

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KARACİĞER-SAFRA SİSTEMİ VE DİSLİPİDEMİDE
KULLANILAN BİTKİLER**

MERVE KAPLAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. AYNUR SARI**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANSI**

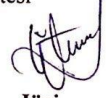
İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programı 2701100101 numaralı öğrenci Merve KAPLAN tarafından Prof.Dr.Aynur SARI'ın danışmanlığında hazırlanan "**Karaciğer-Safra Sistemi ve Dislipidemide Kullanılan Bitkiler**" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 05/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof.Dr. Afife MAT

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı**Jüri Danışman**Prof.Dr. Aynur SARI
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı**Jüri**Prof.Dr. Leyla BİTİŞ
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Merve Kaplan



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım sırasında çalışmalarımı en doğru ve başarılı bir şekilde yürütmemi sağlayan; çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Aynur Sarı'ya çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve yardımcılara teşekkür ederim.

Fitoterapi Yüksek Lisansı boyunca derslerime giren değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Bu yüksek lisans sürecinde tanıdığım ve arkadaşlığı ile bana hep destek veren Dr. Su Hye Lim'e kaynak bulma konusundaki yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

Bu süreçte bana her zaman destek olan anne ve babam Ayşen-Hikmet Kaplan'a, kardeşim Ali Kaplan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer ve Lipit İlişkisi	3
2.2. Plazma Lipit ve Lipoprotein Metabolizması.....	5
2.3. Kolesterol düşürücü ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	8
3. KARACİĞER SAFRA SİSTEMİ VE DİSLİPİSEMİDE ETKİLİ BİTKİLER.....	10
3.1. <i>Silybum marianum</i>	10
3.2. <i>Cynara scolymus</i>	21
3.3. <i>Taraxacum officinale</i>	27
3.4. <i>Curcuma longa</i>	34
3.5. <i>Allium sativum</i>	41
3.6. <i>Olea Europaea</i>	54
4. KARACİĞER-SAFRA SİSTEMİNDE ETKİLİ DROGLARIN DİSLİPİDEMİYE ETKİ MEKANİZMALARI	58
4.1. Fitosterollerin rekabet yoluyla kolesterol emilim ve biyosentezini yok etmesi	71
4.2. Lif içeriğinin lipit metabolizmasına etkisi	72
4.3. Açıl koenzim A-kolesterol açıltransferaz (ACAT) inhibisyonu	72
4.4. 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz (HMG CoA redüktaz) enzim inhibisyonu	74
4.5. Yağ asidi sentaz (FAS) enziminin inhibisyonu	76

4.6. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT), Lipoprotein lipaz (LPL), Hepatik lipaz (HL) ve Endotelyal lipaz (EL) regülasyonu.....	77
4.7. Kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibisyonu	79
4.8. LDL-reseptör aktivitesinin artması	79
4.9. Safra asitleri ve dislipidemi	80
4.10. TGR5 aktivasyonu	82
4.11. Transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu.....	83
4.11.1. SREBP regülasyonu.....	83
4.11.2. NF-κB inhibisyonu.....	84
4.11.3. Nrf2 regülasyonu.....	86
4.11.4. Nükleer reseptörlerin regülasyonu	87
4.11.4.1. PPAR regülasyonu	89
4.11.4.2. LXR regülasyonu	93
4.11.4.3. FXR regülasyonu	95
4.11.4.4. VDR regülasyonu.....	96
4.11.4.5. LRH-1 regülasyonu.....	97
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	98
5.1. <i>Cynara scolymus</i> ile ilgili teşhisler	98
5.2. <i>Taraxacum officinale</i> ile ilgili teşhisler	101
5.3. <i>Curcuma longa</i> ile ilgili teşhisler.....	106
6. BULGULAR.....	109
6.1. <i>Cynara scolymus</i> ile ilgili bulgular	109
6.2. <i>Taraxacum officinale</i> ile ilgili bulgular	116
6.3. <i>Curcuma longa</i> ile ilgili bulgular.....	124
7. TARTIŞMA	132
KAYNAKLAR	135
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	179
ÖZGEÇMİŞ	180

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 <i>T.officinalis</i> yapraklarının etanolik ve n-heksan ekstralarının karaciğer enzimleri ve bilirubin üzerine etkisi	31
Tablo 2 <i>T.officinalis</i> yapraklarının etanolik ve n-heksan ekstralarının karaciğer lipid profilleri üzerine etkisi.....	31
Tablo 3 <i>T.officinalis</i> yapraklarının etanolik ve n-heksan ekstralarının antioksidanlar üzerine etkisi	32
Tablo 4 Sarımsağın aktif bileşenleri ve farmakolojik etkileri.....	44
Tablo 5 Sarımsak yağının ve silimarinin EtOH+CCl ₄ verilmiş sıçanların serum AST, ALT, GGT, ALP ve bilirubin düzeylerine etkisi	47
Tablo 6 C-22'de yan zinciriyle çift bağ yapmış sterol içeren, dislipidemi ve karaciğer-safra sistemi üzerinde etkileri olan bazı bitkiler	71
Tablo 7 ACAT inhibisyonunda etkili bazı bitkiler ve etken maddeleri.....	73
Tablo 8 HMG CoA redüktaz inhibisyonunda etkili bazı bitkiler ve etken maddeleri	75
Tablo 9 FAS inhibisyonunda etkili bazı bitkiler ve etken maddeleri	77
Tablo 10 Karaciğer-safra sisteminde de etkili bitkilerin lipaz enzimler ve LCAT üzerine etkisi.....	79
Tablo 11 Safra söktürücü bitkilerin dislipidemiye etkileri	81
Tablo 12 TGR5 aktivitesini arttıran bazı bitkiler ve etken maddeleri	82
Tablo 13 SREBP inhibisyonu sağlayan bitkiler ve etken maddeleri	84
Tablo 14 NF- κ B'yi inhibe eden karaciğer safra sisteminde de etkili bitkiler ve etken maddeleri	86
Tablo 15 Nrf2'yi aktive eden dislipidemi ve karaciğer-safra sisteminde etkili bazı bitkiler.....	87
Tablo 16 Hepatositlerdeki nükleer reseptörlerin ligandları ve görevleri.....	88
Tablo 17 Bitkisel drogların PPAR aktivasyonuna göre taranması	91
Tablo 18 LXR'ı etkileyen karaciğer-safra sistemi üzerine de etkili bitkiler ve etken maddeleri	95
Tablo 19 FXR'ı etkileyen karaciğer-safra sistemi üzerine de etkili bitkiler ve etken maddeleri	96
Tablo 20 Enginar yaprağı örnekleri için İTK Rf değerleri	115

Tablo 21 Karahindiba örnekleri için İTK Rf değerleri	123
Tablo 22 Zerdeçal örnekleri için İTK Rf değerleri.....	131



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 <i>Silybum marianum</i> içeriğindeki etken bileşikler	11
Şekil 2 Enginar yaprağı bileşikleri.....	22
Şekil 3 <i>Taraxacum officinale</i> 'nin değişik bölümlerinde bulunan bileşikler.....	28
Şekil 4 <i>Taraxacum officinale</i> bileşikleri ve etken maddeleri.	29
Şekil 5 <i>Curcuma longa</i> 'dan elde edilen kürkürmin bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri -	35
Şekil 6 <i>Allium sativum</i> bileşikleri	43
Şekil 7 <i>Olea Europaea</i> fenolik bileşikler	55
Şekil 8 <i>Trigonella foenum-graecum</i> 'un etken bileşiği diosgenin.....	63
Şekil 9 Timokinonun kimyasal yapısı	66
Şekil 10 Epigallokateşin gallat (EGCG) kimyasal yapısı	69
Şekil 11 Avrupa Farmakopesinde <i>Cynara scolymus</i> için mikroskopik teşhis öğeleri:....	99
Şekil 12 Karahindibanın toprak üstü kısımları için mikroskopik illüstrasyonlar:	103
Şekil 13 Karahindibanın toprak altı kısımları için mikroskopik illüstrasyonlar:.....	104
Şekil 14 <i>Curcuma longa</i> için mikroskopik teşhis öğeleri:	107
Şekil 15 Enginar için Örnek 1.....	109
Şekil 16 Enginar için örnek 2	110
Şekil 17 Enginar için örnek 3	111
Şekil 18 Enginar yaprağı için stoma ve epiderma resimleri	112
Şekil 19 Enginar yaprağı için örtü tüyü resimleri.....	113
Şekil 20 Enginar yaprağı örnekleri ile ilgili İTK sonuçları	114
Şekil 21 Karahindiba için örnek 1	116
Şekil 22 Karahindiba için örnek 2	117
Şekil 23 Karahindiba için örnek 3	118
Şekil 24 Karahindiba örnek 1'e ait mikroskopik bulgula	119
Şekil 25 Karahindiba örnek 2'ye ait mikroskopik bulgular.....	120
Şekil 26 Karahindiba örnek 3 için bulgular	121
Şekil 27 Karahindiba örnekleri için İTK	122
Şekil 28 Zerdeçal için örnek 1	124
Şekil 29 Zerdeçal için örnek 2	125
Şekil 30 Zerdeçal örnek 1 için mikroskopik bulgular.....	127
Şekil 31 Zerdeçalda örtü tüyü	127

Şekil 32 Zerdeçalda iletim demetleri	128
Şekil 33 Zerdeçalda parenkima hücreleri.	128
Şekil 34 Zerdeçalda mantar doku	129
Şekil 35 Zerdeçal örnekleri için ince tabaka kromatografisi	130



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

1. ACAT: Acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase
2. ACC: Acetyl-CoA carboxylase
3. ALP: Alkalın fosfotaz
4. ALT: Alanin amino transferaz
5. AMPK: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase
6. AMPK: Adenosine monophosphate activated protein kinase
7. AST : Aspartat amino transferaz
8. BAS: Bile acid sequestrants (safra asidi bağlayıcılar)
9. CAR: Constitutive Androstane Receptor
10. CD40: Cluster of differentiation 40
11. CETP: Cholesteryl ester transfer protein
12. COX: Cyclooxygenase
13. EGCG: Epigallocatechin-3-gallate
14. FAS: Fatty acid synthase
15. FATP: Fatty acid transport proteins
16. FxR: Farnesoid x receptors
17. GGT: γ -glutamil transferaz
18. GLUT: Glucose transporter (membran glukoz taşıyıcıları)
19. GSH: Glutasyon
20. GSH-Px: Glutasyon peroksidaz
21. GST: Glutasyon transferaz
22. HDL: High-density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
23. HGF: Hepatocyte growth factor
24. HL: Heptik lipaz
25. HMG-Co-A: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-coenzim A
26. IDL: Intermediate-density lipoproteins (orta dansiteli lipoprotein)
27. IL: İnterlökin
28. IRS: Insulin receptor substrate

29. İD: İnsülin direnci
30. LDL: Low-density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
31. LDL-r: LDL reseptörü
32. LPL: Lipoproteinlipaz
33. LRH -1: Liver receptor homolog - 1
34. LxR: Liver x receptors (karaciğer x reseptörleri)
35. MDA: Malondialdehit
36. MRC: Mitochondrial respiratory chain (mitokondriyel solunum zinciri)
37. NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
38. NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease (alkolik olmayan karaciğer yağlanması)
39. NASH: Nonalcoholic steatohepatitis
40. NF-κB: Nuclear factor kappa B
41. Nrf2/ARE: Nrf2/antioxidant response element
42. Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
43. OATP: Organic-anion-transporting polypeptide
44. PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor
45. PXR: Pregnane X Receptor
46. ROS: Reactive oxygen species (reaktif oksijen türleri)
47. SHP: Small heterodimer partner
48. SMO: *Silybum marianum* oil
49. SRBP-1c: Sterol-response-binding-protein-1c
50. SREBP-1: Sterol regulatory element binding protein-1
51. TAG = TG: Triaçigliserol = trigliserit
52. TNFα: Tümör nekroz faktörü α
53. VDR: Vitamin D Receptor
54. VLDL: Very low-density lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)
55. YA: Yağ asidi

ÖZET

Kaplan, M. (2006). Karaciğer-safra Sistemi ve Dislipidemide Kullanılan Bitkiler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Yüksek Lisans. İstanbul.

Dislipidemi ve karaciğer safra sistemi rahatsızlıkları günümüzde sıkça rastlanan ve çözüm aranan rahatsızlıklardır. Karaciğer-safra sisteminde en çok kullanılan bitkiler olan *Silybum marianum*, *Taraxacum officinale*, *Cynara scolymus* ve *Curcuma longa* dislipidemide de etkilidir ve bu alanda da kullanımları vardır. Aynı zamanda dislipidemi ve metabolik sendromdaki etkileriyle bilinen *Allium sativum* ve *Olea europaea* gibi bitkilerin karaciğer üzerine koruyucu etkileri olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda görülmektedir. Bu da bitkisel drogların her iki alanda da benzer etki mekanizmalarıyla aktivite gösterebilecekleri düşüncesini doğurmaktadır.

Bu tezde hem karaciğer-safra sisteminde hem de dislipidemide kullanılan bitkilerin her iki alandaki etkileriyle ilgili çalışmalar derlenmiştir. Bitkisel drogların dislipidemideki etki mekanizmaları ile ilgili literatür taranmış ve karaciğer-safra sistemindeki etkileriyle ilişkisi sorgulanmıştır.

Bitkisel droglar dislipidemide lipitlerin absorpsiyonunu, dolaşımını, sentezini, depolanmasını, yıkımını ve atılımını değiştirerek etkili olabilirler. Karaciğer-safra sisteminde ise antienflamatuar, antioksidan, hücre koruyucu, steatozu engelleyici, kolagog ve koleretik özellikleriyle fayda sağlayabilirler. Bitkisel droglar ve etken maddeleri karaciğer-safra sistemi ve dislipidemide çeşitli etki mekanizmaları ile faaliyet gösterirler. Bu etki mekanizmalarının temelinde ise safra asidi sentezi ile dolaşımını değiştirmek ve gen transkripsiyon faktörlerine etki etmenin olduğu sonucuna varılmıştır.

Deneyisel kısımda İstanbul'un üç farklı ilçesinden alınan *Taraxacum officinale*, *Cynara scolymus* ve *Curcuma longa* örnekleri Avrupa Farmakopesi'ndeki bir takım teşhis yöntemlerine göre incelenmiştir. Fatih'ten alınan *Taraxacum officinale* ve *Cynara scolymus* örneklerinin ilgili monograflarda geçen teşhislere uymadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer-Safra Sistemi, Dislipidemi, Fitoterapi

ABSTRACT

Kaplan, M. (2019). Medicinal Plants that are Effective in Both Hepatobiliary System and Dyslipidemia. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmacognosy Department. Masters Thesis. İstanbul.

Hepatobiliary diseases and dyslipidemia are two of the most common ailments in modern days and new ways of treatment are constantly investigated. *Silybum marianum*, *Taraxacum officinale*, *Cynara scolymus*, *Curcuma longa*, *Allium sativum* and *Olea europaea* are among the many medicinal plants that are beneficial in both. This information leads to a conjecture of shared mechanisms of action for both dyslipidemia and hepatobiliary problems.

In this thesis, medicinal plants were looked into for their effects on both hepatobiliary system and dyslipidemia. Scientific literature about anti-dyslipidemic actions of medicinal plants were screened and reviewed for their link to hepatobiliary effects.

Medicinal plants could affect dyslipidemia by changing the absorption, transportation, synthesis, accumulation, catabolism and excretion of lipids. Their effects on hepatobiliary system could be due to antioxidant, antiinflammatory, cytoprotective, anti-steatotic, cholagogue and choleretic properties. Shared basis of these actions in both dyslipidemia and liver are regulation of genetic transcription factors and bile acid synthesis / secretion.

In the experimental portion, *Taraxacum officinale*, *Cynara scolymus* ve *Curcuma longa* samples were purchased from three different spice shops in Kadıköy, Beşiktaş and Fatih. Macroscopic, microscopic, thin layer chromatography, total ash and loss on drying analyses were carried out on these samples according to the monographs in European Pharmacopoeia. *Taraxacum officinale* and *Cynara scolymus* samples which were obtained in Fatih were not in accordance with their respective monographs.

Key Words: Dyslipidemia, Hepatobiliary System, Phytotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gittikçe artan obezite ve metabolik sendrom dislipidemi ve karaciğer hastalıklarını da beraberinde getirmektedir. (Bechmann ve ark, 2012). Ayrıca endüstri devriminden beri giderek daha fazla maruz kaldığımız çevre kirliliği de karaciğer sağlığını tehdit etmektedir. Bu da beraberinde karaciğer yağlanması ve diğer lipit metabolizması bozukluklarını getirmektedir (Arciello ve ark, 2013).

Bitkisel ilaçlar hem dislipidemide, hem de karaciğer rahatsızlıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Gerek halk arasında gerekse modern tıpta karaciğer safra sistemi rahatsızlıklarında ve aynı zamanda dislipidemide etkili birçok ortak bitki olduğu göze çarpmaktadır. Karaciğerle lipit metabolizması arasındaki ilişki, hepatoprotektif, rejenaratif, kolagog, koleretik olarak kullanılan drogların ve ilgili etken maddelerinin dislipidemi ve buna bağlı rahatsızlıklarda da etkili olmasını açıklayabilir (Villiger ve ark. 2015; Amato ve ark. 2017). Dislipidemide kullanılan bitkiler ise plazma lipit profilini düzelttikleri ve ateroskleroz faktörlerini iyileştirdikleri gibi çeşitli dokularda, özellikle de karaciğerde lipit bozukluğuna bağlı olan hasarı düzeltebilirler. Bunun ötesinde hepatositlerde diğer etkenlerle oluşan toksisitelere karşı da koruyucu etki gösterebilirler (Bechmann ve ark. 2012; Xiao J. Ve ark. 2013).

Tedavide kullanılan bitkiler söz konusu olduğunda aynı bitkiler çoğunlukla birden fazla alanda kullanılabilmektedir. Bunun değişik sebepleri olabilir. Müsilaj içeren bitkilerde olduğu gibi müsilajın kaplayıcı ve kayganlaştırıcı etkisi; hem üst solunum yollarında öksürük kesici, hem sindirim sisteminde hafif laksatif, hem de her ikisinde mukozayı koruyucu özellikleri ortaya çıkarır (Liu ve ark. 2014). Uçucu yağ içeren bitkiler sedatif, karminatif, antibakteriyel, antienflamatuar gibi çok değişik etkiler gösterebilirler; içeriklerindeki terpenik ve diğer bileşikler tek başlarına farklı etkiler gösterebildikleri gibi bir arada bulunmaları daha güçlü ve yeni etkiler ortaya çıkarabilmektedir (Ali, B. 2015; Djilani ve Dicko 2012). A vitamini ve türevleri çeşitli dokulardaki nükleer retinoid reseptörlere bağlanarak cilt ve göz sağlığından, dislipidemi ve bazı kanser türlerine pek çok alanda etki göstermektedir, dolayısıyla bu bileşikleri içeren bitkilerin de bu alanlarda kullanılabilmek potansiyeli ortaya çıkmaktadır.

Karaciğer lipojenez, glukojenez ve kolesterol metabolizmasının santral organıdır (Bechmann ve ark. 2012). Bu metabolik olayların birbirleriyle ve karaciğerle ilişkisi

bitkisel drogların nasıl hem karaciğer fonksiyon bozukluklarını düzelterip hem de lipid metabolizmasını iyileştirebildikleri hakkında ipuçları verebilir.

Bu çalışmada hem karaciğer-safra sisteminde hem de dislipidemide kullanılabilecek bitkisel drogların hangi mekanizmalarla etki gösterdiklerinin literatür taraması ile araştırılması amaçlanmaktadır. Vücutta hangi yollarla, nasıl etkiler gösterdiklerinin anlaşılması bu drogların tedavideki potansiyellerinin daha iyi görülmesini sağlayabilir.

Literatür taramasına ek olarak karaciğer-safra sistemi ve dislipidemide sıkça kullanılan üç bitkisel drogun İstanbul'daki üç aktardan alınan örnekleri incelenmiştir. Dış görünüşte kolay ayırt edilemeyen ve/veya karıştırmaya müsait olan droglar seçilmiştir: *Cynarae folium*; *Taraxaci radix cum herba*; *Curcumae longae rhizoma*. Avrupa Farmakopesi ve diğer kaynaklardaki monograflara göre makroskobik ve mikroskobik, ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp ve total kül miktar tayinleri yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Karaciğer-safra sisteminde kullanılan pek çok bitkinin aynı zamanda lipit metabolizmasında da etkili olduğu görülmektedir: *Silybum marianum*; *Cynara scolymus*; *Taraxacum* spp. vb.(Villager ve ark, 2015). Diğer tarafta ise lipit düzenleyici etkisi ile bilinen pek çok bitkinin de karaciğer safra sistemi üzerine olumlu etkileri olabileceği saptanmıştır: *Allium sativum*; *Ananas comosus* vb.(Nwokocha ve ark, 2012; Xie ve ark, 2014). Bunun sebebini anlayabilmek için karaciğer ve lipit ilişkisinin anlaşılabilmesi gerekmektedir.

2.1. Karaciğer ve Lipit İlişkisi

Günlük kolesterol miktarının yarısı vücutta üretilir. Öte yandan sanılanın aksine vücutta üretilen günlük kolesterolün yalnızca %10 -20'si karaciğer kaynaklıdır. Geri kalanı ekstrahepatik dokularda üretilir (Caballero ve ark. 2012,p.382). Bu miktar çok gibi görünmese de karaciğerle ilgili fonksiyonlar tüm vücutta lipit metabolizmasını etkileyebilmektedir. Diğer taraftan lipit metabolizmasındaki bozukluklar da karaciğeri olumsuz etkileyebilmektedir (Bechmann ve ark. 2012).

Vücuttaki ana detoksifikasyon organı olan karaciğerin birçok fonksiyonu vardır. Metabolik homeostazda büyük rol oynar. Karbonhidratların, proteinlerin ve lipitlerin sentezinde, metabolizmasında, depolanmasında ve vücuda dağıtımında merkezi bir önemi vardır. (Bechmann, 2012) Hepatositlerde protein metabolizmasından, alkol ve ilaçların metabolizmasına; safra tuzlarının sentezinden, zararlı maddelerin detoksifikasyonuna pek çok görev gerçekleştirilmektedir. Lipit metabolizması ile ilgili çeşitli fonksiyonlar da bu görevlerin arasındadır (Wu & Israel 1998; Worman 1999).

Karaciğerin lipojenez, glikojenez ve kolesterol metabolizmasında etkili en önemli organlardan olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda, son zamanlarda tüm dünyada artan patolojik bazı durumlar hasta bir karaciğerin metabolik fonksiyonlara etkisinin önemini daha da belirginleştirmiştir. Gittikçe daha sık görülen obezite ve metabolik sendromun ortaya koyduğu patofizyolojik değişiklikler alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması, yani NAFLD'ye sebep olabilmektedir. NAFLD karaciğerin akut karaciğer hasarına uğrama yatkınlığını ve hepatoselüler kanser riskini artırır

(Bechmann ve ark., 2012). NAFLD'ye enflamasyon eşlik ederse alkole bağlı olmayan karaciğer steatozu yani NASH ortaya çıkar (Wree ve ark. 2013).

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan aspartat aminotransferaz(AST), alanin aminotransferaz(ALT), γ -glutamil transferaz(GGT) ve alkalın fosfotaz (ALP) aynı zamanda metabolik sendromun da habercisi olabilir. Metabolik sendrom; dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL/LDL oranı vs.), yükselmiş açlık kan şekeri, insülin direnci, hipertansiyon karın bölgesinde aşırı yağlanma gibi tip2 diyabet ve kalp damar hastalıkları ile bağlantılı biyokimyasal ve fizyolojik bozukluklardır (Nannipieri ve ark, 2005).

Dislipidemi plazma lipit seviyelerinin anormal durumu olarak tanımlanır. Sık rastlanan anomaliler total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit seviyelerinde yükselmeyi ve HDL kolesterol seviyelerinde düşüşü içerir (Ballantyne, O'Keefe ve Gotto 2009).

Karaciğer plazma lipoproteinlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Karaciğer hasarı genellikle ikincil dislipoproteinemiye sebep olur. Kolesterol yıkımı ve atımının önemli bir kısmı da yine karaciğerde gerçekleştirilir (Caballero ve ark. 2012. p.382). Dislipoproteinemi, hiperkolesterolemi ile birleştiğinde aterosklerozdan, renal bozukluklara pek çok rahatsızlığın gelişimine yol açar (Skottova& Krecman, 1998; Vaziri, 2006).

Obezite ve metabolik sendrom hepatik lipit ve glukoz metabolizmalarında değişikliklere yol açar, bu da karaciğer yağlanması ve kanseri riskini artırır. Lipit birikimi ve yağ asidi oksidasyonu, kısmen reaktif oksijen molekülleri ve otofajinin tetiklenmesine bağlı olarak, karaciğerin hasar, tedavi ve rejenerasyon mekanizmalarında önemli değişimlere yol açar. İnsülin ve diğer bazı nükleer reseptör sinyalleri karaciğer lipit ve glukoz metabolizmasını düzenler. Metabolik sendrom ve spesifik olarak dislipidemide etkili reseptör sinyalleri ve aracı metabolitler hepatik yağlanma gibi en sık görülen karaciğer hastalıklarının da oluşumunda rol oynarlar. Daha da ilginç bu metabolik yollar hücre çoğalması, yenilenmesi ve karsinogenezde de etkilidirler (Bechmann ve ark. 2012).

2.2. Plazma Lipit ve Lipoprotein Metabolizması

Plazmada lipitler suyla çözünebilen lipoproteinler adı verilen partiküller tarafından taşınırlar. Lipoproteinler polar olmayan lipit çekirdeği (trigliserid, kolesterol esterleri) ve bunları sarmalayan spesifik apolipoproteinler (apo), fosfolipitler ve diğer polar lipitlerden oluşur. Lipoproteinler ultrasanrifüj özelliklerine göre; yüksek yoğunluklu (HDL), düşük yoğunluklu(LDL), orta yoğunluklu(IDL) ve çok düşük yoğunluklu (VLDL) olarak sınıflandırılır. VLDL ve şilomikronlar; trigliserid ve kolesterolü absorpsiyon (bağırsak) ve endojenik yapım yerinden (karaciğer) tüketileceği (kas hücreleri, salgı bezleri vb.) veya depolanacağı (yağ hücreleri) noktalara ulaştırmakta araç görevi üstlenir(forward cholesterol transport). HDL ise buna zıt olarak çevre dokulardan arta kalan kolesterolü yıkım için karaciğere taşır(reverse cholesterol transport).

Şilomikronlar diyetle alınan lipitleri taşımak üzere enterositlerde üretilirler. Trigliserit, fosfolipit ve kolesterol esterlerine ek olarak çeşitli apolipoproteinlerden (apoB-48, apoA-I, apoA-II, apoA-IV gibi) oluşurlar. Yeni oluşan şilomikronlar lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma salınır. Dolaşımda HDL-2'den apoA-I, apoA-II ve fosfolipitler karşılığında apoE, apoC ve ek kolesterol alırlar. HDL ile yapılan bu değişim şilomikronların lipolizi için gereklidir çünkü apoE şilomikronların endotel yüzeyine bağlanmasını apoC-II ise LPL(lipoproteinlipaz)'nin aktivasyonunu sağlar. Şilomikronlar adipoz ve kas dokusundan diffüze olarak kapiler ağlara ulaştıklarında apoE aracılığıyla endotel yüzeye bağlanırlar. Bu bağlanma şilomikronların endotele bağlı LPL ile etkileşmesine ve LPL'nin apoC-II ile aktive olmasına olanak sağlar. Sonuçta şilomikronların trigliserit içeriği hidrolize olur ve serbest yağ asitleri kapilere salınır. Salınan yağ asitlerinin büyük kısmı çevredeki miyositlere enerji üretimi için ya da adipositlere enerji depolanması diffüze olurken kalan kısmı da daha uzak yerlere albümin ve çeşitli lipoproteinlerle taşınır. Şilomikron kalıntılarının salınmasıyla daha önce HDL'den alınan apoE ve apoC HDL'ye geri döner. Bu apolipoproteinler en nihayetinde karaciğer ve diğer dokularda lipoprotein reseptörü ile bağlantılı protein (LRP) tarafından ayrılır.

VLDL, vücutta üretilen lipitleri çevre dokulara taşımak üzere karaciğer tarafından üretilir. VLDL yeni sentez edilmiş kısmen lipitli apoB-100 ve trigliseritçe zengin yağ damlacığının birleşmesi ve bunlara apoE, apoA-I ve apoA-II'nin

eklenmesiyle oluşur. Hepatositler tarafından VLDL'nin yapımında kullanılan trigliseritler ve kolesterol esterleri acyl-CoA diglycerol acyltransferase (DGAT) ve acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) enzimleri tarafından oluşturulur. Bu işlemlerde kullanılan yağ asidi ve kolesteroler karaciğerde yeni sentez edilen veya dolaşımdan alınanların bir kombinasyonudur. Dolaşıma salındıktan sonra VLDL şilomikronlar gibi apoA-I, apoA-II ve fosfolipitler karşılığında HDL'den apoC ve apoE alır. Yine şilomikronlardaki gibi HDL-2 ile yapılan bu alışverişi VLDL'nin LPL ve VLDL reseptörleri ile metabolizasyonu için gereklidir. Kas ve adipoz dokusunu geçerek kapiler yataklarına ulaşmasıyla apoE aracılığıyla endotel yüzeyine bağlanır. Bu işlem VLDL'nin LPL ve VLDL reseptörü ile etkileşmesine olanak sağlar. ApoC-II ile aktive olan LPL sayesinde trigliseritleri hidrolize olan VLDL'den yağ asitleri salınır. Bu şekilde salınan yağ asitlerinin büyük kısmı sırasıyla enerji ve depolama için çevredeki kas ve yağ dokularına diffüze olurken kalan kısmı da albümin ve çeşitli lipoproteinlerle karaciğer ve diğer dokulara taşınır. VLDL'nin LPL tarafından hidrolizi trigliserit içeriğinin %70 azalmasına ve bunun sonucunda IDL denilen kalıntı partikülün açığa çıkmasını sağlar. Dolaşımda IDL partikülleri HDL'den alınan apoE ve apoC'nin tekrar HDL'ye dönüşünü sağlar. Bunu yaparken kalan trigliseritlerinin hemen hepsini HDL'ye verip karşılığında kolesterol esterleri alır. Bu değişim kolesterol ester transfer proteini (CETP) tarafından katalize edilir. IDL partiküllerinin çoğu hepatik trigliserit lipazla tekrar lipoliz olur. Bu kalan trigliseritlerinin neredeyse tamamının karaciğerde IDL'den ayrılmasını ve kolesterolce zengin, normalde hiç trigliseriti olmayan LDL'nin oluşmasını sağlar. LDL partikülleri karaciğer ve diğer dokular tarafından LDL reseptörü yoluyla yıkılır. Kalan IDL'ler karaciğer ve ekstrahepatik dokular tarafından LRP yoluyla parçalanır.

Yeni keşfedilen alternatif bir yıkım yolunda ise az bulunan VLDL reseptörleri aracılığıyla VLDL yıkımı tamamen kas ve yağ hücrelerinde gerçekleştirilir.

HDL'in başlıca görevi arta kalan kolesterolü ekstrahepatik dokulardan karaciğere atım için taşımaktır. Bu işlem ters kolesterol taşınması olarak bilinir ve hücrel kolesterolün homeostazı, ateroskleroza ve buna bağlı diğer hastalıkların oluşmaması için gereklidir. Buna ek olarak HDL; trigliseritçe zengin, yeni oluşan ve arta kalan şilomikron ve VLDL ile apoE ve apoC alışverişi yaparak trigliserit metabolizmasında çok önemli bir rol oynar. Ayrıca HDL; LDL oksidasyonu,

enflamasyon ve platelet yapışmasının güçlü bir endojen inhibitörüdür. HDL'nin başlıca apolipoprotein bileşenleri apoA-I ve apoA-II karaciğer ve bağırsakta üretilip sırasıyla VLDL ve şilomikronlarla dolaşıma salınır. Ekstrasellüler boşluğa geldiklerinde apoA-I ve apoA-II VLDL ve şilomikronlardan fosfolipit kompleksleri halinde ayrılarak birleşirler ve yeni oluşan HDL'yi meydana getirirler. HDL'nin protein içeriğinin %70'ini apoA-I oluşturur. HDL'nin temel yapı taşı olmasının yanı sıra apoA-I aynı zamanda LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase) için esas aktivatördür. LCAT kolesterolün ekstrahepatik dokulardan HDL ile alınabilmesi için gereklidir. ApoA-II HDL'nin protein içeriğinin %20'sini oluşturur. HDL'nin başlıca yapı taşlarından olmasının yanı sıra apoA-II hepatik lipazın bir aktivatörüdür. Bu enzim HDL'ye ait trigliseritlerin karaciğer tarafından ayrılmasında başlıca rolü oynar. HDL oluşmasının ardından ya plazmada var olan havuzdan ya da VLDL ve şilomikronların kalıntılarından apoE-fosfolipit ve apoC-fosfolipit komplekslerini yapısına katar. Bu içeriklerin birleşimi küçük, kolesterolce fakir disk biçiminde, HDL-3 adı verilen yapıyı oluşturur.

Ekstrahepatik dokulardaki artık kolesterolün HDL tarafından uzaklaştırılması yeni oluşan HDL'nin ABCA1 (ATP binding cassette transporter type I)'e bağlanmasını gerektirir. ABCA1'i bağlamak fosfolipitlerin HDL'ye transferini tetikler, bu basamak kolesterolün kaveolelerden (plazma membranının hücre içine doğru girintisi) HDL yüzeyine taşınması için gereklidir. HDL yüzeyine ulaşan serbest kolesterolün LCAT tarafında esterleştirilir. HDL yüzeyinde oluşan kolesterol esterleri aşırı hidrofobik yapılarından ötürü hemen HDL'nin merkezine doğru hareket ederler. Bu sayede olgunlaşan HDL'nin kolesterol alımı maksimize edilir. Bu gözlemler LCAT'ın kolesterolce fakir HDL-3'ün kolesterolce zengin, küresel biçimli HDL-2'ye dönüşmesindeki ve dolayısıyla HDL yoluyla ters kolesterol taşınmasındaki rolünü ortaya koyar. HDL-2 kolesterolce doyduktan sonra bağlı olduğu bölgeden ayrılır ve kan dolaşımına geri katılır. HDL karaciğere varmadan önce transit halindeyken apoB içeren lipoproteinlerle daha önce bahsedilen karmaşık lipit ve apoprotein değiş-tokuşlarını gerçekleştirir. Karaciğere vardığında HDL-2 HDL reseptörü (SRB-1) ile geri dönüşümlü bir bağ yapar. Bunun sonucunda kolesterol ester içeriği boşalır aynı zamanda hidroliz ve yağ asidi yükünün hepatik lipaz ile ekstraksiyonu gerçekleşir. Bu olaylar HDL-2'ni HDL-3'e dönüşmesine ve SRB-1'den ayrılmasına sebep olur. Kolesterol karaciğerde safraya katabolize olur.

Hücreesel kolesterol akışının bir başka yolu ise serbest kolesterolün pasif diffüzyonuyla başlar, albümine bağlanması ve sonuç olarak dolaşımda HDL'ye bağlanmasıyla devam eder. Bu fenomen albüminin ters kolesterol taşınmasındaki önemini ortaya koymaktadır (Vaziri ve ark. 2006).

Dislipidemide etkili drogların ya da bu drogların ilgili etken maddelerinin halihazırda kullanılan sentetik ilaçlarla benzer etki mekanizmaları olabilir; PPAR α agonistliği gibi (Rau ve ark, 2006). Bitkisel ilaçların geleneksel kolestrol ilaçlarının yan etkilerini azaltmak için onlarla birlikte ya da onların yerine kullanılması için etki mekanizmalarının iyice anlaşılması gerekmektedir.

2.3. Kolesterol düşürücü ilaçlar ve etki mekanizmaları

Lipid düzenleyici olarak sıklıkla kullanılan statinler, niacin (nikotinik asit), safra asidi bağlayıcılar (bile acid sequestrants) gibi ilaçlar değişik etki mekanizmalarıyla birbirleriyle kombinasyon halinde kullanılabilirler. Bunun sebebi daha güçlü bir etki yaratmak kadar yan etkileri azaltmak da olabilir. (Barrett, 2004)

Statinler: Kolesterol biyosentezine dahil olan HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-coenzim A redüktaz) enzimini inhibe eden statinler %25-45 ile serum kolesterolünde en büyük düşüşü sağlarlar (Barrett, 2004).

Ancak bu ilaçlar özellikle kalp sağlığı için gerekli olan CoQ10 eksikliğine sebep olurlar. 65.229 katılımcının incelendiği bir çalışmada statinlerin genel ölüm oranını (mortalite) azaltmadıkları gözlemlenmiştir (Ray ve ark, 2010).

Nikotinik asit(niacin) ile kombine edildiğinde ise total mortaliteyi azaltabilirler(Guyton J.R.ve ark., 1998). PPAR α agonistleri olan fibratlar ve statinlerin kombine edilmesi ise ancak yüksek riskli hastalar diğer tedavilere cevap vermediğinde tercih edilmektedir(Wierzbicki, A. S., 2003). Düşük dozda statinin safra asidi bağlayıcılarla beraber kullanımı yüksek doz statin ile karşılaştırıldığında benzer ya da daha fazla LDL-C düşüşü sağlamıştır ve daha güvenlidir (Insull ,2006).

Niacin hepatositlerdeki diasilgliserol asiltransferaz-2 enzimini inhibe eder. Bu enzim trigliserit sentezinde önemli bir rol oynadığından trigliseritlerin azalması apo B proteinlerinin yıkımının artmasına dolayısıyla VLDL ve LDL salınımının düşmesine yol açar. Ayrıca HDL-apo A-I yıkımını da azalttığı gözlemlenmiştir. Bu da ters kolesterol taşınımı yani artık kolesterolün yıkım için karaciğere taşınmasını artırır (Kamanna&Kashyap 2006).

Fenofibratlar etkilerini PPAR α 'yı aktive ederek gösterirler. Bu da dislipideminin pek çok yoldan düzelmesini sağlar (Farnier 2008).

Cetrapibler(torcetrapib, dolcetrapib, anacetrapib): Kolesterol ester transferaz protein inhibitörü bu ilaçlar HDL ile diğer lipoproteinler arasındaki lipid transferini azaltır. Bu da HDL-C miktarını artırır ve dislipidemi azaltır (Chapman ve ark. 2009).

Safra asidi bağlayıcılar (BAS) safra asidini bağlayarak bağırsaklardan geri emilimini engelleyen resin yapısındaki ilaçlardır. Safra asidini enterohepatik dolaşımdan çıkararak endojenik safra asidi havuzunu %40 oranında boşaltırlar. Bu da kolesterolden safra asidi sentezini tetikleyerek LDL-kolesterol miktarının %15-26 oranında düşmesini sağlar. BAS bağırsaklardan emilmediği için sistemik bir hasara ya da ilaç etkileşimine yol açmaz ama bazı ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir. Safra asidini manipüle etmenin tip2 diyabet gibi başka hastalıklarda da yararı görülmüştür (Insull 2006).

3. KARACİĞER-SAFRA SİSTEMİ VE DİSLİPİDEMİDE KULLANILAN BİTKİLER VE ETKİ MEKANİZMALARI

3.1. KARACİĞER SAFRA SİSTEMİ VE DİSLİPİDEMİDE ETKİLİ BİTKİLER

3.1.1. *Silybum marianum*



Drog: Cardui mariae fructus; *Silybum marianum* (*Carduus marianus*) bitkisinin meyveleridir (akenleri)

Familiya: Asteraceae

Türkçe adı: Meryemana Dikeni, Devedikeni

İngilizce adı: St. Mary's thistle, Milk thistle

Akdeniz ülkeleri, Güney Rusya ve Kuzey Afrika'da yaygındır. Türkiye'nin sahil şeridinde özellikle Ege ve Marmara'da genişçe bulunur. (Çubukçu ve ark., 2002, p.146)

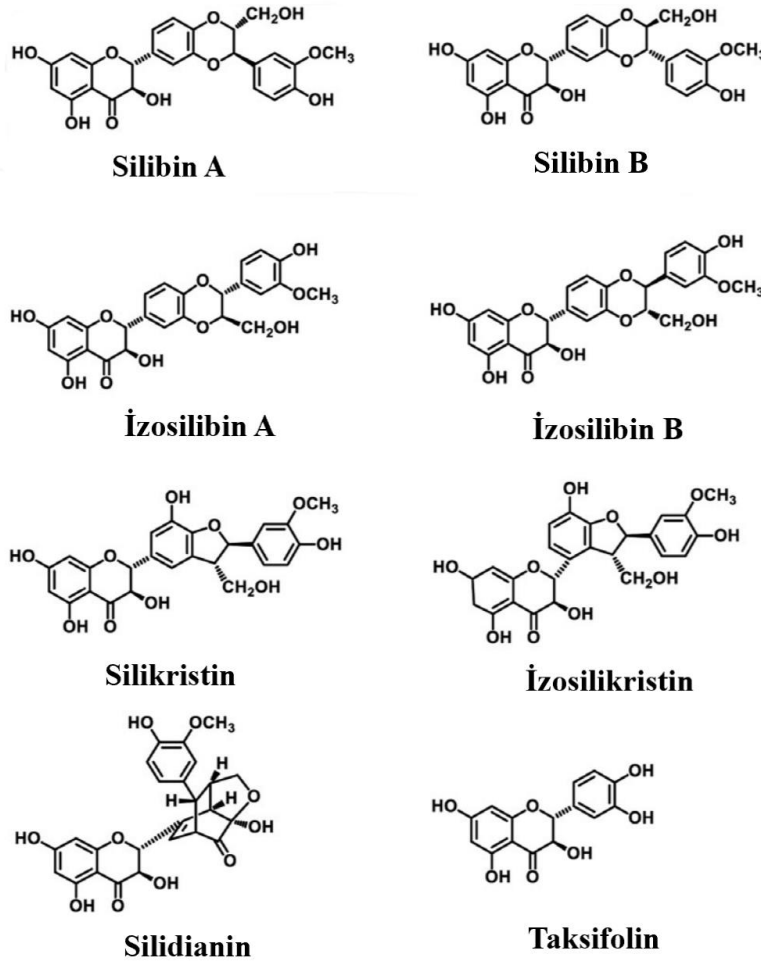
Kimyasal Bileşimi:

Flavonolignan türevi bileşikler (Silimarin): silibin A, silibin , izosilibin A ve B, silikristin, silidianin, 2,3-dihidrosilibin, 2,3-dihidrosilikristin, 3-deoksisilikristin, 3-deoksisilidianin, izosilikristin, silandrin, silihermin, neosilihermin A ve B.

Flavonoitler: Taksifolin, kersetin, dihidrokemferol, kemferol, apigenin, naringin, eriyodiktiyol, krizoeriyol.

Diğer bileşikler: Sabit yağlar, steroller, dihidrokoniferil alkol, proteinler ve müsilağ (Demirezer ve ark., 2007, pp.265-270).

Silimarinin %50'sini silibin A ve B oluşturmaktadır (Comelli ve ark. 2007).



Şekil 1 *Silybum marianum* içeriğindeki etken bileşikler – Polyak ve ark. 2013'ten değiştirilerek

Karaciğer üzerine etkiler:

Silimarinin antioksidan ve membran stabilizör etkileri içeren bir hepatoprotektif etkisi vardır. Bu yüzden değişik etiyolojiden karaciğer hastalıklarının destekleyici olarak tedavisinde kullanılır. KC plazma proteinlerinin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. KC hasarı genelde ikincil dislipoproteinemi şeklinde yansır. Bu durum özellikle hiperkolesterolemi ile birlikte ateroskleroza sebep olabilir. (Skottova ve Krecman, 1998)

Silimarin pek çok deneysel karaciğer hasarı modelinde antagonist olarak etki eder: *Amanita phalloides* toksinleri, CCl₄, galaktozamin ve alkol gibi. Bu yüzden toksik karaciğer hasarı ile kronik iltihaplı karaciğer hastalıklarının destekleyici tedavisinde ve hepatik sirozda kullanılır. (Blumenthal, 1998)

Uzun süreli alkol kullanımı karaciğer yağlanması fibrosiz ve siroz gibi pek çok klinik sendroma ve patolojik değişime yol açar. Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar silimarinin 3- 6 ay arası kullanımının erken veya progresif karaciğer hasarında faydalı olabileceğini göstermiştir. Bazı deneyler çelişen sonuçlar verse de bu hastaların değişkenliğine, çalışmalar sırasındaki alkol kullanımının farklılığına veya hastalığın karmaşıklığına dayalı olabilir. (Pradhan ve Girish, 2006)

Etanol karaciğerdeki kimyasal sitotoksositeye karşı önemli bir biyomolekül olan redükte glutatyon (GSH) oranını düşürür. Hayvan deneylerinde silimarinin etanolle artan alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) , gamma glutamil transferaz (γ -GT) seviyelerini ve bozulan redükte ve okside glutatyon oranını sabit tuttuğu görülmüştür. (Wang ve ark, 1996)

Çift kör kontrollü deneyde 106 alkolik karaciğer hastasından 90'ına histolojik teşhis konmuştur ve tüm hastalarda serum ALT ve AST düzeyleri yükselmiş durumdadır. Çalışma boyunca hastaların alkol almasına izin verilmemiştir. 4 hafta süren çalışmada 97 hasta tedaviyi tamamlamıştır. Bunlardan 47'si silimarin 50'si plasebo grubundadır. Silimarin grubunun ALT ve AST düzeylerinde plaseboya kıyasla belirgin düşüş gözlenirken, bilirubin seviyelerinde bir değişiklik olmamıştır. Histolojik değişimlerin düzelmesi silimarin grubunda daha sık görülmüştür. (Salmi ve Sarna, 1982)

Başka bir klinik deneyde 170 siroz hastası 41 hafta boyunca günde 3 doz 140mg silimarin ile tedavi edilmiştir. Özellikle alkolik sirozlu ve Child-Pugh ölçeğinde A klasmanında olan hastalarda belirgin iyileşmeler görülmüştür. (Ferenci ve ark. 1989)

Ancak sonuçlar çelişkilidir. 13 klinik çalışmanın incelediği bir meta analizde alkolik karaciğer hastalığı, hepatit B ve hepatit C’de karaciğer üzerine etkileri araştırılmıştır. Yazarlar bitkinin bu hastalıklarda belirgin düzeltilmeler sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Hatta patolojik durumu kötü etkileyebileceğine dair bulgular elde edilmiştir. (Rambaldi ve ark., 2005)

Silimarinin etanol metabolizmasına direkt bir etkisi yoktur. Etanolün düzeylerini azaltmaz ya da vücuttan atılışını hızlandırmaz. (Pradhan ve Girish, 2006)

Güncel data silimarin tedavisinin alkolik siroz hastalarındaki karaciğer hasarını hafifletebileceğini ama total mortalitede etkili olmadığını göstermektedir. (Vargas-Mendoza ve ark., 2014)

Hepatit C üzerine etkisini inceleniği dört haftalık çalışmada *Silybum marianum*’un enflamasyonu azalttığı ancak antiviral olarak bir rolünün olmadığı görülmüştür. (Torres ve ark., 2013)

Hepatit B ve C’de silimarinin etkisinin araştırıldığı sınırlı sayıdaki çalışmalar incelendiğinde silimarinin bu hastalıklardaki viral miktarı azalttığı ya da histolojik hasarı düzelttiği saptanmamıştır. (Mayer ve ark., 2005)

Amanita phalloides zehirlenmelerinde 48 saate kadar silibin verilmesi karaciğer hasarını azaltır ve mortaliteyi %50 düşürür. (Loguercio ve Festi, 2011)

Amanita ile zehirlenmiş köpeklerle deneysel olarak verildiğinde koruyucu etki göstermiştir. Köpeklerde biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerindeki değişimleri sınırlar, karaciğerdeki hemorajik nekrozu azaltır ve ölümü önler. (Floersheim ve ark., 1972; Vogel ve ark., 1982)

1971 ile 1980 arasındaki 205 vakanın geriye dönük incelenmesiyle oluşturulan çalışmada *Silybum marianum*’un yetişkinler ve çocuklarda *Amanita* ile zehirlenmelerde hayatta kalma oranını arttırdığı görülmüştür. 2007 yılında *Amanita phalloides* kaynaklı amatoksin ile zehirlenmiş aynı aileden 6 kişiye intravenöz silibin verilmiştir. Bu silibin

ektresinin kullanımı aksi takdirde tüm hastaların karaciğer yetmezliği sebebiyle ölmesi beklendiğinden, FDA tarafından özel olarak onaylanmıştır. Tedavi sonucunda hastaların sadece biri ölmüş diğerleri tam olarak iyileşmiştir.

Hayvan deneylerinde karbontetraklorid (CCL_4) ile oluşturulan karaciğer hasarının silimarin ile azaltıldığı saptanmıştır. Sıçanlara CCL_4 verilmesiyle artan karaciğerdeki kolajen düzeyi silimarin tedavisiyle azalmıştır. Karaciğerdeki sirotik değişimleri önlediği görülmüştür. (Tamoya ve Diamond, 2007)

Asetaminofen toksik dozlarında karaciğer nekrozuna yol açtığı bilinen analjezik ve antipiretik bir ilaçtır. *In vitro* deneyler silimarinin plazma membranı üzerindeki stabilize edici etkisi ile karaciğerde asetaminofen ile yükselen biyokimyasal parametreleri düşürmüştür.

Silimarinin bir başka hepatoprotektif ilaç andrografolid ile karşılaştırıldığı deneyde asetaminofen üzerine etkileri araştırılmıştır. Doza bağlı olarak koleretik ve antikolestatik etkiler görülmüştür. Yine bu maddelerin parasetamol ve karbontetraklorür ile kıyaslandığı *in vitro* çalışmada silimarin parasetamol ile oluşan hücre hasarını %87,5'a kadar önlemiştir. Ancak karbon tetrakloride karşı küçük bir koruma sağlamıştır(%16). Öte yandan silimarin karaciğer dokusunda artış göstermiştir; 100mg/kg ip veildiğinde 7 günün sonunda karaciğer ağırlığı sadece karbontetraklorid verilen farelere göre iki kat fazladır.

Galaktozamin viral hepatite benzeyen değişimler oluşturarak karaciğer hasarına sebep olur. Safra asitlerinin sentezini engelleyerek kolestaz oluşturur. Silimarinin andrografoid ile karşılaştırıldığında daha fazla antikolestatik etkisi olduğu saptanmıştır.

Demirin fazla alınması karaciğer hasarına sebep olabilir. Hepatik parenkimal hücrelerinde çokça demir yüklenmesi, fibrozis ve sonuçta siroza yol açar. Hepatik lipid peroksidasyonu sonucu oksidatif stres demirin hepatoksisitesinde önemli bir mekanizmadır. Silimarin ile ön tedavi demir ile oluşan karaciğer lipidlerinin peroksidasyonunu ve serum enzimlerinin seviyesini düşürür. Bu da hepatoprotektif etkiye işaret eder.

Silimarinin ayrıca karaciğeri iskemi ve radyasyona karşı da koruduğu gözlemlenmiştir. (Pradhan ve Girish, 2006)

Karaciğereki etki mekanizmaları:

Silimarinin % 50-70 oranındaki başlıca bileşiği silibinin karaciğer tedavisinde etkili olmasını sağlayan hücresel düzeydeki aktiviteleri şunlardır:

- Serbest radikal yakalayıcı
- Lipid peroksidasyonunu önleyici
- NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) translokasyonu ve bağlanması baskılanması (anti-inflamatuar etki)
- TNF α (Tümör nekroz faktörü), TNF reseptör 1 ve TNF reseptör 2 ile bağlantılı apoptoz-ligand işlevinin baskılanması (hepatik apoptoz, karaciğer enzim aktivitesi azalır)
- IL-4 (interlökin-4) ifadesinin azalması
- Kupffer hücrelerindeki 5-lipooksijenazyolunun ve lökotrien oluşumunun inhibisyonu
- Lipopolisakkarid stimülasyonu ardından nitrik-oksit sentaz etkinliğinin inhibisyonu
- Azalan monosit kemoatraktant protein 1 ile IL-1 β stimülasyonu
- Azalan IL-1 β ve LPS sepsisi içinde prostaglandin E2
- Selektin adezyon molekül ifadesinin inhibisyonu (Selektinler lökosit migrasyonunda dolayısıyla kronik ve akut inflamasyonda rol oynarlar)
- Yıldız hücresi (hepatik stellar hücreler, HSC) DNA sentezi, çoğalması ve göçünün azalması (antifibrotik etki)
- Fibroz doku üretimini engeller
- Hepatik kollajen, prokollajen III, prokollajen α 1 ve profibrojenik mRNA ifadesinde azalma
- Safra tuzunun atımında ve kolerezde artış
- Hepatositlere özgü OATP2 taşıyıcılarının inhibisyonu

Süperoksid, hidroksil, hidrojen peroksid ve lipid peroksid gibi serbest radikaller karaciğer hasarına sebep olabilir. Serbest moleküllerin zarar verme mekanizması reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerini peroksidasyonu içerir. Zincir bir lipid peroksidasyonu reaksiyonuna sebep olarak membran lipid ve proteinlerine daha da zarar verir. Sonuçta DNA ve RNA da dahil olmak üzere hücre içeriği zarar görür. Silibininin sitoprotektif etkisi esasen antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Silibinin aynı zamanda hücre membranı ile direkt etkileşime geçerek normal akışkanlığını sağlayan lipid kısmındaki anormallikleri önler.

Silibinin karaciğer rahatsızlıklarındaki hepatoprotektif etkisi artmış protein sentezi mekanizmalarına bağlı olabilir. İn vivo bir çalışma karaciğeri kısmen alınmış sıçanlarda silibinin DNA sentezini arttırdığını gösterirken, sağlıklı ve karaciğerinde tümör olan sıçanlarda bu etki görülmemiştir. Silibinin hücre çekirdeği içine girerek RNA-polimeraz enzimleri üzerine etki eder ve ribozomal formasyonu artırır. Bu da protein ve DNA sentezini hızlandırır. Protein sentezi hepatik rejenerasyon ile toksik ve enflamatuvar hasarlardan sonra iyileşme için gereklidir.

Silibinin bir başka hepatoprotektif etkisi de östrojen ve taurolitokolat etkisiyle oluşmuş kolestazın önlenmesidir. Bunu da safra tuzlarının atımını artırarak sağlar.

Silibinin antienflamatuvar etkisinin başlıca mekanizmalarından biri 5-lipooksijenaz yolunun inhibisyonu ve bunun sonucunda lökotrien sentezinin baskılanmasıdır. Silibinin yüksek konsantrasyonlarında lökotrien sentezi azalırken prostaglandin sentezi etkilenmemiştir. Silibinin izole Kupffer hücrelerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada lökotrien B₄ oluşumunda güçlü bir inhibisyon görülürken TNF α 'da bir etki gözlenmemiştir. NF- κ B enflamasyon ve immün reaksiyonda önemli bir faktördür. Silibinin NF- κ B DNA bağlayıcı aktivitesini ve buna bağlı okadaik asit tarafından hepatoma hücre dizisi HEP G2 üzerinde oluşturulan gen ekspresyonunu baskılar. Ancak TNF α aracılığı ile oluşan NF- κ B etkisi silibinin tarafından etkilenmemiştir. Fareler üzerinde yapılan in vivo deneyde sindirim dışı yolla verilen silibinin düşük dozlarda T-lenfositlerinin supresyonuna, büyük dozlarda enflamasyonu stimüle ettiği görülmüştür. İmmün sistemin bakteriyel enfeksiyonlara etkisi yüksek dozlarda artar, bu da başka bir terapötik kullanımı olabileceğine işaret eder.

Hepatik yıldız hücrelerinin (HSC) iyofibroblasta dönüşmesi fibrojenezin temelinde yatan sebeptir. Silmarinin NF- κ B inhibisyonu ve HSC aktivasyonunun engellenmesi antifibrotik etki göstermesini sağlar.

Silmarin ksenobiyotik hasara karşı hücre ve mitekondriyal membranın dayanıklılığını artırır. Bağlanma noktalarını tutarak ve pek çok transfer proteinini inhibe ederek toksinlerin hepatositlere girişini engeller. (Hackett ve ark. 2013; Pradhan ve Girish, 2006)

Dislipidemiye etkiler:

4 ay süren, randomize, çift kör çalışmada 51 tip II diyabet hastası, iyi dengelenmiş 2 gruba bölünmüştür. İlk grup (n=25) konvansiyonel tedavinin yanı sıra günde 3 kere 200mg silimarin içeren tabletler almıştır. İkinci grupsa (n=26) aynı tedaviyi görmekle birlikte silimarin yerine plasebo tabletler almıştır. Hastaların glikolizlenmiş hemoglobin, açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, LDL ve HDL, trgliserit, serum glutamik oksaloasetik transmitaz ve serum glutamik piruvik transmitaz (KC ve kalp hasar gördüğünde salınan enzimler) düzeyleri aylık olarak ölçülmüş. Glikolizlenmiş hemoglobin, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL, trigliserit, SGOT ve SGPT düzeylerinin başlangıçtaki düzeylere ve plasebo kullanan grubun değerlerine göre düştüğü tespit edilmiştir. (Huseini ve ark., 2006)

Değişik etiyojilerden dislipidemisi olan 57 hasta üzerinde yapılan klinik deneyde hastalar randomize olarak üç gruba ayrılmışlardır. İlk gruba günde 400mg silimarin, ikinci gruba günde 20mg levostatin, üçüncü gruba ise günde 10mg levostatin ve 200mg silimarin kombinasyonu verilmiştir. 2 ay süren çalışmayı 45 hasta tamamlamıştır. Silimarin tek başına total kolesterol, trigliserid ve LDL ve VLDL kolesterol düzeylerini düşürürken, levostatin ile birlikte kullanılması statin grubu ilacın terapötik profilini arttırmış ve yan etkilerini azaltmıştır. (Mesheimish ve ark, 2007)

Tip 2 diyabeti olan hastalarda silimarinin tipik antidiyabetik tedaviye ek olarak kullanılmasının glisemik kontrol, lipid profili ve insülin direncine etkisinin incelendiği klinik bir deney yapılmıştır. Randomize, plasebo kontrollü, tek kör deneyde 40 hasta iki gruba bölünmüştür. İlk gruba 90 gün boyunca günde 3 kez 140 mg silimarin kapsülleri verilirken, diğer gruba plasebo verilmiştir. Açlık kan şekeri (FBS), açlık serum insülini (FSI), glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c), total kolesterol, VLDL-C, trigliseridler ve LDL-C kontrol grubuna göre fazlaca azalmıştır. HDL-C ise belirgin ölçüde artmıştır.

Oksidatif stresin işaretçisi olan melondialdehid (MDA) ve doku hasarının ardından karaciğer tarafından kana salınan C-reaktif protein (CRP) miktarlarının da silimarin alan grupta oldukça azaldığı gözlemlenmiştir. Silimarinin tip 2 diyabette standart tedaviye yardımcı olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. (Elgarf ve ark., 2015)

Silimarin kalıtsal olarak hipertriglisridemik sıçanlara 4 hafta boyunca besin takviyesi(%1) olarak verildiğinde trigliseridlerin ve total kolesterolün plazmadaki seviyelerini belirgin ölçü de düşürmüş, HDL'yi ise arttırmıştır. Bu da ateroskleroza karşı etkili olabileceğini göstermektedir. Hipolipidemik etkisi kısmen kolesterol metabolizması ve atılımından sorumlu ABC ve P450 sitokromlarının ekspresyonunu değiştirdiği için ortaya çıkıyor olabilir. (Poruba ve ark., 2015)

Hiperkolesterolemik 15 kişinin günde 420 mg silimarin aldığı bir ay süren deneyde safradaki kolesterol miktarının azaldığı görülmüştür. Bunun karaciğerde kolesterol sentezinin azalmasına işaret ediyor olabileceği sonucuna varılmıştır. (Nassuato ve ark., 2015)

Hiperlipoproteinemisi olan 14 hastayla yapılan ve 7 ay süren deneyde günde 420mg silimarin kandaki total kolesterol miktarını düşürmüş ve HDL miktarını arttırmıştır. (Somogyi ve ark., 1988)

Silimarinin diyet ile hiperkolesterolemi oluşturulmuş farelerde probukol etkisine benzer antihiperkolesterolemik etki, HDL kolesterolünde artış, total ve biliyer kolesterolde azalma yaptığı gözlenmiştir. (Demirezer ve ark., 2007, pp.265-270)

Silimarin sıçan hepatositlerine LDL bağlanmasını artırır. Yüksek kolesterollü diyetle beslenmiş tavşanlarda karaciğer kolesterol içeriğini azaltır. Hiperlipidemik sıçanlarda serum LDL ve total kolesterol düzeylerini düşürür. Ayrıca silibin statinler gibi KC HMG-CoA redüktazı (3-hidroksi-3-metil-glutaril-coenzim A redüktaz) inhibe eder (in vitro). (Skottova Krecman, 1998)

Diğer etkiler:

Son dönemlerdeki çalışmalar silimarinin böbrek üzerine etkilerinin karaciğerdeki kadar önemli olabileceğine işaret etmektedir. Böbrekte protein ve nükleik asit sentezini tetikleyerek hücrelerin rejenerasyonuna yardımcı olur. İki önemli bileşeni silibin ve silikristin aracılığıyla hücre yenilenmesini %30'a kadar arttırdığı öne sürülmüştür. Diyabetik nefropatide olumlu etkileri vardır. Üriner albümün atımı günde

300mg'ın üzerinde olan 60 diyabet hastası üzerinde yapılan deneyde 3 ay boyunca silimarin verilmesi idrardaki albümin/kreatin oranını %50 düşürmüştür. Bu tür renal bozukluklar genellikle oksidasyon, inflamasyon ve fibrozisten kaynaklanmaktadır. Silimarinin bunların önüne geçerek etki ettiği düşünülmektedir.

Diyabet öğrenme, hafıza ve bilişsel yetenekleri olumsuz yönde etkileyebilir. Diyabetik sıçanlara silimarin verilmesi uzun süreli hafızayı iyileştirirken kısa dönem hafızada etkili olmamıştır. Bunun sebebi silimarinin hippocampus dokusundaki oksidasyonu azaltması olabilir. Diyabetli hastalarda sinir iletimini iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca sıçanlara alkol verilmesiyle oluşan öğrenme güçlüğü'nün önüne geçebildiği saptanmıştır.

Hayvan deneyleri silimarin pankreası alloksan ve siklosporinin toksik etkilerinden koruduğunu göstermiştir. Alkolik sirozu ve insülin dirençli diyabeti olan 60 hasta üzerinde yapılan deneyde silimarinin açlık kan şekeri ve insülin ihtiyacını belirgin şekilde azalttığı görülmüştür.

Kan bileşenlerinin oksidasyonu kardiyovasküler ve diğer kronik hastalıklarda önemli bir faktördür. Laboratuvar sonuçlarına göre silimarin bakır ve hidrojenperoksit ya da diğer oksijenli serbest radikaller verilmesiyle oluşan alyuvar hemolizini önler.

40 alkolik siroz hastası üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü deneyde, silimarin lektin ile oluşan limfoblast transformasyonunu arttırmış, $T8^+$ hücrelerini azaltmış ve limfositotoksiteyi baskılamıştır. Bu özellikleriyle immunomodülatör etkisi olduğundan söz edilebilir.

Silibin epidermal kanser hücreleri, prostat ve meme kanserinde önleyici etkiler gösterir. Silimarin de bir bütün olarak prostat ve meme kanserine sebep olabilen karsinojenik ajanlara karşı sitoprotektif etkiler ortaya koyar. Ancak silimarin güçlü antioksidan etkisinden ötürü biyokimyasal peroksidatif yollardan etkisini gösteren kemoterapötik ilaçların etkilerini engelleyebilir. Silimarin UVB ve kimyasal ajanlar gibi faktörlere maruz bırakılmış değişik sıçan modellerinde epitel tümörleri engelleyebilir. Silimarinin DNA üzerindeki stimüle edici etkisi sağlıklı karaciğer hücrelerine mahsustur. Tümör hücrelerinin artışı tetiklemez. Tersine hepatik karsinomu olan bir hastada günde 450mg silimarin kullanılması sonucu hastalığın gerilediği görülmüştür.

Silybum marianum içeriğindeki taksifolin östrojenik etkiler gösterir. Buna ek olarak silimarin içeriğindeki flavonoidler östrojenik reseptörlerle etkileşime geçmeden osteoporozis üzerinde olumlu etkiler gösterirler.

Silimarin geleneksel olarak sedef hastalığını tedavi etmekte kullanılmıştır. Bu etkisini özellikle karaciğerde istenmeyen metabolitleri hücreden uzaklaştırarak ve cAMP döngüsü ile lökotrienlerin sentezini inhibe ederek gösteriyor olabilir. (Bahmani ve ark., 2015)



3.1.2. *Cynara scolymus*



Drog: Cynarae folium; bitkinin gövde ve rozet yapraklarıdır.

Familya: Asteraceae

Türkçe adı: Enginar

İngilizce adı: Artichoke

Bitkinin Türkiye ve dünyada kültürü yapılmaktadır.

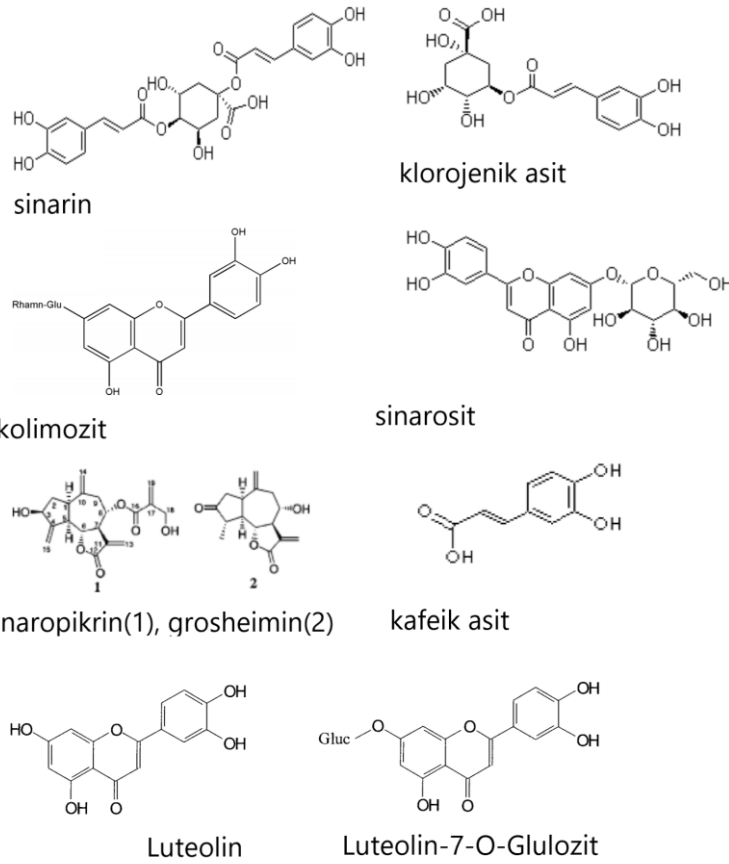
Kimyasal bileşimi:

Kafeik asit türevleri: sinarin, klorojenik asit neoklorojenik asit, kriptoklorojenik asit vb.

Flavonoitler (%0,05): rutin, luteolin, luteolin-7-O-glukozit, apigenin vb.

Seskiterpen laktonlar: sianropikrin, dehidrosianropikrin, grossheimen, sinarotriol

Hidroksisinnamik asitler: kumarik asit, ferulik asit (Gruenwald ve ark. 2000; Çubukçu ve ark, 2002, p.56; Fratianni ve ark. 2007).



Şekil 2 Enginar yaprağı bileşikleri - Chinou ve Chinou, 2017; Fritsche ve ark. 2002'den değiştirilerek alınmıştır.

Etki ve kullanılışları: Kolagog, hepatoprotektif ve lipit düşürücü etkileri vardır. Karaciğer ve safra rahatsızlıklarında kullanılır (Çubukçu ve ark., 2002, p.56).

Dislipidemiye ve karaciğer-safra sistemi üzerine etkileri

Toplam 702 denek üzerinde yapılan 9 çalışmanın derlendiği meta-analizde enginar yaprağı ekstresinin LDL ve trigliserit düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Hiperlipidemisi olan hastalarda lipit düşürücü diğer tedavilerle beraber sinerjistik olarak kullanılabileceği yorumu yapılmıştır (Sahebkar ve ark. 2018).

55 açlık kan şekeri yükselmiş ve fazla kilolu hastayla yapılan çift kör, plasebo kontrollü randomize deneyde glisemik ve lipidik parametrelere bakılmıştır. Total kolesterol, LDL-kolesterol, açlık kan şekeri, insülin direnci, glikozillenmiş hemoglobin enginar yaprağı standardize ekstresi verilen grupta belirgin ölçüde düşmüştür. HDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinde ise belirgin bir değişim olmamıştır. (Rodanelli ve ark. 2014) Aynı ekibin bir önceki sene yaptığı yine plasebo kontrollü, çift kör ve randomize deneye 92 fazla kilolu ve hafif derecede birincil hiperkolesterolemisi olan hasta katılmıştır. Bu çalışmada HDL düzeylerinin belirgin ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Total kolesterol ve LDL düzeyleri ise belirgin ölçüde düşmüştür (Rodanelli ve ark. 2013).

36 tip 2 diyabetli hipokolesterolemik hasta ile yapılan çift kör randomize, plasebo kontrollü deneyde 2 ay boyunca enginar yaprağı ekstresi verilmesinin LDL ve total kolesterol düzeylerini belirgin ölçüde düşürdüğü görülmüştür (Huseini ve ark, 2012).

Hiperkolesterolemisi olan ancak onun dışında sağlıklı 75 yetişkinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü deneyde gönüllüler 12 hafta boyunca günde 1280mg standardize enginar yaprağı ekstresi ya da plasebo almışlardır. Plazma total kolesterolü, ekstre alan grupta ortalama %4.2 düşmüştür. Kontrol grubundaysa %1.9 artmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. 2 grubun LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçta enginar yaprağı ekstresinin 12 hafta tüketimi total kolesterolde orta halli ama uygun bir istatistiksel fark oluşturmuştur. Bu deneyde görülen yararın gösterişsizliğinin deneklerin genel iyi sağlık durumu olduğu önerilmiştir (Bundy ve ark. 2008).

Sıçanlarla yapılan bir deneyde enginar yaprak ekstresinin total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini belirgin ölçüde düşürdüğü sonucuna varılmıştır (Heidarian ve Soofiniya, 2011).

Enginar yaprağının metanolik ekstresi içindeki sinopikrin vb. seskiterpenlerin ve glikozitlerinin, zeytin yağı yüklemesi yapılmış sıçanların serum trigliserit düzeylerindeki artışın baskılanmasında etken bileşikler olduğu saptanmıştır. Ayrıca gastrik boşalmanın inhibisyonunun da kısmen anti-hiperlipidemik etkide rolü olduğu görülmüştür (Shimoda ve ark, 2003).

HMG-CoA redüktazı inhibe etmesi: Enginar yaprak ekstresinin ortalama bir inhibitör etkisi görülürken, içeriğindeki klorojenik asit, luteolin ve luteolin-7-O-glukozit'in güçlü inhibitör etkileri saptanmıştır. (Fritsche ve ark, 2002) Bu etki statinlerin etki mekanizmasıdır (Barrett, 2004).

Safra salgısının artması, dolayısıyla kolesterol eliminasyonunun fazlalaşması yoluyla anti-hiperkolesterolemik etkinin ortaya çıktığı görüşü de vardır (Fritsche ve ark, 2002).

Yüksek yağlı diyetle NASH oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan deneyde enginar yaprağı sulu ekstresinin serumda yükselmiş olan ALT, LDL, kolesterol, trigliserit, leptin ve resistin seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. Ayrıca yine yükselmiş olan enflamasyon faktörleri NF- κ B, TNF- α , Cox-2, CD 40 ve HGF'yi azalttığı saptanmıştır. Serumda düşmüş olan HDL ve yağ yamı ile glukoz seviyelerinin düzenlenmesi ile ilgili bir hormon olan adiponectin ise artmıştır. (Mohamed ve ark. 2013)

Farelerle yapılan deneyde yüksek yağlı diyetle beraber enginar yaprağı ekstresi verilmesinin obeziye ve karaciğer yağlanmasını önlediği saptanmıştır. Enginar yaprağı ekstresi vücut ağırlığını, beyaz yağ dokusunu, serumdaki kolesterol, LDL-kolesterol ve triaçilgliserol seviyelerini düşürmüştür. HDL-kolesterol ise belirgin ölçüde artmıştır. Araştırmada bu etkilerin mRNA'da asetil CoA ve hormon duyarlı lipazın ekspresyonunu arttırarak; karaciğer geninde yağ asidi sentezi geninin ekspresyonunu

azaltarak sağladı bulunmuştur. Aynı zamanda beyaz adipoz dokuda da hormona duyarlı lipazın etkinliği artarken, yağ asidi sentezi azalmıştır.(El-Azeem ve ark., 2016)

Sıçanlarla yapılan çalışmada enginarın karaciğerdeki trigliserit miktarını düşürdüğünü bunu trigliserit biyosentezinde önemli rolü olan fosfatidat fosfohidrolaz enziminin aktivitesini azaltarak oluşturduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada serumdaki LDL, total kolesterol, total kolesterol/HDL oranı ve trigliserit oranlarının düştüğü görülmüştür. Plasmada antiosidan seviyeleri artmış, oksidatif stres işaretçisi malondialdehit (MDA) azaltmıştır.(Heidarian ve ark., 2011) Bir başka *in vivo* deneyde ise serum lipidlerini azaltıp, hiperkolesterolemi ile artmış oksidatif stresi hem hepatik hem de kardiyak dokularda azalttığı gösterilmiştir. (Küçükgergin ve ark., 2010)

Kurşun zehirlenmesi oluşturulmuş sıçanlarda yapılan bir deneyde enginar yaprağı ekstresi ile tedavi c vitamini ile tedaviye benzer etkiler oluşturmuştur. Karaciğer histopatolojisinde her iki tedavide de azalmış lenfosit infiltrasyonu görülmüştür. Serum trigliserit, VLDL, AST, ALT, ALP ve MDA düzeyleri enginar ekstresi tedavisiyle belirgin ölçüde düşmüştür. (Heidarian ve ark. 2013)

Parasetamolün toksik dozunda, enginar yaprak ekstresinin hepatoprotektif etkisinin *Cupressus sempervirens* L., *Eugenia jambolana* Lam ekstreleri ve silymarin ile karşılaştırıldığı sıçanlar üzerindeki deneyde; bütün ekstreler ile ön-tedavinin parasetamolün tek bir toksik dozuna karşı koruma sağladığını gösterilmiştir. Bu hepatoprotektif etkilerin tekrarlayan toksik dozlarda devamlılığı ise en az enginar ekstresinde görülmüştür. Etkilerin devamlılığı en fazladan en aza doğru şu şekilde sıralandı: silymarin $\geq$ *E. jambolana* > *C. sempervirens* > *C. Scolymus*. Aynı şekilde antioksidatif etkinin incelentipi *in vitro* çalışmada işe sıralama şu şekilde görüldü: askorbik asit $\geq$ *E. jambolana* > *C. sempervirens* > *C. scolymus* (Ali ve ark. 2012)

Enginar yaprağı ekstresinin karaciğerdeki antioksidan etki mekanizmasının incelendiği sıçanlar üzerindeki çalışmada, yüksek dozlardaki ekstrelerin mitokondriyel solunum zinciri (MRC) enzim aktivitelerini inhibe ettiği görülmüştür. MRC aktivitesi

reaktif oksijen moleküllerinin(ROS) oluşmasına sebep olan bir sistemdir. (Juzyszyn ve ark, 2010)

Karaciğer hücrelerinde etanol ve H₂O₂ toksisitesine karşı enginar yaprağı ekstresinin etkisinin araştırıldığı çalışmada, ekstrenin etanol ile birlikte verilmesinin olumlu etkileri görülürken; önceden ya da daha sonra verilmesinin kayda değer bir değişim oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Enginar yaprağı ekstresinin toksik ajanla direkt etkileşime geçiyor olabildiği yorumu yapılmıştır. Öte yandan dimetilsulfoksit ile oluşturulan toksisitede önceden ve sonradan ekstre verilmesinin de faydaları olmuştur. Enginar ekstresi tüm durumlarda hücredeki enerji üretimini, protein sentezini ve dolayısıyla mitojenezi arttırmıştır. Hücre koruması ve tamir mekanizmalarının harekete geçirilmesi de enginar ekstresinin potansiyel etki mekanizmasının bir parçası olabileceği yorumu yapılmıştır. (Löhr ve ark. 2009)

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyde fenolik bileşiklerin en yoğun olduğu enginar yaprak ekstrelerinin en fazla hepatoprotektif ve koloretik etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. *In vitro* olarak da en fazla antioksidatif etkiyi bu ekstreler göstermiştir. Sadece klorojenik asit verilmesi ise hepatoprotektif ve koloretik etki yaratmamıştır. (Speroni ve ark, 2003)

In vitro sıçan hepatositleri üzerinde yapılan deneylerde enginar yaprağı ekstresinin kolestatik etkisi görülmüştür. Aynı zamanda taurolitokolat ile oluşturulan kolestatı da önlediği bulunmuştur. Bu özelliğin bütündeki hepatoprotektif etkiye katkı sağlayabileceği yorumu yapılmıştır. (Gebhardt, 2001; Gebhardt, 2002)

Wistar sıçanları ile yapılan *in vivo* deneyde enginar yaprak ekstresinin safra salgısı içindeki safra asidi konsantrasyonunu arttırdığı fakat kolesterol ve fosfolipit konsantrasyonuna etki etmediği bulunmuştur (Rodriguez ve ark. 2002).

3.1.3. *Taraxacum officinale*



Drog: *Taraxacum officinale* bitkisinin çiçekli zamanda toplanmış topraküstü ve kök kısımlarıdır (*Taraxaci radix cum herba*).

Familya: Asteraceae

Türkçe adı: Karahindiba

İngilizce adı: Dandelion

Kuzey yarıküre bitkisi olan *Taraxacum officinale* türünün Türkiye'deki varlığı tartışmalıdır. Bununla birlikte 40 kadar başka *Taraxacum* türü Anadolu'da yetişmektedir (Çubukçu ve ark. 2002, p.150).

Kimyasal Bileşimi

Seskitergen laktonlar: tetrahidroitentin B, taraksakolid- β -D-glikopranozit vb.

Triterpenler ve steroller: beta-sitosterol, beta-sitosterol glikozitleri, taraksasterol, psi- taraksasterol, taraksterol, taraksol, stigmasterol

Flavonoitler: apigenin-7-O-glikozit, luteolin-7-O-glikozit vb.

Müsilaj

İnülin (%2-40, miktarı sonbaharda fazla) (Gruenwald ve ark. 2000, pp.245-246; Çubukçu ve ark. 2002, p.150).

Yaprak ve sap bileşikleri:

- β -sitosterol
- α -amirin
- Stigmasterol
- Kuersetin glikozitleri
- Monokaffeoyltartarik asit
- Seskitergen laktonlar (taraksinik asit β -D glikopiranozit)
- Kikorik asit



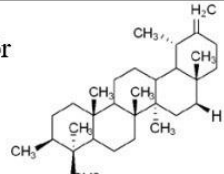
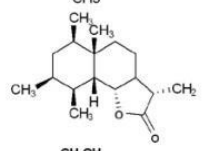
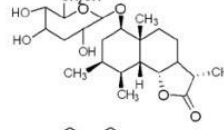
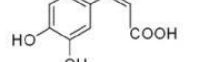
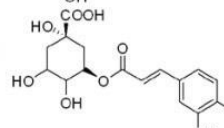
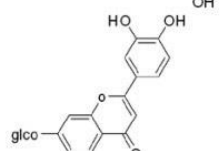
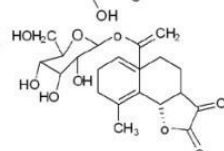
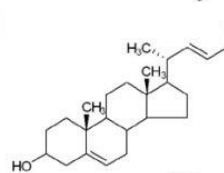
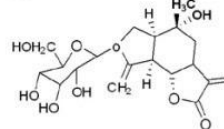
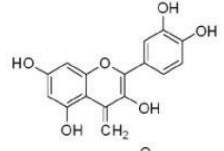
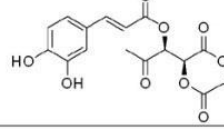
Çiçek bileşikleri:

- Kafeik asit
- Klorojenik asit
- Krisoeriol
- Luteolin-7-O glukozit
- Kikorik asit
- Monokaffeoyltartarik asit

Kök bileşikleri:

- Taraksasterol
- Kafeik asit
- İkslerin
- Kikorik asit
- Ainslozit
- Tetrahidridentin B
- 11 β ,13-dihidrolaktusin
- Taraksolit β -D glukozit
- Traksinik asit β -D glukozit

Şekil 3 *Taraxacum officinale*'nin değişik bölümlerinde bulunan bileşikler - Wirngo ve ark., 2016'dan değiştirilerek

Fitokimyasal isim	Etki/Bulunduğu yer	Yapı
Tarksasterol (fitosterol)	Anti-hiperglisemik, antienflamatuar, anti-tümör (kökler)	
Tetrahidroridentin B (seskiterpen lakton)	Antienflamatuar, antimikrobiyal (kökler)	
Taraksakolit-β-D glukozi (seskiterpen lakton)	Antienflamatuar, antimikrobiyal, anti-hiperglisemik, hipolipidemik (yaprak ve saplar)	
Kafeik asit (fenolik asit)	Antioksidan, immünoestimulan, hepatoprotektif, anti-dislipidemik, anti-obeze (kök, çiçek, yaprak ve saplar)	
Klorojenik asit (fenolik asit)	Anti-dislipidemik, hepatoprotektif, en güçlü antioksidan, immünoestimulan (çiçek, sap, yaprak ve kökler)	
Luteolin-7-O-glukozit (flavonoid)	Anti-dislipidemik, hepatoprotektif, antioksidan (çiçek)	
Taraksinik asit β-D-glukopiranozit (seskiterpen lakton)	Antienflamatuar, anti-hiperglisemik ve antimikrobiyal (kök, yaprak ve saplar)	
Stigmasterol (fitosterol)	Anti-hiperlipidemik, antienflamatuar, anti-hiperglisemik, antimikrobiyal (kökler)	
İkserin D (seskiterpen lakton)	Antienflamatuar, antimikrobiyal (kökler)	
Kuersetin glikozitleri (flavonoid)	Antioksidan (yaprak ve saplar)	
Kikoric asit (fenolik asit)	Anti-dislipidemik, antienflamatuar, anti-hiperglisemik (kök, yaprak ve saplar)	

Şekil 4 *Taraxacum officinale* bileşikleri ve etken maddeleri - Wirngo ve ark., 2016'dan değiştirilerek.

Dislipidemi ve Karaciğer Üzerine Etkileri

Yapılan in vivo deneyde 20 erkek tavşan 4 gruba bölünmüştür: normal diyet grubu; yüksek kolesterolli diyet grubu; yüksek kolesterolli diyet + %1 karahindiba yaprağı grubu; yüksek kolesterolli diyet + %1 karahindiba kökü grubu

Çalışma sonucunda karahindibanın oksidatif stres, serum trigliserit, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Serum HDL-kolesterol düzeyini yükselttiği görülmüştür. Karahindibanın hiperkolesterolemik ateroskleroza önlemede ve koroner kalp hastalıkları için risk faktörlerini azaltmada yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (Choi ve ark 2010).

2013 yılında fareler üzerinde yapılan bir deneyde %29,2'lik karahindiba yaprak ekstresinin (KYE) yüksek yağlı besinle (YYB) oluşturulan karaciğer yağlanması üzerine etkisi araştırılmıştır. YYB ile oluşan olumsuz etkilerin büyük çoğunluğunun KYE ile belirgin ölçüde azaltıldığı gözlenmiştir. Total kolesterol ve trigliserit seviyeleri YYB ile birlikte 5g/kg KYE verilen farelerde normal diyetle beslenen farelerden de düşük seviyelere inmiştir. KYE; vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı, insülin ve açlık kan şekeri seviyeleri ile insülin direncinin düşmesini sağlamıştır. Karaciğer ve kas dokusunda yağ asidi sentezini azaltan adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz enzimi (AMPK) ise artmıştır. Bu çalışmada karahindibanın karaciğer yağlanması, lipid seviyeleri ve insülin direnci üzerine olan etkilerinin AMPK yolu üzerinden gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Davaatseren ve ark. 2013).

Fareler üzerine yapılan bir başka deneyde Taraxacum sulu ekstresi sayesinde etanolle oluşan karaciğer toksisitesinin önüne geçilebildiği görülmüştür. Bu etkisi antioksidatif özellikleriyle hepatik lipid peroksidasyonunu önleyerek gösterdiği sonucuna varılmıştır (You ve ark. 2010).

Karahindiba yaprak ekstresinin farelerde asetaminofen ile oluşturulan hepatotoksosite üzerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlara varılmıştır. İçeriğindeki fenolik bileşiklerin reaktif oksijen bileşiklerini inaktif ederek hepatoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (Colle ve ark. 2012).

Kloroform ile karaciğer toksisitesi oluşturulmuş sıçanlarda yapılan deneyde Taraxacum'un etanolik ve n-heksan ekstraktlarının etkileri silimarin ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 1 *T.officinalis* yapraklarının etanolik ve n-heksan ekstraktlarının karaciğer enzimleri ve bilirubin üzerine etkisi – Gulfraz ve ark. 2014’ten

GRUPLAR	AST (ünite/litre)	ALT(ü/l)	ALP(ü/l)	TOTAL BİLİRUBİN (mg/dl)	DİREKT BİLİRUBİN (mg/dl)
KONTROL	73.6±0.21	35.1±0.26	115.23±0.48	0.13±0.08	1.81±0.05
CCL4	215.43±0.25	112.57±0.95	221.96±0.51	0.38±0.01	2.19±0.04
CCL4 +200mg/kg etanolik ekstre	154±0.25	86±0.71	131.38±0.19	0.29±0.04	1.91±0.05
CCL4 +400mg/kg etanolik ekstre	71.3±0.21	34.45±0.28	102.71±1.82	0.21±0.07	1.68±0.05
CCL4 +200mg/kg n-heksan ekstresi	162±2	107±1	182±6	0.31±0.91	1.84±0.24
CCL4 +400mg/kg n-heksan ekstresi	94.7±2	74.7±4	123±3	0.26±0.73	1.78±0.09
CCL4 +silimarin (100mg/kg)	148.71±z.50	87±0.48	139.82±0.61	0.24±0.07	1.81±0.06

Tablo 2 *T.officinalis* yapraklarının etanolik ve n-heksan ekstraktlarının karaciğer lipid profilleri üzerine etkisi - Gulfraz ve ark. 2014’ten

GRUPLAR	KOLESTEROL (mg/dl)	TRİGLİSERİD (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)
KONTROL	87.86±0.31	76.32±0.24	28.37±0.31	51.5±0.17	17.48±0.34
CCL4	128.51±0.18	131.46±2.16	21.72±0.31	97.36±0.24	28.48±0.18
CCL4 +200mg/kg etanolik ekstre	111.38±0.11	91.51±0.21	22.58±0.21	68.56 0.13	16.8±0.41
CCL4 +400mg/kg etanolik ekstre	82.53±0.23	73.8±0.24	21.51±0.18	49.51±0.32	14.38±0.19
CCL4 +200mg/kg n-heksan ekstresi	115.5±1.79	113.6±0.28	19.7±0.98	73.8±0.47	21.34±0.49
CCL4 +400mg/kg n-heksan ekstresi	102.94±1.14	93.3±1.47	21.94±0.57	62.85±0.39	19.32±0.43
CCL4 +silimarin (100mg/kg)	98.45±0.19	80.56±0.24	23.6±0.18	63.32±0.25	15.1±0.15

Tablo 3 *T.officinalis* yapraklarının etanolik ve n-heksan ekstralarının antioksidanlar üzerine etkisi - Gultfraz ve ark. 2014'ten

GRUPLAR	KATALAZ ünite/mg protein	GLUTATYON PEROKSİDAZ ü/mg protein	SÜPEROKSİT DİSMÜTAZ ü/mg protein	MALONDİALDEHİT ü/mg protein
KONTROL	15.35±0.05	2.87 ± 0.06	47.43±0.05	2.96±0.71
CCL4	9.82±0.02	1.75±0.05	28.5±0.08	8.71±0.83
CCL4 +200mg/kg etanolik ekstre	13.65±0.05	1.96±0.05	41.18±0.02	3.89±0.72
CCL4 +400mg/kg etanolik ekstre	14.98±0.08	2.68 ±0.05	44.38±0.05	2.92±0.71
CCL4 +200mg/kg n-heksan ekstresi	11.21±0.09	1.79±0.09	33.12±.07	5.13±.21
CCL4 +400mg/kg n-heksan ekstresi	12.21±0.15	2.02±0.08	37.32±.09	3.32±.23
CCL4 +silimarin (100mg/kg)	11.31±0.06	1.78±0.02	46.80±.09	3.61±0.62

Bu çalışmadan karahindiba yapraklarının etanolik ekstresinin hepatoprotektif ve lipid düzenleyici etkisinin daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu etanolik estredeki polifenol ve flavonoidlerin oranının daha fazla olmasına bağlanabilir. Yine antioksidan etki mekanizmasıyla fayda sağladığı sonucu çıkarılmıştır (Gultfraz ve ark. 2014).

2010 yılına ait bir çalışmada, karahindibadaki seskiterpen laktonlar kloroform ile oluşturulmuş karaciğer hasarına karşı fareleri korumuştur. Karaciğer enzim seviyelerini düzeltirken aynı zamanda oksidatif stresi azaltmıştır (Mahesh ve ark. 2010).

Taraxacum ekstralarının adipojenez (yağ hücresi oluşumu) ve lipojenezi (metabolik yağ yapımı) önlediği görülmüştür. Trigliserit ve lipid birikimini azaltmıştır. Yapılan *in vitro* çalışmada bu etkileri çeşitli genlerin ve adipojenezde önemli rol oynayan protein kodlamayan uzun RNA'ların ifade ediliş biçimini düzenleyerek gösterdiği saptanmıştır (González-Castejón ve ark. 2014).

Karahindiba sulu ekstresinin de kloroform ile oluşturulmuş karaciğer hasarında hepatoprotektif etkileri olduğu görülmüştür. Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmada

karaciğerin histopatolojisi incelenmiş ve DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Taraxacum yapraklarının sulu ekstresi karaciğer dokularındaki bozulmada olumlu etki göstermiş ve serumdaki karaciğer enzim düzeylerini düzeltmiştir. DNA bütünlüğünün korunmasında başlangıçta çok büyük bir fark gösteremezken zaman içinde DNA'nın tamirini sağlamıştır. Bu kümülatif bir etkiye bağlanmıştır. Bu çalışmada karahindiba sulu ekstresinin hepatoprotektif etkisi antioksidan özelliklerine bağlanmıştır (Al-Malki ve ark. 2013).



3.1.4. *Curcuma longa*



Drog: haşlanmış ve kurutulmuş rizomlarıdır (*Curcumae longae rhizoma*).

Familya: Zingiberaceae

Türkçe adı: Zerdeçal

İngilizce adı: Turmeric

Zerdeçal Çin, Endonezya ve Hindistan'ın yerlisi olan bir bitkidir. Günümüzde Hindistan ve diğer güneydoğu Asya ülkelerinde kültürü yapılmaktadır. Türkiye'de yetişmemektedir.

Sentetik renk pigmentleri azo ve anilinin kimi zaman droga karıştırıldığına rastlanmıştır (Çubukçu ve ark. 2002, p.58; Gruenwald ve ark. 2000, pp. 775-777).

Kimyasal İçerik :

Uçucu yağ (%3-5): alfa ve beta-tumeron (aroma kaynağı), artumeron, alfa- ve gama-atlanton, kürlon,

zingiberen, kürkümol

Kürküminoidler (%3-5): kürkümin, demetoksi kürkümin, bideketoksi kürkümin'in de dahil olduğu bileşikler

1,5-diaril-penta-1,4-dien-3-on türevleri

Niştasta (%30-40) (Gruenwald ve ark., 2000, pp. 775-777)

Kürkümin: 19. Yüzyılda tumerikten başlıca renk veren maddesi izole edildi ve kürkümin olarak isimlendirildi. Bu sarı renkli madde bitkinin rizomlarından elde edilmiştir, majör bileşenidir ve anti-enflamatuar etkiden sorumludur.

Bileşikler	Kimyasal yapı	Aktivite
Kürkümin		anti-dislipidemik hepatoprotektif kolagog koleretik antibakteriyel <i>Leishmania amazonensis</i> antienflamatuar anti-HIV antioksidan anti-tümör
Ar-turmeron		Yılan ısırığı
Metilkürkümin		<i>L. amazonensis</i>
Demetoksi kürkümin		antioksidan
Bisdemetoksi kürkümin		antioksidan
Sodium curcuminat		antienflamatuar

Şekil 5 *Curcuma longa*'dan elde edilen kürkümin bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri - Araujo ve Leon, 2001'den

Kürküminoidler yapı olarak diarilheptanoidlere benzer. Literatürde bazı araştırmacılar kürkümin ve türevlerinin anti-enflamatuvar etkisini molekül yapılarındaki hidroksil ve fenol gruplarının prostaglandinleri (PG sentetaz) ve lökotrienleri (LT) inhibe etmek için esansiyel olmasına bağlar. Öte yandan bazı araştırmacılar da anti-enflamatuvar etkiyi konjuge çifte bağları(dien) olan b –dicarbonylic sistemle ilişkilendirmişlerdir.Bu sistem yalnızca antienflematuvar etkiden değil, anti-parazitik etkiden de sorumludur. Dien keton sisteminin varlığı bileşiklere lipofiliklik, böylece daha cilde daha iyi penetrasyon sağlar. Burada bazı bileşenlerin etkinliğini arttıran çifte bağların varlığı gibi (a, b doymamış sistem) diğer faktörler de işe yarıyor olabilir. (Araujo ve Leon, 2001)

Etkileri: Kolagog, kolesitokinetik, antiflojistik etkileri bulunmaktadır. Antihepatatoksik, antihiperlipidemik, antienflematuvar, antioksidatif(karaciğerde lipid peroksidasyonunu önler), antitümoral, antimikrobiyal (özellikle seskiterpen türevlerinin), böceksavar ve doğurganlık azaltıcı etkileri vardır. In vitro prostaglandin'i inhibe eder. (Araujo ve leon, 2001; Çubukçu ve ark, 2002, p.58)

Kullanılışı:

Komisyon E'nin onayladığı kullanılışlar: dispeptik şikayetlerde ve iştah kaybında.

Onaylanmamış kullanılışlar: Diyare, aralıklı ateşte, ödem, bronşit, soğuk algınlığı, bağırsak kurtları, cüzzam, böbrek iltihapları, sistit. Kolagog, kolesitokinetik, antiflojistik etkileri bulunmaktadır.

Safra rahatsızlıklarında kullanılır. Drog aynı zamanda baş ağrısı, şişkinlik, üst abdominal ağrı, göğüs enfeksiyonları, kolik, adet görememe durumu(amenore) ve aşırı kanamada kullanılır. Eksternal olarak morarmalarda, sülük ısırıklarında, cerahatli göz enfeksiyonlarında, oral mukozanın iltihaplanmasında, iltihaplı cilt kondisyonlarında ve enfekte yaralarda kullanılır. (Gruenwald ve ark., 2000, pp. 775-777; Araujo ve ark. 2001; Çubukçu ve ark; 2002, p.)

Dislipidemiye ve karaciğer safra sistemine etkileri

NAFLD tipi karaciğer yağlanması olan 80 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü, çift kör, randomize deneyde; kürkümünün kontrol grubuna kıyasla karaciğerdeki yağ miktarı ve vücut-kütle indeksini belirgin ölçüde azaltmıştır Ayrıca serumdaki LDL, total kolesterol, trigliserit, ASA, ALA, glukoz ve glikozillenmiş hemoglobin de belirgin ölçüde düşmüştür (Rahmani ve ark. 2016).

12 serum LDL seviyesi yüksek erkekte yapılan deneyde, deneklere günde 2 tablet *Curcuma longa* 'nın hidro-alkolik ekstresi verilmiştir (1 tablette 10mg kürkümün).

30 günlük tedavi süresi sonunda LDL değerlerinin belirgin şekilde azaldığı, HDL değerlerininse arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda aterosklerozun erken safhalarındaki basamaklardan biri olan makrofaj proliferasyonunun indüktörü apolipoprotein B (LDL kompleks parçası) seviyelerini düşürdüğü ve apo A (HDL kompleks parçası) seviyelerini arttırdığı gözlemlenmiştir (Ramirez-Boscá ve ark., 2000).

Streptozosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara 8 hafta boyunca %0.05 kükürmin içeren diyet uygulanmıştır. Serum kolesterol düzeyi belirgin ölçüde düşmüştür. Bu durum yalnızca LDL, VDL azalmasından kaynaklanmaktadır. Trigliserit ve fosfolipitlerde de belirgin bir düşüş meydana gelmiştir.

Diyabetik sıçanların yüksek kolesterollü diyetle beslendiği paralel bir çalışmada da, kürkümün, artmış kolesterol ve fosfolipitleri düşürmüştür. Diyabetik kondisyonla ortaya çıkan karaciğer kolesterol, trigliserit ve fosfolipit artışını tersine çevirmiştir. Yüksek kolesterollü diyetle beslenen diyabetik sıçanlarda da bu etkiyi gösyermiştir. Diyabetik sıçanların artmış renal kolesterol ve trigliserit seviyelerini de tersine çevirmiştir (Babu ve Srinivasan, 1997).

Aterosklerozu indükleyecek bir diyetle 7 hafta boyunca beslenen 18 tavşan 3 gruba bölünmüştür:

Grup A: günde 1,6mg/kg *Curcuma longa* etanol/su ekstresi

Grup B: günde 3,2mg/kg *Curcuma longa* etanol/su ekstresi

Grup C: Kontrol grubu

A ve B gruplarının ikisinde de kontrol grubuna nazaran daha düşük total kolesterol seviyeleri görülmüştür. Daha düşük dozun verildiği A grubundaki LDL kolesterol, LDL trigliserit ve LDL fosfolipit seviyelerinin B grubundan daha az olduğu saptanmıştır. LDL'nin lipit peroksidasyonuna duyarlılığı yine düşük dozda azalırken, yüksek dozda değişmemiştir (Ramirez-Tortosa ve ark., 1999).

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyde kürkümün total kolesterol ve LDL düzeylerini düşürürken HDL'yi artırarak dislipidemiği iyileştirmiştir. Karaciğerdeki glutatyon miktarı veya superoksid dismutaz aktivitesinde bir değişiklik görülmemiştir. Dolayısıyla kürkümün dislipidemiği antioksidan etkisiyle değil muhtemelen kolesterol absorpsiyonunu, yıkımı ve atımı ile ilgili mekanizmayla azalttığı sonucuna varılmıştır (Arafa, 2005).

Başka çalışmalarda kürkümün antioksidan etki mekanizması gösterilmiştir. Kendisi serbest radikal yakalayıcı etki gösterdiği gibi, glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz gibi antioksidanların aktivitesini arttırdığı saptanmıştır (Reddy ve Lokesh, 1994).

In vivo ve *in vitro* yürütülen bir çalışmada kürkümün sentetik türevi kürkümün-3,4-dikloro fenil pirazol'ün(CDPP) biyoyararlılığının daha güçlü olduğu saptanmıştır. Çevre dokularda kolesterolün yıkım için karaciğere taşınmasını arttırarak dislipidemiği azaltmıştır. Ayrıca adipjoenez de azaltmıştır (Gupta ve ark., 2017).

2007 ve 2011 yılları arasındaki beş randomize ve çift kör klinik deneyin incelendiği çalışmada serum lipit değerlerinde belirgin değişimler görülmemiştir. LDL ve trigliserit düzeyleri azalmış ve HDL artmıştır fakat bu değişimler istatistiksel hata payı içerisindedir (Sahebkar, 2014).

Yüksek yağla beslenmiş hamsterlar üzerinde yapılan deneyde kürkümün lipit peroksidasyonu ve LDL-kolesterol düzeylerini düşürdüğü; HDL-kolesterol düzeylerini ise yükselttiği görülmüştür. Bu etkileri plazma paraoksanaz aktivitesini arttırıp karaciğerdeki ACAT ve HMG-Co-A redüktaz aktivitelerini azaltarak sağladığı bulunmuştur (Jang ve ark., 2008).

Hipokolesterolemik etki mekanizmasının anlaşılması için hepatik kolesterol-7a-hidroksilaz ve HMG CoA redüktaz aktiviteleri ölçülmüştür. Hepatik kolesterol-7a-

hidroksilaz aktivitesinin kürkümün verilen diyabetik sıçanlarda belirgin şekilde artmış olduğu saptanmıştır. Bu durum daha yüksek derecede kolesterol katabolizmasının olduğuna işaret etmektedir (Babu ve Srinivasan, 1997). Kolesterol-7a-hidroksilaz CYP7A1 geni ile kontrol edilmektedir. Kürkümün bu genin ekspresyonunu artırır. Bu enzim sayesinde kolesterolden safra asidi oluşur (Yiu ve ark. 2011).

Bir başka çalışmadaysa kürkümün kolesterol homeostazı ile ilgili genlerin ifadesini değiştirerek hipokolesterolemik etki oluşturduğu saptanmıştır (Peschel ve ark., 2007).

Zerdeçal rizomlarının etanolik ekstresinin sıçanlarda tiyoasetamid ile oluşturulmuş karaciğer sirozundaki hepatoprotektif etkisinin araştırıldığı, 8 hafta süren bir çalışma yapılmıştır. *Curcum longa* ile tedavi edilen sıçanların histopatolojisinin, hastalığa bağlı immün cevapla ilgili enzimlerin ve karaciğer enzimlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Hasar görmüş hepatositlerdeki apoptozu tetiklediği ve bu yolla karaciğerdeki fibroz oluşumu ve enflamasyonu azalttığı görülmüştür. Karaciğer sirozunun ilerleyişini antioksidan ve antienflamatuar etkileriyle yavaşlatabileceği sonucuna varılmıştır (Salama ve ark. 2013).

Kürkümün safra akışını artırır. Siklosporinle oluşmuş kolestazı safra asitlerinden bağımsız olarak arttırdığı safra akışı sayesinde azaltır. Safra kesesinin pozitif kasılmasını arttırdığına inanılmaktadır. 20 mg kürkümün verilen sağlıklı gönüllüler ultrasonografi ile incelendiği çalışmada kürkümün safra kesesinin kasılmasını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu daha önce fareler üzerinde yapılmış bir deneyde litojenik, yani safra taşı oluşumunu indükleyecek, diyetle beraber kürkümün verilmesinin safra taşı oluşumunu azaltmasını açıklamaktadır (Joe ve ark., 2004).

Diğer etkileri:

Antienflamatuar etkisini 3 mekanizmaya borçludur; sitokinleri azaltması, lipid mediyatörleri ile prostoglandin ve alakalı moleküller üzerine etkisi, proteolitik enzimlerin salınımını düşürmesi.

Antioksidan etkisini sadece serbest radikal yakalayıcı olarak göstermez süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi diğer antioksidanların etkisini de arttırarak gösterir.

Kürkümin, lenfositler ile oluşturulan immün fonksiyonları arttırır, hücre göçünü engeller, yüksek dozlarda apoptozis sağlayabilir. Bu özellikleriyle anti-kanser etki gösterebilir. Aynı zamanda benzo(a)piren gibi maddelerin karsinogenik metabolitlerine dönüşmelerine engel olarak ve UV ile oluşan mutajenesise engel olarak kansere karşı koruma sağlar.

Antiviral ve yara iyileştirici etkileri görülmüştür (Joe ve ark., 2004).

Diyabet üzerine de etkilidir. Bu etkisi lipid oksidasyonunu azaltıcı ve hipokolesterolemik etkileriyle bağlantılıdır. Kürkümin PPAR γ agonisti olması sayesinde insülin direncini azaltır ve metabolik sendromda olumlu etkiler gösterir (Rau ve ark., 2006).

3.1.5. *Allium sativum*



Drog : *Allium sativum* bitkisinin taze ya da kurutulmuş soğanlarıdır (*Allii sativi bulbus*)

Familya: Liliaceae

Türkçe adı: Sarımsak

İngilizce adı: Garlic

Türkiye dahil pek çok ılıman bölgede kültür bitkisi olarak yetiştirilir. Vatanı Orta Asya'dır (Çubukçu ve ark. 2002, p.14; Demirezer ve ark. 2007, pp.1-11).

Kimyasal bileşimi:

Organosülfür bileşikleri: alliin, metiin, izoalliin, sikloalliin

Diğer kükürtlü bileşikler: allil sülfidler, allil sistein sülfoksit, metil allil tiyosülfinat vs.

%0,1-0,2 uçucu yağ: allisin, diallil sülfür, diallil trisülfür, ajoen

Enzimler: allinaz, mirosinaz, peroksidaz

Eser elementler: selenyum vs.

Karbonhidratlar: Fruktanlar, sakaroz, glukoz

Vitaminler: A, B (Nikotinik asit) ve C

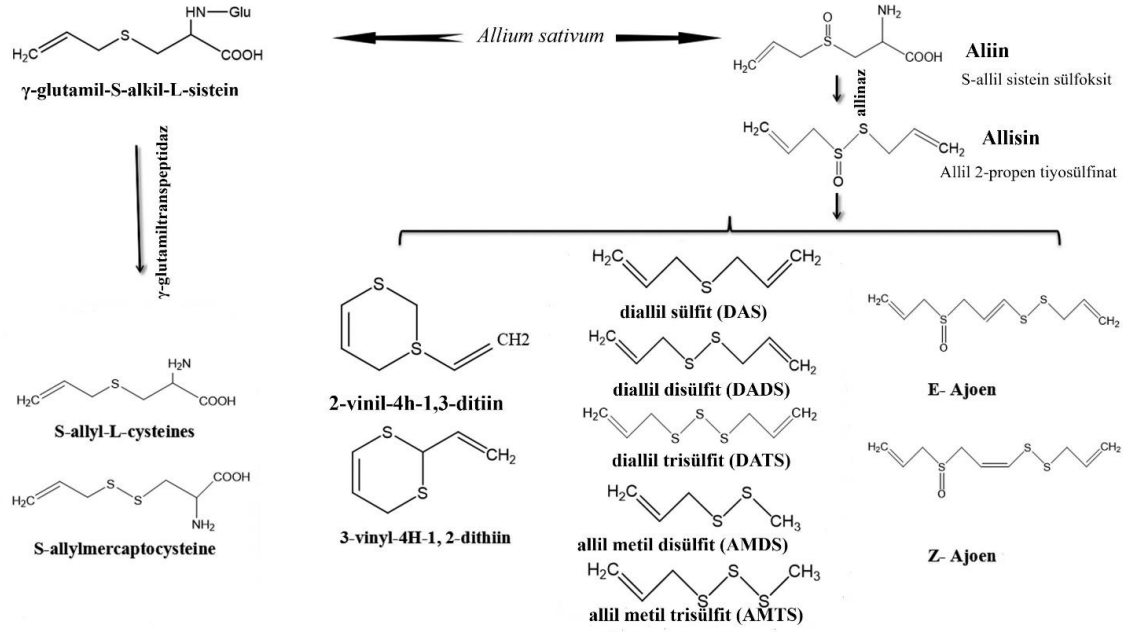
Serbest aminoasitler: arjinin

Lipitler

Fitoöstrojenler: genistein, daidzein

Mineraller (K, pP, Mg,Na, Ca, Fe)

Diğer: Fitik asit, lignanlar, saponinler, steroidler (β -sitosterol), adenozin, lifler (%1,5), su (kuru soğanlarda en fazla %5, taze soğanlarda en fazla %65) (Demirezer ve ark, 2007, pp.1-11)



Şekil 6 *Allium sativum* bileşikleri – Guan ve ark. 2018’den

Allisin (2-propensulfenik asit), S glikoziti olan alliinin parçalanma ürünüdür. Yine lipid düşürücü etkisi olan bir başka Allium türü olan A. cepa (soğan)’da alliinin bir izomeri, 1-propensulfenik aside dönüşür (Çubukçu ve ark., 2002, p.14).

Sarımsak ekstraktlarının izole hepatositlerdeki lipid düşürücü etkisinin incelendiği bir çalışma, sülfürlü bileşiklerin sterol sentezinin erken safhalardaki inhibisyonundan sorumlu olduğunu göstermiştir. Sarımsağın ana sülfürlü bileşiği, alliin, allisine dönüştüğünde HMG CoA redüktaz da dahil olmak üzere kolesterol biyosentezinde önemli bazı enzimleri inhibe eder (Gruenwald ve ark., 2000 pp.327-331).

Farmakolojik formları ve etkileri:

Sarımsağın etkileri hazırlanış biçimine göre değişir. Oda sıcaklığında hazırlanmış ekstresi esasen allisin içerir. Güçlü antibakteriyel etkisi ve ağır bir kokusu vardır. Allisin dışında küçük oranlarda tiyosülfinaadlar ve kompleks sülfenil bileşikler içerir. Bu kompleks sülfenil bileşiklerinin arasında antitrombotik etkili ajoenler de vardır. Isı alliini allisine çeviren allinazı inaktive eder. Isıtılmış su ekstresi başlıca kokusuz alliin içerir. Sarımsak tozu taze sarımsağın kurutulup toz haline getirilmesiyle elde edilir. Allinaz etkisi sarımsak tozu ve taze sarımsakta aynıdır. Dehidrasyon sıcaklığı 60°C’yi geçmemlidir. Bu sıcaklığın üzerinde allinazın etkisi kaybolur. Buharda distile edildiğinde tiyosülfinaadların bozunmasıyla ortaya çıkan diallil, metil allil, dimetil içeren sarımsak yağı ortaya çıkar. Sarımsak yağının antitümör ve antioksidan etkileri

vardır. Çokça araştırılan başka bir sarımsak ürünü de beklemiş sarımsak ekstresidir(AGE). Sarımsak soğuk yağlandırma sürecine tabi tutulduğunda s-allil sistein, s-allil merkaptosistein gibi organosülfür bileşikleriyle sülfür içeren aminoasitler oluşur. S-allil sistein, s-allil merkaptosistein antikarsinogeniktir ve karaciğer hasarına karşı koruma sağlar (Singh ve Singh, 2008).

Tablo 4 Sarımsağın aktif bileşenleri ve farmakolojik etkileri - Singh ve Singh, 2008'den değiştirilerek

Aktif bileşik	Anti-hipertansif	Anti-dislipidemik	Platelet agregasyon azaltıcı	Hepato-protektif	Anti-diyabetik	Anti-biyotik	Anti-fungal	Anti-kanser	Pestisit
Aliin		+	+		+(Zhai ve ark. 2018)			+(Singh ve ark. 2006)	
Allisin	+(Sobenin ve ark. 2009)	+(Elkayam ve ark. 2003)	+	+(Vimal & Devaki 2010)		+	+	+	+
Alliksin	Metal kompleks + (Adachi ve ark. 2008)	Çinko kompleks + (Nakayama ve ark. 2008)			Metal kompleks+ (Sakurai ve ark. 2010)			+	
Adenozin	+(Shen ve Su 2000)		+	+(Day ve ark. 2004)	+(Hattori ve ark. 2005)			+	
Allil 1,5-heksadienil trisülfid			+					+	
Allil metil trisülfid			+					+	
Ajoen	+(Sobenin ve ark. 2009)	+(Ambati ve ark. 2009)	+	+(Hattori ve ark. 2001)	+(Hattori ve ark. 2005)	+	+	+	+
Diallil disülfid		+	+		+(Liu ve ark. 2006)	+		+	+
Diallil trisülfid		+(Ou ve ark. 2003)	+	+(Zeng ve ark. 2008)	+(Liu ve ark. 2005)	+(Tsao ve Yin 2001)		+(Powolny ve Singh 2008)	
1-5-heksadianil trisülfid			+						
Metil allil trisülfid			+						
2-vinil 1,3-ditien			+						
3-vinil 1,3-ditien			+						
S-allil merkaptosistein				+(Augusti ve ark. 2005)				+	
Se-metil selenosistein								+	
Allil propil disülfid		+			+(Ozougwu, 2011)				
Sodyum 2-propenil tiyosülfinat			+						
S-metil 1-sistein sülfoksit		+							

Dislipidemiye etkiler

Sarımsağın yüksek yağ içeren diyetlerde hiperkolesterolemiyi önlediği pek çok çalışmada gösterilmiştir. 2 ay boyunca günde 10g taze sarımsak yemenin hiperkolesterolemik hastalarda kolesterol düzeylerini %15-28,5 oranında düşürdüğü gözlenmiştir. (Singh ve Singh, 2008)

46 hiperkolesterolemik hasta ile yürütülen çift kör, plasebo kontrollü, randomize deneyde her bireye yağ alımını düşürmeleri için diyet danışmanlığı sunulmuştur. 24 kişiye plasebo, 22 kişiye ise günde 9,6mg allisin salınma potansiyelli enterik kaplı Avustralya sarımsağı tozu içeren tabletler verilmiştir. 12 hafta sonunda sarımsak tablet alanlarda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin belirgin ölçüde düştüğü görülmüştür. Plasebo grubunda değişiklik olmamıştır. Bu çalışmada enterik kaplı sarımsak tabletlerinin düşük yağlı diyetle birlikte kolesterolü düşürmekte etkili olduğu sonucuna varılmıştır. (Kannar ve ark., 2001)

Diabetes mellitus tip 2’de görülen dislipidemide sarımsağın olumlu etkileri klinik deneylerle gözlemlenmiştir. 12 haftalık randomize tek kör plasebo kontrollü çalışmada tip2 diyabet teşhisi yeni konulmuş 70 hasta 35’er kişilik iki gruba bölünmüştür. Gruplardan birine günde iki kere 300mg allisin içeren sarımsak tableti diğer gruba ise aynı görünümlü plasebo tabletler verilmiştir. Her iki gruba da tedavinin yanında beslenme ve egzersiz planı verilmiştir. 12 hafta sonra sarımsak verilen grubun, plasebo verilen gruba oranla total kolesterol ve LDL düzeyleri belirgin ölçüde düşmüş, HDL oranları ise belirgin ölçüde yükselmiştir. Trigliserid düzeylerinde belirgin bir değişim olmamıştır (Ashraf ve ark., 2005).

Bunu takip eden başka bir çalışmada sarımsağın standart antidiyabetik tedaviyle kullanımındaki katkısı araştırılmıştır. Açlık kan şekeri 126mg/dl üstünde olan 60 tip 2 diyabet hastası 30’ar kişilik iki gruba bölünmüştür. İlk gruba günde 500 mg Metformin yanında 300mg sarımsak tabletleri verilmiştir. Diğer grubaysa 500 mg Metformin ile birlikte plasebo verilmiştir. 0, 12 ve 25. haftalarda serum lipidleri ve açlık kan şekeri ölçülmüştür. Birinci grup 24 hafta sonunda ikinci gruba kıyasla açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinde belirgin bir düşüş göstermiştir. HDL düzeyleri ise belirgin ölçüde artmıştır. Sarımsağın tipik diyabet tedavisi ile kullanımı

antihiperlipidemik etkinin yanında glisemik kontrole de katkı sağlamıştır (Ashraf ve ark., 2011).

Sarımsağın zerdeçal (*Curcuma longa*) ile kombine edildiği klinik çalışmada tip 2 diyabet hastalarına bu karışımdan 1,2; 1,6 ve 2,4g'lık dozlar verilmiştir. Glukoz düzeylerinin azalmasının yanı sıra lipid profilinde de değişim gözlenmiştir. Özellikle 2,4 g'lık dozda total kolesterol, LDL, trigliserid düzeyleri belirgin ölçüde düşmüş, HDL düzeyi ise diğer iki gruba oranla belirgin ölçüde artmıştır (Sukandar ve ark., 2010).

60 tip 2 diyabet hastası ile yapılan deneyde sarımsağın diyabet ilacı metformin ile birlikte kullanılmasının açlık ve yemek sonrası kan şekeri düzeylerini düşürmede aditif etki yarattığı görülmüştür. Aynı çalışmada metforminin oluşturduğu LDL ve total kolesterolde düşüş ile HDL'de yükselişin sarımsak verilmesiyle daha belirgin hale geldiği görülmüştür (Kumar ve ark. 2013).

Karaciğer üzerine etkiler:

Allium sativum alkole bağlı karaciğer rahatsızlıklarında olumlu etkiler göstermiştir. 20 alkolik karaciğer hastası üzerinde yapılan çalışmada günde 2,4 g sarımsağın yükselmiş ALP(alkalin fosfataz), AST (aspartat transminaz) ve ALT(alanin transmitaz)seviyelerini normale yakın derecede düşürmüştür. Serum GGT (gamma-glutamil transpeptidaz) düzeyi karaciğer-safra hastalıklarında özellikle de alkolik karaciğer hastalığında sıklıkla kullanılan hassas bir belirteçtir. Sarımsak takviyesi GGT düzeyini düşürerek karaciğer hasarını azalttığını göstermiştir. Albümin ve globülin serum proteinlerinin iki ana bileşenidir. Albümin karaciğerde sentezlendiğinden karaciğer fonksiyonunu gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Serum total proteinindeki albümin değeri alkolik karaciğer hastalarında düşmüştür. Taze sarımsak verilen hastalarda bu seviyenin yükseldiği total serum proteinin ise azaldığı görülür dolayısıyla karaciğer hücrelerinin fonksiyonunun düzeldiği sonucuna varılabilir. Serbest radikallerce oluşturulan lipid peroksidasyonunun etanolün karaciğerde toksik etkisini ortaya koyduğu temel mekanizma olduğu düşünülmektedir. Sarımsağın lipid peroksidasyonunu belirgin ölçüde düşürdüğü gözlemlenmiştir. *Allium sativum* alınımlı alkole bağlı olarak azalmış olan serbest radikal bağlayıcı enzimlerin de tekrar yükselmesini sağlamıştır. Sarımsağın hepatoprotektif etkisi pek çok sebebe bağlı olabilmesine rağmen , lipid peroksidasyonun modülasyonu ve antioksidan statüsü asıl mekanizmalar olarak gösterilebilir (Mirunalini ve ark., 2010).

Sarımsak yağının (GO) karaciğer üzerine koruyucu etkisinin araştırıldığı sıçanlar üzerinde yapılan bir etanol (EtOH) ve kloroform (CCl₄) kombinasyonu ile oluşturulan karaciğer hasarında 7 gün boyunca üstü üste verilen 5mg ya da 10mg/kg/gün sarımsakla, silimarinin (25mg/kg/gün, 7 gün boyunca) etkisi kıyaslanmıştır. EtOH+ CCl₄ verilmesiyle artan AST, ALT, GGT ve ALP düzeylerini düşürmüştür. Bu enzimlerin seruma geçmesinin engellemesi hücre bütünlüğünün korunmasını sağladığını gösterir (Abdel-Naim ve ark., 2002).

Tablo 5 Sarımsak yağının ve silimarinin EtOH+CCl₄ verilmiş sıçanların serum AST, ALT, GGT, ALP ve bilirubin düzeylerine etkisi - Abdel-Naim ve ark., 2002'den

Parametreler	Grup I Control	Grup II EOH + CCl ₄	Grup III 5 mg GO/Kg /gün + EOH + CCl ₄	Grup IV 10 mg GO/Kg /gün + EOH + CCl ₄	Grup V 25 mg/Kg Silimarin/gün + EOH + CCl ₄
AST (IU/L serum)	20.30 ± 0.41	39.60 ± 1.40	31.10 ± 1.70	27.50 ± 1.2	23.30 ± 1.20
ALT (IU/L serum)	22.10 ± 0.62	77.90 ± 4.60	49.50 ± 3.60	33.80 ± 2.1	39.60 ± 1.50
γ-GT (IU/L serum)	3.62 ± 0.04	21.60 ± 1.10	10.30 ± 1.21	5.90 ± 0.40	4.80 ± 0.13
ALP (IU/L serum)	74.20 ± 5.20	135.30 ± 7.10	103.20 ± 5.6	89.80 ± 4.7	93.20 ± 5.30
Bilirubin (mg/dl)	0.24 ± 0.01	0.71 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.40 ± 0.01

Alkole bağlı karaciğer hasarı etanol metabolizmasının ve aldehitin değişime uğrattığı proteinler vasıtasıyla oluşan toksik etkisinin sonucu ortaya çıkmaktadır. Alkol kullanımının hiper kolesterolemi, hiperlipidemi ve hipertrigliseridemiye yol açtığı bilinmektedir. Lipid birikimi sonucu karaciğer hücreleri fibrotik olmakta ve karaciğer fonksiyonu azalmaktadır. Lipid peroksidasyonunun arttığı da kayda geçmiştir. Etanol trigliserit ve kolesterol seviyelerini arttırıp karaciğerdeki lipid metabolizmasında dengesizliğe sebebiyet vermektedir. Bu da lipid peroksidasyonunu açıklayabilir. Bu çalışmada da karaciğer total protein, lipid ve kolesterol düzeylerinin etanol ve kloroformla arttığı görülmüştür. Ancak sarımsak yağıyla tedavinin özellikle yüksek dozlarda bu artışların önüne geçtiği de saptanmıştır. Sarımsak yağının etkisi silimarin ile kıyaslanabilir düzeydedir.

GSH(glutathione) karaciğerde yüksek miktarlarda bulunan önemli bir endojen antioksidandır. GSH'ın azaldığı durumlarda lipid peroksidasyonun yan ürünü olan

TBARS(thiobarbituric acid reactive substances)'ın arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada sarımsak yağı verilen gruplarda TBARS 'ın azaldığı saptanmıştır. Bundan sarımsak yağının anti-radikal etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmadaki histopatolojik veriler sarımsağın etanol ve kloroformla oluşturulmuş karaciğer hasarındaki hepataprotektif etkisine işaret etmektedir (Abdel-Naim ve ark., 2002).

Allium sativum ile Wistar sıçanlarında yapılan çalışmada sarımsağın karaciğerde ağır metallerin birikimini azalttığı gözlemlenmiştir. En çok kadmiyum sonra da kurşun ve cıvaya karşı koruma sağlamıştır. Bu etki muhtemelen atılım, kelat oluşumu ve emilim, tutulum ve birikimin engellenmesi yollarıyla ortaya çıkmaktadır (Nwokocha ve ark., 2012).

Wistar sıçanlarında kimyasal olarak oluşturulmuş hepatik karsinomların *Allium sativum* ekstresi ile inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Bu detoksifikasyon yoluyla kemoprotektif etkiye bağlanabilir. Diğer olası sebepler tümör hücrenin metabolizmasına etki etmesi veya bağışıklık sistemini desteklemesi olabilir (Samaranayake ve ark., 2000).

Başka bir *Allium* türü olan *Allium hitrifolium* sıçanlarda alloxanla oluşturulmuş diyabet sonucu meydana gelen karaciğer hasarında koruyucu etkiler göstermiştir. Karaciğer biyobelirteçleri ALP(alkalin fosfataz), AST (aspartat transminaz) ve ALT(alanin transminaz)seviyelerinin düşmesini sağlamıştır (Kazemi ve ark., 2010).

Allium sativum'nın hidroalkolik ekstresi *Echinococcus granulosus* ile enfekte farelere koruyucu ya da tedavi amacıyla verildiğinde kist hidatiğinin önlemiştir. Sadece profilaktik ya da sadece tedavi amacıyla sarımsak verilen farelerde orta dereceli karaciğer yağlanması, venöz konjesyon ve dejenerasyonla nekroza odaklı enflamatuar hücre infiltratı görülmüş; hem profilaktik hem de tedavi amacıyla verilen grupta diğer semptomlar hafif şekilde gözlenirken nekroz ya da dejenerasyona rastlanmamıştır. Antihelminitik ve immün sistem destekleyici etkisi yanı sıra karaciğeri koruyucu etkiden söz edilebilir (Ali ve ark., 2016).

D-Galaktozamin , lipopolisakkarid endotoksinine karşı duyarlılığı fazlaca artırır ve deney hayvanlarında 8 saat içinde ani hepatite sebebiyet verir. Sıçanlarda D-Galaktozamin /lipopolisakkarid ile oluşturulmuş hepatitte lipid peroksidasyonunun

arttığı, karaciğer antioksidan enzim seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Allisin ile ön tedavi bu değişimleri önlemiştir (Vimal ve Devaki, 2004).

Farelerde yapılan bir çalışmada, konkanavalin A lektini verilmesiyle immün sistem aracılığıyla karaciğer hasarı oluşturulmuş. Önceden 7 gün boyunca allisin verilen farelerde bu hasarın önüne geçilebildiği saptanmıştır. Sebebi muhtemel olarak T hücreleri üzerindeki immünomodülatör etkisi ve NF- κ B(nuclear factor- κ B) aktivitesinin inhibisyonudur. In vitro deneylerde de insan vasküler endotelinde T hücrenin bağlanmasını sağlayan moleküllerin allisin etkisiyle inhibe edildiği görülmüştür (Bruck ve ark., 2005).

Diğer etkiler:

Kardiyovasküler sisteme etkileri:

Sarımsağın hipotansif etkisine etkisini incelendiği istatistiksel bir çalışmada tansiyonu düşük bireylerin diyetlerinde daha fazla sarımsak tükettikleri gözlemlenmiştir (Qidwai ve ark., 2000).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda sarımsak tüketimiyle kardiyovasküler hastalıkların gelişimi arasında ters bir orantı görülmüştür (Rahman ve Lowe, 2006).

Etki mekanizmasının incelendiği bir deneyde sulu ekstrelerinin kan basıncı ve bradikardiyi düşürdüğü bunun kolinerjik yoldan değil muhtemelen periferik mekanizmayla gerçekleştiği saptanmıştır. Başka bir çalışma sulu ekstrelerinin metabolik sendromlu farelerde oksidatif stres, sistolik kan basıncı, aortik NAD(P)H oksidaz aktivitesi ve vasküler değişimi önlediği göstermiştir. Sarımsaktan elde edilen organik polisülfidler eritrositlerde hidrojen sülfide dönüştürülür. Bu bileşik vasküler düz kasları rahatlatır kan damarlarında vazodilatasyon sağlar ve kan basıncını düşürür. Arterial hipertansiyonda ise hipolipidemik ve antioksidan etkileri sebebiyle de deneysel olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Mikaili ve ark., 2013).

Çeşitli çalışmalar sarımsak bileşiklerinin anti-aterosklerotik ve ateroskleroza önleyici etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Diallil disülfid ve diallil trisülfid gibi sülfür içeren uçucu bileşikler bu etkilerden sorumlu ana bileşiklerdir. Antiaterojenik etkisini sağlayan bileşikler çoğunlukla bitkinin yağlı kısımlarında bulunmaktadır. Bu bileşikler arasında olan allisin antioksidan özelliğinin yanı sıra lipoprotein modifikasyonu, LDL

alımının azaltılması ve makrofajlardaki yıkımın arttırılması yollarıyla etki eder. 112 40-60 yaş arası bireyin incelendiği çalışmada, 56 iskemik kalp hastası ve 56 ateroskleroz belirtisi göstermeyen fakat kardiyovasküler risk faktörü bulunan kişilere sarımsak allicor isimli tabletleri verilmiştir. Klinik ateroskleroz bulgusu olan hastalarda 600mg/gün'lük doz 10 yıllık mortalite oranlarını belirgin ölçüde düşürürken, ateroskleroz belirtisi göstermeyen bireylerde 300mg/gün 'lük doz ile komplikasyonlar azalmıştır. Başka bir araştırma sarımsağın ateroskleroza hiperlipidemiye azalttığı için önlediğini göstermiştir. Sarımsağın ateroskleroza direkt etkisi arterial hücrelerdeki lipid miktarlarını düşürmesine ve intraselüler lipid akümülyasyonunu önlemesine bağlanabilir. Bir başka çalışma sarımsağın kolesterolün aterosklerotik etkilerini azalttığını göstermiştir. LDL oksidasyonunun süpresyonu da sarımsağın güçlü anti-ateroskloretik etkilerinden biridir. Dislipideminin kökeni olan lipojenik ve kolesterolejenik enzimlerin hepatik aktivitesini azaltması ve kolesterol atımını arttırması da diğer lipid düşürücü ve anti-aterojenik etki mekanizmalarıdır. Sarımsağın anliplatelet etkisi de ateroskleroza karşı etkili özelliklerindendir. Bu etkideki en potent bileşikler allisin ve adenozindir (Mikaili ve ark, 2013; Singh ve Singh, 2008).

Bir çalışma kokusuz sarımsağın fibrinolitik etkiyi aktive ettiği gibi patolojik trombus oluşumunu da engellediğini ortaya koymuştur (Fukao ve ark., 2007).

Başka bir çalışmadaysa sarımsağın araşidonat gibi agregasyon ajanlarını doza bağlı olarak azalttığı için platelet agregasyonunu önlediği gözlemlenmiştir (Srivastava, 1983).

Yine başka bir çalışmadaysa klinik olarak kullanılan ilaç Clopidogrel'e benzer etki mekanizmasıyla adenozin difosfat(ADP) yolağı üzerinden antiplatelet etki gösterdiğine dair bulgular elde edilmiştir. Sarımsak ekstresinin farmakolojik olarak aktif bileşenleri hidrofilikten ziyade lipofildir (Hiyasat ve ark., 2009).

Antimikrobiyal, antifungal, antiparazitik ,antiviral ve pestisit aktivite:

Sarımsağın çeşitli bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda etkili olduğuna dair bir ünü bulunmaktadır. Louis Pasteur(1858) ve Lehmann(1930) sarımsağın tıbbi ve anti bakteriyel kullanılışıyla ilgili ilk modern bilimsel kanıtları sunmuşlardır. *Allium sativum*'un antibakteriyel, antiviral ve antifungal etkileri çeşitli çalışmalarla gözlemlenmiştir. Antibakteriyel olarak etki ettiği gözlemlenen bazı bakteriler: *Staphylococcus*(*S. aureus* da dahil olmak üzere), *Streptococcus* (*Streptococcus viridans*,

Streptococcus haematyticus da dahil olmak üzere), *Vibrio* (*V. cholerae* de dahil olmak üzere) ve *Bacillus* (*Bacillus typhosus*, *B. dysenteriae*, *B. Enteritidis*, *B. subtilitis*, *B. Megaterium*de, *B. pumitus*, *B. mycoides*, *B. thuringiensis*, *B. anthracis* dahil olmak üzere), *Salmonella typhymurium*, *Salmonella enteritidis*, *Sarcina lutea*, *Serratia marcescens* (Singh ve Singh, 2008).

Gastrik ülser ve gastrik kansere sebep olan *Helicobacter pylori*'ye karşı allisin, allil-metil ve metil-allil tiyosülfinat in vitro olarak inhibe edici etki göstermiştir (Cañizares ver ark., 2004a ve b).

Sarımsağın 40 farklı zoopatojenik mantar türüne karşı antifungal etkisi vardır. Çin'de yaygın olarak Cryptococcal menenjitisi'e karşı kullanılmaktadır. Sarımsağın sulu ekstresinin menenjitte sebep olabilen funginin gelişimini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Vajinite sebep olan *Candida albicans*'a sarımsağın sulu ekstresi nükleik asit, protein ve lipid sentezini inhibe ederek etki eder. Etkili olduğu diğer bazı fungi türleri şunlardır: *Candida tropicalis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Botrytis cinerea*, *Trichoderma harzianum*, *Mycosphaerella arachidicola*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus fumigatus*. Allisin Cu^{2+} iyonlarının, plazma membran proteinlerindeki çözünürlüğünü artırarak fungusidal etkisini yükseltir (Mikaili ve ark., 2013; Singh ve Singh, 2008).

Antiviral etkisinde etkili bileşenleri etkinlik sırasına göre bir çalışmada şu şekilde sıralanmıştır: ajoen>allisin>allil metil>tiyosülfinat>metil allil tiyosülfinat. Sarımsağın etkili olduğu bazı virüsler: insan Cytomegalovirus (HCMV), influenza B virüs, Herpes simplex virüs tip 1, Herpes simplex virüs tip 2, Parainfluenza virüs tip 3, vaksinia virüs, vesicular stomatitis virüs ve insan Rhinovirus tip 2. In vivo bir çalışmada intranasal yolla grip virüsü bulaştırılan farelere sarımsak verilmesi koruma sağlamıştır. Grip aşısıyla birlikte sarımsak verilmesi antikoru artırmıştır(Mikaili ve ark., 2013; Singh ve Singh, 2008).

Allisin antiparazitik aktivite de göstermektedir. Etki ettiği bazı parazit türleri: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium falciparu*, *Trypanosoma brucei brucei*. Sarımsağın bir başka etken maddesi olan ajoenin de antiparazitik etkileri bulunmaktadır (Mikaili ve ark., 2013; Singh ve Singh, 2008).

Allisin, diallil disülfid ve ajoenin pestisit etkileri vardır (Singh ve Singh, 2008).

Antikanser:

Sarımsaktan elde edilen diallil sülfid, diallil disülfid ve diallil trisülfid anti kanser etkiler göstermiştir. Diallil trisülfidin sitotoksik etkisi reaktif oksijen moleküllerini (ROS) aktive etmesine bağlanmıştır. (Lai ve ark., 2012)

Ayrıca insan hücrelerinde in vitro olarak apoptozu indüklediği ve hayvan hücrelerinde invivo olarak kansere karşı koruyucu etki ettiği görülmüştür (Yu ve ark., 2012).

Diallil disülfid ise kanser hücrelerinin hareketliliğini azaltarak metastazı önlemekte yardımcıdır. Bu sebeple koruyucu bir gıda takviyesi olarak kullanılabilir (Park ve ark., 2011).

S-allilsistein in vitro olarak kemopreventif etki göstermiştir. Allisin kolon kabser hücrelerinin proliferasyonunda etkilidir. Yaşlandırılmış siyah sarımsak ekstesi immünomodülatör ve antioksidan etkileriyle antikanser aktivite gösterir (Mikaili ve ark., 2013).

Antienflamatuar etkisi:

Bir çalışmada *Eimeria papillata* ile oluşturulmuş karaciğer enfeksiyonunda doku hasarı ve enflamasyonu önemli ölçüde azaltmıştır (Yu ve ark., 2012).

Etki mekanizması

Allisin yıkılım ürünlerinin antimikrobiyal, antikanser ve antikolesterol etkileri ortak yollarla sağladığı görülmüştür. Bu yıkılım ürünlerinden bazıları hücre membranlarından geçip aminoasitlerdeki sülfür içeren moleküler gruplarla kombine olurlar ve hücre metabolizmasına etki ederler. İnsan hücreleri glutatyon(GSH) isimli sülfür içeren bir protein içerirler, bu protein allisin türevleri ile kombine olur ve hücre hasrını engeller. GSH sağlıklı hücre fonksiyonu için değerli antioksidan ve radikal toplayıcı bir moleküldür. Ancak aynı zamanda kanser hücrelerinde kemoterapötik ajanların etkisini azaltır. Allisinin GSH'ları bloke etmesi kemoterapinin etki etmesi için fırsat sağlayabilir. Normal hücrelerde GSH üretimi allisin varlığında tetiklenir ve artar, bu da sağlıklı hücrelerin daha az etkilenmesini sağlar.

Allisin ve türevlerinin funjiyi inhibe etme ve insan hücrelerinde kolesterol biyosentezini engelleme etki mekanizmaları benzerlikler göstermektedir. Fungi hücre duvarını oluşumunda görevli önemli bir enzim olan skualen monooksijenaz aynı zamanda insandaki kolesterol sentezinde rol oynar. Bu enzimin inhibisyonu antifungal ve antikolesterol etkilere yol açan faktörlerdendir (Davis, 2005).



3.1.6. *Olea europaea*



Drog: Tıbbi olarak kullanılan kısımları yapraklarıdır. (Olivarum folium)

Türkçe adı: zeytin

İngilizce adı: olive

Familya: Oleaceae

Akdeniz, Afrika, güneydoğu Asya ve Himalayalar'ın yerlisidir. Bunun dışında da pek çok yerde doğal olarak yetişmektedir (Ferreira,2017). Yaprakları 4 cm'den uzun, meyva 35mm kadar büyüklükte dikensiz bir bitkidir (Baytop 1999, p.369).

Kimyasal İçeriği

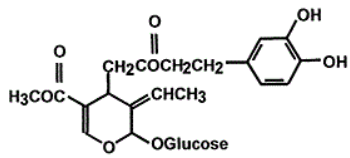
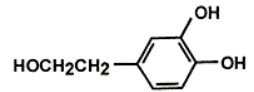
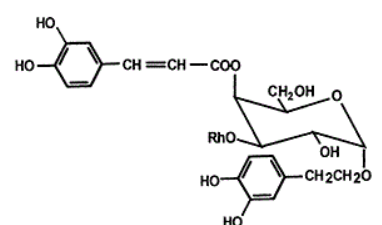
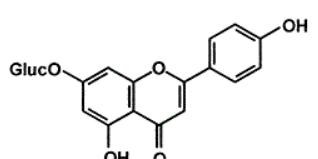
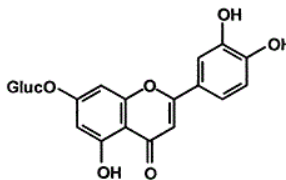
Sekoiridoit ve iridoit glikozitleri: Oleuropeosit ya da oleuropein (kuru yaprakta 60-90mg/kg), oleosit, ligustrosit, verbaskozit

Oleurosit ve glikozit türevi olmayan aldehidi oleasin

Fenolik alkoller: triozol, hidroksitrioazol

Flavonoitler: hesperidin, rutosit, apigenin, kersetin, kemferol

Triterpen türevleri: Oleanolik asit, ursolik asit, metil maslinat (Watson ve Preedy, 2008)

Fenolik Birleşik	Kimyasal Formül
Oleuropein	
Hidroksitrioazol	
Verbaskozit	
Apigenin-7-glukozit	
Luteolin-7-glukozit	

Şekil 7 *Olea Europaea* fenolik bileşikler - El ve Karakaya, 2009'dan

Etkileri: Antihipertansif, hipoglisemik, hipokolesterolemik, kardiyoprotektif, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri vardır (Özcan ve Matthäus 2017).

Dislipidemi'ye etkileri

Bir klinik deneyde borderline hipertansiyon hastası 40 tek yumurta ikizi, ikizler farklı gruplarda olacak şekilde gruplanmışlardır. Açık ve kontrollü çalışmada birbirine paralel iki deney yürütülmüştür. Deneylerden ilkinde zeytin yaprağı ekstresinden (EFLA®943) günde 500mg alan grupla, ekstre almayıp sadece daha sağlıklı bir yaşam konusunda tavsiye alan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Diğer deneyde günlük 500mg EFLA®943 alan grupla 1000mg alan grup karşılaştırılmıştır. Her iki deney de 8 hafta sürmüştür. Vücut ağırlığı, kalp atım hızı, kan basıncı, glukoz ve lipit seviyeleri 2 haftada bir ölçülmüştür. Kan basıncının özellikle 1000mg'da belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Kolesterol bütün tedavilerde azalmış, LDL-kolesterol doza bağımlı olarak belirgin şekilde düşmüştür. Diğer parametrelerde değişiklik olmamıştır (Perrinjaquet-Moccettive ark. 2008).

Zeytin yaprağı ekstresinin osteoporoza etkisinin incelendiği 64 kişilik çift kör plasebo kontrollü deneyde kemik döngüsü belirteçlerinin ve kemik mineral yoğunluğunun yanı sıra kandaki lipit profillerine de bakılmıştır. Total kolesterol ve LDL-kolesterolün düştüğü görülmüştür. Kemik döngüsü belirteçleri plaseboya göre artarken, kemik mineral yoğunluğu sabit kalmıştır, plasebo da ise azalmıştır.

In vivo deneyde zeytin yaprağının oleuropeince zengin ekstresiyle enzim ve asit hidroliziyle elde edilmiş sırasıyla oleuropein aglikonu ve hidroksitiozolce zengin ekstraların, serumdaki total kolesterol (TC), trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C) düzeylerini düşürdüğü, yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-C) düzeyini yükselttiği görülmüştür (Jemai, Bouaziz ve ark. 2008).

Yüksek kolesterolü diyetle beslenen Wistar sıçanlarına zeytin yaprağından elde edilmiş hidroksitirozol ve türevi triasetil hidroksitirozol verilmesi serumda artan total kolesterol, trigliserit ve LDL-C düzeylerini azaltmıştır. HDL-C düzeyini arttırmıştır. Bu bileşiklerin aynı zamanda lipit peroksidasyonunu önleyen antioksidan etkileri de saptanmıştır (Jemai, Fki ve ark. 2008).

Karaciğere etkileri

Zeytin yaprağı ekstresinin yüksek dozları fareler ve albino Wistar sıçanlarının karaciğerlerinde toksik etkiler göstermiştir (Arantes-Rodrigues ve ark. 2011; Omer ve ark. 2012).

Öte yandan yine sıçanlar üzerinde yapılan iki deneyin birinde thioacetamide ve diğesinde soğukta bırakarak karaciğer hasarı oluşturulmuş, bu senaryolarda zeytin yaprağı ekstresinin hepatoprotektif etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (Al-Attar ve ark 2015; Dekanski ve ark 2011).

Zeytin meyvesi de hipokolesterolemik ve hepatoprotektif etkiler göstermektedir. Bu etkileri PPAR α nükleer reseptörü vasıtasıyla oluşturmaktadır (Kim M.S. ve ark. 2014).



3.1.7. *Ananas comosus*



Drog: Tıbbi olarak kullanılan kısmı yapraklarıdır. Kimi kaynaklarda meyveleri de drog olarak gösterilmektedir.

Famılya: Bromeliaceae

Türkçe adı: Ananas

İngilizce adı: Pineapple

Güney Amerika'nın yerlisidir. Hawaii ve Filipinler'e İspanyollarca taşınmıştır. Ülkemizde de kültüri yapılmaktadır (Morton, 1987).

Kimyasal Bileşimi:

Bromelain: Kimyasal olarak sistein proteinaza çok benzeyen en az beş adet proteolitik enzimin karışımıdır (Gruenwald ve ark. 2000, p: 593-594). Bromelain meyvede daha çok bulunur (Ramalingam ve ark. 2012).

Fenolik bileşikler: Hidroksisinnamik asitler, hidroksisinnemol kinik asit, fenilpropan mono gliseritler, fenilpropan digliseritler, fenilpropanoid glikozitler, flavonlar (Ma ve ark. 2007).

Steroller: Stigmasterol, kampestrol (Guades ve ark. 2018).

Dislipidemik etki

Ananas comosus L. (AC) yapraklarının etanolik ekstresinin fareler üzerindeki hipolipidemik etkisinin incelendiği bir çalışmada kısmen statinlere benzeyen bir mekanizmayla etki ettiği saptanmıştır. Fruktozla beslenen farelerde artan trigliserit düzeylerini %40 düşürmüştür. Alloxan ve fazla miktarda yağ içeren diyetle beslenen farelerde, total serum kolesterol düzeyi fazla yağlı diyetin kaldırılmasından sonraki 7 gün içinde yüksek miktarda kalmıştır. AC verilmesiyle normal seviyeye dönmüştür. Triton WR-1339 ile oluşturulmuş hiperlipidemide, AC, serum lipidlerinin artışı belirgin ölçüde engellemiştir. İn vitro olarak lipoprotein lipaz (LPL) enzimini selektif olarak 2-4 kata kadar aktive etmiştir. Aynı zamanda, yine in vitro olarak, 3 hidroksil-metil glutaril coenzim A (HMGCoA) redüktaz aktivitesi %20 ila %49 oranında engellemiştir, bu statinlerin de etki mekanizmasıdır.. Farelere 2 ay boyunca fenofibrat verilmesi karaciğer ağırlıklarını arttırırken, AC'nin böyle bir etkisi olmamıştır. Bu sonuçlar birlikte incelendiğinde, *Ananas cosmosus* L. yapraklarının alkolik ekstresinin LPL aktivitesini arttırarak ve HMGCoA redüktaz aktivitesini azaltarak hiperlipidemiye etki eden doğal bir ürün olduğu sonucuna varılabilir. Etki mekanizması fibratlardan farklı, statinlere kısmen benzerdir. AC'nin fibratlarla destekleyici olarak tedavide kullanılması umut edilebilir (Xie ve ark., 2007).

Ananas yapraklarındaki fenollerin (PLP) karaciğer lipid metabolizması üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada fareler yüksek yağ oranlı diyetle beslenmişlerdir. Sonuçlar PLP'lerin abdominal yağı ve karaciğerde lipid akümülyasyonunu belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir. PLP'nin etkileri fenofibratlarla

(FB) karşılaştırılabilecek düzeydedir. Protein düzeyinde PLP karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT-1) 'in etkisini arttırırken, FB'nin yüksek yağla beslenmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CPT-1 üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. CPT-1 bir mitokondriyal membran proteinidir. Uzun zincir yağ açıl-CoA moleküllerini açılkarnitine dönüştürür. CPT-1 eksikliği uzun zincir yağ asidi oksidasyonu bozukluğuna sebep olur. CPT-1'in etkisinin artışı karaciğer yağlanmasının azalmasını sağlar. PLP'nin mitokondrideki yağ metabolizmasını arttırırken, FB'nin etkisinin esasen peroksimler üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. PLP'nin ana öğelerinden p-kumarik asitin (CA) oleik asitle oluşturulmuş HepG2 hücrelerinde lipid akümülayonunu inhibe ettiği görülmüştür. CA aynı zamanda HepG2 hücrelerindeki CPT-1'in mRNA ve protein ekspresyonunu arttırmıştır. PLP CPT-1'in mitokondrideki etkisini yükselterek karaciğer yağ metabolizmasını artırır ve karaciğer yağlanmasında alternatif doğal bir ürün olarak kullanılabilir. Benzer şekilde etki eden CA PLP'nin aktif bileşenlerinden biri olabilir (Xie ve ark., 2014).

Oral olarak kolesterol verilmesiyle hiperkolesterolemik yapılmış albino wistar sıçanlarında yapılan çalışmada, *Ananas comosus* L. yapraklarının etanolik ekstresinin etkisi incelenmiştir. 60 gün boyunca günlük olarak verilen 1000mg/kg, 500mg/kg ve 100mg/kg dozların etkileri sırasıyla şöyle olmuştur: total serum kolesterol düzeyi %62, %47, %42 ; trigliserit seviyesi %62,7, %58,7, %49,09; serum LDL %70,5, %53,9, %51,15 oranlarında azalmıştır. Serum HDL düzeyi belirgin ölçüde etkilenmemiştir. Bu kümülatif sonuçlar *Ananas comosus* L. yapraklarının güçlü bir hipokolesterolemik etkisi olduğunu göstermektedir (Islam ve ark., 2012).

Ananas cosmosus L. mezokarpının hipokolesterolemik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada fareler ve sıçanlar 30 gün boyunca yüksek kalorili diyetle beslenmişlerdir. Hemen ardından 15 gün boyunca ananas mezokarpı verilmesinden sonra, total kolesterol düzeyi sıçanlarda belirgin ölçüde düşmüştür, ancak aynı çalışmada farelerde bu etki görülmemiştir. Yüksek kalorili diyet yalnızca sıçanlarda trigliserit düzeyini yükseltmiştir. Tedavi sonrası bu düzeylerde belirgin bir düşüş gözlenmemiştir. Tedavi sonrası plazmadaki AST ve ALT aktivitelerini değişmemesi karaciğer toksisitesine sebep olmadığını göstermektedir. Ananas mezokarpı suda çözünmeyen lifler açısından zengindir. Bitkisel lifler 3 şekilde serum lipidlerini düşürürler; kolesterolün safra asitlerine dönüşmesini arttırarak, endojen kolesterol sentezini azaltarak, lipidleri,

kolesterolü ve safra asitlerini absorplayarak. Suda çözünmeyen lifler, ayrıca, bağırsakta kütle oluşturarak peristaltik hareketi sağlarlar (Ostrowski ve ar., 2015).

Ananas yapraklarının antihiperlipidemik aktivitesi, antihiperglisemik ve antioksidatif etkileriyle birlikte, kısmen içeriğinde bolca bulunan fenolik asitlere bağlıdır. Bu fenolik asitler bağırsaklardan *p*-kumarik asit ve kafeik asit olarak emilmektedir, iki bileşiğin de dislipidemide etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Chai ve ark., 2013).

Karaciğer-Safra sistemine etki

Ananas comosus'un hepatik detoksikasyona etkisinin incelendiği çalışmada 28 albino Wistar sıçan 7'şerlik 4 gruba bölünmüştür. Gruplardan birincisi kontrol grubudur. İkinci gruba %20 parasetamol içeren Doliprane 2 hafta boyunca günde 2gr/kg(canlı ağırlık) verilmiştir, ardından 4 hafta boyunca günde 13mg/kg(canlı ağırlık) taze ananas verilmiştir. Üçüncü gruba ikinciye eşit miktarda Doliprane verilmiş, 4 hafta boyunca günde 26mg/kg ananas ile tedavi edilmiştir. Dördüncü gruba da aynı miktar Doliprane verilmiş ancak ananas verilmemiştir. Alkalın Fosfataz(ALP), Glutamat olsaloasetik transminaz(GOT) ve Glutamat Piruvat Transminaze enzimlerinin %0.1 sınırından 4.grupta diğer gruplara oranla fazlaca arttığı saptanmıştır. ALP konsantrasyonu 2 numaralı grupta 406,67+/-7,17'den 223,67+/-3,28'e düşmüştür. GPT düzeyi 242,67+/-31,67'den 106+/-2,31'e düşmüştür. GOT'de ise düşüş 184,67+/-3,75'den 117,33'den+/-2,73'edir. İkinci ve üçüncü gruplar arasında ise istatistik olarak anlamlı %5'lik bir fark yoktur. Dolipran'ın fazla dozu karaciğer toksisitesine sebep olurken, taze ananasın hepatik metabolizma üzerinde düzeltici etkisi olduğu saptanmıştır (Jacques ve ark., 2008).

Ananas meyvesi sıçanlarda alkol toksisitesine karşı hepatoprotektif etki göstermiştir. Bunun sebebi ananasın antioksidan özelliğine bağlanmıştır (Malilik ve ark. 2014).

3.1.8. *Trigonella foenum-graecum*



Drog: Tohumları kullanılır (Foenu-greci semen)

Familiya: Leguminosae

Türkçe adı: Çemenotu, Boyotu

İngilizce adı: Fenugreek

Ülkemizde Akdeniz Bölgesi'nde doğal olarak yetişir. Tüm dünyada kültürü yapılmaktadır (Çubukçu ve ark. 2002, pp.156-157).

Kimyasal Bileşimi:

Müsilaj (%25-40): galaktomannan

Proteinler (%25): lizin ve triptofan

Proteinaz inhibitörleri

Flavon: apigenin, luteolin ve glikozitleri

Flavonol: kersetin

Steroid al saponinler (%6-17): diosgenin(%0,8-2,2), fenugresin, yamogenin, gitogenin, smilagenin, tigogenin, yukkagenin

Steroid al saponin-peptit esterleri: foenugraesin

Steroller: Stigmasterol, β -sitosterol

Alkaloid (piridin tipi): gentianin, trigonellin, kolin

Kumarin: skopolin

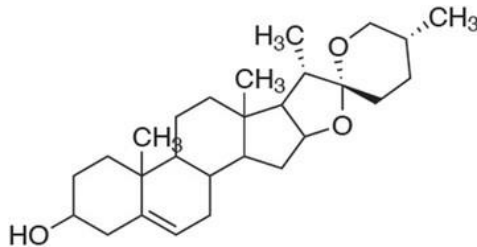
Lipit (%5-8)

Sabit yağ (%6-10)

Vitamin: nikotinik asit

Karotenoid

Uçucu yağ: Tipik kokusu 3-hidroksi-4,5-dimetil-2[5H]-furanon'dan kaynaklanmaktadır (Gruenwald ve ark. 2000, pp. 304-305; Çubukçu ve ark. 2002, pp.156,157).



Şekil 8 *Trigonella foenum-graecum*'un etken bileşiği diosgenin – Selim ve Al-Jaouni'den

Dislipidemi ve Karaciğer-Safra Sistemindeki Etkileri

Yapılan *in vitro* deneyde çemen karaciğer hücrelerindeotu transkripsiyon faktörü PPAR γ 'nın etkinliğini arttırmış; lipojenezi aktive eden SREBP1c'yi inhibe etmiş; LDL-reseptörün aktivitesi azaltmıştır. Bu nların sonucunda hücrel lipit akümülayonu, trigliserit ve kolesterol azalmış; serum LDL-kolesterol ve trigliserit de doza bağımlı bir şekilde düşmüştür (Vijayakumar ve ark. 2010).

Çemenotu tavşanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hiperkolesterolemiyi düzeltmiştir. LDL-kolesterolü düşürmüş; düşmüş olan HDL-kolesterolü ise yükseltmiştir. Trigliserit ve VLDL'de ise kayda değer bir değişim görülmemiştir (Sharma ve Choudhary 2017).

Çemenotuna özgü olan ve şimdiye kadar başka bir yerde bulunmayan (2S, 3R, 4S) 4-hidroksisolösin (4HO-Ile) aminoasiti antidiyabetik etkiler göstererek metabolik sendromu düzeltir. Diyabetik farelere bu aminoasitin verilmesi aynı zamanda bozulmuş olan LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit seviyelerini düzeltmiştir (Haeri ve ark. 2012).

18 hasta üzerinde yapılan klinik deneyde çemenotunun totatl kolesterol, VLDL ve trigliserit oranları düşürdüğü kaydedilmiştir (Prasanna 2000).

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyde alkol zehirlenmesiyle karaciğerde oluşan lipit akümülayonu ve fibrozis eş zamanlı olarak çemenotu verilmesiyle engellenmiştir (Kaviarasan ve ark. 2007).

Yine sıçanlar üzerinde yapılan başka bir deneyde kloroform ile oluşturulmuş karaciğer toksisitesinde çemenotunun faydaları araştırılmıştır. Çemenotu antienflamatuar etkileriyle hepatotoksisiteye karşı korumuş; serum ALT ve AST düzeylerini düşürmüştür (Öner ve ark. 2008).

3.1.9. *Nigella sativa*



Drog: Tohumları kullanılır (Nigallae semen).

Familya: Ranunculaceae

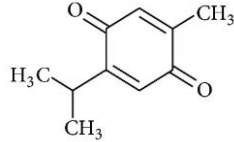
Türkçe adı: çörekotu

İngilizce adı: black cumin

Türkiye’de 12 kadar çörekotu türü yetişmektedir.

Kimyasal Bileşimi: esansiyel yağ, alkoloitler, proteinler, saponin, sabit yağ (%30-45) (Baytop 1999, p. 189; Ali B. ve Blunden 2003).

Etken maddesi uçucuyağ ve timokinondur (Ali B. ve Blunden 2003).



Şekil 9 Timokinonun kimyasal yapısı – Ojha ve ark. 2015'ten

Dislipidemiye ve Karaciğer-safra sistemine etkileri

Koroner arter hastalığı olan 26-69 yaş arası 80 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmada çörekotunun statinler ile birlikte kullanımının yararı araştırılmıştır. 6 ay sonunda çörekotu verilen grupta total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit düzeyleri sadece statin verilen hastalara göre belirgin ölçüde düşmüştür. HDL ise statin grubunda daha fazla yükselmiştir (Tasawar ve ark. 2011).

Diyabetik sıçanlara çörekotu verilmesiyle yapılan deneyde, insülin verilen diyabetik sıçanlara göre daha az olmakla birlikte total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeyleri belirgin ölçüde düşmüştür. HDL kolesterol ise yine belirgin ölçüde yükselmiştir (Kaleem ve ark. 2006).

Diyetle hiperkolesterolemi oluşturulmuş sıçanlara çörekotu verilmesi HDL düzeylerini yükseltmiş ve LDL-kolesteol düzeylerini düşürmüştür (Dahri ve ark. 2005).

Kloroformla karaciğer toksisitesi oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan deneyde çörekotunun lipit peroksidasyonunu azaltarak karaciğer üzerinde koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Çörekotu toksisiteye bağlı karaciğer enzimlerini seviyesini düşürmüş; antioksidan özelliği ile hepatoprotektif etki sağlamıştır (Kanter ve ark. 2005).

Albino sıçanlar üzerine deneysel olarak oluşturulmuş karaciğer toksisitesinde toksik ajanla birlikte çörekotu yağı verilmesinin AST ve ALT düzeylerine belirgin faydası olmamıştır. Fakat 4 hafta önceden çörekotu yağı verilmeye başlanması D-

galaktozamin toksisitesine karşı tam koruma ; kloroform toksisitesine karşı ise kısmi koruma sağlamıştır. Çörekotu yağı ayrıca total kolesterol, LDL ve trigliserit oranlarını düşürürken; HDL oranlarını yükseltmiştir (El-Dakhkhny ve ark.2000).



3.1.10. *Thea sinensis*



Drog: Bitkinin yapraklarıdır (Theae nigrae folium)

Familya: Theaceae

Türkçe adı: çay

İngilizce adı: tea

Vatanı Çin'dir. Hindistan, Sri Lanka, Endonezya'da kültürü yapılır. Ülkemizde Doğu Karadeniz'de yetişir.

Kimyasal bileşimi:

Metilkrantinler: kafein (%4), teobromin, teofilin

Kateşik tanenler: epigallokateşin-3-gallat (EGCG), kateşin gallat (CG)

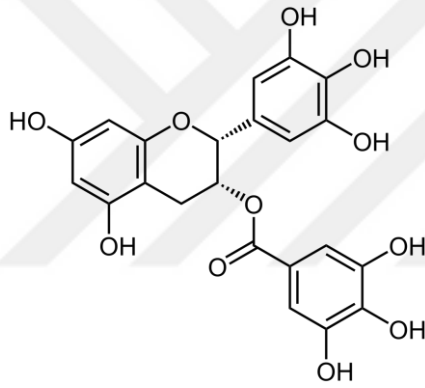
Flavon türevleri

Teanin

Triterpenik saponinler

Antioksidan enzimler

Aromasını veren maddeler maddeler çeşitlidir. Glikozidik yapıda ya da serbest olabilirler. Benzil alkol gibi alkol yapısında olanlar önemlidir (Çubukçu ve ark. 2002, p.151).



Şekil 10 Epigallokateşin gallat (EGCG) kimyasal yapısı

Dislipidemi ve karaciğer-safra sistemindeki etkileri

Triton ile hiperlipidemi oluşturulmuş sıçanlara çay yaprağının sulu ekstresinin verilmesi serum kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit düzeylerini belirgin ölçüde düşürmüştür; HDL düzeylerini ise arttırmıştır. Total kolesterolü %69,72 oranında azaltmıştır (KumarA. Ve ark 2008).

Sıçanlarda lipopolisakkarit ve D-galaktozamin ile oluşturulmuş karaciğer toksisitesinde yeşil çay ekstresi verilmesi karaciğerde doku hasarını önemli ölçüde azaltmıştır. Yeşil çayın antioksidan ve antienflamatuvar özelliklerinin hepatoprotektif etkisinin ardında yatan sebep olduğu düşünülmektedir (He ve ark. 2001).

Yeşil çayın kateşinlerinden ayrılmış ve saponinlerce zengin ekstresinin de anti-hiperkolesterolemik etkileri olduğu bulunmuştur. Bu ekstre kolesterolün safra asitlerine dönüşüp bağırsaklardan atılmasını hızlandırmıştır (Matsui ve ark. 2006).

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyde EGCG'nin bağırsaklardan kolesterol absorpsiyonunu düşürdüğü; anti-dislipidemik etki mekanizmalarından birinin de bu olduğu sonucuna varılmıştır (Readerstorff ve ark. 2003).

EGCG AMPK yoluyla hepatik otofajiyi ve buna bağlı olarak lipit klirensini artırır (Zhou J. ve ark. 2014).

Farelerde EGCG kloroform ile oluşturulmuş hepatotoksisiteyi enflamasyonu, oksidatif stresi ve fibrozisi azaltarak iyileştirir (Tipoe ve ark. 2010).

Çaydan elde edilen melanin benzeri madde ile ön tedavi farelerde asitaminofen ile oluşturulmuş karaciğer hasarını önlemeye yardımcı olur (Hung ve ark. 2004).

3.2. KARACIĞER-SAFRA SİSTEMİNDE ETKİLİ DROGLARIN DISLİPİDEMİYE ETKİ MEKANİZMALARI

3.2.1. Fitosterollerin rekabet yoluyla kolesterol emilim ve biyosentezini yok etmesi

Kolesterol emilimi lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli hedeflerdir. Bitkisel steroller kolesterolün bağırsaklardan emilimini inhibe ederek serumdaki LDL-kolesterol miktarını düşürürler. HDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri ise bu durumdan etkilenmez (Rozner ve Garti, 2006).

Bazı fitosteroller aynı zamanda kolesterol biyosentezini de rekabet yoluyla inhibe ederler. Bu etkiyi, 22. karbonu yan zincirle çift bağ yapmış stigmasterol, brassicasterol ve ergosterol gibi steroller, $\Delta 24$ -redüktazı inhibe ederek gösterir. 22. karbonu doymuş fitosterollerin ise böyle bir etkisi yoktur (Fernández ve ark., 2002).

Tablo 6 C-22’de yan zinciriyle çift bağ yapmış sterol içeren, dislipidemi ve karaciğer-safra sistemi üzerinde etkileri olan bazı bitkiler

Bitki	İçerdiği sterol
<i>Taraxacum officinale</i>	Stigmasterol (Schütz ve ark. 2006)
<i>Cynara scolymus</i>	Stigmasterol (Valladares-Cisneros ve ark. 2016)
<i>Silybum marianum</i>	Stigmasterol (El-Mallah ve ark. 2003)
<i>Curcuma longa</i>	Stigmasterol (Zaman ve Akhtar 2013)
<i>Olea europea</i>	Stigmasterol (Ghanbari ve ark. 2012)
<i>Ananas comosus</i>	Stigmasterol (Guedes ve ark. 2018)
<i>Nigella sativa</i>	Stigmasterol (Matthaus ve Özcan 2011)
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Stigmasterol (Ciftci ve ark. 2011)

Ergosterol mantar türlerinde görülür (Pasanen ve ark., 1999). Brassicasterol Brassicaceae (Cruciferae) familyasına özgüdür; bu familyanın bitkilerinin de dislipidemi ve karaciğer safra sistemi üzerine olumlu etkileri vardır (Lee, K. ve ark., 2018; Sanlier ve Guler Saban, 2018).

3.2.2. Lif içeriğinin lipit metabolizmasına etkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda galaktomannan ve pektinin bağırsak mikroflorası ile etkileşerek lipit ve glukoz metabolizmasını olumlu etkilediği görülmüştür. Enflamasyonu azaltıp karaciğer yağlanması ve buna bağlı hasarı düzeltmeye yardımcı oldukları saptanmıştır. Bu etkileri kısmen fermentasyonları sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitlerine bağlıdır. Bu tür yağ asitleri sindirim sisteminde sinyal molekülleridir. Aynı zamanda dolaşıma girerek karaciğer, adipoz ve kas dokusu gibi dokularda hücre metabolizmasını etkileyebilirler. Glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığını artırırlar. Serum glukoz ve total kolesterol düzeylerini düşürürler (Shtriker ve ark. 2018). Bu liflerden elde edilen oligosakkaritlerin de LDL oranlarını düşürüp HDL oranlarını yükselttiği ve karaciğerde yağ birikmesine bağlı dejenerasyonu azalttıkları görülmüştür (Kang, H. ve ark. 2009).

Diyetle pektin verilmesi hepatik CYP7A1 geninin aktivitesini arttırmış, HMG CoA redüktazın aktivitesini azaltmıştır. CYP7A1 geni kolesterol-7a-hidroksilaz enzimini kontrol etmektedir. Bu enzim sayesinde kolesterolden safra asidi oluşur (Bei ve ark. 2012).

Az esterleşmiş pektin aynı zamanda kloroformla oluşturulmuş karaciğer hasarını da gidermeye yardımcı olmaktadır (Khotimchenko ve ark. 2004). Pektinin hipolipidemik etkisi NAFLD'deki karaciğer hasarına karşı da etkili olmasını sağlamaktadır (Li W. ve ark. 2018).

Oligosakkaritler ve bunları içeren bitkilerin hem dislipidemi de hem de karaciğer – safra sisteminde kullanılma potansiyelleri vardır.

3.2.3. Açıl koenzim A-kolesterol açıltransferaz (ACAT) inhibisyonu

ACAT kolesterol ve uzun zincirli yağ asitlerinden kolesterol esteri oluşumunu katalize eder ve kolesterol emilimi, transferi ve depolanmasının yanı sıra lipoprotein biyosentezi, steroit hormon biyosentezi ve aterom hücrelerinin oluşmasında da önemli rol oynar. ACAT inhibisyonu plasmadaki LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürür (Bei ve ark., 2012; Sobolová ve ark. 2006).

Karaciğer safra sisteminde de etkili bazı bitkilerin ve etken maddelerinin ACAT inhibisyonları şu şekildedir:

Kürkümin karaciğerdeki ACAT aktivitesini belirgin ölçüde inhibe eder (Jang ve ark., 2008).

Klorojenik asit ve kafeik asit karaciğerdeki ACAT aktivitesini belirgin ölçüde inhibe eder (Cho ve ark. 2010).

Luteolin ACAT aktivitesini düşürür (Kwon ve ark. 2015).

Rosmarinus officinalis ACAT'ı güçlü bir şekilde inhibe eder (Lee D. ve ark. 2008). İçeriğinde bulunan betulinik asit ACAT inhibitörüdür (LeeW. Ve ark. 2006). Biberiye aynı zamanda antioksidan özelliği sayesinde hepatoprotektif bir bitkidir (Rašković ve ark. 2014).

Allium sativum ekstresi de ACAT'ı inhibe eder fakat bu etkiyi gerçekleştiren etkin madde veya maddeleri bilinmemektedir (Londhe 2001).

Crataegus türleri daha çok kardiyovasküler sistem üzerine olan anti-aritmik, pozitif inotropik, anti-hipertansif ve platelet agregasyonunu önleyici gibi etkileriyle bilinmektedir. Bu etkilerden biri de değişik mekanizmalarla oluşan lipit düşürücü etkidir. *Crataegus* türleri içindeki triterpenik asitlerin ACAT aktivitesini azaltması da bu mekanizmalar arasındadır (Zhang, Z. ve ark 2002; Lin, Y. ve ark, 2011; Wang J ve ark. 2013). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bu cinse ait bitkilerin antioksidan ve lipit düşürücü özellikleriyle NAFLD'de ve yine antioksidan özellikleri ile kloroform ve parasetamol toksisitesinde hepatoprotektif etkileri olabileceğini ortaya koymuştur (Ganie ve ark. 2014; Al Humayed ve ark. 2017).

Hepatoprotektif etkileri de olan *Trigonella foenum-graecum*'da bulunan narigenin flavonoidi ACAT aktivitesini inhibe eder (Beji ve ark. 2016).

Tablo 7 ACAT inhibisyonunda etkili bazı bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	ACAT'ı inhibe eden bileşikleri
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin
<i>Cynara scolymus</i>	Klorojenik asit, kafeik asit, luteolin (Romani ve ark. 2006)
<i>Taraxacum officinale</i>	Klorojenik asit, kafeik asit, luteolin (Wirngo ve ark. 2016)
<i>Allium sativum</i>	Bilinmiyor
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Betulinik asit
<i>Crataegus spp.</i>	Triterpenik asitler
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Narigenin

3.2.4. 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz (HMG CoA redüktaz) enzim inhibisyonu

HMG CoA redüktaz kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Mevalonat yoluyla kolesterol ve diğer izoprenoidlerin sentezini katalize eder. Bu reaksiyonla mevalonattan oluşan sterollerin ve sterol olmayan metabolitlerinin negatif geri bildirimi ile regüle edilir. Normalde bu enzim memelilerde LDL reseptör vasıtasıyla hücre içine alınıp yıkılan LDL'den ortaya çıkan kolesterol tarafından baskılanır. HMG CoA redüktazın rekabet yoluyla diğer inhibitörler tarafından baskılanması karaciğerde LDL reseptör ekspresyonunu artırır. Bu durum plazmada hücre içine alınıp parçalanmış LDL miktarını çoğaltır. Böylece plazmadaki kolesterol miktarı azalır. Bu enzimi inhibe etmek statinlerin etki mekanizmasıdır (Tobert, 2003).

Karaciğer safra sisteminde de etkili bazı bitkilerin ve etken maddelerinin HMG CoA redüktaz inhibisyonları şu şekildedir:

Karaciğer-safra sisteminde de etkileri olan klorojenik asit, luteolin ve luteolin-7-O-glukoziti de HMG CoA redüktaz enzimini inhibe ederek serum kolesterol düzeylerini düşürürler (Fritsche ve ark. 2002).

Enginar yaprağının etken maddelerinden sinarin ve sinarozit de HMG CoA redüktaz enzimini inhibe eder (Arantes ve ark. 2016; Bei ve ark. 2012).

Sarımsak etken maddeleri allisin ve ajoenin HMG CoA redüktaz enzimini inhibe ettiği bulunmuştur (Gebhardt ve ark. 1994). Sarımsak ve özellikle allisinin hepatoprotektif etkileri hayvan deneylerinde gözlemlenmiştir (Ajayi ve ark. 2009; Vimal ve Devaki 2004).

Zerdeçal da HMG CoA redüktazın aktivitesini azaltır (Yiu ve ark. 2011). Bu etkiden kürkümün sorumludur (Jang ve ark. 2008)

Yapraklarındaki melanin benzeri pigment ile hepatoprotektif etkisi olan *Thea sinensis* aynı zamanda HMG Co A redüktaz enzimini inhibe etmektedir. HMG Co A redüktazı direkt olarak inhibe ettiği gibi aynı zamanda bu enzimin etkinliğini azaltan AMP kinaz miktarını arttırmaktadır. Bu şekilde iki farklı yoldan HMG Co A redüktaz üzerine etki etmektedir (Sava ve ark. 2003; Singh, D.K ve ark. 2009).

Hepatoprotektif etkilerine dair az da olsa kanıtlar bulunan *Crataegus* türlerinin lipid düşürücü etkisi kısmen içeriklerindeki pektine bağlı olabilir. *Crataegus pinnatifida* Bunge. Var. *major*'dan elde edilen pektin pentasakkarit diğer pektin polisakkariti örneklerinde olduğu gibi HMG CoA redüktazı inhibe etmiştir (Zhu, R. ve ark. 2013).

Silybum marianum ve soğan türlerinde bulunan taksifolinin de HMG Co A redüktaz enzimini inhibe ettiği bulunmuştur (Theriault ve ark. 2000; Weidmann 2012). Silibin AMPK ekspresyonunu artırır. AMPK hücrel homeostazda önemli görevleri olan bir protein kinazdır. İşlevlerinden biri de HMG CoA redüktazı inhibe etmek olduğundan, silibin de bu enzimin etkinliğini azaltır (Jeon 2016; Cui ve ark. 2017).

Ananas comosus HMG CoA redüktaz enzimini inhibe etmektedir fakat bu etkisinden hangi bileşiğin sorumlu olduğu henüz bilinmemektedir (Xie, W. ve ark. 2007).

Trigonella foenum-graecum'da bulunan diosgenin ve trigonellin de HMG CoA redüktaz enziminin aktivitesini azaltır (Suganya ve ark. 2017).

Karaciğer üzerine koruyucu etkileri de olan *Nigella sativa*'ya ait timokinon fenolik bileşiği HMG CoA redüktaz enzimini inhibe eder (Ahmad ve Beg, 2013).

Plantago ovata tohumlarının kobaylarda HMG CoA redüktaz enzim aktivitesini %37 oranında arttırmıştır. Buna rağmen total kolesterol ve LDL'yi belirgin ölçüde düşürmüştür. Bu durumdan kolesterol metabolizması üzerine olan başka etkileri sorumlu olabilir (Romero ve ark. 2002).

Tablo 8 HMG CoA redüktaz inhibisyonunda etkili bazı bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	HMG CoA redüktaz inhibe eden bileşikler
<i>Cynara scolymus</i>	Klorojenik asit, luteolin, luteolin-7-O-glukoziti, sinarin, sinarozit
<i>Taraxacum officinale</i>	Klorojenik asit, luteolin, luteolin-7-O-glukoziti
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin
<i>Silybum marianum</i>	Taksifolin, silibin
<i>Allium sativum</i>	Allisin, ajoen
<i>Ananas comosus</i>	Bilinmiyor
<i>Thea sinensis</i>	Bilinmiyor
<i>Crataegus pinnatifida</i>	Pektin
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Trigonellin ve diosgenin
<i>Nigella sativa</i>	Timokinon

3.2.5. Yağ asidi sentaz (FAS) enziminin inhibisyonu

Yağ asidi sentaz (FAS) yağ asidi biyosentezinin son basamağını katalize eden enzimdir.

Karaciğer safra sisteminde de etkili bazı bitkilerin ve etken maddelerinin FAS inhibisyonları şu şekildedir:

Silibin karaciğer hücrelerinde FAS aktivitesini azaltır (Cui ve ark. 2017)

Taraxacum officinale AMPK'yı arttırır. AMPK membran reseptörü SREBP-1c ekspresyonunu azaltarak FAS aktivitesini düşürür (Davaatseren ve ark. 2013).

Luteolin de AMPK'yı arttırarak FAS aktivitesini azaltır (Liu J. ve ark. 2011).

Klorojenik asit FAS'ı çok güçlü olmayan bir şekilde inhibe eder. Kuersetin ve rutin ise güçlü ama geriye dönüşü olan bir şekilde FAS'ı inhibe eder (Tian ve ark. 2011).

Kikorik asit, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde artmış olan FAS düzeylerini azaltır (Xiao, H. ve ark. 2013).

Yeşil çayda bulunan esterleşmiş kateşin olan epigallokateşin-3-gallat (EGCG) yapı olarak NADPH'ye benzer. NADPH vücutta pek çok fonksiyonu olan bir moleküldür. FAS NADPH'yi yağ asidi sentezinde bir koenzim olarak kullanır. EGCG'nin yapı benzerliği rekabet yoluyla NADPH yerine FAS'a bağlanmasını sağlar. Bu bağ oldukça kuvvetlidir ve FAS'ın güçlü bir şekilde inhibe olmasını sağlar. Diğer esterlenmiş kateşin bileşikler de FAS'ı inhibe ederler. Örneğin kateşin gallat FAS'ı EGCG'den 10 kat daha güçlü inhibe eder. Fakat esterlenmemiş kateşinler FAS'ı güçlü bir şekilde inhibe edemezler (Tian ve ark. 2011). EGCG aynı zamanda hepatoprotektif etkileri olan bir bileşiktir (Tipoe ve ark. 2010).

Siyah çayda bulunan ve çayın fermantasyonu sırasında oluşan teaflavinler esterleşmiş kateşinlerden de daha yüksek FAS baskılayıcı etki gösterirler. Esterleşmiş kateşinler gibi teaflavinler de FAS'ı hem geriye dönüşlü hem geriye dönüşsüz olarak inhibe ederler (Tian ve ark. 2011). Teaflavinler AMPK etkisini arttırarak da FAS'ı inhibe ederler (Lin C. ve ark. 2007). Siyah çay ve yeşil çay arasında ideal solventler ile ekstre edildiklerinde FAS inhibisyonu konusunda fazla bir fark yoktur. Fakat normal

kullanım şekli olan kaynayan suyla ekstre edildiklerinde siyah çay FAS'ı daha fazla inhibe eder (Tian ve ark. 2011). Teaflavinrin de karaciğerde koruyucu etkisi vardır (Weerawatanakorn ve ark. 2015).

Çayda ve diğer bitkilerde bulunan tanenler de EGCG'ye benzer şekilde NADPH'ile rekabet ederek FAS'a bağlanırlar ve onu güçlü bir şekilde inhibe ederler (Tian ve ark. 2011).

Allium türlerinde bulunan tiyoeterler FAS'ı inhibe ederler. Bu etki en güçlü olarak diallil trisülfid bileşiğinde görülür (Tian ve ark. 2011).

Kürkümin FAS'ı güçlü şekilde inhibe eder. Bu inhibisyonu ECGC'nin de bağlandığı yer olan enzimin ketoaçil redüktaz bölgesinde yapar (Zhao ve ark. 2011).

Çemen otu olarak bilinen *Trigonella foenum-graecum*'da bulunan diosgenin FAS'ı inhibe eder (Chiang ve ark. 2007).

Tablo 9 FAS inhibisyonunda etkili bazı bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	Etken madde
<i>Silybum marianum</i>	Silibin
<i>Taraxacum officinale</i>	Luteolin, kuersetin, kikorik asit, klorojenik asit
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin
<i>Cynara scolymus</i>	Luteolin, klorojenik asit, rutin
<i>Thea sinensis</i>	Esterleşmiş kateşinler (ECGC), teaflavinler, tanenler
<i>Allium</i> spp.	Tiyoeterler (diallil trisülfid)
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Diosgenin

3.2.6. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT), Lipoprotein lipaz (LPL), Hepatik lipaz (HL) ve Endotelyal lipaz (EL) regülasyonu

Lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) şilomikronların ve VLDL'nin metabolizmasında önemli rol oynarlar. Bu enzimlerin olmaması ya da anormallikleri dislipidemi ve buna bağlı hastalıklara yol açabilir (Bei ve ark. 2012).

Hepatik lipazın karaciğerde salgılanmasını HDL kontrol eder. HDL-apolipoprotein yapısının bozulması HL yolu ile plazma trigliserit seviyelerini etkiler (Chatterjee ve Spark, 2011)

LPL, HL ve EL, VLDL ve LDL'deki fosfolipitlerin HDL'ye geçmesini sağlarlar. Bu da LDL ve VLDL miktarlarının azalması ve HDL miktarının artması anlamına gelir (Tsompanidi ve ark. 2010).

LPL her ne kadar HDL artışına sebep olarak dislipidemiye olumlu yönde etkilese de trigiseritçe zengin lipoproteinlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan serbest yağ asitleri endotel dokuda enflamasyona sebep olmakta ve insülin direncini arttırmaktadır (Shu-Yuan ve ark. 2009; Wang L. ve ark. 2009).

LCAT lipoproteinlerdeki kolesterolü esterleştirmekle görevli enzimdir. LCAT HDL-kolesterol miktarlarının artması ile ilişkilendirilmiştir. Fakat ateroskleroza iyileştirdiğine dair kesin kanıt yoktur (Ossoli ve ark. 2016). Klasik olarak bir lipaz olmamasına rağmen fosfolipaz gibi görev yapar (Jin ve ark. 2002).

Karaciğer-safra sistemi üzerine de etkileri olan ve bu enzimlere etki eden bazı bitkiler ve etken maddeleri şunlardır:

Klorojenik asit kas dokusundaki LPL miktarını azaltırken, HL miktarını artırır. Bu da serumdaki trigliserit ve serbest yağ asidi miktarını azaltır (Shu-Yuan ve ark. 2009). Fakat başka bir deneyde klorojenik asitin LPL ve LCAT düzeylerini arttırdığı bulunmuştur, bu etkiyi hangi dokuda yaptığına dair bilgi verilmemiştir (Karthikesan ve ark. 2010). Klorojenik asitin LPL üzerine olan etkisi üzerine çelişkili bulgular vardır.

Kürkümünün yüksek dozlarının HL aktivitesini arttırabildiği kaydedilmiştir (Wo ve ark. 2003).

Tetrahidrakürkümün diyabetik farelerde düşmüş olan LPL ve LCAT aktivitesini arttırmıştır (Karthikesan ve ark. 2010).

Ananas comosus LPL aktivitesini %200-400 miktarında artırır. In vivo deneylerde trigliserit miktarını azalttığı bulunmuştur (Xie, W. ve ark. 2014).

Allium sativum hiperlipidemik farelerde LCAT aktivitesini arttırmıştır (Shrivastava ve ark. 2012).

Plantago ovata tohumlarının kobaylarda LCAT aktivitesini yarı yarıya düşürdüğü tespit edilmiştir. Fakat buna rağmen total kolesterol ve LDL'yi belirgin ölçüde düşürür, HDL'yi değiştirmez. Bu durumdan kolesterol metabolizması üzerine olan başka etkileri sorumlu olabilir (Romero ve ark. 2002).

Tablo 10 Karaciğer-safra sisteminde de etkili bitkilerin lipaz enzimler ve LCAT üzerine etkisi

Bitki	Etken madde	Etkilediği enzim
<i>Cucuma longa</i>	tetrahidrakürkümin	LPL↑ ve LCAT↑
<i>Curcuma longa</i>	kürkümin	HL↑
<i>Cynara scolymus</i> <i>Taraxacum officinale</i>	Klorojenik asit	HL↑, LCAT↑ (LPL üzerine etkisi ile ilgili çelişkili bulgular vardır.)
<i>Ananas comosus</i>	Bilinmiyor	LPL↑
<i>Allium sativum</i>	Bilinmiyor	LCAT↑

3.2.7. Kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibisyonu

CETP kolesterol esteri HDL-kolesterol(HDL-C) LDL-kolesterol(LDL-C) ve VLDL-kolesterol(VLDL-C) taşır (Javandoost ve ark. 2018). CEPT'yi inhibe etmek HDL-C'yi ve ApoA1'i artırır, bu da total kolesterol, trigliserit ve LDL-C düzeylerini düşürmeye yardımcı olur (Bei ve ark. 2012).

Karaciğer safra sisteminde de etkili bazı bitkilerin ve etken maddelerinin CETP inhibisyonları şu şekildedir:

Kürkümin in vivo olarak CETP'i belirgin ölçüde inhibe eder (Shin ve ark. 2011). Fakat bu etki yapılan bir klinik çalışmada görülmemiştir (Javandoost ve ark. 2018).

Allium sativum tavşanlar üzerinde yapılan bir deneyde CETP'yi belirgin ölçüde inhibe etmiştir (Kwon, M. ve ark. 2003).

Plantago ovata tohumları kobaylar üzerinde yapılan deneyde CETP'i %36 oranında inhibe etmiştir. Karnıyarık tohumları aynı zamanda CYP7A1 yoluyla safra oluşumunu artırır (Romero ve ark. 2002).

3.2.8. LDL-reseptör aktivitesinin artması

LDL partikülleri karaciğer ve diğer dokular tarafından LDL reseptörü yoluyla yıkılır (Vaziri, 2006).

Normal şartlarda LDL-reseptör tarafında hücre içine alınan LDL ile baskılanan HMG CoA redüktazın başka maddelerle inhibisyonu LDL-r aktivitesini artırır (Tobert

2003). Bu da HMG CoA redüktazı inhibe eden bitkilerin LDL-r etkinliğini arttırdığı anlamına gelir.

Coptis chinensis bitkisinde bulunan berberin alkaloidi LDL-r aktivitesini HMG CoA redüktaz'dan bağımsız bir şekilde artırır. Mitokondriyal RNA'nın stabilizasyonunun artmasını sağlayan post-transkripsiyonel bir mekanizma ile bu etkiyi sağlar (Kong ve ark. 2004). Berberinin aynı zamanda hepatoprotektif etkileri vardır (Domitrović ve ark. 2011).

Trigonella foenum-graecum LDL-reseptör aktivitesini artırır (Vijayakumar ve ark. 2010).

Thea sinensis'te bulunan EGCG karaciğer hücrelerinde LDL-reseptör artışını sağlamıştır (Feifei ve ark. 2017).

3.2.9. Safra asitleri ve dislipidemi

Safra asitleri kolesterolün vücuttan atılımındaki başlıca yoldur. Karaciğer tarafından vücuttaki fazla kolesterol kullanılarak oluşturulur ve bağırsağa salgılanırlar. Burada besinlerle alınan lipitlerin ve yağda çözünen vitaminler ile steroidlerin absorpsiyonu, taşınması ve dağıtımında önemli rol oynarlar. Bu rollerinin yanı sıra hücre yüzey reseptörler ve nükleer reseptörlere bağlanarak da lipit metabolizmasında etkili olurlar (Fiorucci ve ark, 2010).

Safra asitlerinin etkilediği nükleer reseptörler şunlardır: FXR, PXR ve CAR. FXR spesifik olarak safra asitleri ile aktive olurken PXR ve CAR başka maddelerle de aktive olabilirler (Fiorucci ve ark, 2010).

Safra asidi içinde bulunan litokolik asitin ligandı olduğu reseptörler ise şunlardır: nükleer reseptör VDR ve hücre yüzey reseptörü G proteini eşli TGR5 (Fiorucci ve ark, 2010).

FXR, PXR, CAR ve TGR lipit ve glukoz homeostazını, enerji sarfiyatını, karaciğer ve periferel dokulardaki insülin duyarlılığını regüle ederken sinerjistik etkiler gösterirler. Bu reseptörlerin ligandları dislipidemik kondisyonların iyileştirilmesi ile ilgili umut vadetmektedir. Fakat FXR aktivasyonunun plazma HDL seviyelerini düşürmesi gibi yan etkileri olabilir (Fiorucci ve ark, 2010).

Safra söktürücü bitkisel droglar hem kolesterolün safraya dönüşümünü arttırarak hem de dolaylı yoldan; safra asitlerinin yukarda bahsedilen reseptörlere bağlanmasıyla lipit metabolizmasına etki edebilirler. Dislipidemiye etkilerinin sadece safra asitleri yoluyla olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bitkiler kendi içeriklerindeki maddelerle doğrudan lipit metabolizmasını kontrol eden reseptörlerle etkileşime geçiyor olabilirler. Safra söktürücü bazı bitkilerin dislipidemiye etkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Diyetle pektin verilmesi hepatik CYP7A1 geninin aktivitesini arttırmıştır. CYP7A1 geni kolesterol-7a-hidroksilaz enzimini kontrol etmektedir. Bu enzim sayesinde kolesterolden safra asidi oluşur (Bei ve ark. 2012).

Crataegus pinnatifida Bge. Var. *major*'da bulunan pektin pentasakkaridi CYP7A1'i aktive ederek safrayı arttırır ve dislipidemiye düzeltir (Zhu, R. ve ark. 2013).

Plantago ovata tohumları CYP7A1 yoluyla safra oluşumunu arttırır. Karnıyarık tohumları HMG CoA redüktaz enziminin aktivitesini arttırıp LCAT aktivitesini azaltmalarına rağmen LDL'yi belirgin ölçüde düşürürler. Bu etkiden safra artışı ile birlikte CETP aktivitesinin azalması sorumlu olabilir (Romero ve ark. 2002).

Tablo 11 Safra söktürücü bitkilerin dislipidemiye etkileri

Safra söktürücü bitki	Dislipidemi üzerine etki
<i>Silybum marianum</i>	LDL↓ Total-C↓ Trigliserit↓ Oksidatif stres↓ HDL↑ (Elgarf ve ark. 2015)
<i>Taraxacum officinale</i>	LDL↓ Total-C↓ Trigliserit↓ Oksidatif stres↓ HDL↑ (Choi ve ark., 2010)
<i>Curcuma longa</i>	LDL↓ HDL↑ (Ramirez-Boscá ve ark, 2000)
<i>Cynara scolymus</i>	LDL↓ Total-C↓ (Huseini ve ark, 2012)
<i>Fumaria officinalis</i>	Lipit peroksidasyonu↓ (Wasu ve Muley, 2009)
<i>Chelidonium majus</i>	Lipit peroksidasyonu↓ (Biswas ve ark. , 2008)
<i>Helichrysium longifolium</i>	Lipit peroksidasyonu↓ (Aiyegoro ve Okoh, 2010)
<i>Achillea millefolium</i>	Lipit peroksidasyonu↓ (Gharibi ve ark., 2016)
<i>Arthemisia absinthium</i>	Lipit peroksidasyonu↓ (Bora ve Sharma, 2011)
<i>Crataegus pinnatifida</i>	LDL↓ Total-C↓ HDL↑ (Kwok ve ark. 2010)
<i>Plantago ovata</i>	LDL↓ Trigliserit↓ (Romero ve ark. 2002)

Bu bitkilerin bazılarında görülen antioksidan etki içeriklerindeki yüksek miktardaki flavonlardan ileri geliyor olabilir (Amic ve ark., 2007).

3.2.10. TGR5 aktivasyonu

G proteini eşli safra asidi reseptörü TGR5 safra asitleri tarafından aktive edilir; lipit ve glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Hiperglisemi ve insülin direncini azaltır. Kahverengi adipoz dokuda enerji harcanmasını artırır (Fiorucci ve ark. 2010). TGR5 inhibisyonu karaciğer yağlanmasına yol açar. Aktivasyonu hepatik steatozu azaltır. TGR5 aktivasyonu NAFLD tedavisinde kullanılabilir. TGR5 etkinliğinin artması aynı zamanda plazmada trigliserit ve esterleşmemiş yağ asitlerinin azalmasını sağlamıştır (Porez ve ark. 2012). TGR5 NF-κB'i antagonize ederek karaciğerdeki enflamatuar cevabı azaltır (Wang Y.D. ve ark. 2011).

Silymarin TGR5 ligandı değildir fakat TGR5'i aktive eden safra asitlerinin miktarını artırır. In vivo olarak TGR5 agonisti litokolik ve kolik asidin oranlarını yükseltmiştir (Gu ve ark. 2016).

Olea europaea'da bulunan oleuropein ve oleanolik asit TGR5 agonistleridir (Sato ve ark. 2007; El ve Karakaya 2009).

Betulinik asit ve ursolik asit de selektif bir şekilde TGR5'i aktive ederler (Genet ve ark. 2009).

Çeşitli saponinlerin kolik asitten de güçlü TGR5 agonist etkileri vardır bunlardan biri de *Trigonella foenum-graecum* etken maddesi diosgenindir (Ejelonu ve ark. 2017).

Glycine max izoflavonu genisteinin kesin olmamakla birlikte TGR5 aktivasyonu etkisi olabileceği ve antienflamatuar özelliğini bu yolla gösterdiği düşünülmektedir (Chen Y. ve ark. 2019).

Tablo 12 TGR5 aktivitesini arttıran bazı bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	Etken Madde
<i>Silybum marianum</i>	Silimarın
<i>Olea europaea</i>	Oleuropein ve oleanolik asit
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Betulinik asit ve Ursolik asit
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Diosgenin
<i>Glycine max</i> (?)	Genistein

3.2.11. Transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu

Lipit metabolizmasından sorumlu enzimler ve reseptörlerin aktivitesi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin pozitif ya da negatif regülasyonu ile değiştirilebilir. Transkripsiyon faktörleri ilgili genlerin ekspresyonlarını değiştirerek etki gösterirler (Bei ve ark. 2012).

Transkripsiyon faktörleri membran reseptörleri ya da nükleer reseptörler olabilir.

3.2.11.1. SREBP regülasyonu

Sterol regüle eden element bağlayıcı proteinler (SREBP) membran reseptörleridir. Hücrel lipojenez ve lipit homeostazını regüle ederler (Shao ve Espenshade, 2012). Artmış SREBP aktivitesi plazmada LDL-kolesterol ve trigliserit miktarlarının artması, NAFLD ve insülin direnci gibi metabolik sendrom kondisyonları ile ilişkilendirilmiştir (Walker ve Näär 2012). SREBP-2 kolesterol sentezini regüle ederken, SREBP-1c yağ asidi sentezini düzenler (Mehrafarin ve ark. 2010) Nükleer reseptörler PPAR δ , FXR ve LXR SREBP-1c'yi regüle eder (Bechmann ve ark. 2012). SREBP-1c lipojenik enzimler FAS ve Asetil CoA-karboksilaz (ACC) aktivasyonundan sorumludur (Zhu, S.Y. ve ark. 2018).

Karaciğer safra sisteminde de etkili bazı bitkilerin ve etken maddelerinin SREBP'i inhibisyonları şu şekildedir:

Silimarin diyabetik sıçanlarda SREBP-1c aktivitesini azaltarak hepatik lipit akümüülasyonunu düşürür (Kheiripour ve ark. 2018).

Luteolin ve luteolin-7-O-glukoziti farelerde SREBP-1c aktivitesinin düşmesini sağlamıştır (Zang ve ark. 2016).

AMPK artışı SREBP aktivitesini inhibe eder, bu sebeple AMPK'yı arttıran bitkiler de SREBP'i inhibe eder (Li Y. ve ark. 2011; Davaatseren ve ark. 2013).

Kürkümin AMPK'yı aktive ederek SREBP-1c'yi azaltır ve karaciğerde lipit birikimini azaltır (Kang O.H. ve ark. 2013)

Allisin de AMPK artışı yoluyla SREBP'yi inhibe eder (Lu, J. ve ark. 2017).

Zeytin meyvesi de AMPK artışı yoluyla SREBP etkinliğini azaltır (Kang H. 2014). *Olea europaea* yaprak ekstresinin de SREBP-1c'yi inhibe ettiği görülmüştür, bu

etkiden oleuropein ve türevi hidroksitirozol sorumlu olabilir (Drira ve ark. 2011; Palmeri ve ark. 2016).

Trigonella foenum-graecum tohumları farelerde SREBP-1 aktivitesini düşürür (Vijayakumar ve ark. 2010). Bu etkinin sebebi içeriğindeki diosgenin maddesinin LXR α 'yı inhibe etmesi olabilir. LXR α SREBP-1c'yi aktive eder (Uemura ve ark. 2010).

Crataegus pinnatifida Bunge. Var. *major* bitkisine ait pektin polisakkaridi fare karaciğerinde SREBP-2'nin etkinliğini azaltmıştır (Zhu ve ark. 2013). *C. pinnatifida* bitkisinin yapraklarının da SREBP-1c'yi baskıladığı görülmüştür. Bu etkiden içeriğindeki flavonoidler sorumludur (Dong, P. ve ark. 2017).

Betulinik asit AMP-kinaz'ı aktivederek SREBP-1 etkinliğini azaltır (Quan ve ark. 2013). Karnosik asit hem SREBP-1 hem de SREBP-2'yi doza bağımlı bir şekilde düşürür (Xie Z. ve ark. 2017). Kamfen monoterpene de SREBP-1 aktivitesini azaltarak hipolipidemik etki gösterir (Vallianou ve Hadzopoulou-Cladaras, 2016). Biberiye bu bileşikleri taşıyan bir bitkidir (Alipour ve Saharkhiz, 2016). *Rosmarinus officinalis*'in petrol eteri ekstresi de SREBP-1c ve SREBP-2'yi inhibe etmiştir (Zhi-Shen ve ark. 2016).

Tablo 13 SREBP inhibisyonu sağlayan bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	Etken Madde
<i>Silybum marianum</i>	Silimarin
<i>Cynara scolymus</i>	Luteolin ve Luteolin-7-O-glukoziti
<i>Taraxacum officinale</i>	Luteolin ve Luteolin-7-O-glukoziti
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin
<i>Olea europaea</i>	Oleuropein ve hidroksitirozol
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Diosgenin
<i>Crataegus pinnatifida</i>	Pektin polisakkaridi, flavonoidler
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Betulinik asit, karsonik asit ve kamfen
<i>Allium sativum</i>	Allisin

D vitamini metaboliti 25-hidroksi vitamin D, VDR'dan bağımsız olarak SREBP'yi regüle eder (Asano ve ark. 2017).

3.2.11.2. NF- κ B inhibisyonu

NF- κ B (Nükleer faktör kappa B) enflamasyon ile ilgili esas transkripsiyon faktörüdür. NASH de dahil olmak üzere pek çok karaciğer hastalığında NF- κ B aktivasyonunun rolü vardır (Salamone ve ark. 2012). Kronik enflamasyon metabolik

sendromun oluşmasının anahtar nedenleri arasındadır. NF- κ B'nın inhibe edilmesi ateroskleroza sebep olan plakların oluşmasını büyük ölçüde azaltır. NF- κ B makrofajlarda lipit birikimini artırır ve aterosklerozdaki köpük hücrelerinin oluşmasına sebep olur (Baker ve ark. 2011). TGR5 NF- κ B'i antagonize ederek karaciğerdeki enflamatuvar cevabı azaltır (Wang Y.D. ve ark. 2011).

Silibin NF- κ B'yi inhibe ederek hepatik steatozu önler (Salamone ve ark. 2012).

Kürkümin NF- κ B'yi inhibe ederek NASH'de karaciğer hasarını düzeltir (Afrin ve ark. 2017).

Klorojenik asit NF- κ B sinyallerini engeller (Hwang ve ark. 2014).

Taraxacum officinale polisakkaritleri de NF- κ B'yi inhibe eder ve kloroformla oluşturulmuş hepatik hasarı önler (Park, C.M. ve ark. 2010).

Cynara scolymus içeriğindeki luteolin ve apigenin bileşiklerinin de NF- κ B'yi inhibe ettiği saptanmıştır. Enginar yaprağının NASH ve aterosklerozda gösterdiği olumlu etkilerden kısme bu mekanizma sorumlu olabilir (Mohamed S.H. ve ark. 2013; Mocelin ve ark. 2016).

Allisinin ateroskleroza önlemedeki faktörlerden biri de NF- κ B'yi inhibe etmek olabilir (El-Sheakh ve ark. 2016).

Oleanolik asit, ursolik asit NF- κ B sinyallerini inhibe eder (Ma ve ark. 2014; Kang G.D. ve ark. 2015)

Betulinik asit NF- κ B'yi inhibe ederek karaciğerde anti-fibrotik etki gösterir (Wan Y. ve ark. 2012).

Diosgenin yüksek yağlı diyetle karaciğer, kalp ve beyinde artan NF- κ B aktivitesini düşürmüştür (Binesh ve ark. 2018).

Timokinonun karaciğer hasarına karşı koruyucu olmasının sebeplerinden biri de NF- κ B inhibitörü olmasıdır (Mollazadeh ve ark. 2014).

EGCG kloroform ile oluşturulmuş toksisitede NF- κ B'yi inhibe ederek karaciğerde enflamasyon ve fibröz dejenerasyonu önler (Tipoe ve ark. 2010).

Tablo 14 NF-κB'yi inhibe eden karaciğer safra sisteminde de etkili bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	Etken madde
<i>Silybum marianum</i>	Silimarin
<i>Cynara scolymus</i>	Klorojenik asit, luteolin, apigenin
<i>Taraxacum officinale</i>	Klorojenik asit, luteolin, polisakkaritler
<i>Allium sativum</i>	Allisin
<i>Olea europaea</i>	Oleanolik asit
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Diosgenin
<i>Nigella sativa</i>	Timokinon
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Betulinik asit, ursolik asit
<i>Thea sinensis</i>	EGCG

3.2.11.3. Nrf2 regülasyonu

Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) karaciğerdeki lipid metabolizmasını ve safra asidi oluşumunu etkiler, sitoprotektif genlerin ekspresyonunu artırır (Kamisako ve ark. 2014). Aktivasyonu karaciğerde antioksidan ve hepatoprotektif özellikler gösterebilir (Das ve ark. 2012). Nrf2 öksüz nükleer reseptör SHP'yi aktive eder bu da LXRα inhibisyonu ve safra asitlerinin sentezinin azalması anlamına gelir. LXRα SREBP1c, FAS ve ACC gibi lipojenezden sorumlu reseptör ve enzimlerin aktivitesini artırır. Nrf2 hepatik steatozda artan LXRα ve ilgili lipojenik faktörlerin etkinliğini azaltır (Kay ve ark. 2011).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma silimarinin Nrf2'yi aktive ederek NASH'de olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Lee J.I. ve ark. 2010).

Kürküminin hepatoprotektif etkileri Nrf2 aktivasyonuna bağlı olabilir. Nrf2'nin kürkümin ile aktivasyonu antioksidan ve lipid akümüülasyonunu engelleyici özellikleri ile NAFDL'de karaciğer hasarını azaltmaya yardımcı olmaktadır (Yan C. ve ark. 2018).

Apigenin Nrf2'yi aktive ederek NAFDL'de lipid metabolizmasını ve oksidatif stresi inhibe eder (Feng X. Ve ark. 2017).

Klorojenik asit Nrf2'yi aktive ederek oksidatif stresi azaltır ve karaciğerde anti-fibrotik etki yapar (Shi H. ve ark. 2016).

Allisin arsenikle oluşturulmuş karaciğer hasarında Nrf2'nin etkinliğini artırarak hepatotoksiteyi azaltır (Yang D. ve ark. 2017).

Diosgenin, timokinon, karnosik asit ve luteolin de çeşitli dokularda Nrf2'yi aktive ederek hücre koruyucu, antioksidan ve antienflamatuar özellikler gösterirler (Mimura ve ark. 2011; Tang ve ark. 2011; Kundu ve ark. 2014; Abudheir 2017).

Oleanolik asit Nrf2'nin etkinliğini arttırarak tıkalı safra kanalı sebebiyle oluşan karaciğer hasarının azaltılmasına yardımcı olur (Chen P. Ve ark. 2015).

Taraxacum officinale polisakkaritleri Nrf2 vasıtasıyla antioksidan etki gösterirler (Park C.M. 2014). Karahindiba yaprak ve kök ekstraktları de Nrf2'yi güçlü bir şekilde aktive eder. Bu etkinin esas sorumlusunun taraksinik asit β -D-glukopiranozil ester olduğu düşünülmektedir (Esatbeyoglu ve ark. 2017).

Crataegus pinnatifida meyve ekstresi overleri alınmış farelerde Nrf2'yi aktive ederek serum lipid profillerini düzeltir ve oksidatif stresi azaltır (Yoo ve ark. 2016).

Tablo 15 Nrf2'yi aktive eden dislipidemi ve karaciğer-safra sisteminde etkili bazı bitkiler

Bitki	Etken madde
<i>Silybum marianum</i>	Silimarin
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin
<i>Cynara scolymus</i>	Apigenin, luteolin, klorojenik asit
<i>Taraxacum officinale</i>	Polisakkaritler, taraksinik asit β -D-glukopiranozil ester, luteolin, klorojenik asit
<i>Allium sativum</i>	Allisin
<i>Olea europaea</i>	Oleanolik asit
<i>Crataegus pinnatifida</i>	-
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Diosgenin
<i>Nigella sativa</i>	Timokinon
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Karsonik asit

3.2.11.4. Nükleer reseptörlerin regülasyonu

Gen ekspresyonunu değiştiren nükleer reseptörleri etkilemek pek çok ilaç gibi bitkisel drogların da etki mekanizmalarının önemli bir kısmını oluşturur. Vücudumuzda 48 çeşit nükleer reseptör vardır. Bu reseptörler ligandları açısından iki gruba ayrılırlar. İlk grup ligandları klasik endokrin hormonlar olan gruptur. Bu grubun ligandları glukokortikoidleri, mineralkortikoidleri, östrojenleri, androjenleri, progesteronu, tiroid hormonunu, D vitaminini ve ATRA (all-trans retinoic acid)'yı içerir. Bu grubun ligandları reseptörleri keşfedilmeden çok daha önce bulunmuş önemli endokrin

hormonlardır. İkinci grup nükleer reseptörlere ise topluca “öksüzler” denir. Bu grup reseptörler klasik endokrin reseptörlerle aynı yapıda olmaları sebebiyle keşfedilmişlerdir. Fakat keşifleri sırasında hangi ligandar ile aktive edildikleri bilinmediğinden bu isim verilmiştir. Zamanla bu reseptörlerin biyolojik fonksiyonlarının ve hangi ligandlar ile aktive edildiklerinin bulunmasıyla ilgili büyük aşama kaydedilmiştir. Bu çalışmalara yani, halihazırda bilinen reseptörlerin ligandlarının, işlevlerinin ve sinyal yollarının aranmasına “ters endokrinoloji” adı verilir (Bechmann ve ark, 2012).

Öksüz reseptörlerden ppar (α , γ ve δ) yağ asitleriyle, farnesoid X reseptör safra asitleri ile, liver X reseptörler (α ve β) kolesterolün oksisterol metabolitleri ile ve pregnan X reseptörü lipofilik xenobiyotikler ile aktive olur (Kliwer 2003).

Tablo 16 Hepatositlerdeki nükleer reseptörlerin ligandları ve görevleri - Bechmann ve ark. 2012’den değiştirilerek

Nükleer reseptör	Doğal ligand	Kimyasal ligand/agonist	Lipit metabolizmasında fonksiyonu	Glukoz metabolizmasında fonksiyonu	NAFLD’de rolü	Karaciğer yenilenmesinde rolü	Hepatik karsinogeneze rolü
PPARα	Yağ asitleri	Fibratlar	FAS ¹ regüle ederek lipojenezi; FATP’ler ² ile YA alımını; β -oksidasyon ³ yoluyla YA yıkımını düzenler;	Glikojen metabolizması ve insülin duyarlılığını kontrol eder.	Fibrat ile tedavi insülin direnci azaltır.	PPAR α olmayan farelerde geç rejenerasyon	PPAR α aktivasyonu hayvan modellerinde hepatik karsinogeneze ile ilişkilendirilmiştir.
PPARγ	Prostaglandinler	Glitazonlar	FAT/CD36 ⁴ yoluyla YA alımı ve SCD-1 ⁵ yoluyla YA metabolizmasını regüle eder.	GLUT4 ⁶ ekspresyonu ile insülin duyarlılığını regüle eder.	Hepatik PPAR γ ’sı olmayan farelerde diyete bağlı karaciğer yağlanması görülmez; Glitazon insülin direncini (İD) ve TG birikimini azaltır, adiponektini ⁷ arttırır.	Glitazonlar hepatosit proliferasyonunu inhibe ederler.	Hepatik PPAR γ ’sı olmayan farelerde karaciğer kanseri riski artar; PPAR γ hepatoma hücrelerinde hücre döngüsünü duraklatmayı sağlar.
PPARδ	Yağ asitleri	Glitazonlar; GW501516	SREBP-1c ⁸ regülasyonu ile lipojeneze	Glikolizi indükler	Agonistleri ile tedavi farelerde karaciğer yağlanmasını önler.	Agonistleri ile tedavi farelerde karaciğer yenilenmesini arttırır.	Hepatomalarda COX2 ekspresyonunu etkiler.
FXR	Safra asitleri	Kenodeoksikolik asit (CDCA); GW4064	SREBP-1c regülasyonu ile lipojeneze; SHP ⁹ yoluyla VLDL oluşumunun regülasyonu	Glukoneojenezi regüle eder.	SHP miktarı artar; FXR’ı olmayan farelerde steatoz oluşur.	Kısmi hepatektomiden sonra karaciğerin yenilenmesini sağlar;	FXR’ı olmayan fareler hepatik tümör geliştirir.

Nükleer reseptör	Doğal ligand	Kimyasal ligand/agonist	Lipit metabolizmasında fonksiyonu	Glukoz metabolizmasında fonksiyonu	NAFLD'de rolü	Karaciğer yenilenmesinde rolü	Hepatik karsinogenezde rolü
LXRα	Hidroksisteroller	T0901317; GW3965	SREBP-1c, SCD-1, FAS ile lipojenez ve kolesterol metabolizmasını regüle eder.	Agonistleri insülin reseptör, GLUT4 ve IRS ¹⁰ ekspresyonunu regüle ederek insülin duyarlılığını artırır.	Hepatik lipojenezi artırır.	Kısmi hepatektomiden sonra azalmış aktivite	Bilinmiyor
VDR	(1),25-Hidroksi-vitamin D3	Kalsitriol türevleri	PPARα sinyallerini baskılar; direkt etkileri bilinmemektedir	PPARα sinyallerini baskılar; direkt etkileri bilinmemektedir.	VDR'si olmayan fareler steatoz geliştirir; VDR diyetle oluşan steatoza karşı koruyucudur.	D vitamini eksikliği karaciğer rejenerasyonunu engeller.	VDR polimorfizmi ¹¹ hepatik karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir.
LRH1	Fosfolipitler	Dilauroil fosfatidil-kolin (DLPC)	SHP'yi baskılayarak VLDL sentezini etkiler;DLPC ile tedavi SREBP-1c, FAS, ACC-2 ¹² ve SCD-1 ekspresyonunu <i>in vivo</i> olarak baskılar.	DLPC ile tedavi <i>in vivo</i> hepatik glukojenezi azaltır ve insüline cevabı iyileştirir.	DLPC hepatik TG ve YA birikimini azaltır.	Potansiyel proliferasyon etkisi; tam olarak bilinmiyor.	Bilinmiyor; SHP'yi baskılaması tümör büyümesine sebep olabilir.

Açıklama : 1)FAS yağ asidi sentezini katalize eden enzimdir. 2) FATP'ler hücreye yağ asidi alımı ve aktivasyonunda görev alan bir protein ailesidir. 3)β-oksidasyon yağ asitlerinin enerji için yıkımında en önemli yoldur. 4) FAT/CD36 uzun zincirli yağ asitlerinin adipoz ve kas dokusuna alınmasından sorumlu membran reseptörüdür. 5) SCD-1 YA metabolizmasını katalizleyen bir endoplazmik retikulum enzimidir. 6) GLUT4 normalde insülin ile stimüle edilerek glukoz taşınmasını sağlar. 7)Adiponektin glukoz seviyelerini ve yağ asidi yıkımını regüle eden bir protein hormondur. 8) SREBP-1c normalde insülin ile stimüle olarak glikolizi ve lipojenezi artırır. 9) SHP glukoz ve kolesterol metabolizmasında önemli rol oynayan öksüz sınıftan bir nükleer reseptördür. Hepatik lipit alımı, atımı ve sentezini regüle eden reseptörlerden biridir. SHP'nin FXR tarafından indüksiyonu karaciğerde yağ asidi sentezini azaltır (Armstrong ve Guo 2017). 10) IRS insülin cevabında önemli bir ligandır. 11) VDR genindeki varyasyonlar çeşitli kanserlere yol açabilmektedir (Falletti ve ark. 2010). 12) ACC-2 kolesterol sentezinde görevli bir enzimdir.

PPAR regülasyonu

PPAR (Peroxisome proliferator – activated receptors) kolesterol ve glukoz homeostazında çok önemli rol oynayan nükleer reseptörlerdir. Serbest yağ asitleri ve endojen ligandlar ile aktive edilirler. Aktive edildikten sonra DNA'daki primer metabolizmayı harekete geçiren genlerin ifade edilmesini artırırlar. Bu da lipoproteinlipaz (LPL) ve membran glukoz taşıyıcılarının (GLUT) üretimini çoğaltır. PPAR'ın değişik alt tipleri farklı etkiler yaratır (Rau ve ark 2006).

PPAR α karaciğer, kas, böbrek ve kalpte bulunmakla birlikte daha çok karaciğerde etkisini gösterir ve hepatik yağ asitlerinin dolaşımdaki lipoproteinlerden alınmasını ve bunun sonucunda LDL serum oranlarının düşmesini sağlar. Fibrat tipi lipid düşürücü ilaçlar PPAR α 'yı hedefleyerek etkilerini gerçekleştirirler. Bu tür ilaçlar trigliseritlerin azalmasını ve HDL'nin artmasını da sağlarlar. Bu reseptörü olmayan fareler normal diyetle beslendiklerinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken; aç bırakıldıklarında ya da yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde çok büyük ölçüde lipid depolarlar. Bu da bu reseptörün adipoz dokudaki adapte etme özelliğini göstermektedir. Fakat bu reseptörün kardiyak dokuda fazla aktivasyonu yağ asidi oksidasyonunu artırır, glukoz taşınması ve kullanımını azaltır. Bu semptomlar diyabetik kalbin gösterdiği belirtilerdir. PPAR α 'nın kardiyomiyopatide rolü olduğu anlaşılmaktadır. Fakat fibratlarla tedavi bütüne bakıldığında kardiyovasküler hastalıklar için olumludur çünkü trigliserit miktarını düşürdüğünden kalpte ve damar duvarlarında yağ birikimini azaltır (Lee C.H. ve ark 2003; Rau ve ark 2006).

PPAR γ daha çok adipoz dokuda etkilidir ve makrofajlarda da bolca bulunur. Adiposit farklılaşması, lipid depolanması ve glukoz homeostazı ile ilgili görevleri vardır. Serbest yağ asitleri ve glukozun hücre alımını artırır. Lipotoksititeyi ve insülin direncini azaltır. İnsülin duyarlılığını artırma mekanizmasının bir parçasının plazmadaki serbest yağ asidi ve TNF α miktarını azaltmak olduğu düşünülmektedir. Serbest yağ asitleri ve TNF α insülin direncini artırır. Glitazon türü PPAR γ agonistlerinin tip2 diyabette kullanılabilir etkileri vardır. PPAR γ reseptörü olmayan fare embriyoları gebeliğin 10. gününde ölürlür; bu da reseptörün adipojeniz için mutlak gerekliliğini ortaya koymaktadır (Lee C.H. ve ark 2003; Rau ve ark 2006). PPAR γ LXR α 'yı aktive etme yolu ile ateroskleroza önler (Lin X.L. ve ark. 2017).

PPAR δ her dokuda bulunur ve kas dokusunda en çok bulunan PPAR'dır. Yeni çalışmalar, PPAR δ 'nın VLDL varlığında aktive olarak trigliserit metabolizmasında önemli rol oynadığını göstermektedir. PPAR δ reseptörü olmayan fare embriyoları gebeliğin erken bir evresinde ölürlür. Hayatta kalan ufak kısım ise yağ kitlesinde azalma gösterirler. Sadece adipositlerinde bu reseptör kaldırılmış hayvanlarda ise bu etki görülmemiştir. Bu da reseptörün adipoz dokuyla ilgili bir etkiden çok sistemik bir fonksiyonu olabileceğini göstermiştir. Bu reseptörün sentetik bir agonist ile aktivasyonu insüline dirençli maymunlarda lipid profilini düzeltmiştir. LDL, açlık trigliserit ve

insülin düzeyleri düşerken HDL düzeyi artmıştır (Lee C.H. ve ark 2003; Rau ve ark 2006).

Tablo 17 Bitkisel drogların PPAR aktivasyonuna göre taranması - Rau ve ark. 2006'dan değiştirilerek

LATİNCE İSMİ	TÜRKÇE İSMİ	İNGİLİZCE İSMİ	FAMİLYA	DROG ADI	PPAR AKTİVATÖR
<i>Alisma plantago-aquatica</i> L.	çobandüdüğü	ze xie	Alismataceae	Alismatis rhizoma	α/γ
<i>Allium cepa</i> L.	soğan	onion	Alliaceae	Allii cepae bulbus	-
<i>Allium sativum</i> L.	sarımsak	garlic	"	Allii sativi bulbus	γ (Kim ve ark. 2011; Morihara, Ide & Weiss 2010)
<i>Allium ursinum</i> L.	ayı sarımsağı	bear garlic	"	Allii ursini herbe	-
<i>Angelica archangelica</i> L.	melekotu	angelice	Apiaceae	Angelicae radix	γ
<i>Daucus carota</i> L.	havuç	carrot	"	Dauci carotae flos Dauci carotae radix	- γ (El-Houri ve ark, 2006)
<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	pervane çiçeği	madagascar periwinkle	Apocynaceae	Vincae roseae herba	$\alpha/\gamma/\delta$
<i>Ilex paraguariensis</i> St.-Hil.	mate	mate	Aquifoliaceae	Mate folium	-
<i>Acarus calamus</i> L.	eğir	calamus	Araceae	Calami rhizoma	α/γ
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr.&Maxim.)Maxim.	Sibirya ginsengi	Siberian ginseng	Araliceae	Eleutherococci radix	α/γ
<i>Panax ginseng</i> C. Meyer	ginseng	ginseng	"	Ginseng radix	γ
<i>Calendula officinalis</i> L.	aynısafa	marigold	Asteraceae	Calendulae flos	-
<i>Cynara scolymus</i> L.	enginar	artichoke	"	Cynarae herba	-
<i>Senecio fuchsii</i> C.C. Gmel.	yakupotu	wood ragwort	"	Senecionis f. herba	-
<i>Silybum marianum</i> (L.)	meryemana diken	blessed milkthistle	"	Cardui mariae fructus	α/γ
<i>Tabebuia impetiginosa</i> (Martius ex DC.) Standley	-	lapacho	Bignoniaceae	Tabebuiae cortex	γ
<i>Betula pendula</i> Roth.	huş ağacı	Birch	Betulaceae	Betulae cortex Betulae folium	- -
<i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) p. Mill.	hint inciri	barbary fig	Cactaceae	Optuniae f.i. platycladus	-
<i>Codonopsis pilosula</i> (Franch.) Nannf.		dang sheng	Campanulaceae	Codonopsis radix	-
<i>Vaccinium myrtillus</i>	yaban mersini	whortleberry	Ericaceae	Myrtilli folium	γ
<i>Euphorbia balsamifera</i> Ait.	-	balsam spurge	Euphorbiaceae	Euphorbiae stipites	γ
<i>Jatropha curcas</i> L.	hint fındığı	barbados nut	"	Stipes jatrophae	$\alpha/\gamma/\delta$
<i>Galega officinalis</i> L.	keçisedefi	professor-weed	Fabaceae	Galagae herba	-
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	fasulye	bean pod	"	Phaseoli fructus sine semen	-
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	çemen otu	fenugreek	"	Foenugraecii semen	γ (Mohammadi ve ark. 2016)
<i>Gentiana lutea</i> L.	centiyan	gentian	Gentianaceae	Gentianae radix	γ
<i>Hamamelis virginiana</i> L.	cadı fındığı	witchhazel	Hamamelidaceae	Hamamelidis folium	-
<i>Juglans regia</i> L.	ceviz	walnut	Juglandaceae	Juglandis nucis cortex	-
<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	kimyon	cumin	Myrtaceae	Cumini fructus	γ
<i>Lavandula angustifolia</i> P. Mill.	lavanta	lavender	Lamiaceae	Lavandulae flos	Γ
<i>Origanum majorana</i> L.	kekik	marjoram	"	Majoranae herba	α/γ
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl.	tarçın	cinnamon	Lauraceae	Cinnamomi cortex	Γ

LATİNCE İSMİ	TÜRKÇE İSMİ	İNGİLİZCE İSMİ	FAMİLYA	DROG ADI	PPAR AKTİVATÖR
<i>Olea europea</i> L.	zeytin	olive	Oleaceae	Oleae folium	Γ
<i>Harpagophytum procumbens</i> (burch.) DC.	şeytan pençesi	devil's claw	Pedaliaceae	Harpagophyti radix	-
<i>Armeria maritima</i> (P. Mill.) Willd.	çin karanfili	trift seapink	Plumbaginaceae	Ameriae m. herba	α/γ
<i>Zea mays</i> L.	mısır	corn silk	Poaceae	Matdis stigmata	α/γ
<i>Adiantum capillus-veneris</i> L.	venüs saçı	Common maidenhair	Pteridaceae	Capili veneris herba	α/γ
<i>Nigella sativa</i>	Çörek otu	Black cumin	Ranunculaceae	Nigellae sativae semen	γ (Woo ve ark. 2011)
<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	koyunotu	churchsteeples	Rosaceae	Agrimoniae herba	Γ
<i>Sanguisorba ancistroides</i> (Desf.) Ces.	çayır düğmesi	di yu	"	Sanguisorbae radix	-
<i>Sorbus aucuporia</i> L.	kuş üvezi	sorb	"	Sorbi aucuporiae fructus	-
<i>Rosa caniana</i> L.	kuşburnu	dog rose	"	Rosae pseudofructus	-
<i>Rubus ideaus</i> L.	ahududu	raspberry	"	Rubi ideai folium	α/γ
<i>Coffea arabica</i> L.	kahve	coffee	Rubiaceae	Coffeae semen tosta	-
<i>Morinda citrifolia</i> L.	çalhint dutu	Indian mulberry	"	Morindae radix	-
<i>Citrus aurantium</i> L.	portakal	orange	Rutaceae	Aurantii flos	-
<i>Populus nigra</i> L.	kara kavak	poplar	Salicaceae	Populi gemame	Γ
<i>Capsicum frutescens</i> L.	biber	chili	Solanaceaea	Capsici fructus	α/γ
<i>Lycium chinense</i> P. Mill.	goji	chinese desert-thorn	"	Lycii radialis cortex	-
<i>Theobroma cacao</i> L.	kakao	cacao	Sterculiaceae	Caco cortex	α/γ/δ
<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze	çay	tea	Theaceae	Theae folium	-
<i>Urtica dioica</i> L.	ısırganotu	stinging nettle	Urticaceae	Urticae folium	α/γ
<i>Curcuma longa</i> L.	zerdeçal	tumeric	Zingiberaceae	Curcumae longae rhizoma	Γ
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	zencefil	ginger	"	Zingiberiz rhizoma	Γ

Silybum marianum'a ait izolilubin A flavanolignanı PPAR γ agonistidir (Pfersch-Wenzig ve ark. 2014). *Silybum marianum*'dan silimarin elde edilmesi sırasında oluşan yan ürün olan yağın farelerde PPAR α etkinliğini arttırdığı bulunmuştur. Bu yağ esansiyel yağ asitleri, fosfolipitler, steroller ve E vitamini açısından zengindir (Zhu S. ve ark. 2018). Öte yandan başka bir çalışma silimarinin hiplipidemik etkisinin PPAR α 'ya bağlı olmadığını göstermiştir (Orolin ve ark. 2007). *Silybum marianum* bitkisinin içeriğindeki flavanolignan dışı bileşikler PPAR α 'yı aktive edebilir.

Luteolin adipositlerde PPAR γ 'yı aktive eder (Ding ve ark. 2010). Klorojenik asit PPAR α etkinliğini artırır (Wan, C. W. ve ark. 2013).

Taraxacum officinale'nin toprak üstü kısımları(yaprak çiçek ve sapları) PPAR γ 'yı aktive etmiştir (Wirngo ve ark. 2016).

Sarımsak organosülfürü alliin PPAR γ 'yı aktive eder (Shi ve ark. 2017). Alliin'in parçalanma ürünü olan allisin de PPAR γ 'yı aktive ederek LXR α ateroskleroza önler (Lin X.L. ve ark. 2017).

Kürkümün PPAR γ 'nın etkinliğini azaltır (Jacob ve ark. 2007).

Olea europaea'nın oleuropein etken maddesi PPAR α , γ ve δ 'ya bilinen ligandlardan farklı bir şekilde bağlanır (Huang ve ark. 2010). In vitro bir çalışma oleuropeinin PPAR γ 'yı inhibe ederek anti-adipojenik etkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada oleuropein PPAR α ve PPAR δ 'ya etki etmemiştir (Svobodova ve ark. 2014). *Olea europaea*'nın başka bir bileşiği olan oleanolik asidin PPAR α etkisini artırıyor olabileceği görülmüştür (Lee H.K. ve ark. 2006). Zeytin meyvesinin ekstresi ile yapılan bir çalışmada da PPAR α 'nın aktivitesini artırıcı etki bulunmuştur (Kim, M.S. ve ark. 2014).

Trigonella foenum-graecum sıçanlarda PPAR γ 'yı aktive eder (Mohammadi ve ark. 2016). Bu etki içeriğindeki diosgeninden kaynaklanır (Sangeetha ve ark. 2013).

Nigella sativa'nın aktif bileşiği timokinonun PPAR γ aktivitesini arttırdığı bulunmuştur (Woo ve ark. 2011).

Crataegus pinnatifida farelerde PPAR α 'yı aktive ederek hiperlipidemiye düşürmüştür (Niu ve ark. 2011).

Rosmarinus officinalis PPAR γ 'yı aktive eder, bu etkisinden içeriğindeki fenolik diterpen bileşikler karnosik asit ve karnosol sorumludur (Rau, Wurligs, Paulke ve ark. 2006).

Thea sinensis etken maddesi EGCG PPAR α aktivitesini artırır (Zhang S. ve ark. 2014). Yeşil çay kateşinlerinin adipoz dokuda PPAR δ aktivitesini de arttırdığı bulunmuştur (Yan, J. ve ark. 2013). EGCG aynı zamanda PPAR γ aktivitesini azaltmıştır, bu da anti-adipojenik etki sağlar (Suzuki ve ark. 2016).

LXR regülasyonu

LXR (Liver x receptors) steroller ile aktive olur ve lipid metabolizması ve enflamasyonda önemli rol oynarlar. Bu iki faktör aterosklozusun oluşmasında başlıca faktörlerdir (Joseph ve ark 2003). Retinoid x reseptör (RXR) ile heterodimer

oluştururlar. Bu reseptör yanıtını daha ayrıntılı hale getiren interaksiyonlardan biridir (Beltowski, 2008).

LXR α SREBP-1c'yi aktive ederek lipojenezi artırır. SREBP-1c lipojenik enzimler FAS ve Asetil CoA-karboksilaz (ACC) aktivasyonundan sorumludur (Zhu, S.Y. ve ark. 2018). LXR α daha çok lipit metabolizmasıyla ilgili dokular olan karaciğer, bağırsak ve yağ dokusunda bulunur. LXR β ise daha çok immün sistem, pankreas ve iskelet kasında bulunur (Yin ve ark. 2017). LXR aktivasyonu HDL-kolesterolü artırır (Kannisto ve ark. 2013).

Silybum marianum'dan silimarin elde ederken yan ürün olarak ortaya çıkan; esansiyel yağ asitleri, fosfolipitler, steroller ve E vitamini açısından zengin yağ (SMO) LXR α aktivitesini azaltır (Zhu, S. Y. ve ark. 2018).

Luteolin LXR inhibisyonu ile SREBP-1c aktivitesini azaltarak NAFLD'de olumlu etkiler gösterir (Yin ve ark. 2017).

Kürküminin LXR üzerine etkisiyle ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır. Bunun sebebi doz farklılıkları ve değişik hücre tiplerinde farklı etkiler olabilir. In vivo olarak adipositlerden kolesterol akışını PPAR γ -LXR α yolu ile doza bağımlı bir şekilde arttırdığı bulunmuştur. Bu çalışma kürküminin LXR α aktivitesini arttırdığını söylemektedir (Dong, S. ve ark. 2011). Öte yandan yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyetle beslenmiş farelerde artan LXR α beraberinde getirdiği SREBP-1c artışı ve hepatik steatoz kürkümin varlığında azalmıştır. Bu deney NAFLD'de LXR α ile oluşan lipit akümüülasyonunun kürkümin ile azaltılabileceğini göstermiştir (Yan C. ve ark. 2018). Makrofajlarda ise AMPK yolu ile LXR α etkinliğini arttırmıştır. Ateroskleroza sebep olan köpük hücrelerinin oluşumu böylece engellenir (Sáenz ve ark. 2018).

Allisin de PPAR γ /LXR α 'yı aktive ederek ateroskleroza sebep olan ve makrofajların oluşturduğu köpük hücrelerinde lipit birikimini azaltır. Bu da ateroskleroza sebep olan plakların büyümesini engeller (Lin X.L. ve ark. 2017). Sarımsak ekstresi bağırsakta da LXR α etkinliğini artırır (Mohammadi ve Oshaghi 2014).

Betulinik asit LXR α 'yı inhibe ederek adipojenezi azaltır (Abu-Taweel ve ark. 2019).

Diosgenin karaciğer HepG2 hücrelerinde LXR α 'yı inhibe ederek plazma ve hepatik trigliseritleri azaltır (Uemura ve ark. 2010).

EGCG PPAR γ ve LXR α etkinliğini azaltır (Suzuki ve ark. 2016).

Tablo 18 LXR'ı etkileyen karaciğer-safra sistemi üzerine de etkili bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	Etken madde	LxR üzerine etki
<i>Silybum marianum</i>	SMO	LXR α ↓
<i>Cynara scolymus</i>	Luteolin	LXR↓
<i>Taraxacum officinale</i>	Luteolin	LXR↓
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin	LXR α regülasyonu
<i>Allium sativum</i>	Allisin	LXR α ↑
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Diosgenin	LXR α ↓
<i>Thea sinensis</i>	EGCG	LXR α ↓
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Betulinik asit	LXR α ↓

FXR regülasyonu

FXR safra asidi ile aktive olur; safra asidi, lipid, glukoz ve lipoprotein metabolizmalarını etkiler. Karaciğerde FXR aktivasyonu yağ asidi sentezi, lipojenez ve glukojenezi azaltır. Kaslarda aktivasyonu da serbest yağ asidi sentezini azaltır. FXR aktivasyonu sıçanlarda karaciğer ve kas dokusunda yağ depolanmasını azaltır, vücut ağırlığını düşürür ve insülin direncini azaltır (Cipriani ve ark. 2010). FXR aktivasyonunun lipid metabolizması üzerine olumsuz etkisi plazma HDL düzeylerini düşürebilmesidir. Karaciğer-safra sistemide de safra asidi sentezini inhibe ettiğinden hem safra akışını hem de kolesterol atımını yavaşlatması sebebiyle olumsuz etkiler doğurabilir (Fiorucci ve ark, 2010). FXR'ın görevlerinden biri de fazla safra asitlerinin oluşturduğu karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif etki sağlamaktır (Carter ve ark. 2007). FXR da RXR ile heterodimer oluşturur (Kemper ve ark. 2009). FXR ve LXR lipid metabolizmasında birbirini dengeleyici görevler üstlenir (Kalaany ve Mangelsdorf 2006).

Silimarin FXR'ı aktive ederek farelerde diyetle oluşturulmuş obezitenin etkilerini düzeltmeye yardımcı olur. İnsülin direnci, dislipidemi ve enflamasyonu düzeltir. Safra asitinin bozulmuş sentez ve taşınmasını düzeltir (Gu ve ark. 2016).

Klorojenik asit FXR miktarını değiştirmez, fakat asetilasyonunu azaltır. Asetilasyon FXR'ın RXR ile heterodimerizasyonunu, DNA'ya bağlanmasını, gen ekspresyonunu değiştirmesini engeller (Kemper ve ark. 2009; Zhu L. ve ark. 2018).

Kürkümin karaciğerde FXR aktivitesini artırır ve hepatik seatozu önler (Lu, C. ve ark. 2015).

Oleanolik asit FXR'a bağlanarak, bu reseptörün oluşturduğu gen ekspresyonunu modüle eder (Pollier ve Goossens, 2012). Başka bir çalışmada ise oleanolik asidin safra asidi metabolizmasından sorumlu TGR5'i aktive ettiği fakat FXR'a etki etmediği sonucuna varılmıştır (Sato ve ark 2007).

EGCG in vitro olarak bağırsakta FXR'ı aktive ederken, karaciğerde etmez. Kendi başıyken modülatör etki gösterir fakat diğer agonistlerin etkisini inhibe eder (Li, G. ve ark. 2012).

Tablo 19 FXR'ı etkileyen karaciğer-safra sistemi üzerine de etkili bitkiler ve etken maddeleri

Bitki	Etken madde	FXR üzerine etki
<i>Silybum marianum</i>	Silimarin	FXR ↑
<i>Cynara scolymus</i>	Klorojenik asit	FXR asetilasyonu ↓
<i>Taraxacum officinale</i>	Klorojenik asit	FXR asetilasyonu ↓
<i>Curcuma longa</i>	Kürkümin	FXR ↑
<i>Olea europaea</i>	Oleanolik asit	FXR modülasyon ↑ (?)
<i>Thea sinensis</i>	EGCG	Bağırsakta FXR ↑, karaciğerde FXR'ı etkilemez, diğer agonistlerin etkisini ↓

VDR regülasyonu

Vitamin D reseptörü (VDR) de RXR ile heterodimer oluşturan bir nükleer reseptördür. Tüm dokularda bulunur; insan ve fare genomunun %3'ü VDR tarafından regüle edilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazını da içeren çok geniş görevleri olan VDR karaciğer hücrelerinde nispeten az bulunmaktadır. Buna rağmen VDR işlevindeki

değişiklikler dislipidemi ve çeşitli karaciğer hastalıkları beraberinde getirir (Bozic ve ark. 2016). Yapılan çalışmalar VDR reseptöründeki alterasyonların yüksek LDL ve düşük HDL'ye sebep olabileceğini göstermiştir (Al-Daghri ve ark. 2014). Hepatik steatozda VDR'in rolü ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Kimi kaynaklara göre VDR aktivasyonu karaciğer yağlanması önlemektedir (Bechmann ve ark. 2012). Öte yandan başka bir çalışma sonucu yüksek yağlı diyetle oluşmuş karaciğer yağlanmasında ise VDR'nin olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre VDR yokluğu NAFLD oluşturulmuş farelerde karaciğerde lipit akümüülasyonunu durdurarak hepatik statozun önüne geçer (Bozic ve ark. 2016).

VDR'nin lipit ve karaciğer üzerine etkileri üzerine kesin bilgiler olmadığından bitkisel drogların VDR'yi regüle etmelerinin sonuçları da bu açılardan kesin bilinmemektedir.

Kürkümin bir VDR agonistidir (Bartik ve ark. 2010).

Silibin ise Nrf2/ARE yoluyla VDR ve RXR'ın aktivitesini artırır (Zou ve ark. 2017).

LRH-1 regülasyonu

LRH1 (Liver receptor homolog – 1) kolesterolün geri taşınması, safra asidi homeostazı ve steroid yapımında etkisi olan bir öksüz nükleer reseptördür. RXR ile heterodimer oluşturmadan monomer olarak DNA'ya bağlanır. LRH1 enterohepatik safra asidi siküülasyonunu etkilediğinden kolesterol homeostazında önemli rolü vardır. Kolesterolün HDL tarafından periferel dokulardan karaciğere taşınması olan kolesterol geri taşınmasında LRH1'in de etkisi vardır. LXR'lar ve FXR yoluyla kolesterol geri taşınmasında dolaylı etkisi bulunan CETP'in aktivitesini hem azaltıp hem de çoğaltabilir (Fayard ve ark. 2004).

LRH1 aktivitesinin modülasyonu değişik sonuçlar oluşturulmaktadır. Bitkisel kaynaklı ve diğer ligandların LRH1 üzerinden gösterdiği etkinin anlaşılması için daha fazla çalışma gerekmektedir (Fayard ve ark. 2004; Stein ve ark. 2014).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Literatür araştırmasına ek olarak bu tezde üzerinde durulan bazı drogların aktarlardan alınan örnekleri üzerinde teşhis çalışmaları yapılmıştır.

İncelenen örnekler İstanbul'un Beşiktaş, Kadıköy ve Fatih ilçelerindeki 3 aktardan alınmıştır.

Droglar seçilirken hem karaciğer-safra sistemi ve dislipidemide kullanımına dair çalışmalar olan, karıştırmaya müsait ve aktarlarda bu amaçla satılanlar tercih edilmiştir.

	<i>Cynara solymus</i>	<i>Taraxacum officinale</i>	<i>Curcuma longa</i>
Örnek 1	Kadıköy – Nisan 2013	Kadıköy – Nisan 2013	Kadıköy – Nisan 2013
Örnek 2	Fatih - Nisan 2013	Fatih - Nisan 2013	Fatih - Nisan 2013
Örnek 3	Beşiktaş – Nisan 2013	Beşiktaş – Nisan 2013	Beşiktaş – Nisan 2013

Kullanılan mikroskop: Leitz SM-LUX

4.1. *Cynara scolymus* ile ilgili teşhisler

Avrupa Farmakopesi'nde makroskobik, mikroskobik, ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp ve total kül miktar tayinleri bulunmaktadır. Buradaki metodlardan yola çıkarak analizler yapılmıştır (Eropean Pharmacopoeia, 2014, pp.1154-1156).

Cynarae folium, drog olarak kullanılan kısmı olan rozet yapraklar için teşhisler şu şekildedir.

Makroskobik özellikler:

Tam yapraklar 70 cm uzunluğuna ve 30 cm genişliğine ulaşabilir.

Lamina tepesi her iki taraftan da 1-2 cm derinliğinde petiollere ayrılmıştır. Lamina tabanı pinnat şekilde parçalanmıştır ve her parça belirgin olarak dentat kenarlıdır, tepe kısmı ise incelmıştır. Diken bulunmamaktadır.

Laminanın üst yüzeyi yeşil renklidir ve beyazımsı tüylerle kaplıdır. Alt yüzeyi soluk yeşil veya beyazdır. Yoğun, uzun, yumuşak ve birbirine karışmış tüyler vardır. Yaprak sapı ve ana damar üst yüzde yassı şekildedir. Alt yüzde ise boyuna yönde kabarık ve çıkıntılıdır. Her iki yüzde de göze çarpan tüyler vardır.

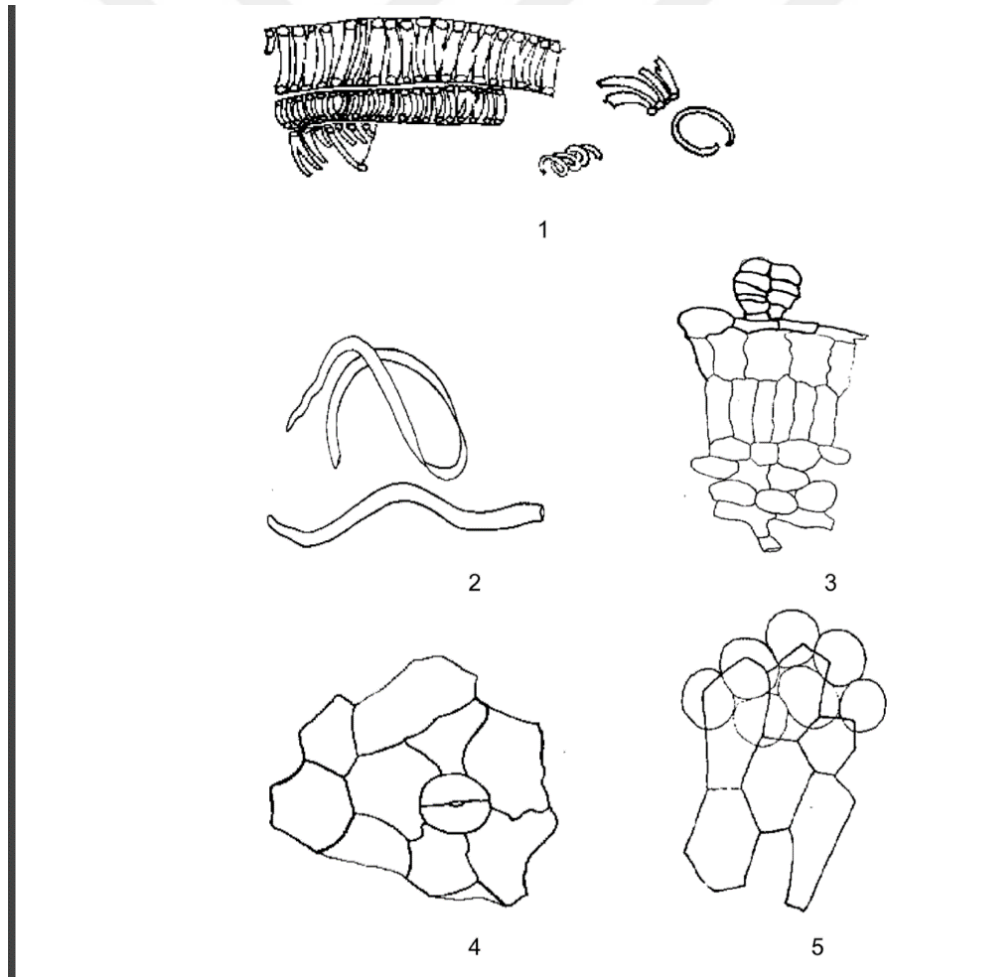
Mikroskopik özellikler:

Yeşil gri renkte bir tozdur. Mikroskopta Kloralhidrat R kullanılarak incelenir.

Toz, yaprak epidermasına ait parçalar taşır. Üst epidermadaki hücrelerin hücre duvarları düz veya hafifçe dalgalı iken, alt epiderma hücrelerinin hücre duvarları daha dalgalıdır. Üst ve alt epidermada bol miktarda anomositik stoma vardır.

Yaprak sapı ve damarlara ait bol miktarda iletim dokuları görülür. Nadiren kısa saplı, tek veya iki sıra genişliğinde hücreden oluşmuş baş kısmı bulunan salgı tüylerine rastlanır.

Yoğun olarak örtü tüyü bulunur. Bu tüyler çok hücreli ve tek sıralıdır. Çoğunlukla sap kısımları kısa, fakat uç kısımdaki hücreleri uzun, dar ve bükülmüş olarak görünür.



Şekil 11 Avrupa Farmakopesinde *Cynara scolymus* için mikroskopik teşhis öğeleri: 1. İletim dokusu 2. Örtü tüyü 3. Salgı tüyü 4. Stoma ve stoma komşu hücreleri 5. Üst epidermanın yüzey görünüşü (Avrupa Farmakopesi'nden değiştirilerek alınmıştır.)

İnce Tabaka Kromatografisi:

Test solüsyonu: 2g toz edilmiş droga 20ml etanol (%60 V/V) eklenir.

2 saat boyunca arada karıştırarak bekletilir. Süzülür

Referans solüsyonu: 5mg luteolin-7-glukozid ve 5 mg klorojenik asit CRS matanolde çözülür ve 10 ml'ye seyreltilir.

Plaka: İTK silika jel plaka (5-40µm) ya da İTK silika jel plaka (2-10µm)

Mobil faz: Asetik asit, susuz formik asit, su, etil asetat (11:11:27:100 V/V/V/V)

Uygulama: 10µl ya da 2µl bantlar halinde

İlerleme 13cm ya da 6cm'lik yol üzerinde

Kurutma: Havada

Teşhis: Plakayı 5dk boyunca 100°C'ye ısıtın. Difenilborik asit amminoetil esterin metanoldeki 10g/l 'lik solüsyonunu plakaya püskürtün; ardından makrogol 400'ün metanoldeki 50g/l'lik solüsyonunu püskürtün. UV altında 365nm'de inceleyin.

Sonuçlar : Test solüsyonunda ve referans solüsyonunun oluşturduğu lekeler haicinde lekeler de görülebilir.

Plağın üst kısmı	
	Açık mavi floresan bir leke
Luteolin-7-glikozid: sarı veya turuncu floresan bir leke	Sarı veya turuncu floresan bir leke (Luteolin-7-glikozid)
Klorojenik asit: Açık mavi floresan bir leke	Açık mavi floresan bir leke (Klorojenik asit)
Referans Çözelti	Test Çözeltisi

Total kül: Max %20 olmalıdır.

Kurutmada kayıp: Max %12. Toz edilmiş 1g drogun 100-105°C'de 2 saat etüvde kurutulmasıyla belirlenir.

4.2. *Taraxacum officinale* ile ilgili teşhisler

Avrupa Farmakopesi'nde makroskobik, mikroskobik, ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp ve total kül miktar tayinleri bulunmaktadır. Buradaki metodlardan yola çıkarak analizler yapılmıştır. (Eropean Pharmacopoeia, 2014, pp.1223-1224)

Toprak üstü kısımları ve/veya kökleri drog olarak kullanılır; *Taraxaci radix cum herba*.

Makroskobik özellikler:

Toprak altı kısımları yüzeyinde boyuna oyuklar içeren 2-3 cm uzunluğundaki kahverengi-siyah parçalardan oluşur. Köklerin toprak üstünde kalan kalınlaşmış kısımları dairesel biçimde birbirine yakın formasyon oluşturan yapraklardan ötürü pek çok yara içerir.

Geçiş bölgesi grimsi-beyaz ya da kahverengi korteks içinde halka halka lateks salgılayan iletim demetleri ve gözenekli radyat olmayan odun içerir.

Yaprak parçacıkları yeşil, düz ve sık tüylüdür. Buruşmuş haldedirler ve orta damar belirgindir. Kenarları belirgin şekilde dentat lamina büzüşmüş durumdadır.

İçi boş sapların üzerinde tek başına duran çiçek başları yeşil involukrum, sarı çiçekçikleri çevreleyen yapraksı yıldız biçiminde brakteden oluşur. Beyaz, ipeksi, dışa doğru açılan seyrek ipliksi tüyleri (papus) olan akenler de görülebilir.

Mikroskopik özellikler:

Drog toz haline getirilir. Tozun rengi sarımsı kahverengidir. Mikroskopta Kloralhidrat R kullanılarak incelenir.

Toz şu belirleyici karakterleri içerir:

Duvarları ince, düzleşmiş peridermis; köklerdeki ağ biçimindeki odun boruları;

Dallanmış olan lateks salgılayan iletim demetleri içeren parenkima parçaları;

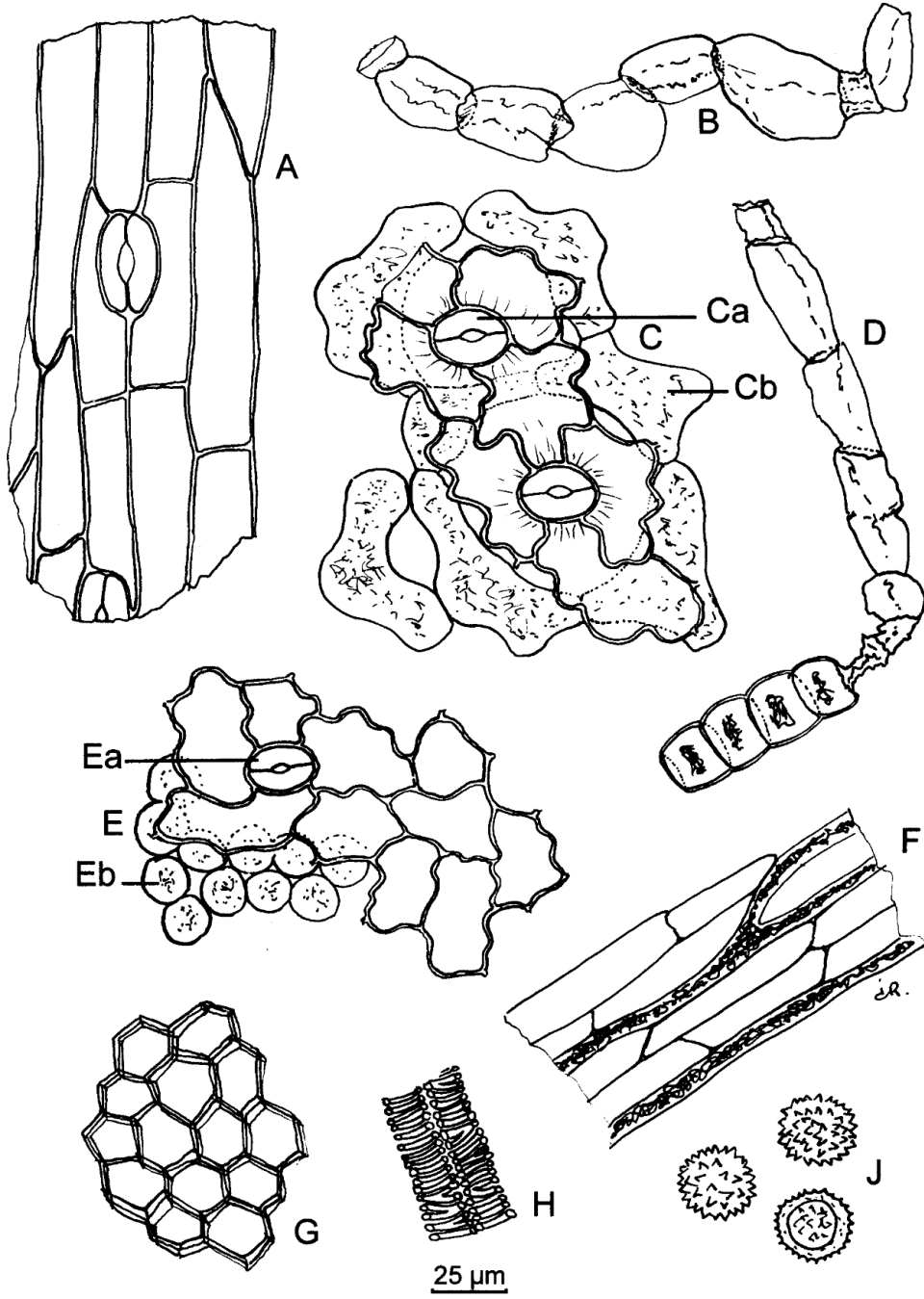
Düzensiz hücreli stomalar, kenetli hücreli epidermis, genellikle sık bulunan uzamış uca doğru daralan çok hücreli örtü tüyleri içeren yaprak parçaları;

Palisad parenkimasının eşlik ettiği yaprağın üst epidermisi ve süngersi parenkimanın eşlik ettiği alt epidermisi;

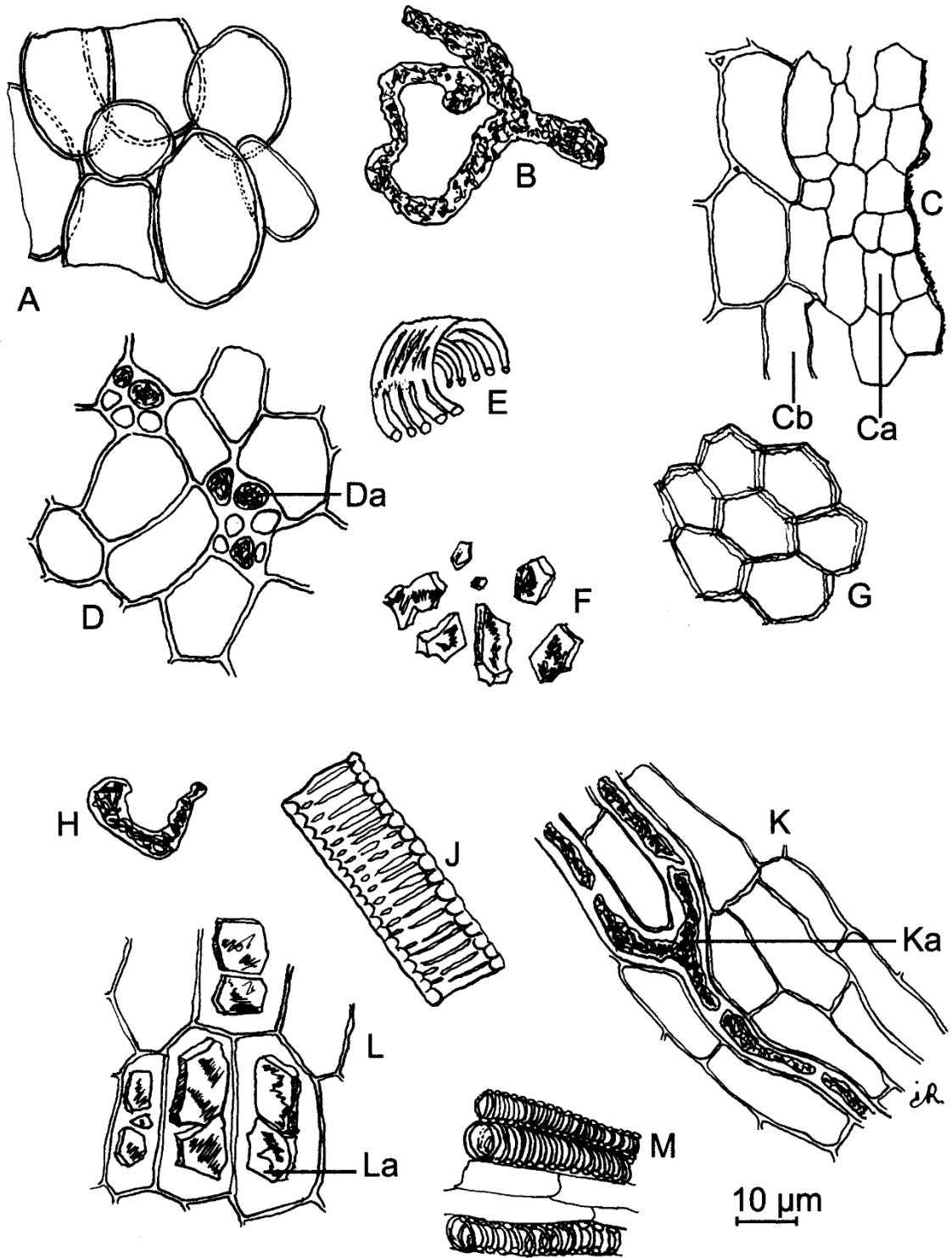
Her yıl kalınlaşan spiral biçiminde odun boruları;

Düz kenarlı hücreler ve stomalar içeren yaprak sapı epidermisi;

Polen parçaları ve polen dış kabuğu.



Şekil 12 Karahindibanın toprak üstü kısımları için mikroskobik illüstrasyonlar: A. Çiçek sapının epidermisi; B,D. Çok hücreli örtü tüyleri; C. Anisostoz stoma(Ca) ve süngerimsi mezofil ile yaprağın alt epiderması; E. Stoma ve palizad parenkiması ile yaprağın üst epiderması; F. Dallanmış lateks salgılayan hücrelerle parenkima; G. Mantar doku yüzey görünümü; H. Yaprığın ağ biçimindeki damarları; J. Polen parçaları (Avrupa Famakopesi'nden değiştirilerek alınmıştır.)



Şekil 13 Karahindibanın toprak altı kısımları için mikroskopik illüstrasyonlar: A. Parenkima; B,H. Lateks; C. Mantar doku(Ca) ve parenkima(Cb) içeren geçiş bölgesi dış yüzeyi; D. Lateks salgılayan iletim demetleri içeren parenkima; E,J,M. Odun boruları; F. İnülin parçaları; G. Mantar doku yüzey görünümü; K. Parenkima içinde lateks salgılayan hücreler(Ka); L. Parenkima içinde inülin parçaları(La) (Avrupa farmakopesi'nden alınmıştır.)

İnce Tabaka Kromatografisi

Test solüsyonu: 2g droga 10ml metanol eklenir. Su banyosunda 60 °C'ye ısıtılır. Soğutulur ve süzülür.

Referans solüsyonu: 2mg klorojenik asit ve 2mg rutin metanol içinde çözülüp 20ml'ye seyreltilir.

Plaka: İTK silika jel plaka (5-40µm) ya da İTK silika jel plaka (2-10µm)

Mobil faz: Susuz formik asit, su, etil asetat (10:10:80 V/V/V)

Uygulama: 20µl ya da 5µl, 10mm ya da 8 mm bantlar halinde

İlerleme: 13cm ya da 6cm'lik yol üzerinde

Kurutma: Havada

Teşhis: Plakayı 5dk boyunca 100°C'ye ısıtın. Difenilborik asit amminoetil esterinin metanoldeki 10g/l 'lik solüsyonuna kısa süre batırılır; ardından makrogol 400'ün metanoldeki 50g/l'lik solüsyonunu püskürtülür. UV altında 365nm'de incelenir.

Plağın üst kısmı	
	Hafif kırmızı bir leke Hafif sarı bir leke
Klorojenik asit: Açık mavi bir leke	Açık mavi 2 leke
Rutin : Sarımsı – kahve leke	Açık mavi bir leke
Referans Çözelti	Test Çözeltisi

Total kül: Max %17 olmalıdır.

Kurutmada kayıp: Max %10 Toz edilmiş 1g drogun 105°C'de 2 saat etüvde kurutulmasıyla belirlenir.

4.3. *Curcuma longa* ile ilgili teşhisler

Makroskobik ve mikroskobik, kurutmada kayıp ve total kül miktar tayinleri Avrupa Farmakopesi'nden alınmıştır. (Eropean Pharmacopoeia, 2014, p.1410) İnce Tabaka kromatografisi Wichtl, (2004)'den alınmıştır.

Drog olarak kullanılan kısmı kurutulmuş rizomlarıdır; *Curcuma longa* rhizoma.

Makroskobik analizler:

Rizom ovat, oblong-ovoid, piriform ya da silindiriktir.

Genellikle kısa dallara ayrılmıştır.

Rizomun esas kısmı alt dallardan ötürü yaralar almıştır.

Yüzey hafifçe tozlu, benekli, kahverengimsi sarı ve ince çizgilidir.

Kesit parçacıklı, lifsiz, hafifçe parlak, bütünde turuncu-sarıdır. Korteks dardır ve dış kısmı daha koyudur.

Mikroskobik analizler:

Toz turuncu-sarıdır. Mikroskop altında kloralhidrat R solüsyonu ile incelenir. Toz şu karakteristikleri gösterir:

Kürkümin sebebiyle kimi zaman sarıya boyanmış parenkima parçacıkları;

Ağ şeklinde ya da oyuklu iletim demetleri;

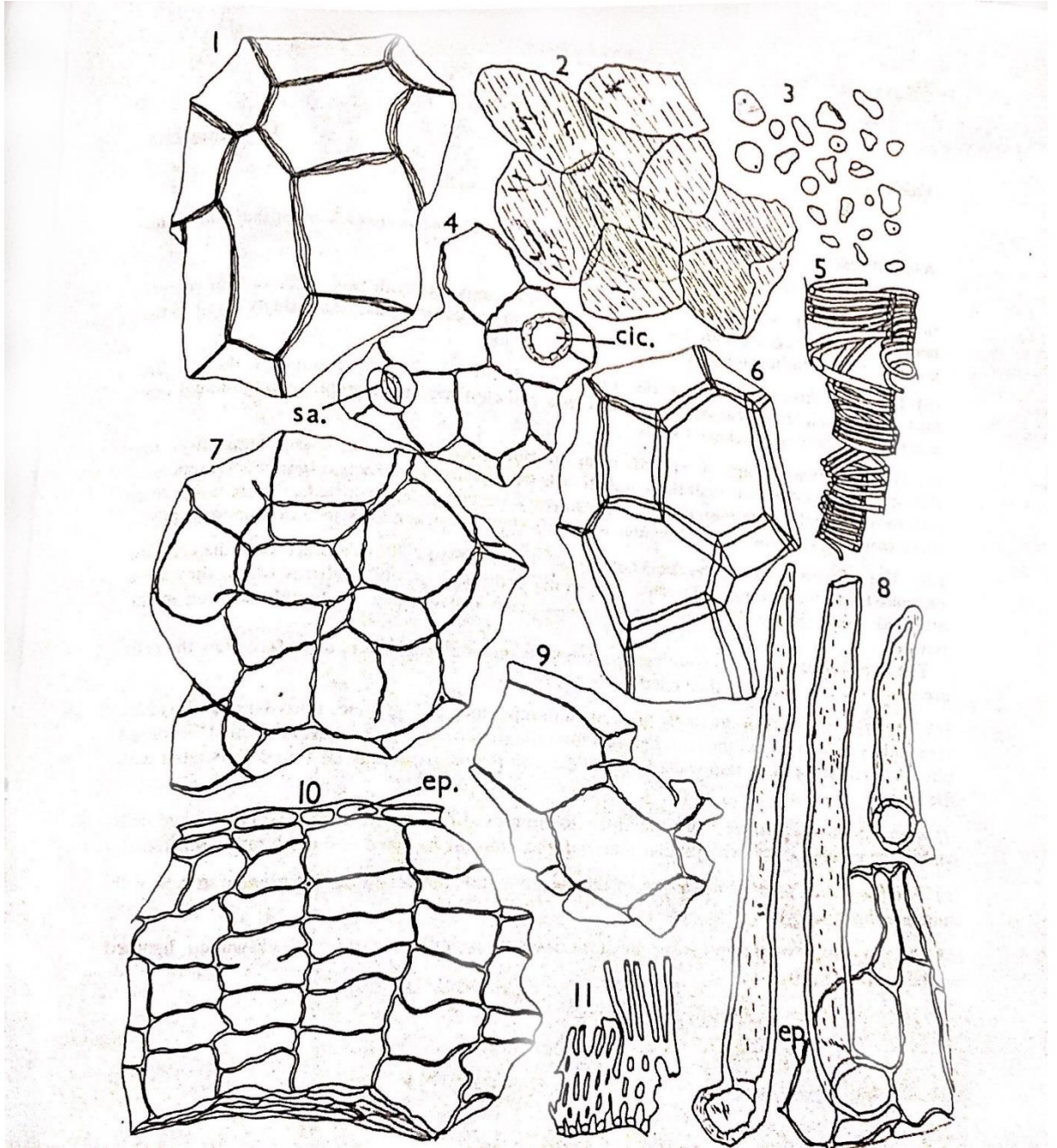
Nadir kahverengi mantar doku;

Nadir yağ damlaları.

%50 V/V glyserol çözeltisi kullanılarak incelendiğinde şu yapılar gözükür:

Serbest ya da parankima içinde nişasta parçacıkları, çoğunlukla jelatinize ya da topaklanmış olarak;

Nadir olarak dar ucunda benek şeklinde hilum olan ovoid nişasta parçacıkları.



Şekil 14 *Curcuma longa* için mikroskopik teşhis öğeleri: 1. Mantar hücrelerini yüzeysel görünüşü; 2. Sarı boyanmış ve jelatinle dolu parenkima hücreleri; 3. Nişasta granülleri; 4. Stoma ve yara izleriyle epidermis(cicatrix, cic.); 5. Spiral olarak kalınlaşmış iletim demeti parçası; 6. Eğik yüzey görünüşünde mantar hücreleri; 7. Boyar madde olmayan yüzeyde parenkima hücreleri; 8. Biri epidermise bağlı olan örtü tüyleri; 9. Epidermisin yüzey görünüşü; 10. Dış dokuların bölgesel görünüşü: epidermis, korteks, mantar hücreleri ve bir tabaka çömüş hücre; 11. Ağ şeklinde odunlaşmış iletim demeti (Snowdon ve Jackson(1990)'dan alınmıştır.)

İnce Tabaka Kromatografisi:

Test solüsyonu: 1g toz edilmiş 4ml metanolle 30 dk boyunca sürekli çalkalanır. 30 dk sonunda süzülür ve 5 ml'ye tamamlanır.

Referans solüsyonu: 2 mg metil kırmızısı 10 ml metanolde çözülür.

Her çözeltinin 10 µl'si bantlar halinde silika jel 60 üzerine uygulanır.

Solvent sistemi: Diklorometan+etanol+%98'lik asetik asit (94+5+1). Çözücünün ilerleme mesafesi 10 cm.

Teşhis: Günişığında yapılır. Ardından diazo tuzu solüsyonu püskürtülür yine günişığında incelenir.

Değerlendirme: Test solüsyonu ortadaki 3'te birlik alanda 3 sarı leke, bunlardan en yükseği metil kırmızısı ile yaklaşık aynı yüksekliktedir. Püskürtmeden sonra lekeler sarımsı kahve renk alırlar.

Plâğın üst kısmı	
Metil Kırmızısı	3 adet sarı leke (en üstteki metil kırmızısı ile yaklaşık aynı hizada)
Referans çözelti	Test çözeltisi

Kurutmada kayıp: Max. %12 olmalıdır.

Total kül: Max. %7 olmalıdır.

5. BULGULAR

5.1. *Cynara scolymus* ile ilgili bulgular

Örnek 1: Kadıköy ilçesinde bir aktardan alınmıştır.



Şekil 15 Enginar için Örnek 1

Dış görünüm: Grimsi yeşil renkte ve iri parçalanmıştır.

Mikroskopi: Avrupa Farmakopesi'ne uygun bulgular vardır. Örtü tüyü, epiderma, anomostik stoma ve iletim demetleri görülmüştür.

İTK: Avrupa Farmakopesi'ndeki verilerle büyük ölçüde uymaktadır. Klorojenik asit ve Luteolin-7-Glikoziti tespit edilmiştir.

Kurutmada kayıp: $7,2 \pm 0,11$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Total kül: $13,3 \pm 0,54$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Örnek 2: Fatih ilçesinde bir aktardan alınmıştır.



Şekil 16 Enginar için örnek 2

Dış görünüm: Sarı-kahve renklidir. İri ve küt parçalıdır.

Mikroskopi: Avrupa Farmakopesi'ne uygun bulgular vardır. Örtü tüyü, epiderma, anomostik stoma ve iletim demetleri görülmüştür. Salgı tüyü görülememiştir.

İTK: Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen teşhis sonuçlarıyla uyumlu değildir. Az miktarda klorojenik asit vardır. Luteolin-7-glikozit yoktur.

Kurutmada kayıp: $6,5 \pm 0,09$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Total kül: $10,2 \pm 0,21$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Örnek3: Beşiktaş ilçesinde bir aktardan alınmıştır.



Şekil 17 Enginar için örnek 3

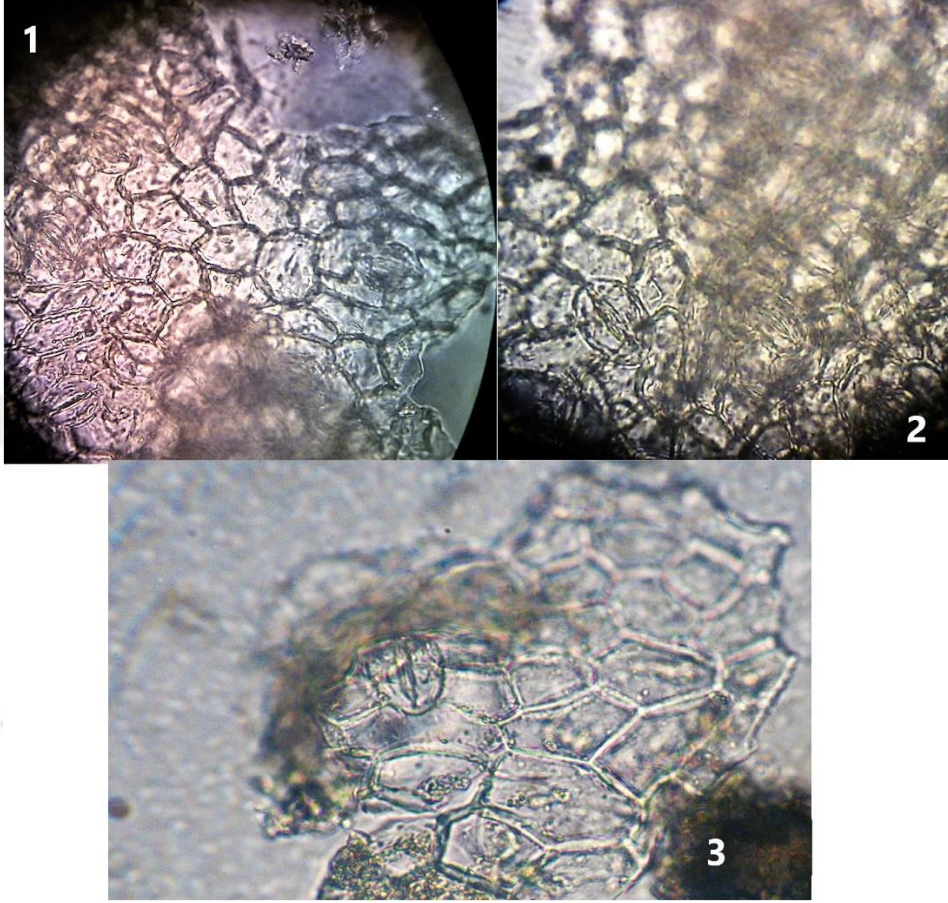
Dış görünüm: Grimsi yeşil renkte ve ufak parçalanmıştır.

Mikroskopi: Avrupa Farmakopesi'ne uygun bulgular vardır. Örtü tüyü, salgı tüyü, epiderma, anomostik stoma ve iletim demetleri görülmüştür.

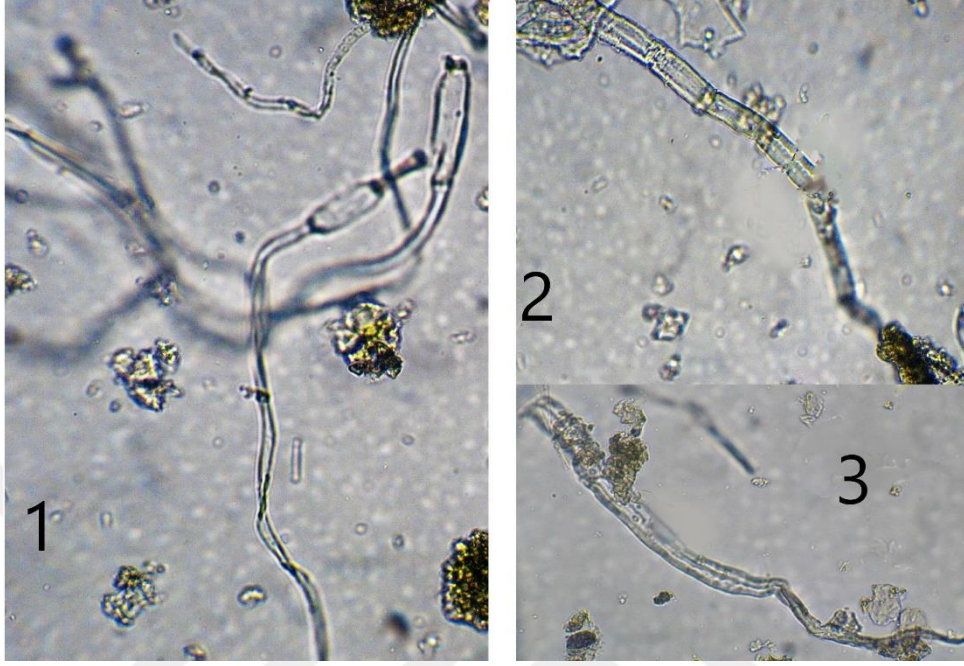
İTK: Avrupa Farmakopesi'ndeki verilerle uymaktadır. Klorojenik asit ve Luteolin-7-Glikoziti tespit edilmiştir.

Kurutmada kayıp: $7,0 \pm 0,13$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

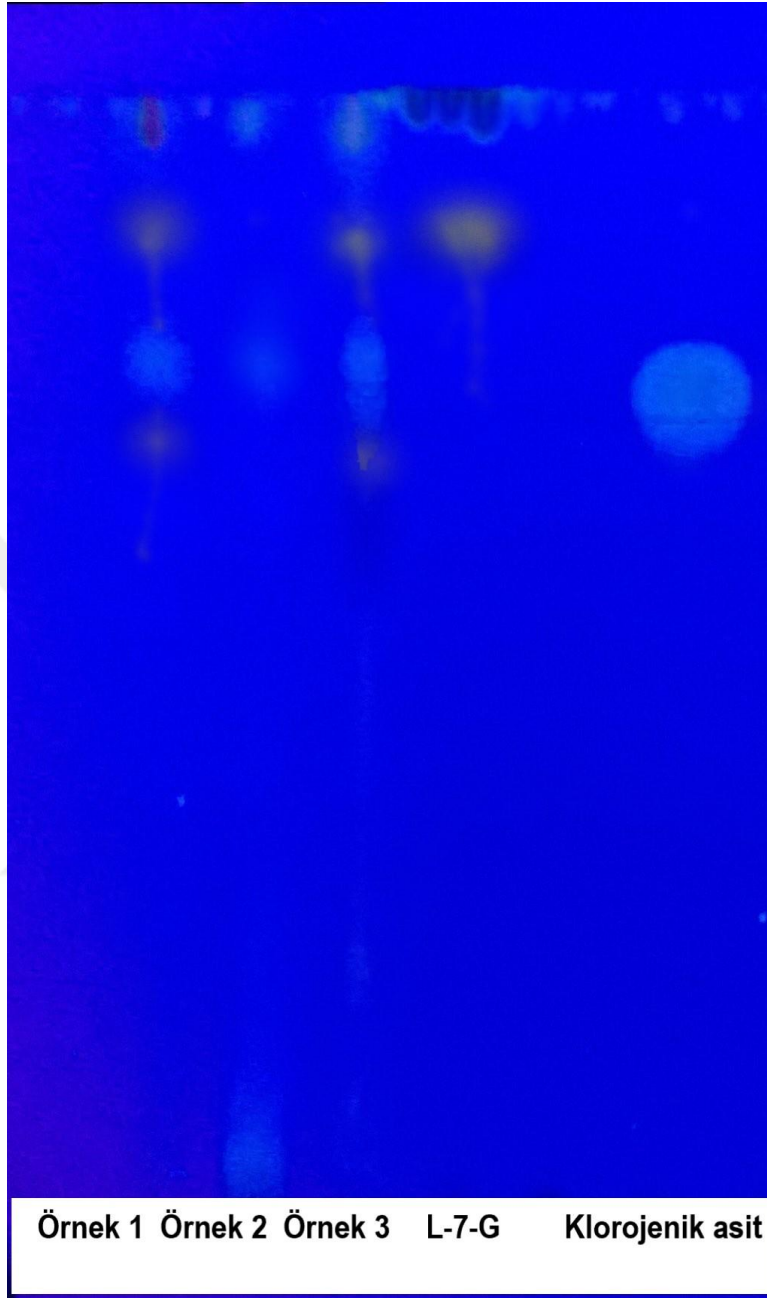
Total kül: $12,9 \pm 0,52$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Mikroskobi bulguları

Şekil 18 Enginar yaprağı için stoma ve epiderma resimleri; sırasıyla örnek 1 ,2 ve 3'ten elde edilmiştir.



Şekil 19 Enginar yaprağı için örtü tüyü resimleri; sırasıyla örnek 1 ,2 ve 3'ten elde edilmiştir.

İTK sonuçları**Şekil 20 Enginar yaprağı örnekleri ile ilgili İTK sonuçları**

Tablo 20 Enginar yaprağı örnekleri ile ilgili İTK Rf değerleri

Rf değeri	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
0,96	-	+	++
0,83 (Luteolin-7- glikozit)	++	-	++
0,70 (klorojenik asit)	++	+	++
0,64	+	-	+

Örnek 1 ve 3 luteolin-7-glikoziti ve klorojenik asite denk düşen bölgelerde belirgin lekeler vardır. Örnek 2’de ise sadece klorojenik asit hizasında hafif bir leke görülmektedir.

Avrupa Farmakopesi’ndeki teşhiste de bahsedilen plağın üst kısmındaki mavi leke Rf 0,96’da örnek 2 ve örnek 3 ‘te gözükmemektedir. Fakat örnek 1’de koyu kırmızı bir lekenin çevresinde mavimsi bir hare gözükmemektedir.

Avrupa farmakopesinde belirtilen bu lekeler haricinde örnek 1 ve 3 Rf 0,64’te sarı birer leke göstermiştir.

5.2. *Taraxacum officinale* ile ilgili bulgular

Örnek1: Kadıköy ilçesindeki bir aktardan alınmıştır.



Şekil 21 Karahindiba için örnek 1

Dış görünüm: Örnek iri ve homojen parçalanmıştır. Kahverengi-yeşil renktedir. Sıkça beyaz tüylü akenler görülmektedir. İçinde toprak parçalarına rastlanmıştır.

Mikroskopi: Toprak altı ve toprak üstü kısımlara ait belirleyici özellikler bulunmuştur.

İTK: Klorojenik asit varlığı tespit edilmiştir. Kromatografi sonuçları Avrupa Farmakopesi'ndeki teşhislere uymaktadır

Kurutmada Kayıp: $9,5 \pm 0,08$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Total Kül: $11 \pm 0,4$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Örnek 2: Fatih ilçesindeki bir aktardan alınmıştır.



Şekil 22 Karahindiba için örnek 2

Dış görünüm: Örnek ince doğranmıştır bir kısmı toz halindedir. Kahverengi-yeşil renktedir.

Mikroskopi: Örnekte karahindiba için karakteristik olan çok hücreli örtü tüyüne rastlanmamıştır. Toprak üstü kısım ile ilgili genel bulgular vardır. Bunun yerine çok hücreli olmayan örtü tüyüne ve karahindibada görülmeyen başka yapılara bulunmuştur. Toprak altı kısımlara ait bulgulara rastlanmamıştır.

İTK: Klorojenik asit yok ya da çok az. İTK sonuçları Avrupa Farmakopesi'ndeki teşhislerle uyum sağlamamaktadır.

Kurutmada kayıp: $8,9 \pm 0,1$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Total kül: $13 \pm 0,42$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Örnek 3: Beşiktaş ilçesindeki bir aktardan alınmıştır.



Şekil 23 Karahindiba için örnek 3

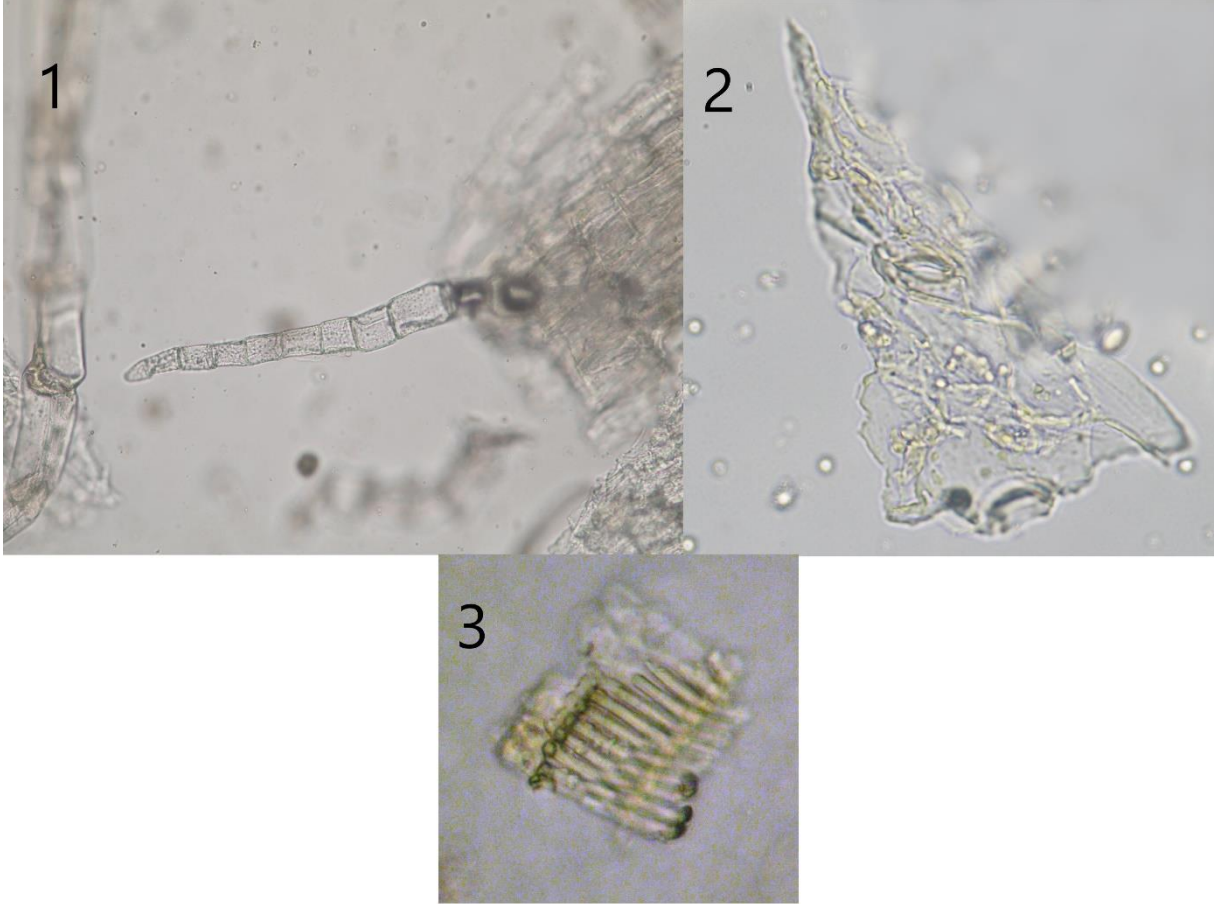
Dış görünüm: Örnek ince doğranmış ve bir kısmı toz halindedir. Kahverengi-yeşil renktedir. Beyaz tüylü akenler görülmüştür.

Mikroskopi: Örnekte toprak üstü ve toprak altı kısımları ile ilgili ait belirleyici özellikler bulunmuştur.

İTK: Klorojenik asit varlığı tespit edilmiştir. İTK bulguları Avrupa Farmakopesi'ndeki teşhislerle uymaktadır.

Kurutmada kayıp: $9,2 \pm 0,09$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

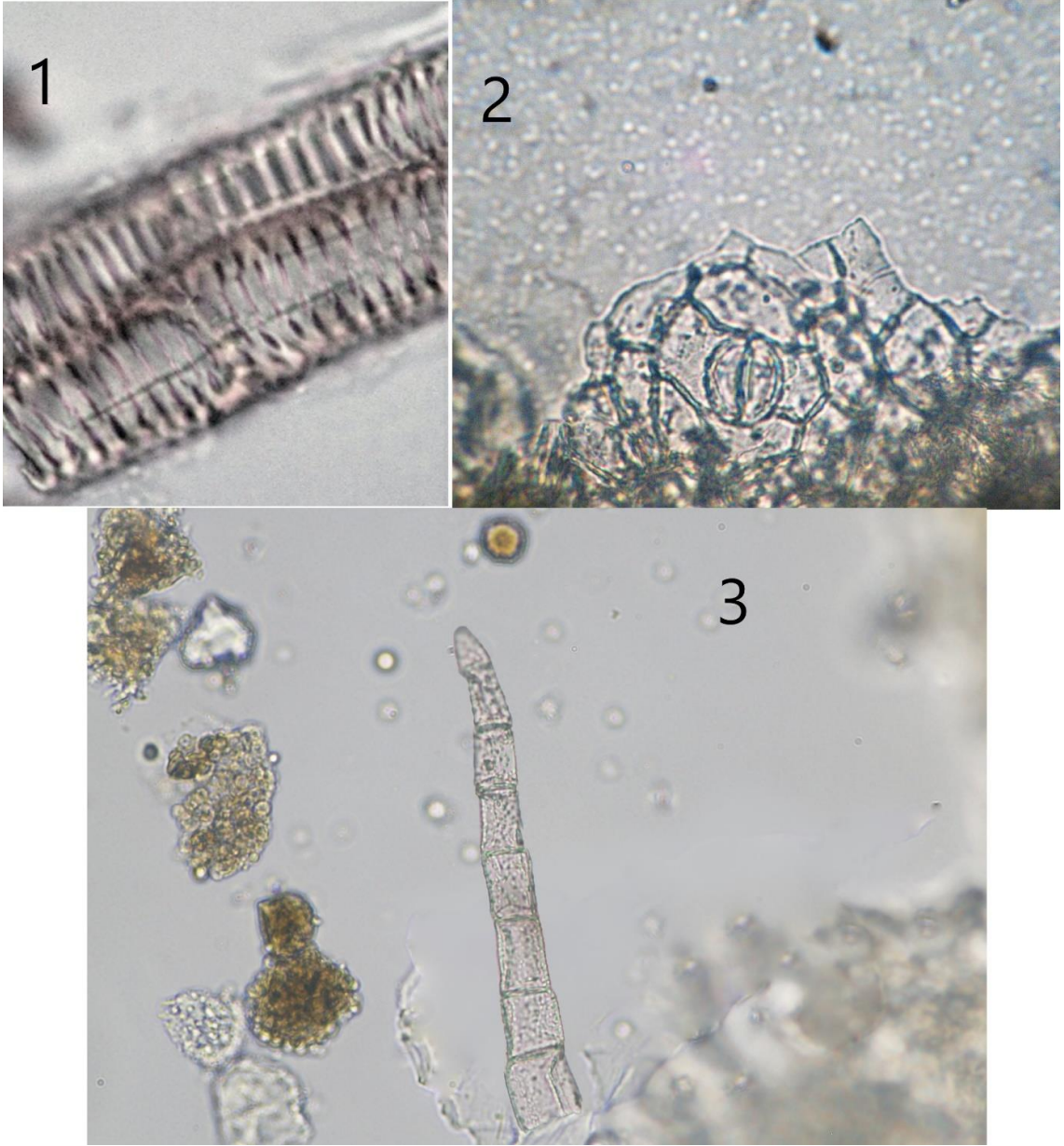
Total kül: $10,4 \pm 0,94$ Avrupa Farmakopesi'nde verilen sınırlar içerisinde.

Mikroskopik bulgular:

Şekil 24 Karahindiba örnek 1'e ait mikroskopik bulgular: Karahindibada görülen çok hücreli örtü tüyü(1); Çiçek sapına ait epidermis ve stoma(2); Köke ait odunlaşmış iletim demeti (3)

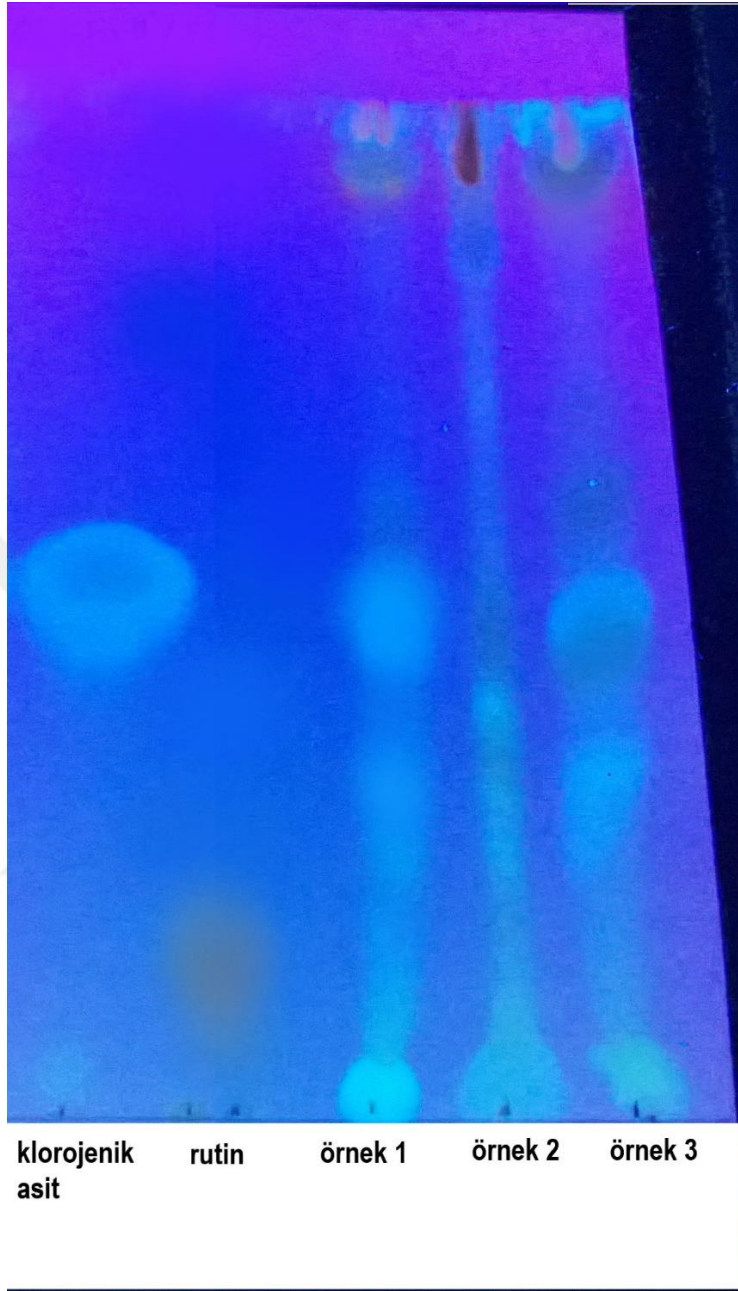


Şekil 25 Karahindiba örnek 2'ye ait mikroskopik bulgular: İletim demeti (1); Epidermis ve stoma (2); Taraxacum'a ait olmayan yapı (3); *Taraxacum officinale*'de görülenin aksine çok hücreli olmayan örtü tüyü(4)



Şekil 26 Karahindiba örnek 3 için bulgular: Odunlaşmış iletim demeti(1); Stoma ve epidermis(2); Çok hücreli örtü tüyü (3)

İnce tabaka kromatografisine ait bulgular



Şekil 27 Karahindiba örnekleri için İTK

Tablo 21 Karahindiba örnekleri için İTK Rf değerleri

Rf değeri	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
0,97	++	+	++
0,91	++	-	+
0,51 (klorojenik asit)	+++	-	+++
0,32	++	+	++
0,03	+++	++	+++

Örnek 1 tüm kriterleri karşılamaktadır. Fakat Rf 0,97'deki leke açık kırmızı değil pembedir.

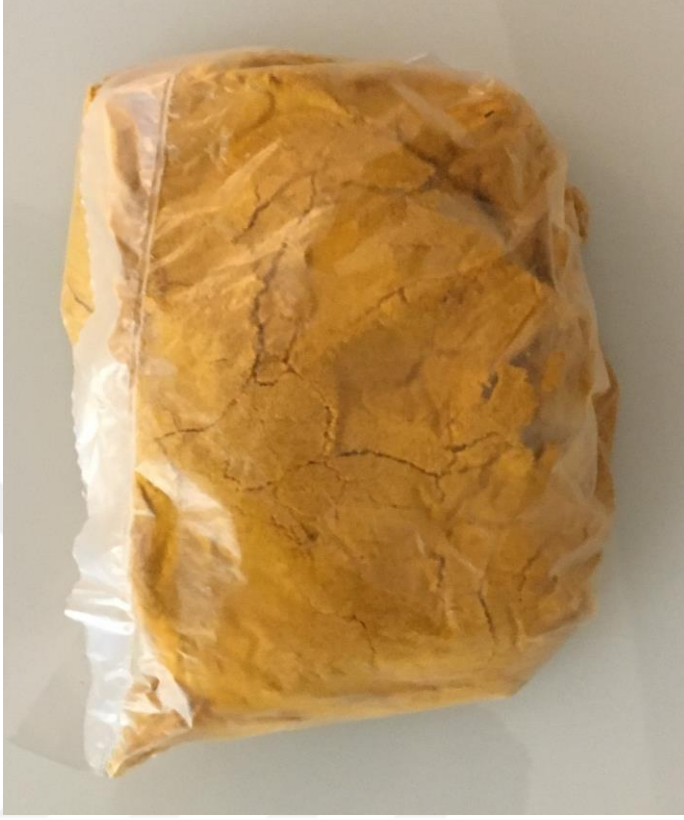
Örnek 2'de klorojenik asit yoktur veya çok az vardır. En üstteki leke hafif kırmızı yerine belirgin koyu kırmızı olarak gözükmiştir. Rf 0,91'deki sarı leke yoktur. Orta kısımdaki 2 adet açık mavi leke gözükmemektedir ancak üst taraftaki diğer örneklerle göre daha belirsiz ve aşağıdadır ayrıca klorojenik asitle aynı hizada değildir. Rf 0,03'teki mavi leke de diğer örneklerle göre daha belirsizdir.

Örnek 3'de Rf 0,97'deki leke açık kırmızı değil pembedir. Rf 0,91'deki sarı leke oldukça belirsizdir.

Rutin Rf 0,15'tedir.

5.3. *Curcuma longa* ile ilgili bulgular

Örnek1: Kadıköy ilçesinde bir aktardan alınmıştır.



Şekil 28 Zerdeçal için örnek 1

Dış görünüş: Sarı-turuncu renkte ince toz şeklindedir.

Mikroskopi : Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen yapılar bulunmuştur. Kürkümün sebebiyle sarı bir görünüm vardır.

İTK: Wichtl (2004)'te ve Alman Farmakopesi'ndeki teşhis yöntemine uymaktadır.

Kurutmada kayıp: %4,12±0,09

Total kül: %13,20±0,41

Örnek2: Fatih ilçesinde bir aktardan alınmıştır.



Şekil 29 Zerdeçal için örnek 2

Dış görünüş: Sarı-turuncu renkte ince toz şeklindedir.

Mikroskopi : Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen yapılar bulunmuştur. Kürkümün sebebiyle sarı bir görünüm vardır.

İTK: Wichtl (2004)'te ve Alman Farmakopesi'ndeki teşhis yöntemine uymaktadır.

Kurutmada kayıp: %4,20±0,12

Total kül: %12,97±0,53

Örnek3: Beşiktaş ilçesinde bir aktardan alınmıştır.



Dış görünüş: Sarı-turuncu renkte ince toz şeklindedir.

Mikroskopi : Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen yapılar bulunmuştur. Kürkümün sebebiyle sarı bir görünüm vardır.

İTK: Wichtl (2004)'te ve Alman Farmakopesi'ndeki teşhis yöntemine uymaktadır.

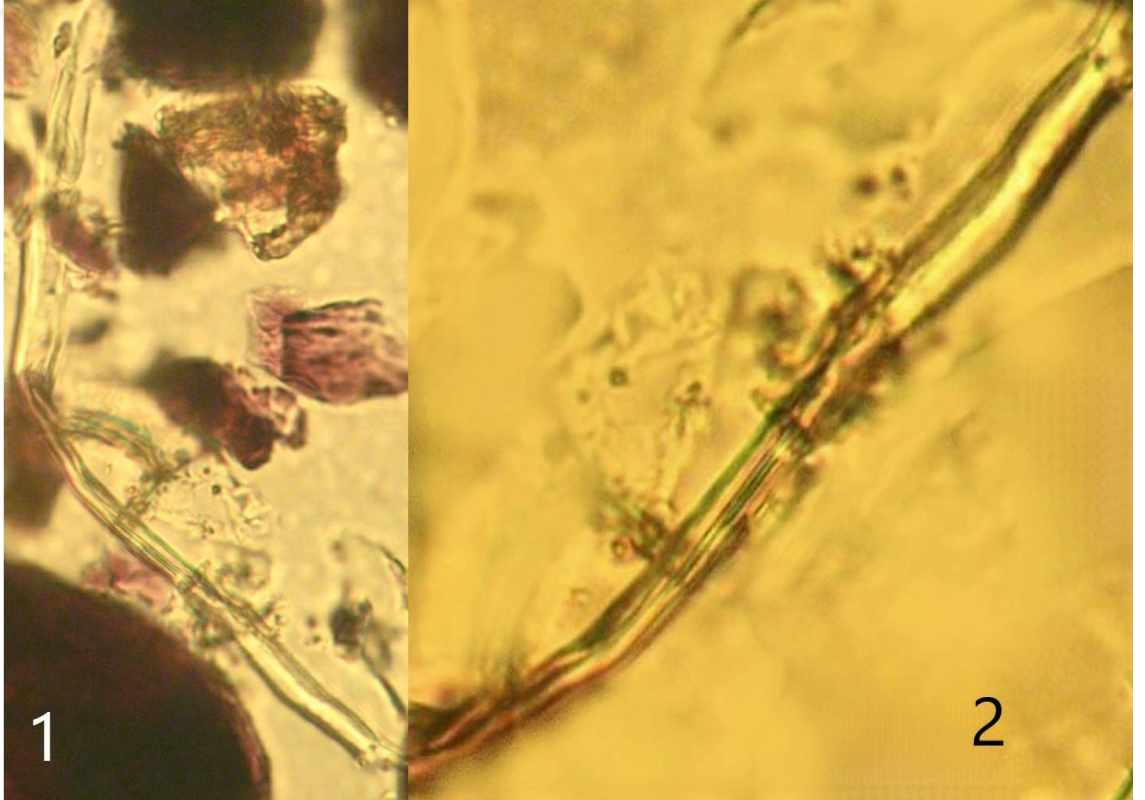
Kurutmada kayıp: $\%3,87 \pm 0,2$

Total kül: $\%13,55 \pm 0,36$

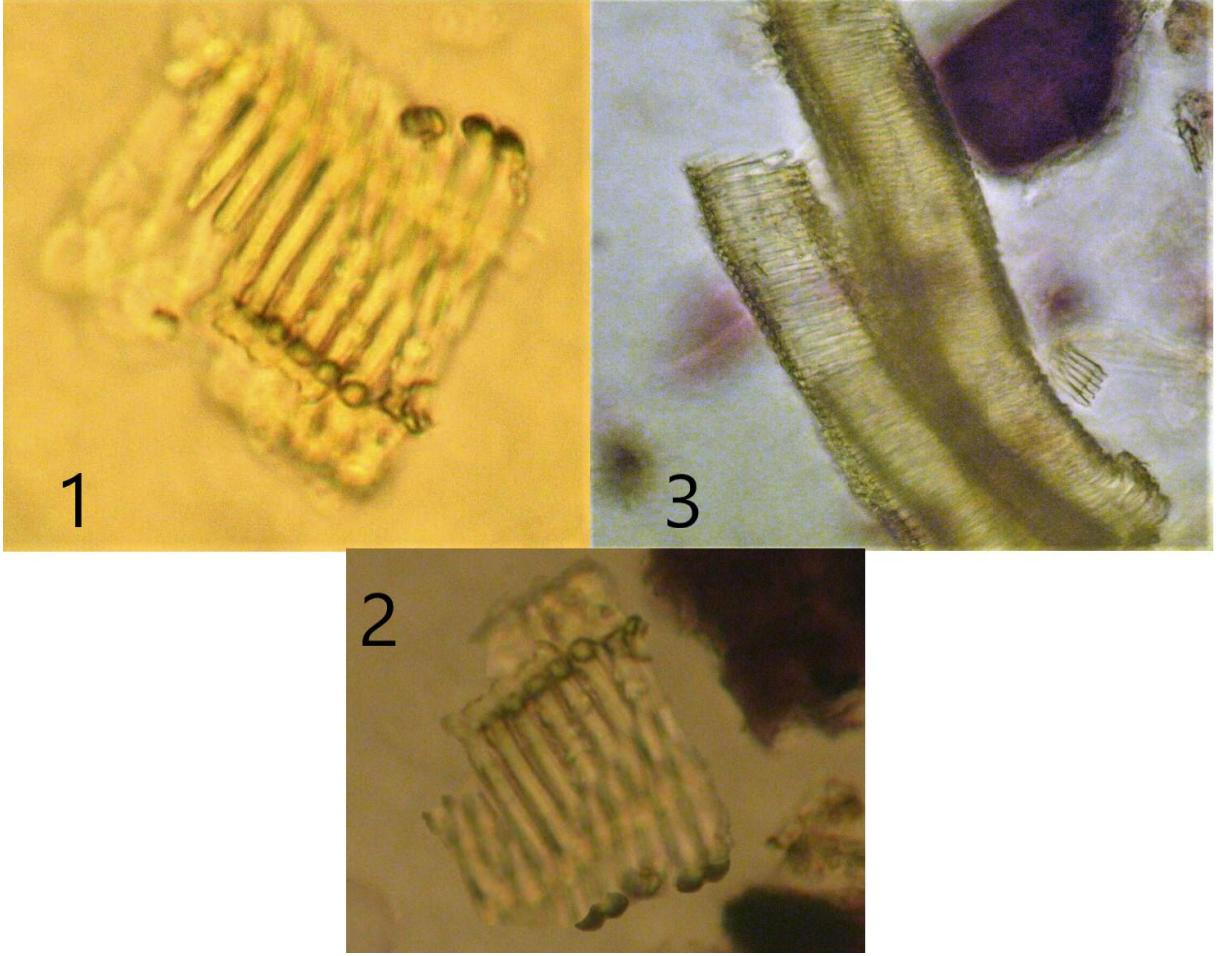
Mikroskopik bulgular



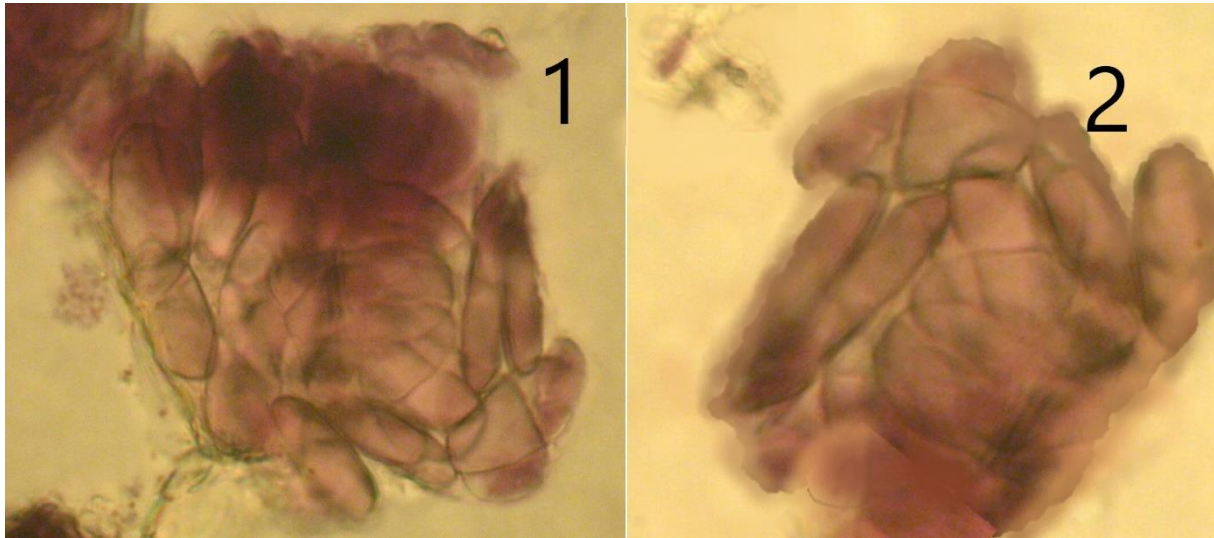
Şekil 30 Zerdeçal örnek 1 için mikroskopik bulgular: iletim demeti; jelatinize nişasta le dolu ve sarı boyanmış parenkima hücresi; mantar doku



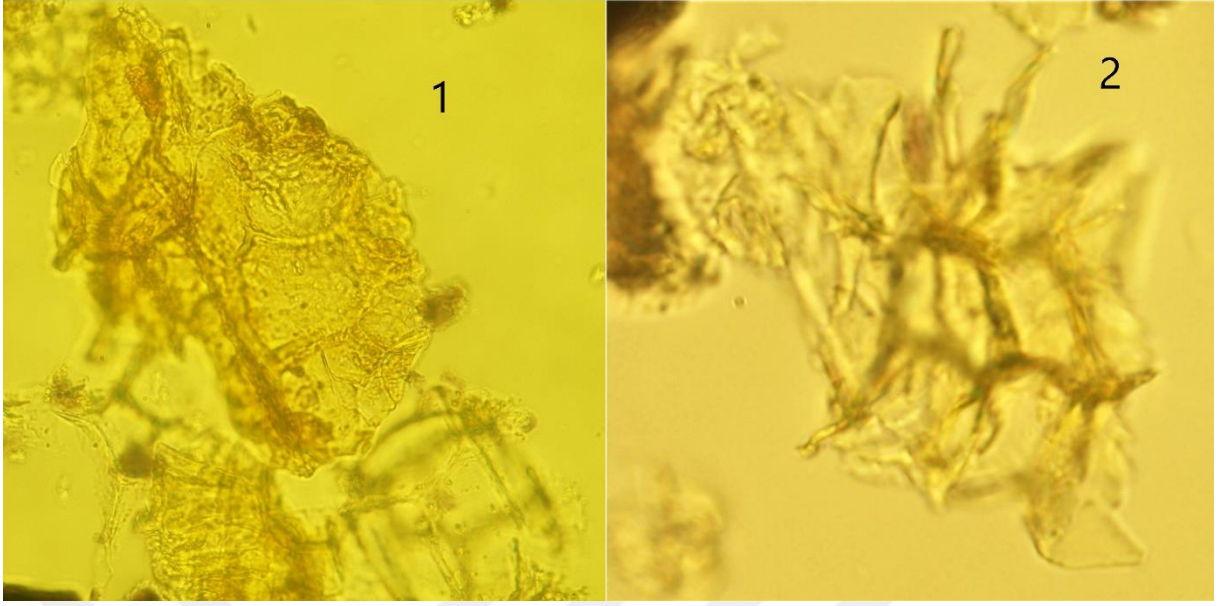
Şekil 31 Zerdeçalda örtü tüyü; sırasıyla örnek 1 ve 2’de bulunmuştur.



Şekil 32 Zerdeçalda iletim demetleri; sırasıyla örnek 1,2 ve 3'te bulunmuştur.

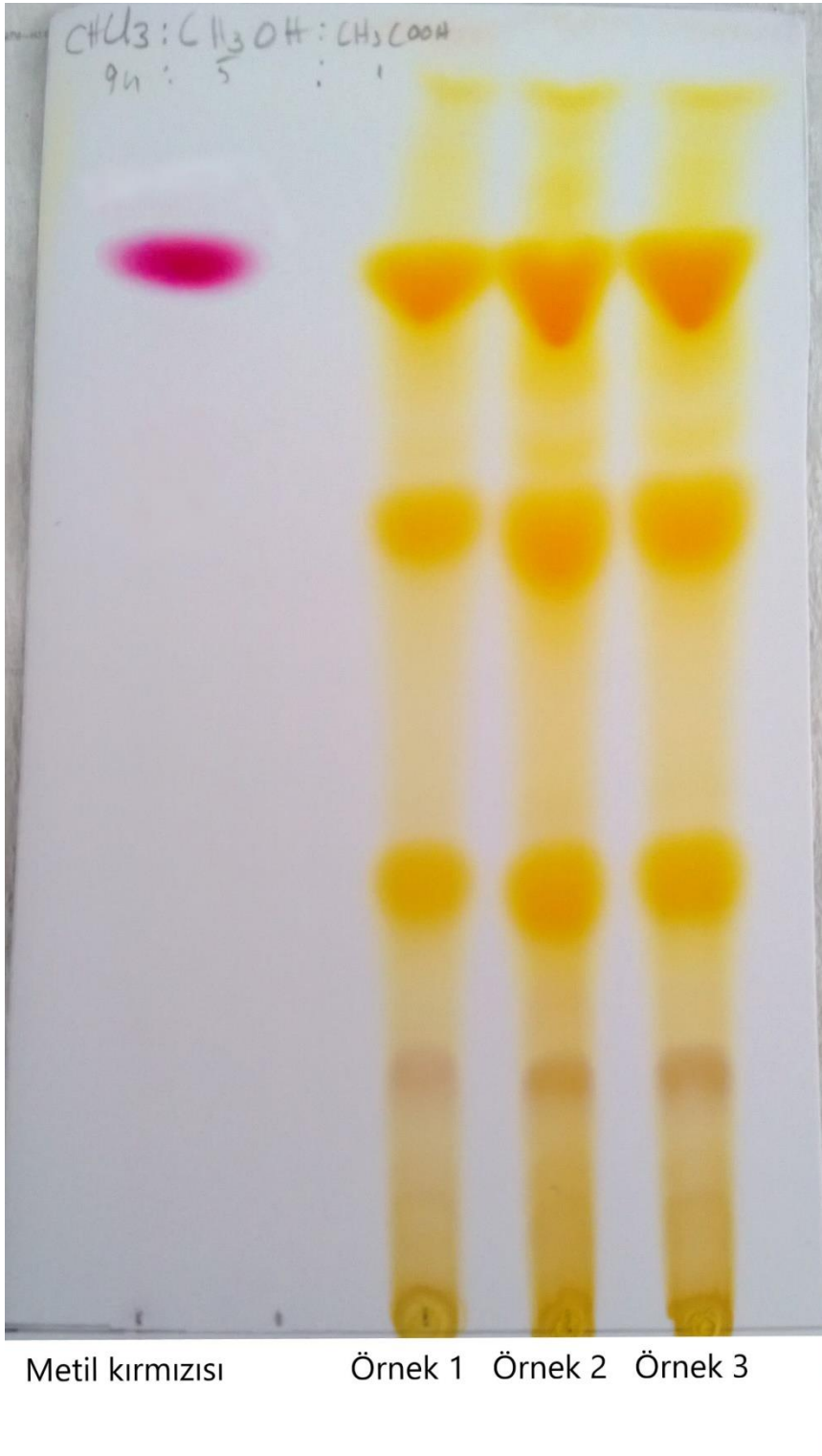


Şekil 33 Zerdeçalda parenkima hücreleri; sırasıyla örnek 2 ve 3'te bulunmuştur.



Şekil 34 Zerdeçalda mantar doku; sırasıyla örnek 2 ve 3'te bulunmuştur. 1: mantar hücresi yüzey görünüşü, 2: mantar hücresi eğik görünüş.

İnce Tabaka Kromatografisi



Şekil 35 Zerdeçal örnekleri için ince tabaka kromatografisi

Tablo 22 Zerdeçal örnekleri için İTK Rf değerleri

Rf Değeri	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
0,83(metil kırmızısı)	++	+++	+++
0,62	++	+++	+++
0,34	++	+++	+++
0,20	++	+++	+++

Örneklerin İTK sonuçları birbirleriyle ve referans alınan teşhis yöntemiyle uyumludur. Rf 0,83'deki sarı-turuncu leke metil kırmızısı ile benzer yüksekliktedir. Rf 0,62 ve Rf 0,34'te de beklendiği gibi sarı turuncu lekeler görülmüştür. Ayrıca her örnekte Rf 0,20'de kahverengi bir leke ortaya çıkmıştır. Bu referans alınan tayin yönteminde bahsedilmeyen bir lekedir.

6. TARTIŞMA

Bu tezde hem karaciğer-safra sisteminde hem de dislipidemide etkinliği olan bitkisel drogların hangi mekanizmalarla etki gösterdikleri literatür taraması ile araştırılmıştır.

Karaciğer-safra sisteminde kullanılan bitkiler dislipidemide lipitlerin absorpsiyonunu, dolaşımını, sentezini, depolanmasını, yıkımını ve atılımını değiştirerek etkili olabilirler. Bu görevleri lipit metabolizmasına ait enzim, reseptör ve taşıyıcı protein gibi faktörleri aktive ya da inhibe ederek gerçekleştirirler.

Karaciğer-safra sisteminde de etkili bitkilerin dislipidemideki etki mekanizmaları şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Lipit absorpsiyonu: Fitosteroller ve kimi polisakkaritler lipitlerin absorpsiyonunu değiştirebilir. Ayrıca bitkilerin safra metabolizması ve dolaşımı üzerine yaptıkları değişiklikler de bağırsaklardan emilimi etkiler (Fernández ve ark. 2002; Shtriker ve ark. 2018).
2. Endojenik lipit sentezi: Kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi HMG CoA redüktaz, yine kolesterol sentezinden sorumlu ACC, yağ asidi sentezini sağlayan FAS gibi enzimlerin inhibisyonu lipit sentezini azaltır (Tobert, 2003; Cui ve ark. 2017).
3. Lipit taşınması: CETP'yi inhibe etmek HDL-kolesterolü arttırıp LDL-kolesterolü düşürerek kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasını sağlar. LDL-reseptör aktivasyonu LDL'nin plazmadan hücre içine alınıp yıkılmasını sağlar (Bei ve ark. 2012)
4. Lipit yıkımı: LPL, HL ve EL gibi lipazların aktivasyonu ile olur. LCAT da klasik bir lipaz olmamasına rağmen fosfolipaz gibi görev yapar. Bu enzimler LDL ve VLDL'yi azaltıp HDL'yi arttırır (Jin ve ark. 2002; Bei ve ark. 2012).
5. Safra sentezi ve atımı: Kolesterolün safraya dönüşerek atımı lipit metabolizmasında önemli bir fonksiyondur. Bitkisel droglar çeşitli yollarla safra metabolizmasını değiştirebilirler (Fiorucci ve ark, 2010).
6. Transkripsiyon faktörleri üzerine etki: Yukarıdaki tüm mekanizmalar ve lipit depolanması transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilebilir. Bitkisel droglar

doğrudan ya da dolaylı olarak transkripsiyon faktörlerini etkileyebilirler (Bechmann ve ark. 2012).

Antienflamatuvar, antioksidan, sitoprotektif özellikleriyle karaciğeri koruyan ve safra sentezi ile atılımına etki eden bitkilerin etki mekanizmaları anti-dislipidemik etki mekanizmalar ile yakından ilişkilidir. Her ikisi de aynı transkripsiyon faktörleri ile yönetilmektedir. Karaciğerdeki PPAR, LXR ve FXR ve bu reseptörlerle ilişkili diğer reseptör, enzim ve proteinler karaciğer toksisitesi, yağlanması, steatozu ve rejenerasyonunda etkindirler. Aynı zamanda hem karaciğerde hem de tüm vücutta lipit metabolizması ile ilgili görevler yürütürler (Bechmann ve ark. 2012). Dislipidemi ve metabolik sendroma etkileriyle bilinen *Allium sativum*, *Olea europaea*, *Trigonella foenum-graecum*, *Nigella sativa* gibi bitkilerin de hepatoprotektif özellikleri olmasının sebebi bu faktörlere olan etkileridir.

Safra atılımını arttıran bitkiler kolesterolün safra asitlerine çevrilip vücuttan atılmasını sağlarlar. Ancak dislipidemi üzerine etkileri bununla sınırlı değildir. Safra asitleri TGR5, FXR ve buna bağlı diğer faktörleri aktive ederek karaciğerde hem hepatoprotektif hem de lipit metabolizmasını etkileyen cevaplar oluştururlar (Fiorucci ve ark, 2010). Örneğin silimarin kendisi TGR5'i agonisti olmamasına rağmen TGR5 agonisti litokolik asidin safraya salınımını arttırarak bu yolağı aktive eder (Gu ve ark. 2016).

LXR α ve FXR sırasıyla steroller ile safra asitleri ile aktive olan nükleer reseptörlerdir. Dislipidemide ve karaciğer safra sisteminde kullanılan çoğu bitki FXR'ı aktive edip LXR α 'yı inhibe etmesine rağmen lipit ve safra asidi homeostazı için her ikisine de gerek vardır (Kalaany ve ark. 2006).

Transkripsiyon faktörleri aktive oldukları dokuya ve aktivasyon yolağına bağlı olarak farklı cevaplar oluşturabilirler. Kürkümün LXR α 'yı karaciğer hücrelerinde inhibe ederek lipojenezi azaltır ve NAFLD'de olumlu etkiler gösterir (Yan C. ve ark. 2018). Makrofajlarda ise AMPK yolağı ile aktive olan LXR α aterosklerozdaki plaklara sebep olan köpük hücresi oluşumunu yavaşlatır (Sáenz ve ark. 2018).

PPAR α , γ ve δ 'nın üçü de hem dislipidemide hem de karaciğer safra sisteminde etkiler gösterir. Karaciğerde en sık görülen PPAR α aynı zamanda fibrat tipi kolesterol düşürücü ilaçların hedefidir. Fakat PPAR α 'nın fazla aktivasyonu karaciğerde iritasyon ve hayvan modellerinde hepatik karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir. PPAR γ 'nın değişik

dokulardaki aktivasyonu da deaktivasyonu da metabolik sendromu iyileştirmek yoluyla ve diğer reseptörler ile etkileşimleriyle dislipidemide olumlu sonuçlar doğurabilir. Kürkümün ve oleuropein PPAR γ 'yı inhibe ederken; izosilibin, luteolin ve allisin gibi dislipidemide etkili pek çok etken madde PPAR γ 'yı aktive etmiştir.

Günümüzde dislipidemide en sık kullanılan statinlerin pek çok yan etkisi olduğu bilinmektedir (Ray ve ark, 2010). Hipertrigliseridemide tercih edilen fibratlar ise safra taşlarına ve karaciğerde iritasyona sebep olabilmektedirler. Bu ilaçlara alternatifler ya da kombinasyon tedavileri aranırken birkisel droglar göz önünde bulundurulabilir. Özellikle karaciğer-safra sisteminde etkili bitkiler ve etken maddeleri büyük bir potansiyel teşkil etmektedir. Dislipidemi ve metabolik sendromda her hastanın prognozu farklı olabilir. Hasta ihtiyacına göre yanıt verecek tedaviler oluşturmak için bitkisel droglardan ve etken maddelerinden faydalanılabilir.

Literatür araştırmasına ek olarak, bu tezde sıklıkla üzerinde durulan bitkilerden üçü olan *Cynara scolymus*, *Taraxacum officinale* ve *Curcuma longa*'nın aktarlardan alınmış örnekleri üzerinde Avrupa Farmakopesi'ne ve diğer kaynaklara uygun teşhis çalışmaları yapılmıştır. Bu üç bitki hem dislipidemi hem de karaciğer-safra sistemi hastalıkları için yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra drog formları görsel olarak karıştırmaya müsait olduğu için seçilmiştir.

Beşiktaş, Fatih ve Kadıköy'den alınan örnekler üzerinde makroskobik ve mikroskobik inceleme, İTK, kurutmada su kaybı ve total kül tayinleri yapılmıştır. Bunların sonucunda Fatih'ten alınan *Taraxacum officinale* örneğinin mikroskobik inceleme ve İTK sonuçları Avrupa Farmakopesi verilerine uymamaktadır. Mikroskobik incelemede karahindibaya ait belirleyici yapılar görülemezken, karahindibada görülmeyen bulgulara rastlanmıştır. Bu da bu örneğin yanlış bitki olabileceğini göstermektedir. Yine Fatih'ten alınan *Cynara scolymus* örneği ise mikroskobik olarak Avrupa Farmakopesi ile uyumlu sonuçlar göstermiştir. Fakat drogun rengi farmakopede tarif edildiği gibi değildir, aynı zamanda İTK sonuçları da monografiyle uyumsuzdur. Bu yine yanlış drog ya da yanlış zamanda toplanmış bir drog olabileceği fikrini doğurmaktadır. Diğer örnekler ilgili monograflardaki verilerle uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Abdel-Naim, A. B., Khalifa, A. E., & Ahmed, S. H. (2002). Protective effects of garlic oil against liver damage induced by combined administration of ethanol and carbon tetrachloride in rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 6, 27-36.
2. Abudheir, A. (2017). *Investigation of the Nrf2-Mediated inhibition of neuroinflammation by diosgenin* (Doctoral dissertation, University of Huddersfield).
3. Abu-Taweel, G. M., Rajagopal, R., Sun-Ju, K., Kim, H. J., Kim, Y. O., Mothana, R. A. & Al-Rehaily, A. J. (2019). Betulinic acid lowers lipid accumulation in adipocytes through enhanced NCoA1–PPAR γ interaction. *Journal of infection and public health*.
4. Adachi, Y., Yoshikawa, Y., Yoshida, J., Koderu, Y., Katoh, A., Takada, J., & Sakurai, H. (2006). Improvement of diabetes, obesity and hypertension in type 2 diabetic KKAy mice by bis (allixinato) oxovanadium (IV) complex. *Biochemical and biophysical research communications*, 345(3), 945-950.
5. Afrin, R., Arumugam, S., Rahman, A., Wahed, M. I. I., Karuppagounder, V., Harima, M., & Ueno, K. (2017). Curcumin ameliorates liver damage and progression of NASH in NASH-HCC mouse model possibly by modulating HMGB1-NF- κ B translocation. *International immunopharmacology*, 44, 174-182.
6. Ahmad, S., & Beg, Z. H. (2013). Elucidation of mechanisms of actions of thymoquinone-enriched methanolic and volatile oil extracts from *Nigella sativa* against cardiovascular risk parameters in experimental hyperlipidemia. *Lipids in health and disease*, 12(1), 86.
7. Aiyegoro, O. A., & Okoh, A. I. (2010). Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of the aqueous extract of *Helichrysum longifolium* DC. *BMC complementary and alternative medicine*, 10(1), 21.
8. Ajayi, G. O., Adeniyi, T. T., & Babayemi, D. O. (2009). Hepatoprotective and some haematological effects of *Allium sativum* and vitamin C in lead-exposed

- wistar rats. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 1(3), 064-067.
9. Al Humayed, S. (2017). Protective and therapeutic effects of *Crataegus aronia* in non-alcoholic fatty liver disease. *Archives of physiology and biochemistry*, 123(1), 23-30.
 10. Al-Attar, A. M., & Shawush, N. A. (2015). Influence of olive and rosemary leaves extracts on chemically induced liver cirrhosis in male rats. *Saudi journal of biological sciences*, 22(2), 157-163.
 11. Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alkharfy, K. M., Khan, N., Mohammed, A. K., Vinodson, B., & Alokail, M. S. (2014). Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene*, 542(2), 129-133.
 12. Ali, B. H., & Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*, 17(4), 299-305.
 13. Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 601-611.
 14. Ali, N. M., Ibrahim, A. N., & Ahmed, N. S. (2016). Assessment of the effect of *Allium sativum* on serum nitric oxide level and hepatic histopathology in experimental cystic echinococcosis in mice. *Journal of Parasitic Diseases*, 40(3), 893-900.
 15. Ali, Z. Y., Atia, H. A., & Ibrahim, N. H. (2012). Possible hepatoprotective potential of *Cynara scolymus*, *Cupressus sempervirens* and *Eugenia jambolana* against paracetamol-induced liver injury: in-vitro and in-vivo evidence. *Nature and Science*, 10(1), 75-86.
 16. Alipour, M., & Saharkhiz, M. J. (2016). Phytotoxic activity and variation in essential oil content and composition of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) during different phenological growth stages. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, 7, 271-278.

17. Al-Malki, A. L., Abo-Golayel, M. K., Abo-Elnaga, G., & Al-Beshri, H. (2013). Hepatoprotective effect of dandelion (*Taraxacum officinale*) against induced chronic liver cirrhosis. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(20), 1494-1505.
18. Amato, A., Caldara, G. F., Nuzzo, D., Baldassano, S., Picone, P., Rizzo, M., ... & Di Carlo, M. (2017). NAFLD and atherosclerosis are prevented by a natural dietary supplement containing curcumin, silymarin, guggul, chlorogenic acid and inulin in mice fed a high-fat diet. *Nutrients*, 9(5), 492.
19. Ambati, S., Yang, J. Y., Rayalam, S., Park, H. J., Della-Fera, M. A., & Baile, C. A. (2009). Ajoene exerts potent effects in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting adipogenesis and inducing apoptosis. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(4), 513-518.
20. Amic, D., Davidovic-Amic, D., Beslo, D., Rastija, V., Lucic, B., & Trinajstic, N. (2007). SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Current medicinal chemistry*, 14(7), 827-845.
21. Arafa, H. M. (2005). Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Medical Science Monitor*, 11(7), BR228-BR234.
22. Arantes, A. A., Falé, P. L., Costa, L. C., Pacheco, R., Ascensão, L., & Serralheiro, M. L. (2016). Inhibition of HMG-CoA reductase activity and cholesterol permeation through Caco-2 cells by caffeoylquinic acids from *Vernonia condensata* leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(6), 738-743.
23. Arantes-Rodrigues, R., Henriques, A., Pires, M. J., Colaço, B., Calado, A. M., Rema, P., & Fidalgo-Gonçalves, L. (2011). High doses of olive leaf extract induce liver changes in mice. *Food and chemical toxicology*, 49(9), 1989-1997.
24. Arciello, M., Gori, M., Maggio, R., Barbaro, B., Tarocchi, M., Galli, A., & Balsano, C. (2013). Environmental pollution: a tangible risk for NAFLD pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 22052-22066.
25. Armstrong, L. E., & Guo, G. L. (2017). Role of FXR in liver inflammation during nonalcoholic steatohepatitis. *Current pharmacology reports*, 3(2), 92-100.

26. Asano, L., Watanabe, M., Ryoden, Y., Usuda, K., Yamaguchi, T., Khambu, B., & Uesugi, M. (2017). Vitamin D metabolite, 25-hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP. *Cell chemical biology*, 24(2), 207-217.
27. Ashraf, R., Aamir, K., Shaikh, A. R., & Ahmed, T. (2005). Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 17(3), 60-64.
28. Ashraf, R., Khan, R. A., & Ashraf, I. (2011). Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak. J. Pharm. Sci*, 24(4), 565-570.
29. Augusti, K. T., Prabha, S. P., Smitha, K. B., Sudheesh, M., George, A., & Joseph, M. C. (2005). Nutraceutical effects of garlic oil, its nonpolar fraction and a Ficus flavonoid as compared to vitamin E in CCl₄ induced liver damage in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 43, 437-444.
30. Babu, P. S., & Srinivasan, K. (1997). Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 166(1-2), 169-175.
31. Bahmani, M., Shirzad, H., Rafieian, S., & Rafieian-Kopaei, M. (2015). *Silybum marianum*: beyond hepatoprotection. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 2156587215571116.
32. Baker, R. G., Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2011). NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell metabolism*, 13(1), 11-22.
33. Ballantyne, C. M., O'Keefe Jr, J. H., & Gotto Jr, A. M. (2009). *Dyslipidemia & Atherosclerosis Essentials 2009*. Sudbury, MA. Jones & Bartlett Publishers.
34. Barrett, M. (2004). *The handbook of clinically tested herbal remedies (Vol. 2)*. Binghamton, NY. Haworth Herbal Press.
35. Bartik, L., Whitfield, G. K., Kaczmaraska, M., Lowmiller, C. L., Moffet, E. W., Furmick, J. K., & Jurutka, P. W. (2010). Curcumin: a novel nutritionally derived ligand of the vitamin D receptor with implications for colon cancer chemoprevention. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(12), 1153-1161.

36. Baytop, T. (1999). *Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 369
37. Bechmann, L. P., Hannivoort, R. A., Gerken, G., Hotamisligil, G. S., Trauner, M., & Canbay, A. (2012). The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *Journal of hepatology*, 56(4), 952-964.
38. Bei, W. J., Guo, J., Wu, H. Y., & Cao, Y. (2012). Lipid-regulating effect of traditional chinese medicine: mechanisms of actions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
39. Beji, R. S., Rebey, I. B., Jameleddine, S., & Ksouri, R. (2016). Assessment of the antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant properties of *Trigonella foenum-graecum* Linnaeus, 1753 (Fenugreek) in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of New Sciences*, 28.
40. Belkowski, J. (2008). Liver X receptors (LXR) as therapeutic targets in dyslipidemia. *Cardiovascular therapeutics*, 26(4), 297-316.
41. Binesh, A., Devaraj, S. N., & Halagowder, D. (2018). Atherogenic diet induced lipid accumulation induced NFκB level in heart, liver and brain of Wistar rat and diosgenin as an anti-inflammatory agent. *Life sciences*, 196, 28-37.
42. Biswas, S. J., Bhattacharjee, N., & Khuda-Bukhsh, A. R. (2008). Efficacy of a plant extract (*Chelidonium majus* L.) in combating induced hepatocarcinogenesis in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 46(5), 1474-1487.
43. Blumenthal, M. (1998). *The complete German commission E monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, TX. Boston : American Botanical Council.
44. Bora, K. S., & Sharma, A. (2011). Evaluation of antioxidant and free-radical scavenging potential of *Artemisia absinthium*. *Pharmaceutical biology*, 49(12), 1216-1223.
45. Bozic, M., Guzmán, C., Benet, M., Sánchez-Campos, S., García-Monzón, C., Gari, E., & Jover, R. (2016). Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid

- metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis. *Journal of hepatology*, 65(4), 748-757.
46. Bruck, R., Aeed, H., Brazovsky, E., Noor, T., & HersHKoviz, R. (2005). Allicin, the active component of garlic, prevents immune-mediated, concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *Liver International*, 25(3), 613-621.
 47. Bundy, R., Walker, A. F., Middleton, R. W., Wallis, C., & Simpson, H. C. (2008). Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 15(9), 668-675.
 48. Caballero, B., Allen, L. & Prentice, A. (2012). *Encyclopedia of human nutrition*. Amsterdam. Academic press.
 49. Cañizares, P., Gracia, I., Gómez, L. A., de Argila, C. M., Boixeda, D., García, A., & de Rafael, L. (2004b). Allyl-thiosulfinates, the Bacteriostatic Compounds of Garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnology progress*, 20(1), 397-401.
 50. Cañizares, P., Gracia, I., Gómez, L. A., García, A., de Argila, C. M., Boixeda, D., & de Rafael, L. (2004a). Thermal Degradation of Allicin in Garlic Extracts and Its Implication on the Inhibition of the in-Vitro Growth of *Helicobacter pylori*. *Biotechnology progress*, 20(1), 32-37.
 51. Carter, B. A., Taylor, O. A., Prendergast, D. R., Zimmerman, T. L., Von Furstenberg, R., Moore, D. D., & Karpen, S. J. (2007). Stigmasterol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid nuclear receptor FXR. *Pediatric research*, 62(3), 301.
 52. Chai, Y. S., Lei, F., Tian, Y., Yuan, Z. Y., Lu, X., Zhao, S., & Du, L. J. (2013). Comprehensive study of the intestinal absorption of four phenolic compounds after oral administration of *Ananas comosus* leaf extract in vivo and in vitro. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(26), 1781-1792.
 53. Chapman, M. J., Le Goff, W., Guerin, M., & Kontush, A. (2009). Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *European heart journal*, 31(2), 149-164.

54. Chatterjee, C., & Sparks, D. L. (2011). Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *The American journal of pathology*, 178(4), 1429-1433.
55. Chen, P., Li, J., Fan, X., Zeng, H., Deng, R., Li, D. & Bi, H. (2015). Oleanolic acid attenuates obstructive cholestasis in bile duct-ligated mice, possibly via activation of NRF2-MRPs and FXR antagonism. *European journal of pharmacology*, 765, 131-139.
56. Chen, Y., Le, T. H., Du, Q., Zhao, Z., Liu, Y., Zou, J., ... & Zhu, Y. (2019). Genistein protects against DSS-induced colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome via TGR5-cAMP signaling. *International immunopharmacology*, 71, 144-154.
57. Chiang, C. T., Way, T. D., Tsai, S. J., & Lin, J. K. (2007). Diosgenin, a naturally occurring steroid, suppresses fatty acid synthase expression in HER2-overexpressing breast cancer cells through modulating Akt, mTOR and JNK phosphorylation. *FEBS letters*, 581(30), 5735-5742.
58. Chinou, I. B., & Chinou, A. D. I. B. (2011). Assessment report on *Cynara scolymus* L., folium. *Eur. Med. agency* [Internet], 44, 1-41. Erişim:10.11.2017 <https://www.pharmacompass.com/jAssets/pdf/pubchem/Artichoke-who-1444221820.pdf>
59. Cho, A. S., Jeon, S. M., Kim, M. J., Yeo, J., Seo, K. I., Choi, M. S., & Lee, M. K. (2010). Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 937-943.
60. Choi, U. K., Lee, O. H., Yim, J. H., Cho, C. W., Rhee, Y. K., Lim, S. I., & Kim, Y. C. (2010). Hypolipidemic and antioxidant effects of dandelion (*taraxacum officinale*) root and leaf on cholesterol-fed rabbits. *International journal of molecular sciences*, 11(1), 67-78.
61. Ciftci, O. N., Przybylski, R., Rudzinska, M., & Acharya, S. (2011). Characterization of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed lipids. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 88(10), 1603-1610.

62. Cipriani, S., Mencarelli, A., Palladino, G., & Fiorucci, S. (2010). FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *Journal of lipid research*, 51(4), 771-784.
63. Colle, D., Arantes, L. P., Gubert, P., da Luz, S. C. A., Athayde, M. L., Teixeira Rocha, J. B., & Soares, F. A. A. (2012). Antioxidant properties of *Taraxacum officinale* leaf extract are involved in the protective effect against hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *Journal of medicinal food*, 15(6), 549-556.
64. Comelli, M. C., Mengs, U., Schneider, C., & Prosdocimi, M. (2007). Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy. *Integrative cancer therapies*, 6(2), 120-129.
65. Cui, C. X., Deng, J. N., Yan, L., Liu, Y. Y., Fan, J. Y., Mu, H. N., & Han, J. Y. (2017). Silibinin capsules improves high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in hamsters through modifying hepatic de novo lipogenesis and fatty acid oxidation. *Journal of ethnopharmacology*, 208, 24-35.
66. Çubukçu B., Sarıyar G., Meriçli A.H., Sütlü-pınar N., Mat A., Meriçli F. (2002). *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı*. İstanbul. İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı.
67. Dahri, A. H., Chandio, A. M., Rahoo, A. A., & Memon, R. A. (2005). Effect of *Nigella sativa* (kalonji) on serum cholesterol of albino rats. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 17(2).
68. Das, J., Ghosh, J., Roy, A., & Sil, P. C. (2012). Mangiferin exerts hepatoprotective activity against D-galactosamine induced acute toxicity and oxidative/nitrosative stress via Nrf2–NFκB pathways. *Toxicology and applied pharmacology*, 260(1), 35-47.
69. Davaatseren, M., Hur, H. J., Yang, H. J., Hwang, J. T., Park, J. H., Kim, H. J. & Sung, M. J. (2013). *Taraxacum officinale* (dandelion) leaf extract alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver. *Food and chemical toxicology*, 58, 30-36.

70. Davis, S. R. (2005). An overview of the antifungal properties of allicin and its breakdown products—the possibility of a safe and effective antifungal prophylactic. *Mycoses*, 48(2), 95-100.
71. Day, Y. J., Marshall, M. A., Huang, L., McDuffie, M. J., Okusa, M. D., & Linden, J. (2004). Protection from ischemic liver injury by activation of A2A adenosine receptors during reperfusion: inhibition of chemokine induction. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 286(2), G285-G293.
72. Dekanski, D., Ristic, S., Radonjic, N. V., Petronijevic, N. D., Dekanski, A., & Mitrovic, D. M. (2011). Olive leaf extract modulates cold restraint stress-induced oxidative changes in rat liver. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 76(9), 1207-1218.
73. Demirezer, Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., & Şener, B. (2007). *Tedavide Kullanılan Bitkiler “FFD Monografları”*. İstanbul. NM Medikal, Nobel Tıp Kitabevi.
74. Ding, L., Jin, D., & Chen, X. (2010). Luteolin enhances insulin sensitivity via activation of PPAR γ transcriptional activity in adipocytes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(10), 941-947.
75. Djilani, A., & Dicko, A. (2012). The therapeutic benefits of essential oils. In *Nutrition, well-being and health*. IntechOpen.
76. Domitrović, R., Jakovac, H., & Blagojević, G. (2011). Hepatoprotective activity of berberine is mediated by inhibition of TNF- α , COX-2, and iNOS expression in CCl₄-intoxicated mice. *Toxicology*, 280(1-2), 33-43.
77. Dong, P., Pan, L., Zhang, X., Zhang, W., Wang, X., Jiang, M., & Zhang, P. (2017). Hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice. *Journal of ethnopharmacology*, 198, 479-488.
78. Dong, S. Z., Zhao, S. P., Wu, Z. H., Yang, J., Xie, X. Z., Yu, B. L., & Nie, S. (2011). Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPAR γ –LXR α –ABCA1 passway. *Molecular and cellular biochemistry*, 358(1-2), 281.

79. Drira, R., Chen, S., & Sakamoto, K. (2011). Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit adipocyte differentiation in 3 T3-L1 cells. *Life sciences*, 89(19-20), 708-716.
80. Ejelonu, O. C., Elekofehinti, O. O., Adanlawo, I. G., & Kundu, R. (2017). In silico prediction of interaction between saponins and TGR5 related to diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, 21.
81. El Azeem, E. M. A., Alaa, B., & Zakaria, Z. (2016). Anti-obesity and Anti-fatty Liver Effects of *Cynara scolymus* L. Leaf Extract in Mice under Diet-induced Obesity. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 11(1), 1.
82. El, S. N., & Karakaya, S. (2009). Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutrition reviews*, 67(11), 632-638.
83. El-Dakhakhny, M., Mady, N. I., & Halim, M. A. (2000). *Nigella sativa* L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung*, 50(09), 832-836.
84. Elgarf, A. T., Mahdy, M. M., & Sabri, N. A. (2015). Effect of Silymarin Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profile and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal*, 3(12), 812-821.
85. El-Houri, R. B., Kotowska, D., Christensen, K. B., Bhattacharya, S., Oksbjerg, N., Wolber, G., ... & Christensen, L. P. (2015). Polyacetylenes from carrots (*Daucus carota*) improve glucose uptake in vitro in adipocytes and myotubes. *Food & function*, 6(7), 2135-2144.
86. Elkayam, A., Mirelman, D., Peleg, E., Wilchek, M., Miron, T., Rabinkov, A., & Rosenthal, T. (2003). The effects of allicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats. *American journal of hypertension*, 16(12), 1053-1056.
87. El-Mallah, M. H., El-Shami, S. M., & Hassanein, M. M. (2003). Detailed studies on some lipids of *Silybum marianum* (L.) seed oil. *Grasas y Aceites*, 54(4), 397-402.
88. El-Sheakh, A. R., Ghoneim, H. A., Suddek, G. M., & Ammar, E. S. M. (2015). Attenuation of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in

- hypercholesterolemic rabbits by allicin. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 94(2), 216-224.
89. Esatbeyoglu, T., Obermair, B., Dorn, T., Siems, K., Rimbach, G., & Birringer, M. (2017). Sesquiterpene lactone composition and cellular Nrf2 induction of *Taraxacum officinale* leaves and roots and taraxinic acid β -d-glucopyranosyl ester. *Journal of medicinal food*, 20(1), 71-78.
 90. *European Pharmacopoeia* (2014). 8th edition, Council of Europe, Strasbourg, 8.0, 1154-1156
 91. Fallah Huseini, H., Kianbakht, S., & Heshmat, R. (2012). *Cynara scolymus* L. In treatment of hypercholesterolemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Medicinal Plants*, 1(41), 85-65.
 92. Falletti, E., Bitetto, D., Fabris, C., Cussigh, A., Fontanini, E., Fornasiere, E., & Pirisi, M. (2010). Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 16(24), 3016.
 93. Farnier, M. (2008). Update on the clinical utility of fenofibrate in mixed dyslipidemias: mechanisms of action and rational prescribing. *Vascular health and risk management*, 4(5), 991.
 94. Fayard, E., Auwerx, J., & Schoonjans, K. (2004). LRH-1: an orphan nuclear receptor involved in development, metabolism and steroidogenesis. *Trends in cell biology*, 14(5), 250-260.
 95. Feifei, L. I., Wen, Z., Guo, Y., Zhuang, X., & Zhimin, D. U. (2017). Effects of Green Tea Polyphenols on LDLR Function and Potential Mechanism in HepG2 Cells. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 38(3), 359-363.
 96. Feng, X., Yu, W., Li, X., Zhou, F., Zhang, W., Shen, Q., ... & Shen, P. (2017). Apigenin, a modulator of PPAR γ , attenuates HFD-induced NAFLD by regulating hepatocyte lipid metabolism and oxidative stress via Nrf2 activation. *Biochemical pharmacology*, 136, 136-149.

97. Ferenci, P., Dragosics, B., Dittrich, H., Frank, H., Benda, L., Lochs, H., ... & Schneider, B. (1989). Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of hepatology*, 9(1), 105-113.
98. Fernández, C., Suárez, Y., Ferruelo, A. J., Gómez-Coronado, D., & Lasunción, M. A. (2002). Inhibition of cholesterol biosynthesis by $\Delta 22$ -unsaturated phytosterols via competitive inhibition of sterol $\Delta 24$ -reductase in mammalian cells. *Biochemical Journal*, 366(1), 109-119.
99. Ferreira, D., Pinto, D. C., Silva, A. M., & ML, A. (2017). Olea Europaea L.: Facts and Myths Regarding Cardiovascular Health. *Cardiovascular Diseases*, 1, 57.
100. Filip, R., Possemiers, S., Heyerick, A., Pinheiro, I., Raszewski, G., Davicco, M. J., & Coxam, V. (2015). Twelve-month consumption of a polyphenol extract from olive (*Olea europaea*) in a double blind, randomized trial increases serum total osteocalcin levels and improves serum lipid profiles in postmenopausal women with osteopenia. *The journal of nutrition, health & aging*, 19(1), 77-86.
101. Fiorucci, S., Cipriani, S., Baldelli, F., & Mencarelli, A. (2010). Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders. *Progress in lipid research*, 49(2), 171-185.
102. Floersheim, G. L., Eberhard, M., Tschumi, P., & Duckert, F. (1978). Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of *Amanita phalloides*. *Toxicology and applied pharmacology*, 46(2), 455-462.
103. Fratianni, F., Tucci, M., De Palma, M., Pepe, R., & Nazzaro, F. (2007). Polyphenolic composition in different parts of some cultivars of globe artichoke (*Cynara cardunculus* L. var. *scolymus* (L.) Fiori). *Food chemistry*, 104(3), 1282-1286.
104. Fritsche, J., Beindorff, C. M., Dachtler, M., Zhang, H., & Lammers, J. G. (2002). Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds. *European Food Research and Technology*, 215(2), 149-157.

105. Fukao, H., Yoshida, H., Tazawa, Y. I., & Hada, T. (2007). Antithrombotic effects of odorless garlic powder both in vitro and in vivo. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 71(1), 84-90.
106. Ganie, S. A., Dar, T. A., Zargar, B., Hamid, R., Zargar, O., Dar, P. A., & Zargar, M. A. (2014). Antioxidant and hepatoprotective effects of crataegus songarica methanol extract. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 33(2).
107. Gebhardt, R. (2001). Anticholestatic activity of flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) and of their metabolites. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 7, 316-320.
108. Gebhardt, R. (2002). Prevention of tauroolithocholate-induced hepatic bile canalicular distortions by HPLC-characterized extracts of artichoke (*Cynara scolymus*) leaves. *Planta medica*, 68(09), 776-779.
109. Gebhardt, R., Beck, H., & Wagner, K. G. (1994). Inhibition of cholesterol biosynthesis by allicin and ajoene in rat hepatocytes and HepG2 cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1213(1), 57-62.
110. Genet, C., Strehle, A., Schmidt, C., Boudjelal, G., Lobstein, A., Schoonjans, K., & Wagner, A. (2009). Structure– activity relationship study of betulinic acid, a novel and selective TGR5 agonist, and its synthetic derivatives: potential impact in diabetes. *Journal of medicinal chemistry*, 53(1), 178-190.
111. Ghanbari, R., Anwar, F., Alkharfy, K. M., Gilani, A. H., & Saari, N. (2012). Valuable nutrients and functional bioactives in different parts of olive (*Olea europaea* L.)—a review. *International journal of molecular sciences*, 13(3), 3291-3340.
112. Gharibi, S., Tabatabaei, B. E. S., Saeidi, G., & Goli, S. A. H. (2016). Effect of drought stress on total phenolic, lipid peroxidation, and antioxidant activity of *Achillea* species. *Applied biochemistry and biotechnology*, 178(4), 796-809.

113. González-Castejón, M., García-Carrasco, B., Fernández-Dacosta, R., Dávalos, A., & Rodríguez-Casado, A. (2014). Reduction of adipogenesis and lipid accumulation by *Taraxacum officinale* (Dandelion) extracts in 3T3L1 adipocytes: an in vitro study. *Phytotherapy research*, 28(5), 745-752.
114. Gruenwald, J., Brendler, T., & Jaenicke, C. (2000). *PDR for herbal medicines*. New Jersey. Medical Economics Company Montvale.
115. Gu, M., Zhao, P., Huang, J., Zhao, Y., Wang, Y., Li, Y., ... & Yang, L. (2016). Silymarin ameliorates metabolic dysfunction associated with diet-induced obesity via activation of farnesyl X receptor. *Frontiers in pharmacology*, 7, 345.
116. Guan, M. J., Zhao, N., Xie, K. Q., & Zeng, T. (2018). Hepatoprotective effects of garlic against ethanol-induced liver injury: A mini-review. *Food and chemical toxicology*, 111, 467-473.
117. Guedes, J. A. C., de Godoy Alves Filho, E., Rodrigues, T. H. S., Silva, M. F. S., Souza, F. V. D., e Silva, L. M. A., & Nascimento, R. F. (2018). Metabolic profile and cytotoxicity of non-polar extracts of pineapple leaves and chemometric analysis of different pineapple cultivars. *Industrial crops and products*, 124, 466-474.
118. Gulfraz, M., Ahamd, D., Ahmad, M. S., Qureshi, R., Mahmood, R. T., Jabeen, N., & Abbasi, K. S. (2014). Effect of leaf extracts of *Taraxacum officinale* on CCl₄ induced hepatotoxicity in rats, in vivo study. *Pak J Pharm Sci*, 27(4), 825-829.
119. Gupta, A., Singh, V. K., Kumar, D., Yadav, P., Kumar, S., Beg, M. & Choudhary, R. (2017). Curcumin-3, 4-Dichloro Phenyl Pyrazole (CDPP) overcomes curcumin's low bioavailability, inhibits adipogenesis and ameliorates dyslipidemia by activating reverse cholesterol transport. *Metabolism*, 73, 109-124.
120. Guyton J.R., Capuzzi D.M.; Treatment of hyperlipidemia with combined niacin–statin regimens; *The American Journal of Cardiology*; 1998; 82(12): 82U-84U

121. Hackett, E. S., Twedt, D. C., & Gustafson, D. L. (2013). Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 10-16.
122. Haeri, M. R., Limaki, H. K., White, C. J. B., & White, K. N. (2012). Non-insulin dependent anti-diabetic activity of (2S, 3R, 4S) 4-hydroxyisoleucine of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Phytomedicine*, 19(7), 571-574.
123. Hattori, A., Yamada, N., Nishikawa, T., FUKUDA, H., & FUJINO, T. (2005). Antidiabetic effects of Ajoene in genetically diabetic KK-Ay Mice. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 51(5), 382-384.
124. Hattori, A., Yamada, N., Nishikawa, T., Fukuda, H., & Fujino, T. (2001). Protective effect of ajoene on acetaminophen-induced hepatic injury in mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 65(11), 2555-2557.
125. He, P., Noda, Y., & Sugiyama, K. (2001). Green tea suppresses lipopolysaccharide-induced liver injury in D-galactosamine-sensitized rats. *The Journal of nutrition*, 131(5), 1560-1567.
126. Heidarian, E., & Rafieian-Kopaei, M. (2013). Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. *Pharmaceutical biology*, 51(9), 1104-1109.
127. Heidarian, E., & Soofiniya, Y. (2011). Hypolipidemic and hypoglycemic effects of aerial part of *Cynara scolymus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of medicinal plants research*, 5(13), 2717-2723.
128. Heidarian, E., Jafari-Dehkordi, E., & Seidkhani-Nahal, A. (2011). Lipid-lowering effect of artichoke on liver phosphatidate phosphohydrolase and plasma lipids in hyperlipidemic rats. *J Med Plant Res*, 5(19), 4918-4924.
129. Hiyasat, B., Sabha, D., Grötzinger, K., Kempfert, J., Rauwald, J. W., Mohr, F. W., & Dhein, S. (2009). Antiplatelet activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Pharmacology*, 83(4), 197-204.

130. Huang, P. L., Huang, P. L., & Lee-Huang, S. (2010). Oleuropein and related compounds reduce atherosclerosis. In *The Open Conference Proceedings Journal* (Vol. 1, No. 1, pp. 81-86).
131. Hung, Y. C., Sava, V. M., Makan, S. Y., Hong, M. Y., & Huang, G. S. (2004). Preventive effect of *Thea sinensis* melanin against acetaminophen-induced hepatic injury in mice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(16), 5284-5289.
132. Huseini, H. F., Larijani, B., & Heshmat, R. (2006). La eficacia de *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(silimarina) en el tratamiento de la diabetes de tipo II: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de ensayos clínicos. *Phytother Res*, 20, 1036-1039.
133. Hwang, S. J., Kim, Y. W., Park, Y., Lee, H. J., & Kim, K. W. (2014). Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation Research*, 63(1), 81-90.
134. Insull Jr, W. (2006). Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *Southern medical journal*, 99(3), 257-274.
135. Islam, M. M., Mahabub-Uz-Zaman, M., Aktar, R., & Ahmed, N. U. (2012). Hypocholesterolemic Effect of Ethanol Extract of *Ananas comosus* (L.) Merr. Leaves in High Cholesterol Fed Albino Rats. *International Journal of Life Sciences*, 5(1), 57-62.
136. Jacob, A., Wu, R., Zhou, M., & Wang, P. (2007). Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR- γ activation. *PPAR research*, 2007.
137. Jacques, D. T., Marc, K. T., & Marius, A. (2008). Biochemical effectiveness in liver detoxication of fresh pineapple (*Ananas comosus*) with the wistar rats, previously intoxicated by Doliprane. *Journal of Cell and Animal Biology*, 2(2), 031-035.
138. Jang, E. M., Choi, M. S., Jung, U. J., Kim, M. J., Kim, H. J., Jeon, S. M., ... & Lee, M. K. (2008). Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism*, 57(11), 1576-1583.

139. Javandoost, A., Afshari, A., Saberi-Karimian, M., Sahebkar, A., Safarian, H., Moammeri, M., ... & Parizadeh, S. M. R. (2018). The effects of curcumin and a modified curcumin formulation on serum Cholesteryl Ester Transfer Protein concentrations in patients with metabolic syndrome: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna journal of phytomedicine*, 8(4), 330.
140. Jemai, H., Bouaziz, M., Fki, I., El Feki, A., & Sayadi, S. (2008). Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chemico-Biological Interactions*, 176(2-3), 88-98.
141. Jemai, H., Fki, I., Bouaziz, M., Bouallagui, Z., El Feki, A., Isoda, H., & Sayadi, S. (2008). Lipid-lowering and antioxidant effects of hydroxytyrosol and its triacetylated derivative recovered from olive tree leaves in cholesterol-fed rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(8), 2630-2636
142. Jeon, S. M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental & molecular medicine*, 48(7), e245.
143. Jin, W., Marchadier, D., & Rader, D. J. (2002). Lipases and HDL metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(4), 174-178.
144. Joe, B., Vijaykumar, M., & Lokesh, B. R. (2004). Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(2), 97-111.
145. Joseph, S. B., Castrillo, A., Laffitte, B. A., Mangelsdorf, D. J., & Tontonoz, P. (2003). Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nature medicine*, 9(2), 213.
146. Juzyszyn, Z., Czerny, B., Myśliwiec, Z., Pawlik, A., & Drożdżik, M. (2010). The effect of artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on respiratory chain system activity in rat liver mitochondria. *Phytotherapy research*, 24(S2), S123-S128.
147. Kalaany, N. Y., & Mangelsdorf, D. J. (2006). LXRS and FXR: the yin and yang of cholesterol and fat metabolism. *Annu. Rev. Physiol.*, 68, 159-191.

148. Kaleem, M., Kirmani, D., Asif, M., Ahmed, Q., & Bano, B. (2006). Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic rats.
149. Kamanna, V. S., & Kashyap, M. L. (2008). Mechanism of action of niacin. *American Journal of Cardiology*, 101(8), S20-S26.
150. Kamisako, T., Tanaka, Y., Kishino, Y., Ikeda, T., Yamamoto, K., Masuda, S., & Ogawa, H. (2014). Role of Nrf2 in the alteration of cholesterol and bile acid metabolism-related gene expression by dietary cholesterol in high fat-fed mice. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 54(2), 90-94.
151. Kang, G. D., Lim, S., & Kim, D. H. (2015). Oleanolic acid ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by restoring the balance of Th17/Treg cells and inhibiting NF- κ B signaling pathway. *International immunopharmacology*, 29(2), 393-400.
152. Kang, H. (2014). *Olea europaea* Linn (Oleaceae) Fruit Pulp Extract Suppresses Sterol Regulatory Element-Binding Proteins-1c via AMP-Activated Protein Kinase Activation in Human Hepatic Cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(8), 1265-1271.
153. Kang, H. J., Kwon, J. H., Ahn, D. U., Lee, J. W., Lee, W. K., & Jo, C. (2009). Effect of citrus pectin oligosaccharide prepared by irradiation on high cholesterol diet B6. KOR-ApoE mice. *Food Science and Biotechnology*, 18(4), 884-888.
154. Kang, O. H., Kim, S. B., Seo, Y. S., Joung, D. K., Mun, S. H., Choi, J. G. & Kwon, D. Y. (2013). Curcumin decreases oleic acid-induced lipid accumulation via AMPK phosphorylation in hepatocarcinoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(19), 2578-2586.
155. Kannar, D., Wattanapenpaiboon, N., Savage, G. S., & Wahlqvist, M. L. (2001). Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(3), 225-231.
156. Kannisto, K., Gåfvels, M., Jiang, Z. Y., Slätis, K., Hu, X., Jorns, C. & Eggertsen, G. (2014). LXR Driven Induction of HDL-Cholesterol is Independent of Intestinal Cholesterol Absorption and ABCA1 Protein Expression. *Lipids*, 49(1), 71-83.

157. Kanter, M., Coskun, O., & Budancamanak, M. (2005). Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World journal of gastroenterology: WJG*, 11(42), 6684.
158. Karthikesan, K., Pari, L., & Menon, V. P. (2010). Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. *Chemico-biological interactions*, 188(3), 643-650.
159. Kaviarasan, S., P. Viswanathan, and C. V. Anuradha. "Fenugreek seed (*Trigonella foenum graecum*) polyphenols inhibit ethanol-induced collagen and lipid accumulation in rat liver." *Cell biology and toxicology* 23, no. 6 (2007): 373-383.
160. Kay, H. Y., Kim, W. D., Hwang, S. J., Choi, H. S., Gilroy, R. K., Wan, Y. J. Y., & Kim, S. G. (2011). Nrf2 inhibits LXR α -dependent hepatic lipogenesis by competing with FXR for acetylase binding. *Antioxidants & redox signaling*, 15(8), 2135-2146.
161. Kazemi, S., Asgary, S., Moshtaghian, J., Rafieian, M., Adelnia, A., & Shamsi, F. (2010). Liver-protective effects of hydroalcoholic extract of *allium hirtifolium* boiss. In rats with alloxan-induced diabetes mellitus. *Arya Atherosclerosis*, 6(1), 11.
162. Kemper, J. K., Xiao, Z., Ponugoti, B., Miao, J., Fang, S., Kanamaluru, D. & Veenstra, T. D. (2009). FXR acetylation is normally dynamically regulated by p300 and SIRT1 but constitutively elevated in metabolic disease states. *Cell metabolism*, 10(5), 392-404.
163. Kheiripour, N., Karimi, J., Khodadadi, I., Tavalani, H., Goodarzi, M. T., & Hashemnia, M. (2018). Silymarin prevents lipid accumulation in the liver of rats with type 2 diabetes via sirtuin1 and SREBP-1c. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(3), 301-308.
164. Khotimchenko, Y. S., Kolenchenko, E. A., Khotimchenko, M. Y., & Kovalev, V. V. (2004). Healing and preventive effects of low-esterified pectin on liver injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 4(1), 28-36.

165. Kim, M. S., Koppula, S., Sung, S. J., Lee, S. R., Park, Y. D., & Lee, K. A. (2014). *Olea europaea* linn (oleaceae) fruit pulp exhibits hypocholesterolemic and hepatoprotective effects via regulation of peroxisome proliferation-activated receptor alpha in high-fat diet-fed rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(1), 31-39.
166. Kim, M. S., Koppula, S., Sung, S. J., Lee, S. R., Park, Y. D., & Lee, K. A. (2014). *Olea europaea* linn (oleaceae) fruit pulp exhibits hypocholesterolemic and hepatoprotective effects via regulation of peroxisome proliferation-activated receptor alpha in high-fat diet-fed rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(1), 31-39.
167. Kim, M., & Kim, H. (2011). Effect of garlic on high fat induced obesity. *Acta Biologica Hungarica*, 62(3), 244-254.
168. Klierer, S. A. (2003). The nuclear pregnane X receptor regulates xenobiotic detoxification. *The Journal of nutrition*, 133(7), 2444S-2447S.
169. Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., ... & Wang, S. (2004). Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature medicine*, 10(12), 1344.
170. Köhler, F. E. (2003). *Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte*. BLSmedia. Erişim 20.03.2018 <http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/allgemei/koehler/koeh-eng>
171. Kumar, A., Mazumder, A., & Saravanan, V. (2008). Antihyperlipidemic activity of *Camellia sinensis* leaves in Triton WR-1339 induced albino rats. *Pharmacognosy magazine*, 4(13), 60.
172. Kumar, R., Chhatwal, S., Arora, S., Sharma, S., Singh, J., Singh, N., & Khurana, A. (2013). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase-lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 6, 49.
173. Kundu, J., Kim, D. H., Kundu, J. K., & Chun, K. S. (2014). Thymoquinone induces heme oxygenase-1 expression in HaCaT cells via

- Nrf2/ARE activation: Akt and AMPK α as upstream targets. *Food and chemical toxicology*, 65, 18-26.
174. Küçükgergin, C., Aydın, A. F., Özdemirler-Erata, G., Mehmetçik, G., Koçak-Toker, N., & Uysal, M. (2010). Effect of artichoke leaf extract on hepatic and cardiac oxidative stress in rats fed on high cholesterol diet. *Biological trace element research*, 135(1-3), 264-274.
 175. Kwok, C. Y., Wong, C. N. Y., Yau, M. Y. C., Yu, P. H. F., Au, A. L. S., Poon, C. C. W., & Chan, S. W. (2010). Consumption of dried fruit of *Crataegus pinnatifida* (hawthorn) suppresses high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Journal of functional foods*, 2(3), 179-186.
 176. Kwon, E. Y., Jung, U. J., Park, T., Yun, J. W., & Choi, M. S. (2015). Luteolin attenuates hepatic steatosis and insulin resistance through the interplay between the liver and adipose tissue in mice with diet-induced obesity. *Diabetes*, 64(5), 1658-1669.
 177. Kwon, M. J., Song, Y. S., Choi, M. S., Park, S. J., Jeong, K. S., & Song, Y. O. (2003). Cholesteryl ester transfer protein activity and atherogenic parameters in rabbits supplemented with cholesterol and garlic powder. *Life sciences*, 72(26), 2953-2964.
 178. Lai, K. C., Kuo, C. L., Ho, H. C., Yang, J. S., Ma, C. Y., Lu, H. F. & Chung, J. G. (2012). Diallyl sulfide, diallyl disulfide and diallyl trisulfide affect drug resistant gene expression in colo 205 human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, 19(7), 625-630.
 179. Lee, C. H., Olson, P., & Evans, R. M. (2003). Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology*, 144(6), 2201-2207.
 180. Lee, D. Y., Jeong, T. S., Lyu, H. N., Bang, M. H., Hong, Y. H., Lee, Y. H., & Baek, N. I. (2008). Screening for human ACAT-1 and ACAT-2 inhibitory activity of edible plant extracts. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*, 16(5), 341-348.
 181. Lee, H. K., Nam, G. W., Kim, S. H., & Lee, S. H. (2006). Phytocomponents of triterpenoids, oleanolic acid and ursolic acid, regulated

- differently the processing of epidermal keratinocytes via PPAR- α pathway. *Experimental dermatology*, 15(1), 66-73.
182. Lee, J. I., Lee, J. W., & Kim, Y. S. (2010). Effect of Sylmarin on Methionine-choline Deficient Diet induced Nonalcoholic Steatohepatitis in Insulin Resistant Rats (초). *Clinical and Molecular Hepatology (대한간학회지)*, 16(30), 117-117.
 183. Lee, K. B., Kim, Y. J., Kim, H. J., Choi, J., & Kim, J. K. (2018). Phytochemical profiles of Brassicaceae vegetables and their multivariate characterization using chemometrics. *Applied Biological Chemistry*, 61(2), 131-144.
 184. Lee, W. S., Im, K. R., Park, Y. D., Sung, N. D., & Jeong, T. S. (2006). Human ACAT-1 and ACAT-2 Inhibitory Activities of Pentacyclic Triterpenes from the Leaves of *Lycopus lucidus* T URCZ. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(2), 382-384.
 185. Li, G., Lin, W., Araya, J. J., Chen, T., Timmermann, B. N., & Guo, G. L. (2012). A tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, is a unique modulator of the farnesoid X receptor. *Toxicology and applied pharmacology*, 258(2), 268-274.
 186. Li, W., Zhang, K., & Yang, H. (2018). Pectin alleviates high fat (lard) diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice: possible role of short-chain fatty acids and gut microbiota regulated by pectin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(30), 8015-8025.
 187. Li, Y., Xu, S., Mihaylova, M. M., Zheng, B., Hou, X., Jiang, B. & Gao, B. (2011). AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell metabolism*, 13(4), 376-388.
 188. Lin, C. L., Huang, H. C., & Lin, J. K. (2007). Theaflavins attenuate hepatic lipid accumulation through activating AMPK in human HepG2 cells. *Journal of lipid research*, 48(11), 2334-2343.
 189. Lin, X. L., Hu, H. J., Liu, Y. B., Hu, X. M., Fan, X. J., Zou, W. W. & Gu, C. H. (2017). Allicin induces the upregulation of ABCA1 expression via

- PPAR γ /LXR α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells. *International journal of molecular medicine*, 39(6), 1452-1460.
190. Lin, Y., Vermeer, M. A., & Trautwein, E. A. (2011). Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
 191. Liu, C. T., Hse, H., Lii, C. K., Chen, P. S., & Sheen, L. Y. (2005). Effects of garlic oil and diallyl trisulfide on glycemic control in diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 516(2), 165-173.
 192. Liu, C. T., Wong, P. L., Lii, C. K., Hse, H., & Sheen, L. Y. (2006). Antidiabetic effect of garlic oil but not diallyl disulfide in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Food and chemical toxicology*, 44(8), 1377-1384.
 193. Liu, J. F., Ma, Y., Wang, Y., Du, Z. Y., Shen, J. K., & Peng, H. L. (2011). Reduction of lipid accumulation in HepG2 cells by luteolin is associated with activation of AMPK and mitigation of oxidative stress. *Phytotherapy Research*, 25(4), 588-596.
 194. Liu, P., Liu, Y., Yang, Y., Chen, Z., Li, J., & Luo, J. (2014). Mechanism of biological liquid superlubricity of *Brasenia schreberi* mucilage. *Langmuir*, 30(13), 3811-3816.
 195. Loguercio, C., & Festi, D. (2011). Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol*, 17(18), 2288-2301.
 196. Londhe, V. P. (2011). Role of garlic (*Allium sativum*) in various diseases: An overview. *angiogenesis*, 12, 13.
 197. Löhr, G., Deters, A., & Hensel, A. (2009). In vitro investigations of *Cynara scolymus* L. extract on cell physiology of HepG2 liver cells. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(2), 201-208.
 198. Lu, C., Zhang, F., Xu, W., Wu, X., Lian, N., Jin, H. & Lu, Y. (2015). Curcumin attenuates ethanol-induced hepatic steatosis through modulating Nrf2/FXR signaling in hepatocytes. *IUBMB life*, 67(8), 645-658.

199. Lu, J., Fang, B., Meng, Z., Zheng, Y., Tian, X., & Guan, S. (2017). Protective effects of allicin on 1, 3-DCP-induced lipid metabolism disorder in HepG2 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 1411-1417.
200. Ma, C., Xiao, S. Y., Li, Z. G., Wang, W., & Du, L. J. (2007). Characterization of active phenolic components in the ethanolic extract of *Ananas comosus* L. leaves using high-performance liquid chromatography with diode array detection and tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography A*, 1165(1-2), 39-44.
201. Ma, J. Q., Ding, J., Zhang, L., & Liu, C. M. (2014). Ursolic acid protects mouse liver against CCl₄-induced oxidative stress and inflammation by the MAPK/NF- κ B pathway. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(3), 975-983.
202. Mahesh, A., Jeyachandran, R., Cindrella, L., Thangadurai, D., Veerapur, V., & Muralidhara Rao, D. (2010). Hepatocurative potential of sesquiterpene lactones of *Taraxacum officinale* on carbon tetrachloride induced liver toxicity in mice. *Acta Biologica Hungarica*, 61(2), 175-190.
203. Mallik, D., Bhattacharjee, C., & Gouda, T. S. (2014). Pharmacological intervention of the fruit of plant *Ananas comosus* acting as hepatoprotective activity in animal models. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 2(3), 1167.
204. Matsui, Y., Kumagai, H., & Masuda, H. (2006). Antihypercholesterolemic activity of catechin-free saponin-rich extract from green tea leaves. *Food science and technology research*, 12(1), 50-54.
205. Matthaues, B., & Özcan, M. M. (2011). Fatty acids, tocopherol, and sterol contents of some *Nigella* species seed oil. *Czech Journal of Food Sciences*, 29(2), 145-150.
206. Mayer, K. E., Myers, R. P., & Lee, S. S. (2005). Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *Journal of viral hepatitis*, 12(6), 559-567.
207. Mehrafarin, A., Qaderi, A., Rezazadeh, S. H., Naghdi Badi, H., Noormohammadi, G. H., & Zand, E. S. K. A. N. D. A. R. (2010). Bioengineering of important secondary metabolites and metabolic pathways in

- fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.). *Journal of Medicinal Plants*, 3(35), 1-18.
208. Mesheimish, B. A. R., Hussain, S. A. R., Ismail, S. H., Hussein, K. I., & Sulaiman, A. A. (2007). Hypolipidemic effect of Silymarin in Dyslipidaemia of Different Etiologies. *J Fac Med Baghdad*, 49(4), 449.
 209. Mikaili, P., Maadirad, S., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S., & Sarahroodi, S. (2013). Therapeutic uses and pharmacological properties of garlic, shallot, and their biologically active compounds. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16(10), 1031.
 210. Mimura, J., Kosaka, K., Maruyama, A., Satoh, T., Harada, N., Yoshida, H. & Itoh, K. (2011). Nrf2 regulates NGF mRNA induction by carnosic acid in T98G glioblastoma cells and normal human astrocytes. *The Journal of Biochemistry*, 150(2), 209-217.
 211. Mirunalini, S., Arulmozhi, V., & Arulmozhi, T. (2010). Curative effect of garlic on alcoholic liver disease patients. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 3(4), 147-152.
 212. Mocelin, Ricieri, Matheus Marcon, Glaucia D. Santo, Leila Zanatta, Adrieli Sachett, Amanda P. Schönell, Fernanda Bevilaqua et al. "Hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Cynara scolymus* in cholesterol-fed rats." *Revista Brasileira de Farmacognosia* 26, no. 2 (2016): 233-239.
 213. Mohamed, S. H., Ahmed, H. H., Farrag, A. R. H., ABDEL-AZIM, N. S., & Shahat, A. A. (2013). *Cynara scolymus* for relieving on nonalcoholic steatohepatitis induced in rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5(Suppl 1), 57-66.
 214. Mohammadi, A., & Oshaghi, E. A. (2014). Effect of garlic on lipid profile and expression of LXR alpha in intestine and liver of hypercholesterolemic mice. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13(1), 20.
 215. Mohammadi, A., Gholamhosseinian, A., & Fallah, H. (2016). *Trigonella foenum-graecum* water extract improves insulin sensitivity and stimulates PPAR and γ gene expression in high fructose-fed insulin-resistant rats. *Advanced biomedical research*, 5.

216. Mollazadeh, H., & Hosseinzadeh, H. (2014). The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17(12), 958.
217. Morihara, N., Ide, N., & Weiss, N. (2010). Aged garlic extract inhibits CD36 expression in human macrophages via modulation of the PPAR γ pathway. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 24(4), 602-608.
218. Morton, J. (1987). Pineapple İçinde. Julia F. Morton(ed.), *Fruits of warm climates*. Miami, FL; 18-28
219. Nakayama, A., Hiromura, M., Adachi, Y., & Sakurai, H. (2008). Molecular mechanism of antidiabetic zinc–allixin complexes: regulations of glucose utilization and lipid metabolism. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 13(5), 675-684.
220. Nannipieri, M., Gonzales, C., Baldi, S., Posadas, R., Williams, K., Haffner, S. M., & Ferrannini, E. (2005). Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes care*, 28(7), 1757-1762.
221. Nassuato, G., Iemmolo, R. M., Strazzabosco, M., Lirussi, F., Deana, R., Francesconi, M. A., & Csomos, G. (1991). Effect of Silibinin on biliary lipid composition experimental and clinical study. *Journal of hepatology*, 12(3), 290-295.
222. Niu, C. S., Chen, C. T., Chen, L. J., Cheng, K. C., Yeh, C. H., & Cheng, J. T. (2011). Decrease of blood lipids induced by Shan-Zha (fruit of *Crataegus pinnatifida*) is mainly related to an increase of PPAR α in liver of mice fed high-fat diet. *Hormone and Metabolic Research*, 43(09), 625-630.
223. Nwokocha, C. R., Owu, D. U., Nwokocha, M. I., Ufearo, C. S., & Iwuala, M. O. (2012). Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and chemical toxicology*, 50(2), 222-226.
224. Nwokocha, C. R., Owu, D. U., Nwokocha, M. I., Ufearo, C. S., & Iwuala, M. O. (2012). Comparative study on the efficacy of *Allium sativum*

- (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(2), 222-226.
225. Ojha, S., Azimullah, S., Mohanraj, R., Sharma, C., Yasin, J., Arya, D. S., & Adem, A. (2015). Thymoquinone protects against myocardial ischemic injury by mitigating oxidative stress and inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015(4):1-12
 226. Omer, S. A., Elobeid, M. A., Elamin, M. H., Hassan, Z., Virk, P., Daghestani, M. & Almarhoon, Z. (2012). Toxicity of olive leaves (*Olea europaea* L.) in Wistar albino rats. *Asian J Anim Vet Adv*, 7(11), 1175-1182.
 227. Orolin, J., Večeřa, R., Jung, D., Meyer, U. A., Škottová, N., & Anzenbacher, P. (2007). Hypolipidemic effects of silymarin are not mediated by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Xenobiotica*, 37(7), 725-735.
 228. Ossoli, A., Pavanello, C., & Calabresi, L. (2016). High-density lipoprotein, lecithin: Cholesterol acyltransferase, and atherosclerosis. *Endocrinology and metabolism*, 31(2), 223-229.
 229. Ostrowski, A. P., Bracht, L., Broetto-Biazon, A. C., Musial, D. C., & Ostrowski, M. (2015). Comparative Study of Hypocholesterolemic Potential of Ananas Comosus Peels and Passiflora Edulis Mesocarp in Rats and Mice. *Revista Brasileira de Pesquisa em Alimentos*, 6(1), 64-69.
 230. Ou, C. C., Tsao, S. M., Lin, M. C., & Yin, M. C. (2003). Protective action on human LDL against oxidation and glycation by four organosulfur compounds derived from garlic. *Lipids*, 38(3), 219-224.
 231. Ozougwu, J. C. (2011). Anti-diabetic effects of *Allium cepa* (onions) aqueous extracts on alloxan-induced diabetic *Rattus norvegicus*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(7), 1134-1139.
 232. Öner, A. C., Mercan, U., Öntürk, H., Cengiz, N., Erten, R., & Özbeke, H. (2008). Anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Trigonella foenum-graecum* L. *Pharmacologyonline*, 2(9), 126-32.

233. Özcan, M. M., & Matthäus, B. (2017). A review: benefit and bioactive properties of olive (*Olea europaea* L.) leaves. *European Food Research and Technology*, 243(1), 89-99.
234. Palmeri, R., Monteleone, J. I., Spagna, G., Restuccia, C., Raffaele, M., Vanella, L. & Barbagallo, I. (2016). Olive leaf extract from sicilian cultivar reduced lipid accumulation by inducing thermogenic pathway during adipogenesis. *Frontiers in pharmacology*, 7, 143.
235. Park, C. M., Youn, H. J., Chang, H. K., & Song, Y. S. (2010). TOP1 and 2, polysaccharides from *Taraxacum officinale*, attenuate CCl₄-induced hepatic damage through the modulation of NF- κ B and its regulatory mediators. *Food and chemical toxicology*, 48(5), 1255-1261.
236. Park, H. S., Kim, G. Y., Choi, I. W., Kim, N. D., Hwang, H. J., Choi, Y. W., & Choi, Y. H. (2011). Inhibition of matrix metalloproteinase activities and tightening of tight junctions by diallyl disulfide in AGS human gastric carcinoma cells. *Journal of food science*, 76(4), T105-T111.
237. Pasanen, A. L., Yli-Pietilä, K., Pasanen, P., Kalliokoski, P., & Tarhanen, J. (1999). Ergosterol content in various fungal species and biocontaminated building materials. *Appl. Environ. Microbiol.*, 65(1), 138-142.
238. Perrinjaquet-Moccetti, T., Busjahn, A., Schmidlin, C., Schmidt, A., Bradl, B., & Aydogan, C. (2008). Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytotherapy Research*, 22(9), 1239-1242.
239. Peschel, D., Koerting, R., & Nass, N. (2007). Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(2), 113-119.
240. Pferschy-Wenzig, E. M., Atanasov, A. G., Malainer, C., Noha, S. M., Kunert, O., Schuster, D., ... & Dirsch, V. M. (2014). Identification of isosilybin a from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Journal of natural products*, 77(4), 842-847.
241. Pollier, J., & Goossens, A. (2012). Oleanolic acid. *Phytochemistry*, 77, 10-15.

242. Polyak, S. J., Ferenci, P., & Pawlotsky, J. M. (2013). Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 57(3), 1262-1271.
243. Porez, G., Prawitt, J., Gross, B., & Staels, B. (2012). Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases. *Journal of lipid research*, 53(9), 1723-1737.
244. Poruba, M., Kazdová, L., Oliarnyk, O., Malinská, H., Matusková, Z., Tozzi di Angelo, I., ... & Vecera, R. (2015). Improvement bioavailability of silymarin ameliorates severe dyslipidemia associated with metabolic syndrome. *Xenobiotica*, 45(9), 751-756.
245. Powolny, A. A., & Singh, S. V. (2008). Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer letters*, 269(2), 305-314.
246. Pradhan, S. C., & Girish, C. (2006). Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian Journal of Medical Research*, 124(5), 491-504.
247. Prasanna, M. (2000). Hypolipidemic effect of fenugreek: a clinical study. *Indian journal of Pharmacology*, 32(1), 34-36
248. Qidwai, W., Qureshi, R., Hasan, S. N., & Azam, S. I. (2000). Effect of dietary garlic (*Allium Sativum*) on the blood pressure in humans--a pilot study. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 50(6), 204-207.
249. Quan, H. Y., Kim, S. J., Jo, H. K., Kim, G. W., & Chung, S. H. (2013). Betulinic acid alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting SREBP1 activity via the AMPK–mTOR–SREBP signaling pathway. *Biochemical pharmacology*, 85(9), 1330-1340.
250. Raederstorff, D. G., Schlachter, M. F., Elste, V., & Weber, P. (2003). Effect of EGCG on lipid absorption and plasma lipid levels in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 14(6), 326-332.

251. Rahman, K., & Lowe, G. M. (2006). Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *The Journal of nutrition*, 136(3), 736S-740S.
252. Rahmani, S., Asgary, S., Askari, G., Keshvari, M., Hatamipour, M., Feizi, A., & Sahebkar, A. (2016). Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 30(9), 1540-1548.
253. Ramalingam, C., Srinath, R., & Islam, N. N. (2012). Isolation and characterization of bromelain from pineapple (*Ananas comosus*) and comparing its anti-browning activity on apple juice with commercial anti-browning agents. *Elixir Food Science*, 45, 7822-7826.
254. Rambaldi, A., Jacobs, B. P., Iaquinto, G., & Gluud, C. (2005). Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases—a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *The American journal of gastroenterology*, 100(11), 2583-2591.
255. Ramirez-Boscá, A., Soler, A., Carrion, M. A., Diaz-Alperi, J., Bernd, A., Quintanilla, C. & Miquel, J. (2000). An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the apo B/apo A ratio: implications for atherogenesis prevention. *Mechanisms of ageing and development*, 119(1), 41-47.
256. Ramirez-Tortosa, M. C., Mesa, M. D., Aguilera, M. C., Quiles, J. L., Baro, L., Ramirez-Tortosa, C. L., ... & Gil, A. (1999). Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 147(2), 371-378.
257. Rašković, A., Milanović, I., Pavlović, N., Čebović, T., Vukmirović, S., & Mikov, M. (2014). Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 225.
258. Rau, O., Wurglics, M., Dingermann, T., Abdel-Tawab, M., & Schubert-Zsilavecz, M. (2006). Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(11), 952-956.

259. Rau, O., Wurglics, M., Paulke, A., Zitzkowski, J., Meindl, N., Bock, A., ... & Schubert-Zsilavecz, M. (2006). Carnosic acid and carnosol, phenolic diterpene compounds of the labiate herbs rosemary and sage, are activators of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Planta medica*, 72(10), 881-887.
260. Ray, K. K., Seshasai, S. R. K., Erqou, S., Sever, P., Jukema, J. W., Ford, I., & Sattar, N. (2010). Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Archives of internal medicine*, 170(12), 1024-1031..
261. Reddy, A. C. P., & Lokesh, B. R. (1994). Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food and chemical toxicology*, 32(3), 279-283.
262. Rodriguez, T. S., Giménez, D. G., & De la Puerta Vázquez, R. (2002). Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine*, 9(8), 687-693.
263. Romani, A., Pinelli, P., Cantini, C., Cimato, A., & Heimler, D. (2006). Characterization of Violetto di Toscana, a typical Italian variety of artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Food Chemistry*, 95(2), 221-225.
264. Romero, A. L., West, K. L., Zern, T., & Fernandez, M. L. (2002). The seeds from *Plantago ovata* lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs. *The Journal of nutrition*, 132(6), 1194-1198.
265. Rondanelli, M., Giacosa, A., Opizzi, A., Faliva, M. A., Sala, P., Perna, S., ... & Bombardelli, E. (2013). Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *International journal of food sciences and nutrition*, 64(1), 7-15.
266. Rondanelli, M., Opizzi, A., Faliva, M., Sala, P., Perna, S., Riva, A., ... & Giacosa, A. (2014). Metabolic management in overweight subjects with naive impaired fasting glycaemia by means of a highly standardized extract from *Cynara scolymus*: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*, 28(1), 33-41.

267. Rozner, S., & Garti, N. (2006). The activity and absorption relationship of cholesterol and phytosterols. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 282, 435-456.
268. Sáenz, J., Alba, G., Reyes-Quiroz, M. E., Geniz, I., Jiménez, J., Sobrino, F., & Santa-María, C. (2018). Curcumin enhances LXR α in an AMP-activated protein kinase-dependent manner in human macrophages. *The Journal of nutritional biochemistry*, 54, 48-56.
269. Sahebkar, A. (2014). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effects of curcumin on blood lipid levels. *Clinical nutrition*, 33(3), 406-414.
270. Sahebkar, A., Pirro, M., Banach, M., Mikhailidis, D. P., Atkin, S. L., & Cicero, A. F. (2018). Lipid-lowering activity of artichoke extracts: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(15), 2549-2556.
271. Sakurai, H., Katoh, A., Kiss, T., Jakusch, T., & Hattori, M. (2010). Metallo–allixinate complexes with anti-diabetic and anti-metabolic syndrome activities. *Metallomics*, 2(10), 670-682.
272. Salama, S. M., Abdulla, M. A., AlRashdi, A. S., Ismail, S., Alkiyumi, S. S., & Golbabapour, S. (2013). Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 1.
273. Salamone, F., Galvano, F., Cappello, F., Mangiameli, A., Barbagallo, I., & Volti, G. L. (2012). Silibinin modulates lipid homeostasis and inhibits nuclear factor kappa B activation in experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Translational Research*, 159(6), 477-486.
274. Salmi, H., & Sarna, S. (1982). Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver: a double-blind controlled study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 17(4), 517-521.
275. Samaranayake, M. D. P., Wickramasinghe, S. M. D. N., Angunawela, P., Jayasekera, S., Iwai, S., & Fukushima, S. (2000). Inhibition of chemically

- induced liver carcinogenesis in Wistar rats by garlic (*Allium sativum*). *Phytotherapy Research*, 14(7), 564-567.
276. Sangeetha, M. K., Mal, N. S., Atmaja, K., Sali, V. K., & Vasanthi, H. R. (2013). PPAR's and Diosgenin a chemico biological insight in NIDDM. *Chemico-biological interactions*, 206(2), 403-410.
 277. Sanlier, N., & Guler Saban, M. (2018). The Benefits of Brassica Vegetables on Human Health. *J Human Health Res*, 1, 104.
 278. Sato, H., Genet, C., Strehle, A., Thomas, C., Lobstein, A., Wagner, A., & Saladin, R. (2007). Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(4), 793-798.
 279. Sava, V. M., Hung, Y. C., Blagodarsky, V. A., Hong, M. Y., & Huang, G. S. (2003). The liver-protecting activity of melanin-like pigment derived from black tea. *Food research international*, 36(5), 505-511.
 280. Schütz, K., Carle, R., & Schieber, A. (2006). Taraxacum—a review on its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of ethnopharmacology*, 107(3), 313-323.
 281. Selim, S., & Al Jaouni, S. (2015). Anticancer and apoptotic effects on cell proliferation of diosgenin isolated from *Costus speciosus* (Koen.) Sm. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 301.
 282. Shao, W., & Espenshade, P. J. (2012). Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell metabolism*, 16(4), 414-419.
 283. Sharma, M. S., & Choudhary, P. R. (2017). Effect of fenugreek seeds powder (*Trigonella foenum-graecum* L.) on experimental induced hyperlipidemia in rabbits. *Journal of dietary supplements*, 14(1), 1-8.
 284. Shen, F. M., & Su, D. F. (2000). The effect of adenosine on blood pressure variability in sinoaortic denervated rats is mediated by adenosine A2a-receptor. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 36(5), 681-686.

285. Shi, H., Shi, A., Dong, L., Lu, X., Wang, Y., Zhao, J., ... & Guo, X. (2016). Chlorogenic acid protects against liver fibrosis in vivo and in vitro through inhibition of oxidative stress. *Clinical Nutrition*, 35(6), 1366-1373.
286. Shi, L., Lin, Q., Li, X., Nie, Y., Sun, S., Deng, X. & Luo, F. (2017). Alliin, a garlic organosulfur compound, ameliorates gut inflammation through MAPK-NF- κ B/AP-1/STAT-1 inactivation and PPAR- γ activation. *Molecular nutrition & food research*, 61(9), 1601013.
287. Shimoda, H., Ninomiya, K., Nishida, N., Yoshino, T., Morikawa, T., Matsuda, H., & Yoshikawa, M. (2003). Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(2), 223-228.
288. Shin, S. K., Ha, T. Y., McGregor, R. A., & Choi, M. S. (2011). Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein cholesterol metabolism. *Molecular nutrition & food research*, 55(12), 1829-1840.
289. Shrivastava, A. T. U. L., Chaturvedi, U. P. M. A., Singh, S. V., Saxena, J. K., & Bhatia, G. I. T. I. K. A. (2012). A mechanism based pharmacological evaluation of efficacy of *Allium sativum* in regulation of dyslipidemia and oxidative stress in hyperlipidemic rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 5(3), 123-126.
290. Shtriker, M. G., Peri, I., Taieb, E., Nyska, A., Tirosh, O., & Madar, Z. (2018). Galactomannan More than Pectin Exacerbates Liver Injury in Mice Fed with High-Fat, High-Cholesterol Diet. *Molecular nutrition & food research*, 62(20), 1800331.
291. Shu-Yuan, L. I., Chang, C. Q., Fu-Ying, M. A., & Chang-Long, Y. U. (2009). Modulating effects of chlorogenic acid on lipids and glucose metabolism and expression of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- α in golden hamsters fed on high fat diet. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22(2), 122-129.
292. Singh, D. K., Banerjee, S., & Porter, T. D. (2009). Green and black tea extracts inhibit HMG-CoA reductase and activate AMP kinase to decrease

- cholesterol synthesis in hepatoma cells. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(10), 816-822.
293. Singh, V. K., & Singh, D. K. (2008). Pharmacological effects of garlic (*Allium sativum* L.). *Annu Rev Biomed Sci*, 10, 6-26.
 294. Singh, V., Belloir, C., Siess, M. H., & Le Bon, A. M. (2006). Inhibition of carcinogen-induced DNA damage in rat liver and colon by garlic powders with varying alliin content. *Nutrition and cancer*, 55(2), 178-184.
 295. Skottova, N., & Krecman, V. (1998). Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiological research*, 47, 1-8.
 296. Snowden, D. W., & Jackson, B. P. (1990). Atlas Microscopy of Medicinal Plants-Culinary Herbs and Spices, Belhaven Press, 1990: *Atlas Microscopy of Medicinal Plants-Culinary Herbs and Spices* (Vol. 1).
 297. Sobenin, I. A., Andrianova, I. V., Fomchenkov, I. V., Gorchakova, T. V., & Orekhov, A. N. (2009). Time-released garlic powder tablets lower systolic and diastolic blood pressure in men with mild and moderate arterial hypertension. *Hypertension Research*, 32(6), 433.
 298. Sobolová, L., Škottová, N., Večeřa, R., & Urbánek, K. (2006). Effect of silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats. *Pharmacological research*, 53(2), 104-112.
 299. Somogyi, A., Ecsedi, G. G., Blazovics, A., Miskolczi, K., Gergely, P., & Feher, J. (1988). Short term treatment of type II hyperlipoproteinaemia with silymarin. *Acta medica Hungarica*, 46(4), 289-295.
 300. Speroni, E., Cervellati, R., Govoni, P., Guizzardi, S., Renzulli, C., & Guerra, M. C. (2003). Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *Journal of ethnopharmacology*, 86(2-3), 203-211.
 301. Srivastava, K. C. (1983). Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. *Biomedica biochimica acta*, 43(8-9), S335-46.
 302. Stein, S., Oosterveer, M. H., Matak, C., Xu, P., Lemos, V., Havinga, R., & Perino, A. (2014). SUMOylation-dependent LRH-1/PROX1 interaction

- promotes atherosclerosis by decreasing hepatic reverse cholesterol transport. *Cell metabolism*, 20(4), 603-613.
303. Suganya, S., Nandagopal, B., & Anbarasu, A. (2017). Natural Inhibitors of HMG-CoA Reductase—An Insilico Approach Through Molecular Docking and Simulation Studies. *Journal of cellular biochemistry*, 118(1), 52-57.
 304. Sukandar, E. Y., Permana, H., Adnyana, I. K., Sigit, J. I., Ilyas, R. A., Hasimun, P., & Mardiyah, D. (2010). Clinical study of turmeric (*Curcuma longa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.) extracts as antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent in type-2 diabetes-dyslipidemia patients. *IJP-International Journal of Pharmacology*, 6(4), 456-463.
 305. Suzuki, T., Pervin, M., Goto, S., Isemura, M., & Nakamura, Y. (2016). Beneficial effects of tea and the green tea catechin epigallocatechin-3-gallate on obesity. *Molecules*, 21(10), 1305.
 306. Svobodova, M., Andreadou, I., Skaltsounis, A. L., Kopecky, J., & Flachs, P. (2014). Oleuropein as an inhibitor of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Genes & nutrition*, 9(1), 376.
 307. Tamayo, C., & Diamond, S. (2007). Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.). *Integrative cancer therapies*, 6(2), 146-157.
 308. Tang, X., Wang, H., Fan, L., Wu, X., Xin, A., Ren, H., & Wang, X. J. (2011). Luteolin inhibits Nrf2 leading to negative regulation of the Nrf2/ARE pathway and sensitization of human lung carcinoma A549 cells to therapeutic drugs. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(11), 1599-1609.
 309. Tasawar, Z., Siraj, Z., Ahmad, N., & Lashari, M. H. (2011). The effects of *Nigella sativa* (Kalonji) on lipid profile in patients with stable coronary artery disease in Multan, Pakistan. *Pak J Nutr*, 10(2), 162-7.
 310. Theriault, A., Wang, Q., Van Iderstine, S. C., Chen, B., Franke, A. A., & Adeli, K. (2000). Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid. *Journal of Lipid Research*, 41(12), 1969-1979.

311. Tian, W. X., Ma, X. F., Zhang, S. Y., Sun, Y. H., & Li, B. H. (2011). Fatty acid synthase inhibitors from plants and their potential application in the prevention of metabolic syndrome. *Clinical Oncology and Cancer Research*, 8(1), 1-9.
312. Tipoe, G. L., Leung, T. M., Liong, E. C., Lau, T. Y. H., Fung, M. L., & Nanji, A. A. (2010). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces liver inflammation, oxidative stress and fibrosis in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury in mice. *Toxicology*, 273(1-3), 45-52.
313. Tobert, J. A. (2003). Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature reviews Drug discovery*, 2(7), 517.
314. Torres, M., Rodríguez-Serrano, F., Rosario, D. J., Rodríguez-Pérez, F., & Toro, D. H. (2013). Does *Silybum marianum* play a role in the treatment of chronic hepatitis C?. *Puerto Rico health sciences journal*, 23(2).
315. Tsao, S. M., & Yin, M. C. (2001). In-vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and Chinese leek oils. *Journal of medical microbiology*, 50(7), 646-649.
316. Tsompanidi, E. M., Brinkmeier, M. S., Fotiadou, E. H., Giakoumi, S. M., & Kypreos, K. E. (2010). HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 208(1), 3-9.
317. Uemura, T., Goto, T., Kang, M. S., Mizoguchi, N., Hirai, S., Lee, J. Y. & Tsuge, N. (2010). Diosgenin, the main aglycon of fenugreek, inhibits LXR α activity in HepG2 cells and decreases plasma and hepatic triglycerides in obese diabetic mice. *The Journal of nutrition*, 141(1), 17-23.
318. Valladares-Cisneros, M. G., Esquivel-Rojas, A., Salinas-Bravo, V. M., & Gonzalez-Rodríguez, J. G. (2016). Use of *Cynara scolymus* as Green Corrosion Inhibitor for Carbon Steel in Sulfuric Acid. *Int. J. Electrochem. Sci*, 11, 8067-8081.
319. Vallianou, I., & Hadzopoulou-Cladaras, M. (2016). Camphene, a plant derived monoterpene, exerts its hypolipidemic action by affecting SREBP-1 and MTP expression. *PloS one*, 11(1), e0147117.

320. Vargas-Mendoza, N., Madrigal-Santillán, E., Morales-González, A., Esquivel-Soto, J., Esquivel-Chirino, C., García-Luna, Y., & Morales-González, J. A. (2014). Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol*, 6(3), 144-9.
321. Vaziri, N. D. (2006). Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(2), F262-F272.
322. Vijayakumar, M. V., Pandey, V., Mishra, G. C., & Bhat, M. K. (2010). Hypolipidemic effect of fenugreek seeds is mediated through inhibition of fat accumulation and upregulation of LDL receptor. *Obesity*, 18(4), 667-674.
323. Villiger, A., Sala, F., Suter, A., & Butterweck, V. (2015). In vitro inhibitory potential of *Cynara scolymus*, *Silybum marianum*, *Taraxacum officinale*, and *Peumus boldus* on key enzymes relevant to metabolic syndrome. *Phytomedicine*, 22(1), 138-144.
324. Vimal, V., & Devaki, T. (2004). Hepatoprotective effect of allicin on tissue defense system in galactosamine/endotoxin challenged rats. *Journal of ethnopharmacology*, 90(1), 151-154.
325. Vogel, G., Tuchweber, B., Trost, W., & Mengs, U. (1984). Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles. *Toxicology and applied pharmacology*, 73(3), 355-362.
326. Walker, A. K., & Näär, A. M. (2012). SREBPs: regulators of cholesterol/lipids as therapeutic targets in metabolic disorders, cancers and viral diseases. *Clinical Lipidology*, 7(1), 27-36.
327. Wan, C. W., Wong, C. N. Y., Pin, W. K., Wong, M. H. Y., Kwok, C. Y., Chan, R. Y. K., & Chan, S. W. (2013). Chlorogenic acid exhibits cholesterol lowering and fatty liver attenuating properties by up-regulating the gene expression of PPAR- α in hypercholesterolemic rats induced with a high-cholesterol diet. *Phytotherapy Research*, 27(4), 545-551.
328. Wan, Y., Wu, Y. L., Lian, L. H., Xie, W. X., Li, X., OuYang, B. Q. & Nan, J. X. (2012). The anti-fibrotic effect of betulinic acid is mediated through the inhibition of NF- κ B nuclear protein translocation. *Chemico-biological interactions*, 195(3), 215-223.

329. Wang, J., Xiong, X., & Feng, B. (2013). Effect of crataegus usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
330. Wang, L., Gill, R., Pedersen, T. L., Higgins, L. J., Newman, J. W., & Rutledge, J. C. (2009). Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *Journal of lipid research*, 50(2), 204-213.
331. Wang, M., La Grange, L., Tao, J., & Reyes, E. (1996). Hepatoprotective properties of Silybum marianum herbal preparation on ethanol-induced liver damage. *Fitoterapia*, 67(2), 166-171.
332. Wang, Y. D., Chen, W. D., Yu, D., Forman, B. M., & Huang, W. (2011). The G-Protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF-κB) in mice. *Hepatology*, 54(4), 1421-1432.
333. Wasu, S. J., & Muley, B. P. (2009). Antioxidant Activity of Fumaria Officinalis Linn. And Its Study on Ethanol Induced–Immunosuppression. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2(2), 405-408.
334. Watson, R. R., & Preedy, V. R. (Eds.). (2008). *Botanical medicine in clinical practice*. CABI, 521
335. Weerawatanakorn, M., Lee, Y. L., Tsai, C. Y., Lai, C. S., Wan, X., Ho, C. T., & Pan, M. H. (2015). Protective effect of theaflavin-enriched black tea extracts against dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *Food & function*, 6(6), 1832-1840
336. Weidmann, A. E. (2012). Dihydroquercetin: more than just an impurity?. *European journal of pharmacology*, 684(1-3), 19-26.
337. Wichtl, M. (2004). *Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis* (No. Ed. 3). Medpharm GmbH Scientific Publishers.

338. Wierzbicki, A. S., Mikhailidis, D. P., Wray, R., Schachter, M., Cramb, R., Simpson, W. G., & Byrne, C. B. (2003). Statin-fibrate combination therapy for hyperlipidaemia: a review. *Current medical research and opinion*, 19(3), 155-168.
339. Wirngo, F. E., Lambert, M. N., & Jeppesen, P. B. (2016). The Physiological Effects of Dandelion (*Taraxacum Officinale*) in Type 2 Diabetes. *The review of diabetic studies: RDS*, 13(2-3), 113.
340. Wo, X. D., Cui, X. Q., & Tang, L. H. (2003). Effects of curcumin on the activities of plasma lipase and the concentrations of lipids in hyperlipidemic rats induced by high lipid diet. *CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS*, 11(3), 223-223.
341. Woo, C. C., Loo, S. Y., Gee, V., Yap, C. W., Sethi, G., Kumar, A. P., & Tan, K. H. B. (2011). Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- γ pathway. *Biochemical pharmacology*, 82(5), 464-475.
342. Worman H.(1999) *The Liver Disorders Sourcebook*(1. Ed.).Chicago. McGraw-Hill Professional.
343. Wree, A., Broderick, L., Canbay, A., Hoffman, H. M., & Feldstein, A. E. (2013). From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 10(11), 627.
344. Wu G.Y. ve Israel J.(1998). *Diseases of the liver and bile ducts: a practical guide to diagnosis and treatment* (1. Ed.) Totawa, NJ. Humana Press.
345. Xiao, H., Xie, G., Wang, J., Hou, X., Wang, X., Wu, W., & Liu, X. (2013). Chicoric acid prevents obesity by attenuating hepatic steatosis, inflammation and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. *Food research international*, 54(1), 345-353.
346. Xiao, J., Wang, J., Han, T., Liong, E.C., Xing, F., & Tipoe, G. (2013). Hepatic Lipid Metabolism and Herbal Impacts on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Food Nutr Disor*, 2(4), 1000122

347. Xie, W., Wang, W., Su, H., Xing, D., Cai, G., & Du, L. (2007). Hypolipidemic mechanisms of *Ananas comosus* L. leaves in mice: different from fibrates but similar to statins. *Journal of pharmacological sciences*, 103(3), 267-274.
348. Xie, W., Zhang, S., Lei, F., Ouyang, X., & Du, L. (2014). *Ananas comosus* L. Leaf phenols and p-coumaric acid regulate liver fat metabolism by upregulating CPT-1 expression. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
349. Xie, Z., Wan, X., Zhong, L., Yang, H., Li, P., & Xu, X. (2017). Carnosic acid alleviates hyperlipidemia and insulin resistance by promoting the degradation of SREBPs via the 26S proteasome. *Journal of Functional Foods*, 31, 217-228.
350. Yan, C., Zhang, Y., Zhang, X., Aa, J., Wang, G., & Xie, Y. (2018). Curcumin regulates endogenous and exogenous metabolism via Nrf2-FXR-LXR pathway in NAFLD mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 274-281.
351. Yan, J., Zhao, Y., & Zhao, B. (2013). Green tea catechins prevent obesity through modulation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Science China Life Sciences*, 56(9), 804-810.
352. Yang, D., Lv, Z., Zhang, H., Liu, B., Jiang, H., Tan, X. & Zhang, Z. (2017). Activation of the Nrf2 signaling pathway involving KLF9 plays a critical role in allicin resisting against arsenic trioxide-induced hepatotoxicity in rats. *Biological trace element research*, 176(1), 192-200.
353. Yin, Y., Gao, L., Lin, H., Wu, Y., Han, X., Zhu, Y., & Li, J. (2017). Luteolin improves non-alcoholic fatty liver disease in db/db mice by inhibition of liver X receptor activation to down-regulate expression of sterol regulatory element binding protein 1c. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(4), 720-726.
354. Yiu, W. F., Kwan, P. L., Wong, C. Y., Kam, T. S., Chiu, S. M., Chan, S. W., & Chan, R. (2011). Attenuation of fatty liver and prevention of hypercholesterolemia by extract of *Curcuma longa* through regulating the

- expression of CYP7A1, LDL-receptor, HO-1, and HMG-CoA reductase. *Journal of Food Science*, 76(3), H80-H89.
355. Yoo, J. H., Liu, Y., & Kim, H. S. (2016). Hawthorn fruit extract elevates expression of Nrf2/HO-1 and improves lipid profiles in ovariectomized rats. *Nutrients*, 8(5), 283.
 356. You, Y., Yoo, S., Yoon, H. G., Park, J., Lee, Y. H., Kim, S., & Jun, W. (2010). In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*, 48(6), 1632-1637.
 357. Yu, C. S., Huang, A. C., Lai, K. C., Huang, Y. P., Lin, M. W., Yang, J. S., & Chung, J. G. (2012). Diallyl trisulfide induces apoptosis in human primary colorectal cancer cells. *Oncology reports*, 28(3), 949-954.
 358. Zaman, S. U., & Akhtar, N. (2013). Effect of turmeric (*Curcuma longa* Zingiberaceae) extract cream on human skin sebum secretion. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(5), 665-669.
 359. Zang, Y., Igarashi, K., & Li, Y. (2016). Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-A y mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 80(8), 1580-1586.
 360. Zeng, T., Zhang, C. L., Zhu, Z. P., Yu, L. H., Zhao, X. L., & Xie, K. Q. (2008). Diallyl trisulfide (DATS) effectively attenuated oxidative stress-mediated liver injury and hepatic mitochondrial dysfunction in acute ethanol-exposed mice. *Toxicology*, 252(1-3), 86-91.
 361. Zhai, B., Zhang, C., Sheng, Y., Zhao, C., He, X., Xu, W., & Luo, Y. (2018). Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Scientific reports*, 8(1), 3527.
 362. Zhang, S., Yang, X., Luo, J., Ge, X., Sun, W., Zhu, H., ... & Hou, Y. (2014). PPAR α activation sensitizes cancer cells to Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) treatment via suppressing heme oxygenase-1. *Nutrition and cancer*, 66(2), 315-324.

363. Zhang, Z., Ho, W. K., Huang, Y., & Chen, Z. Y. (2002). Hypocholesterolemic activity of hawthorn fruit is mediated by regulation of cholesterol-7 α -hydroxylase and acyl CoA: cholesterol acyltransferase. *Food Research International*, 35(9), 885-891.
364. Zhao, J., Sun, X. B., Ye, F., & Tian, W. X. (2011). Suppression of fatty acid synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin. *Molecular and cellular biochemistry*, 351(1-2), 19-28.
365. Zhi-Shen, X. I. E., ZHONG, L. J., Xiao-Meng, W. A. N., Meng-Ning, L. I., Hua, Y. A. N. G., Ping, L. I., & Xiao-Jun, X. U. (2016). Petroleum ether sub-fraction of rosemary extract improves hyperlipidemia and insulin resistance by inhibiting SREBPs. *Chinese journal of natural medicines*, 14(10), 746-756.
366. Zhou, J., Farah, B. L., Sinha, R. A., Wu, Y., Singh, B. K., Bay, B. H., & Yen, P. M. (2014). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, stimulates hepatic autophagy and lipid clearance. *PloS one*, 9(1), e87161.
367. Zhu, L., Wang, L., Cao, F., Liu, P., Bao, H., Yan, Y., & Gong, P. (2018). Modulation of transport and metabolism of bile acids and bilirubin by chlorogenic acid against hepatotoxicity and cholestasis in bile duct ligation rats: involvement of SIRT1-mediated deacetylation of FXR and PGC-1 α . *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(3), 195-205.
368. Zhu, R., Li, T., Dong, Y., Liu, Y., Li, S., Chen, G., & Jia, Y. (2013). Pectin pentasaccharide from hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge. Var. major) ameliorates disorders of cholesterol metabolism in high-fat diet fed mice. *Food research international*, 54(1), 262-268.
369. Zhu, S. Y., Jiang, N., Yang, J., Tu, J., Zhou, Y., Xiao, X., & Dong, Y. (2018). Silybum marianum oil attenuates hepatic steatosis and oxidative stress in high fat diet-fed mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 100, 191-197.
370. Zou, H., Zhu, X. X., Zhang, G. B., Ma, Y., Wu, Y., & Huang, D. S. (2017). Silibinin: an old drug for hematological disorders. *Oncotarget*, 8(51), 89307.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KARACİĞER-SAFRA SİSTEMİ VE DİSLİPİDEMİDE KULLANILAN BİTKİLER

ORIJINALLIK RAPORU

% 1	% 1	% 0	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
2	sremus.com İnternet Kaynağı	<% 1
3	ajprenal.physiology.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.normbitkisel.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
7	AVCI, Deniz, ÇIKIM, Gürkan, ÇELİK, Yunus and AKSU, Ekrem. "Tip II Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum Ürik Asit Ve Gama Glutamil Transferaz Düzeyleri İle Koroner Arter Hastalığı Gelişimi Arasındaki İlişki", Harran	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Merve	Soyadı	Kaplan
Doğ.Yeri	Konya	Doğ.Tar.	29.07.1987
Uyruğu	TC	TC Kim No	41872692122
Email	kaplan.merve@gmail.com	Tel	05334681756

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	2010
Lise	Konya Meram Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	Kaplan Eczanesi	2017-
2.	Eczacı	Tunca Eczanesi	2013-2016
3.	Eczacı	TEB – İthal İlaç Birimi	2012-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	80/80 (Mart 2012)	
Japonca	Orta	Orta	Zayıf		JLPT 94,7

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ÖSS Puanı	351,125/380		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Ofis programları	İyi

Yayınları

Kaplan, M. ve Meriçli A.H. (2010). Kırlangıçotu – *Chelidonium majus* L. ile ilgili bilinenleri gerekenler, *Fitomed*, 17:39-46