

**SILYMARIN TEDAVİSİNİN KARACİĞER PROTEİN
SENTEZ YETENEĞİNE ETKİSİ**

UZUNYOL, E., KOŞAY, S., ŞİMŞEK, İ., ZİLELİ, N.

ÖZET: Silymarin'in kronik karaciğer hastalıklarında, karaciğerin protein sentezine etkisi değişik parametreler kullanılarak araştırıldı. 11 olguluk hasta grubuna ilk 15 gün 420mg/gün, sonraki 15 gün 210 mg/gün Silymarin verilerek 30 gün süreyle tedavi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası, SGPT, protrombin zamanı, timol bulanıklık testi, serum albumin ve prealbumin düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Protrombin zamanında %3.6'lık düşüş ($p < 0.050$), timol bulanıklık testinde %23'lük düşüş ($p < 0.050$), serum albumin düzeyinde %13'lük artış ($p < 0.01$) ve prealbumin düzeyinde %27.7'lik artış ($p < 0.050$) belirlendi. İlacın karaciğer protein sentez yeteneğini arttırarak kronik karaciğer hastalıklarının tedavisinde yararlı olduğu sonucuna varıldı.

ABSTRACT: Erkan UZUNYOL, Sadun KOŞAY, İlkey ŞİMŞEK, Nusret ZİLELİ, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir. The effect of silymarin treatment on liver protein synthesis.

The effect of Silymarin treatment on protein synthesis of the liver was investigated with several parameters in chronic liver disease. The patient group which consisted of 11 cases received 420 mg/day for 15 days and 210 mg/day Silymarin for the next 15 days. Before and at 30th day of the treatment, SGPT, protrombin time, thymol turbidity test, serum albumin and prealbumin levels were determined and were compared with each other. We determined that the decrease in the protrombin time was 3.6% ($p < 0.50$), and thymol turbidity test, 23% ($p < 0.50$), and the increase in serum albumin level was 13% ($p < 0.01$), and in serum prealbumin level, 27.7% ($p < 0.050$). In conclusion, the drug is useful in the treatment of chronic liver diseases by increasing protein synthesis.

Anahtar sözcükler: Silymarin, Karaciğer Sirozu, Protein sentezi.
Key words: Silymarin, Liver Cirrhosis, Protein Synthesis.

Araş.Gör.Erkan UZUNYOL, Prof.Dr.Sadun KOŞAY, Doç.Dr.İlkey ŞİMŞEK,
Araş.Gör.Nusret ZİLELİ

Günümüzde kronik karaciğer hastalıkları, eskiye oranla daha fazla morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bunun nedenleri arasında toplumda giderek artan alkol tüketimi ve buna bağlı karaciğer hastalığı ile B ve Non A-Non B Hepatiti sonucu gelişen kronik karaciğer hastalıkları ön sıralarda bulunmaktadır. Bunların dışındaki bazı hastalıklar da kronik hepatitlere ve karaciğer sirozuna yol açmaktadır. Karaciğer hastalıklarının tedavisi üzerindeki çalışmalar ilerlemiş olmasına rağmen kronik hepatitler ve alkol alımı, sonuçta bir süre sonra siroza neden olmakta ve hasta ya karaciğer yetmezliği ya da gelişen portal hipertansiyon komplikasyonlarından hayatını yitirmektedir.

Kronik karaciğer hastalıklarının son aşaması olan sirozun bazı şartlardaki radikal tedavisi olan karaciğer transplantasyonu dışında genellikle komplikasyonlarla savaşılır ve tedaviyi semptomatik tedbirler oluşturur. Acaba karaciğer sirozuna gidişin durdurulması veya sirotik sürecin oluşturduğu karaciğer fonksiyon yetmezliğinin azaltılması medikal olarak ne derece mümkündür ?

Bu amaçla üzerinde çalışılan ilaçlardan biri de Silymarin'dir. Aktif maddesi silybin olan Silymarin, "Silybum marianum" ya da "Carduus marianus" meyvesinin ekstresinden elde edilmiş bir drogdur. İlacın kronik karaciğer hastalıklarında ve bazı mantar zehirlenmelerinde kullanıldığı bildirilmektedir. Silymarin'in karaciğer hücre membranotropik ve membran stabilizatörü olarak, antioksidatif ve glutasyonu arttırıcı (1,2,3), retiküloendotelial sistemin aktivitesini güçlendirici ve ribozomal RNA'yı uyarıp protein sentezini arttırıcı etkileri olduğu bildirilmiştir (4,5). Bu etkilerin, hem deneysel hem de klinik çalışmalarla ispatlandığı ifade edilmiştir (6,7,8). Çalışmalarda, Silymarin'in, alkol, ilaç, toksik maddeler ve zehirli mantarlara karşı etkilendiği araştırılmış ve olumlu etkisi olduğu ileri sürülmüştür.

Karaciğerin organizmadaki en büyük işlevi olan protein sentezine, sirozlu ve kronik hepatitli hastalarda Silymarin ne gibi olumlu etkilerde bulunabilir ? Bu konuda ülkemizde de yapılmış bazı çalışmalar vardır. İlacın Türkiye için yeni olması nedeniyle daha fazla klinik araştırmaya gerek olduğu düşünülerek bu çalışma planlandı.

MATERYAL METOD :Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Gastroenteroloji Bölümünde yatan ve tanıları klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak konan hastalar alındı. Katılan 15 hastadan 4'ü ilacı almadığından veya başka nedenlerle çalışmayı sürdürmediklerinden, çıkarıldılar. Sonuçlar 11 olgu üzerinde değerlendirildi.

Olguların 8'i kadın, 3'ü erkek idi. Yaş ortalamaları 49 olarak belirlendi. Hastalardan ikisi kronik hepatitli, diğerleri kompanse ve dekompanse karaciğer sirozlu idi.

Hastalara 15 gün süreyle günde 420 mg, kalan 15 günde 210 mg Silymarin (LEGALON 70 mg Drj) verilerek 30 günlük tedavi uygulandı. Tedavi öncesinde ve süresince hastalara karaciğer fonksiyonlarını etkileyecek ilaç verilmedi, yalnız dekompanse sirozlu olgularda kullanılmakta olan diüretik tedavi kesilmedi. Hastalarda tedavinin başlangıcında ve otuzuncu gününde parametre olarak kullanılacak, SGPT, timol bulanıklık testi, protrombin zamanı, serum albumin ve serum prealbumin düzeyleri belirlendi. Daha sonra bu değerler karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların ilaca karşı toleransları kontrol edildi.

SONUÇLAR

Tedavi öncesi ve sonrası değerler Tablo'da toplanmıştır.

Tablo. Silymarin ile tedavi öncesi ve sonrası bulunan serum SGPT, Timol Bulanıklık Testi, Protrombin zamanı, serum Albumin, Prealbumin değerleri.

Hasta	Cins	Yaş	S	G	P	T	Timol	Proz. Z.	Albumin	Prealbumin		
1 SY	K	31	53	65	3.8	2.1	17	15	3.1	3.5	8.0	3.3
2 ŞÖ	K	30	358	33	1.7	0.5	13	13	4.0	4.9	20.8	23.5
3 ZY	K	45	96	172	0.5	0.1	14	18	4.2	3.5	5.0	8.0
4 TK	K	42	15	13	5.0	1.8	16	14	3.1	3.6	9.3	20.0
5 MK	K	51	98	64	4.6	4.0	16	15	3.6	4.1	3.9	8.0
6 MS	K	48	10	13	3.4	2.0	16	14	3.2	4.4	8.0	15.1
7 İHG	E	64	70	62	3.9	4.2	15	16	2.2	3.0	4.4	3.3
8 SA	K	55	61	70	1.0	4.4	14	13	3.9	3.3	3.3	4.4
9 ÜÜ	E	55	24	30	2.4	1.8	14	13	4.3	4.8	16.7	18.3
10 TA	K	54	29	30	6.0	3.5	15	14	2.7	3.2	6.8	8.3
11 İA	E	64	31	102	1.3	1.4	17	18	2.0	2.7	8.0	8.0

TEST	TEDAVİ ÖNCESİ ORTALAMA	TEDAVİ SONRASI ORTALAMA	FARKI YÜZDESİ	ANLAMLILIK
SGPT U/L	76.80±98.09	50.55±56.72	34.2	Anlamsız
TIMOL (Ü)	3.05±1.79	2.35±1.79	23	p < 0.50
PROT.Z.(Sn)	15.27±1.35	14.72±1.79	3.6	p < 0.50
ALBUMİN(g/dl)	3.30±0.90	3.73±0.62	13	p < 0.01
PREALB.5mg/dl)	8.56±5.48	10.93±7.10	27.7	p < 0.50

TARTIŞMA:Çalışmamızda, hastalarda karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliğin göstergesi olarak alınan testlerin tümünde olumlu değişiklikler gözlemlendi. Bunlardan transaminazlardaki düşüş oranı %34.2 olmasına rağmen, beklendiği gibi istatistiksel bir anlamı yoktu. Çünkü bireysel SGPT düzeyleri çok büyük farklılıklar gösteriyordu. Flokü'nyon testlerinden timol bulanıklık testiindeki düşüş oranı %23 ($p < 0.50$), protrombin zamanındaki kısalma oranı %3.6 ($p < 0.050$) istatistiksel olarak anlamlı idi. Protein sentezinin en belirgin göstergesi olan albumin ve prealbümin düzeylerindeki artış, sırasıyla %13 ($p < 0.01$) ve %27.7 ($p < 0.05$) oranındaydı.

Tablodaki bazı olgularda (iki dekompanse sirozlu ve bir kronik aktif hepatitli), prealbümin düzeyindeki fark görülmediği ya da düşme olduğu dikkati çekmektedir. Bu olgularda, fonksiyon gören karaciğer hücre sayısının çok azalmış olduğu, yanıtın testlerle değerlendirilmesindeki yetersizlikler veya sirozun progresyonunda bilemediğimiz bazı nedenlerle artış olduğu düşünüldü.

Çalışmaya alınan olgulardan birinde Silymarin tedavisi sırasında ödem, kaşıntılı cilt lezyonları belirledi. Kısa süreli ilaç kesilmesiyle gerileyen bulgular, ilaca tekrar başlandığında yineledi; bu hasta 1 aylık tedavi süresine tamamlanmış olduğundan allerjik reaksiyon oluşturan ilaç kesildi. Diğer olguların tümü tarafından çok iyi tolere edilen Silymarin, geçici bulantı yakınması oluşturmuş, bu yakınmalar tedavi süresince giderek kaybolmuştu.

Bu çalışmamızda Silymarin'in 1 ay süreyle kullanımı ile elde edilen veriler, ilacın sirotik süreç üzerindeki olumlu etkisini ifade etmektedir. Literatür ile çalışma sonuçlarımız uyum göstermektedir (3,5,8). Bununla beraber olgu sayısı ve çalışma süresi, hastalığın süregenliği, yaygınlığı ve yaşam süresine etkisi bakımından daha fazla çalışmaya ihtiyaç göstermektedir. 11 olguluk ön sonuçlar olarak sonuçlarını değerlendirdiğimiz çalışma kliniğimizde sürdürülmektedir.

Silymarin'in karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitte, karaciğerin protein sentezini olumlu yönde etkileyen bir ilaç olduğu ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Faulstich, H. Jahn, W. Wieland, Th.: Silybin inhibition of amatoxin uptake perfused rat liver. *Arzneim-Forsch Drug Res.* 1980; 3: 435.
- 2.Vogel, G. Tuchweber, B., et al.: Protection by silybin aga inst. Amanita Phalloides intoxication in Beagles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984; 73: 355.

3. Machicao, F. Sonnenbichler, J.: Mechanism of the stimulation of RNA synthesis in rat liver nuclei by Silybin. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 1977; 358, 141.
4. Liehr, H. Rosenack, U. Seibold, H.: Zur inhibitorischen Wirkung von Silybin-hemisuccinat auf die galaktosamin hepatitis der ratte. Untersuchungen zum. RES-stimulierenden und antiendotoxischen effekt von Silybin. in: Der Toxisch-metabolische Leberschaden. Hrsg. F. De Ritis, G. Csomos, R Braatz. Hans. Verl.-Kontor, Lübeck 1981; s. 17.
5. Sonnenbichler, J. Zetl, I.: Untersuchungen zum wirkungsmechanism von Silybinin, V. Einflub von Silybinin auf die synthesis ribosomalar RNA, m RNA und-RNA in rattenlebern in vivo. Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 1984; 365, 555.
6. Magliulo, E. Carosi, P.G. Minoli, L. Gorini, S.: Studies on the regenerative capacity in rats subjected to partial hepatectomy and treated with Silymarin. Arzneim-Forsch 1973; 23-161.
7. Hikino, H. Riso, Y. et al.: Antihepatotoxic actions of Flavonolignans from Silybum Marianum fruits. Planta Medica, 1984; 284.
8. Magliulo, E. Carosi, P.G. Scevola, D.: Investigations on the actions of Silybin on regenerating rat liver. Arzneim-Forsch. 1979; 29. 1012.