



Hepatoprotektif Aktivite

- ▶ Karaciğer, vücuttaki en büyük solid organ olup, vücut ağırlığının % 2'sini oluşturur, vücut kan akımının ise % 13ü karaciğerdedir. Karın boşluğunun sağ üst kısmında, diyaframın altında ve mide, sağ böbrek ve bağırsakların komşuluğunda bulunur. Çevresi glisson kapsülü adı verilen bir zarla çevrilidir. Sağ ve sol olmak üzere iki lobtan oluşur, sağ ve sol lob ortadan geçen bir toplardamar ile birbirinden ayrılır.

- 
- ▶ Karaciğerin alt yüzünde safra kesesi bulunur. Karaciğerin sağ ve sol lobunun her biri, çok daha küçük yapıda binlerce lobcuktan oluşmuştur. Lobcuk, karaciğerin en küçük fonksiyonel birimidir. Bu lobcuklar küçük kanallara bağlıdır, bu küçük kanallar birleşip daha büyük kanalları ve en sonda karaciğer ana kanalını oluşturur. Karaciğer ana kanalı, karaciğerin oluşturduğu salgıları safraya ve onikiparmak bağırsağına taşımakla görevlidir.

- 
- ▶ **Karaciğerin en önemli görevleri:**
 - ▶ *Ekzokrin bez olarak safra salgılamak
 - ▶ *Plazma proteinleri, heparin, fibrinojen ve protrombin sentezlemek
 - ▶ *Kırmızı hücrelerin yıkımını sağlamak
 - ▶ *Detoksifikasyon yapmak
 - ▶ *Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında görev yapmak
 - ▶ *Glikojen ve diğer önemli maddeleri depolamaktır.

- 
- ▶ Karaciğerde gözlenen en önemli hastalıklar **hepatitis ve sirozdur.**

Silybum marianum (L.) Gaertn. (Milk Thistle)

- ▶ Asteracea familyası bitkisidir.
- ▶ Bitkinin meyveleri drog olarak kullanılmaktadır.
- ▶ Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Batı Asya'da yayılış göstermektedir.
- ▶ 30-200 cm boyunda.
- ▶ Yapraklar oblong-lanseolat, tüysüz, parlak yeşil ve süt beyazı damarlı.
- ▶ Çiçekler 4-12 cm, kırmızı-viyole.
- ▶ Akenler siyah, beyaz papus ve sarı bazal halka taşır.

Tarihçe

- ▶ *Silybum marianum* Avrupa'da ve Akdeniz ülkelerinde antik zamanlardan beri bilinmektedir. 1.yy'da kullanımı kayıtlıdır. Hristiyanlığın erken dönemlerinde Meryem'e adanmış ve "Marian Thistle" adıyla anılmıştır.
- ▶ Efsaneye göre Hz. Meryem bu bitkinin dalları altında dinlenip ve bir yandan da Hz. İsa'yı emzirirken, sütünün bir damlası yapraklar üzerine düşmüş ve orada kalmıştır. Bitkinin yapraklarındaki beyaz izlerin bundan kaynaklandığına inanılır.
- ▶ 16. yy'dan beri karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Kimyasal Bileşenleri

- ▶ %20-30 yağ,
- ▶ Protein
- ▶ Karbonhidrat
- ▶ Flavonoidler; kersetin, taksifolin, eriyodiktiyol, krizoeriyol
- ▶ Flavonolignanlar etkili bileşenleridir.
- ▶ Silimarin (%1.5-3); silibin, silidianin ve silikristin karışımıdır.
- ▶ Beyaz çiçekli varyetelerde siliandrin ve silimonin bulunmaktadır.

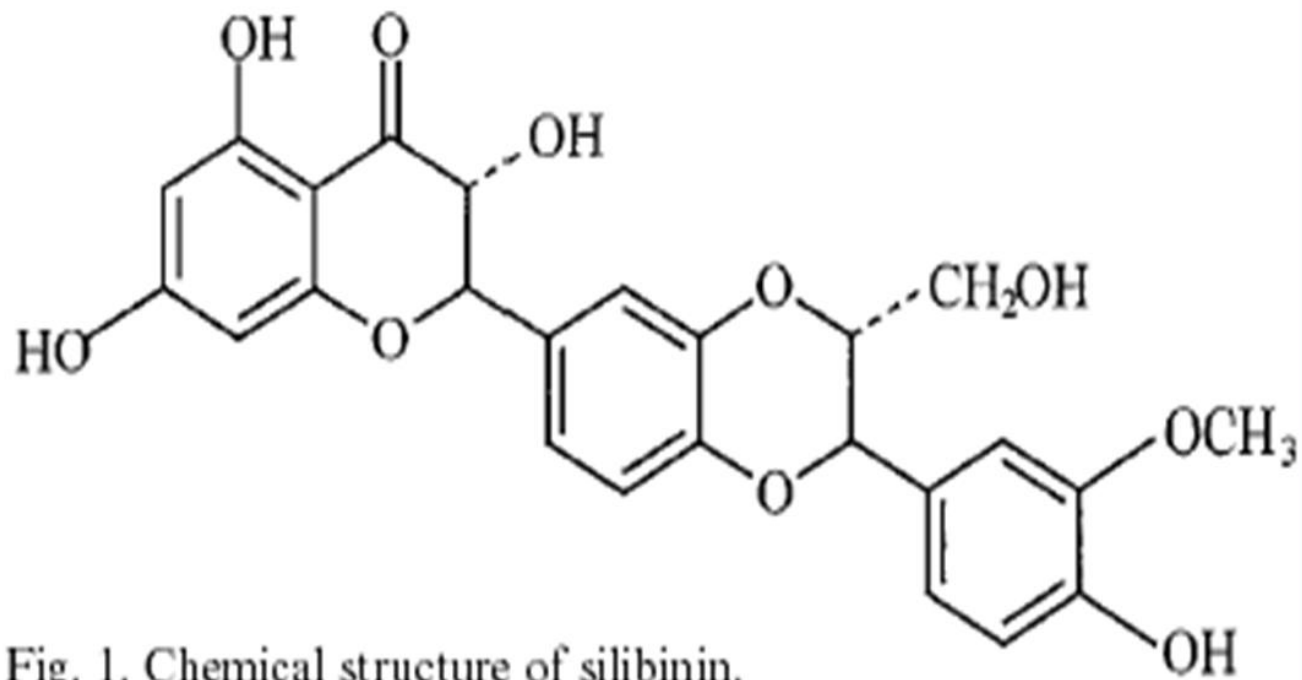



Fig. 1. Chemical structure of silibinin.

Farmakolojik Aktivite

- ▶ Antihepatotoksik aktivite (silimarin); CCl₄, galaktozamin ve diğer toksik ajanların karaciğere etkilerinin önlenmesi,
- ▶ Falloidinin hepatotoksik etkisini önler,
- ▶ Antioksidan etki (silimarin); membran lipit peroksidasyonunu önler,
- ▶ RNA polimerazı aktive eder, protein sentezini stimule eder ve hepatik doku rejenarasyonunu artırır.

- 
- ▶ Silimarin, siroz hastalarının daha uzun süre yaşamalarına yardımcı olmaktadır.
 - ▶ Yan etkileri oldukça azdır.
 - ▶ Barsaklardan çok az emilir, biyoyararlanımı artırmak için fosfatidilkolin (silipid) ile kompleks oluşturularak uygulanabilir.

Farmakodinamik özellikler

- ▶ Silimarinin terapötik etkisi iki mekanizma veya iki şekilde oluşmaktadır.
- ▶ 1) Karaciğer hücrelerinde dış hücre zarının yapısını değiştirerek hücre içerisine toksik maddelerin girmesini engeller.
- ▶ 2) Nükleolar polimeraz A'nın etkisini stimüle ederek ribozomal protein sentezinde artış oluşur ve böylece karaciğerin rejenerasyonunu stimüle ederek yeni karaciğer hücrelerinin oluşumunu sağlar.

Farmakokinetik özellikler

- ▶ En çok çalışılan doz 140 mg'dır, ancak kullanılan doz 800 mg a kadar çıkabilir. Aç veya tok alım fark etmez, mideyi korumak açısından tok alımı daha çok önerilir, ancak en iyi sonuçlar preparatın günde üç kez ve yemek öncesi alımıyla elde edilmiştir.
- ▶ Ekstre hızlıca absorbe olur, biyoyararlanımı % 23-47 civarındadır. Doruk plazma konsantrasyonu 2-4 saatte oluşur
- ▶ Silibin ve silikristin, safradan sülfat ve glukuronit konjugatı şeklinde atılır.

Kullanılış

- ▶ Almanya ve Avrupa ülkelerinde, zehirlenmelere bađlı karaciğer harabiyeti
- ▶ Siroz tedavisi (tamamlayıcı)
- ▶ Amanita phalloides zehirlenmelerinde (injectable form)
- ▶ -Karaciğer hücrelerine toksik etkili □ -amanitin'in enterohepatik dolaşımını engeller.
- Karaciğer hücre membranına □ -amanitin ve falloidin'in bağlanmasını inhibe eder.



Fransa'da sindirim bozukluklarında akenler geleneksel olarak kullanılmaktadır.

Falvonolignanlar çok az suda çözüdüğü için bitkisel çay olarak nadiren kullanılmaktadır.

Silimarin + Ribavirin

- ▶ CCl_4 ile Sıçanlarda oluşturulan KC zararına karşı Ribavirin yalnız ve silimarinle kombine kullanım etkileri araştırılmıştır.
- ▶ Ribavirin üç dozda (30, 60 ve 90 mg/kg),
- ▶ Silimarin (25 mg/kg)
- ▶ Ribavirin (60 mg/kg) ve silimarin (25 mg/kg) kombinasyonda günde bir kez olmak üzere 14 gün boyunca CCl_4 uygulanmasından hemen sonra kullanılmaya başlanmıştır.

Silimarin + Ribavirin

AST ve ALP düzeyleri kombine tedavide daha fazla bir düşüş göstermiştir. Ayrıca KC'de nekroz ve fibröz bölgenin kombine tedavi ile önemli derecede azaldığı morfometrik analizle kanıtlanmıştır.

Interferon – ribavirin kombine kullanımını tolere edemeyen, cevap alınamayan ya da daha kötüye yönelmesi durumundaki hastalarda

Silimarin - ribavirin kombine kullanımının kronik karaciğer hastalıklarının kullanımında etkili olabileceği ve ek bir yarar sağlayacağı bildirilmiştir.

Picrorhiza kurroa

- ▶ Scrophulariaceae familyasına ait bir bitkidir.
- ▶ Kullanılan kısmı rizomları. Küçük çok yıllık bir bitkidir. Vatanı Kuzey doğu Hindistan'dan Himalaya'lara kadar uzanır.
- ▶ Hindistan'da AyurvedikTıpta yaygın olarak kullanılır.

Picrorhiza kurroa

- ▶ **Kimyasal Bileşimi:**
- ▶ İridoit heterozitleri (pikrozit I, pikrozit II, kutkozit (kutkin olarak ta bilinir))

Picrorhiza kurroa

- ▶ **Etki mekanizması:**
- ▶ Tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte karaciğer koruyucu etkisinin;
- ▶ -Milk thistle'de olduğu gibi antioksidan etkisi ile karaciğer rejenerasyonunu uyardığı ve aynı zamanda kuvvetli antienflamatuar etkisiyle buna yardımcı olduğu düşünülmektedir.
- ▶ -Picrorhiza aynı zamanda silimarinden daha kuvvetli bir koleretik ve antikolestatik etki gösterir

Picrorhiza kurroa

- ▶ Bitkinin etkiden sorumlu bileşiklerinin suda çözünürlüğü zayıf olduğu için çay olarak kullanılmaz.
- ▶ Alkolde çözünürlüğü daha iyi olduğu için tentürü kullanılır (fakat çok acıdır).
- ▶ Ama en mantıklı olan standardize ekstre taşıyan kapsül formunun kullanımınıdır (% 4 kutkin üzerinden standardize edilir).
- ▶ Yetiş kin dozu 400-1500 mg/gün.
- ▶ Majör bir yan etki kaydedilmemiştir.

Glycyrrhiza glabra

- ▶ Kök ve rizomları drog olarak kullanılır.
- ▶ Ülkemizde doğal olarak yetişen 6 türü vardır.
- ▶ Bitki Japonya'da 20 yıldan daha uzun bir süredir taşıdığı **saponinler ve lektinlerinden** dolayı kronik viral hepatit tedavisinde kullanılmaktadır.
- ▶ Standardize edilmiş sulu ekstresi parenteral olarak 2 hafta 80 mg/gün dozda kullanıldığında kronik hepatitli hastaların % 60'ının Karaciğer AST (aspartat transaminaz)ve ALT (alanin transaminaz) değerlerini normalize edebilmektedir.

Glycyrrhiza glabra

- ▶ Kronik hepatit C virüsü ile enfekte olan ortalama 10.1 yıl haftada 2-7 kez i.v. Glisirizin verilen 84 hastanın retrospektif analizlerinde: karşılaştırma grubu ile kıyaslandığında hepatoselular karsinomaya yakalanma riskinin 2.5 kat daha az olduğu ortaya çıkmıştır.
- ▶ Komisyon E'ye göre glisirhizin için tavsiye edilen maksimum doz 100 mg/gündür.
- ▶ **!!!** Bunun nedeni aldosteron benzeri aktivite gösterdiği için drog dikkatli kullanılmalı aksi taktirde **hipertansiyon, hiperkalemi ve karında su toplanması** görülebilir.

Phyllanthus amarus

- ▶ Phyllanthaceae familyasına ait bir bitkidir.
- ▶ Topraküstü kısımları kullanılır.
- ▶ Hindistan bitkisidir.
- ▶ Afrika, Amerika, Asya'da da yetişir.

Phyllanthus amarus

- ▶ **Kimyasal bileşimi:**
- ▶ Tanenler
- ▶ Flavonoidler
- ▶ Lignanlar (fillantin (% 0.8 acı madde), hipofillantin)

Phyllanthus amarus

- ▶ **Etki ve Kullanılışı:**
- ▶ Antiviral etki (fillantin, hipofillantin)
- ▶ *Phyllanthus amarus*'un sulu ekstresi hepatit virüsünde DNA polimerazı ve yüzey antijen salınımını inhibe eder.
- ▶ Yapılan klinik çalışmalar bitkinin serum HbsAg, HbeAg, HBV DNA aralığı ve karaciğer enzimlerinin normalizasyonu açısından olumlu sonuçlar vermiştir.

Schizandra chinensis

- ▶ Schizandraceae familyasına ait bir bitkidir.
- ▶ Tırmanıcı bir bitkidir. Çin ve Kore bitkisidir. Kullanılan kısmı meyveleri. Meyveler sonbaharda hasat edilir ve güneşte kurutulur.
- ▶ **Kimyasal Bileşimi:**
- ▶ -Uçucu yağ
- ▶ -C vitamini
- ▶ -Lignanlar (şizandrin A,B,C, şizandrol A ve B)

Schizandra chinensis

- ▶ Meyveler hepatoprotetik etkilidir.
- ▶ Özellikle lignanların lipid peroksidasyon inhibisyonu yapmalarına bağlıdır.
- ▶ Hem etanollü ekstre hem de şizandrin ve şizandrollerin hepatit tedavisinde kullanılabileceğine dair klinik çalışmalar mevcuttur.