

Ecballium elaterium (L.) A. Rich. Bitkisinin Biyolojik Aktivitesi ve Geleneksel Kullanımı

Merve MEMİŞOĞLU*, Gülnur TOKER*

Ecballium elaterium (L.) A. Rich. Bitkisinin Biyolojik Aktivitesi ve Geleneksel Kullanımı

Özet : *Ecballium elaterium* (Cucurbitaceae) bitkisi, çok eski zamanlardan beri Akdeniz ülkelerinde halk arasında özellikle sinüzit, hepatit ve romatizmal hastalıklar olmak üzere, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca bitkinin sitotoksik, antitümöral, antiinflamatuar, antihepatotoksik, pür-gatif, kardiyovasküler, analjezik ve antipiretik gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Bu derlemede, *E. elaterium* bitkisinin geleneksel kullanımı ve biyolojik aktivitesi hakkında geniş bilgi verilecektir.

Anahtar kelimeler : *Ecballium elaterium*, Eşek hıyarı, Kukurbitasinler, Biyolojik Aktivite, Cucurbitaceae

Received : 27.11.2001
Revised : 24.06.2002
Accepted : 24.09.2002

Biological Activities and Traditional Usage of Ecballium elaterium (L.) A. Rich.

Summary : *Ecballium elaterium* (Cucurbitaceae) has been used for years in folk medicine in Mediterranean countries for various therapeutic treatments, especially sinusitis, hepatitis and rheumatic conditions. It also has been reported to have various biological activities including cytotoxic, antitumor, antiinflammatory, antihepatotoxic, purgative, cardiovascular, analgesic and antipyretic activities. Biological activities are due to the cucurbitacin content of the plant. In this review, exclusive information will be presented about traditional usage and biological activities of *E. elaterium*.

Key Words: *Ecballium elaterium*, Cucurbitacins, Biological activity, Cucurbitaceae

GİRİŞ

Ecballium elaterium (L.) A. Rich. (Cucurbitaceae) Türkiye'de oldukça yaygın olarak yetişen sarı çiçekli, tüylü, çok yıllık otsu ve sürünücü bir Akdeniz bitkisi-dir¹.

Ecballium, *Ekballein* denen Yunanca bir kelimedenden türemiştir. *Ekballein*, dışarı atmak, fırlatmak anlamındadır. *Elaterium* ise Yunanca itmek anlamına gelir ve meyve suyundan hazırlanan droğa bu ad verilmektedir². Bu adın, meyvaların olgunlukta iç basınç etkisiyle tohumlarını fıskırtmasından ileri geldiği sanılmaktadır. Bu nedenle halk arasında bitkiye eşek hıyarı, acıdülek, yabanihıyar, acıkavun gibi çe-

şitli isimlerin yanısıra cırtatan, cırtlatan, cırtlağan, cırtıtatan gibi isimler de verilmektedir^{3,4}.

Ecballium cinsinin sadece 2 türü vardır. Bunlar *E. elaterium* (L.) A. Rich¹ ve *E. linneanum* Kurz.'dur. *E. linneanum*, Hindistan'da "Udajeti" olarak bilinen ve kökleri sarılık ile menorajide kullanılan bir bitkidir⁵. Ülkemizde sadece *E. elaterium* türü yetişmektedir ve bu bitki uzun yıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

E. elaterium bitkisinin içerdiği maddeler başta kukurbitasinler olmak üzere, steroller, fenolik bileşikler, amino asitler, yağ asitleri, flavonoidler, alkaloidler, reçine, nişasta ve madensel maddelerdir⁶⁻⁸.

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 06330, Etiler/ANKARA

° Yazışma Adresi

I. GELENEKSEL KULLANIMI:

E. elaterium, antik çağlardan beri kuvvetli pürgatif olarak kullanılmıştır⁹. Dioscorides; meyva suyundan çöktürülüp, toz edilip, süt ile karıştırılmış *Elaterium*'un, sinüzitte burun temizlenmesinde ve uzun süreli baş ağrılarını dindirmede kullanılabileceğini bildirmiştir¹⁰. *Elaterium*, 1947 yılına kadar İngiliz Farmakopesinde kayıtlı kalmış bir drogtur. Buna göre drog, kuvvetli pürgatif etki göstermekte ve hazım zorluğunda kullanılmaktadır¹¹(BP)*.

Bitki halk arasında sinüzit, romatizma, konstipasyon ve hepatit tedavisinde kullanılmaktadır^{3,6,12,13}. Meyvalardan elde edilen sıvının özellikle Anadolu'da halk arasında yaygın olarak sinüzit tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir^{3,6,12-15}. Meyva suyunda doza bağımlı olarak artan bir antiinflamatuvar aktivite tespit edilmiş ve bu etkiyi oluşturan maddenin kukurbitasin B olduğu anlaşılmıştır¹⁴⁻¹⁵. Anadolu'da taze olarak apse ve ağrılı yerlerde kullanıldığı bilinmektedir. Kökleri, *Radix Mandragorae* adı altında ağrı dindirici olarak satılmaktadır. Köklerinden hazırlanan lapa ve merhemler ise haricen tümörlere ve ekzama gibi kronik cilt hastalıklarına karşı kullanılmaktadır^{3,16}.

E. elaterium'un Anadolu dışında da benzer kullanımları vardır. Örneğin; Yunanistan'da, halk arasında konstipasyon, romatizma ve tümör tedavisinde kullanılmaktadır. Girit' in bazı bölgelerinde burun aspirasyonu ile sinüzit tedavisinde kullanımı vardır¹⁷.

Ecballium'un kökleri Mısır'daki eczanelerde kuvvetli pürgatif, emetik ve yara iyileştirici olarak satılmaktadır¹⁸. Meyva suyu, Ürdün ve Lübnanda sarılık tedavisinde¹⁹, Hindistanda ise halk arasında sıtma ve kuduz tedavisinde kullanılmakta ve narкотik etkisi bilinmektedir⁵.

II. BİYOLOJİK AKTİVİTESİ:

1-) Sitotoksik ve Antitümör Aktivite

Ecballium elaterium'un 1952 yılından beri antitümör etkisi bilinmektedir²⁰. Araştırmacılar, farelerde yapmış oldukları deneylerde bitki ekstresinin aktif olduğunu tespit etmişlerdir²¹. Bitkide kukurbitasin B, E, D, I, G, H, L, R ile çeşitli kukurbitasin türevleri izole edilmiştir. Kukurbitasin E (α -*Elaterin*)'den türetilen elateridin ile kukurbitasin D (*elaterisin A*) ve kukurbitasin I (*elaterisin B*)'nin aktivitesi, 1958 yılında bulunmuştur²².

Kukurbitasin B, D, E ve I'nın HeLa insan karsinoması hücre kültürü (HeLa) ve insan nasofarinks kanseri hücre kültürüne (KB) karşı kuvvetli sitotoksik aktivitesi bulunmaktadır. Özellikle kukurbitasin B'nin farelerde Ehrlich ascites karsinoması (Lettre) ve 280 şarkomasına (S-280) karşı kuvvetli antitümör aktivitesi saptanmıştır²³⁻²⁵. Gitter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kukurbitasin D, I ve E'nin Ehrlich ascites karsinomasına karşı aktif olduğu tespit edilmiştir²⁶⁻²⁷. Kukurbitasin D'nin kronik lenfositik lösemi ve lenfosarkomlu hastaların lenfositlerinde, sağlıklı insan hücrelerine göre daha büyük morfolojik değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir^{25,26,28-30}.

Sarkoma 37 (S-37) üzerindeki etkileri incelendiğinde, subkutan uygulanan kukurbitasin E'nin nontoksik olduğu ve buna bağlı olarak ölçüde düşük aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Kukurbitasin B'nin subkutan uygulanmasında ise yüksek aktivite gözlenmiş ve toksisitesinin fazla olduğu saptanmıştır. İnteraperitoneal uygulamada kukurbitasin E'nin aktivitesi yüksek olarak bulunmuştur ancak yine de her iki uygulamada da aktivitesi en yüksek olan, kukurbitasin B olarak tespit edilmiştir²¹.

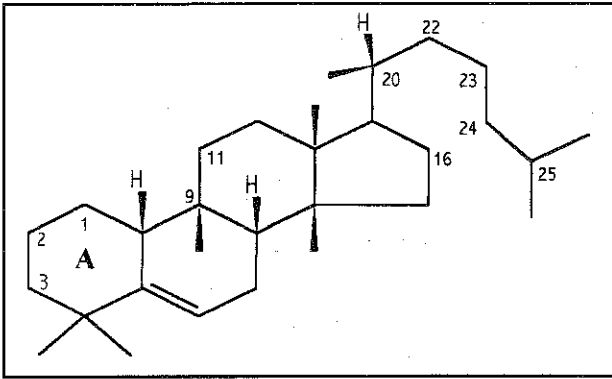
Bunun yanında birçok kukurbitasin heterozitinin de

* BP (British Pharmaceutical Codex): İngiliz Farmakopesi

sitotoksik aktiviteleri saptanmıştır^{20,29}. İnsanda meydana gelen nazofarenks kanserinde kukurbitasin B ve E'nin sitotoksik etkileri belirtilmiştir^{25,31}.

Kukurbitasinlerin sitotoksik etki mekanizması, nükleik asitlerdeki timidinin bloke edilmesiyle gerçekleşmektedir. Bu durum, Whitehouse ve Doskotch tarafından, lenfositlerin kukurbitasin B, D ve dihidrokukurbitasin B ile inkübe edilmesi yoluyla gösterilmiştir³⁰. Kukurbitasinlerin, radyoterapi ile kombine edildiğinde etkileri artmaktadır. Kukurbitasinlerin tedavide kullanımı etkili dozlarının, toksik dozlara yakın olmasından dolayı sınırlıdır³².

Şekil 1'de kukurbitasinlerin genel formülü (kukurbitan halkası) gösterilmiştir. Kukurbitasinlerin, KB ve HeLa hücrelerindeki maksimum sitotoksitesi ile yapı aktivite arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Buna göre gereken şartlar aşağıda gösterilmiştir³².



Şekil 1. Kukurbitasinlerin genel formülü

- A halkasında diosfenol (Kukurbitasin I, E, L....vb) veya 2-OH, 3-keto grubunun varlığı (Kukurbitasin B, D, A....vb) gereklidir.
- C-16 α serbest OH grubu içermelidir (Kukurbitasin B, D, I, E, L, R...vb).
- C-20 α serbest OH grubu içermelidir (Kukurbitasin B, D, I, E, L, R...vb).
- C-22 ile C-24 arasında α , β - doymamış keton yapısı olmalıdır (Kukurbitasin B, D, I, E...vb).

e-) C-25'de asetat grubu olmalıdır (Kukurbitasin B, E...vb).

E. elaterium'un kurutulup toz edilmiş meyva suyunun, AFB₁ (aflatoksin B₁)'in mutajenik ve karsinojenik etkisini baskıladığı ve bu etkinin bitkinin antitümör aktivitesinden kaynaklandığı tespit edilmiştir³³.

1997 yılında yapılan bir çalışmada, *E. elaterium*'un toprak üstü kısımlarından 2 sterol, 2 kukurbitasin ve 4 çeşit yağ asiti izole edilmiş ve bunların bronşiyal karsinomalarda, KB ve insan bronşiyal epidermoid kanseri (NSCLC-N₆) hücrelerine karşı sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bitkideki yağ asitleri en yüksek antiproliferatif etkiyi gösterirken, steroller inaktif çıkmıştır³⁴.

E. elaterium'dan elde edilen fraksiyonların interlekin-1 (IL-1 α , IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) biyosentezindeki inhibitör etkileri incelenmiş ancak hekzan fraksiyonu hariç inhibitör etkileri oldukça düşük bulunmuştur. Hekzan fraksiyonunun aktivitesi için ise yüksek konsantrasyon gerektiği saptanmıştır³⁵.

2-) Antienflamatuvar ve Antiflojistik Aktivite

Bilindiği gibi bitkinin meyvalarından elde edilen sıvı, halk arasında buruna çekilmek suretiyle sinüzitte kullanılmaktadır. Ancak sıvının iritan karakteri sorun oluşturmuştur. Bunun için Sezik ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmalarda sıvının uygun dilüsyon ve dozlarda aerasyon azalması, baş ağrısı, postnazal akıntı ve burun tıkanması gibi sinüzit belirtilerine karşı etkili olduğu ortaya çıkmıştır^{14,15}.

Buna karşılık meyvalardan elde edilen sıvının mucoza kalınlaşmasına ve kist üzerinde hiçbir etkisine rastlanmamıştır. Bu çalışmada, sinüzit teşhisi konan hastaların aerasyon azalması %71.43 oranında iyileşmesine karşın^{14,15}, Cingi ve arkadaşlarının yaptığı

benzer çalışmalarda % 50 oranında bir iyileşme tespit edilmiştir¹².

E. elaterium'da antienflamatuvar etkiyi oluşturan madde kukurbitasin B olarak tespit edilmiştir. Fareye oral uygulandıktan sonra vasküler permeabilitenin inhibisyonu WHITTLE metodu ile araştırılmış ve 200 mg/kg dozda %70 inhibisyon gözlenmiştir³⁶.

Yeşilada ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise farede serotonin, bradikinin ve asetik asit ile indüklenmiş ödem üzerinde *E. elaterium* meyva suyunun ve kukurbitasin B'nin doza bağımlı olarak artan antienflamatuvar etkisi bulunmuştur^{14,37-38}. 400 mg/kg dozda en yüksek inhibisyon görülmesine rağmen fareler için bu doz çok toksiktir. 200 mg/kg dozda ise yüksek antienflamatuvar aktivite tespit edilmesine karşın toksik etki tespit edilmemiştir³⁷. ED₅₀ değerleri meyva suyu ve kukurbitasin B için (12.dk.da) sırasıyla 88.0 ve 3.9 mg/kg olarak tespit edilmiştir³⁸.

3-) Analjezik ve Antipiretik Aktivite

E. elaterium'dan analjezik karakterde çeşitli maddeler izole edilmiştir³⁹. Bitkinin taze meyva suyu ve *Elaterium* çeşitli enflamasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Agil ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *Elaterium*'un çeşitli hayvan modelleri üzerinde analjezik ve antipiretik aktivitesi incelenmiştir. Sıçan kullanılarak yapılan sıcak tepsi testinde, standart olarak kullanılan aspirin ve *Elaterium* analjezik aktivite göstermemiştir. Buna karşılık farelerde asetik asitle indüklenmiş olan enflamasyonlarda aspirine göre daha yüksek bir aktivite saptanmıştır. *Elaterium*'un özellikle 11.90 mg/kg dozu, aspirinin 200 mg/kg dozundan daha yüksek bir analjezik aktivite göstermiştir⁴⁰.

Ayrıca bu çalışmada, doza bağımlı olarak artan bir antipiretik aktivite belirlenmiştir. Erkek Wistar Albino sıçanlarda 11.90 mg/kg dozda uygulandıktan 4 saat sonra vücut sıcaklığı 1.3°C azalmış ve % 35'lik bir antipiretik aktivite tespit edilmiştir. Buda aspirinin 200 mg/kg dozuna eşdeğerdir⁴⁰.

4-) Hepatoprotektif Aktivite

Kukurbitasinler ve özellikle kukurbitasin B, hepatoprotektif ve hepatotoksik etkilerinden dolayı uzun süredir karaciğer rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Kukurbitasinlerin sıçanlarda hepatit ve sirozu önleyici ve kapiller geçirgenliği artırıcı etkisi bulunmuştur⁴¹.

Ecballium meyva suyunun; erkek sıçanlarda, serum bilirubin konsantrasyonu üzerindeki etkisi incelenmiş ve bunun için ana safra yolu cerrahi olarak bağlanıp sarılığa yol açılmıştır. Bağlanmadan 2 gün sonra intravenöz 0.05 ml meyva suyu uygulanmasıyla 24 saat içinde meyva suyu verilmeyen sıçanlara göre serum bilirubin konsantrasyonunda % 54 azalma gözlenmiştir. 0.1 ml'lik uygulamada ise 2, 4 ve 24 saat sonra daha belirgin bir azalma (sırasıyla % 64, % 52 ve % 58) saptanmıştır. 0.1 ml meyva suyu intranasal uygulandığında, bilirubin konsantrasyonu 3., 4. ve 5. günlerde tedavi edilmeyenlere göre % 38-47 azalmıştır. Sonuçta meyva suyunun doza bağımlı olarak serum bilirubin konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir¹⁹.

1999 yılında Agil tarafından yapılan bir çalışmada, *Elaterium* ve kukurbitasin B'nin CCl₄ ile indüklenmiş hepatotoksisiteye karşı koruyucu ve tedavi edici etkileri bulunmuştur. *Elaterium*'un hepatoprotektif ve hepatoküratif etkisinin kukurbitasin B'nin antienflamatuvar aktivitesinden dolayı olabileceği ileri sürülmüştür⁴².

5-) Kardiyovasküler Etki

İzole tavşan kalbinde bitkinin meyva suyunun etkisi incelenmiş ve düşük konsantrasyonlarda bazı maddelerin pozitif inotrop etki ve koroner vazodilatasyon oluşturduğu gözlenmiştir. Buna karşılık yüksek konsantrasyonlarda diğer bazı maddeler negatif inotrop etki, kalp hızında azalma ve vazokonstriksiyona neden olmuştur. Sol ventriküler basıncı üzerinde meyva suyunun hem pozitif hem de negatif inotrop etki gös-

terdiği, bunun da konsantrasyona bağlı olarak değiştiği tespit edilmiştir. Kalp hızı üzerinde ise sadece yüksek konsantrasyonda etkili olduğu saptanmıştır⁴³.

Kukurbitasin D, kapiller permeabilite üzerinde kuvvetli bir artış sonucu hipovolemi ve arteriyel basınçta azalmaya yol açar. Bunu bağlı olarak bradikardi ve negatif inotrop etki tespit edilmiştir²⁵.

Elaterium'un balık ve kurbağa kalbinde inhibisyona ve bu etkinin de vagal stimülasyona yol açtığı gözlenmiştir¹².

6-) Gastrointestinal Etki

E. elaterium'un meyvası pürгатif etkisinden dolayı halk arasında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kukurbitasin E ve Elaterium kuvvetli pürгатif etkiye sahiptir. Buna karşılık pürгатif etkinin mekanizması bilinmemektedir. Kukurbitasin D'nin in vivo intestinal hareketleri arttırdığı ancak izole bağırsakta etkili olmadığı tespit edilmiştir. Kukurbitasinler, genel olarak kuvvetli acı tatlarından dolayı midedeki sekresyonu stimüle ederek, stomatik etki göstermektedir²⁵.

7-) Diğer Etkiler

E. elaterium'un etanollü ekstresinin *Bacillus subtilis* ve *Saccharomyces pastorianus*'un gelişimini inhibe ederek antimikrobiyal aktivite gösterdiği ortaya çıkmıştır⁴⁴. Bitki ekstresi ile kukurbitasin I ve D'nin, laktaz enziminin oluşumunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu durum funguslar üzerinde zararlı bir etki oluşturmaktadır⁴⁵. *Cucumis sativus* bitkisine *Botrytis cinerea* aşılardan önce *E. elaterium*'un ekstresi ve kukurbitasin I uygulandığında, dokudaki enfeksiyonun engellendiği ve koruyucu bir etki oluştuğu gözlenmiştir. Bu etki, *E. elaterium* ekstresinin ve kukurbitasin I'nın, laktazın mRNA kodlamasını engellemesinden kaynaklanmaktadır. *Ecballium* ekstresinin, saf kukurbitasin I'dan ve kukurbitasin karışımının da tek maddeden daha fazla aktif olduğu ileri sürülmüştür^{46,47}.

E. elaterium tohumlarından kuvvetli tripsin inhibitörü olan bir mikroprotein izole edilmiştir. Bu mikroprotein EETI II olarak adlandırılmış ve yüksek proteaz inhibitör aktivitesi saptanmıştır⁴⁸.

Ecballium'un *Salmonella typhimurium* ve COMET metoduyla insan lenfositlerindeki etkisi incelenmiş ve COMET metoduyla bitkinin genotoksik potansiyeli tespit edilmiştir⁴⁹. Ayrıca bitkinin kök ve yaprak ekstresi cilt üzerinde koruyucu etki yaptığı için, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ve kelliği önlemede kullanılmıştır¹².

E. elaterium ve kukurbitasin R'nin dişi farelerde antifertil etkisi saptanmıştır⁵⁰. Kukurbitasinler arasında kukurbitasin D'nin santral sinir sistemi üzerinde depresif etkisi tanımlanmış ve faredeki sodyum pentobarbitalin hipnotik etkisini arttırdığı saptanmıştır⁵¹. Kukurbitasin B'nin ise yüksek antigibberelinlik aktivitesi tespit edilmiştir. Antigibberelinlik aktivitesi tek başına zayıf bir inhibitör etki şeklindeyken, GA₃ ile kombine verildiğinde belirgin bir aktivite tespit edilmiş ve Kukurbitasin B'nin konsantrasyonu arttıkça aktivitenin de arttığı gözlenmiştir⁵².

Tablo I. *E. elaterium*'da bulunan çeşitli kukurbitasinlerin biyolojik aktiviteleri

Kukurbitasinler	Biyolojik Aktiviteleri
Kukurbitasin B	Antienflamatuvar ^{12,14,15,25,36} , Sitotoksik-Antitümör ^{21,23-25,31,32,53,54} , Hepatoprotektif ^{41,42} , Antigibberelinlik ^{25,52} , Böcek çekici ⁵⁵
Kukurbitasin E	Sitotoksik-Antitümör ^{21,23-27,31} , Pürгатif ²⁵ , Hepatoprotektif ^{25,41} , Antihelmentik ⁵⁶ , İnsektisit ²⁵
Kukurbitasin D	Sitotoksik-Antitümör ²²⁻³⁰ , Kar- diyovasküler ^{25,51} , Hipnotik ^{25,51} , Antimikrobiyal ^{25,45}
Kukurbitasin I	Sitotoksik-Antitümör ²²⁻²⁷ , An- timikrobiyal ^{25,45} , Böcek uzaklaştırıcı ²⁵
Kukurbitasin L	Sitotoksik-Antitümör ^{23,24} , Antihelmentik ⁵⁶
Kukurbitasin R	Antifertil ⁵⁰

III. TOKSİSİTE

E. elaterium'un tüm kısımları ve özellikle meyvası çok toksiktir. Yüksek dozlarda alındığında şiddetli kusma, diyare, nörotoksisite, anüri, üremi, bazı durumlarda hemoroit ile kalp ve solunum yetmezliğine yol açmaktadır. Çok akut durumlarda solunum felcinden dolayı ölüm olasıdır. Dahilen yüksek miktarlarda alındığında, özellikle kalın bağırsağı tahriş eder ve bunun sonucunda karlı ishale neden olur. *Ecballium*'un suyu deride iritasyon, enflamasyon ve ödeme yol açabilir^{9,57}.

E. elaterium'un meyva suyunun toksisitesi in vitro ve in vivo sistemler kullanılarak araştırılmıştır. Buna göre, erkek Sprague Dawley albino sıçanlarda, intravenöz enjeksiyon ile LD₅₀ değeri 2.5 mg/kg vücut ağırlığı olarak tespit edilmiştir. Meyva suyu, kırmızı kan hücrelerinin aglutinasyonuna yol açmıştır. Bu etki, türlere göre değişmektedir. Örneğin tavşanların kırmızı kan hücreleri en fazla etkilenmesine karşın, koyunlarda en az duyarlılık gözlenmiştir. Meyva suyunun 0.5 mg/ml'ye eşit yada daha fazla konsantrasyonlarda insan plazma koagülasyonunu arttırmasına rağmen, protrombin zamanını geciktirdiği tespit edilmiştir. Isı uygulaması ile, meyva suyunun sıçanlarda ve Balb/c fareleri üzerinde, deride nekroz oluşturucu etkisinin arttığı saptanmıştır⁵⁸.

Bitkinin ana bileşeni olan kukurbitasinler bilinen en toksik triterpenoitlerdir⁵⁹. Kukurbitasin E, kuvvetli gıda zehiri olarak bilinmektedir⁶⁰. Kukurbitasin D ise yüksek dozda ve uzun süreli kullanımda kardiyak solunum azalması ve ölüme neden olmaktadır¹².

Kukurbitasinler fareye intraperitoneal uygulandığında 10 mg/kg dozda toksik olduğu saptanmıştır. Hayvanlarda solunumda değişikliğe yol açmış ve ölüm 12 ile 24 saat içerisinde gerçekleşmiştir. Otopsi sonucunda bağırsak ve böbreklerde konjestiyon ve akciğerlerde ödem tespit edilmiştir⁵⁹.

Sistemik toksisite özellikle meyvadaki alkaloid, reçine ve kukurbitasin heterozitlerinden kaynaklanmaktadır¹⁷. Bitkinin suyu son derece toksik olan steroidleri de içermektedir⁹.

SONUÇ

Ecballium elaterium (L.) A. Rich., Türkiye'de ve Akdeniz ülkelerinde sıkça rastlanan bir bitkidir¹. Halk arasında başta sinüzit olmak üzere romatizma, hepatit ve konstipasyon tedavisinde kullanılmaktadır^{3,6,12-13}. Sinüzit tedavisinde kullanımı göz önüne alınarak yapılmış olan çalışmalarda meyva suyunda doza bağımlı olarak artan bir anti-enflamatuvar aktivite tespit edilmiş ve bu etkiyi oluşturan maddenin kukurbitasin B olduğu anlaşılmıştır^{12-13,37-38}.

E. elaterium'un aktif maddelerinin ve *Elaterium*'un anti-enflamatuvar^{12,14-15,25,36-38}, analjezik-antipiretik^{39,40}, antitümöral-sitotoksik²⁰⁻³⁵, hepatoprotektif^{19,40,42}, kardiyooaktif^{12,25,43}, pürgatif²⁵, antimikrobiyal⁴⁴ gibi çeşitli aktiviteleri tespit edilmiştir.

Genel olarak bakıldığında majör madde grubu olan tetrasiklik triterpenoit yapıdaki kukurbitasinler, bitkinin biyolojik aktivitelerinden sorumlu ana madde grubudur. Tablo 1'de bitkide bulunan kukurbitasinlerin gösterdikleri önemli biyolojik aktiviteler sıralanmıştır. Bunların arasında kukurbitasin B, anti-enflamatuvar ve hepatoprotektif etkilerinden dolayı göze çarpmaktadır.

Biyolojik aktivite çalışmalarında ve klinik çalışmalarda denenecek madde miktarının fazla olması gerekmektedir. Buna bağlı olarak kukurbitasin B'yi fazla miktarda elde etmek amacıyla *E. elaterium*'da doku kültürü çalışması yapılmıştır ve gövde eksplantlarından elde edilen kalluslarda meyva suyundaki miktara yakın kukurbitasin B tespit edilmiştir^{61,62}.

E. elaterium ekstrelerinin toksisitenin fazla olması nedeniyle, içerdiği etken maddelerin yüksek miktarlarda elde edilip ilaç haline getirilmesi bundan sonraki çalışmalarda hedef olarak alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh University Press., Cilt 4, 200-203, Edinburgh, 1972.
2. Garnier G, Bezanger-Beauquesne L, Debraux G. Ressources medicinales de la flore Française, 2, 1270-1272, Vigot Freres, Paris, 1961.
3. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitapevleri, 2. Baskı, 206-207, İstanbul, 1999.
4. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, Türk Tarih Kurumu Basımevi, 578, Ankara, 1994.
5. Nadkarni's KM. Indian Materia Medica, 1, 467, Popular Prakashan Pvt. Ltd., 1996.
6. Atasü E, Cihangir V. *Ecballium elaterium* L. bitkisinin farmakognozide yeri, *Pharmacia-JTPA*, 3(25:55), 391-395, 1985.
7. Baykut S, Biran M, Okçuoğlu N. Some investigations on the properties of *Ecballium elaterium* and its constituents, *Chimica Acta Turcica*, 7, 57-85, 1979.
8. Akpoyraz M. *Ecballium elaterium* meyve usaresinin kimyasal analizi, *Ankara Tıp mecmuası*, 25, 695-700, 1982.
9. Plouvier B, Trotin F, Deram R, De Coninck P, Baclet JL. Concombre d'Ane (*Ecballium elaterium*) une cause peu banale d'oedème de Quincke, *La Nouvelle Presse Médicale*, 10(31), 2590, 1981.
10. Gunther T. Greek Herbal of Dioscorides, 548, Hafner Publishing Co., London, New York, 1968.
11. List PH, Hörhammer L. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 748-750, Springer Verlag, Berlin, 1972.
12. Cingi MI, Erkuş S, Cingi E, Başer HC, Keçik MC, Öner, Ü. Kronik sinüzitlerde *Ecballium elaterium*'un etkilerinin araştırılması, *Anadolu Tıp Dergisi*, 5, 123-136, 1983.
13. 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.
14. Sezik E, Kaya S, Aydan N. The effect of *Ecballium elaterium* fruits in the treatment of sinusitis, *Eczacılık Bülteni*, 24, 33-36, 1982.
15. Sezik E. Acı hıyar, sinüzite karşı kullanılan bir halk ilacının değerlendirilmesi, *Yeni Tıp Dergisi*, 1(4), 61-64, 1984.
16. Baytop T. Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri, İstanbul. Yay. No:1039, 405, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1963.
17. Vlachos P, Kanistakis NN, Kokonas N. Fatal cardiac and renal failure due to *Ecballium elaterium* (Squirting Cucumber), *Clin. Toxicol.*, 32(6), 737-738, 1994.
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. 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.
20. Gonzalez 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.
21. Belkin M, Fitzgerald DB, Cogan GW. Tumor-damaging capacity of plant materials, *J. Nat. Cancer Inst.*, 13, 139-155, 1952.
22. Kloss P, Schindler H. A thin-layer chromatographic method for the evaluation of cucurbitacean tinctures, *Pharm. Zeitung*, 111(21), 772-775, 1966.
23. Konopa J, Zielinski J, Matuszkiewicz A. Cucurbitacins, cytotoxic and antitumor substances from *Bryonia alba* L., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 24(10), 1554-1557, 1974.
24. Konopa J, Matuszkiewicz A, Hrabowska M, Onoszka K. Cucurbitacins, cytotoxic and antitumor substances from *Bryonia alba* L., *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 24(11), 1741-1743, 1974.
25. Miro M. Cucurbitacins and their pharmacological effects, *Phytother. Res.*, 9, 159-168, 1995.
26. Shohat B, Gitter S, Lavie D. Antitumor activity of cucurbitacins-Metabolic aspects, *Canc. Chem. Rep.*, 23, 19-24, 1962.
27. 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.
28. Gitter S, Gallily R, Shohat B, Lavie D. Studies on the antitumor effect of cucurbitacins, *Cancer Res.*, 21, 516-521, 1961.
29. Hartwell JL. Types of anticancer agents isolated from plants, *Cancer Treat. Rep.*, 60(8), 1031-1067, 1976.
30. Whitehouse MW, Doskotch RW. Selective inhibition of thymidine incorporation into lymphocytes by cucurbitacins B and D, *Biochem. Pharm.*, 18, 1790-1793, 1969.
31. Lavie D, Glotter E. The cucurbitanes, a group of tetracyclic triterpenes, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, 29, 307-362, 1971.
32. Yeşilada E. Saponozit ve Kukurbitasinler, VII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Tanker M, Sezik E (Eds.), 101-113, Ertem Matbaacılık, Ankara, 1988.

33. Başaran A, Çakmak EA, Değirmenci I, Başaran N, Artan S, Başer KHC, Kırimer N. Chromosome aberrations induced by aflatoxin B1 in rat bone marrow cells in vivo and their suppression by *Ecballium elaterium*, *Fitoterapia*, 64(4), 310-313, 1993.
34. 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.
35. Yeşilada E, Üstün O, Sezik E, Takaishi Y, Ono Y, Honda G. Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: Interleukin-1 α , Interleukin-1 β and tumor necrosis factor α , *J. Ethnopharm.*, 58, 59-73, 1997.
36. Wagner H. Search for new plant constituents with potential antiphlogistic and antiallergic activity, *Planta Med.*, 55, 235-241, 1988.
37. 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.
38. 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.
39. Steinegger E, Roumanias S. Analgesic principle of the roots of *Ecballium elaterium*, *Sci. Pharm.*, 31(3), 241-251, 1963.
40. 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.
41. Han TW, Ma HH, Chao YC, Chou LM. Preventive effects of cucurbitacin B on experimental hepatitis and cirrhosis, *Chung-Hua I Hsueh Tsa Chih (Peking)*, 59(4), 206-209, 1979.
42. Agil A, Miro M, Jimenez J, Aneros 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.
43. Khatib SY, Mahmoud II, Hasan ZA. Effects of crude *Ecballium elaterium* juice on isolated rabbit heart, *Int. J. Pharmacog.*, 31(4), 259-268, 1993.
44. Salim ML, Ammar HA, Abderruhman S, El-Remawy HA. Phytochemical screening and antimicrobial activity of wild Jordanian plants from Al-Balq'a, *Bull. Fac. Pharm. (Cairo Univ.)*, 34(3), 235-238, 1996.
45. Bar-Nun N, Mayer AM. Cucurbitacins. Repressors of induction of laccase formation, *Phytochem.*, 28(5), 1369-1371, 1989.
46. Bar-Nun N, Mayer AM. Cucurbitacins protect cucumber tissue against infection by *Botrytis cinerea*, *Phytochem.*, 29(3), 787-791, 1990.
47. Gonen L, Viterbo A, Cantone F, Staplest RC, Mayer AM. Effect of cucurbitacins on mRNA coding for lac case in *Botrytis cinerea*, *Phytochemistry*, 42(2), 321-324, 1996.
48. Favel A, Le-Nguyen D, Coletti-Previero MA, Castro B. Active site chemical mutagenesis of *Ecballium elaterium* trypsin inhibitor.II. New microproteins inhibiting elastase and chymotrypsin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 162(1), 79-82, 1989.
49. Başaran AA, Yu TW, Plewa MJ, Anderson D. An investigation of some Turkish herbal medicines in *Salmonella typhimurium* and in the COMET assay in human lymphocytes, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 16(2), 125-138, 1996.
50. Shohat B, Beemer AM, Gitter S, Lavie D. Antifertility activity of Dihydroelatericin A in the female mouse, *Experientia*, 28(10), 1203-1205, 1972.
51. Edery H, Schatzberg-Porath G, Gitter S. Pharmacodynamic activity of Elatericin (Cucurbitacin D), *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 130, 315-335, 1961.
52. Guha J, Sen SP. Antigibberilins of the Cucurbitaceae, *Nature New Biology*, 244, 223-224, 1973.
53. Doskotch RW, Malik MY, Beal JL. Cucurbitacin B, the cytotoxic principle of *Begonia tuberhybrida* var. *alba*, *Lloydia*, 32, 115-122, 1969.
54. Bean MF, Antoun M, Abramson D, Chang C, McLaughlin JL, Cassady JM. Cucurbitacin B and isocucurbitacin B: cytotoxic components of *Helicteres isora*, *J. Nat. Prod.*, 48, 500, 1985.
55. Metcalf RL, Metcalf RA, Rhodes AM. Cucurbitacins as kairomones for diabroticite beetles, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77(7), 3769-3772, 1980.
56. Albert O, Djetcha T, Lagrange E, Aourousseau M, Forgacs P, Provost J, Tiberghien R. Étude expérimentale de l'activité anthelminthique de quelques cucurbitacines, *Chim. Théor.*, 5(3), 205-210, 1970.
57. Watt JM, Breyer-Brandwijk MG. The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa, 336-342, E&S. Livingstone Ltd., Edinburgh, London, 1962.
58. Khalil AM, Qaoud KM. Toxicity and partial characterization of *Ecballium elaterium* Fruit juice, *Int. J. Pharmacog.*, 31(2), 135-141, 1993.
59. Tessier AM, Paris RR. Study of some African toxic Euphorbiaceae containing cucurbitacins, *Toxicol. Eur. Res.*, 1(5), 329-336, 1978.
60. Kirschman JC, Suber RL. Recent food poisonings from cucurbitacins in traditionally bred squash, *Fd. Chem. Toxic.*, 27(8), 555-556, 1989.
61. Memişoğlu M. Doku Kültürü Metodları İle *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich. Bitkisinde Kallus Üretimi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Yüksek lisans Tezi, Ankara, 2000.
62. 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.