



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE İNDÜKLENEN
OBEZİTE OLUŞUMU ÜZERİNE SİLYMARİN'İN ENGELLEYİCİ
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Öğr. Gör. İsmail KELEŞ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zabit YENER

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Zübeyir HUYUT

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA YÜKSEK YAĞLI DİYET İLE İNDÜKLENEN
OBEZİTE OLUŞUMU ÜZERİNE SİLYMARİN'İN ENGELLEYİCİ
ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Öğr. Gör. İsmail KELEŞ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zabit YENER

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Zübeyir HUYUT

VAN-2019

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2018-7317 (ID: 7317) nolu proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında İsmail KELEŞ tarafından hazırlanan “Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet ile İndüklenen Obezite Oluşumu Üzerine Silymarin'in Engelleme Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak **OY BİRLİĞİ** ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/ 02/2019



Prof. Dr. Zabıt YENER
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Üyesi Ahmet UYAR
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet İle İndüklenen Obezite Oluşumu Üzerine Silymarin’in Engelleyci Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İsmail KELEŞ

Tarih:14.02.2019



TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve çalışmalarımı yönlendiren, desteğini, bilgisini, tecrübelerini benimle sürekli paylaşan ve her konuda destek olan bölüm başkanı ve aynı zamanda danışman hocam sayın Prof. Dr. Zabit YENER ve deneylerin gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi aşamasında, bilgi ve desteğini esirgemeyen ortak danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Zübeyir HUYUT'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden sayın Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN ve Araş. Gör. Ömer Faruk KELEŞ'e teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmama mali destek sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşlerime ve sevgili eşim Sema ÇETİN KELEŞ'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İsmail KELEŞ

ÖZET

Keleş İ. Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet ile İndüklenen Obezite Oluşumu Üzerine Silymarin'in Engelleyici Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. Bu çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenerek kilo artışı sağlanan ratlarda, Silymarin'in obezite üzerine etkisi histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırıldı. Bu amaçla 32 rat, her bir grupta sekiz rat olacak şekilde; Kontrol (n:8), Obezite (n:8), Obezite+Silymarin (n:8) ve Silymarin (n:8) olmak üzere rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu, standart rat pelet yemiyle beslendi. Obezite grubu, enerji değeri yüksek yağ diyetli pelet yem ile beslendi. Obezite+Silymarin grubu, enerji değeri yüksek diyetli pelet yem ile beslenmeye ilaveten Silymarin ratlara 3mg/kg/rat dozda günlük olarak orogastrik gavaj ile verildi. Silymarin grubu ise; standart pelet yem ile beslenmeye ilaveten Silymarin ratlara 3mg/kg/rat dozda günlük olarak orogastrik gavaj ile verildi. Çalışma boyunca sıçanların kilo alımı takip edildi. Deneme sonucunda nekropsi yapılan ratlardan biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için kan ve doku örnekleri alındı. Histopatolojik olarak obezite grubunda; karaciğerde sentrilobuler hepatositlerde farklı büyüklüklerde keskin sınırlı yağ vakuelleri ve bu hepatositlerin kimisinde koagülasyon nekrozu gözlenirken, Obezite+Silymarin grubunda kontrol grubunda olduğu gibi karaciğerin normal histolojik görünümü izlendi. Kan serumu örneklerinde; alanin transaminaz (ALT), aspartik transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve açlık kan şekeri (AKŞ) aktiviteleri belirlendi. Obezite grubundaki ALP, LDH, trigliserit ve AKŞ aktiviteleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı, obezite+silymarin grubunda ise kontrol grubuna yakın olduğu tespit edildi. Sonuç olarak, enerji değeri yüksek diyetli pelet yem ile beslenmeye ilaveten Silymarin verilen ratlarda karaciğer yağlanması büyük oranda önlendiği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Biyokimya, Histopatoloji, Rat, Silymarin, Obezite.

ABSTRACT

Keleş İ. Histopathologic and biochemical investigation of the preventive effect of Silymarin on high fat diet-induced obesity formation in rats. Van Yuzuncu Yıl University, Health Sciences Institute, Department of Pathology Master Thesis, Van, 2019. In this study, the effect of Silymarin on obesity in rats fed with high-fat diet was investigated histopathologically and biochemically. For this aim, thirty two (32) rats were randomly separated in four groups, to be eighth (8) rats in each group, control (n=8), obesity (n=8), obesity plus Silymarin (n=8) and Silymarin (n=8). Control group was fed with the standard rat pellet bait. Obesity group was fed high-energy value fat-diet pellet bait. Obesity plus Silymarin group was fed with high energy value diet pellet bait, additionally, Silymarin was daily given the dose of 3mg/kg/rat with an orogastric gavage. Silymarin group was fed with standard pellet bait, additionally, Silymarin was daily given the dose of 3 mg/kg/rat with an orogastric gavage. During the experiment, the weight gaining of rats was tracked. At the end of the experiment, blood and tissue samples were taken from rats done necropsy for the biochemical and histopathologic examinations. Histopathologically, fat vacuoles and coagulation necrosis was particularly observed in centrilobular hepatocytes in the obesity group rat's liver, while in the obesity plus Silymarin group, the liver was observed normal histologic appearance like in the control group. In the blood serum samples, alanine transaminase (ALT), aspartic transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), gamma-glutamyl transferase (GGT), cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol and fasting blood sugar (AKS) activities were determined. It was noticed that ALP, LDH, triglyceride and AKS activities in the obesity group was significantly increased according to the control group, while in the obesity plus Silymarin group was similar to that of the control group. In conclusion, it was shown that liver lubrication was substantially prevented in rats fed with pellet bait with high energy value, given additional Silymarin.

Keywords: Biochemistry, Histopathology, Rat, Silymarin, Obesity.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
TABLolar LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Bitkinin Geleneksel Kullanımı	4
2.2. Literatüre Dayalı Kullanım	5
2.3. Botanik Özellikler	5
2.3.1. Bitkinin sistematikteki yeri	5
2.3.2. Compositae familyası	6
2.3.3. <i>Silybum marianum</i> cinsinin genel morfolojik özellikleri	6
2.3.4. <i>Silybum marianum</i> tür özellikleri.....	7
2.3.5. <i>Silybum marianum</i> türünün Dünya’da yayılışı.....	7
2.3.6. <i>Silybum marianum</i> türünün Türkiye’de dağılımı.....	7
2.4. Deve Dikeni Üzerinde Yapılan Biyolojik Çalışmalar	8
2.4.1. In vitro çalışmalar	8
2.4.2. In vivo çalışmalar	10
2.5. Klinik Çalışmalar	13
2.5.1. Alkol nedenli hepatit	13
2.5.2. Akut ve kronik viral hepatitler	14
2.5.3. Organik bileşiklerin neden olduğu hepatitler	15
2.5.4. Toksin nedenli hepatitler	15
2.5.5. Non- alkolik karaciğer hastalığı	15
2.5.6. Siroz	16

2.5.7. Antipsikotik etki	16
2.6. Kimyasal Çalışmalar	16
2.6.1. Deve dikenini bitkisinin kimyasal bileşimi	16
2.7. Deve Dikeni Bitkisi Üzerinde Yapılan Ekstraksiyon Çalışmaları	17
2.8. Silymarin'in Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri	18
2.8.1. Sindirim sistemi rahatsızlıkları üzerine etkisi.....	18
2.8.2. Karaciğer üzerinde rejeneratif etki mekanizması	19
2.8.3. Antiinflamatuar ve antialerjik etki mekanizması	19
2.8.4. Böbrek üzerinde etki mekanizması	19
2.8.5. Antikanser etki mekanizması	20
2.8.6. Kardiyopulmoner sistem üzerinde etki mekanizması	20
2.8.7. Cilt üzerinde etki mekanizması	20
2.8.8. Silymarin'in genel etki mekanizması	21
2.9. Terapötik Endikasyon	21
2.9.1. Mantar zehirlenmesi	21
2.9.2. Hepatit	21
2.9.3. Alkolik karaciğer hastalıkları ve siroz	21
2.9.4. Hiperkolesterolemi	22
2.10. Toksikite ve Yan Etkiler	22
2.11. Emilim	22
2.12. Dağılım	23
2.13. Metabolizma	23
2.14. Eliminasyon	23
2.15. Silymarin- İlaç Etkileşimi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Deney Hayvanları	25
3.2. Bitki Materyali	25
3.3. Yüksek Yağlı Diyet (YYD)	25
3.4. Grupların Oluşturulması	25
3.5. Kan Örneklerini Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	26
3.6. Serum Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	26
3.7. Histopatolojik İnceleme	26

3.8. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Biyokimyasal Bulgular	27
4.2. Biyokimya Testlerine Ait Sonuçlar	27
4.3. Makroskobik Bulgular	32
4.4. Histopatolojik Bulgular	32
4.4.1. Kontrol grup	32
4.4.2. Obezite grup	32
4.4.3. Obezite + Silymarin grup	32
4.4.4. Silymarin grup	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
KAYNAKLAR	43
ÖZ GEÇMİŞ	50
EKLER	51
5.1. Ek 1. Kesin Sonuç Onay Belgesi.....	51
5.2. Ek 2. Tez Orjinallik Raporu	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

AlkP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
Cm	: Santimetre
G	: Gram
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GSH	: Redükte Glutasyon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HepG2	: Hepatosellüler Karsinoma
HL	: Hepatik Lipaz
H.E	: Hematoksilen Eozin
Kg	: Kilogram
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
M	: Metre
Mg	: Miligram
Mm	: Milimetre
Mmol	: Mikromol
NAFLD	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OCD	: Obsesif-Kompulsif Bozukluğu
Trig	: Trigliserit
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
UGT	: Glukuronosil Transferaz
UV	: Ultraviyole Işımları
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Silybum marianum çiçek ve tohumları.....	6
Şekil 2.	Silybum marianum yaprakları.....	7
Şekil 3.	Silymarin'in kimyasal yapısı.....	17
Şekil 4.	Karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT ve LDH değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Şekil 5.	Lipit profili değerlerinin toplu olarak karşılaştırılması.....	29
Şekil 6.	Glukoz ve AlkP değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 7.	Kontrol Grup: Karaciğerin mikroskopik görünümü (A-B).....	33
Şekil 8.	Obezite Grup: Karaciğerin mikroskopik görünümü (A-B).....	34
Şekil 9.	Obezite+Silymarin Grup: Karaciğerin mikroskopik görünümü (A-B)	35
Şekil 10.	Silymarin grup: Karaciğerin mikroskopik görünümü (A-B).....	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Canlı ağırlık ortalaması değerlerinin gruplara ve günlere göre değişimi	27
Tablo 2.	Bazı karaciğer fonksiyon testleri ve lipidprofili değerleri	28
Tablo 3.	Grupların parametrelere göre ve parametreler arası korelasyonuna ilişkin değerlerin toplu olarak gösterimi	31



1. GİRİŞ

İnsanların yaşam tarzında obeziteye yatkınlık oluşturabilecek önemli değişikliklere sebep, endüstrileşme ve şehirleşmedir. Bununla beraber yiyecek maddelerinin bol ve ucuz olması, yüksek miktarda yağ ile şeker içermeleri, hazır gıda tüketiminin artması, çabuk yemek alışkanlığı ve fiziksel aktivitenin azalması ile gerekenden fazla kalori alımı obezite artışına katkıda bulunmaktadır (Bell ve ark., 2005). Dünya popülasyonunda özellikle Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) görülme sıklığındaki artışa sebep olarak, obezite gösterilmektedir. Tip 2 DM olgularının neredeyse %70'i obezdir. Ayrıca Tip 2 DM hastalığının görülme oranı, hasta olmayan kişilere oranla obez erkeklerde 5 kat, kadınlarda ise 8,3 kat daha fazladır (Sanchez-Pulido ve ark., 2007). Obezite; vücutta yağlanma yaparak pankreas, karaciğer ve kas dokusu gibi organ işlevlerinde bozulmalara ve bilhassa pankreas hücrelerinde insülin üretiminde azalmaya sebep olmaktadır. Bundan dolayı obezite, Tip 2 DM ortaya çıkmasında sadece reseptör düzeyinde insülin direnciyle değil, bununla beraber dolaşımdaki insülinin miktarının azalması ile de gelişebilmektedir (Unger, 1995; Durak ve ark., 2007). Diyetlerde alınan yüksek orandaki yağ; hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve hiperleptinemiye yol açar (Bahçeci ve ark., 1999; Ji ve ark., 2003; Kalaiyanisailaja ve ark., 2003). Ayrıca obezite ile ilişkili Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık üçyüzbin ölümün olduğu belirtilmektedir (Allison ve ark., 1999).

Obezitenin aynı zamanda düşük dereceli bir inflamasyon olduğu ve inflamasyonun da insülin direnci riskini ve diğer bağlantılı rahatsızlıkları artırdığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Bgreenberg ve Obin, 2006; Lee ve ark., 2009). Önceki çalışmaların çoğunda inflamasyon kaynağı olarak adipositler öne çıkmıştır. Obez insanlarda dolaşımda TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin seviyelerinin yükseldiği ve kilo vermesiyle bu durumun tam tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (Dandona ve ark., 1998; Kern ve ark., 2001; Visser ve ark., 2001). Karın içi yağlanma ile ilgili anormal adiponektin salgılanmasının obezite ilişkili kanser gelişiminin farklı safhalarında değişken role sahip olduğu öne sürülmüştür (Kelesidis ve ark., 2006; Birmingham ve ark., 2009). Akademik çalışmalarda düşük adiponektin seviyelerinin obezite ilişkili göğüs, prostat ve özellikle kolon kanseri gibi artmış tümöral gelişim riski ile alakalı olduğu ifade edilmiştir (Mantzoros ve ark., 2005). Yüksek yağlı diyetlere bağlı olarak gelişen kolon kanseri oluşma riskindeki artış mekanizması hala açıkça anlaşılmasa da, leptin gibi hormonlardaki bozulan metabolik denge kolon kanseri ile ilişkili bulunmuştur (Karmiris ve ark., 2006; Koda ve ark., 2007). Doymuş yağlarca zengin besinlerin diyet olarak

kullanılması obezite oluşturduğu gibi leptin seviyelerini de artırmaktadır (Bahçeci ve ark., 1999; Drew, 2011). Son zamanlarda dünyada önemli bir sorun haline gelen hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, obezite ve tromboz riskinin insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri yanında koruyucu önlemler ve tedavilerine yönelik arayışlar da hızlanmıştır. İsmi geçen sorunların yaşam konforunu azaltmaları yanında sağlık alanındaki getirdiği ekonomik mali kayıp ta yüzlerce milyar dolarla ifade edilmektedir. Yüksek kolesterolü ve buna bağlı patolojileri önlemek amacıyla diyet ve medikal uygulamalar (statinler) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu doğrultuda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) aracılığıyla kabul edilen orlistat ve sibutramin adında iki değişik ilaç gösterilmektedir. Bu iki ilahtan orlistat pankreatik lipaz enzimini baskılayarak intestinal yağ emilimini azaltmakta, sibutramin de beyinde dopamin, serotonin ve nörepinefrin gibi nörotransmitterlerin deaktivasyonunu baskılayarak iştahı azaltmaktadırlar. Lakin bu iki farklı ilaçların kullanımında da kilo azalması orta derecededir (Erdemir, 2013). Bununla birlikte, birçok hastalıkta olduğu gibi bitkisel tıp'ta başvurulan yöntemler arasında ve oldukça rağbet görmektedir. Medikal uygulamalarda kullanılan ilaçların (sibutramin, orlistat) yan etkileri olması nedeniyle bitkisel uygulamalar da kullanılmaktadır (Padwal ve Majumdar, 2007). Kolay bulunabilmesi, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin az olması, bitkisel uygulamaların kullanımını oldukça artırmıştır. Kan kolesterolünü ayarlamaya ve zayıflamaya yönelik birçok bitki veya bitki ekstraktı yanında, bunlardan üretilen türevler yaygın olarak kullanılmaktadır (Eisenberg ve ark., 1998). Yapılan klinik çalışmalar, Silymarin'in karaciğeri alkol, asetaminofen, karbon tetraklorür (CCL4) ve *Amanita* mantarından doğabilecek toksik maddelerden koruduğunu göstermiştir (Heinrich ve ark., 2004; Başer, 2008). Silymarin ve silibin'in antioksidan, antihepatotoksik ve antienflamatuvar etki gösterdiğine dair bilgiler dünya sağlık örgütünün (WHO) monograflarında yer almaktadır. Aynı monografda; Klinik Farmakoloji kapsamında standardize edilmiş Silymarin preparatlarının alkol, organik bileşikler, ilaç ve toksinlerin neden olduğu hepatit, akut ve kronik hepatit tedavisinde etkili olduğuna dair bilgileri de içermektedir (WHO Monographs, 2003).

Günümüzde obeziteye karşı onlarca patentli veya patentsiz bitkisel ürünler eczanelerde, aktarlarda ve internet üzerinden insanlara satılmakta ve obezite hastalarına hemen kilo verecekmiş gibi sunulmaktadır. Ne yazıkki bu amaçla hastalar tarafından kullanılan bu bitkisel ürünlerin pek çoğunun güvenilirlik, etkinlik ve kaliteleri ile ilgili bilgiler yetersizdir. Obezitenin görülme sıklığının fazla olması ve tedavi masraflarının çokluğu, bununla beraber kesin olarak tedavi yönteminin tam olarak bulunmamış olması obeziteyi ilgi

çekici bir araştırma konusu yapmaya devam etmektedir. Bu nedenle obezitenin tedavisi için fazlaca araştırma yapılarak yeni tedavi metodları aranmaktadır. Kimi araştırmacılar, obezitenin tedavi edilmesinde cerrahi müdahaleler üzerine çalışmalar yaparken, kimileri de bitkilerin antioksidan içerikli ekstrakt'ları üzerine çalışmalar yapmışlardır. Sonuçta her iki çalışma gurubuda da oksidatif stresi baskılamaya çalışmışlardır. Obezitenin tedavisi için bitkilerle yapılan mevcut çalışmaların birçoğunda olumlu sonuçlar alınsa da bu çalışmaların yetersiz olduğu hala gerçekliğini korumaktadır.

Yurt içi ve yurt dışı yayınlarda Silymarin'le ilgili olarak başta karaciğer yağlanması olmak üzere obezite ile ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmaların çok az sayıda olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda da histopatolojik incelemeler yetersizdir. Sunulan bu çalışmada, Silymarin'in yüksek doymuş yağlı diyet ile indüklenen obezite üzerine koruyucu etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması çalışmanın önemini artırmaktadır. Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezitede karaciğerdeki histopatolojik değişimler ile birlikte karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT, lipid profili değerleri (HDL-kolesterol, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid) ile kan glukoz düzeyi üzerine Silymarin'in etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bitki içinde bulunan biyoaktif maddelerin sıcak kanlı canlılar üzerinde *in vivo* olarak çalışılmasının, farmakoloji, fitoterapi ve biyokimya alanlarındaki araştırmalarla ilgili önemli bir boşluğu dolduracağı ve ayrıca bu ve benzeri araştırmaların insan beslenmesinde doğal ürünlerin etkin biçimde kullanımlarıyla ilgili bilimsel dayanaklı verileri desteklemeyi ve bilgilendirmeyi artıracığı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bitkinin Geleneksel Kullanımı

Silybum marianum (deve dikenini), Asteraceae familyasının otsu bitkisidir. *Silybum marianum* tohumları, karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıkları ile toksin zehirlenmelerine karşı karaciğeri muhafaza etmekte; bununla beraber yılan sokması, böcek ısırıkları ve mantar zehirlenmeleri gibi durumların tedavisinde de 2000 yıldan beri kullanılmaktadır (Bayramoğlu, 2007). Tıbbi bitkiler tıpta daha çok; kan temizleyici, idrar, ter, gaz ve balgam söktürücü, sinirleri teskin edici, nefes ve iştah açıcı, mikrop öldürücü, ateş ve parazit düşürücü, felç, sara, astım, romatizma, sıtma, dizanteri, şeker ve deri hastalıkları gibi rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadırlar (Çelik, 2009). Deve dikenini bitkisi böbrek rahatsızlarında kullanılan ve en iyi gelen bitkilerden birisidir (Çelik, 2009). Deve dikenini bitkisinin tohumlarından elde edilen ekstrakt'lar hayvan deneylerinde karbon tetraklorür gibi toksik maddelere karşı karaciğeri korumuştur. İnsanlarda da taşlı kolesistit, akut ve kronik hepatit, siroz ve alkole bağlı karaciğer yağlanmasında ve toksik etki gibi değişik madde zehirlenmelerini önlemek amacı ile tedavi için karaciğerde kullanılmıştır (Çelik, 2009). Bu bitkinin kimyasal bileşeni; tohumlarından lipofilik ekstraktla elde edilen ve silibin, silidianin ve silicristin adındaki üç izomerden oluşan Silymarin'dir (Çelik, 2009). Silymarin devedikenini tohumlarından çıkarılan flavanon türevi olup daha çok karaciğer hastalıklarının tedavisi için kullanılmaktadır (Kumar ve ark., 2015). Silymarin'in yaşlılığa karşı etkinliği test edilmiştir. Neticede Silymarin etkinliği ile ortalama ömürde bir artışa neden olduğu bildirilmektedir. Artan yaşam süresi yanında, Silymarin ile daha iyi hareket hızı ve uyarıma sahip olduğu görülmüştür. Silymarin yaşlanma ve yaşla ilişkili hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde potansiyelinin olduğu ileri sürülmektedir (Kumar ve ark., 2015). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda da Silymarin'in olumlu etkileri görülmüştür (Aller ve ark., 2015). Deve dikenini ekstreleri, birçok karaciğer hastalıklarının ve başka birçok hastalık / bozukluğun alternatif bir tedavisi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Kawaguchi-Suzuki ve ark., 2014). Deve dikenini tohumları neredeyse 2000 yıldan beridir karaciğer rahatsızlıkları ile alakalı olarak kullanılmakta ve akademik çalışmalar neticesinde karaciğer rahatsızlıklarında olumlu etkilerinin kanıtlanması, geleneksel olarak kullanılan bilgilerin doğruluğunun göstergesidir (Çelik, 2009; Başoğul, 2011).

2.2. Literatüre Dayalı Kullanım

Silybum marianum (Deve dikenini), uzun zamandır hepatoprotektif ilaç olarak kullanılan bir tıbbi bitkidir. Fonksiyonel bozulma veya dejeneratif nekroz ile karakterize edilen birçok karaciğer bozukluğunun tedavisinde kullanılmıştır (Bahmani ve ark., 2015). Hepatoprotektif aktivitesi benzersizdir ve antioksidan ile anti-inflamatuar aktiviteler, hücre geçirgenliği düzenleyici ve membran stabilizatörü, karaciğer rejenerasyonunun uyarılması ve siroza yol açabilen kollajen liflerinde birikme inhibisyonu gibi birçok aktiviteleri kapsamaktadır (Bahmani ve ark., 2015). *Silybum marianum* ile belgelenmiş verilerin çoğu karaciğer bozuklukları hakkındadır; bununla birlikte, son zamanlarda renal koruma, hipolipidemik ve anti-ateroskleroz aktiviteleri, kardiyovasküler korunma, özellikle sirotik hastalarda, kanserde ve Alzheimer önlenmesinde insülin direncinin önlenmesi gibi çok çeşitli başka bozukluklar üzerinde yararlı etkileri bulunmaktadır (Bahmani ve ark., 2015). Silibinin, karaciğerin amatoksini alışı engellemektedir. Karaciğer hücrelerinde ribonükleik asit sentezini artırarak, yenilenme yeteneğini yükseltmektedir (Çelik, 2009). Silymarin ile hayvanlar oksidatif strese karşı direnci artmış ve gecikmeli felç göstermiştir (Kumar ve ark., 2015). Karaciğer yağlanması, sarılık, mesane hastalıkları, hepatit, hepatit'ten sonra görülebilen karaciğer hasarı ile alkol ve doku toksinleri gibi metabolik toksinlerin sebep olduğu karaciğer hastalıklarını önlenmede tedavi amaçlı kullanılır. Bununla beraber birçok kimyasal ve *Amanita phalloides* mantarının sebep olduğu zehirlenmeler ve kemoterapinin olumsuz etkilerini azaltmak için tedavi amacıyla da ayrıca kullanılmaktadır (WHO Monographs, 2003). Komisyon E kayıtlarında; zehirli karaciğer hasarı ile kronik inflamatuvar karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde destekleyici olarak, hazımsızlık ile ilgili rahatsızlıklarda ve sirozda dâhilen kullanılmaktadır (WHO Monographs, 2003). Deve dikenini bitkisi, karaciğer hastalıklarında koruyucu etkisi olan güçlü bir antioksidandır (Can, 2014). Silymarin, antioksidan özelliği sayesinde karaciğer hastalıklarında etkindir. Aynı zamanda Silymarin'in anti-inflamatuar, anti-kanserojenik etkilerinin yanı sıra da östrojen agonisti etkisi bulunup, steroid reseptörlerinden olan östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenik aktivite gösterir (Bektur, 2012).

2.3. Botanik Özellikler

2.3.1. Bitkinin sistematikteki yeri

“Bölüm: Spermatophyta

Alt Bölüm: Angiospermae

Sınıf: Dicotyledones

Takım: Campanulales

Familya: Asteraceae (Compositae)

Cins: Silybum

Tür: Silybum marianum” (Çelik, 2009).

2.3.2. Compositae familyası

Dünya’da 1000’e yakın cins ve 20000 kadar türü ile çiçekli bitkilerin en kalabalık familyasıdır. Türkiye’de 130 kadar cins, 1100’ü aşkın türü bulunur. Bitkileri bir, iki veya çok yıllıktır. Bitkilerin çoğunluğu otsu olup, çalı veya ağaç biçiminde olanları azdır; Yapraklar alternan veya oppozit dizilmiştir. Çiçeklerde kaliks ya papus ya halka ya da pul şeklindedir ya da yoktur. Familya bitkilerinin çoğu Asteraceae tipi salgı tüyü veya örtü tüyleri taşır (Tanker ve ark., 1993).

2.3.3. Silybum marianum cinsinin genel morfolojik özellikleri

Silybum marianum bitkisi 1–1,5 m yüksekliğinde, seyrek tüylü, gövdesi köşeli 1-2 yıllık otsu bir bitkidir. Çiçekleri, baş biçiminde olup toplu olarak görünmektedir. Meyveleri ise 3-5cm uzunlukta koyu renkli, çiçekleri daha çok mor ve beyaz renkli çiçeklerin baş kısımlarında 15 mm’lik kadar bir tüy demeti bulunur. Yapraklar yeşil- üzeri beyaz karışıklı renklidir. Tohumu ise; koyu renkli oval ortalama 6 mm uzunluğundadır (Çelik, 2009).



Şekil 1. *Silybum marianum* çiçek ve tohumları (Anonymous 1).

2.3.4. *Silybum marianum* tür özellikleri

Silybum marianum ülkemizde Marmara ve Ege sahil kentlerimizde, boş arazide sık sık rastlanan, 20-150 cm yüksekliğinde, bir yıllık, otsu bir Akdeniz ülkeleri bitkisidir. Yaprakları büyükçe parlak yeşil renkli olup beyaz damarlı ve dikenlidir. Çiçek durumu büyük bir kapitulumdur, çiçekler hermafrodit, kırmızı pembe veya kahverengidir (Tanker ve ark., 2007).



Şekil 2. *Silybum marianum* yaprakları (Doğan, 2017).

2.3.5. *Silybum marianum* türünün dünyada yayılışı

Bitki doğal olarak Akdeniz bölgesinde; Irak, İran ve Afganistan'ın doğu ve güney kesimlerinde yetişmektedir. Yaygın bir şekilde Avrupa kıtasının hemen hemen her yerinde, Avustralya'da, Güney ve Kuzey Amerika'da yaygın bir biçimde görülmektedir (WHO Monographs, 2003). *Silybum marianum* bitkisi Asteracea ailesine bağlı bir yıllık otsu bir bitkidir. Bitkinin ana vatanı Afrika'nın stepleri, Ön Asya ve Güney Avrupa'dır. Asya'nın batısında, Afrika'nın kuzeyinde ve Avrupa'da doğal bir biçimde yayılış göstermektedir (Katar ve ark., 2013). Deve dikenini, Anadolu, Güney Rusya, Güney ve Orta Avrupa, Güney ve Kuzey Amerika ve Güney Avustralya'da doğal olarak yetişir. Ayrıca, bütün Kuzey Afrika ülkelerinde de yetişmektedir (Özinan ve ark., 2017).

2.3.6. *Silybum marianum* türünün türkiye'de dağılımı

Ülkemizde Marmara, Ege ve Akdeniz Bölgelerinde daha çok yetişmektedir (Özinan ve ark., 2017). Türkiye'de hemen hemen her yerde özellikle Karadeniz, Akdeniz ve Ege bölgelerinde genellikle boş arazilerde ve yol kenarlarında doğal yayılış gösteren bir bitkidir (Katar ve ark., 2013).

2.4. Deve Dikeni Üzerinde Yapılan Biyolojik Çalışmalar

2.4.1. *In vitro* çalışmalar

Hepatoprotektif etki

Silybinin, deve dikeni bitkisinden elde edilen ve Silymarin adı verilen flavonolignan karışımı içindeki önemli bileşiktir. Silybininin karaciğer hücrelerinde mantar zehiri olan amatoksin tutulumunu kompetitif yolla engellediği, protein biyosentezini uyardığı ve zarar görmüş karaciğerde yeni hücre yapımını aktive ettiği yapılan çok sayıdaki akademik araştırmanın gösterdiği rapor edilmiştir (Çelik, 2009). Karaciğer hücrelerini etkileyen plazma membran stabilitesi üzerindeki Silymarin ve Silibin'in etkileri *in vitro* olarak araştırılmıştır. Araştırma sonucunda; membran stabilitesi üzerinde Silymarin ve Silibin'in aynı etkiyi göstermediği; Silymarin uygun stabilize edici etki gösterirken silibin ise karaciğer hücresel erimesini şiddetlendirdiği veya çok az stabilize edici etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bundan dolayı karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek tıbbi formülasyonlarda ham silibin veya Silymarin tüm ekstresinin yer almasının avantaj ve dezavantajlarının göz önünde bulundurularak kullanılması gerekmektedir (Basiglio ve ark., 2009). Fare hepatositleri üzerinde yapılan *in vitro* bir çalışmada, Silymarin ve silibin'in asetaminofen (parasetamol), amitriptilin, nortriptilin, karbon tetraklorür, etanol, estolat, eritromisin, galaktozamin ve *tert*-butil hidroperoksit'in neden oldukları karaciğer toksisitesini inhibe ettiği gözlenmiştir (WHO Monographs, 2003). Domuz karaciğeri üzerinde yapılan bir çalışmada ise silibin'in, nonparankimal karaciğer hücrelerindeki iskemik hasarı azaltırken karaciğer hücrelerindeki post-iskemik fonksiyonu düzelttiği tespit edilmiştir (WHO Monographs, 2003). Silymarin 'in, yıllardır tarif edilen antiviral etkisiyle beraber, T hücrelerinin proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokin sekresyonunu inhibe etme yeteneği, Hepatit C enfeksiyonu sırasında klinik fayda sağlayabilecek bir etki mekanizmasını ortaya koymaktadır (Morishima ve ark., 2010). Bugün *Silybum marianum* ekstresi Avrupa'da; kronik ve infeksiyöz hepatitlerde, toksik karaciğer hasarında, karaciğer yetersizliğinde ve sirozda kullanılmaktadır. Aynı zamanda mantar zehirlenmelerine karşı olumlu yönde etki gösterdiği de bildirilmiştir (Çelik, 2009).

Antioksidan etki

Silymarin karaciğere gelen zararlı maddelerin hücre içerisine girmesini önler. Ribozomlardaki protein sentezi yapımını hızlandırır. Böylece karaciğer hücrelerinin yenilenmesini artırarak antioksidan etkisini göstermektedir (Başer, 2016). Silymarin ve silibin

insan trombositleri ve fibrioblastları, fare karaciğer ve mitokondrileri gibi değişik sistemlerde hidroksi anyonları, fenoksi radikalleri ve hipoklöröz asit gibi serbest oksijen radikalleriyle etkileşerek ve enzimatik / nonenzimatik olmayan yollarla üretilen serbest inorganik radikalleri kullanarak *in vitro* antioksidan aktivite göstermiştir. İzole edilmiş fare Kupffer hücrelerinin silibin (IC50 80 µmol/l) ile tedavisinden sonra, süperoksit anyon radikalleri ve nitrik oksit üretimi inhibe edilmiştir. Hem Silymarin'in hem de silibin'in insan kırmızı kan hücrelerinin mitokondriyal ve mikrozomal örneklerinde lipit peroksidasyonu sonucu oluşan serbest radikalleri inhibe ettikleri gözlenmiştir (WHO Monographs, 2003). Ultraviyole ışınlarının, cilt kanserinin indüksiyonunda önemli rol oynayan immün sistem baskılanması ve oksidatif strese neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Daha önce fare derisi üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda, Silymarin'in topikal uygulanmasıyla birlikte fotokarsinogenezis'i engellendiği belirtilmiştir. UV ışınlarının neden olduğu kontakt hipersensitivite ve oksidatif stresin baskılanmasına neden olan UV'nin indüksiyonundan sorumlu olan inflamatuvar lökositlerin infiltrasyonunu önlediği görülmüştür. UV'nin immünite tepkileri ve oksidatif stresin indüklü baskılanması, cildi erken yaşlanma (photoaging) ve fotokarsinogenezisi kapsayan değişik hastalıklara duyarlı hale getirmektedir. Sonuç olarak, farelerdeki fotokarsinogenezisin Silymarin tarafından önlenmesinin, UVB'nin immünite tepkileri ve oksidatif stresin indüklü baskılanmasının önlenmesi ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Hayvan modelinde elde edilen esas veriler ve insan sisteminde benzer çalışmaların yapılması, Silymarin'in UV ışınlarının neden olduğu erken yaşlanma ve fotokarsinogenezisi kapsayan cilt hastalıklarına karşı yararlanılabilecek etkili bir kemopreventif ajan olabileceğini tespit etmek için bir yol göstermiştir (Katiyar, 2002). Histolojik çalışmalar, manganez (Mn)'in neden olduğu karaciğer hasarlarına karşı Silymarin'in yararlı rolünü desteklediğini ve sonuç olarak da Silymarin'in, antioksidan aktivitesiyle Mn kaynaklı oksidatif strese karşı hepatik dokuları koruyabileceği gösterilmiştir (Chtourou ve ark., 2013).

Sitotoksik etki

Bir çalışmada; baikalein (5,6,7-trihidroksiflavon), Silymarin ve kombinasyonları insan hepatoma HepG2 hücrelerin üzerinde *in vitro* olarak sinerjik etkileri araştırılmıştır. HepG2 (hepatosellüler karsinoma) ve Chang karaciğer (non-tümör karaciğer hücresi) olmak üzere iki adet insan karaciğer hücresi kullanılmıştır. 6,75µg/mL baikalein veya 100 µg/mL Silymarin tek olarak uygulandıklarında belirgin bir şekilde HepG2 büyümesinin engellendiği tespit edilmiştir. Buna karşın tüm uygulamaların baikalein ile Silymarin kombinasyonunun, normal hücrelere zarar vermeden etkin bir şekilde tümör hücrelerini yok ettiği saptanmıştır (Chen ve

ark., 2009). Böbrek karsinoma hücreleri üzerindeki silibin'in inhibitör etkisinin araştırılmasında; insan böbrek karsinoma hücresi (Caki-1 hücresi) kullanılmıştır. Doz ve zamana bağlı olarak silibin'in böbrek karsinoma hücresinin büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Silibin renal kanser karsinoma Caki-1 hücrelerin çoğalmasını etkin bir şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir (Lei ve ark., 2008). Ayrıca silibin tüketiminin hayvanlar ve insanlar için güvenli ve toksik olmadığı belirtilmektedir (Lei ve ark., 2008).

İmmünostimülan etki

Yapılan bir çalışmada farelerden izole edilen immün sistemin hücrelerinden CD4+ splenositler kullanılarak Silymarin'in immünomodülatör aktivitesi *in vitro* olarak araştırılmıştır. Proliferasyon deneyi, 50 µM konsantrasyonlardaki Silymarin'in CD4+hücrelerinin proliferasyonunu önemli derecede inhibe ettiğini göstermiştir. Yapılan ELISA analizleri, Silymarin'in IL-2 ve IFN-γ'nın üretimini önemli derecede inhibe ettiğini göstermiştir. Silymarin'in T hücrelerinin aktivasyonu ile proliferasyonunu inhibe edebilmesi, özellikle NF-κB aktivasyonu/translokasyonu yolağı üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir (Gharagozloo ve ark., 2010). Silymarin *in vitro* olarak düşük sitotoksosite ve doğrudan T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasını baskılayarak, olası immünoşüpresif etkiyi oluşturmaktadır. İmmünomodülatör ilaçların geliştirilmesi kapsamında Silymarin etkili bir aday olarak yeni çalışmalarda yerini almayı başarmıştır (Gharagozloo ve ark., 2010).

2.4.2. In vivo çalışmalar

Hepatoprotektif ve sindirim sistemi üzerinde etkiler

Silybum marianum ekstrakt'ının karaciğer hasarı üzerindeki koruyucu etkisi farelerde araştırılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda; etanolü ekstrakt karaciğer enzimlerinde önemli derecede azalmaya neden olurken, etil asetatlı ekstrakt'ın glutasyon seviyesi ve HDL/LDL risk faktörünü önemli derecede artırdığı gözlenmiştir (Shaker ve ark., 2010). Köpek ve sıçanlara intraperitoneal veya intragastrik olarak Silymarin verilerek karbon tetraklorür'ün neden olduğu karaciğer hasarının önlenildiği gözlenmiştir. Silymarin; karbon tetraklorür'ün metabolik aktivasyonunu azaltırken karaciğer hücrelerinin membranlarının stabilizasyonunu sağlayarak antioksidan etkisi ile benzerlik göstermektedir (WHO Monographs, 2003). Silymarin'in bir immün yanıt değiştirici ajan olduğu *in vivo* olarak da tespit edilmiştir (Schumann ve ark., 2003). Yapılan başka bir çalışmada, Silymarin'in fareler üzerinde kan ve karaciğerlerinde antioksidan durumu ve lipoprotein metabolizması araştırılmıştır. Silymarin

kanda SOD aktivitesi ve GSH seviyesini arttırmıştır (Skottová ve ark., 2004). Silymarin ve resveratrol, antioksidan, antiinflamatuvar ve karaciğer rejeneratif özelliklerinden dolayı güçlü bir hepatoprotektif potansiyel gösteren birçok doğal madde örneğinden ikisidir (Farghali ve ark., 2015).

Antiinflamatuvar etki

İntragastrik yoldan ED50 62,42 mg/kg dozda uygulanan Silymarin, farelerde karragen indüklü ayak ödemi önlemiştir. Silymarin'in topik olarak uygulanması, farelerde ksilen ile indüklenmiş kulak enflamasyonunu da inhibe etmiştir. İntraperitoneal yoldan Silymarin'in verilmesi, sıçanlarda karragen inflamasyonu salgısıyla biriken lökositleri önlemiştir (WHO Monographs, 2003). İntragastrik yoldan 100 mg/kg dozda uygulanan Silymarin farelerde pilorik ligasyon ve soğuk stresin sebep olduğu gastrik ülseri önlerken EtOH'ün sebep olduğu ülsere karşı etkili olmamıştır. İskemik reperfüzyon ile indüklenen gastrik hasarı önlemiştir (WHO Monographs, 2003).

Antikanser etki

Yapılan bir çalışmada Silymarin'in, sencar farelerinde apoptozis oluşumunu ve mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz modülasyonu yoluyla oluşan cilt tümörünün gerilemesi ve büyümesini inhibe edici etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışma; Silymarin ve silibinin'in insan cilt kanserinin önlenmesi ve tedavisinde etkin birer ajan olduklarını göstermiştir (Singh ve ark., 2002). *Silybum marianum* tohumlarından elde edilen ekstraktlar, yaygın olarak silibinin ve silymarin olarak bilinir ve *in vitro* ve *in vivo* olarak insan prostat kanser hücreleri üzerine antikanser etkilere sahiptir (Davis-Searles ve ark., 2005). Silymarin'in bir antioksidan ve hepatoprotektif ajan olarak rolü bilinirken aynı zamanda bir antikanser ajan olarak da ortaya çıkmaya başlamıştır. Son on yılda yapılan kapsamlı araştırmalar, Silymarin'in çeşitli tümör hücrelerinin (örneğin, prostat, meme, yumurtalık, kolon, akciğer, mesane) çoğalmasını baskılayabildiğini göstermiştir (Agarwal ve ark., 2006).

Hipoglisemik etki

Fraxinus excelsior tohumu ve *Silybum marianum* anten parçasının sulu ekstraktlarının hipoglisemik etkisi normal ve streptozotosin diyabetik sıçanlarda araştırılmıştır. *Fraxinus excelsior* tohumu ve *Silybum marianum*'un sulu ekstraktlarının, normal ve streptozotosin diyabetik sıçanlarında, bazal plazma insülin konsantrasyonlarını etkilemeksizin, güçlü

hipoglisemik ve anti-hiperglisemik aktiviteler sergiledikleri sonucuna varılmıştır (Maghrani ve ark., 2004). Tip 2 diyabetik hastalarda silymarin tedavisinin 4 ay boyunca glisemik profil üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür (Tappia ve ark., 2013).

Hiperprolaktinematik etki

Emzirmenin hem bebek hem de annelerin sağlığı için çok önemli olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda *Silybum marianum* meyvesi, emziren annelerde süt üretimini stimüle etmesi nedeniyle önerilmektedir. Capasso ve ark. (2009) sağlıklı dişi sıçanlarda Silymarin'in hiperprolaktinematik etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, Mitle Italia SpA İtalyan firması tarafından üretilen Silymarin BIO-C® isimli standardize ve mikronize edilmiş silymarin ekstrakt (%46,5 silibin, %16,3, %37,2 silidianin ve silikristin)'ı kullanılmıştır. Silymarin BIO-C® verildiğinde doza bağlı olarak serum prolaktin seviyesi arttığı gözlenmiştir (Capasso ve ark., 2009).

Atopik dermatit üzerindeki etki

Yapılan bir çalışmada, NC/Nga sıçanlarda oluşturulan atopik dermatit üzerindeki Silymarin'in etkisi araştırılmıştır. Ev toz akarları, allerjen olan Dust mite ekstrakt'ı kullanılarak NC/Nga sıçanlarda atopik dermatit modeli oluşturulmuştur. Ekstrenin topikal olarak tekrar uygulanması ile NC/Nga sıçanın kulak kalınlığı belirgin bir şekilde artmıştır. 5µg/kulak Silymarin uygulanması ile oluşan kulak kalınlığının belirgin bir şekilde bastırıldığı ve uygulama sonucunda dust mite ekstresinin neden olduğu kulak şişkinliğinin 9. günde %40 ve 11. günde %38 oranlarında azaldığı gözlenmiştir. Dust mite ekstresi ile muamele edilen kulakta dermise doğru aşırı derecede mast hücreleri ve lökosit süzülmesi gerçekleşmektedir. Silymarin'in uygulanması durumunda mast hücreleri ve lökositin süzülmesini bloke edilerek etkisini göstermiştir (Kang ve ark., 2008).

Antioksidan etki

Birçok organ fonksiyon bozukluğuna neden olan reaktif oksijen türlerin üretiminin artmasıyla birlikte sepsis durumu oluşmaktadır. Akciğer ve beyin dokuların oksidatif hasarının neden olduğu sepsise karşı antioksidan özelliğinden dolayı, Silymarin'in protektif rolü incelenmiştir. Çekal bağlama ve delme yöntemi kullanılarak sepsis oluşturulmuştur. Silymarin ve NAC'ın tedavileri ile bu biyokimyasal parametrelerin düzeldiği ve histolojik değerlendirme ile dokunun morfolojisinin muhafaza edildiği kanıtlanmıştır. Silymarin'in NAC'a benzer bir şekilde nötrofil infiltrasyonunu inhibe etmesi ve enflamatuvar

mediyatörlerin tüketiminin düzenlemesiyle oksidan/antioksidan statüsünü dengeleyerek organ yaralanmasından doğan sepsisi azalttığı tespit edilmiştir (Toklu ve ark., 2008). Yapılan bir çalışmada asetaminofen'in neden olduğu hasardan sonra fare beynindeki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sisteminin üzerinde Silymarin'in etkisini araştırmıştır. Yapılan bu araştırmada; lipit peroksidasyonunu önleyebilmesi ve GSH düzeylerini yeniden düzeltebilmesi ile Silymarin'in, merkezi sinir sistemini oksidatif hasardan koruyabildiğini göstermiştir (Nencini ve ark., 2007).

Antihiperkolesterolemik etki

Berberis aristata içeren nutrasötik bir kombinasyonu test ettiğimiz önceki çalışmalarda mevcut *Silybum marianum* ile birlikte kullanıldığında yaklaşık %24'lük bir düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit ile toplam kolesterol azalmasını göstermektedir (Derosave ark., 2017).

Nöroprotektif etki

İran'da yapılan bir çalışmada, Parkinson hastalığı üzerindeki Silymarin'in nöroprotektif etkisi araştırılmıştır. Silymarin'in, östrojenik yolağı ve oksidatif baskıyı kısmen azaltarak doza bağlı olarak 6-OHDA'nın toksisitesine karşı nöroprotektif etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Baluchnejadmojarad ve ark., 2010).

2.5. Klinik Çalışmalar

2.5.1. Alkol nedenli hepatit

Alkol nedenli sirozun tedavisi için standardize edilmiş Silymarin preparatlarının etkinliğini tayin etmek amacıyla, altı tane farklı plasebo klinik çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaların çoğu 50 ile 100 hastayı kapsarken bir çalışma ise 170 hastayı kapsamıştır. Hastalar genellikle oral doz olarak 280-420 mg (günde 2 ya da 3 defa 140 mg) standardize Silymarin veya plasebo kullanmışlardır. Silymarin preparatlarının günde 2 defa 140 mg dozda verilmesinden sonra toplam bilirubin, karaciğer enzimleri ve kolajen tip III'ün serum N-terminal propeptit düzeyinde bir azalma gözlenmiştir (WHO Monographs, 2003). Altı ay boyunca süren çalışmalar ile kronik alkolik hepatitli hastaların üzerinde Silymarin'in etkisi araştırılmıştır. Silymarin'in tedavisi lenfosit çoğalması ve LPO'nu düzeltmiştir. Silymarin verilen 163 hasta üzerinde yapılan rastgele ve çift körlü iki çalışmada, plasebo grubuna kıyasla serum karaciğer enzim düzeyinin azaldığı, karaciğer fonksiyonlarının düzeldiği ve

sülfobromoftalein düzeyinin normale döndüğü görülmüştür. Alkol nedenli hepatiti olan 58'i sirozlu 116 hastaya günde 420 mg Silymarin veya plasebo verilerek yapılan 3 aylık rastgele ve çift körlü bir çalışma sonucunda 2 grupta önemli düzelmeler gözlenmiş, ancak Silymarin plasebodan daha etkili olmamıştır (WHO Monographs, 2003). Alkol nedenli hepatotoksitesiteli ve karaciğer iltihabı olan 108 hastada tek doz olmak üzere 200-400 mg/kg Silymarin ile yapılan 5 haftalık tedaviden sonra serum prokollajen III peptit ve karaciğer enzim seviyelerinde normal değerlere göre azalma görülmüştür (WHO Monographs, 2003). Çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada 6 ay süreyle sirozlu hastalara günde 420 mg Silymarin verilmesinden sonra hepatik enzimlerin ve bilirubinin serum seviyelerinin plaseboya göre önemli derecede düştüğü gözlenmiştir (Wellington ve Jarvis, 2001).

2.5.2. Akut ve kronik viral hepatitler

Silybum marianum, karaciğer hastalığının tedavisinde en iyi araştırılan bitkidir. Silymarin alkole bağlı karaciğer hastalığı, akut ve kronik viral hepatit ve toksinlerin neden olduğu karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır (Abenavoli ve ark., 2010). Bir çalışmada pegile edilmiş (virüsle savaşmak için vücutta aktif kalma süresi uzayacak şekilde değiştirilmiş interferon/ribavirin) interferon/ribavirin tedavisine yanıt vermeyen hepatit C hastalarında silibin'in antiviral etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma, i.v silibin'in iyi bir şekilde tolere edildiği ve tedaviye yanıt vermeyen HCV hastalarında oldukça güçlü antiviral etkiye sahip bir ajan olduğunu göstermiştir (Fraschini ve ark., 2002). Silymarin'in karaciğer yağlanması, viral hepatit, siroz, toksik hepatit, radyasyon toksisitesi ve iskemik hasarda güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (Loguercio ve Fest, 2011). Silymarin alkole bağlı karaciğer rahatsızlıklarını, akut ve kronik viral hepatitlerin ve toksinlerle indüklenmiş karaciğer rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Aynı zamanda karaciğere ait sitokrom P450 enzimini baskıladığı ve diyetle bağlı yüksek kolesterolde, Silymarin'in etkisiyle HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) kolesterolünde yükselme ve total kolesterolde azalma saptandığı kanıtlanmıştır (Kocaman Ve Dabak, 2015). Rastgele, çift körlü bir çalışmada, 3 hafta boyunca akut viral A ve B hepatitli 57 hasta günlük 420 mg Silymarin veya plasebo kullanmıştır. Silymarin ile tedavi gören hastalarının % 40'ında, plasebo grubunun ise % 11'inde kan bilirubin seviyesinde normalleşme sağlanırken, silymarin ile tedavi gören hastaların % 82'sinde, plasebo grubunun ise % 52'sinde AST seviyesinde normalleşme sağlanmıştır. Başka bir çift körlü çalışmada, akut viral hepatitli hastalara 420 mg silymarin (günde üç defa 140 mg) verilmesiyle enfeksiyona bağlı komplikasyonların azaldığı gözlenmiştir (WHO

Monographs, 2003). Kontrolsüz bir çalışmada, karaciğer yetmezliği olmayan ilerlemiş akut hepatit, aktif kronik hepatit veya sirozlu 29 hastaya 3 ay süreyle günlük 210 mg silymarin verilmiştir. Tüm hastaların genel sağlıklarında bir iyileşme gözlenirken laboratuvar bulgularının gittikçe normal değerlere doğru kaydığı gözlenmiştir. Aynı şartlara sahip ve ek olarak karaciğer yağlanması olan 72 hastanın Silymarin tedavisinden sonra enzim seviyelerinde iyileşme tespit edilmiştir (Fraschini ve ark., 2002). Silymarin'in antioksidan, immünomodülatör, antifibrotik, antiproliferatif ve antiviral özellikler sahip olduğu bildirilmiştir (Karimi ve ark., 2011).

2.5.3. Organik bileşiklerin neden olduğu hepatitler

Bir çalışmada, mesleki olarak toluen/veya ksilen buharlarına 5-20 yıl boyunca maruz kalan 30 hastaya 30 gün boyunca günde üç defa 140 mg Silymarin verilmiştir. Silymarin tedavisi gören ve tedavi görmeyen gruba kıyasla karaciğer fonksiyonu ve platelet sayısında önemli derecede düzelme gözlenmiştir (WHO Monographs, 2003). Yıllarca halojenli hidrokarbonlara maruz kalmış hastalara Silymarin verilmesinden sonra karaciğer fonksiyonlarında iyileşme gerçekleşmiştir (Wellington ve Jarvis, 2001).

2.5.4. Toksin nedenli hepatitler

Silymarin ve silibin'in, *Amanita phalloides* mantarı ile zehirlenmelere karşı çok etkili ve oldukça koruyucu olduğuna dair çok sayıda veri bulunmaktadır. Amanita toksini hepatositlerdeki RNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek 12-24 saatten sonra ölüme neden olmaktadır. Bir klinik çalışmada 1-2 gün süreyle 60 hasta *Amanita phalloides* zehirlenmesinden 24-36 saat sonra günde intravenöz yoldan 20 mg/kg silibin ile tedavi edilmiş ve kurtulma oranı % 100 olmuştur (WHO Monographs, 2003). Çok merkezli bir çalışmada *Amanita phalloides* mantarı ile zehirlenen 252 hastaya intravenöz infüzyon silibin uygulandığında, belirgin bir şekilde ölüm oranının düştüğü gözlenmiştir (Fraschini ve ark., 2002).

2.5.5. Non-alkolik karaciğer hastalığı

Çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada, akut ve subakut karaciğer hastalığı olan 97 hastaya 4 hafta boyunca Silymarin verilmesinden sonra, karaciğerin biyokimyasal, fonksiyonel ve morfolojik parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir (Wellington ve Jarvis, 2001). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) kronik karaciğer hastalıklarının en sık

nedenlerinden biridir. Son yıllarda, bazı klinik öncesi ve klinik raporlar; Silymarin'in etkinliğini NAFLD için bir tedavi olarak tanımlamıştır (Abenavoli ve ark., 2010).

2.5.6. Siroz

İki haftalık süreyle 11 sirozlu hastaya başlangıç olarak plasebodan sonra Silymarin tedavisi uygulandığında, inflamasyon ve lezyonlarda gerileme gibi histolojik bulgular gözlenmiştir. Alkalın fosfataz, serum GOT, bilirubin ve alfa-globulin azalırken serum albumin ve trigliseritler seviyeleri artmıştır (Wellington ve Jarvis, 2001). Dört yıl süren rasgele, çift körlü klinik bir çalışmada, 170 çeşitli etiyolojik siroz hastasına 2 yıldan fazla bir süre boyunca Silymarin uygulanmasının, önemli derecede ölüm oranını azalttığı gözlenmiştir (Wellington ve Jarvis, 2001). Çift körlü, rastgele ve plasebo kontrollü bir çalışmada 170 sirozlu hastada silymarin'in etkinliği araştırılmıştır. Hastalara günlük 3 defa 140 mg silymarin veya plasebo verilmesinden 2 yıl sonra biyokimyasal değerlerde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak yapılan analizlerde; denemenin 4. yılından sonra tedavinin etkinliğinin arttığı gözlenmiştir (Gruenwald ve ark., 2004).

2.5.7. Antipsikotik etki

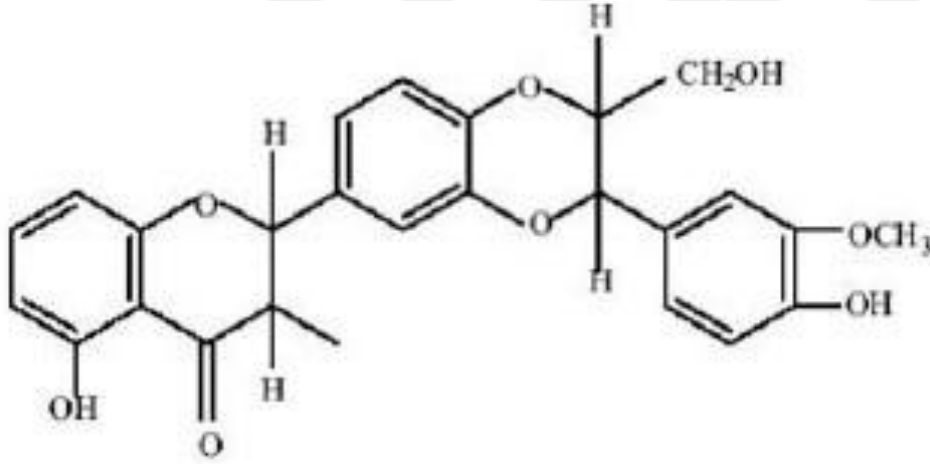
Öbsef-kompulsif bozukluğu (OCD) yaygın bir nöropsikiyatrik durumdur. OCD'nin tedavisinde birçok farklı ilaç mevcuttur, çoğu zaman hastalar bu ilaçların yan etkilerini tolere edemedikleri, ilaçlara tam anlamıyla yanıt vermedikleri ya da tedavi periyodundan sonraki ilaçların kendi etkilerinin azaldığı psikiyatristler tarafından bildirilmektedir. Psikotropik etkili bitkilerin de az miktarda yan etki göstermekle birlikte, bitkisel ilaçların bu sorunların bazılarını çözebileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada OCD'nin tedavisinde *Silybum marianum* ekstrakt'ı ile antidepresan etkili olan fluoksetin'in etkileri arasında karşılaştırma yapılmıştır. OCD üzerindeki Silymarin ile fluoksetin tedavilerinin arasında önemli derecede bir farklılık tespit edilmezken, yan etki açısından iki farklı madde (silymarin ve fluoksetin) kullanan hasta grupları arasında da önemli bir farklılık gözlenmemiştir (Sayyah ve ark. 2010).

2.6. Kimyasal Çalışmalar

2.6.1. Deve dikenini bitkisinin kimyasal bileşimi

Silybum marianum tohumlarının etken maddesi Silymarin adı verilen flavonolignan karışımıdır. Flavonolignanlar, "taksifolol" adlı flavonol'e, koniferil alkol katılmasıyla oluşur.

Flavonolignan karışımı bitkinin meyvelerinde %1,5-3 oranında bulunmaktadır. Silymarin'in silibin, silidianin ve silikristin adlı üç izomeri bulunur. Silibin'in de "A ve B" isimli iki izomeri vardır. Flavonolignan yapısında izosilibin A ve B, 2,3- dihidrosilibin, 2,3- dihidrosilikristin, 3-deoksisilikristin, 3-deoksisilidianin, izosilikristin, silandrin, silihermin, neosilihermin A ve B gibi izomerler de flavonolignan olarak sayılmaktadır (Gruenwald ve ark., 2004; Başer, 2016). Bitki ayrıca taksifolin, kersetin, dihidrokemferol, kemferol, luteolin, apigenin, naringin, eriyodiktiyol ve krizoeriyol gibi flavonoidler içermektedir. %20-30 oranlarında sabit yağ, steroller (beta-sitosterol, beta-sitosterol glukozit), dihidrokoniferil alkol, %3,3 oranında fumarik asit, histamin, tiramin, vitamin C, E ve K, alkaloid, saponin, şeker, proteinler ve müsilaj içermektedir (Gruenwald ve ark., 2004; Ball ve Kowdley 2005; Başer, 2016). Silibin deve dikenini tohumlarından elde edilen flavonolignanların temel izomeridir. Silibin insan karaciğeri mikrozoamlarında depolandığında majör bir metabolit ile iki minör metabolite ayrılır. Kütle spektrometresi ile tanımlanan majör metabolit dimetil silibindir. Minör metabolitler ise mono-hidroksi ve di-hidroksi silibindir. Silymarin oranı tohum ve yaprakta daha yüksektir (Işık, 2010).



Şekil 3. Silymarin'in kimyasal yapısı (Kocaman ve Dabak, 2015).

2.7. Deve Dikeni Bitkisi Üzerinde Yapılan Ekstraksiyon Çalışmaları

Yapılan çeşitli ekstraksiyon çalışmaları; *Silybum marianum* meyvelerinden hareketle Silymarin ekstraksiyonunun genellikle iki aşamadan oluştuğunu göstermiştir. İlk olarak bitkiden yağ içeriğini uzaklaştırmak amacıyla hekzan veya petrol eteri gibi lipofilik bir çözücü ile ekstre edildikten sonra ikinci aşamaya geçilir. Bu aşamada ise Silymarin'in ekstraksiyonu gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple farklı çözücüler (metanol, etanol, asetonitril, aseton vs) kullanılmaktadır. Sanayide genellikle petrol eterinden sonra çözücü olarak metanol

veya etanol kullanılmaktadır (Qualgia ve ark., 1999; Wallace ve ark., 2003). Bir diğerk çalışmada basınçlı su kullanılarak farklı sıcaklıklarda bitkinin yağı uzaklaştırılmadan Silymarin ve içerisindeki bileşenlerin maksimum verimleri alınır. Aynı zamanda degridasyonlarıyla ilgili bir araştırma da bulunmaktadır (Alıkarıdı ve ark., 2000).

2.8. Silymarin'in Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Silymarin'in, genellikle karaciğerde antioksidatif ve kemo-protaktif özelliklerine sahip olduğu çok iyi bilinmektedir. Silymarin'in hepatoprotaktif aktivitesinin, antioksidan ve membran stabilize edici özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Silymarin, *Kupffer* hücrelerin fonksiyonu ve lökotrienin oluşumunu inhibe ederek hepatoprotaktif aktivite göstermektedir. Silymarin güçlü bir antioksidan, sitoprotaktif, antienflamatuvar ve antikarsinojenik aktivitelere sahiptir (Wu ve ark., 2009). Bir bitki olan *silybum marianum* meyvelerinden ve tohumlarından türetilmiş flavolignan olan silymarin; kanser, varikozlar, menstüral problemler, epression, düşük anne sütü üretimi, siroz ve kronik hepatit gibi rahatsızlıklarının tedavisi için yararlı olduğu bildirilmiştir (Koz ve ark., 2013).

2.8.1. Sindirim sistemi rahatsızlıkları üzerine etkisi

Silibin ve preparatlarının karaciğer koruyucusu ve koleretik olarak aynı zamanda diğerk gastrointestinal şikâyetlerinde tedavi edici etkiye sahip olan en iyi doğal kaynaklı maddelerden birisi olduğu bilinmektedir (Kren ve Walterova, 2005). Pankreasta, toksin yüklenmesi sebebi ile oluşabilecek hasara karşı silibin güçlü bir kemoprotaktif ajan olarak kendini göstermiştir. Farelere alloksan verilerek, pankreatik β -hücrelerinde nekroz ve insülin salgılanmasında azalma oluşmaktadır. Bu farelere aynı zamanda Silymarin verildiğinde; Silymarin'in plazma glukozu ve pankreatik peroksidasyonun yükselmesini önlediği gözlenmiştir. Silymarin hem alloksan nedenli diabetes mellitus'a karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gibi hem de pankreasın iyileşmesine katkı sağlamaktadır (Kren ve Walterova, 2005). Deve dikenini tohumlarının bir bileşeni olan Silymarin, antioksidan özelliklere sahip doğal bir polifenolik flavonoiddir. Çoklu doymamış yağ asitleri, mikotoksinlerin metabolizma ve atılmalarını arttırarak, emilimlerini veya biyolojik aktivasyonlarını önlediğinden, antioksidan olarak rol oynayabilmektedirler. Deve dikenini tohumlarının in vitro olarak Aflatoksin B1 düzeyini etkili bir şekilde azaltabildiği sonucuna varılmıştır (Fanı-Makkı ve ark., 2018).

2.8.2. Karaciğer üzerinde rejeneratif etki mekanizması

Silymarin hepatositlerin nükleusundaki RNA polimeraz I'i stimüle eder, aynı zamanda ribozomal protein sentezini arttırarak karaciğer hücrelerinin rejenere olmasını sağlamaktadır (Gruenwald ve ark., 2004). Bitkinin meyvelerinin hepatoprotektif etkisi, Silymarinden ileri gelmektedir. Silymarin karaciğer hücrelerinin dış zarlarına toksinlerin bağlanmalarını inhibe ederek hücre içine girmelerini engellemektedir. Silibin hepatoprotektif etkisini *Kupffer* hücrelerinin farklı fonksiyonlarına bağlı olarak göstermektedir. Silibin, *Kupffer* hücreleri tarafından üretilen süperoksit radikalleri ve NO'nun oluşumunu azaltmaktadır. Aynı zamanda silibin *Kupffer* hücrelerin oluşturduğu lökotrieni de inhibe etmektedir. Silymarin karaciğer, mide ve bağırsakların GSH'in üretimini de arttırmaktadır. GSH ise karaciğer hücrelerinden toksinlerin arındırılmasında büyük bir rol oynamaktadır. Silibin; demirin yüksek dozunun neden olduğu hepatik ve mitokondriyal glutatyon oksidasyonunu azaltmaktadır (Gruenwald ve ark., 2004).

2.8.3. Antiinflamatuvar ve antialerjik etki mekanizması

Silymarin'in antiinflamatuvar etkisini lökotrien'i inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Bu etkisi ile karaciğer sirozu veya fibrozisin tedavisinde bir katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Gruenwald ve ark., 2004). Silibin, insan bazofil lökositlerden meydana gelen anti-IGE ve *f*-met peptid'in neden olduğu nötrofil kökenli histamin salgılamasını inhibe etmektedir. Bu inhibe edici etki ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesi ile belirgin bir şekilde düşmektedir (WHO Monographs, 2003). Alerjik astımın erken safhasında Silymarin koruyucu etki göstermiştir. Bu etkinin flavonoidlerin histamine karşı az duyarlılığı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Kren ve Walterova, 2005).

2.8.4. Böbrek üzerinde etki mekanizması

Silibin ve Silymarin antioksidan ve kemoprotektif özelliğinden dolayı nefropati durumlarında kullanılabilir. Silibin; karaciğer hücreleri üzerindeki stimüle edici etkilerine benzer şekilde böbrek hücrelerinde de etkilerini göstermektedir (Gruenwald ve ark., 2004). Asetaminofen, sisplatin ve vinkristin kullanılarak böbrek hücrelerinde hasar oluşturulduktan sonra Silymarin'in koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Silibin ve Silikristin'in böbrek hücrelerindeki protein ve DNA biyosentezi ve laktat dehidrogenaz enziminin aktivitesini önemli derecede stimüle ettiği tespit edilmiştir (Kren ve Walterova, 2005). Domuz renal

epitelyal hücrelerinde nefrotoksik ajan olarak bilinen fumonisin B1'in neden olduğu mikotoksine karşı silymarin bir antagonist olarak kendini göstermiştir. Silymarin; TNF- α modülasyonu veya fumonisin B1'de toksijenik etkiyi sağlayan seramit'in sentezinin inhibe etmesiyle sözkonusu toksin oluşumunu önlemektedir (Kren ve Walterova, 2005). Son aşamalı diyabetik nefropatili 30 hastaya silibin verilmiştir. Bilindiği gibi diyabetik ve özellikle hemodiyaliz hastaları oksidatif hücre hasarı risklerini taşımaktadırlar. Silymarin veya silibin (legalon) tedavisi sonucunda 72 saat içerisinde tiyol seviyesinde *in vivo* ve *in vitro* iyileşme sağlanabilmiştir (Kren ve Walterova, 2005).

2.8.5. Antikanser etki mekanizması

Silibin kanser tedavisinde kullanılan diğer kemoterapi ajanları ile birlikte kullanımının kanserostatik etkiye katkı sağladığı gözlenmiştir. Aynı zamanda kemoterapinin meydana getirdiği oksidatif stresin nedeni olabilecek hepatotoksisite durumunda antioksidan doku koruyucu bir etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Kren ve Walterova, 2005). Silibin aynı zamanda hepatosellüler karsinoma hücrelerinin büyümesini inhibe etmiştir. Silymarin apoptotik ve nekrotik yoluyla insan servikal kanser hücrelerinin ölümüne neden olmuştur (Gazak ve ark., 2007). Silymarin, insan yumurtalıklarında kanser hücrelerinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü baskılamaktadır (Aghamohammadi ve Jalal, 2014).

2.8.6. Kardiyopulmoner sistem üzerinde etki mekanizması

Amiodaron güçlü bir antiaritmik ilaçtır, bazen görülen çok güçlü yan etkilerinden dolayı kullanışı sınırlıdır. Amiodaron'un neden olduğu toksisitenin kapsamında serbest radikaller oldukça önemli bir yer almaktadır. Amiodaron toksisitesinin potansiyel mekanizması; doğrudan sitotoksisite olan lizozomal fosfolipidizisin gelişmesi ve dolaylı toksisite ise immünolojik nedenli toksik etkiler ve membran destabilizasyona kapsamaktadır. Silibin amiodaron ile birlikte uygulanması lizozomal fosfolipidozisi önemli derecede azaltmaktadır (Kren ve Walterova, 2005; Gazak ve ark., 2007).

2.8.7. Cilt üzerinde etki mekanizması

Güneşin UV radyasyonuna maruz kalan deri; eritem, ödem, güneş yanığı, hiperplazi, bağışıklık baskılanması, DNA hasarı, fotojenik, melanojenez ve cilt kanseri gibi birçok sağlığa zararlı durumlarla karşı karşıya kalmaktadır. UV ışınlarının ihtiva ettiği ışınlar, cilt hücrelerinde oksidatif stresin ve karsinojenin oluşmasında büyük rol oynayan reaktif oksijen

türleri (ROS)'nin bir jenerasyonuna neden olabilmektedirler. Bu bağlamda doğal kaynaklı antioksidan etkili ürünlerin, özellikle bitkisel bileşiklerin güneş kaynaklı UV radyasyonun zararlı etkilerine karşı koruyucu özelliğine sahip oldukları anlaşılmıştır (Kren ve Walterova, 2005). Hem Silymarin hem de silibin çeşitli hayvan tümör modellerinde fotokarsinogeneze karşı inhibe edici etkiler göstermektedir. Fare derisinde (SKH-1 tüsüz fare modeli) Silymarin'in topikal uygulanması, UVB'ye bağlı tümör oluşumunu azaltmıştır. Silibin'in gıda ile ya da topikal uygulanması farelerde fotokarsinogenezi inhibe etmiştir (Kren ve Walterova, 2005).

2.8.8. Silymarin'in genel etki mekanizması

Silybum marianum'un çiçek ve yapraklarının özleri yüzyıllardır karaciğer, dalak ve safra kesesi rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır (Cihan ve ark., 2015).

2.9. Terapötik Endikasyon

2.9.1. Mantar Zehirlenmesi

Silibin ve Silymarin'in özellikle *Amanita phalloides* mantarının oluşturduğu amanitin ve falloidin adlı iki önemli hepatotoksine karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. Silibin benzil penisilin ile verilerek amanitin'e karşı oldukça etkili olmuştur. Hayvan deneyleri; *Amanita* zehirlenmesini takiben 10 dakika içerisinde Silymarin verilmesi ile zehirin toksik etkilerine karşı konulduğu ve 24 saat içerisinde verildiğinde ölümü ve karaciğer hasarını ciddi bir şekilde engellediğini göstermiştir. Silibin hemisüksinat intravenöz formu mantar zehirlenmelerinde endikedir (Dixit ve ark., 2007).

2.9.2. Hepatit

Silymarin, akut viral hepatitte tedavi sürecinde katkı sağlayarak süreyi kısaltmaktadır. Aynı zamanda yüksek serum bilirubin, AST ve ALT düzeylerini düşürmektedir (Dixit ve ark., 2007).

2.9.3. Alkolik karaciğer hastalıkları ve siroz

Silymarin karaciğer hasarı, kronik iltihaplanmış karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozun'nun tedavisinde kullanılmaktadır (Barrett ve ark., 2004).

2.9.4. Hiperkolesterolemi

Silymarin HDL seviyesini yükselterek antihiperkolesterolemi etki göstermektedir (Dixit ve ark., 2007).

2.10. Toksikite ve Yan Etkiler

In vivo, pre-klinik ve klinik çalışmalar; IdB 1016 (silipide, silibin ve fosfatidilkolin karışım) iyi tolere olduğunu, yan etki göstermediğini ve olumlu toksisite profili gösterdiğini kanıtlamıştır. Oral akut toksisite, sıçan ve maymunlarda 5000 mg/kg dozu üzerinde tespit edilmiştir. Tekrarlanan toksisite çalışmalarında, IdB 1016 aynı hayvanlarda 1000 mg/kg dozu ile güvenli olduğu ve tavşan ve sıçanların üzerinde yeniden yapılan çalışmada herhangi bir yan etki göstermediği gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu ürünün, klinik çalışmalarda kullanılan sağlıklı gönüllülerde günlük 2,8 g/gün dozu ile iyi şekilde tolere olduğu kanıtlanmıştır (Gallo ve ark., 2003). 1992’de 2637 kişi üzerinde yapılan bir çalışmaya göre oral kullanımda nadiren de olsa gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, diyare, dispepsi, abdominal ağrı, anoreksi) baş ağrısı, deri reaksiyonları (pruritis, ürtiker, ekzema), nöropsikolojik etkiler (asteni, insomnia), terleme, kolaps, artralji, rinokonjunktivit, impotens, anaflaksi ve menstrüel siklus uyarılması ihtimali vardır. Oral alınan preparatları enginara oranla daha güvenlidir. Özellikle interferon kullanan hepatit B ve C’li hastalarda bu durum gözlenir. Lifçe zengin diyetlere (pektin, yulaf gibi) eklenmesi sindirim yolu irritasyonuna neden olabilir. Bazı preparatları hemokromatozis ve kronik hepatit C gibi şikâyetleri olan hastalarda yüksek doz demirle etkileşip problem yaratabilir (Blumenthal, 2000).

2.11. Emilim

Silibin, mideden hızlı bir şekilde absorbe edilmesine karşın, suda az oranlarda çözüldüğünden dolayı emilimi çok sınırlıdır. Silibin’in az oranda absorbe olması, Silymarin’in biyoyararlanım özelliklerini doğrudan etkilemektedir. Fosfatidilkolin veya siklodekstrin ile kompleks oluşturulması ve uygun kapsül materyalinin seçilmesi ile silibin’in sistemik biyoyararlanımının artırma olanağı sağlanabilmiştir (Wu ve ark., 2009). Bilindiği üzere, Silymarin’in emilimi % 20 ile % 50 arasında değişmektedir. Biyoyararlanımının az olması; intestinal absorpsiyonunun düşük olması, mide sıvılarından kaynaklanan degradasyon veya Silymarin’in çözünürlüğünün düşük olması gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Çeşitli çalışmalar Silymarin salınımının artırılabilceğini kanıtlamıştır. Bu kapsamda

siklodekstrin ile kompleks oluşturularak; Silymarin'in biyoyararlanımında iki kat artış sağlanmıştır. Aynı zamanda Silymarin'in polihidroksifenilkromanon tuzları formunda ve iyi çözünebilen diğer türevlerinin sağlanması veya fosfolipit ile kompleks oluşturulmasıyla Silymarin'in biyoyararlanımı arttırılabilmektedir (Dıxıt ve ark., 2007).

2.12. Dağılım

Wu ve ark. (2009), sıçan plazmasında silibin'in protein ile bağlanmasının %70,3±4,6 oranında olduğu tespit etmişlerdir. Endojen lipoproteinlerin; silibin'in karaciğerden ve karaciğerin dışındaki dokulara taşınmasında önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Silibin'in safra içinde çok hızlı ve kolayca dağılması nedeniyle safra konsantrasyonları, kandakinden 100 kat daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır.

2.13. Metabolizma

Silibin alındıktan sonra, sülfat ve glukuronitler ile konjugasyon oluşturarak sistemik dolaşımında kendini göstermektedir. İnsandaki silibin metabolitleri; silibin monoglukuronoit, silibin diglukuronoit, silibin monosülfat, silibin glukuronoit sülfat, *O*-demetil silibin glukuronit ve son olarak silibin triglukuronoit şeklinde gösterilebilmektedir. Bir klinik çalışmada, 3 sağlıklı gönüllüye oral yolla tek doz şeklinde 600 mg silymarin verilmesinden sonra, insan plazmasında silibin konjugatlarına bakılmıştır ve toplam dozun % 17'si serbest, % 28'i sülfat şeklinde ve % 55'i ise glukuronoit silibin şeklinde metabolize olmuştur (Wu ve ark., 2009).

2.14. Eliminasyon

İnsan ve sıçanlarda silibin, hızlı bir şekilde serbest ve bağlanmış silibin şeklinde itrah edilmektedir. 240 mg silibin'e eşdeğer 560 mg silymarin oral yol ile uygulamasından sonra eliminasyon yarılanma ömrü 6,32 saatte gerçekleşmiştir. Atılım ise 24 saat içinde idrarda çok düşük değerlerde (dozun % 1 ile 7'si) gerçekleşmektedir. Altı sağlıklı erkek gönüllüye silymarin kapsüllerinin oral yol ile verilmesinden sonra, dozun %5'i, toplam silibin şeklinde idrar ile atılmaktadır (Wu ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda oral olarak verilmesinden sonra yaklaşık olarak Silymarin'in % 20-50'si kadar vücut tarafından absorbe edilerek % 80'i kadar safra yoluyla atılımı gözlenmiştir (Dıxıt ve ark., 2007).

2.15. Silymarin- İlaç Etkileşimi

Deve dikenii bitkisi, hepatik rahatsızlıklarında koruyucu ajan olarak kullanılırken, prostat kanserine karşı tedavi edici olarak da kullanılmaktadır. Deve dikenii bitkisinin etken maddesi olan flavolignan, Silymarin ve silibin'dir. Deve dikenii bitkisi, CYP mikrozomal enzimler ile etkileşime girerek bitkilerdeki besin ile ilaç etkileşimi oluşturabilir. CYP3A4 ve CYP2C9 enzimleriyle geri dönüşümü olmadan bağlanarak bu enzimlerin aktivitelerini baskılayabilir. Deve dikenii bitkisinin etken maddesi olan Silymarin, karaciğerin CYP2C9 enzimini baskılamakta ve ayrıca Losartan ve Deve dikenii kullanımı sonucunda CYP2C9-bağımlı metabolit oranı düşürmektedir (Gezmen Karadağ ve ark., 2013).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 200-280 gram ağırlığında 32 adet Wistar Albino ırkı 2 aylık erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlar, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ritminde, 22 ± 2 °C sıcaklık ve %60 nem bulunan odalarda, çeşme suyu ve standart pelet rat yemi ile beslendi. Yem ve su alımı, tüm gruplar için serbest (ad libitum) bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde barındırıldı. Ratlar çalışma başlangıcında tartıldı ve mümkün olduğunca ağırlık bakımından eşit dağılımlı olacak şekilde gruplara ayrıldı. Tartım sonucunda ağırlıkları genel ortalamanın çok altında ya da üstünde kalan hayvanlar gruplara dahil edilmedi.

3.2. Bitki Materyali

Deve dikenini tohumunun etken maddesi olan Silymarin kullanıldı. Silymarin ticari olarak sağlandı. Silymarin, ratlara 3 mg/kg/rat vücut ağırlığı olacak şekilde günlük orogastrik gavaj ile verildi.

3.3. Yüksek Yağlı Diyet (YYD)

Özel bir ticari yem üreticisinden temin edilen standart pelet yem öğütüldükten sonra 300 g/kg oranında tereyağı eritilip yeme katılarak enerjinin % 60'ı doymuş yağlardan oluşan enerji değeri yüksek (4000 kcal/kg üzeri) yağlı diyetli pelet yem haline getirildi. Ratların bir haftada ortalama yiyebileceği yemler hesap edilerek yüksek yağlı diyetler taze olarak haftalık hazırlandı (Günbatar, 2014).

3.4. Grupların Oluşturulması

Toplam 32 adet rat her grupta 8'er adet olmak üzere dört gruba ayrıldı.

- Birinci grup (Kontrol Grubu); standart rat pelet yemiyle beslendi.
- İkinci grup (Obezite Grubu); enerji değeri yüksek yağlı diyetli pelet yem ile beslendi.
- Üçüncü grup (Obezite + Silymarin); enerji değeri yüksek diyetli pelet yem ile beslenmeye ilaveten 3 mg/kg/rat vücut ağırlığı olacak şekilde günlük orogastrik gavaj ile Silymarin verildi.

- Dördüncü grup (Silymarin); standart pelet yem ile beslemeye ilaveten 3 mg/kg/rat vücut ağırlığı olacak şekilde günlük orogastrik gavaj ile Silymarin verildi

Çalışma 8 hafta süreyle devam edildi. Tüm gruptaki ratlar denemenin 0, 15, 30, 45 ve 60. günlerinde tartılarak kilo değişimleri belirlendi. Gelişebilecek komplikasyonlar açısından tüm gruplardaki ratlar günlük takip edildi.

3.5. Kan Örneklerini Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Uygulamanın 8 hafta süre ile tamamlanmasının ardından 0,5 mg/kg Ketamine hidroklorit + 0,1 mg/kg dozunda Xylazine hidroklorit ile anesteziye alınan ratların intrakardiyak yoldan kanları sarı kapaklı biyokimya tüplerine alındı. 3000 μ g'de 10 dk santrifüj edildikten sonra, elde edilen serum örnekleri yeni ependorf tüplere aktarıldı. Biyokimya ile ilgili parametreler çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

3.6. Serum Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum örneklerinde AST, ALT, GGT, LDH, AlkP, HDL, LDL, Kolesterol, Trigliserid ve Glukoz değerlerinin ölçümü kemilüminesansimmüno partikül yöntem kullanılarak Architect System Abbott Plus CI 16200 ® (Abbott Diagnostic Architect Plus CI 16200, USA) rutin biyokimya analizöründe ölçüldü.

3.7. Histopatolojik İnceleme

İki aylık deneme süresi sonunda tüm hayvanların nekropsileri yapıldı ve başta karaciğer olmak üzere iç organlarda gözlenen makroskobik bulgular kaydedildi. Karaciğerden alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde tespit edildikten sonra parafin bloklara gömülerek mikrotomla 4 μ m'lik kesitler alınıp, histopatolojik inceleme için hematoksil-eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Karaciğer dokuları; inflamasyon, steatoz, balonumsu dejenerasyon ve fibrozis açısından incelendi.

3.8. İstatiksel Analiz

Sonuçlar ortalama ve standart sapma olarak verildi. Analiz için SPSS (versiyon 20) kullanıldı. Varyans analizini takiben gruplar arası farklar için Kruskal-wallis analiz yöntemi uygulandı ve gruplar arası farklar Bonferroni post-hoc testi ile tespit edildi. P değerleri 0.05'den küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma sürecinde hayvanların ağırlık ortalaması artışının gruplara ve günlere göre sonuçları tablo 1’de ayrıntılı olarak gösterildi. Çalışmanın başlangıç ve 15’inci gününde grupların ağırlık ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu ve tüm grup değerleri birbirine benzerdi. Ancak 30’uncu günden itibaren aynı zaman dilimi içinde kontrol grubu dışındaki diğer grupların ağırlık ortalamaları oldukça artmıştı. Fakat 60’ıncı güne ait obezite ve obezite + silymarin grupları arasında anlamlı fark yoktu. Ek olarak, aynı grup içinde zaman bağımlı grup ağırlık ortalama değerleri karşılaştırıldığında başlangıç gününden itibaren 60’ıncı güne kadar kontrol grubunda yaş artışına bağlı olarak, diğer gruplarda ise yaş ve diyet kaynaklı artışlar söz konusuydu.

Tablo 1. Canlı ağırlık ortalaması değerlerinin gruplara ve günlere göre değişimi.

	Kontrol	Obezite	Obezite+silymarin	silymarin	P değeri (zaman)
Başlangıç	155.17±17.46	162.86±9.99	174.00±9.17	168.29±19.85	0.155
15.gün	187.67±12.48 ^z	199.43±11.65 ^z	209.71±11.40 ^z	204.57±21.09 ^z	0.077
30.gün	196.17±13.03 ^{*z}	218.57±11.18 ^z	219.43±13.45 ^z	218.29±13.24 ^z	0.009
45.gün	212.67±13.84 ^z	223.14±11.25 ^{zφ}	237.43±18.17 ^{*zφ}	223.14±10.06 ^z	0.028
60.gün	216.67±17.47 ^{zφ}	250.86±19.18 ^{0zφ}	250.00±20.07 ^{0zφ}	238.71±15.01 ^{zφ}	0.009
p değerleri (grup)	0.011	0.020	0.001	0.001	

*p: 30 veya 45’inci günlerde diğer gruplara göre anlamlı (p<0.05), ⁰p: 60’ıncı günde kontrol ve Silymarin gruplarına göre anlamlı (p<0.05), ^zp: aynı grup içinde başlangıç gününe göre anlamlı (p<0.05), ^φp: aynı grup içinde 15’inci güne göre anlamlı (p<0.05), ^op: aynı grup içinde 15 ve 30’uncu güne göre anlamlı (p<0.05).

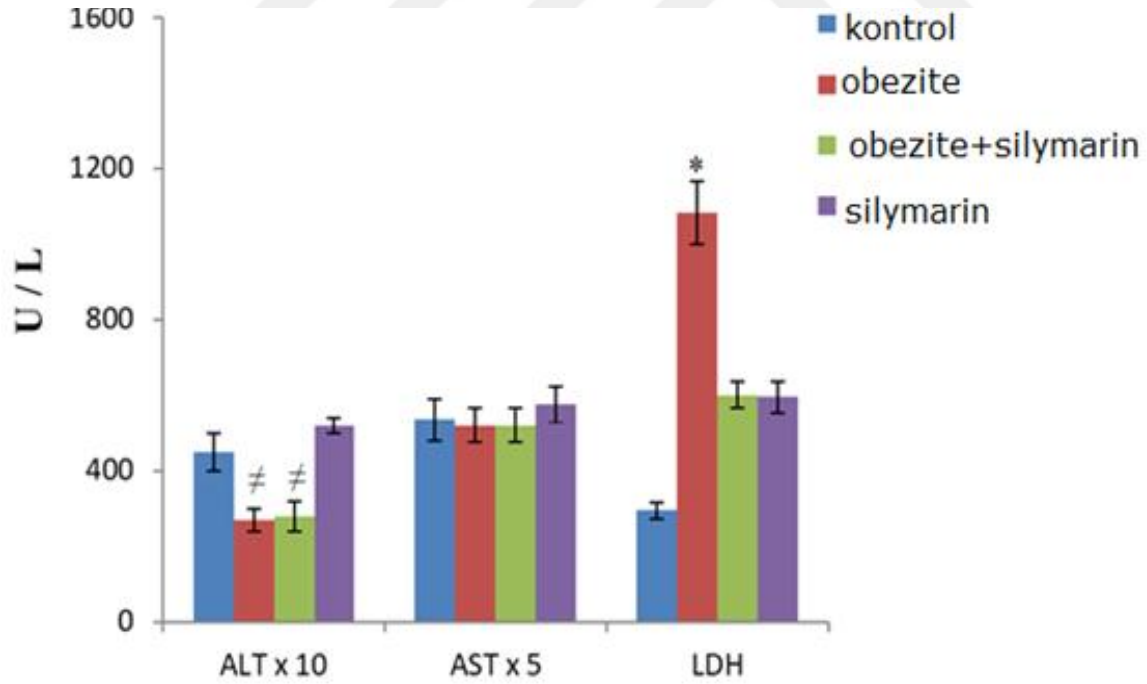
4.2. Biyokimya Testlerine Ait Sonuçlar

Karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT ve LDH değerlerine ait sonuçlar Tablo 2 ve şekil 1’de ayrıntılı olarak gösterildi. Obezite grubunda LDH değerleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmış iken (p<0.05), ALT değerleri ise düşmüştü (p<0.05). AST değerlerinde ise önemli bir farklılık yoktu (p>0.05). Ayrıca, Obezite+Silymarin ve Silymarin gruplarında LDH değerleri obezite grubuna göre oldukça düşüktü (p<0.05). Ek olarak, kontrol ve silymarin grubunda ALT değerleri obezite grubuna göre yüksekti (p<0.05). GGT değerlerinde ise önemli bir değişiklik yoktu ve bütün grupların değerleri birbirine benzerdi (p>0.05).

Tablo 2. Bazı karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili değerleri.

Parametre Adı	Kontrol	Obezite	Obezite + silymarin	silymarin	P değerleri
AST	107±11	104±9	104±9	115±10	0.076
ALT	45±5	27±3 [‡]	28±4 [‡]	37±2	0.001
LDH	295±21	1084±83*	601±36 [‡]	596±42	0.001
GGT	2.92±0.12	3.10±0.12	3.08±0.15	2.98±0.14	0.109
AlkPaz	186±20	203±13	177±14	235±43*	0.004
Kolesterol	53±4	48±4	67±3*	55±8 ^φ	0.001
HDL	37.3±3.6	30.9±2.8*	48.5±2.4*	40.1±6.6	0.001
LDL	10.2±0.9	9.6±0.9	13.5±1.7*	10.4±1.8	0.009
Trigliserid	111±9*	128±8*	84±6*	69±5*	0.001
Glukoz	126.5±9.5	116±18	87.5±7 ^θ	88±6 ^θ	0.002

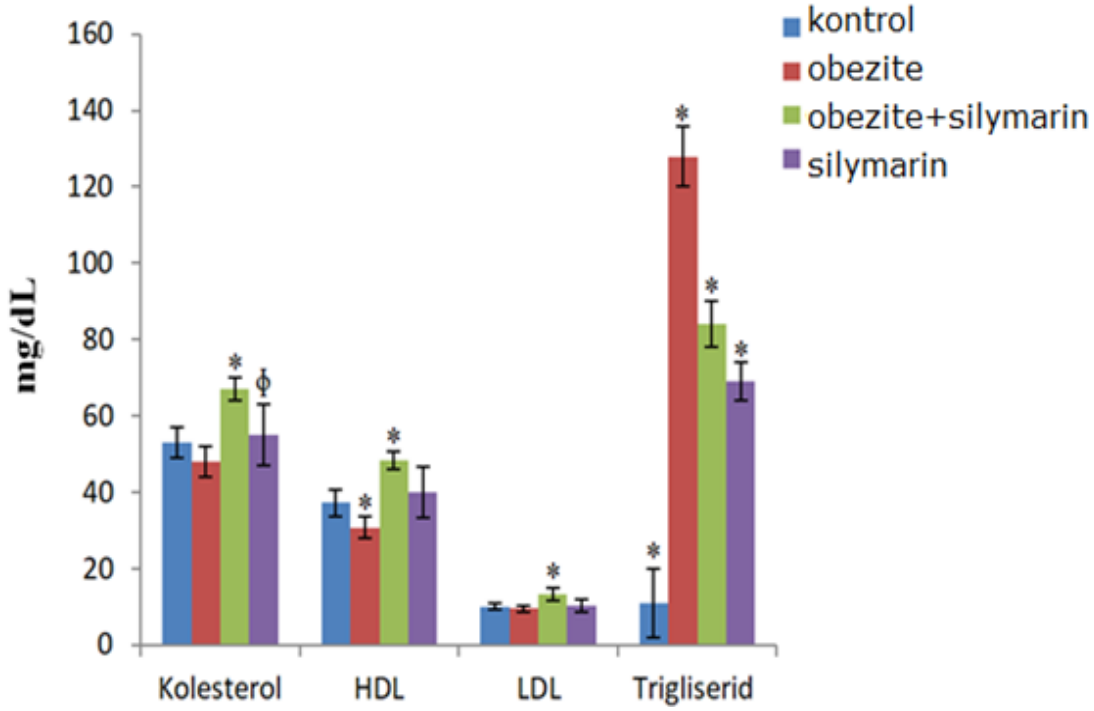
AST: Aspartattransaminaz, ALT: Alanintransaminaz, LDH: Laktatdehidrogenaz, GGT: Gama glutamiltransferaz, AlkP: Alkalenfosfataz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. *p: Diğer gruplara göre anlamlı (p<0.05), [‡]p: Kontrol ve Silymarin gruplarına göre anlamlı (p<0.05), ^φp: Obezite ve obezite + Silymarin gruplarına göre anlamlı (p<0.05), ^θp: Kontrol ve obezite gruplarına göre anlamlı (p<0.05).



Şekil 4. Karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT ve LDH değerlerinin karşılaştırılması*p: Diğer gruplara göre anlamlı (p<0.05), [‡]p: Kontrol ve Silymarin gruplarına göre anlamlı (p<0.05).

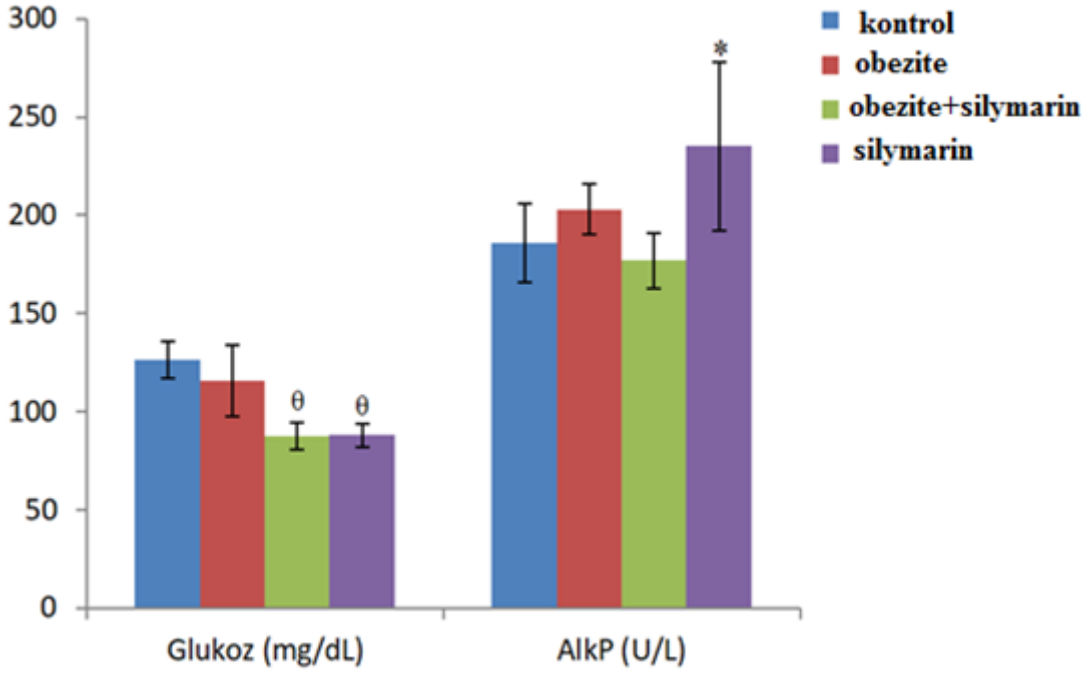
Tablo 2 ve şekil 5’de lipid profili değerleri incelendiği zaman, ilginç bir şekilde obezite grubunda total kolesterol değerleri anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre düşük iken

($p>0.05$), obezite + Silymarin ve Silymarin gruplarında ise yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca obezite grubunda HDL değerleri kontrol ve obesite + Silymarin gruplarına göre düşük iken, en yüksek LDL ve HDL değeri ise obesite + Silymarin grubunda gözlemlendi ($p<0.05$). Diğer grupların LDL değerleri arasında ise önemli bir fark görülmedi. Ek olarak trigliserid değerleri en yüksek obezite grubunda iken, en düşük Silymarin grubunda idi ($p<0.05$). Obezite + Silymarin ve Silymarin grupları arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).



Şekil 5. Lipit profili değerlerinin toplu olarak karşılaştırılması. *p: Diğer gruplara göre anlamlı ($p<0.05$), #p: Kontrol ve Silymarin gruplarına göre anlamlı ($p<0.05$), ϕ p: Obezite ve obezite +Silymarin gruplarına göre anlamlı ($p<0.05$).

Gelişim döneminde kemik gelişimi ile ilişkili parametrelerden AlkPaz değerleri Silymarin grubunda diğer gruplara göre yüksekti ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise önemli farklılık yoktu ($p>0.05$). Ayrıca Silymarin ve obezite + Silymarin grubunun glukoz değerleri kontrol ve obezite gruplarına göre düşüktü ($p<0.05$, tablo 1 ve şekil 6). Ancak ilginç bir şekilde obezite grubunun glukoz değerleri anlamlı olmasa da kontrol grubu değerlerine göre daha düşüktü ($p>0.05$).



Şekil 6. Glukoz ve AlkP değerlerinin karşılaştırılması. *p: Diğer gruplara göre anlamlı ($p<0.05$), [̸]p: Kontrol ve obezite gruplarına göre anlamlı ($p<0.05$).

Ayrıca grupların parametrelere göre ve parametreler arasındaki pearson-korelasyon katsayıları ve önem dereceleri Tablo 3’de ayrıntılı olarak verildi. Pozitif değer parametrelerin pozitif korelasyonlu olduğunu negatif değer parametrelerin negatif korelasyonlu olduğunu göstermektedir. Korelasyonlar yüzde olarak ifade edildi. Elde edilen sonuçlara göre ALT ile AST değerleri arasında pozitif korelasyon var iken, LDH ile ALT ve HDL değerleri arasında ise anlamlı olarak negatif korelasyon vardı. Kolesterol değerleri incelendiğinde, kolesterol ile HDL ve LDL değerleri arasında pozitif korelasyon var iken, glukoz ve trigliserid değerleri arasında negatif korelasyon söz konusuydu. Ayrıca HDL değerleri ile LDL değerleri arasında pozitif korelasyon varken, glukoz, LDH ve trigliserid değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Ek olarak LDL değerleri ile glukoz ve trigliserid değerleri arasında negatif korelasyon söz konusuyken, Glukoz ve LDH değerleri ile trigliserid değerleri arasında pozitif korelasyon vardı.

Tablo 3. Grupların parametrelere göre ve parametreler arası korelasyonuna ilişkin değerlerin toplu olarak gösterimi

		Korelasyonlar									
		Gruplar	AlkP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	C.terol (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)	LDH (U/L)	Trigliserid (mg/dL)
Gruplar	Pearson- Korel.kats.	1									
AlkP (U/L)	Pearson- Korel.kats.	,415*	1								
ALT (U/L)	Pearson- Korel.kats.	,205	,302	1							
AST (U/L)	Pearson- Korel.kats.	,464*	,286	,85**	1						
Kolesterol mg/dL)	Pearson- Korel.kats.	,341	-,084	-,237	-,204	1	,				
HDL (mg/dL)	Pearson- Korel.kats.	,392*	-,086	-,118	-,135	,927**	1				
LDL (mg/dL)	Pearson- Korel.kats.	,248	-,144	-,348	-,301	,862**	,825**	1			
Glukoz (mg/dL)	Pearson- Korel.kats.	-,797**	-,200	-,117	-,310	-,511**	-,551**	-,453*	1		
LDH (U/L)	Pearson- Korel.kats.	,111	,144	-,428*	-,077	-,337	-,430*	-,240	,045	1	
Trigliserid (mg/dL)	Pearson- Korel.kats.	-,801**	-,250	-,335	-,359	-,528**	-,610**	-,387*	,701**	,443**	1

*. Korelasyon 0.05 seviyesine anlamlıdır (2-tailed).

** . Korelasyon 0.01 seviyesine anlamlıdır (2-tailed).

4.2. Makroskopik Bulgular

Kontrol ve deneme grubu ratların nekropsilerinde organların makroskopik incelenmesinde herhangi bir morfolojik değişiklik saptanmadı.

4.3. Histopatolojik Bulgular

4.3.1. Kontrol grup

Mikroskopik olarak karaciğerin normal histolojik görünümde olduğu gözlemlendi. Bu grup rat karaciğerlerinde hepatositler ve portal alanların yapıları normal görünümde, hepatositlerin vena sentralis çevresinde düzenli remark kordonları oluşturduğu ve remark kordonları arasında bulunan sinuzoidler normal görünüm arz etmekteydi (Şekil 7 A-B).

4.3.2. Obezite grup

Histopatolojik incelemede, bu gruptaki bütün ratların karaciğerlerinde hemen hemen benzer morfolojikal değişimler gözlemlendi. Bu değişimler özellikle lopçukların periasiner ve intermedier bölgelerindeki hepatositlerde lokalize olmuştu. Bu bölgelerdeki hepatositlerin sitoplazmasında farklı büyüklüklerde keskin sınırlı vakuollerin oluştuğu, özel yağ boyamaları ile bu vakuollerin yağlanma ile ilgili olduğu belirlendi. Ayrıca bu hepatositlerin kimisinde koagülasyon nekrozu izlendi (Şekil 8 A-B). Nekrotik hepatositlerin genellikle çekirdekleri koyu boyanmış, piknotik ve yassılaşıymış görünümdeydi (Şekil 8 A-B). Portal bölgelerde fokal mononükleer hücre infiltrasyonlarından oluşan yangısal reaksiyonlar görüldü. Ancak bu bölgelerde bağdoku artışına rastlanmadı. Kimi vena sentralislerde konjesyon ve sinuzoidlerde dilatasyon görüldü.

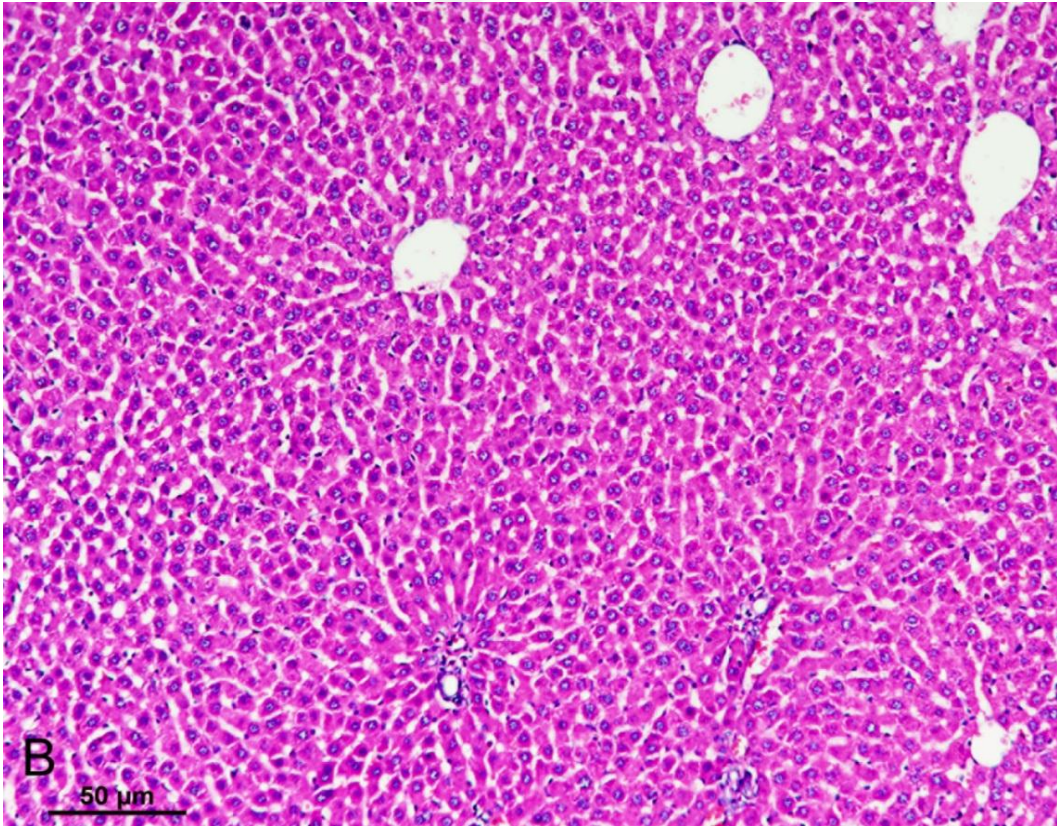
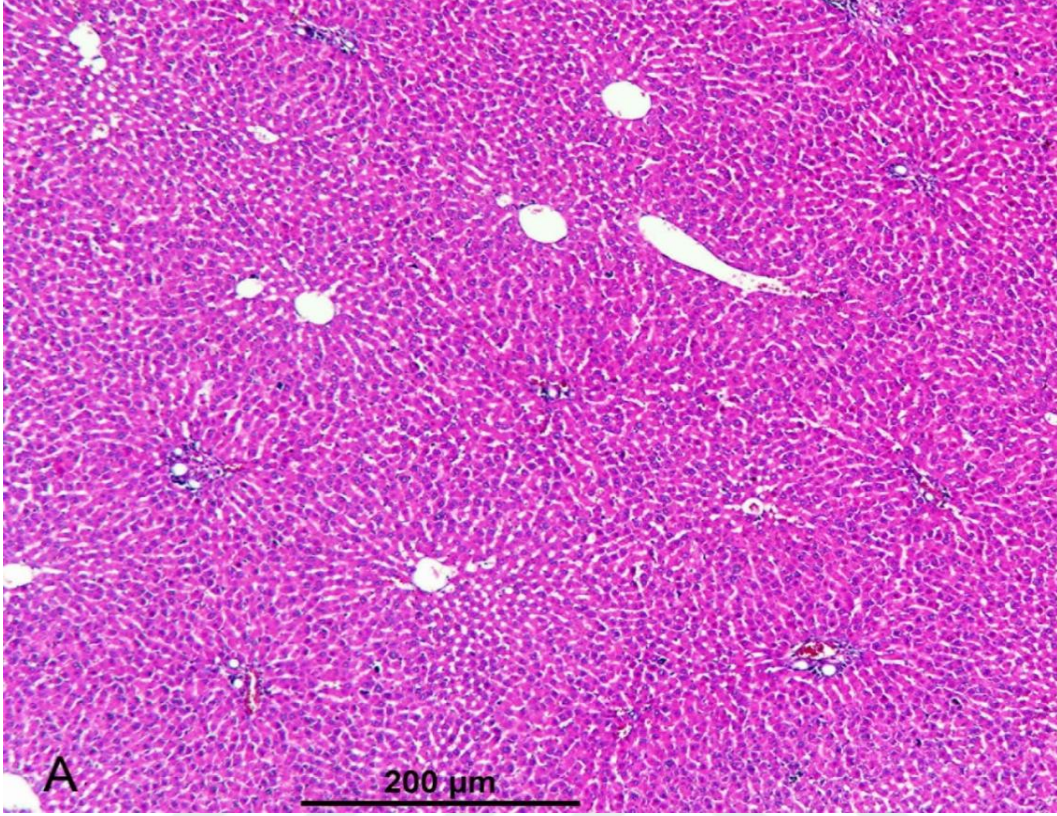
4.3.3. Obezite + Silymarin grup

Bu gruptaki bütün ratların karaciğerlerinde kontrol grubunda olduğu gibi karaciğerin normal histolojik görünümde olduğu dikkati çekti (Şekil 9 A-B).

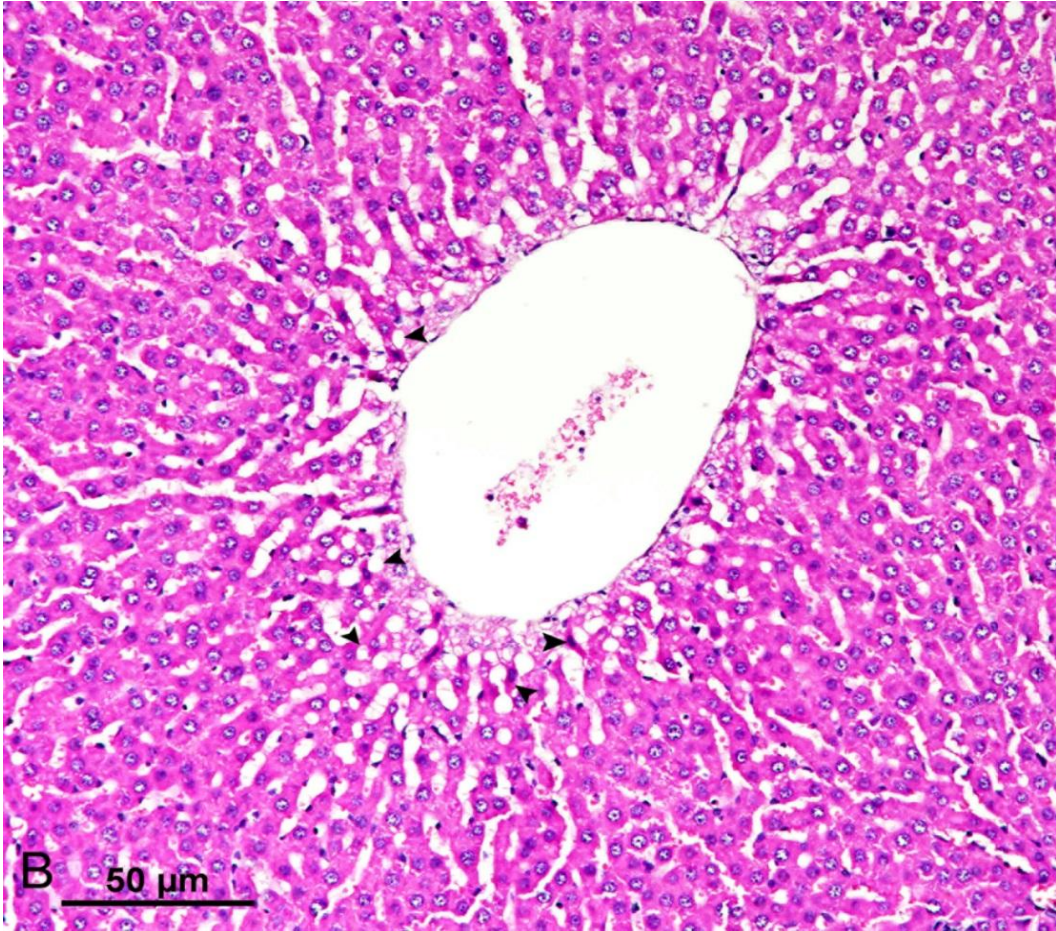
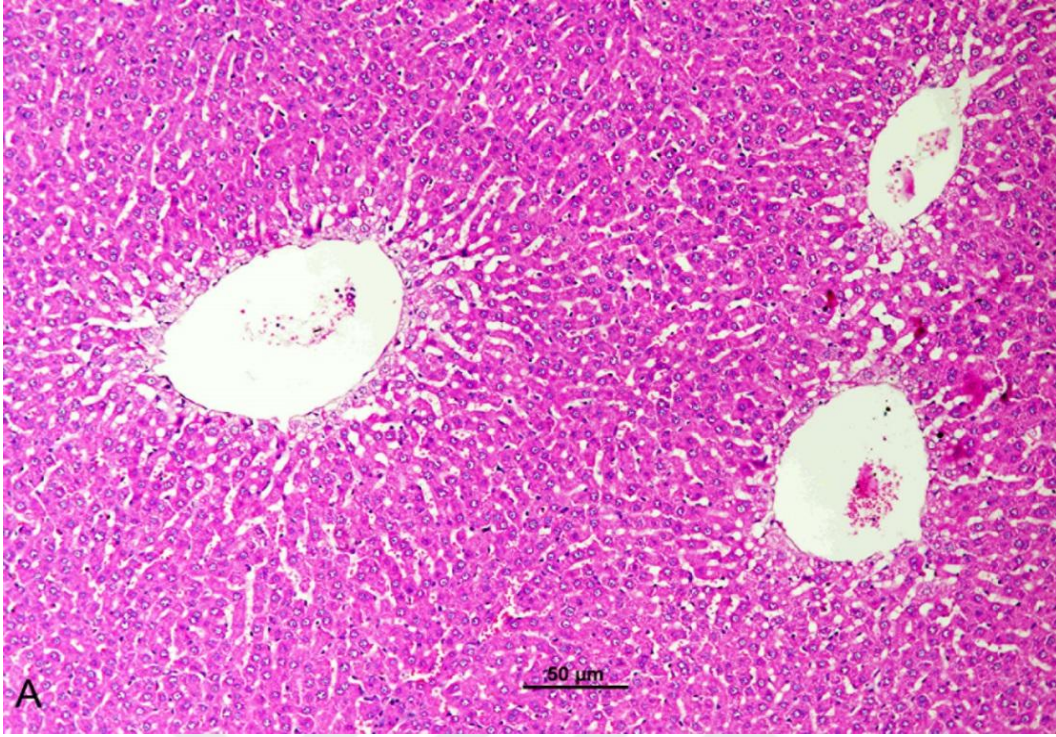
4.3.4. Silymarin grup

Gruptaki bütün ratların karaciğerlerinde, karaciğerin normal histolojik görünümü gözlemlendi (Şekil 10 A-B).

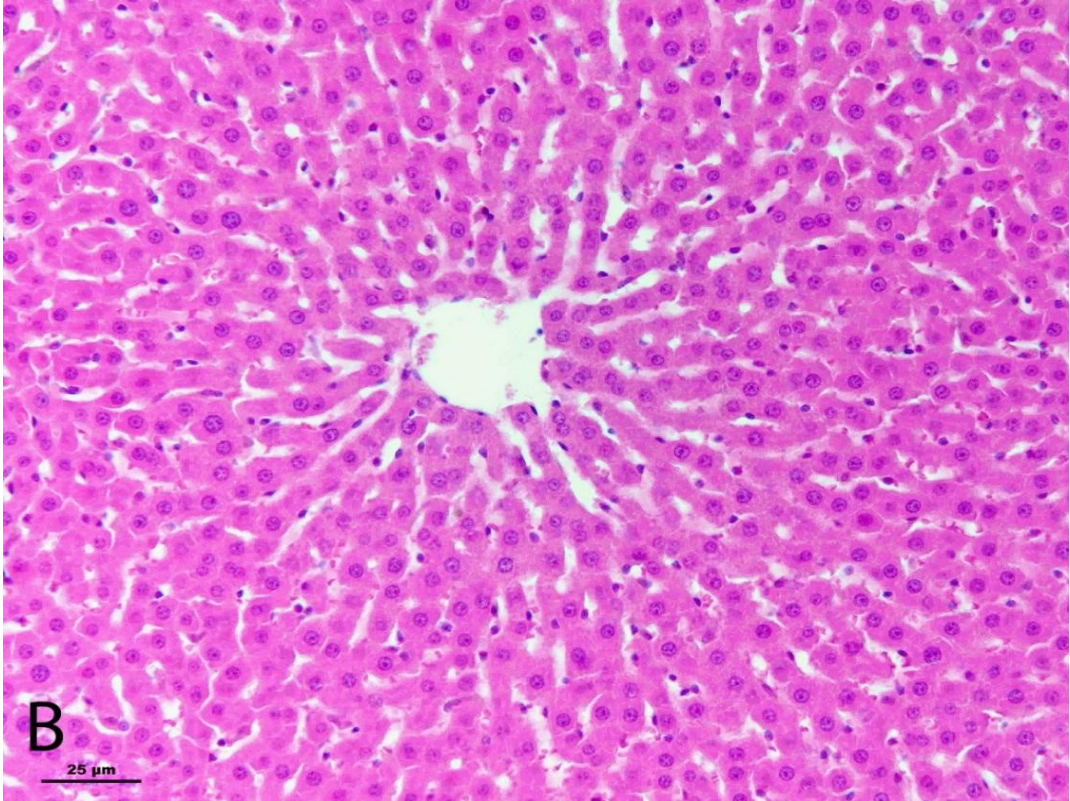
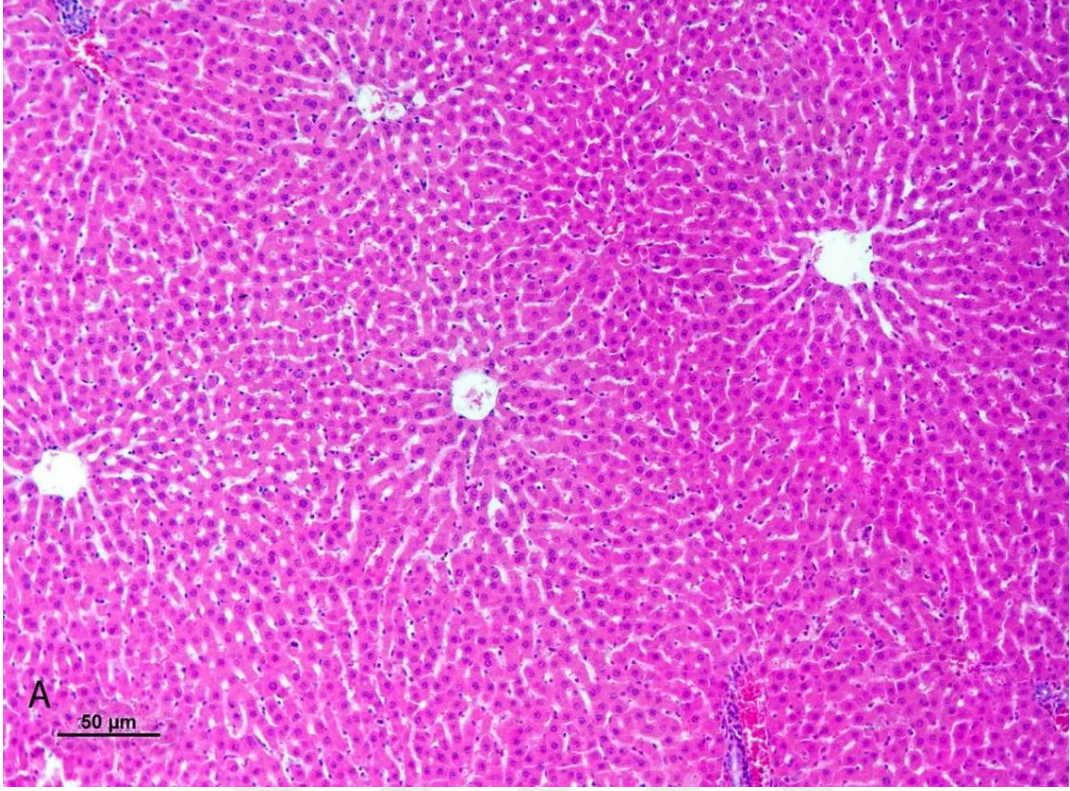
Mikroskopik şekiller



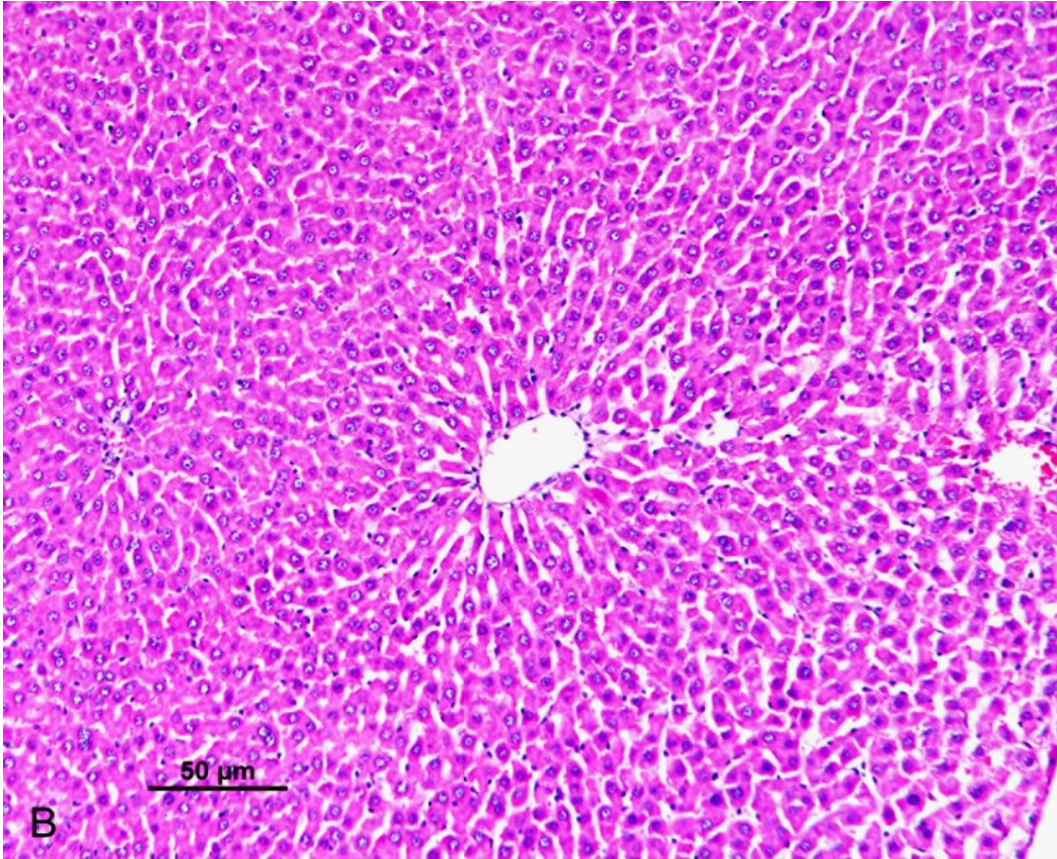
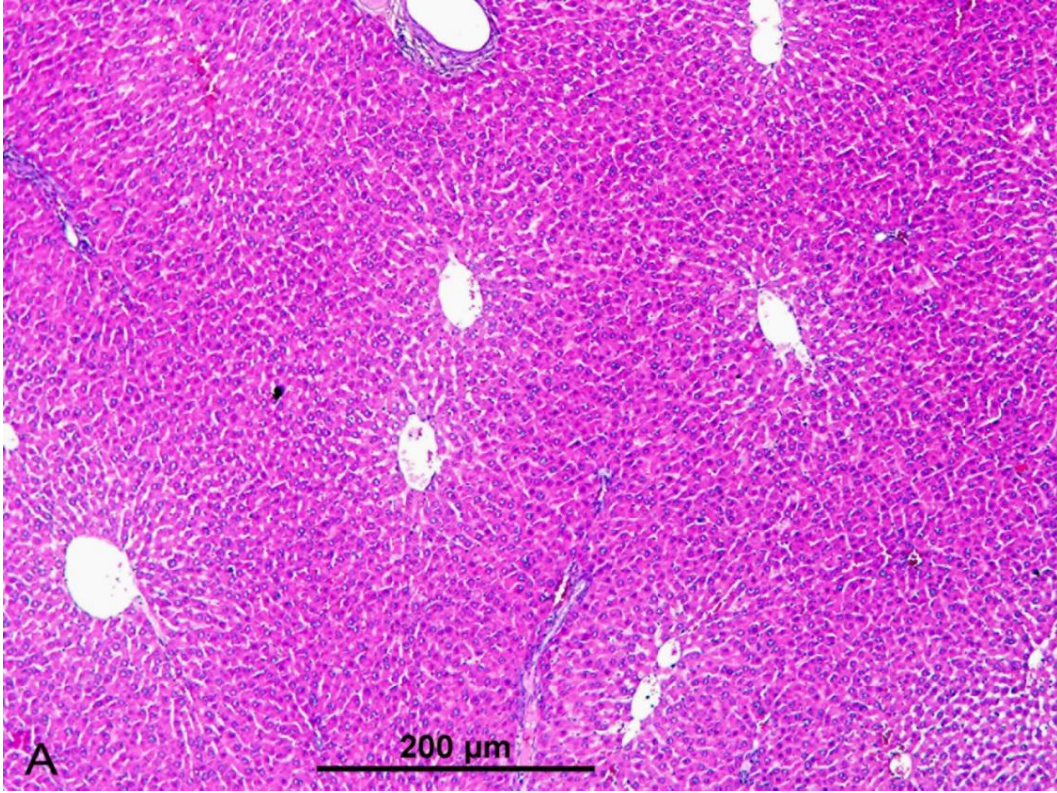
Şekil 7 (A-B). Kontrol Grup: Karaciğerin normal mikroskopik görünümü izlenmekte (A-B), H.E.



Şekil 8 (A-B). Obezite Grup: Karaciğerde sentrilobuler hepatositlerde farklı büyüklüklerde keskin sınırlı yağ vakuelleri (ok başları) ve bu hepatositlerin kimisinde koagülasyon nekrozu izlenmekte (A-B). H.E.



Şekil 9 (A-B). Obezite+Silymarin Grup: Kontrol grubunda olduğu gibi karaciğerin normal histolojik görünümü izlenmekte. H.E.



Şekil 10 (A-B). Silymarin grup: Karaciğerin normal mikroskopik görünümü izlenmekte (A-B). H.E.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Modern toplumlarda sıklığı giderek artan önlenebilir bir sorun olan obezite, yağ dokusunun, sağlıkla ilgili olumsuz sonuçlara yol açacak ölçüde artması olarak tanımlanmaktadır (Çayır ve ark., 2011). Basit bir ifade ile obezite, enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik olarak düşünülebilir. Ancak yapılan araştırmalar genetik, fizyolojik ve davranış faktörlerinin de obezitenin etiyolojisinde etkili olduğunu kanıtlamıştır (Wilborn ve ark., 2005). Dünya sağlık örgütü verilerine göre obezite en önlenebilir 10 hastalıktan biridir. Ancak dünya üzerinde yaşayan insanların yaklaşık olarak 1.2 milyarı aşırı kilolu, en az üçyüz milyondur ise obezdir (Wilborn ve ark., 2005). Yüksek yağlı diyetle beslenmenin obezite ile çok yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (Dyck, 2000). Yağlı karaciğer hastalığında basit steatozisten, steatohepatit, ileri derecede fibrozis ve siroza kadar, karaciğer hasarının geniş spektrumunu içeren klinikopatolojik bir tablo görülebilmektedir (Ananina, 2004). Yağlanmış karaciğerde daha sonra farklı mekanizmalarla inflamasyon ve diğer değişiklikler meydana gelir. Yağlanma sonucu oluşan inflamasyon ve fibrozis'e; oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, TNF- α gibi sitokinler ile adiponektin, leptin gibi hormonlar neden olmaktadır (Sonsuz, 2007). Ratlarda yapılan bir çalışmada; yemin % 30'u yağlardan oluşan bir diyetin etkileri incelenmiştir. Sonuçta, normal diyetle beslenen ratların karaciğerlerinde hem mikroskopik hemde makroskopik bir anormallik gözlenmemiş olup yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda özellikle 24-48'inci haftalar arasında şiddetli steatozis, 16'ıncı haftadan itibaren ise hepatik fibrozis bulguları görülmeye başlandığı bildirilmiştir (Xu ve ark., 2009). Benzer şekilde % 30 yağ içeren yüksek yağlı diyet ile yapılan çalışmada da yüksek yağlı diyet gruplarında; sinüzoidler, central venler ve portal ven dallarında dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis gözlemlendiği bildirilmiştir (Altunkaynak, 2005). Yüksek yağlı diyetin rat karaciğeri üzerine etkilerinin yüksek karbonhidratlı diyet ile yüksek yağlı diyeti karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada; her iki grupta da steatohepatitis ile ilgili steatozis, fibrozis ve inflamasyon bulgularına rastlanıldığı, ancak gruplar arasında hem kilo alımı açısından hem de karaciğerde meydana getirdikleri harabiyet açısından anlamlı bir farklılığın bulunmadığı rapor edilmiştir (Omagari ve ark., 2008). *Silybum marianum* ekstraktının obezite üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada; Silymarin'in, yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda lipit metabolizmasını,

leptin ve insülin düzeylerini ve kandaki obeziteyle ilişkili parametreleri düzenleyerek karaciğer harabiyetini önlediği bildirilmiştir (Sayın, 2012). *In vivo* ve *in vitro* olarak yapılan çalışmalarda, birçok bitki ekstresinin yağ ve karbonhidrat metabolizmasını değiştirerek kilo kontrolünü sağladığı rapor edilmiştir. Kafein ve kafein taşıyan bitkiler uygun dozda kullanıldıklarında kilo kontrolüne yardımcı olabildiği, örneğin yeşil; çay içerdiği epigallokateşin gallat ve kafein nedeniyle yağ metabolizmasını artırarak kilo kontrolüne neden olduğu bildirilmektedir (Sayın, 2012). Son yıllarda, yağlı diyet uygulanarak oluşturulmuş deneysel yağlı karaciğer modeli çalışmalarında karaciğer yağlanmasını bazı baharatların baskıladıkları gösterilmiş; bu baharatların etkiledikleri metabolik olaylar ve uygun kullanım dozajları araştırılmıştır (Sharma ve ark., 2013). Jang ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, 10 hafta yüksek yağlı diyet (YYD)+kurkumin uygulanan hamsterlarda hepatik TG miktarının azaldığını; Ejaz ve ark. (2009) ise 12 hafta yağlı diyetle birlikte kurkumin uygulamasının farelerde hepatik steatozisi azalttığını göstermişlerdir. Yağlanma üzerine etkili bir diğer baharat olan acı kırmızı biberin aktif maddesi kapsaisin ile yapılan çalışmalarda da, kapsaisin'in obez sıçanlarda vücut yağ miktarını ve vücut ağırlığını azalttığı bildirilmiştir (Gram ve ark., 2005). Sayın (2012), çalışmasında karaciğer patoloji bulgularında, obez sıçanlarda karaciğerde yağlanma olduğunu ortaya koymuş, fakat plazma GGT ve AST seviyelerinde anlamlı bir fark ortaya çıkmadığını belirtmiştir.

Sunulan bu çalışmada biyokimyasal olarak; karaciğerde yağlanma görülmüş, fakat plazma GGT ve AST seviyelerinde anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Bu sonuçlar yukarıda ifade edilen çalışmaların sonuçları ile de uygunluk göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda Silymarin alan deney guruplarında LDH, trigliserid ve serum glukoz değerleri düşük, total kolesterol ve HDL değerleri ise yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar önemli ölçüde önceki çalışmalar ile de uygunluk göstermektedir. Ancak, beklenmedik etki olarak total kolesterol düzeylerini artırmasının sebebi, Silymarin'in çalışmamızda kullanılan doz ve tedavi süresi ile ilişkili olabilir.

Sıçanlarda karbon tetraklorür kaynaklı hepatik sirozda, Silymarin'in hepatik fibrogenezde iltihaplanma ve hipoksinin baskılanması yoluyla hepatik fibrozu önlediği belirtilmiştir (Jeong ve ark., 2005). Ratlarda, karbon tetraklorür (CCl₄) kaynaklı karaciğer sirozunda insan kemik iliği kaynaklı mezenkimal stromal hücrelerin (BM-

MSC'ler) hemostatik potansiyelini değerlendirmek için yapılan çalışmada: CCl₄ ile indüklenmiş karaciğer sirozu olan sıçanlarda yüksek doz BM-MSC'ler ile birlikte Silymarin kombinasyonunun; etkili bir şekilde protrombin süresini azalttığı, plazma fibrinojen konsantrasyonunu arttırdığı ve anti-fibrotik bir etki oluşturduğu yapılan analizlerle ortaya konulmuş, sonuçta daha iyi bir hemostatik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Aithal ve ark., 2018). Mavi-yeşil algler tarafından sentezlenen siklik bir heptapeptid olan Microcystin-LR, güçlü bir hepatotoksindir. Mikrosistin-LR alan farelerden alınan karaciğerlerin patolojik incelemesinde yaygın olarak sentrilobular hepatoselülerde nekroz ve kanama görüldüğü ve bu değişikliklerin sorbitol dehidrojenaz, alanin aminotransferaz ve laktat dehidrojenazın serum aktivitelerinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Silymarin alan farelerin ön tedavisinde, Silymarin'in mikrosistin-LR zehirlenmesinin neden olduğu serum enzimlerinin seviyelerini önemli ölçüde azalttığı, öldürücü etkileri ve patolojik değişiklikleri tamamen ortadan kaldırdığı görülmüştür (Mereish ve ark., 1991). Silymarin'in sıçanlarda karbon tetraklorür enjeksiyonları ile indüklenen hepatik fibroz üzerindeki olası koruyucu etkisini belirlemek üzere yapılan bir çalışmanın histopatolojik sonuçlarında, karbon tetraklorür'ün hem sinüsoidlerde hem de portal venin dallarında nekrotik ve vakuolleşmiş hepatositlerin yanı sıra genişleme ve tıkanıklık gösterdiği ve ayrıca Silymarin tedavisinin karbon tetraklorür tarafından indüklenen bozulmuş hepatik değişiklikleri, inflamasyon ve tıkanıklığı azalttığı rapor edilmiştir. Silymarin'in karbon tetraklorürün neden olduğu karaciğer hasarı olan sıçanlarda hepatoprotektif bir etkiye sahip olduğu, karaciğer rejenerasyonunun uyarılması yoluyla hepatik yapıyı geliştirdiği ve anti-fibrotik rolü ile karaciğer fibrozisini hafiflettiği sonucuna varılmıştır (Amin ve ark., 2010). Tiyoasetamid (TAA), iltihaplanma nekrozu ve fibrozu ile siroz arasında değişen karaciğer hasarına neden olan, yaygın mantar öldürücü ajanlardan biridir. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma, probiyotiklerin ve Silymarin'in, hepatotoksisite üzerindeki yararlı etkisi bildirmiştir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, probiyotiklerin ve/veya Silymarin'in TAA kaynaklı hepatotoksisiteyi histolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle sıçanlarda iyileştirici rolü değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak TAA, hepatositlerin dejenerasyonunu, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu ve psödolobular parankimi tetiklediği, probiyotikler ve/veya Silymarin alan sıçanlarda, hepatositlerin histolojik özelliğini geliştirdiği, apoptozu azalttığı ve

proliferasyonu uyardığı görülmüştür (Emam ve ark., 2018). Shalan ve ark. (2005) de yaptıkları bir çalışmada, C vitamini ve Silymarin'in kombine uygulanmasının kurşun toksisitesi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Kurşun asetat'ın DNA'nın yoğunluğunu 6 haftada düşürdüğü ve zamanla apoptotik DNA fragmanlarını uyardığı ve 2 haftalık uygulamasından sonra terminal hepatik venlerin ve portal ven dallarının genişlemesine ve tıkanmasına katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Kurşuna maruz kalan hayvanların C vitamini ve Silymarin ile kombine tedavisi, biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik bulgularda belirgin bir iyileşme göstermiştir. Silymarin'in spontan hepatoselüler karsinoma üzerindeki etkisini histopatolojik olarak incelemek için HBV X proteini (HBx) transgenik modeli kullanılarak spontan karsinogeneze karşı etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Silymarin'in karaciğer hasarının erken aşamalarında, yağ değişikliklerini tersine çevirerek ve karaciğer histopatolojisini doza bağlı bir şekilde geri kazanmada terapötik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Kanserojenizin ilerleyen aşamalarındaki kemopreventif etkilerini incelemek için, 13 aylık fareler, prekanseröz olanlar bir gruba ve önemli bir karaciğer kanserojenine sahip olanlar başka bir gruba ayrılmıştır. Silymarin, prekanserojen farelere verildikten sonra, tedavi edilmemiş farelerde % 80'lik hepatoselüler karsinoma gelişiminin görülme sıklığının aksine, bu farelerin hiçbirinde hepatoselüler karsinoma saptanmadığı, ancak dikkate değer hepatoselüler karsinomalı ikinci grupta, Silymarin'in kanserin ilerlemesini engelleyemediği saptanmıştır (Wu ve ark., 2008). Asetaminofen tüm dünyada en çok kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçtır ve sıklıkla intihar amacıyla da kullanılır. Doza bağlı olarak akut hepatosit nekrozunun, en sık görülen sebebidir. Toksikite tek doz 10 gram ve üzeri dozlarda ortaya çıkmaktadır. Oyman (2014), yapmış olduğu çalışmada tek doz Asetaminofen ve Silymarin kullanılan rat gruplarında önemli bir histopatolojik değişiklik saptamamıştır. Hibiscus vitifolius'un köklerinin, tüberküloz ilacı kaynaklı hepatotoksositeye karşı hepatoprotektif aktivitesini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, histopatolojik olarak Hibiscus vitifolius kök ekstraktı kullanılan gruplar, kontrol örnekleri ile karşılaştırıldığında nekroz ve yağ oluşumunda önemli bir azalma göstermekte ve sonuç olarak güçlü hepatoprotektif aktiviteye sahip olduğu anlaşılmaktadır (Samuel ve ark., 2012). Shaarawy ve ark. (2009) da yaptıkları bir çalışmada erkek albino sıçanlarında sarımsak ekstraktı ve Silymarin'in N-nitrosodietilamin (NDEA) ve karbon tetraklorür (CCl4) kaynaklı hepatotoksosite

üzerindeki kemopreventif etkilerini içeledikleri histopatolojik çalışma sonucunda, Sarımsak ve/veya Silymarin ile tedavi edilen hayvanlar, sarımsak ve Silymarin'in toksik olmayan etkisini gösteren normal bir yapı sergilemiştir. Sarımsak veya Silymarin uygulanması karaciğer toksisitesini önemli ölçüde azaltsa da, birleşik uygulanmasının hepatotoksisite gelişiminin önlenmesinde daha etkili olduğunu, ayrıca bu yeni bulguların, Silymarin ve sarımsakın sinerjik etkiye sahip olduğunu ve hepatotoksisiteye karşı hepatoprotektif ajanlar olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Siklofosamid (CP) klinikte kanser ve non-malignant hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan, yüksek derecede etkili, sitotoksik bir ilaçtır. Yapılan bir çalışmada siklofosamid nedenli hepatotoksisitenin önlenmesinde Selenyum'un karaciğerdeki koruyuculuk derecesini belirlemek için serum plazma değerleri ile karaciğer dokusu histopatolojik olarak da incelenmiştir. CP verilen ratların karaciğerlerinde bazı histolojik bozuklukların meydana geldiği, 0.5 mg/kg dozunda selenyum eklenmesinin CP kaynaklı hasarı yeterince önleyemediği, 1 mg/kg dozunda selenyum eklenmesinin ise CP kaynaklı karaciğer hasarını önlemede daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Acar, 2015). Silymarin, isoniazid gibi hepatotoksisiteye neden olan ilaç ile birlikte verildiğinde, karaciğer üzerinde sağlıklı etkileri olduğu ve histopatolojik olarak karaciğer hasarını önlediği kanıtlanmıştır (Jahan ve ark., 2018). Guigas (2007) çalışmasında, Silymarin in hepatik glukoz-6-fosfatazi ve glukoneogenezi inhibe ederek anti-hiperglisemik etkiye sebep olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Vengerovskii (2007), Silymarin'in yine streptozotosin kaynaklı diyabette glukozu yönelik hepatosit membran geçirgenliğini artırdığını göstermiştir. Silymarin'in sadece hiperglisemiyi düşürmekle kalmayıp aynı zamanda insülin direncini arttırmak için yüksek glukoz ile ilişkili streslere karşı koruyucu olarak davrandığını göstermektedir (Ping Lu ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için, *Silybum marianum* ekstrakt'ı verilen guruplarda karaciğer yağlanması patolojik olarak görülmezken, yüksek yağlı diyet ile beslenen guruplarda % 4-5 oranında yağlanma olduğu görülmüştür (Sayın, 2012).

Sunulan bu çalışmamızda, histopatolojik olarak; ratların karaciğerlerinde kontrol gurubu ile deney gurupları arasında makroskobik bir farklılık saptanmadığı, ancak mikroskobik olarak karaciğer yağlanmasına baktığımızda deney gurubu ve Silymarin gurubunda karaciğerin normal histolojik görünümde olduğu, yüksek yağlı diyet ile

beslenen obezite gurubunun histopatolojik incelemesinde bütün ratların karaciğerlerinde hemen hemen benzer morfolojikal değişimlerin gözlendiği, karaciğerin sentrilobuler hepatositlerde farklı büyüklüklerde keskin sınırlı yağ vakuolleri olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hepatositlerin kimisinde koagulasyon nekrozu izlendiği görülmüştür. Ancak yüksek yağlı diyet ile birlikte Silymarin'le beslenen gurupta (Obezite + Silymarin) da yüksek yağlı diyete rağmen, Silymarin'in karaciğer yağlanmasını ve dejeneratif nekrotik değişiklikleri önlediği görülmüştür. Bu sonuçların, Silymarin'le ilgili yukarda bahsedilen çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir.

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelen obezite, insanların yaşam standartlarını etkilemekte ve hayat kalitesini düşürmektedir. Bu da insanlarda alternatif olarak farklı bitkileri kullanmaya sevk etmektedir. Bu durum birçok bitkinin kilo kontrolünde kullanılmasına rağmen, bitkilerin yeteri kadar bilimsel çalışma aşamasından geçmeden faydalı yönleri ile birlikte zararlı yönleriyle de kullanılmasına sebep olmaktadır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda obezite oluşumu üzerine Silymarin'in engelleyici etkisini histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştıran çalışmaların yeterince olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle yapılan bu çalışmada, Silymarin'in obezite oluşumu üzerine engeleyici etkisinin biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerle araştırıldı. Sonuçta, Silymarin'in karaciğer yağlanmasını önemli ölçüde önlediği, aynı zamanda kan glukoz ve trigliserid seviyesini önemli ölçüde düzenlediği ve ayrıca iyi kolesterol olarak adlandırılan HDL düzeylerini de artırdığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar Silymarin'in hepatoprotektif etkisiyle beraber glukoz ve lipid profilini düzenleyici etkisine dair olumlu kanıtlar sağlamaktadır. Bu çalışmanın, özellikle son dönemde medya tarafından üzerinde durulan bitkisel tedavilerin, bilimsel anlamda değerlendirilmesine ve güvenli bir şekilde uygulanabilmesine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res.* 2010;10:1423–32.
- Acar Ö. Sıçanlarda Siklofosfamid Nedenli Hepatotoksisitede Oksidatif Stres ve Karaciğer Hasarına Karşı Selenyumun Koruyucu Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi;2015.
- Agarwal R, Agarwal C, Ichikawa H, Singh RP, Aggarwal BB. Anticancer Potential of Silymarin: From Bench to Bed Side. *Anticancer Res.* 2006;26:4457-98.
- Aghamohammadi HA, Jalal S. Antiangiogenic agents in natural products for the treatment of gynecologic disorders. *Nutr Cancer.* 2014;66(2):206-13.
- Aithal AP, Bairy LK, Seetharam RN, Kumar N. Haemostatic potential of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in Wistar rats with carbon tetrachloride induced liver cirrhosis. *Stem Cell Investig.* 2018;5:21
- Alıkarıdıs F, Papadakıs D, Pantelıa K, Kephales T. Flavonolignan production from *Silybum marianum* transformed and untransformed root cultures. *Fitoterapia.* 2000;71:379-84.
- Aller R, Izaola O, Gomez S, Tafur C, Gonzalez G, Berroa E, et al. Effect of Silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(16):3118-24.
- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Van Itallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *Jama.* 1999;27(282):1530-38.
- Altunkaynak Z. Effects of high fat diet induced obesity on female rat livers (a histochemical study). *Eur J Gen Med.* 2005;3:100-09.
- Amin AM, Kazem AH, Hassan SM, Youssef EA, Khalil EM. Effect of Silymarin on liver injury induced by carbon tetrachloride in rats: histopathological and immunohistochemical studies. *Egypt J Exp Biol.* 2010;6(1):107-15
- Ananina FA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2004;4:1.
- Anonymous 1. Diethics. Silymarin tabletler-faydaları, dozaj ve genel bakış hakkında her şey [İnternet]. 2017 [Erişim Tarihi: 03.09.2018]. Erişim Adresi: <https://diethics.com/all-about-Silymarin-tablets-benefits-dosage-and-overview/>
- Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, Yaldiz M, Ozbay A. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. *Eat Weight Disord.* 1999;4:128-32.
- Bahmani M, Shirzad H, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. Silybum marianum: beyond hepatoprotection. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2015;20(4):292-301.
- Ball KR, Kowdley KV. A Review of Silybum marianum (Milk Thistle) as a treatment for alcoholic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(6):520–28.
- Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Mafakheri M. Neuroprotective effect of Silymarin in 6-hydroxydopamine hemi-parkinsonian rat: involvement of estrogen receptors and oxidative stress. *Neuroscience Letters.* 2010;480:206-10.
- Barrett M (Editor), Fugh-Berman A, Fransworth WR. The handbook of clinically tested herbal remedies. Vol. 1, The Haworth Herbal Press, USA, 2004,933-81.

Basıgılıo CL, Pozzi EJS, Mottino AD, Roma M G. Differential effects of Silymarin and its active component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis. *Chem Biol Interact.* 2009;179:297-303.

Başer KHC. Devedikeni (*Silybum marianum* L. Gaertner) [internet]. 2016 [Erişim Tarihi 23 07 2018]. Erişim adresi: <https://www.researchgate.net/publication/291972247>.

Baçoğul N. Karaciğer dostu "deve dikeni", tabiat eczanesinden reçeteler [internet]. 2011 [Erişim Tarihi 21 07 2018]. Erişim adresi: <http://www.hakaynasi.com/nazan-basogul/856/karaciger-dostu-deve-dikeni-nazan-basogul-tabiat-eczanesinden-re-as-ha.aspx>.

Bayramoğlu G. Sıçanlarda siklofosamid ile oluşturulmuş oksidatif strese karşı silymarinin olası koruyucu etkileri [Doktora tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi;2007.

Bektur NE. Silymarin'in asetaminofen (parasetamol) kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerine iyileştirici etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2016.

Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* 2005;6:221-34.

Bgreenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *J Clin Nutr.* 2006;86:461-65.

Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis.* 2009;30:690-97.

Blumenthal M. Herbal medicine expanded Commission E Monographs. Integrative medicine communications. 2000;257-63.

Can Mİ. Karbon tetraklorür (CCl₄) ile karaciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda deve dikeni (*Silybum marianum* L.)'nin kaspaz-3, kaspaz-9, bax, BCL-2 proteinlerinin ekspresyonu ve DNA hasarı üzerine etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Elazığ: Elazığ Fırat Üniversitesi;2014.

Capasso R, Aviello G, Capasso F, Savino Izzo AA, Lembo F, Borelli F. Silymarin BIO-C®, an extract from *Silybum marianum* fruits, induces hyperprolactinemia in intact female rats. *Phytomedicine.* 2009;9:839-44.

Chen CH, Huang TS, Wong CH, Hong CL, Tsai YH, Liang CC, et al. Synergistic anti-cancer effect of baicalein and Silymarin on human hepatoma HepG2 Cells. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(3):638-44.

Chtourou Y, Garoui E, Boudawara T, Zeghal N. Therapeutic efficacy of Silymarin from milk thistle in reducing manganese-induced hepatic damage and apoptosis in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2013;1:70-81.

Cihan B, Yarat A, Tunalı Akbay T, Sener G. Investigation of the effect of Silymarin on the liver in experimental sepsis. *Marmara Med J.* 2015;19:52-59.

Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. *J Ankara Univ Fac Med.* 2011;64(1).

Çelik ŞA. Ekolojik şartlarında yetiştirilen meryemana (*silybum marianum* (L.) Gaertner) bitkisinin tohumlarındaki silymarin ve sabit yağ bileşenlerinin belirlenmesi üzerine bir araştırma [Yüksek Lisans Tezi]. Konya: Konya Selçuk Üniversitesi;2009.

Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A. Tumornecrosisfactor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2907-10.

- Davis-Searles PR, Nakanishi Y, Kim NC, Graf TN, Oberlies NH, Wani MC. Milk thistle and prostate cancer: differential effects of pure flavonolignans from silybum marianum on antiproliferative end points in human prostate carcinoma cells. *Cancer Res.* 2005;65(10):4448-57.
- Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of a combination of berberis aristata, silybum marianum and monacolin on lipid profile in subjects at low cardiovascular risk; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):343
- Dixit N, Baboota S, Kohli K, Ahmad S, Ali J. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. *Indian J Pharmacol.* 2007;39(4):172-79.
- Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc.* 2011;71:175-80.
- Doğan H. Silybum marianum [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi:03.09.2018]. Erişim adresi: <https://kocaelibitkileri.com/silybum-marianum/#jp-carousel-5325>
- Durak MS, Akbıyık F, Demirpençe E. Obezite patogenezi. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2007;38:167-72.
- Dyck DJ. Dietary fat intake, supplements and weight loss. *Can J Appl Physiol.* 2000;25:495-523.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Rompay MV, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. 1998;280:1569-75.
- Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *J Nutr.* 2009;139(5):919-25
- Emam MA, Farouk SM, Abdo M. The ameliorative potential of probiotics and/or Silymarin on thioacetamide induced hepatotoxicity in rats: Histological and immunohistochemical study. *Int J Morphol.* 2018;36(2):661-69.
- Erdemir F. The evaluation of the relationship between obesity and male infertility, *J Clin Anal Med.* 2013;4(1):76-82.
- Fanı-Makkı O, Omıdı A, Ansarı-Nık H, Hasheminejad SA. In vitro assessment of milk thistle seeds as a natural anti-aflatoxin B1. *Acta Vet Eurasia.* 2018;44:1-5.
- Farghali H, Canova NK, Zakhar S. Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: Possible common mechanisms. *Pharm Biol.* 2015;53(6):781-91
- Fraschini G, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of Silymarin. *Clinical Drug Investigation.* 2002;22(1):51-65.
- Gallo D, Giacomelli S, Ferlını S, Raspaglio G, Apollonio P, Prıslı S, et al. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39:2403-10.
- Gazak R, Walterova D, Kren V. Silybin and Silymarin - New and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem.* 2007;14:1-24.
- Gezmen-Karadağ M, Türközü D, Topağaç Kapucu D. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri Göztepe Tıp Dergisi. 2013;28(4):164-70
- Gharagozloo M, Velardı E, Bruscoli S, Agostını M, Sante Md, Donato V, et al. Silymarin supress CD4+ T cell activation and proliferation, Effects on NF-κB activity and IL-2 production. *Pharmacol Res.* 2010;61:405-09.

Gram DX, Hansen AJ, Deacon CF, Brand CL, Ribel U, Wilken M, et al. Sensory nerve desensitization by resiniferatoxin improves glucose tolerance and increases insulin secretion in Zucker Diabetic Fatty rats and is associated with reduced plasma activity of dipeptidyl peptidase IV. *Eur Pharmacol.* 2005;509(2-3):211-17.

Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for Herbal Medicines*. 3rd Ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare. 2004;566-69.

Guigas B, Naboulsi R, Villanueva GR, Taleux N, Lopez-Novoa JM, Leverve XM. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase. *Cell Physiol Biochem.* 2007;20:925-34.

Günbatar N. Ratlarda yüksek oranda doymuş yağlı diyet ile aralıklı beslemenin deneysel kolon kanseri gelişimi ve bazı serum inflamasyon markırları üzerine etkisi. [Doktora Tezi]. Van: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2014.

Heinrich M, Joanne B, Gibbons S, Williamson EM. *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. England: Edinburgh London. 2004.

Işık S. *Biyoteknolojik yönden önemli tıbbi bitkiler ve bitkisel ürünlerde kalitenin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]*. Ankara: Ankara Üniversitesi ;2010.

Jahan S, Imran S, Ahsan N. Isoniazid induced liver damage; healthy effects of Silymarin on liver histopathology against isoniazid induced liver damage in rabbits. *Professional Med J.* 2018; 25(7):1124-128.

Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, et al. Fasting plasma triglyceride levels and fat oxidation predict dietary obesity in rats. *Physiol Behav.* 2003;78:767-72.

Jeong DH, Lee G.P, JeongWI, Do SH, Yang HJ, Yuan DW, et al. Alterations of mast cells and TGF- β 1 on the Silymarin treatment for CCl4-induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1141-148.

Ji H, Friedman M. Fasting plasma triglyceride levels and fat oxidation predict dietary obesity in rats. *Physiol Behav.* 2003;78:767-72.

Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol.* 2003;55:763-69.

Kang JS, Yoon WK, Han MH, Lee H, Lee CW, Lee KH, et al. Inhibition of atopic dermatitis by topical application of Silymarin in NC/Nga mice. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:1475-80.

Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin ", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci.* 2001;14(4):308-17.

Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, PloychronakiM, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:100-05.

Katar D, Yaman H, Subaşı İ, Arslan Y. Meryemana dikenini (silybum marianum (L.) Gaertn.) Bitkisi tohumlarına farklı dozlarda gama ışını uygulamasıyla elde edilen m1 bitkilerinin fidelerinin bazı özelliklerinin belirlenmesi. *Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2013;8(1):78-83.

Katıyar SK. Treatment of Silymarin, a plant flavonoid, prevents ultraviolet light-induced immune suppression and oxidative stress in Mouse skin. *Int J Oncol.* 2002;21(6):1213-22.

- Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, Brinda B.J, Chavin KD, Hilary J. et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome p450 activity. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:1611–16.
- Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006;94:1221-25.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:745-51.
- Kocaman N, Dabak DÖ. Hepatoprotektif bir ajan: Silymarin . *Elazığ Fırat Tıp Dergi.* 2015;20(3):128-32.
- Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowski S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2007;60:902–06.
- Koz Ö, Ekinçi D, Perrone A, Piacente S, Alankuş-Çalışkan Ö, Bedir E, et al. Analysis of saponins and phenolic compounds as inhibitors of α -carbonic anhydrase isoenzymes. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2013;28(2):412-17.
- Kren V, Walterova D. Silybin and Silymarin - new effects and applications. *Biomed Papers.* 2005;149(1):29-41.
- Kumar J, Park KC, Awasthi A, Prasad B. Silymarin extends lifespan and reduces proteotoxicity in *C. elegans* Alzheimer's model. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(2):295-302.
- Lee JS, Lee MK, Ha TY, Bok SH, Park HM, Jeong KS, et al. Supplementation of whole persimmon leaf improves lipid profiles and suppresses body weight gain in rats fed high-fat diet. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:1875–83.
- Li L, Gao Y, Zhang L, Zeng J, He D, Sun Y. Silibinin inhibits cell growth and induces apoptosis by caspase activation, down-regulating survivin and blocking EGFR-ERK activation in renal cell carcinoma. *Cancer Letters.* 2008;272:61-9.
- Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2011;17(18):2288-301.
- Maghrani M, Zeggwagh NA, Lemhadri A, El Amraoui M, Michel JB, Eddouks M. Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol.* 2004;91:309–16.
- Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4542-48.
- Mereish KA, Bunner DL, Ragland DR, Creasia DA. Protection against microcystin-LR-induced hepatotoxicity by Silymarin: biochemistry, histopathology, and lethality. *Pharm Res.* 1991;8(2):273-7.
- Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Paschal DM, Apodaca MC, Liu Y, et al. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010;138:671-81.
- Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protective effect of Silymarin on oxidative stress in rat brain. *Phytomedicine.* 2007;14:129-35.
- Omagari K, Kato S, Tsuneyama K, Inohara C, Kuroda Y, Tsukuda H, et al. Effect of a Long-Term High-Fat Diet and Switching from a High-Fat to Low-Fat, Standard Diet on Hepatic Fat Accumulation in Sprague-Dawley Rats. *Dig Dis Sci.* 2008;53:3206-12.

- Oyman A. Asetaminofen ile oluşturulan toksik hepatitte Silymarin'in koruyucu etkileri [Uzmanlık Tezi]. Edirn: Edirne Trakya Üniversitesi; 2014.
- Özınan L, Alatürk F, Gökkuş A. Meryemana dikenı [silybum marianum (L.) Gaertner]'nin silaj olarak kullanım olanakları. Çanakkale Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi. 2017;4(1):88–94.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007;369(9555):71-7.
- Ping Lu C, Yu Huang C, Hsuan Wang S, Hsien Chiu C, Hui Li L, Feng Hua K, et al. Improvement of hyperglycemia in a murine model of insulin resistance and high glucose- and inflammasome-mediated IL-1 β expressions in macrophages by Silymarin. *Chem Biol Interact*. 2018;290:12-8.
- Qualgia MG, Bossu E, Donati E, Mazanti G, Brandt A. Determination of Silymarin e in the extract from the dried Silybum marianum fruits by high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal*. 1999;19:435–42.
- Samuel J, Mohanb S, Chellappanc DK, Kalusalingamc A, Ariamuthud S. Hibiscus vitifolius (Linn.) root extracts shows potent protective action against anti-tubercular drug induced hepatotoxicity. *J Ethnopharmacol*. 2012;141:396–402
- Sanchez-Pulido L, Andrade-Navarro MA. The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *BMC Biochem*. 2007;8:23.
- Sayın FK. Silybum marianum ekstresinin yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda insülin rezistansı, karaciğer fonksiyonları, lipit düzeyleri ve leptin seviyesi üzerine etkilerinin araştırılması [Doktora Tezi]. Konya: Konya Selçuk Üniversitesi; 2017.
- Sayyah M, Boostanı H, Pakseresht S, Malayerı A. Comparison of Silybum marianum (L.) Gaertn. With fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:362-65.
- Schumann J, Prockl J, Kiemer AK, Vollmar AM, Bang R, Tiegs G. Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury. *J Hepatol*. 2013;39:333-40.
- Shaarawy SM, Tohamy A.A, Elgendy SM, Elmageed ZYA, Bahnasy A. Mohamed M.S, et al. Protective Effects of Garlic and Silymarin on NDEA-Induced Rats Hepatotoxicity. *Int J Biol Sci*. 2009;5(6):549–57.
- Shaker E, Mahmoud H, Mna S. Silymarin, the antioxidant component and Silybum marianum extracts prevent liver damage. *Food Chem Toxicol*. 2010;48: 803-06.
- Shalan MG, Mostafa MS, Hassouna MM, HassabEl-Nabi SE, El-Refaie A. Amelioration of lead toxicity on rat liver with Vitamin C and Silymarin supplements. *Toxicol*. 2005;206:1–15
- Sharma SK, Vij A S, Sharma S. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol*. 2013;720(1-3):55-62.
- Singh RP, Tyagi AK, Zhao J, Agarwal R. Silymarin inhibits growth and causes regression of established skin tumors in SENCAR mice via modulation of mitogen-activated protein kinase and induction of apoptosis. *Carcinogenesis*. 2002;23(3):499-510.
- Skottova N, Kazdova L, Oliyarnyk O, Vecera R, Sobolova L, Ulrichova J. Phenolics-rich extracts from Silybum marianum and Prunella vulgaris reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats. *Pharmacol Res*. 2010;50:123-30.

- Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2007;58:91-8.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik botanik. Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi, 1993;s,407-08.
- Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik botanik. Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi 3. Baskı, Ankara Üniversitesi eczacılık fakültesi yayınları. 2007;93.
- Tappia PS, Xu YJ, Dhalla N.S. Reduction of cholesterol and other cardiovascular disease risk factors by alternative therapies. *Clinical Lipidology*. 2013;8(3):345-59.
- Toklu H.Z, Akbay TT, Velioğlu-Oğunc A, Ercan F, Gedik N, Keyer-Uysal M, Sener G2. Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, prevents sepsis-induced acute and brain injury. *J Surg Res*. 2008;145:214-22.
- Unger R. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. *Diabetes*. 1995;44:863-70.
- Vengerovskii AI, Khazanov VA, Eskina KA, Vasilyev KY. Effects of Silymarin and succinic acid on metabolic disorders in experimental diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2007;144:53-6.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-gradesystemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107(13).
- Wallace SN, Carrier DJ, Clausen EC. Extraction of nutraceuticals from milk thistle. *Appl Biochem Biotechnol*. 2003;105(108):891-903.
- Wellington K, Jarvis B. Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio Drugs*. 2001;15(7):465-89.
- Wilborn C, Beckham J, Campbell B, Harvey T, Galbreath M, Bounty PL, et al. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2(2):4-31.
- World Health Organization. 2003. Who monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. Geneva:300-11.
- Wu YF, Fu S.L, Kao CH, Yang CW, Lin CH, Hsu MT, Tsai TF. Chemopreventive Effect of Silymarin on Liver Pathology in HBV X Protein Transgenic Mice. Published March. 2008; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2450
- Wu JW, Lin L.C, Tsai TH. Drug-drug interactions of Silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol*. 2009;121:185-93.
- Xu JZ, Fan JG, Ding XD, Qiao L, Wang GL. Characterization of high-fat, diet induced, non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis in rats. *Dig Dis Sci*. 2009;55(4):931-40

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Erciş/VAN ‘da doğdu. İlk ve Orta Öğrenimini Erciş Yatılı İlköğretim Bölge Okulunda, lise öğrenimini Eskişehir H. Ahmet Kanatlı Lisesinde okudu. 2005 yılında kazandığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. Mezun olduğu yıl Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde göreve başladı. 2017 yılında Iğdır Üniversitesine öğretim görevlisi olarak atandı. Halen Iğdır Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda öğretim görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.



EKLER

EK 1. Kesin Sonuç Onay Belgesi







T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Ratlarda yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezite oluşumu üzerine silymarin'in engelleyici etkisinin histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması Histopathological and Biochemical Investigation of Silymarin's inhibitory effect on obesity formation induced by high fat diet in rats.	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Prof. Dr. Zabit YENER Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Dr. Öğr. Üyesi. Zübeyir HUYUT Öğr. Gör. İsmail KELEŞ	
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> :	01.06.2018	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> :	02.01.2019	
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> :	15 ay	
Proje No / <i>Project Number</i> :	TYL-2018-7317	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> :	YYÜ BAP Birimi	
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> :	7995,98 TL	
Karar: Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 31/01/2019 tarih ve 2019/01 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 31/01/2019 (decision number 2019/01)		
	BASKAN/CHAIR Prof. Dr. Semiha DEDE	
ÜYE	ÜYE	ÜYE
 Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	 Prof. Dr. Sıddık KESKİN	Prof. Dr. Suphi DENİZ
ÜYE	ÜYE	ÜYE
 Prof. Dr. Nalan ÖZDAL	 Doç. Dr. Afilla DÜRMÜŞ	Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
ÜYE	ÜYE	ÜYE
 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	 Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR
ÜYE	ÜYE	ÜYE
 Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT	 Dr. Öğr. Üyesi Şukri ÖNALAN	 Vet. Hek. Kerem OĞRAK
ÜYE	ÜYE	
Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	

EK 2. Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		
Tez Başlığı / Konusu: Ratlarda Yüksek Yağlı Diyet İle İndüklenen Obezite Oluşumu Üzerine Silymarin'in Engelleyici Etkisinin Histopatolojik Ve Biyokimyasal Olarak Araştırılması		Tarih: 04/02/2019
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 50 (elli) sayfalık kısmına ilişkin, 01/02/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %5 (beş) dir.</p> <p><u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlara hariç,- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) <p>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p style="text-align: center;">Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">İsmail KELEŞ </p>		
Öğrencinin Adı Soyadı	İsmail KELEŞ	
Anabilim Dalı	: Patoloji Anabilim Dalı	
Öğrenci No	139301048	
Statüsü	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora	
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Zabit YENER 	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT 