

SAPONozITLERİN BİYOLOJİK ETKİ VE KULLANILIŞLARI - III

Erdem YEŞİLADA (*)

ÖZET

Bu çalışmada saponozitlerin özel etkilerinden olan, analjezik ve antipiretik etkiler, kalp ve dolaşım sistemi, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve karaciğere olan etkiler, metabolik etkiler, böcekler ve parazitler üzerine olan etkiler ile Eczacılık tekniği ve kozmetik preparatlarda kullanılışı gözden geçirilmiştir.

THE BIOLOGICAL EFFECTS AND USAGE OF SAPONINS - III

SUMMARY

This study is aiming to discuss the analgesic and antipyretic effects, effects on heart and circulation system, gastrointestinal system, urogenital system, liver and metabolic effects and also the effects on insects and parasites and to review their use in cosmetic preparations and pharmacy techniques of Saponosites.

A. Analjezik ve Antipiretik Etki

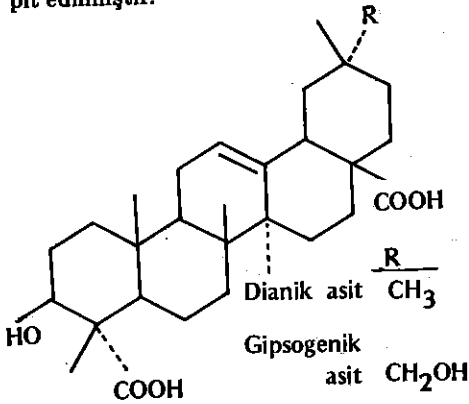
Çin tababetinde saponozit taşıyan bir çok drogun analjezik olarak eskiden beri kullanıldığı bilinmektedir (1). TAKAGI ve ark. (2) ham platikodinlerin (*R. Platycodi*), ham saikozitlerin (*R. Bupleuri*) ve *R. Liquiritiae*'den izole edilen FM 100 fraksiyonunun analjezik ve antipiretik aktivitesi bulunduğunu bildirmişlerdir. HIKINO ve ark. (3), eski bir Çin drogu olan *Dianthus superbus*

var. *longicalycinus*'un (*Caryophyllaceae*) toprak üstü kısımlarının bütanol ekstraktının analjezik etkisi bulunduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, bu ekstraktan dianozit A,B, . . . , I adını verdikleri dokuz yeni saponozit izole ederek yapılarını tayin etmişlerdir. Bu saponozitlerin etkileri incelendiğinde, gipsogenik asit yapısındaki dianozit A ve B'nin kuvvetli analjezik aktivite göstermesine karşılık, dianik asit yapısındaki dianozit C,D, ve E'nin bu tip bir aktivitesi tespit

(*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı, ANKARA

edilememiştir. Dianozit B'nin analjezik etkisi dianozit A'dan daha kuvvetlidir. Bu iki bileşik arasındaki tek fark, dianozit B'ye bir glukoz molekülünün daha bağlanmış olmasıdır. Analjezik etkisi bulunmayan dianik asit heterozitleri, gipsogenik asitten farklı olarak, C-29 da bir OH grubu taşımaktadır, bu da analjezik etkiyi ortadan kaldırmaktadır.

Ginseng köklerinin nötral saponozit fraksiyonunun analjezik ve antipiretik (4), yapraklarının ise analjezik (5) aktivitelerinin bulunduğu bildirilmiş, ancak bu etkiye sahip saponozitin hangisi olduğu hakkında ayrıntılı bir çalışma henüz yapılmamıştır. Diğer taraftan, Japon Ginsengin taşıdığı saponozitlerden dammaran tipi şikusetsusaponin III'ün antipiretik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.



B. Kalp ve Dolaşım Sistemi Üzerine Etki

Kalp ve dolaşım sistemi üzerinde etkili olduğu bilinen saponozitler içinde en önemlisi Ginseng saponozitleridir. Drogun taşıdığı saponozitlerin kalp hızında bir azalmaya neden olduğu ve sıçarlarda solunumu fazla etkilemeden kan basıncı üzerinde bifazik etki gösterdiği bildirilmiştir (6). Ginsenozitler kan basıncında önce hafif bir yükselme ve ardından düşüşe sebep olmaktadır. Bu etkiyi taşıdığı saponozitlerin hepsi göstermekle beraber, ginsenozit Rgl en yüksek akti-

vitededir. Araştırmacılar ginsenozit Rgl ve Re'nin köpeklerde gösterdiği vazodilatör etkinin, Rc ve Rb2'de çok az, Rb1 de ise hiç görülmediğini bildirmişlerdir. Diğer taraftan bitkinin yapraklarında bulunan saponozitler hipertansif aktivite göstermektedir (5). Aynı familya bitkisi, Aralia mandshurica'dan izole edilen aralozit A, B ve C'nin tavşanlarda, i.v. yolla verildiğinde, kalbin elektrik aktivitesini stimüle ettiği görülmüştür (7).

Hipotansif ve vazodilatör etkileri tespit edilen diğer saponozitler platikodinlerdir. Pentobarbital verilmiş köpeklere, bu saponozit karışımının verilmesi ile koroner ve femoral kan damarlarında kan akımı hızlanmış ve papaverine yakın bir vazodilatör etki görülmüştür (8).

Crataegus türleri (Rosaceae), halk arasında kalp üzerine etkisi dolayısıyla kullanılan bitkilerden biridir. GUSEINOV ve ark. (9), C.pentagyna meyvalarının triterpen saponozitler ve steroller taşıyan ekstresinin hipotansif, antiaterosklerotik ve kardiyotonik aktivitesinin bulunduğunu bildirmişlerdir.

Steroid saponozitlerin kalp üzerindeki etkileri, kardiyotonik heterozitlere yakın yapıları dolayısıyla, daha yüksektir. Mesela, Ruscus hyrcanus (Liliaceae) rizomlarından izole edilen ruskogenin heterozitleri (ruskozit A ve B) antiaterosklerotik ve hipotansif aktivite göstermektedir (9,10).

Saponozitlerin dolaşım sistemi üzerindeki esas etkileri kan kolesterol seviyesini düşürmelerine bağlıdır. Ruscus hyrcanus ekstresinin, aterosklerozlu insan ve tavşanlarda, kan kolesterol seviyesini düşürdüğü, aortta lipit birikmesini azalttığı ve buna bağlı olarak kalp ritmi ve solunum hızında bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (9). Benzer etkiler Dioscorea nipponica'dan (Dioscoreaceae) polisaponin ve D.caucasica'dan izole edilen diosponin isimli steroid saponozit karışımları ile de gözlenmiştir (11). Bu bileşiklerin 10 mg/kg dozda tavşanlara verilmesi ile kan kolesterol seviye-

sinin 1040 dan 320-340 mg'a düştüğü, kalp ritminin yavaşladığı, kalp kontrak-siyonlarının şiddetinin ve diürezin arttığı tespit edilmiştir. Bu saponozit karışım-ları ile bilhassa orta derecede aterosk-leroz vakalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Ginseng saponozitlerinin kan koleste-rol ve trigliserit seviyelerine etkileri, verilış yolu ve doza bağılı olarak, değı-şir. Saponozit karışımı verilen normal sıçanlarda serum kolesterol seviyesinde düşme görülürken, yüksek kolesterolü sıçanlarda oral 15 mg/kg dozda artış ve daha yüksek dozda (150 mg/kg) ise düşme meydana gelmektedir. Saponozit karışımının verilmesi ile serum trigli-

serit seviyesinde görülen düşüşün sapon-ozitin dozu ile bağılantılı olmadığı tespit edilmiştir. (12)

EVOLOKIMOVA ve ark. (13), Le-ontice eversmanni (Berberidaceae) saponozitleri ve glisiretik asidin ateroskle-roza etkisini tavşanlar üzerinde incele-mişler ve bitkinin saponozitlerinin po-tasyum glisirizattan daha belirgin bir şekilde ateroskleroza karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

C. Gastrointestinal Sisteme Etki

REVERS'in (14), 1946 yılında, klinik denemeler sonucu, R. Liquiritiae ekst-relerinin ülser tedavisinde kullanılabilece-

TABLO 1
Saponozitler ve Türevlerinin Stres Ülseri Üzerindeki Aktiviteleri (23)

Drog	Doz (mg/kg,oral)	Ülser İndeksi	İnhibisyon Oranı (%)
Kontrol	—	80.5±5.6	0
Klorpromazin HCl	20		76.4
Atropin sülfat	10		100.0
	5		92.3
R.Senegae	2000		98.5
Kontrol	—	78.9±9.0	0
Gleditchia japonica	2000		97.5
" "	saponozitleri	500	90.8
		250	50.9
R.Bupleuri	2000		60.9
Saikosaponinler	500		58.9
Kontrol	—	73.1±7.8	0
Aesculus turbinata	2000		90.5
" "	saponozitleri	500	88.0
		250	78.5
		100	10.8
" "	" dezaçil	1500	15.5
Madhuca longifolia (MeOH ekst.)	2000		95.6
	saponozit	500	90.0
		250	50.0
		100	25.0
	aglikonu	500	6.9
	(protobassik asit)		

ğini ileri sürmesinden sonra yapılan çalışmalar, glisirizinin (karbenoksolon) anti-gastrik ülser aktivitesini ortaya çıkarmıştır (15). TAKAGI ve ark. (16,17), glisirizinin pilorusu bağlanmış sıçanlarda (Shay sıçanları) ülseri inhibe ettiğini ve asetik asit verilmesi ile meydana getirilen ülseri tedavi ettiğini, deneysel olarak göstermişlerdir. Ancak glisirizinin mineral kortikoit aktivitesi nedeniyle, hastaların 1/5 inde ödem ve hipertansiyon gibi yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin giderilmesi için, TAKAGI ve ark. (16) glisirizini uzaklaştırılmış, izoflavonoit ve kalkon yapısında maddeler taşıyan FM 100 fraksiyonunu izole etmişler ve bu fraksiyonun sıçanlarda gastrik sekresyonu inhibe ederek peptik ülserlerde etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Saikozitler ve platikodinlerin de, aynı şekilde etki ederek, peptik ülser tedavisinde kullanılabilmelerinin yanı sıra (18,19), platikodinler, SSS depresanı aktiviteleri nedeniyle, stres ülseri tedavisinde de etkili olmaktadır (20).

SSS üzerinde depresan etki gösteren diğer bazı saponozit taşıyan droglar da stres ülseri tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların arasında Ginseng saponozitlerinden ginsenzoit Rb1'in (21) ve japon Ginsenginden izole edilen şikusetsusaponin -III ve IV'ün (22) stres ülserinin inhibisyonunda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu aktivitede, saponozitlerin SSS depresanı etkisi rol oynamaktadır, gastrik sekresyonun azalması söz konusu değildir (1).

YAMAHARA ve ark. (23) saponozit taşıyan bazı drogların ve saponozitlerin, sıçanlarda oral yolla, stres ülseri üzerindeki antiülserojenik aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar saponozitlerin gösterdiği yüksek inhibisyon oranının, saponozitlerin dezaçil türevleri ve aglikonlarının kullanılmasında halinde düştüğünü tespit etmişlerdir (Tablo 1).

Saponozitlerin barsaklar üzerinde önemli bir etkisi tespit edilememiştir. Ancak KAKU (6), Ginseng saponozitlerinin izole kobay ileumunda asetil

kolinin neden olduğu kontraksiyonu azalttığını, ginsenzoit Rb2 nin ise yüksek konsantrasyonda ileumun kontraksiyonuna sebep olduğunu bildirmişlerdir. Şikusetsusaponin -III ve -IV (22) ile saikozitlerin (24) intestinal motiliteyi arttırdığı gözlenmiştir.

D. Karaciğer Üzerindeki Etki

Saponozit taşıyan bazı drogların, özellikle Uzak Doğu tababetinde hepatit tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Mesela, R.Bupleurinin hepatitin neden olduğu karaciğer büyümelerinde etkili olduğu kayıtlıdır (25).

Son yıllarda, temel triterpen yapılarından biri olan oleanolik asidin antihepatotoksik aktivitesi bulunduğu tespit edilmiştir (3). HIKINO ve ark. (26,27), klinik olarak hepatit tedavisinde kullanıldığı bilinen ve oleanolik aside benzer yapıda bir saponozit olan glisirizin ve aglikonunun yüksek antihepatotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu aktivitenin oleanolik asit yapısı ile ilgili olup olmadığını tespit etmek için araştırmacılar bu defa, Dianthus superbus var. longicaly cinus herbalarından izole edilen ve oleanolik asit homoloğu gipsorgenik asit ve dianik asit yapısında saponozitlerin antihepatotoksik aktivitesini incelemişlerdir (28). Araştırma sonucunda, gipsogenik asit yapısında olan, dianozit A ve B nin, karbon tetraklorür-sitotoksiste deneyi ile, kuvvetli antihepatotoksik aktivite gösterirken, galaktozamin-sitotoksiste deneyinde (GalN) bu tip bir aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Bunun nedeni oleanolik asit ve gipsogenik asidin yüksek dozlarda kendilerinin de sitotoksik olmalarıdır.

Ginseng, HIKINO ve ark. (29) tarafından antihepatotoksik aktivitesi bulunduğu bildirilen diğer bir drogtur. Araştırmacılar, karbon tetraklorür-sitotoksiste deneyi ile, bitkide bulunan saponozitlerden 20 (R)-ginsenzoitlerin gösterdikleri aktivitenin, 20 (S)-ginsenzoitler-

den daha fazla olduğunu ve, bazı istisnaları olmakla beraber, daha az sayıda oz taşıyan prosapogeninlerin çok sayıda oz taşıyan saponozitlerden daha aktif olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak araştırmacılar bu son noktanın ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. GaIN-sitotoksosite deneyinde ise, 20(S)-ginsenzozit Rs ve 20 (S)-ginsenzozit Rhl'in antihepatotoksik aktiviteleri bulunduğu tespit edilmiş, bu saponozitlerin yüksek dozda uzun süre kullanılmaları ile sitotoksosite görülmüştür.

HIKINO ve ark.nın bu son çalışması, antihepatotoksik aktivitenin sadece oleanolik asit yapıma özgün olmadığını, aynı şartlar altında dammaran tipi saponozitlerin de bu tip aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ancak Japon Ginsenginden izole edilen şikusetsusaponinlerden oleanolik asit yapısında olanlar antihepatotoksik aktivite gösterirken, dammaran tipi olanların etkisiz kaldığı bildirilmiştir (29).

Çin tababetinde gastrit ve hepatit tedavisinde kullanılan başka bir drog *Anemone rivularis* (Ranunculaceae) kökleri üzerinde henüz farmakolojik bir çalışma bulunmamakla beraber, bitkinin köklerinden izole edilen altı saponozitten ikisinin oleanolik asit-3-O-glukozit yapısında olduğu tespit edilmiştir (30).

E. Ürojenital Sistem Üzerindeki Etki

Saponozitlerin ürojenital sistem üzerinde etkileri üç grup altında incelenebilir.

i) Diüretik Etki: Saponozit taşıyan bazı drogların halk arasında kullanılan diüretik preparatların bileşiminde yer aldığı bilinmektedir, mesela, *Akebia quinata*, *Astragalus membranaceus*, *Vigna angularis*, vs. Ancak bu etki şekli üzerinde farklı görüşler mevcuttur. Saponozitlerin, irri-tan etkileri dolayısıyla mı böbrekten idrar atılımını arttırdığı, yoksa flovanoitler gibi diüretik etkili bileşiklerin absorpsiyonunu arttırmak suretiyle mi etki ettikleri henüz aydınlığa kavuşmamıştır.

ii) Uterusa Etki: Bilhassa Afrika ve Hindistan'da yerli halk tarafından saponozit taşıyan drogların abortif olarak kullanılmaları araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Afrika'da *Combretodendron africanum* (Combretaceae) (31) ve Çin'de *Akebia eninata* bitkilerinin (25) gövde kabukları, Hindistan'da ise *Costus speciosus* rizomları (32) bu amaçla yaygın olarak kullanılan droglardır. TEWARI ve ark. (33), *C.speciosus* rizomlarının taze usaresinin izole insan, sıçan, tavşan, kobay ve köpek uteruslarının tonusunu ve ritmik kontraksiyonlarının sıklığını arttırdığını tespit etmişlerdir. PANDEY ve ark. (32, 34) bitkinin saponozitlerinin, stilbesterolesine göre çok daha düşük dozlarda, stilbesterolesine benzeri östrojenik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Oksitosik aktivitesi tespit edilen diğer iki drog, *Zizyphus türlerinin* tohumları (35) ve *Albizzia Julibrissin* (Leguminosae) (36) gövde kabuklarıdır. Her iki drogtan izole edilen saponozit fraksiyonlarının izole sıçan uterusunun kontraksiyonunu stimüle ettiği gözlemlenmiştir.

Saponozitlerin uterus üzerindeki diğer bir etkisi ise, yukarıda bahsettiğimiz etkinin tamamen tersi, antioksisitik etkidir. GAITONDE ve ark. (37) *Astragalus racemosus* (Leguminosae) bitkisinden izole edilen saponin A4'ün sıçan, kobay ve tavşan uteruslarında oksitosinin meydana getirdiği kontraksiyonları ve uterusun spontan motilitesini engellediğini bildirmişlerdir.

iii) Spermisid Etki: Bilhassa Hindistan gibi nüfusu hızla artan ülkeler, doğum kontrolünü etkin olarak sağlayabilecek maddeler üzerinde geniş çalışmalar yapmaktadırlar. Saponozit taşıyan bazı bitki ekstraktları ve saponozit karışımları antiblastosist etkileri dolayısıyla dikkati çeken bileşikler olmuşlardır.

SETTY ve ark. (38,39), Hindistan'da yetişen 16 bitkiden izole edilen saponozitlerin insan spermeleri üzerindeki etkilerini inceleyerek, *Sapindus mukorosu* (Sapindaceae) saponozitlerinin en kuvvetli spermisid aktiviteyi gösterdiğini bildir-

mişlerdir. Araştırmacılar, gözlemleri sonucu, β -amirin C-28 karboksilik asit yapısında bir aglikona belli bir sırada bağlanan oz zincirinin saponozite spermid aktivite kazandırdığını öne sürmüşlerdir. Gerçekten de, bu yapıya sahip hederagenin, basik asit, oleanolik asit türevi saponozitleri taşıyan, *Sapindus trifoliatus*, *Blighia sapida* (Sapindaceae), *Ardisia neriifolia* (Myrsinaceae), *Caltha palustris* (Ranunculaceae), *Pittosporum nighrense* (Pittosporaceae) (40), *Acacia concinna*, *Albizia procera* (41) bitkileri ve *Saponinum Purum Album* (Merck-Gypsophila spec.) (42) drogunun spermid aktivitelerinin bulunduğu tespit edilmiştir. PARKHURST ve ark. (43) oleanolik asit türevi saponozitler taşıyan *Phytolacca dodecandra* meyvalarının butanol ekstresinin 20 $\mu\text{g/ml}$ dozda verildikten 15 dakika sonra, spermlerin hareketliliğini tamamen kaybettiğini bildirmişlerdir.

F. Metabolik Etkileri

R. *Liquiritiae*, Eski Yunan tababetinde ilaçların bileşiminde tatlandırıcı olarak kullanılmıştır. Gerçekten de köklerin taşıdığı saponozitler (amonyum glisirizinat) bildiğimiz şekerden 50-100 defa daha tatlıdır ve düşük kalori değeri nedeniyle diabetes mellitus ve zayıflama rejimlerinde kullanılması düşünülmüştür. Ancak bileşiğin bazı toksik etkileri tespit edildiğinden bu amaçla kullanılamamaktadır.

Saponozitler için tatlı lezzet bir ayrıcalıktır. Genellikle acı bir lezzetleri olduğundan gıda olarak kullanılan bitkilerde, mesela ıspanak (*Spinacia oleracea*), saponozit oranının düşük olması istenir. Bununla beraber, sınırlı sayıda saponozit tatlı bir lezzete sahiptir. Bunlardan biri de osladındır. *Polypodium vulgare* (Polypodiaceae) rizomlarından elde edilen bu steroidal saponozit, şekerden 300 defa daha tatlıdır. Bu bileşiğin toksisitesi henüz incelenmemekle beraber, bitkiadaki oranının düşük olması gibi bir dezavantajı da vardır.

Glisiretik asit ve esterlerinin hipogli-

semik aktivitesi tespit edildikten sonra (44), benzer yapıda triterpenlerin de bu tip etkileri bildirilmiştir. CARRAS ve ark. (45) *Poterium spinosum* (Rosaceae) ekstralarının, TOTTE ve ark. (46) ise *Trigonella foenum-graecum* ekstralarının kan şekeri seviyesini düşürdüğünü ortaya koymuşlardır.

Bazı saponozitlerin tatlı lezzetlerine karşılık, bazı saponozitlerin tat hissini bloke edici (antisakarınik etki) aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. *Gymnema sylvestre*'den izole edilen gimnemik asit bunlardan biridir (47).

G. Böcekler ve Parazitler Üzerindeki Etki

Saponozitlerin bitkileri fitopatogen mantarlar ve böceklere karşı koruduğundan bahsetmiş ve mantarlara etki şeklini incelemiştik. Bu bölümde, saponozitlerin böcek ve parazitlere etkisi ve bu özelliklerinden insan sağlığında yararlanması incelenecektir.

1) Termisid Etki: Eski Maya ve Aztek mâbetlerinde (MS 600-900) bulunan tahta eşyaların, ortamdaki yüksek neme rağmen, günümüze kadar bozulmadan kalması araştırmacıların dikkatini çekmiştir. SANDERMANN ve FUNKE (48) bu eşyaların yapıldığı odunlarda bulunan saponozitlerin eşyayı termitlere karşı yüzyıllardır koruduğunu tespit etmişlerdir. Nitekim piyasada saponozit taşıyan bazı preparatların eşyayı termitlere karşı koruyucu olarak kullanıldığı bilinmektedir. KONDO ve ark., *Kalopanax septemlobum* (Araliaceae) (49) ve *Ternstroemia japonica* (Theaceae) (50), SHIMAMOTO ise *Shima wallichii* ssp. *liukuensis* (Theaceae) (51) bitkilerinin odunlarından anti-termitik etkili saponozitler izole etmişlerdir.

TSCHESCHE ve ark. (52) spirostanol, triterpen saponozit ve steroidal alkaloid yapısında 28 heterozit ve aglikonun termitler (Isoptera, Reticulitermes spec.) üzerindeki etkisini incelemişler ve incelenen saponozitlerin çoğunun, %0,5-3 konsantrasyonda, termitlere karşı koruyucu

aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. En yüksek termisid etki steroidal alkaloidlerde görülmüştür. Saponozit aglikonlarının aktivitesi nispeten az olmakla beraber, primulagenin, glisiretik asit, tomatin, solanidin ve solasodin (son üçü steroidal alkaloid aglikonudur) kuvvetli aktivite göstermiştir. Orta derecede bir aktiviteye sahip triterpen saponozitler içinde siklamın (*Cyclamen spec. Primulaceae*)'in etkisi oldukça yüksektir. Steroidal saponozitler ise zayıf bir aktiviteye sahiptir.

1) Molluskisid Etki: Şistosomiazis (*Schistosomiasis*), tropik ve subtropiklerde, özellikle Afrika ve Güney Amerika ülkelerinde, genel bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Hastalık durgun sulara, bilhassa baraj ve göletlerde yaşayan ve ara konakçı rolü oynayan salyangozlar vasıtasıyla yayılmaktadır. İstatistiklere göre bu gün dünyada yaklaşık 200 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu hastalıkla mücadelede kimyasal yöntemler etkin olarak kullanılmakla beraber, bu amaçla kullanılan maddelerin insan ve hayvan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri tespit edilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, daha ucuz ve zararsız olduğu düşünülen, bitkisel bileşiklerin bu amaçla kullanılabilmesi için çalışmalar yapmaktadırlar. Bazı seskiterpen, kalkan, flavonol yapısında bitkisel bileşiklerin bu tip etkileri tespit edilmişse de, en çok saponozitlerin molluskisid etkileri dikkati çekmektedir.

Phytolacca dodecandra meyvaları (53, 54) ve *Entada phaseoloides* gövde kabuklarından izole edilen saponozitler, bu tip aktiviteleri ortaya konan ilk saponozitlerdir (55). HOSTETTMANN (56), 19 oleanolik asit ve hederagenin türevi triterpen, 2 dammaran grubu saponozit ile primulik asit ve 2 steroidal alkaloid olmak üzere, 24 değişik saponozitin *Biomphalaria glabrata* üzerindeki etkisini incelemiştir. Araştırma sonucunda aglikonların ve bisdezmozidik saponozitlerin molluskisid aktivite göstermemelerine karşılık, monodezmozidik triterpenik saponozitle-

rin kuvvetli aktivitesi tespit edilmiştir. Bu özellikler bakımından molluskisid aktivite ile antifungal aktivite arasında bir paralellik görülmektedir. Nitekim, bisdezmozidik saponozitlerin C-17 COOH grubuna bağlı oz zincirinin hidrolizi ile meydana gelen monodezmozidik yapı, yüksek molluskisid aktiviteye sahiptir. Hederagenin heteroziti, aynı oz zincirini taşıyan oleanolik asit heterozitinden daha kuvvetli aktivite göstermektedir. Steroidal saponozitlerin kuvvetli aktivite göstermesine karşılık (57), steroidal alkaloid yapısındaki β -solaninin bu tip etkisi tespit edilememiştir. Spirostanol saponozitlere yakın yapıda olan tomatin ise kuvvetli aktivite göstermektedir.

ADEWUNMI ve ark. (58), inceledikleri bitki ekstrelerinden molluskisid aktivitesi tespit edilenlerin çoğunda saponozitlerin bulunduğunu bildirmişlerdir. EL HADI ve ark.(59) da, Sudan'da yetişen 50 bitki üzerinde yaptıkları benzeri bir tarama çalışması ile aynı bulguları elde etmişlerdir.

Saponozitlerin yüksek molluskisid aktiviteleri bulunmasına rağmen, henüz, bu etkilerden yararlanılamamaktadır. Çünkü saponozitler molluskisid etki gösterdikleri konsantrasyonda baraj ve göletlerde bulunan balıklara da toksik etki göstermektedir.

11) Antihelmintik Etki: Saponozitlerin büyük bir çoğunluğu antihelmintik aktiviteye sahiptir. Ancak mukoza üzerinde kuvvetli iritatan etkileri nedeniyle pratikte kullanılamamaktadır. Bununla beraber saponozit taşıyan bazı bitkilerin halk arasında antihelmintik olarak kullanıldığı bilinmektedir. Batı ve Güney-Batı Afrika'da yetişen bir ağaç olan *Albizia antihelmintica*'nın (*Leguminosae*) gövde kabukları (*C. Musannae*) yerli halk tarafından, infüzyon halinde, barsak parazitlerine, özellikle tenyalara, karşı kullanılmaktadır. Bu drog, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından halk sağlığında öncelikle kullanılması öngörülen droglar arasında, antihelmintik etkili bir drog olarak kayıtlıdır (60). TSCHESCHE ve ark. (61)'ni drogtan izole ettikleri musennin

isimli saponozitin vermisid etkisi bulunduğu tespit edilmiştir (62). Araştırmacıların inceledikleri primulik asit, eskin, digitonin gibi saf saponozitler ve Saponinum Purum Album (Merck) droğunun, museninden daha yüksek vermisid aktivite göstermesine karşılık, bu saponozitlerin mukoza üzerindeki irritan etkisi nedeniyle kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır.

H. Eczacılık Tekniği ve Kozmetik Preparatlarda Kullanılışı

R. Liquiritiae droğunun, Eski Yunan tababetinde ilaçların bileşiminde tatlandırıcı ajan olarak kullanılmalarının yanı sıra, Çin tababetinde ilaçların bileşiminde bulunan maddelerin etkilerini düzenleyici ve antidot olarak kullanıldığı görülmektedir (25). SEGAL ve ark. (63) glisirizinin bu etkisinden, preparatlarda bulunan saponozitlerin toksisitesini azaltmak amacıyla yararlanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Burada glisirizin, muhtemelen, hemolizan madde ile kolesterol gibi kompleks yaparak, saponozit veya aglikonun hemolize sebep olan konsantrasyonunu düşürmektedir. Hemolizan etkisi yüksek saponozitler veya aglikonlarının intravenöz kullanılmaları halinde gösterdikleri toksisite, bu preparatlara glisirizin ilavesi ile %50-90 arasında azaltılabilmektedir.

Son yıllarda, saponozitlerden süpozituarlarda etken maddelerin absorpsiyonunu artırmak amacıyla da yararlanılmaktadır. SIDOROVICH ve ark. (64), Patrinia scabiosaefolia (Valerianaceae) saponozitleri ile triftazin süpozituarlarında maddenin bazlardan salınımının çok daha kolaylaştığını bildirmişlerdir. TOYA ve ark. (65), sefalotin ve gentamisin taşıyan rektal preparatlarda sürfaktan olarak saponozit kullanılması ile rektal absorpsiyonun arttığını tespit etmişlerdir. Nitekim bir Japon İlaç Firması, Sapindus mukorossi (Sapindaceae) gövde kabuklarından özole ettikleri üç saponozit (saponin A,B,C) ile hazırladıkları ampisilin sodyum süpozituarlarında, kan seviyesinin 10 dakikada maksimuma çıktığını ve yavaş yavaş azal-

dığını gözlemişlerdir (66).

Saponozitler yüzey aktif bileşikler olduklarından kozmetik preparatlarda, bilhassa temizleyici özelliklerinden, yararlanır. Bu amaçla en çok kullanılan saponozit eskindir. Aesculus hippocastanum ekstreleri, eskin ve türevleri, şampuan ve losyon halinde saç ilaçlarında; krem halinde, Betula ve Hedera türleri gibi saponozit taşıyan bitkilerin ekstreleri ile birlikte, selülit tedavisinde kullanılır. Ayrıca, oral hijyende ve özellikle gingivitis ve periodontosis tedavisinde kullanılan diş macunu ve gargaraların bileşiminde, preparatın kıvamını arttırıcı ve oral kanamaları azaltıcı olarak, yer almaktadır. Diğer taraftan, hassas ciltlerin kızanıklığını giderici yüz preparatlarında; süt, krem, losyon ve jel halinde yüz ve vücut bakımı preparatlarında; güneş banyosundan önce ve sonra kullanılan vücut toniklerinde, eskinin kolesterol ile kompleksinden yararlanılmaktadır (67).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Saponozit taşıyan droğlar, gerek Batı ve gerekse Uzak-Doğu tababetinde yüz-yıllardan beri önemli bir yer tutmaktadır. Bütün sarponozitlerin, farklı derecelerde, antitusif, ekspektoran ve antifungal-antibiyotik aktivitelerinin yanında, bazı saponozitlerin, ayrıca, değişik farmakolojik aktiviteleri tespit edilmiştir. Saponozitlerin bu kadar değişik farmakolojik aktivite göstermelerine karşılık, tedavide kullanılışları, şimdilik, oldukça sınırlıdır. Bunun nedenleri, gastro-intestinal sistemden absorpsiyonlarının zayıf olması ve intravenöz olarak verildiklerinde, çoğu saponozitin, kuvvetli hemolizan özelliklerine bağlı olarak yüksek toksisite göstermeleridir. Araştırmacılar saponozitlerin bu dezavantajlarının giderilip, tedavide kullanılabilmelerinin yollarını araştırmaktadır.

Saponozit taşıyan droğların halk arasında kullanılışları yaygın olmakla beraber, halen kullanılan müstahzarlarda oldukça az sayıda saponozit yer almaktadır. Çeşitli tip preparatları ile dünyada

en çok tanınan saponozit droğu Ginseng'tir. Drog, tablet, kapsül, ampul gibi farmasötik şekillerinin yanı sıra, alkollü ekstresi (içki) ve çözünen çayı (instant tea) halinde, kuvvet verici, gençleştirici ve yorgunluk giderici, yani tonik olarak tedavide kullanılmaktadır.

Saponozit droğlarının en yaygın olarak kullanıldığı farmasötik şekillerden biri de öksürük şurup ve pastilleridir. SEZİK ve ark. (68,69) tarafından yapılan bir tarama çalışmasında, incelenen B. Almanya, İsveç, İtalya ve Fransa ilaç kataloglarında yer alan öksürük şuruplarında, R. Senegae (R.Polygalae), R. Primulae, H. Hederae Helicis, R. Liquiritiae gibi saponozit taşıyan droğların yer aldığı bildirilmiştir. Öksürük pastillerinde ise, bilhassa Succus Liquiritiae'den yararlanılmaktadır.

Saponozit taşıyan droğların yanısıra, bu droğlardan izole edilen saf saponozit ve saponozit karışımları da tedavide kullanılmaktadır. Centella asiatica'dan izole edilen asiatikozit, pomat, ampul ve tab halinde (Madecassol^R), çeşitli tip yara ve yanıklar ile lepranın ülseröz lezyonlarının tedavisinde, Glycyrrhiza glabra'dan elde edilen glisiretik asidin hemisüksinat sodyum tuzu (Karbenoksolon), tablet halinde, mide ve duodenum ülserlerinin, jel halinde ise ağız yaralarının tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı bitkiden elde edilen 18β-glisiretinik asitten dermatolojide, akut ve kronik dermatit, nörodermatit, psoriasis ve ekzema tedavisinde yararlanılmaktadır. Bir saponozit karışımı olan eskin ve sodyum eskinat tuzu, tedavide en çok kullanılan saponozitlerden biridir; tablet, draje, i.v. ampul, süpozituar, damla gibi farmasötik şekilleri halinde, antiflojistik olarak çeşitli tip ödemlerde ve dolaşım sistemi rahatsızlıklarında (varis, hemoroid, tromboflebit,...) kullanılmaktadır. Ruscus aculeatus rizomlarından elde edilen ruskogenin de, eskin gibi, alt ekstremitelerin dolaşım bozukluklarında, süpozituar ve merhem halinde kullanılmaktadır.

Saponozitlerin, belki de en önemli kullanılış alanı, diosgenin, hekogenin ve ya-

kın yapıda steroidal sapogeninlerin, mikrobiyolojik transformasyon yöntemi ile kortikosteroidlerin yarısententezinde başlangıç maddesi olmasıdır. Bu suretle, kimyasal yolla sentezi çok pahalı olan bu bileşikler çok daha ucuza elde edilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shibata,S.,Chemistry and Biological Activities of Triterpene Glycosides in Chinese Drugs, Koryo 120,81-6, 1978.
2. 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.
3. Hikinö, H.,Ohsawa,T.,Kiso,Y.,et al., Analgesic and Antihepatotoxic Actions of Dianosides, Triterpenoid Saponins of Dianthus superbus var. Longicalycinus Herbs, Planta Med. 50, 353-55, 1984.
4. a) Sanada,S.,Kondo,N.,Shoji,J.,et al., Studies on the Saponins of Ginseng. I.Structures Ginsenoside Ro,Rbl,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.
5. Saito,H.,Morita,M., Takagi, K., Pharmacological Studies of Panax ginseng Leaves, Jap.J.Pharmacol. 23,43-56, 1973.
6. Kaku, T., Kawashima, Y., Untersuchungen Über Panax ginseng C.A.Meyer. II, Yamanouchi Seiyaku Kenkyu Hokoku 3,30-44, 1974.
7. Sokolov, S. Ya., Effect of Saponins From Manchuria Aralia on the Electrical Activity of the Heart, Tr. Vses. Nauch. Issled. Inst. Lek. Rast. 14, 109-15,1971, CA. 79, 61507 y,1973.
8. Kato, H., Suzuki,S., Nakaoka, et al., Vasodilating Effect of, Crude Platycodin in Anesthetized Dogs, Japan. J. Pharmacol. 23, 709-16, 1973.

9. Guseinov, D Ya., Iskenderov, G.B., Chemical Composition and Biological Value of Saponins of Some Plants of Azerbaidzhan, *Biol. Naukl.* 15, 85-88, 1972, CA.77, 16542 d, 1972.
10. Turova, A.D., Sokolova, L.N., Iskenderov, G.B., et al., Pharmacology of Saponins of *Ruscus hyrcanus*, *Mater. Vses. Konf. Issled. Lek. Rast. Perspekt. Ikh. Ispol'z. Proizvod. Lek. Prep.* 13, 49-50, 1970, CA. 83, 534365, 1975.
11. Sokolova, L.N., Turova, A.D., Shreter, A.I., *Dioscorea nipponica*: A Source of Raw Materials For the Production of Polysaponin, an Anti-atherosclerotic Preparation, *Rast. Resur.* 4, 43-45, 1968, CA. 69, 42740 w, 1968.
12. Lim, C., Park, E.H., Rhee, D.K., et al., Studies on the Effects of Ginseng Total Saponin on Serum Cholesterol and Triglycerid Levels in Rats. *Hanguk Seanghua Hakhoe Chi.* 14, 188-98, 1981, CA. 96, 28471 k, 1982.
13. Evolokimova, N.I., Kamilov, I.K., Effect of *Leontice eversmanni* Saponins and Glycyrrhizic Acid on Experimental Atherosclerosis in Rabbits, *Farmakol. Alkaloidov Glikozidov* 222-26, 1967, CA. 70, 22304 u, 1969.
14. Revers, F.E., Has liquorice Juice a Healing Action on Gastric Ulcer, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 90, 135-39, 1946.
15. Ottenjann, R., Rösch, W., Therapie des Ulcus ventriculi mit Carbenoxolon-Natrium. Ergebnisse eines Doppelblindsuchs. *Med. Klin.* 65, 74-79, 1970.
16. Takagi, K., Ishii, Y., Peptic Ulcer Inhibiting Properties of a New Fraction From Licorice Root (F_M-100), *Arzeim.-Forsch.* 17, 1544-7, 1967.
17. Takagi, K., Okabe, S., Saziki, F.A., A New Method for the Production of Chronic Gastric Ulcer in Rats and the Effect of Several Drugs on Its Healing, *Japan. J. Pharmacol.* 19, 418-21, 1969.
18. Chatterji, N., Rastogi, R.P., Dhar, M. L., Examination of *Bacopa moniera*. I. Isolation of Chemical Constituents, *Indian J. Chem.* 1, 212-15, 1963.
19. Kawashima, K., Lee, E.B., Hirai, T., et al., Effects of Crude Platycodin on Gastric Secretion and Experimental Ulcerations in Rats, *Chem. Pharm. Bull.* 20, 755-8, 1972.
20. Takagi, K., Pharmacological Studies of Some Oriental Medicinals. *Yakhak Hoeji*, 17, 1-8, 1973.
21. Takagi, K., Pharmacological Studies on Ginseng, *Proc. Intern. Ginseng Symposium Seul (Kore)*, 119-127, 1974.
22. Saito, H., Lee, Y.M., Takagi, K., et al., Pharmacological Studies of *Panax japonici Rhizoma*, *Chem. Pharm. Bull.* 25, 1017-25, 1977.
23. Yamahara, J., Shintani, Y., Konoshima, T., et al., Biological Active Principles of the Crude Drugs II. Anti-ulcerogenic and Anti-inflammatory Actions of the Crude Drugs Containing Saponin, *Yakugaku Zasshi* 95, 1179-82, 1975.
24. Imaoka, I., Comparative Studies on the Pharmacological Properties of *Bupleuri Radix*, *Shikoku Igaku Zasshi* 26, 1-14, 1970.
25. Shibata, S., Saponins With Biological and Pharmacological Activity, *Proceedings of the First International Congress on Medicinal Plant Research, Section A. Munich (B. Almania)*, 177, 1977.
26. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., Validity of Oriental Medicines Part 51, Liver Protective Drugs 6, Assay Method for Antihepatotoxic Activity Using Carbontetrachlorid Induced Cytotoxicity in Primary Cultured Hepatocytes, *Planta. Med.* 49, 222-5, 1983.
27. idem., Validity of Oriental Medicines Part 52, Liver Protective Drugs 7, Assay Method for Antihepatotoxic Activity Using Galactosamine-induced Cytotoxicity in Primary - cultured Hepatocytes, *J. Nat. Prod.* 46, 841-7, 1983.
28. idem., Mechanism of Antihepatotoxic Activity of Glycyrrhizin. I. Effect on Free Radical Generation and Lipid Peroxidation, *Planta. Med.* 50, 298-302, 1984.
29. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., et al., Antihepatotoxic Actions of

- Ginsenosides From *Panax ginseng* Roots, *ibid* 51,62-64, 1985.
30. Mizutani, K., Ohtani, K., Wei, J.X., et al., Saponins From *Anemone rivularis*, *ibid*. 50, 327-31, 1984.
 31. Boquet, A., Debray, M.M., Dauguet, J.C., et al., Pharmacological Activity of *Combretodendron africanum* Bark With Special Regard to Its Abortive and Estrous Cycle-disturbing Activity, *Therapie* 22, 325-36, 1967.
 32. 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.
 33. Tewari, P.V., Prasad, D.N., Chaturvedi, C., et al., Pharmacological Activity of *Costus speciosus*, *J.Res.Indian Med.* 1,196-8, 1967.
 34. Singh, S., Sanyal, A.K., Bhattacharya, S.K., et al., Estrogenic Activity of Saponins From *Costus spec.*, *Indian J.Med.Res.* 60, 287-90, 1972, CA. 77, 135464 q, 1972.
 35. Wagner, H., Ott, S., Jarcic, K., et al., Chemistry, Carbon-13-NMR Study and Pharmacology of Two Saponins From *Colubrina asiatica*, *Planta Med.* 48, 136-41, 1983.
 36. Woo, W.S., Kang, S.S., Isolation of a New Monoterpene Conjugated Triterpenoid From the Bark of *Albizia julibrissin*, *J.Nat.Prod.* 47, 547-49, 1984.
 37. Gaitonde, B.B., Jetmalani, M.H., Antioxytotic Action of Saponin Isolated From *Asparagus racemosus* on Uterine Muscle, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 179,121-29, 1969. CA. 72, 20334 h, 1970.
 38. Setty, R.S., Kamboj, V.P., Garg, H.S., et al., Spermicidal Potential of Saponins Isolated From Indian Medicinal Plants, *Contraception* 14, 571-78, 1976, CA. 86, 47243 x, 1970.
 39. Garg, H.S., Setty, B.S., Kamboj, V.P. et al., Spermicidal Saponins From Plants, *Indian* 141. 240 (C1.CO763/00), 05 Feb. 1977, *Appl.* 75/MA 148, 29 Jul. 1975, CA. 92, 99566 y, 1980.
 40. Jain, G.K., R., Khanna, N. M., Spermicidal Saponins From *Pittosporum nilghrense*, *Indian J.Pharm. Sci.* 42, 12-13, 1980.
 41. Banerji, R., et al., Steroid and Triterpenoid Saponins as Spermicidal Agents, *Indian Drugs* 17,6-8. 1979.
 42. Brotherton, J., Assessment of Spermicides by a Stripping Technique Against Human Spermatozoa, *J. Reprod. Fertil.* 51, 383, 91, 1977.
 43. Parkhurst, R.M., Stolzenberg, S.J., Saponin-containing Spermatoxicidal Compositions, US.3,886,272 (C1.424-180; A O1N), 27 May 1975, *Appl.* 384, 101, 30 Jul. 1973, 8 pp, CA. 83, 183387 n, 1975.
 44. Societe de Recherches Industriellen S.O.R.I., Hypoglycemic Glycyrrhetic Acid Compounds, *Fr. CAM-215* (C1.A 61 K), 04 Jun. 1968, *Appl.* 844,29 Dec. 1966, CA 77, 39211 J, 1972.
 45. Carraz, G., Boucher, A., Dardas, A., Hypoglycemic Activity of Pentacyclic Triterpenes in Hyperinsulinemic Diabetes, *C.R.Acad.Sci.Paris, Ser.D.* 266, 293-4, 1968, CA.68,58429 s, 1968.
 46. Totte, J., Vlietinck, A.J., *Trigonella foenum-graecum* L., *Farm. Tijdschr. Belg.* 60, 203-15, 1983.
 47. Neuwald, F., Overlach, K., Infrared and Photometry of Escin, *Arch. Pharmaz.* 293, 753-58, 1960.
 48. Sandermann, W., Funke, F., Termitenresistenz alter Tempelhölzer aus dem Mayagebiet durch Saponine, *Naturwiss.* 57,407-11, 1970.
 49. Kondo, T., Kurotori, S., Teshima, M., et al., The Termiticidal Wood Extractive From *Kalopanax septemlobum*, *Nippon Mokuzai Gakkaishi* 9, 125-29, 1963, CA. 60, 2273, 1964.
 50. Saeki, I., Sumimoto, M., Kondo, T., Antitermitic Substance of *Ternstroemia japonica* Wood. III. Biological Tests of the Antitermitic Substance, *Mokuzai Gakkaishi* 14, 110-14, 1968, CA. 70, 30214 k, 1969.
 51. Higashi, S., Abe, M., Yokota, M., et al., Antifungal Substance in the Bark of *Iju* (*Shima wallichii* ssp. *liukienensis* Bloemb.), *Kagoshima Daigaku*

- Rigakuku Kiyō, Chigaku, Seibutsugaku 10, 97-101, 1977.
52. Tschesche, R., Wulff, G., Weher, A., et al., Frasshemmende Wirkung von Saponinen auf Termiten, Z. Naturforsch. 25B, 999-1001, 1970.
 53. Jewers, K., King, T.A., Saponin Molluscicides, Brit. J., 227, 417 (Cl. A Oln), 14 Jun. 1972, Appl. 29, 760/68, 21 Jun. 1968, 4 pp., CA. 77, 97756 b, 1972.
 54. Parkhurst, R.M., Thomas, D.W., Skinner, W.A., Molluscicidal Saponins of *Phytolacca dodecandra*: Oleanoglycotoxin-A, Phytochem. 12, 1437-42, 1973.
 55. Yasuraoka, K., Irie, V., Takamura, K., et al., Laboratory and Field Assessment of the Molluscicidal Activity of Gogo (*Entada phaseoloides*) Against the Amphibious Snail Intermediate Host of *Schistosoma japonicum*, Jpn. J. Exp. Med. 47, 483-88, 1977.
 56. Hostettmann, K., Izu, R., Tomimori, T., Molluscicidal Properties of Various Saponins, Planta Med. 44, 34-5, 1982.
 57. Hostettmann, K., Hostettmann, K.M., Nakanishi, K., Molluscicidal Saponins From *Cornus florida* L., Helv. Chim. Acta 61, 1990-5, 1978.
 58. Adewunmi, C.O., Marquises, V.O., Molluscicidal Evaluation of Some *Jatropha* species Grown in Nigeria, O.J. Crude Drug Res. 18, 141-5, 1980.
 59. El Hadi, M.A., Bashir, A.K., El Kheir, Y.M., Investigation of Molluscicidal Activity of Certain Sudanese Plants Used in Folk Medicine-IV., Planta Med. 44, 74-77, 1984.
 60. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean, 1985., Report of an Intercountry Meeting on the Use of Medicinal Plants at the Primary Health Care Level, Kuwait, 20-25th April, 1985.
 61. Tschesche, R., Forstmann, D., Über Triterpene IV. Musennin, ein wurmwirksames Saponin aus der Rinde von *Albizia anthelmintica*, Chem. Ber. 90, 2383-87, 1957.
 62. Jentzsch, K., Vergleichende Untersuchungen der Anthelmintischen Wirksamkeit von Saponinen in vitro, Arzneim.-Forsch. 11, 413-14, 1961.
 63. Segal, R., Goldzweig, I.M., Kaplan, G., et al., The Protective Action of Glycyrrhizin Against Saponin Toxicity, Biochem. Pharmacol. 26, 643-5, 1977.
 64. Sidorovich, T.N., Malakhova, V.I., Use of Saponins in Suppositories, Tr. 1 (Pervogo) Mosk. Med. Inst. 61, 179-81, 1968, CA. 71, 94727 h, 1969.
 65. Toya, H., Riku, J., Kato, Y., et al., Effect of Nonionic Surfactants on the Rectal Absorption of Cephalotin and Gentamisin, Chemotherapy (Tokyo) 31, 634-8, 1983, CA. 99, 146038 j, 1983.
 66. Wakunaga Pharmaceutical Co. Ltd., Saponins as Promoters for Drug Absorption by the Rectum, Jpn. Kōsei Tokyo KOHO JP 58, 152, 817 (83, 152, 817), (Cl. A 61 K 31/70), 10 Sep. 1983, Appl. 82/36, 138, 08 Mar. 1982, CA. 100, 12640 e, 1984.
 67. Proserpio, G., Gatti, S., Genesi, P., Cosmetic Uses of Horse-chestnut Extracts of Escin and of the Cholesterol/Escin Complex, Fitoterapia 51, 113-28, 1980.
 68. Sezik, E., Çubukçu, A., Yeşilada, E., et al., Bazı Avrupa Ülkelerinde Droglar ve Ekstreleri ile Hazırlanan Müstahzarlar ve Bunların Türkiye'de kilerle Karşılaştırılması-I, IV. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 29-36, 1982.
 69. Sezik, E., Çubukçu, A., Yeşilada, E., et al., Bazı Avrupa Ülkelerinde Droglar ve Ekstreleri ile Hazırlanan Müstahzarlar ve Bunların Türkiye'de kilerle Karşılaştırılması-II, IV. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 37-44, 1982.