve ginsenoit Rb<sub>1</sub> verilmesi ile son derece olumlu sonuçlar elde etmişlerdir.

WU ve ark.(35), Çin tababetinde kullanılan *Anemone raddeana* (Ranunculaceae) bitkisinden izole ettikleri dört saponozitten oleanolik asit-3-O- $\alpha$ -L-ramnopyranozida (1  $\rightarrow$  2) -  $\alpha$ -D-glukopiranozido (1  $\rightarrow$  2)  $\alpha$ -D-arabinopiranozit yapısındaki saponozitin asitli hematomanın gelişimini % 81 oranında önlediğini tespit etmişlerdir. LIU ve ark.(36), *Entada phaseoloides* (Leguminosae), OSAKA ve ark.(37) ise aynı familya bitkisi *Soja hispida*'dan izole ettikleri saponozitlerin sitostatik aktivitesi bulunduğunu klinik deneylerle ortaya koymuşlardır.

Tablo 3. Saponozitlerin Sitostatik Aktivitesi ve Toksisitesi(30).

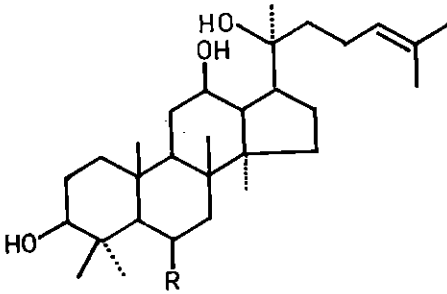
Madde	DE <sub>50</sub> (mg/kg)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Eskin	20	36
Siklamin	10	20
Seneg'in (karışım)	1.5	3
Primulasaponin	40	70
$\alpha$ -Hederin	4	80
Parillin	50	80
Kilayozit	—	0.68
Hederakozit C	—	50

DE<sub>50</sub> = Parenteral olarak verildikten sonra, işleme tabi tutulmamış kontrol hayvanlarına göre, sıçanlarda Walker karsinomunun gelişimini % 50 durduran dozdur.

#### D. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki

Saponozit taşıyan bazı drogların SSS üzerinde stimulan ve depresan etkileri nedeniyle kullanıldığı bilinmektedir. Ancak SSS üzerinde etkisi bakımından en ilginç drog R.Ginseng'tir. Bu drog SSS stimüle ve deprese eden saponozitleri birarada taşımaktadır. R.Ginseng tedavide yaygın olarak kullanılmasına rağmen aktif bileşikleri üzerinde son yıllara kadar kayda değer bir çalışma yapılamamıştır. Nihayet 1974 yılında SANADA ve ark.(38), Kore Ginsenginin köklerinden 10 kadar saponozit izole ederek yapılarını tayin etmişlerdir. Bu maddelerden Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rc, Rd, 20-S-protopanaksadiol; Rf, Rg<sub>1</sub>, Rg<sub>2</sub>, ...

Rg<sub>1</sub> ve Rg<sub>2</sub> ise 20-S-protopanaksatriol yapısındadır. Droğta oleanolik asit yapısındaki tek saponozit ginsenoit Ro ise az miktarda bulunmaktadır.



R = H      Protopanaksadiol  
R = OH     Protopanaksatriol

TAKAGI ve ark.(39), droğun taşıdığı saponozitlerden ginsenoit Rg<sub>1</sub>'in yorgunluk giderici (antifatigue) ve SSS stimulanı aktivite, buna karşılık ginsenoit Rb<sub>1</sub>'in SSS sedatifi ve trankilizan aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ginsenoit Rb<sub>1</sub>, i.p. olarak farelere 70 mg/kg dozda verildiğinde hegzobarbitalin hipnotik etkisini uzatmaktadır(40). LEE(41) droğun SSS stimüle edici etkisinin ise amfetaminden farklı olduğunu bildirmiştir.

Ticarette gerçek Ginseng droğu yerine satılan Japon Ginsenginin farklı yapıda saponozitler taşıdığı ve gerçek Ginseng

köklerinde bulunan dammaran tipi triterpen saponozitler yerine, oleanan tipi saponozitler ihtiva ettiğinden daha önce bahsetmiştik. Nitekim SAITO ve ark.(42) Japon Ginsenginde bulunan şiketsusaponinlerin yorgunluk giderici ve SSS stimulanı aktivite göstermediğini, sadece ŞS-III'ün sedatif ve orta derecede bir trankilizan aktivitesinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle Japon Ginsenginin sadece gastrointestinal bozukluklarda kullanılabileceği, Kore Ginsengi gibi ruhi depresyonlarda kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır.

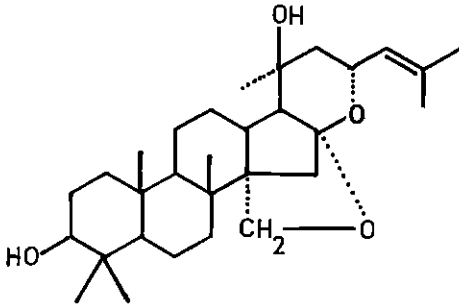
R.Ginseng üzerinde yapılan bu çalışmalar, Çin Materia Medica'sı olan Shin Mung T'sao Ching'de 1800 yıl kadar önce Ginseng için verilen bilgileri doğrulamaktadır. Şöyle ki "Ginseng beş duyunun tedavisi için kullanılır, ruhu dinlendirir, heyecanı engeller, sıkıntı ve ıstırapı durdurur (ginsenoit Rb<sub>1</sub>'in sedatif ve trankilizan etkisi), fena etkiyi giderir, gözleri parlatır, zihinsel kavramayı ve zekayı artırır (ginsenoit Rg<sub>1</sub>'in SSS stimulanı aktivitesi)(16).

Ginseng ile aynı familya bitkisi olan *Aralia mandshurica*'dan (*Araliaceae*) izole edilen aralozit A, B ve C'nin i.v. yolla tavşanlarda beyin elektrik aktivitesini belirgin bir şekilde stimüle ettiği bildirilmiştir(43). SOKOLOV(44), i.v. yolla kloralhidrat veya sodyum barbital verilmiş tavşanlara, 30-60 dakika sonra, aralozit A, B, C karışımının enjeksiyonu ile EEG'nin normale döndüğünü; Kâfur, korazol gibi analeptiklerin verilmesi ile tavşanların beyin elektrik aktivitelerinde gözlenen desinkronizasyonun, bu saponozitlerin ayrı ayrı enjeksiyonu ile kuvvetlendiğini ortaya koymuşlardır(45). *Echinopanax elatum*, familyanın tonik olarak kullanılan bir başka bitkisidir.

*Araliaceae* familyası dışında, saponozit taşıyan bir çok bitkinin de fiziki gücü artırdığı ve tonik olarak kullanıldığı dikkati çekmektedir. *Glycyrrhiza glabra*, *Astragalus membranaceus* (*Leguminosae*)(46), *Costus türleri*(21), *Vernonia cinerea*(47) bunların başlıcalarıdır.



Zizyphus türlerinin (Phamnaceae) tohumları, Uzak Doğu tababetinde yüzlerce yıldır hipnotik, sedatif ve "sinir sistemi toniği" olarak uykusuzluk ve sinirsel rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. SHIBATA ve ark.(48), *Z. jujuba* var. *spinosa* tohumlarından jujubozit A ve B ismini verdikleri, Ginseng saponozitlerine benzer yapıda dammaran tipi triterpen saponozitler izo-



-Jujubogenin-

le etmişlerdir. Bu maddelerin aglikonu jujubogenini taşıyan benzer yapıda saponozitler, aynı ailesi bitkileri, *Hovenia dulcis* kök kabukları (hovenozitler)(11), *Columbina asiatica* yaprakları(49) ile bir Hint Ayurvedik droğu olan *Bacopa monniera* (Scrophulariaceae)(50) herbalarından da izole edilmiştir. TAKAGI ve ark.(51) jujubozit ve hovenozitlerin sedatif ve kuvvetli trankilizan etkileri bulunduğunu, ancak Çin tababetinde hiptonik olarak kullanıldığı kayıtlı olduğu halde bu etkinin tespit edilemediğini bildirmişlerdir. WAGNER ve ark.(49), jujubogenin heterozitlerinin farelerde refleks hareketleri, düşük dozlarda bile, azalttığını, amfetamin ile antagonist ve klordiazepoksit ile sinerjistik aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Kuvvetli sedatif etkisi tespit edilen başka bir drog ise *R.Bupleuri*'dir. Droğun taşıdığı saponozitler üzerinde yapılan çalışmalar, heksobarbital sodyumun etki süresini uzattığını(10) ve metamfetamin hidroklorürün farelerde refleks motor aktiviteye olan etkilerini azalttığını göstermiştir(52).

TAKAGI ve ark.(53) *R.Platycodi* droğunun da santral depresan aktivitesinin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Benzer

yapıda saponozitler taşıyan *Polygala tenuifolia* (Polygalaceae) kökleri, Çin tababetinde "Yuan chi", Japonya'da "Onji" adı altında, sedatif ajan olarak sinirsel gerginliklerde yüzyıllardır kullanılmaktadır (16).

*Platycodon grandiflorum* ve *Polygala tenuifolia* bitkilerinde bulunan poligalasinik asit ile aynı fonksiyonel grupları, aynı konumlarda taşıyan, ancak farklı olarak  $\alpha$ -amirin türevidir olan asiatic asit heterozitlerini taşıyan *Centella asiatica* (Umbelliferae) sedatif etkisi tespit edilen diğer bir bitkidir(54).

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu bölümde saponozitlerin bazı özel etkilerinin incelenmesi yapılmış ve bu etkiler arasında antiinflamatuvar, antioksidatif, antiödem, antiviral ve antikanserojen etkiler gözden geçirilmiştir. Yine saponozitlerin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri bir bölüm olarak incelenmiştir. Bundan önce yayımlanan bölüm ile, bundan sonra yayımlanacak bir başka makale içinde saponozitlerin genel ve özel etkileri bir bütün halinde tartışılacaktır.

## KAYNAKLAR:

1. Vogel, G., Marck, M., Oertner, R., Zur Frage der Wertbestimmung Antiexudativ Wirkender Pharmaka, *Arzneim. Forsch.* 18, 426-29, 1968.
2. Wulff, G., Tschesche, R., Über Triterpene XXVI. Über die Struktur der Roskastanien-saponine (Aescin) und die Aglykone Verwandter Glykoside, *Tetrahedron* 25, 415-436, 1968.
3. Meyer, B.J., Kaffarnik, H., Enteral Resorption of Escin, *Arzneim-Forsch.* 20, 147-8, 1970.
4. Yamahara, J., Shintani, Y., Konoshima, T., et. al. Biological Active Principles of the Crude Drugs II. Antiulcerogenic and Antiinflammatory Actions of the Crude Drugs Containing Saponin, *Yakugaku Zasshi* 95, 1179-82, 1975.
5. Vogel, G., Marck, M.L., Oertner, R., Zur Pharmacologie des Teesamen-saponins, eines Saponingemisches aus *Thea sinensis* L., *Arzneim-Forsch.* 18, 1466-67, 1968.

6. Kubota, T., Hinoh, H., The Constitution of Saponins Isolated From *Bupleurum falcatum* L., *Tetrahedron Letters* 303-06, 1968.
7. Yamamoto, M., Yamamura, Y., Kumagai, A., Antiinflammatory and Metabolic Actions of Saikosaponins A, C and D., *Rep.Sympl.Japan. Chinese Drugs* 4, 41-49, 1970.
8. Yamamoto, M., Kumagai, A., Yamamura, Y.A., Structure and Action of Saikosaponins Isolated From *Bupleurum falcatum*. I. Antiinflammatory Action of Saikosaponins, *Arzneim-Forsch.* 25, 1021-23, 1975.
9. Yokoyama, H., Hiai, S., Ouri, H., Chemical Structures and Corticosteron Secretion-inducing Activities of Saikosaponins, *Chem. Pharm. Bull.* 29, 500 4, 1981.
10. Imaoka, I., Comperative Studies on the Pharmacological Properties of *Bupleuri Radix*, *Shikoku Igaku Zasshi* 26, 1-14, 1970.
11. Shibata, S', Saponins With Biological and Pharmacological Activity, *Proceedings of the First International Congress on Medicinal Plant Research, Section A, Mnnih (B.Almanya)*, 177, 1977.
12. Takagi, K., Lee, E.B., Pharmacological Studies on *Platycodon grandiflorum* A.DC.II. Antiinflammatory Activity of Crude Platycodin. Its Activities on Isolated Organs and Other Pharmacological Activities, *Yakugaku Zasshi* 92, 961-68, 1972.
13. Woo, W.S., Shin, K.H., Antiinflammatory Action of *Phytolacca* Saponins, *Yakhak Hoe Chi* 20, 149-55, 1976.
14. Shin, K.H., Woo, W.S., Lee, C.K., Antiinflammatory Action of *Phytolaccosides*, *Kor.J.Pharmacog.* 10, 73-77, 1979.
15. Kondo, N., Aoki, K., Ogawa, H., et al., Studies on the Constituents of *Panax japonici Rhizoma*. III. The Structure of *Chikusetsu-saponin III*, *Chem.Pharm.Bull.* 18, 1558-69, 1973.
16. Shibata, S., Chemistry and Biological Activities of Triterpene Glycosides in Chinese Drugs, *Koryo* 120, 81-6, 1978.
17. Lee, Y.M., Saito, H., Takagi, K., et al., Pharmacological Studies of *Panax Japonici Rhizoma* II., *Chem. Pharm. Bull.* 25, 1391-98, (1977).
18. Finney, R.S.H., Tarnoky, A.L., The Pharmacological Properties of Glycyrrhetic Acid Hydrogensuccinate (disodium salt), *J.Pharm. Pharmacol.* 12, 49-58, 1960.
19. Gupta, M.B., Bhalla, T.N., Tangri, K. K., et al., Biochemical Study of the Antiinflammatory Activity of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amyrinacetate, *Biochem. Pharmacol.* 20, 401-05, 1971.
20. Bhargava, K.P., Gupta, M.B., Gupta, G.P., et al., Antiinflammatory Activity of Saponins and Other Natural Products, *Ind. J.Pharmacol.* 58, 724-30, 1970.
21. Pandey, V.B., Dasgupta, B., Bhattacharya, S.K., et al., Chemical and Pharmaceutical Investigation of Saponins of *Costus speciosus*, *Indian J.Pharm.* 34, 116-19, 1972.
22. Sinsheimer, J.E., Rao, G.S., McIlhenny H.M., et al., Isolation and Antiviral Activity of Gymnemic Acids, *Experientia* 24, 302-3, 1968.
23. Rao, G.S., Sinsheimer, J.E., Cochran, K.W., Antiviral Activity of Triterpenoid Saponins Containing Acylated  $\beta$ -amyrin Aglycones, *J.Pharm.Sci.* 63, 471-3, 1974.
24. Dhar, M.L., Dhar, M.M., Dhawan, B.N. et al., Screening of Indian Plants for Biological Activity. I., *Indian J.Exp. Biol.* 6, 232-35, 1968.
25. Van den Berghe, D.A., Leven, M., Mertens, F., et al., Screening of Higher Plants for Biological Activities. II. Antiviral Activity, *Lloydia* 41, 463-71, 1978.
26. Amoros, M., Fauconnier, B., Girre, L., Proprietas Antivirales du Mouron "*Anagallis arvensis*", *Primulaceae*, *Pl. Med. et Phyt.* 13, 122-33, 1979.
27. Sezik, E., Alaçam, R., Saraçođlu, İ., Herpes simplex Tip-1 ve Tip-2 Virslerine Karşı Bazı Triterpenik Saponozitlerin Antiviral Etkileri, *T.Kl.Tıp.Bil. Arařt.Dergisi* 2, 170-4, 1984.
28. idem., Vezikler Stomatit Virsine Karşı Bazı Triterpenik Saponozitlerin Antiviral Etkileri, *ibid.* 3, 127-9, 1985.
29. Tschesche, R., Wullf, G., ber die Antimikrobielle Wirksamkeit von Saponinen, *Z. Naturforsch.* 20b, 543-46, (1965).
30. Tschesche, R., Wullf, G., *Chemie und Biologie der Saponine. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, 30, 461-606, (1973).

31. Poyser, J.P., Hertbach, F.R., Ourisson, G., The Stereospecific Synthesis of Inotodiol 3  $\beta$ , 22R-Dihydroxylanosta-8, 24-diene, *Tetrahedron* 30, 977-86, 1974.
32. Arichi, S., Kubo, M., Hayashi, T., Saponins From Ginseng as Antitumor Agents, *Japan Kokai*, 78 91, 109 (Cl.A 61 K 35/78) 10 Aug. 1978, *Appl.* 77/5 491, 20 Jan. 1977, 5 pp, CA. 89, 186069 v, 1978.
33. Arichi, S., Antitumor Agent Containing Ginsenosides, *Fr. Demande* 2, 430, 234 (Cl.A 61 K 31/05) 01 Feb. 1980 *Appl.* 78/19, 902, 04 Jil. 1978. CA. 93, 53959 w, 1980.
34. Hayashi, T., Kubo, M., Antitumor Composition Comprising Saponins, *Brit. UK Pat. Appl.* 2, 035, 082 (Cl.A 61 K 31/705) 18 Jun. 1980, *Appl.* 78/27.984, 27 Jun. 1978. CA.100, 135780 k, 1984.
35. Wu, F., Zhu, Z., Study on the Chemical Composition of the Traditional Chinese Medicine, *Anemone raddeana* Regel., *Lanzhou Daxue Xuebao*, *Ziran Kexueban* 19, 188, 1983, CA.100, 135780 k, 1984.
36. Liu, W.C., Kugelmann, R.A., Wilson, R.A., et al., A Crystalline Saponin With Antitumor Activity From *Endata phaseoloides*, *Phytochem.* 11, 171-3, 1972.
37. Osaka, Y., Kenkusho, K.K., Anticancer Saponins From Soybean, *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP* 58 72, 523 (83, 72, 523) (Cl.A 61 K 35/178), 30 Apr. 1983, *Appl.* 81/172, 367, 26 Oct. 1981, CA.99, 28005 y, 1983.
38. a) Sanada, S., Kondo, N., Shoji, J., et al., Studies on the Saponins of Ginseng I. Structures Ginsensiae Ro, Rb1, Rb2, Rc and Rd., *Chem. Pharm. Bull.* 22, 421, 1974.  
b) idem, Studies on the Saponins of Ginseng. II. Structures of Ginsenoside Re, Rf and Rg2., *ibid* 22, 2407-12, 1974.
39. Takagi, K., Pharmacological Studies on Ginseng, *Proc. Intern. Ginseng Symposium Seoul* (Kore), 119-127, 1974.
40. Nabata, H., Saito, H., Takagi, K., Pharmacological Studies of Neutral Saponins of *Panax ginseng* Root, *Jap. J.Pharmacol.* 23, 29-41, 1973.
41. Lee, S.W., Effects of Ginseng (Saponin) on the Central Nervous System, *Taehan Yakrihak Chaghei* 10, 85-99, 1974, CA.83, 37829 s, 1975.
42. Saito, H., Lee, Y.M., Takagi, K., et al., Pharmacological Studies of *Panax japonici Rhizoma*. I., *Chem. Pharm. Bull.* 25, 1017-25, 1977.
43. Sokolov, S., Ya., Effect of Saponins of *Aralia mandshurica* on the Electrical Activity of the Brain, *Byul. Eksperim. Biol. i Med.* 60, 73-7, 1965, CA.64, 2618 f, 1966.
44. idem., Antinarcotic Effect of Aralosides A, B, C Saponins of *Aralia mandshurica*, *Postep. Dzledzinie Leku Rosl., Pr.Ref.Dosw. Wygloszone Symp.* 159-163, 1970, CA.79, 27423 h, 1973.
45. idem., Combined Effect of Aralosides A, B, C and Some Convulsive Analeptics on the Electrical Activity of the Brain, *Tr.Vses.Nauch.Issled.Inst.Lek. Rast.* 14, 116-29, 1971, CA.79, 27313 x, 1973.
46. Kitagawa, I., Wang, H.K., Takagi, A., et al., Saponins and Sapogenol XXXIV Chemical Constituents of *Astragali Radix*. The Roots of *Astragalus membranaceus* (1). Cycloastrogenol, the 9, 19-Cyclolanostane Type Aglycone of Astragalosides, and the Artifact Aglycone Astragenol, *Chem. Pharm. Bull.* 31, 689-97, 1983.
47. Misra, T.N., Singh, R.S., Upadhyay, J., et al., Chemical Constituents of *Vernonia cinerea*. I. Isolation and Spectral Studies of Triterpenes, *J.Nat.Prod.* 47, 368-72, 1984.
48. Shibata, S., Nagai, Y., Tanaka, O., et al., A Sapogenin of Seeds of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa*, *Phytochem.* 9, 677-79, 1970.
49. Wagner, H., Ott, S., Jarcic, K., et al., Chemistry, Carbon <sup>13</sup>-NMR Study and Pharmacology of Two Saponins From *Colubrina asiatica*, *Planta Med.* 48, 136-41, 1983.
50. Chatterji, N., Rastogi, R.P., Dhar, M.L. Examination of *Bacopa moniera*. I. Isolation of Chemical Constituents, *Indian J.Chem.* 1, 212-15, 1963.

51. Watanabe, I., Saito, H., Takagi, K., Pharmacological Studies of Zizyphus Seeds, Japan. J.Pharmacol. 23, 563-71, 1973.
52. Shibata, M., Yoshida, R., Motohashi, S., et al., Pharmacological Studies on Bupleurum falcatum. IV. Pharmacological Effects of Crude Saikosides, Saikogenin A and Sirupy Residue, Yakugaku Zasshi 93, 1660-67, 1973.
53. Takagi, K., Lee, E.B., Pharmacological Studies on Platycodon grandiflorum A.D.C.I. Acute Toxicity and Central Depressant Activity of Crude Platycodin, Yakugaku Zasshi 92, 951-60, 1972.
54. Ramaswamy, A.S., Periyasamy, S.M., Basu, N.K., Pharmacological Studies on Centella asiatica, J.Res.Indian Med. 4, 160-75, 1970, CA.74, 139113 k, 1971.