

Ecballium elaterium (L.) A. Rich. Bitkisinin Kimyasal Bileşimi

Merve MEMİŞOĞLU*^o, Gülnur TOKER*

Ecballium elaterium (L.) A. Rich. Bitkisinin Kimyasal Bileşimi

Özet : *Ecballium elaterium* (Cucurbitaceae) Akdeniz ülkelerinde çok yaygın olarak yetişen bir bitkidir. Türkiye'de sinüzit tedavisinde kullanıldığı bildirilen bitkinin aktif maddesi kukurbitasin B olarak izole edilmiştir. Bu derlemede, *E. elaterium* bitkisinin kimyasal bileşiminde yer alan kukurbitasinler, steroller, fenolik bileşikler, amino asitler, yağ asitleri ve diğer bileşikler hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler : *Ecballium elaterium*, Eşek hıyarı, Kukurbitasinler, Kukurbitasin B, Cucurbitaceae

Received : 28.6.2001

Revised : 28.8.2001

Accepted : 28.9.2001

Chemical constituents of *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich.

Summary : *Ecballium elaterium* (Cucurbitaceae) is a widespread plant in Mediterranean countries. In Turkey, the fruit juice is reported to be used for the treatment of sinusitis and cucurbitacin B was isolated as the anti-inflammatory active ingredient. In this paper, the chemical constituents of *E. elaterium* (cucurbitacins, sterols, phenolic compounds, amino acids, fatty acid and other compounds) have been reviewed.

Key Words: *Ecballium elaterium*, Cucurbitacins, Cucurbitacin B, Cucurbitaceae

GİRİŞ

Ecballium elaterium (L.) A. Rich., Cucurbitaceae familyasından, sarı çiçekli, tüylü, çok yıllık otsu ve sürüncü bir bitkidir. Türkiye'de ve Akdeniz ülkelerinde sıkça rastlanmaktadır¹⁻².

E. elaterium'un meyvası, olgunlaştığında iç basınç etkisi ile sapa bağlandığı yerden kopar ve tohumlarını fıskırtır. Bu nedenle halk arasında bitkiye eşek hıyarı, acıdülek, yabanihıyar, acıkavun gibi çeşitli isimlerin yanısıra cırtatan, cırtlatan, cırtlağan, ciritatan gibi isimler de verilmektedir^{2,3}.

Meyvalardan elde edilen sıvının Anadolu'da halk arasında yaygın olarak sinüzit tedavisinde kul-

lanıldığı bildirilmektedir. Bunun dışında halk arasında romatizma, hepatit ve konstipasyon tedavisinde de sıkça kullanılmaktadır^{2,4-8}. Sıvının sinüzite etkisi klinik çalışmalarla araştırılmış ve uygun dozlarda etkili olduğu bulunmuştur⁷⁻⁸. Meyva suyunda doza bağımlı olarak artan bir antiinflamatuvar aktivite tespit edilmiş ve bu etkiyi oluşturan maddenin kukurbitasin B olduğu anlaşılmıştır⁹⁻¹⁰.

E. elaterium'un meyva suyundan çöktürülüp, toz edilerek elde edilen droğa *Elaterium* denir. *Elaterium*, kuvvetli pürgatif etkisinden dolayı uzun süre tedavide kullanılmış ve İngiliz Farmakopesinde 1949'a kadar kayıtlı kalmıştır.

E. elaterium bitkisinin içerdiği maddeler, başta ku-

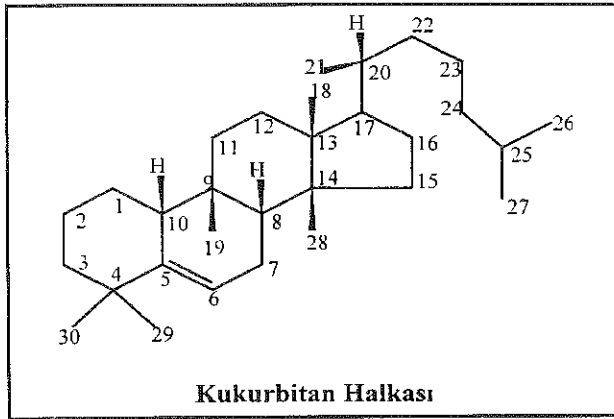
* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı, 06330, Etiler, ANKARA.

^o Yazışma Adresi

kurbitasinler olmak üzere steroller, fenolik bileşikler, amino asitler, yağ asitleri ve az sayıda çalışma yapılmış olan maddeler için diğer bileşikler başlığı altında 6 ana grupta toplanmıştır.

I. Kukurbitasinler:

E. elaterium bitkisinin majör madde grubu kukurbitasinlerdir. Kukurbitasinler; 30 karbonlu, [19 - (10→9 β)-abeo - 10α - lanost - 5 - en] (KUKURBİTAN) iskeleti taşıyan, bitkisel kaynaklı, oldukça acı lezette, tetrasiklik triterpenik yapıda bileşiklerdir. Şekil 1'de genel kukurbitan iskeleti gösterilmiştir.



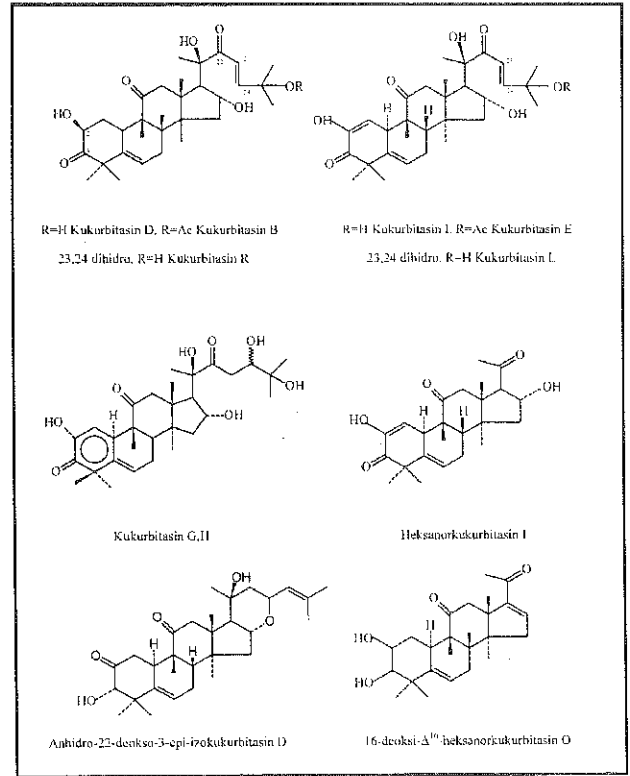
Şekil 1. Kukurbitasinlerin genel formülü (kukurbitan iskeleti)

Kukurbitasinler, C4 de dimetil grubu, C24 de isopropil grubu taşımaktadır. Diğer metil grupları ise 9, 13, 14 ve 20. karbonda bulunmaktadır. Metil grubu 10. karbon yerine 9. karbonda bulunduğu için steroid bir yapıya sahip değildir. Kukurbitasinlerde çift bağ, 5 ve 6. karbonlar arasında yer almaktadır. Kukurbitasin serisindeki bazı maddeler, C2 ve C3 deki gruplarının trans konumunda olmasından dolayı izo formundadır¹¹⁻¹³. Kukurbitasinler bitkilerde serbest, esterleşmiş veya heterozitleri halinde bulunmaktadır. Yapısal farklılıklar temelde A halkası ve yan zincirdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır¹⁴. Bu grup maddeler, diğer maddelerden kuvvetli doymamışlıkları ve pek çok oksijenli fonksiyon taşıması ile farklılık göstermektedir¹⁵.

E. elaterium'dan ilk izole edilen kukurbitasin, Kukurbitasin E (α-Elaterin)'dir. Berg ve arkadaşları¹⁶, 1906 yılında bu bileşiğin C₂₈H₃₈O₇ kapalı formülüne sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir¹⁶. Kukurbitasin

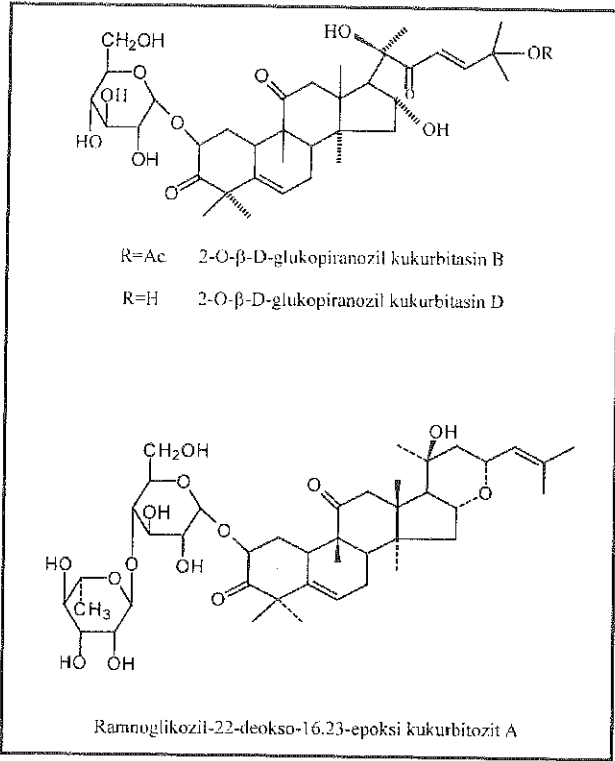
E'in kapalı formülü 1957'de Rivett ve Herbstein⁴ tarafından C₃₂H₄₄O₈ olarak tespit edilmiştir⁴.

1909'da Power ve Moor, bilinen kukurbitasinler arasında en yaygın ve aktivitesi en yüksek olan Kukurbitasin B (β-Elaterin) izole edilmiştir (Şekil 2). Günümüze kadar bitkiden kukurbitasin D (Elaterisin A), I (Elaterisin B), G, H, L, R (Dihidro-kukurbitasin D) ve bu kukurbitasinlerin türevleri (Şekil 2) izole edilmiştir^{4,13,17-19}.



Şekil 2. *E. elaterium*'dan izole edilen çeşitli kukurbitasin ve türevleri

Kukurbitasin türevleri içinde heksanor-kukurbitasin I, 16-deoksi-Δ16-heksanor-kukurbitasin O, anhidro-22-deoksi-3-epi-izokukurbitasin D, ilk kez Rao²⁰ ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. 1978'de meyvadan 2 kukurbitasin heteroziti olan 2-O-β-D-glikopiranozil kukurbitasin B ve 2-O-β-D-glikopiranozil kukurbitasin D izole edilmiştir²¹(Şekil 3). Bu heterozitlere ilave olarak meyvadan Panosyan ve arkadaşları tarafından²² ramnogluko-22-deoksi-16,23-epoksikukurbitozit A elde edilmiş ve 22-deoksokukurbitozit A olarak adlandırılmıştır. Tablo 1'de *E. elaterium*'dan izole edilmiş olan kukurbitasinler ve bunların bitkideki dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 3. *E. elaterium*'dan izole edilen kukurbitasin heterozitleri

Tablo 1. *E. elaterium*'dan elde edilmiş olan kukurbitasınlar ve bitkideki dağılımı

KUKURBITASINLER	Bitki Kısım	Kaynaklar
Kukurbitasin B (β-Elaterin)	Kök,Gövde,Yaprak, Çiçek,Tohum, Meyva	4,16,19
Kukurbitasin E (α-Elaterin)	Kök,Gövde,Yaprak, Çiçek,Tohum,Meyva	4,16
Kukurbitasin D (Elaterisin A)	Kök,Gövde,Yaprak, Çiçek,Tohum,Meyva	4,18,27,29
Kukurbitasin I (Elaterisin B)	Kök,Gövde,Yaprak, Çiçek,Tohum,Meyva	4,18,27,29
Kukurbitasin G	Kök,Yaprak,Meyva	4,18
Kukurbitasin H	Kök,Yaprak,Meyva	4,18
Kukurbitasin L	Meyva	4,13
Kukurbitasin R (Dihidro kukurbitasin D)	Meyva	4,13
Heksanor kukurbitasin I	Meyva	4,20-21
16-deoksi-Δ16-heksanor kukurbitasin O	Meyva	4,20
2-O-β-D-glikopiranozil kukurbitasin B	Meyva	21
2-O-β-D-glikopiranozil kukurbitasin D	Meyva	21
Ramnoglikozil-22-deokso-16,23- epoksi kukurbitozit A	Meyva	22
Anhidro-22-deokso-3-epi- isokukurbitasin D	Meyva	4,20

Elaterium droğunun kimyasal içeriği incelendiğinde % 14-30'u kukurbitasindir. Kukurbitasinlerin ise % 60-80'i kukurbitasin E'den oluşmaktadır⁴. Kukurbitasin E, levojir ve kristalize bir maddedir. Elaterinin kalan kısmını oluşturan kukurbitasin B ise dekstrojir ve amorf özelliğe sahiptir²³⁻²⁵.

1966 yılında yapılmış bir çalışmada, Elaterium'da İTK ile 8 leke tespit edilmiş ve bunlardan ikisinin kukurbitasin D ve I olduğu saptanmıştır²⁶. Elaterium'da bulunan diğer madde grupları ise % 5-7 mineral madde, % 4 su ve kalanı ise reçinedir²⁷. 1999 yılında yapılmış olan bir diğer çalışmada ise Elaterium'dan kolon kromatografisi ile kukurbitasin B izole edilmiş ve miktarının % 2.56 olduğu bildirilmiştir²⁸.

Balbaa ve arkadaşları¹⁸ tarafından *Ecballium elaterium*'ün çeşitli kısımlarında spektrofotometrik olarak yapılan araştırmada, total kukurbitasin içeriği taze meyvada en yüksek oranda (% 0.409-2.204), yaprak ve çiçekte ise en düşük oranda (% 0.026) bulunmuştur. Bitkinin diğer kısımlarında; taze kökte % 1.4-1.7, kuru meyvada %0.06, kuru yaprakta ise % 0.3-0.5 oranında kukurbitasin bulunduğu ve 210 günlük bitkide kukurbitasinin en yüksek miktarda (%2,204) olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmada, total kukurbitasin içeriğinin tespiti için trifenil tetrazolium reaktifi kullanılmış ve bu reaktifin kırmızı formazan formuna redüksiyonu ile tayin yapılmıştır. Bu verilere dayanarak kurutma sırasında total kukurbitasin miktarının azaldığı ileri sürülmüştür. Kurutma sırasında gözlenen bu azalmanın, sıcaklığın artmasıyla yan zincirlerde görülen parçalanmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bitkinin aktif maddesi olan kukurbitasin B üzerinde çeşitli miktar tayini çalışmaları yapılmıştır. Yeşilada'nın liyofilize meyva suyunda internal standart kullanarak yaptığı HPLC çalışmasında % 2.48 oranında kukurbitasin B tespit edilmiştir⁹. Tarafımızdan kukurbitasin B standart olarak kullanılarak yapılan HPLC çalışmasında, yaprakta eser miktarda, gövdede % 0.001, kökte % 0.002 ve liyofilize meyva suyunda % 1.14 oranında kukurbitasin B tespit edilmiştir³⁰⁻³¹.

Doku kültürü tekniği ile *E. elaterium*'da kukurbitasin

B'nin miktarını arttırmak amacıyla yaptığımız çalışmada kallus ve alt kültür kalluslarında kukurbitasin B miktarı hesaplanmıştır. Buna göre en yüksek kukurbitasin B miktarı; 1 mg l⁻¹ Benzil adenin (BA), 0.1 mg l⁻¹ Naftalen asetik asit (NAA) hormon karışımını içeren MS (Murashige-Skoog) ortamından elde edilen kallusların 1. alt kültürlerinden (% 1.126) elde edilmiştir. Kallus kültürü ile genelde kukurbitasin B miktarının, 1 alt kültürlerde maksimuma ulaştığı ve sonraki alt kültürlerde zamanla azaldığı tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada, normal bitki gövdesindeki kukurbitasin B miktarı (% 0.001) ile doku kültürü tekniği kullanılarak bitki gövdesinden elde edilen kalluslardaki miktar (% 1.126) karşılaştırıldığında, kalluslarda 1126 kat bir artma gözlenmiştir³⁰⁻³¹. Bu durum, ilaç geliştirilmesinde klinik çalışmalarda kullanılacak miktarda kukurbitasin B üretimi açısından oldukça önemlidir.

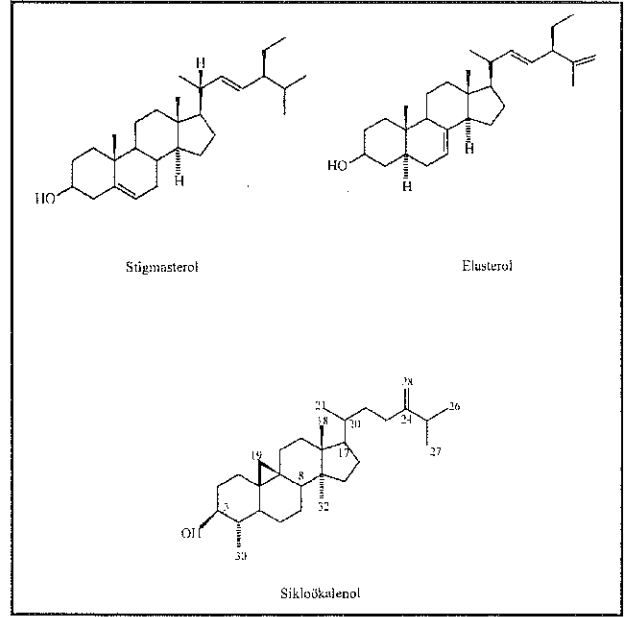
E. elaterium'da doku kültürü ile kukurbitasin miktarını arttırmak için yapılan bir diğer çalışmada ise hücre süspansiyon kültürü tekniği kullanılmıştır. En iyi sonuçlar, 5 mg l⁻¹ NAA içeren MS ortamından elde edilmiştir. Buna göre total kukurbitasin miktarı % 3.064 ve kukurbitasin E miktarı % 2.970 olarak tespit edilmiştir³².

II. Steroller:

1967 yılında Gonzales ve Panizo³³ 'nun yaptığı çalışmada, bitkideki ana sterol olan elasterol izole edilmiştir. Bileşiğin kimyasal yapısının tayini 1979 yılında gerçekleşmiş ve Hylands ve Oskoui tarafından yapının (24S)-24 etil-5 α -kolesta-7,22,25 trien-3 β -ol olduğu bildirilmiştir (Şekil 4).

Yine bu çalışmada araştırmacılar dihidro ve tetrahidro elasterolü bulmuşlar ve yapılarını sırasıyla 24-etil-5 α -kolesta-7,22-dien-3 β -ol ve 24-etil-5 α -kolesta-7-en-3 β -ol olarak tespit etmişlerdir³⁴.

Bitkinin yaprak, tohum ve köklerindeki kukurbitasinlere ilave olarak Hylands ve arkadaşları³⁵ tarafından 24-etil-5 α -kolesta-5,22 dien-3 β -ol (stigmasterol) bulunmuştur. 1986 yılında 4- α -metil sterol yapısındaki sikloökalenol izole edilmiştir³⁶ (Şekil 4).



Şekil 4. *E. elaterium*'dan izole edilen steroller

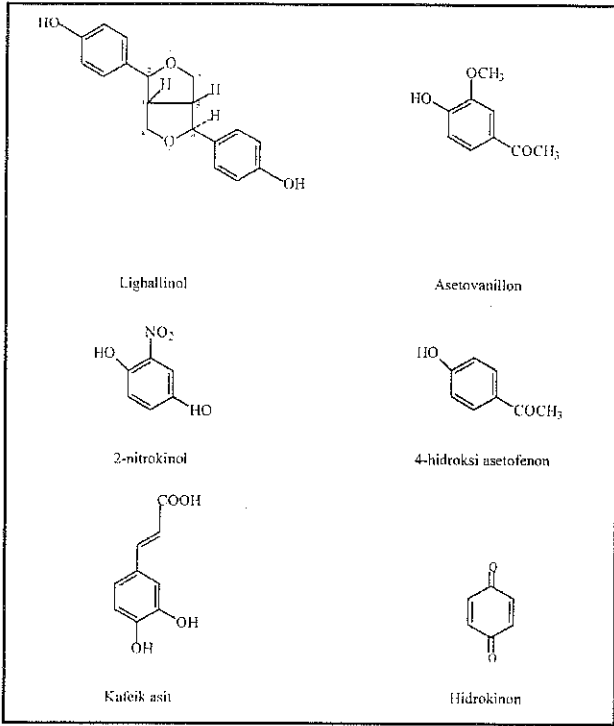
Steroller, bitkide kökte biyosentezlenip yaprakta depolanmaktadır. Buna bağlı olarak sterol miktarı bitkide kök > tohum > yaprak şeklinde artmaktadır. Çiçek açma zamanında serbest ve heterozitleri halindeki sterol miktarı maksimuma ulaşırken, meyvarın olgunlaşması sırasında bu miktar azalmaktadır. Bitkideki sterol içeriği, olgun yapraklarda genç yapraklara göre daha fazladır³⁵.

III. Fenolik Bileşikler:

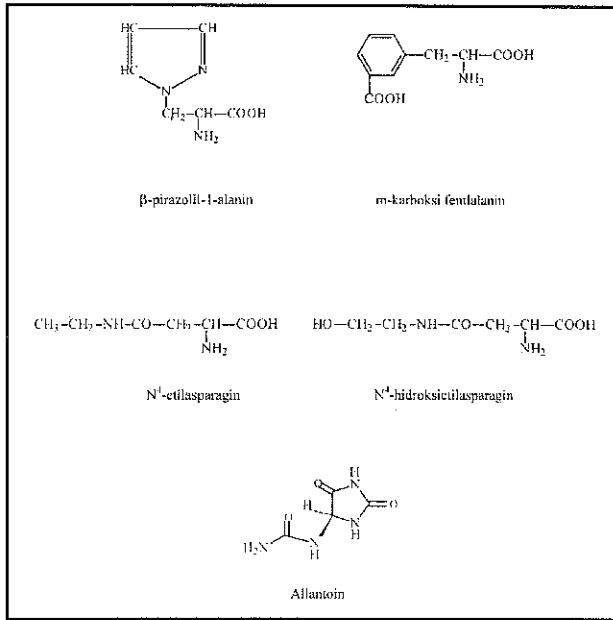
Bitkide az miktarda bulunan fenolik karakterdeki bileşikler üzerine günümüze kadar çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalara göre bitkiden hidrokinoon, 2-nitrokinol⁴, 4-hidroksi fenil bisepoksi ligan (ligballinol), 4 hidroksi asetofenon, 4-hidroksi-3-metoksi asetofenon (asetovanillon)³⁷ ve kafeik asit⁴ izole edilmiştir (Şekil 5).

IV. Amino asitler:

Bitkininin tohumlarında m-karboksi fenilalanin ve β -pirazolilalanin (az miktarda), herbasında ise N⁴-etilasparagin (az miktarda)³⁸ ve köklerinde alantoin^{4,39} tespit edilmiştir. N⁴-etilasparagin ve N⁴-hidroksietilasparagin (az miktarda) ilk kez, *E. elaterium*'dan izole edilmiştir (Şekil 6). Yapılan çalışmalarda her iki bileşiğinde asparaginden oluştuğu bildirilmiştir³⁸.



Şekil 5. *E.elaterium*'dan izole edilen fenolik bileşikler



Şekil 6. *E.elaterium*'dan izole edilen amino asitler

Bu amino asitlerin dışında ayrıca bitkide aspartik asit, glutamik asit, serin, glisin, alanin, lizin, arjinin, tirozin gibi çeşitli amino asitlerin varlığı da saptanmıştır⁴⁰.

V. Yağ asitleri:

Yapılan çalışmalarda kök, yaprak ve meyvada bu-

lunan yağ asitleri laurik, miristik, palmitik, linoleik ve linolenik asit olarak tespit edilmiştir⁴. Bitkinin sulu ekstresinde süksinik asit, petrol eterli ekstresinde ise oleik, linoleik, linolenik, palmitik, stearik ve miristik asit saptanmıştır⁴¹. Kökteki ve meyvadaki majör yağ asitleri laurik, miristik ve palmitik asitlerdir. Buna karşılık yapraklarda palmitik ve linoleik asit miktarı daha fazladır⁴².

E. elaterium'un tohumlarından elde edilen yağda % 22 oranında punisik asit tespit edilmiştir⁴³. Lazaris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kurutulmuş herbadan kolon kromatografisi ile nonanoik, tetradekanoik, heksadekanoik ve oktadekanoik tipte çeşitli asitlere rastlanmıştır⁴⁴. Meyva usaresinin 24 saat bekletilmesiyle elde edilen yeşilimsi-kahverengi solüsyondan ise linoleik, palmitik ve stearik asitler izole edilmiştir⁵.

VI. Diğer Bileşikler:

Günümüze kadar bitkinin değişik kısımlarında yapılmış olan çalışmalarda bu beş ana grup bileşiğin dışında flavonoit, alkaloit gibi çeşitli madde gruplarına da rastlanmıştır.

Bitkinin flavonoit içeriğinin tespiti için yapılmış olan bir çalışmada, polende kemferol 3-rutinozit, stigmada ise kemferol 3-rutinozit ve rutozit tespit edilmiştir⁴⁵. 1995 yılında yapılmış bir diğer çalışmada bitkide, kersetol 3-galaktozil ramnozil-glukozit ve rutozit izole edilmiştir. Rutozit içeriği % 0,58 olarak belirlenmiştir⁴⁶.

Serrano ve arkadaşları⁴⁷ tarafından İspanya'daki 87 türün kurutulmuş ekstresinde alkaloit taraması yapılmış ve bitkilerdeki alkaloit varlığı çöktürme reaksiyonları, titrimetrik olarak ve İTK ile saptanmıştır. Buna göre *E. elaterium*'da alkaloit tespit edilmiş ancak ne çeşit bir alkaloit olduğu konusunda bilgi verilmemiştir.

1997 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise meyvadan metanollü ekstresinde 5 farklı triterpenoit hepterozit tespit edilmiştir. Bunlar sırasıyla oleanolik asit 3-O-β-D-glukopiranozit, 3-O-β-D-glukopiranozil-3-β-hidroksiolean-12-en-28-oik asit 28-O-β-D-glukopiranozit, oleanolik asit 3-O-β-D-glukopiranozil(1→2)-β-

D-glukopiranozid, 3-O-β-D-glukopiranozil-3-β-hidroksi-11-okso-olean-12-en-28-oik asit 28-O-β-D-glukopiranozid ve oleanolik asit 3-O-β-D-glukopiranozil (1→3)[β-D-glukopiranozil(1→2)]-β-D-glukopiranozittir⁴⁸.

Bunların dışında, Khalil ve arkadaşları⁴⁹ tarafından yapılan çalışmada *Ecballium*'un meyva suyunda yüksek oz içeriği saptanmıştır.

SONUÇ

Ecballium elaterium halk arasında başta sinüzit olmak üzere romatizma, hepatit ve konstipasyon tedavisinde kullanılmaktadır^{2,4-8}. Bitkideki etken maddeler 6 ana grup altında incelenmiştir. Bunlar kükurbitasinler, steroller, fenolik bileşikler, amino asitler, yağ asitleri ve diğer maddelerdir. Bu etken madde gruplarından tetrasiklik triterpenik yapıda olan kükurbitasinler hem miktar hem de aktivite açısından önemli bir yer tutmaktadır.

Kükurbitasinlerin; bitkinin antiinflamatuar^{9,10,13}, analjezik-antipiretik⁵⁰, antitümoral-sitotoksik^{13,51-53}, hepatoprotektif^{13,28,54}, kardiyoaaktif^{13,55}, pürгатif etki¹³ gibi çeşitli etkilerinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Kükurbitasinler arasında en çok üzerinde çalışma yapılan bileşik ise kükurbitasin B'dir. Kükurbitasin B'nin kuvvetli antiinflamatuar^{9,10,13}, hepatoprotektif^{13,28}, antitümoral-sitotoksik^{13,53} ve antigibberelinik¹³ etkisi saptanmıştır. Bu nedenle hem biyolojik etki hem de doku kültürü çalışmalarında genellikle bu maddeye ağırlık verilmiştir.

Ecballium elaterium ve bitkinin etken madde grubu olan kükurbitasinler üzerine yapılacak ileri çalışmalar; tıbbi değeri olan bu bitkinin hem bilinmeyen yönlerinin ortaya çıkarılmasında hem de gelecekte ilaç haline getirilebilmesinde faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh University Press., Cilt 4, 200-203, Edinburgh, 1972.
2. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitapevleri, 2. Baskı, 206-207, İstanbul, 1999.

3. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, Türk Tarih Kurumu Basımevi, 578, Ankara, 1994.
4. Atasü E, Cihangir V. *Ecballium elaterium* L. bitkisinin farmakognozide yeri, *Pharmacia-JTPA*, 3(25:55), 391-395, 1985.
5. Cingi Mİ, Erkuş S, Cingi E, Başer HC, Keçik MC, Öner, Ü. Kronik sinüzitlerde *Ecballium elaterium*'un etkilerinin araştırılması, *Anadolu Tıp Dergisi*, 5, 123-136, 1983.
6. Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains, *J. Ethnopharmac.*, 46, 133-152, 1995.
7. Sezik E, Kaya S, Aydan N. The effect of *Ecballium elaterium* fruits in the treatment of sinusitis, *Eczacılık Bülteni*, 24, 33-36, 1982.
8. Sezik E. Acı hıyar, sinüzite karşı kullanılan bir halk ilacının değerlendirilmesi, *Yeni Tıp Dergisi*, 1(4), 61-64, 1984.
9. Yeşilada E, Tanaka S, Sezik E, Tabata M. Isolation of an anti-inflammatory principle from the fruit juice of *Ecballium elaterium*, *J. Nat. Prod.*, 51(3), 504-508, 1988.
10. Yeşilada E, Tanaka S, Tabata M, Sezik E. Anti-inflammatory effects of the fruit juice of *Ecballium elaterium* on edemas in mice, *Phytother. Res.*, 3(2), 75-76, 1989.
11. Che CT, Fang X, Phoebe CH Jr., Kinghorn AD, Farnsworth NR. High-field 1H-NMR spectral analysis of some cucurbitacins, *J. Nat. Prod.*, 48(3), 429-434, 1985.
12. Lavie D, Glotter E. The cucurbitanes, a group of tetracyclic triterpenes, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, 29, 307-362, 1971.
13. Miro M. Cucurbitacins and their pharmacological effects, *Phytother. Res.*, 9, 159-168, 1995.
14. Yeşilada E. Saponozit ve Kükurbitasinler, VII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Tanker M, Sezik E (Eds.), 101-113, Ertem Matbaacılık, Ankara, 1988.
15. Tessier AM, Paris RR. Study of some African toxic Euphorbiaceae containing cucurbitacins, *Toxicol. Eur. Res.*, 1(5), 329-336, 1978.
16. Lavie D, Szinai S. The constituents of *Ecballium elaterium* II. (-Elaterin), *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 707-710, 1958.
17. Balbaa SI, Zaki AY, El-zalabani SM. Qualitative study of the cucurbitacin content *Ecballium elaterium* A. Rich. Growing in Egypt, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 19(1-4), 253-259, 1978.
18. Balbaa SI, Zaki AY, El-zalabani SM. Cucurbitacin content in the different organs of *Ecballium elaterium* (A. Rich.) cultivated in Egypt, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 20(1-4), 221-228, 1979.
19. Gonzelez BR, Panizo FM. Composition of *Ecballium elaterium*. II. Separation of free cucurbitacins, *An. Real. Soc. Espan. Fis. Quim.*, Ser (B), 63(9-10), 959-964, 1967.

20. Rao MM, Meshulam H, Lavie D. Constituents of Ecballium elaterium L.XXIII. Cucurbitacins and Hexanorcucurbitacins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 22, 2552-2556, 1974.
21. Seifert K, Elgamal MHA. New cucurbitacin glucosides from Ecballium elaterium L., *Pharmazie*, 32, 10, 605-606, 1977.
22. Panosyan AG, Nikischenko MN, Avetisyan GM. Structure of 22-deoxocucurbitacins isolated from Bryonia alba and Ecballium elaterium, *Khim. Priir. Soedin.*, 5, 679-687, 1985.
23. Golse J. *Precis de Matiere Medicale*, G. Dion & Cie, 245, Paris, 1955.
24. Trease GE. *A Text Book of Pharmacognosy*, Bailliere, Tindall and Cox, 358-359, London, 1934.
25. Youngken HW. *A Text Book of Pharmacognosy*, P. Blakistim's Son & Cor., Inc., 773-774, Philedelphia, 1936.
26. Kloss P, Schindler H. A thin-layer chromatographic method for the evaluation of cucurbitacean tinctures, *Pharm. Zeitung*, 111(21), 772-775, 1966.
27. Paris RR, Moyse H. *Precis de Matiere Medicale*, 316, Saint-Germain, Paris, 1971.
28. Agil A, Miro M, Jimenez J, Caracuel MD, Garcia-Granados A, Navarro MC. Isolation of an anti-hepatotoxic principle from the juice of Ecballium elaterium, *Planta Med.*, 65, 673-675, 1999.
29. Lavie D, Shvo Y, Willner D. Interrelationships in the cucurbitacin series, *Chem. & Ind.*, 25, 951-952, 1959.
30. Memişoğlu M. Doku Kültürü Metodları İle Ecballium elaterium (L.) A. Rich. bitkisinden kallus üretimi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Yüksek lisans Tezi, Ankara, 2000.
31. Memişoğlu M, Toker C.M., Toker G., Yeşilada E. Doku kültürü yöntemi ile Ecballium elaterium'dan kallus üretimi ve kalluslarda kukurbitasin B miktarının artırılması (Sözlü Bildiri), XV. Ulusal Biyoloji Kongresi 'Uluslararası Katılımlı', Ankara, 5-9 Eylül, 2000.
32. Attard EG, Scicluna-Spiteri A. Ecballium elaterium: an in vitro source of cucurbitacins, *Fitoterapia*, 72, 46-53, 2001.
33. Gonzelez BR, Panizo FM. Structure of new sterol from Ecballium elaterium., *An. Real. Soc. Espan. Fis. Quim.*, Ser (B), 63(12), 1123-1136, 1967.
34. Hylands PJ, Oskoui MT. The structure of elasterol from Ecballium elaterium, *Phytochemistry*, 18, 1543-1545, 1979.
35. Hylands PJ, Oskoui MT. Seasonal sterol variations in Ecballium elaterium, *Planta Med.*, 37(1), 37-44, 1979.
36. Oskoui MT. Cycloeucalenol from the leaves of Ecballium elaterium, *Planta Med.*, 2, 159, 1986.
37. Rao MM, Lavie D. Constituents of Ecballium elaterium L.XXII: Phenolics as minor components, *Tetrahedron*, 30(18), 3309-3313, 1974.
38. Dunnill PM, Fowden L. The amino acids of seeds of the Cucurbitaceae, *Phytochemistry*, 4, 933-944, 1965.
39. Constantinescu E, Pislarasu N, Istudor V, Forstner S. Allantoin, ein wichtiger therapeutischer Wirkungs-faktor einiger pflazlichen erzeugnisse, *Herb. Hung.*, 8(3), 101-106, 1969.
40. Frisch DM, Dunnill PM, Smith A, Fowden L. The specificity of amino acid biosynthesis in the Cucurbitaceae, *Phytochemistry*, 6, 921-931, 1967.
41. Steinegger E, Roumanias S. Analgesic principle of the roots of Ecballium elaterium, *Sci. Pharm.*, 31(3), 241-251, 1963.
42. Gonzelez BR, Panizo FM. Composition of Ecballium elaterium.I. Introduction, *An. Real. Soc. Espan. Fis. Quim.*, Ser (B), 62(4-5), 553-562, 1966.
43. Chisholm MJ, Hopkins CY. Fatty acid composition of some Cucurbitaceae seed oils, *Can. J. Chem.*, 42(3), 560-564, 1964.
44. Lazaris D, Chinou I, Roussis V, Vayias C, Roussakis C. Chemical constituents from Ecballium elaterium L. (Cucurbitaceae) and their effects on a non-small-cell bronchial carcinoma line, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 8(1), 50-51, 1998.
45. Imperato F. Five plants of the family Cucurbitaceae with flavonoid patterns of pollens different from those of corresponding stigmas, *Experientia*, 36, 1136-1137, 1980.
46. Krauze-Baranowska M, Cisowski W. Flavonoid compounds of Ecballium elaterium (L.) A. Richard herb., *Herba Pol.*, 41(1), 5-10, 1995.
47. Serrano M, Codina C, Viladomat F, Bastida J, Llabres JM. Alkaloid screening of Catalonia (Spain) Plants.II., *Int. J. Crude Drug Res.*, 23(3), 105-117, 1985.
48. Chakravarty AK, Sarkar T, Das B, Mashuda K, Shiojima K. Triterpenoid glycosides from fruits of Ecballium elaterium, *J. Ind. Chem. Soc.*, 74(11-12), 858-863, 1997.
49. Khalil AM, Qaoud KM. Toxicity and partial characterization of Ecballium elaterium fruit juice, *Int. J. Pharmacog.*, 31(2), 135-141, 1993.
50. Agil MA, Risco S, Miro M, Navarro MC, Oceta MA, Jimenez J. Analgesic and antipyretic effects of Ecballium elaterium (L.) A. Richard. extract in rodent, *Phytother. Res.*, 9, 135-138, 1995.
51. Gallily R, Shohat B, Kalish J, Gitter S, Lavie D. Further studies on the antitumor effect of cucurbitacins, *Cancer Res.*, 22, 1038-1045, 1962.
52. Belkin M, Fitzgerald DB, Cogan GW. Tumor-damaging capacity of plant materials, *J. Nat. Cancer Inst.*, 13, 139-155, 1952.
53. Witkowski A, Konopa J. Binding of the cytotoxic and antitumor triterpenes, cucurbitacins, to glucocorticoid receptors of HeLa cells, *Biochim. Biophys. Acta.*, 674, 246-255, 1981.
54. Elayan HH, Gharaibeh MN, Zmeili SM, Salhab AS. Effects of Ecballium elaterium juice on serum bilirubin concentration in male rats, *Int. J. Crude Drug res.*, 27(4), 227-234, 1989.
55. Khatib SY, Mahmoud II, Hasan ZA. Effects of crude Ecballium elaterium juice on isolated rabbit heart, *Int. J. Pharmacog.*, 31(4), 259-268, 1993.